

细菌致病机制

分子与细胞水平研究

Bacterial Pathogenesis

Molecular and Cellular Mechanisms

[法] Camille Locht Michel Simonet 主编

● 刘永生 译



中国农业科学技术出版社

细菌致病机制

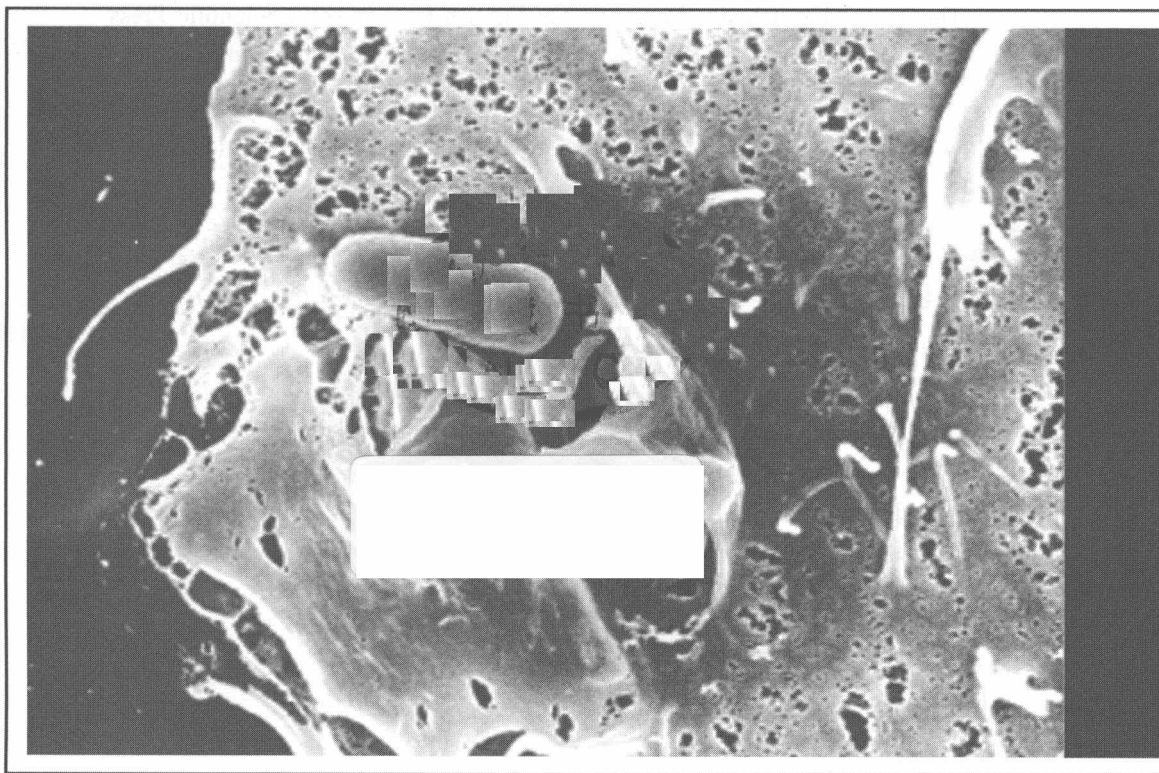
分子与细胞水平研究

Bacterial Pathogenesis

Molecular and Cellular Mechanisms

[法] Camille Locht Michel Simonet 主编

● 刘永生 译



中国农业科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

细菌致病机制: 分子与细胞水平研究 / (法) 罗切特 (Locht, C.), (法) 西莫内 (Simonet, M.) 主编; 刘永生译. —北京: 中国农业科学技术出版社, 2015. 12
ISBN 978-7-5116-2355-3

I. ①细… II. ①罗…②西…③刘… III. ①动物细菌病-研究 IV. ①S855.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 264508 号

版权声明

Bacterial Pathogenesis: Molecular and Cellular Mechanisms by Camille Locht and Michel Simonet

Copyright © 2012 by Camille Locht and Michel Simonet published by Caister Academic Press, Norfolk, UK

Simplified Chinese Translation Copyright © 2015 by China Agricultural Science and Technology Press

All Rights Reserved

The Translation Obtains Permission to Publish from Horizon Scientific Press

《细菌致病机制: 分子与细胞水平研究》的翻译版获得 Horizon Scientific Press 许可出版

责任编辑 崔改泵

责任校对 马广洋

出版者 中国农业科学技术出版社

北京市中关村南大街 12 号 邮编: 100081

电 话 (010) 82109194 (编辑室) (010) 82109702 (发行部)
(010) 82109709 (读者服务部)

传 真 (010) 82106650

网 址 <http://www.castp.cn>

经销者 各地新华书店

印刷者 北京富泰印刷有限责任公司

开 本 787 mm × 1 092 mm 1/16

印 张 29 彩页 2

字 数 670 千字

版 次 2015 年 12 月第 1 版 2015 年 12 月第 1 次印刷

定 价 98.00 元

中国农业科学院兰州兽医研究所 (LVRI)

家畜疫病病原生物学国家重点实验室 (SKL) 资助出版

中国农业科学院科技创新工程

《细菌致病机制：分子与细胞水平研究》 翻译人员

译者：刘永生

审校：刘永生 张 杰

主译单位：中国农业科学院兰州兽医研究所

原著作者

Joseph E. Alouf Domaine de la Ronce Ville d'Avray France joseph. alouf@ wanadoo. fr	Olivia L. Champion School of Biosciences University of Exeter Exeter, Devon UK O. L. Champion@ exeter. ac. uk
Edward N. Baker School of Biological Sciences and Maurice Wilkins Centre for Molecular Biodiscovery Uni- versity of Auckland Auckland New Zealand en. baker@ auckland. ac. nz	Pascale Cossart Inserm U604 & INRA USC2020 Institut PasteurParisFrance pcossart@ pasteur. fr
Sophie de Bentzmann UPR CNRS 9027 – LISM Marseille France bentzman@ ifr88. cnrs – mrs. fr	Frank R. DeLeo Laboratory of Human Bacterial Pathogenesis Rocky Moun- tain Laboratories National Institute of Allergy and Infec- tious Diseases National Institutes of HealthHamilton, MTUSA fdeleo@ niaid. nih. gov
Christophe S. Bernard UPR CNRS 9027 – LISM MarseilleFrance cbernard@ ifr88. cnrs – mrs. fr	Teresa Frisan Department of Cell and Molecular Biology Karolinska In- stitutet Stockholm Sweden Teresa. Frisan@ ki. se
Marta Biedzka – Sarek Department of Chronic Disease Prevention Na- tional Institute for Health and Welfare Helsinki Finland biedzka@ gmail. com	Ana Rita Furtado CNRS URA2582Institut Pasteur ParisFrance anaritafurtado@ yahoo. com
Caroline Giraud UPR CNRS 9027 – LISM Marseille France cgiraud@ ifr88. cnrs – mrs. f	Scott D. Kobayashi Laboratory of Human Bacterial Pathogenesis Rocky Mountain Laboratories National Institute of Allergy and Infectious Diseases National Institutes of Health Hamilton, MT USA kobayashis@ niaid. nih. gov

Bacterial Pathogenesis: Molecular and Cellular Mechanisms

Lina Guerra Department of Cell and Molecular Biology Karo- linska Institutet Stockholm Sweden Lina. Guerra@ki.se	Frank Lafont CNRS UMR8204Inserm U1019 Institut Pasteur de Lille LilleFrance frank.lafont@pasteur-lille.fr
Riccardo Guidi Department of Cell and Molecular Biology Karolinska Institutet Stockholm Sweden Riccar- do.Guidi@ki.se	Duncan J. Maskell Department of Veterinary Medicine University of Cambridge CambridgeUK djm47@cam.ac.uk
John D. F. Hale Facility for Anti – infective Drug Development and InnovationMonash Institute of Pharmaceuti- cal Sciences Faculty of Pharmacy and Pharma- ceutical Sciences Monash UniversityParkville Melbourne, VIC Australia john.hale@monash.edu	Kevin Moreau CNRS UMR8204 Inserm U1019Institut Pasteur de Lille France km510@cam.ac.uk
Klaus Hantke IMIT Interfakultäres Institut für Mikrobiologie und In- fektionsmedizin Tübingen Universität Tübingen TübingenGermany klaus.hantke@mikro.bio.uni-tuebingen.de	Serge Mostowy Inserm U604 & INRA USC2020 Institut PasteurParisFrance smostowy@pasteur.fr
Hae Joo Kang School of Biological Sciences and Maurice Wilkins Centre for Molecular BiodiscoveryUni- versity of Auckland Auckland New Zealandh.kang@imperial.ac.uk	Gavin K. Paterson Department of Veterinary Medicine University of CambridgeCambridge UK gavin.paterson@hotmail.co.uk
Thomas Proft School of Medical Sciences and Maurice Wilkins Centre for Molecular BiodiscoveryUni- versity of Auckland Auckland New Zealandt.proft@auckland.ac.nz	Mikael Skurnik Department of Bacteriology and Immunology Haartman Institute University of HelsinkiHelsinki University Central Hospital Laboratory Diagnostics Helsinki Finland mikael.skurnik@helsinki.fi
Kevin M. Rigby Laboratory of Human Bacterial Pathogenesis- Rocky Mountain LaboratoriesNational Institute of Allergy and Infectious DiseasesNational Insti- tutes of Health Hamilton, MT USArigbyk@niaid.nih.gov	Jennifer Spagnolo UPR CNRS 9027 – LISM MarseilleFrance jspagnolo@ifr88.cnrs-mrs.fr



Joseph W. St. Geme, III Department of PediatricsDuke University Medi- cal CenterDurham, NC USA j. stgeme@ duke. edu	Agathe Subtil CNRS URA 2582 Institut PasteurParisFrance agathe. subtil@ pasteur. fr
Amanda J. Sheets Department of Pediatrics Duke University Medical Center Durham, NC USA amanda_ sheets@ med. unc. edu	Richard W. Titball School of BiosciencesUniversity of Exeter Exeter, Devon UK R. W. Titball@ exeter. ac. uk
	Raphael H. Valdivia Department of Molecular Genetics and Microbiology and Center for Microbial PathogenesisDuke University Medical Center Durham, NC USA valdi001@ mc. duke. edu

其他相关专著

Small DNA Tumor Viruses	2012
Extremophiles: Microbiology and Biotechnology	2012
<i>Bacillus</i> : Cellular and Molecular Biology	2012
Microbial Biofilms: Current Research and Applications	2012
Bacterial Glycomics: Current Research, Technology and Applications	2012
Non – coding RNAs and Epigenetic Regulation of Gene Expression	2012
<i>Brucella</i> : Molecular Microbiology and Genomics	2012
Molecular Virology and Control of Flaviviruses	2012
Bacterial Pathogenesis: Molecular and Cellular Mechanisms	2012
<i>Bunyaviridae</i> : Molecular and Cellular Biology	2011
Emerging Trends in Antibacterial Discovery: Answering the Call to Arms	2011
Epigenetics: A Reference Manual	2011
Metagenomics: Current Innovations and Future Trends	2011
Nitrogen Cycling in Bacteria: Molecular Analysis	2011
The Biology of Paramyxoviruses	2011
<i>Helicobacter pylori</i>	2011
Microbial Bioremediation of Non – metals: Current Research	2011
Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria: Current Progress in Advanced Research	2011
Viruses and Interferon: Current Research	2011
Essentials of Veterinary Parasitology	2011
Hepatitis C: Antiviral Drug Discovery and Development	2011
<i>Streptomyces</i> : Molecular Biology and Biotechnology	2011
Alpha herpesviruses: Molecular Virology	2011
Recent Advances in Plant Virology	2011
Vaccine Design: Innovative Approaches and Novel Strategies	2011
<i>Salmonella</i> : From Genome to Function	2011
PCR Troubleshooting and Optimization: The Essential Guide	2011
Insect Virology	2010

Bacterial Pathogenesis: Molecular and Cellular Mechanisms

EnvironmentalMicrobiology: Current Technology and Water Applications	2011
Sensory Mechanisms inBacteria: Molecular Aspects of Signal Recognition	2010
Bifidobacteria: Genomics and Molecular Aspects	2010
Molecular Phylogeny of Microorganisms	2010
Nanotechnology in Water Treatment Applications	2010
Iron Uptake and Homeostasis in Microorganisms	2010
Caliciviruses: Molecular and Cellular Virology	2010
Epstein – BarrVirus: Latency and Transformation	2010
Anaerobic ParasiticProtozoa: Genomics and Molecular Biology	2010
Lent viruses and Macrophages: Molecular and Cellular Interactions	2010
Microbial Population Genetics	2010
<i>Borrelia</i> : Molecular and Cellular Biology	2010
Influenza: Molecular Virology	2010

序 言

Camille Locht and Michel Simonet

卫生条件的改善、各种疫苗和抗菌药物的应用使传染病的发病率大幅度降低，这也是20世纪所取得最大的公共卫生成就。尽管取得了上述成就，在全球范围内，传染病仍然排在死亡原因的第二位，传染病导致的死亡占全球死亡总数的25%左右，即每年可导致14 000 000人死亡，平均每2秒钟就可导致1人死亡。下面是一些细菌病致死的范例，结核病每年导致大约2 000 000人死亡，百日咳和伤寒每年可分别导致约300 000和200 000人死亡。在过去40年中不断出现新的传染病，当时也并没认识到所发现致病菌的致病性，这其中最著名的实例是幽门螺杆菌导致胃十二指肠球部溃疡。在20世纪80年代初期，澳大利亚医师罗宾·沃伦和巴里·马歇尔开创性地发现了幽门螺杆菌可导致胃十二指肠球部溃疡，在这之前人们并没有想到幽门螺杆菌具有致病性，罗宾·沃伦和巴里·马歇尔也因此获得2005年度的诺贝尔生理学 and 医学奖。要将一种特定的疾病归因于一种新发现的微生物，就要求潜在的传染性因子符合罗伯特·科赫制定的规则。利用这一规则建立了炭疽和结核的病原学，该规则被称为（亨勒）柯赫法则，柯赫法则包含下述内容。

- (1) 该微生物必须与相关疾病及其特征性病变有必然联系；
- (2) 能够从患病的宿主中将该微生物分离出来并且可以培养；
- (3) 该微生物的纯培养物接种到健康、易感宿主中能够导致相同的疾病再现；
- (4) 从实验感染宿主中可以再次分离到该微生物。

如果当时已经研制出抗菌剂，科赫应当增加当病原体从宿主体中清除后疾病也相应得到治愈的附加标准。我们如今已证实，一些病原体并不能满足所有的科赫法则。

自20世纪70年代开始，随着分子生物学和遗传操作技术的发展，科学家们对致病菌的毒力特征从分子和细胞机制方面进行了大量研究。柯赫法则制定后100年左右，被称为“分子微生物致病机理之父”的斯坦利伐尔柯，提出致病菌的毒力基因应符合下述实验标准。

- (1) 致病菌的属或种范围内应具有毒力或者致病性基因；
- (2) 致病基因的失活应与细菌毒力减弱或者致病性下降相关；
- (3) 突变的致病基因经回复突变后或者经等位基因替换后应能恢复细菌的致病性；
- (4) 在感染过程中，致病菌的致病基因应能够表达。

除了认知世界的目的，为什么定义细菌的致病性或者毒力因子具有重要意义呢？

在细菌对抗生素不断产生抗性的当今世界，对致病菌感染宿主机制的理解有助于研

究对抗致病菌的方法和途径：抑制必要的致病基因簇有可能降低感染的概率或者终止感染过程。例如，已经证明百日咳博德特氏菌的丝状血凝素、百日咳毒素和黏附素对于百日咳的发展是至关重要的，他们都是百日咳杆菌的保护性抗原，利用这些保护性抗原成功地研制出幼儿的百日咳杆菌无细胞疫苗，并替代了热灭活的百日咳全细胞疫苗，从而可大幅度减少百日咳全细胞疫苗的副作用。另一个实例是细菌的Ⅲ型分泌系统，许多致病菌利用Ⅲ型分泌系统将毒性效应物注入到宿主细胞的细胞质，如通过化学物质将其Ⅲ型分泌系统阻断，可使这些病原菌失去致病性，并可由宿主的免疫系统将其清除。通过鉴定细菌致病基因簇也有助于传染病的诊断，特别是对于那些生长缓慢、难以培养或未培养细菌所引起的疾病：通过聚合酶链式反应（PCR）等分子诊断技术可实现临床样本的快速诊断，医务人员从而可以及早启动特定的治疗方案，如果有必要，也可迅速隔离病人以避免疾病传播。与此类似，大型食品零售商分发易腐食品面临的主要挑战是病原检测，传统的先分离培养、然后再鉴定病原微生物的方法比较费时费力，病原分子检测技术可有效解决这一问题。

Horizon 科学出版社邀请我们编著《细菌致病机制：分子与细胞水平研究》一书，该书不是简单地将不同的病原体依次详细介绍再编辑而成，该书的特色是根据细菌感染过程的不同阶段，由相关专家将《细菌致病机制：分子与细胞水平研究》一书编为5个部分，每一部分包含2~4章的内容。该书包含下述5个部分：①细菌致病机制的研究途径；②细菌与宿主细胞表面和胞外基质的黏附作用；③细菌毒素对宿主的毒性；④细菌入侵细胞；⑤细菌对宿主防御系统的免疫逃避机制。这本书是由来自三大洲和8个不同国家的优秀科学家们共同撰写的，他们将细菌研究领域与致病机制有关的最新研究进展呈现给从事相关研究的学生、科学家和临床医生。因此，我们希望这本书能适用于所有对细菌致病机制感兴趣的人们，并在此对本书所有作者致以最崇高的敬意。

目 录

第一部分 细菌致病机制的研究途径

第1章 研究细菌致病机制的动物模型	3
摘 要	3
前 言	4
1.1 哺乳动物感染模型	4
1.2 非哺乳类脊椎动物感染模型：斑马鱼	10
1.3 脊椎动物感染模型：秀丽隐杆线虫和其他线虫	14
1.4 大蜡螟（和其他昆虫的幼虫）	19
1.5 果 蝇	22
1.6 植物感染模型	25
1.7 细胞感染模型	27
参考文献	30
第2章 鉴定细菌致病基因的策略	47
摘 要	47
前 言	48
2.1 利用突变的方法鉴定细菌的毒力基因	48
2.2 通过在宿主中选择性表达鉴定细菌的毒力基因	51
2.3 依据功能鉴定效应蛋白的途径	55
2.4 通过比较基因组学鉴别毒力因子	56
结 论	57
参考文献	58
第3章 细菌致病有关的基因决定簇	61
摘 要	61
3.1 细菌的致病性及细菌—宿主的相互作用	62
3.2 编码细菌致病相关基因簇的大的基因座	63
结 论	75
参考文献	75

第二部分 细菌与宿主细胞表面和胞外基质的黏附作用

第4章 菌毛黏附素：“stalk”上的黏附分子	85
摘 要	85
前 言	88
4.1 革兰氏阴性菌菌毛	88
4.2 革兰氏阳性菌菌毛	99
结 论	106
参考文献	107
第5章 非菌毛黏附素	119
摘 要	119
5.1 细菌黏附至宿主组织	120
5.2 革兰氏阴性菌的非菌毛黏附素	120
5.3 革兰氏阳性菌的非菌毛黏附素	133
结 论	140
参考文献	141
第6章 生物被膜：微生物群体的秘密故事	155
摘 要	155
前 言	156
6.1 生物被膜的“发育”过程及其特定的遗传程序	157
6.2 参与生物被膜形成的分子	160
6.3 革兰氏阳性菌的菌毛	168
6.4 细菌分泌的因子	171
6.5 生物被膜的多样性	175
6.6 生物被膜：抵抗侵袭的屏障	178
6.7 生物社会学	182
结 论	184
致 谢	184
参考文献	184

第三部分 细菌毒素对宿主的毒性

第7章 损害细胞膜的毒素：实例及其分子特征	205
摘 要	205
前 言	206
背 景	206
7.1 膜损伤毒素的功能分类	207



7.2 穿孔毒素的分类和分子特征	208
7.3 革兰氏阳性菌分泌的溶细胞毒素	209
7.4 革兰氏阴性细菌的穿孔毒素家族	213
7.5 穿孔毒素与其他溶细胞毒素的膜损伤对生物学和药理学的作用	213
结 论	214
参考文献	214
第8章 作用细胞内靶标的毒素——是敌人还是朋友?	219
摘 要	219
前 言	220
8.1 毒素受体和 A-B 毒素的概念	221
8.2 毒素的内化	224
8.3 毒素在细菌致病机制中的作用	227
8.4 细菌毒素的有益作用	238
结 论	240
致 谢	240
参考文献	240

第四部分 细菌入侵细胞

第9章 细菌进入宿主细胞的机制	249
摘 要	249
前 言	250
9.1 拉链机制	250
9.2 触发机制	251
9.3 参与细菌入侵的内吞作用机制	252
9.4 自噬：信息和观点	259
致 谢	259
参考文献	260
第10章 细菌在囊泡中的生活周期	267
摘 要	267
前 言	268
10.1 细胞内的区室及膜转运的调控	269
10.2 细菌适应囊泡内生活	273
10.3 细菌与宿主的相互作用	276
10.4 细菌与宿主细胞骨架的相互作用	278
10.5 感应环境	279
10.6 囊泡并非是一个安全的庇护所：限制细胞凋亡和细胞免疫的其他 机制	280

10.7 细菌从囊泡中逃逸·····	282
结 论·····	282
参考文献·····	283
第 11 章 细菌在细胞质中的生活周期 ·····	289
摘 要·····	289
11.1 逃离囊泡·····	290
11.2 细菌可利用宿主的肌动蛋白在细胞内和细胞间运动·····	292
11.3 可干扰基于肌动蛋白细菌运动的细胞骨架成分：微管和隔膜蛋白·····	296
11.4 细菌在细胞质中的复制·····	296
11.5 细菌与宿主防御系统的相互作用·····	297
11.6 细菌感染过程中的细胞应答·····	299
结 论·····	301
参考文献·····	302

第五部分 细菌对宿主防御系统的免疫逃避机制

第 12 章 细菌对宿主营养物质的利用：以铁离子的利用为例 ·····	313
摘 要·····	313
前 言·····	314
12.1 嗜铁素 (Siderphores) ——小分子分泌铁载体·····	314
12.2 大肠杆菌的铁载体转运系统·····	318
12.3 致病菌的铁运输系统·····	319
12.4 转铁蛋白和乳铁蛋白·····	322
12.5 血红素和血红素蛋白利用系统·····	323
12.6 其他铁转运体·····	328
12.7 铁元素的输出·····	330
12.8 铁元素摄取的调控·····	330
12.9 双组分组氨酸激酶反应调节因子·····	332
12.10 宿主保留铁的策略·····	332
结 论·····	334
致 谢·····	335
参考文献·····	335
第 13 章 细菌逃避补体系统 ·····	343
摘 要·····	343
13.1 血清杀菌活性——补体系统概述·····	344
13.2 补体系统的调节·····	347
13.3 补体系统的功能·····	351
13.4 细菌逃避补体的机制·····	351



13.5 补体衍生的趋化因子形成和功能的干扰·····	356
结 论·····	356
参考文献·····	356
第 14 章 细菌对抗菌肽的抗性 ·····	367
摘 要·····	367
前 言·····	368
14.1 对抗菌肽的抗性·····	369
14.2 细菌如何抵抗宿主防御肽·····	370
结 论·····	375
参考文献·····	375
第 15 章 细菌诱导宿主细胞死亡 ·····	381
摘 要·····	381
前 言·····	382
15.1 细菌与宿主细胞死亡·····	385
15.2 非免疫细胞的凋亡·····	392
15.3 中性粒细胞与宿主的天然防御·····	405
结 论·····	407
致 谢·····	408
参考文献·····	408