

Bacterial Virulence

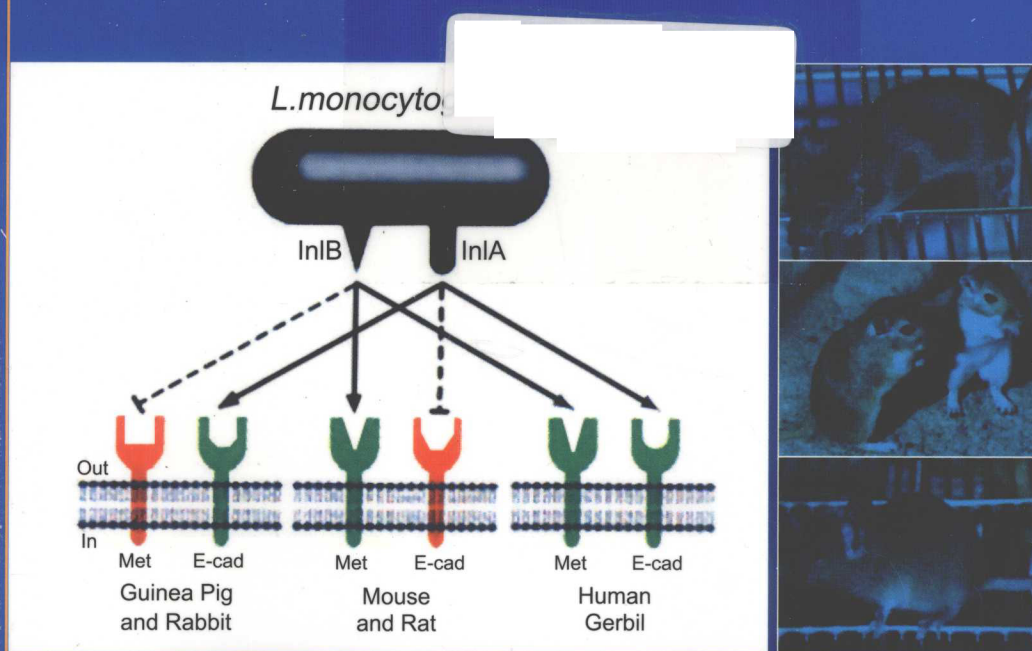
Basic Principles,
Models and Global Approaches

细菌毒力

原理、模型与整体研究方法

[法] P.桑索内蒂 主编

刘玉庆 等译



化学工业出版社



Bacterial Virulence

Basic Principles,
Models and Global Approaches

细菌毒力

原理、模型与整体研究方法

[法] P.桑索内蒂 主编

刘玉庆 等译



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书由全球细菌的致病机理研究领域最优秀的专家编写。介绍了病原体的遗传特征和一线防御细胞抗菌策略的最新研究进展,描述身体主要防御屏障破裂、定植-入侵和炎性损伤的范例,并进行了开放性讨论:即共生菌群的耐受机制、致耐受性信号的破裂如何参与疾病,以及病原体种属特异性的分子基础。本书内容前沿,适用于医学、微生物学、抗生素研发、畜牧兽医等领域相关研究人员。

图书在版编目(CIP)数据

细菌毒力/[法]桑索内蒂(Sansonetti, P.)主编;
刘玉庆等译. —北京:化学工业出版社, 2013.5
书名原文: Bacterial Virulence Basic Principles, Models
and Global Approaches
ISBN 978-7-122-16297-7

I. ①细… II. ①桑…②刘… III. ①细菌-研究
②病毒-研究 IV. ①Q939

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第006944号

Bacterial Virulence Basic Principles, Models and Global Approaches/by Philippe Sansonetti
ISBN 978-3-527-32326-5

Copyright© 2010 by Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA. All rights reserved.

Authorized translation from the English language edition published by Wiley-VCH Verlag
GmbH&Co. KGaA.

本书中文简体字版由 Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA 授权化学工业出版社独家出版发行。

未经许可,不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分,违者必究。

北京市版权局著作权合同登记号:01-2012-8691

责任编辑:杨燕玲 孟 嘉
责任校对:宋 夏

文字编辑:张春娥
装帧设计:史利平

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印 装:北京云浩印刷有限责任公司

787mm×1092mm 1/16 印张15¼ 彩插2 字数379千字 2013年7月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686)

售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:98.00元

版权所有 违者必究

翻译人员名单

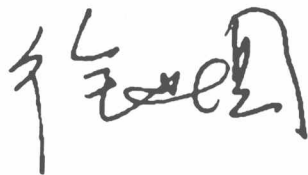
刘玉庆 齐 静 骆延波 颜世敢 白 华 胡 明
李璐璐 邹 明 黄保华 朱小玲 吴聪明 汪 洋
孟 静 杨月莲 李玉保 李靖冉 牛卫卫 贾纪美
魏甜甜

译序

我们这个世界不能没有细菌。没有细菌，人类就没法生存。能够引起人类发病的细菌数量很少。但这些数目很少的病原菌，却得到了人类最多的关注。因为它们能够引起影响人类健康和生命的传染病，包括鼠疫、霍乱等经典传染病，以及近年来出现的肠产志贺毒素的黏附性大肠杆菌 0104:H4、携带 NDM-1 基因的超级耐药细菌的感染等。因此，研究细菌是如何引起人类疾病的，是细菌学界重要和永远的课题。

巴斯德是微生物学的鼻祖，在狂犬病、鸡霍乱、炭疽病、蚕病等的科学研究和预防控制方面取得了举世瞩目的成就，引领了微生物学的建立和发展。巴斯德研究所因他而命名。本书原主编 Sansonetti 教授是现今巴斯德研究所有代表性的、在全球享有盛誉的细菌学家，在志贺菌、致泻性大肠杆菌等的三型分泌系统等研究方面取得了开创性的成果。Sansonetti 教授对细菌和细菌的致病机理有着独特的见解。他领衔编写的这本著作，涉及到细菌致病机理的最前沿、最值得探索的领域和热点课题，包括病原菌遗传学组成特点、侵染脑膜的机制、细菌宿主细胞相互作用、细胞组织和器官水平的感染研究、引起社区感染的病原菌、肠道微生态、从炎症到癌症、细菌感染的物种特异性等。对从事细菌性传染病防治（包括食源性病原菌）的医护人员、研究人员、预防控制人员，都能够更新知识、开拓视野、有益工作，值得一读。

刘玉庆研究员等希望通过他们的劳动，推动我国医学细菌学的发展，值得赞赏。



徐建国

中国工程院院士

中国疾病预防控制中心传染病预防控制所所长

PREFACE

前言

微生物的毒力研究是一个快速发展的领域。在过去几年中,从分子遗传学到细胞生物学和信号传递,从基因组学到体外和体内感染过程的动态影像,从免疫学到炎症和癌症,这些生命科学的概念和技术一一应用,更好、更详细地破译了感染机制。单册书可能无法涵盖这些惊人的进步,其中包括微生物效应器接触细胞靶位引发信号的亚细胞解剖结构,以及在组织和器官感染这种整体背景下微生物-细胞信息交流的超细胞整合。这种细胞微生物学向组织微生物学的转变,可能是我们所在学科近期最引人注目的趋势之一。而改进的感染动物模型,包括转基因和 KO 小鼠,与双光子显微镜等实时成像方法结合使这种转变成为可能。组织微生物学,仅其目前的发展,就已创造了微生物学家和免疫学家之间的合作非常肥沃的土壤。通过合作开始破译在病原体侵袭时宿主先天防御机制,尤其是宿主如何辨别共生微生物和真实病原体,从而启动适应病原体威胁级别的炎症反应。进而从分子和细胞水平分析病原体和适应性免疫反应之间的相互干扰机制。基于宿主体内的关键解剖屏障,有计划地研究何种感受机制能从共生微生物中分辨出病原体,引起体液和细胞的炎症反应,消除感染的病原体?尽管这可能付出组织显著损伤和屏障致命破裂的代价。病原体自身能调节这一反应,从而更好地定植和入侵这一屏障,进而入侵宿主。致病微生物的这种阴阳策略反映了真核界和原核界之间的长期共进化,微生物基因组中识别到的致病基因和毒力岛,反映了这些病原体在宿主选择压力下的进化构造。从它们的共生祖先进化到病原体是达尔文的理论的另一个例证。

本书汇集了在细菌的致病机理研究领域最好的专家来阐述以上观点。在介绍病原体的遗传特征和一线防御细胞——中性粒细胞抗菌策略的新进展后,继续描述机体主要防御屏障破裂、定植-入侵和炎性损伤的范例。这些范例综合阐明了急性和慢性感染模式下细胞微生物学、组织微生物学和免疫病理学,后者可能如幽门螺旋菌感染胃一样进而导致癌症。希望从这个角度可以提供是一个非常动态的观点来观察感染性疾病的过程。最后一部分应视为一个开放性讨论,包括两个新的发展,即对我们的共生菌群的耐受机制的理解、致耐受性信号的破裂如何参与疾病,以及病原体种属特异性的分子基础,这些颠覆性的概念对于新发传染病极为重要,将越来越多地成为感染研究的一部分。

P. J. Sansonetti

巴黎 2009 年 12 月

原著编写人员名单

Moshe Baruch

The Hebrew University-Hadassah
Medical School
Institute of Microbiology
Jerusalem 91120
Israel

Ilia Belotserkovsky

The Hebrew University-Hadassah
Medical School
Institute of Microbiology
Jerusalem 91120
Israel

Stéphane Bonacorsi

Université Paris Diderot
Equipe d'accueil
EA3105, Paris
France

Sandrine Bourdoulous

Université Paris Descartes
Institut Cochin
Département de Biologie Cellulaire
INSERM
Unité 567
CNRS
UMR8104, Paris
France

Carmen Buchrieser

Institut Pasteur
UP Biologie des Bactéries
Intracellulaires
Department Genomes and Genetics
25, rue du Dr. Roux
75724 Paris Cedex 15
France

Etienne Carbonnelle

Université Paris Descartes
INSERM U570
156 rue de Vaugirard
75015 Paris
France

Catherine Chaput

Max-Planck Institute for Infection
Biology
Department of Cellular Microbiology
Charitéplatz 1
Berlin, 10 117
Germany

Tsutomu Chiba

Kyoto University
Department of Gastroenterology and
Hepatology
Graduate School of Medicine
Kwahara-cho 54
Shogoin, Sakyo
Kyoto 606-8507
Japan

Fabrice Chrétien

Université Paris 12 Val-de-Marne
INSERM
Unité 955
Département de Pathologie
hôpital Henri Mondor
APHP, Créteil
94000, Paris
France

Pascale Cossart

Institut Pasteur
Unité des Interactions
Bactéries-Cellules
INSERM U604
25 Rue du Docteur Roux
75724 Paris cedex 15
France

Olivier Disson

Institut Pasteur
Groupe "Microorganismes et Barrières
de l'hôte"
INSERM Avenir U604
25 Rue du Docteur Roux
75724 Paris cedex 15
France

Ulrich Dobrindt

Universität Würzburg
Institut für Molekulare
Infektionsbiologie
Röntgenring 11
97070 Würzburg
Germany

Jost Enninga

Institut Pasteur
Groupe 'Dynamique des interactions
hôte-pathogène'
25 rue du Dr. Roux
75724 Paris Cedex 15
France

Jörg Hacker

Robert Koch-Institut
Am Nordufer 20
13353 Berlin
Germany

Emanuel Hanski

The Hebrew University-Hadassah
Medical School
Institute of Microbiology
Jerusalem 91120
Israel

Sophie Helaine

Imperial College London
Department of Microbiology
CMMI
Flowers Building
Armstrong Road
London SW7 2AZ
UK

Birgitta Henriques-Normark

Swedish Institute for Infectious
Disease Control
Department of Bacteriology
SE 171 82, Solna
Sweden
Department of Microbiology, Tumur
Biology and Cell Biology
Karolinska Institutet
SE 171 77, Stockholm
Sweden

Dagmar Heuer

Max Planck Institute for Infection
Biology
Department of Molecular Biology
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Germany

David W. Holden

Imperial College London
Department of Microbiology
CMMI
Flowers Building
Armstrong Road
London SW7 2AZ
UK

Olivier Join-Lambert

Université Paris Descartes
INSERM U570
156 rue de Vaugirard
75015 Paris
France

Marc Lecuit

Institut Pasteur
Groupe "Microorganismes et Barrières
de l'hôte"
INSERM Avenir U604
CNR Listeria
25 Rue du Docteur Roux
75724 Paris cedex 15

Université Paris-Descartes
Hôpital Necker-Enfants malades
75015 Paris
France

Hiroyuki Marusawa

Kyoto University
Department of Gastroenterology and
Hepatology
Graduate School of Medicine
Kwahara-cho 54
Shogoin, Sakyo
Kyoto 606-8507
Japan

Keira Melican

Karolinska Institutet
Department of Neuroscience
Retzius väg 8
17177 Stockholm
Sweden

Thomas F. Meyer

Max Planck Institute for Infection
Biology
Department of Molecular Biology
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Germany

Inbal Mishalian

The Hebrew University-Hadassah
Medical School
Institute of Microbiology
Jerusalem 91120
Israel

Xavier Nassif

Université Paris Descartes
INSERM U570
156 rue de Vaugirard
75015 Paris
France

Lesley A. Ogilvie

Max Planck Institute for Infection
Biology
Department of Molecular Biology
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Germany

Merav Persky

The Hebrew University-Hadassah
Medical School
Institute of Microbiology
Jerusalem 91120
Israel

Claire Poyart

Université Paris Descartes
Institut Cochin
Département de Maladies Infectieuses
INSERM
Unité 567
CNRS
UMR8104, Paris
France

Miriam Ravins

The Hebrew University-Hadassah
Medical School
Institute of Microbiology
Jerusalem 91120
Israel

Agneta Richter-Dahlfors

Karolinska Institutet
Department of Neuroscience
Retzius väg 8
17177 Stockholm
Sweden

Philippe J. Sansonetti

Institut Pasteur
Unité de Pathogénie Microbienne
Moléculaire
INSERM U786
28 Rue du Docteur Roux
75724 Paris cedex 15
France

Pamela Schnupp

Institut Pasteur
Unité de Pathogénie Microbienne
Moléculaire
INSERM U786
28 Rue du Docteur Roux
75724 Paris cedex 15
France

Norihiko Watanabe

Kyoto University
Department of Gastroenterology and
Hepatology
Graduate School of Medicine
Kawahara-cho 54
Shogoin, Sakyo
Kyoto 606-8507
Japan

Gernot Sellge

Institut Pasteur
Unité de Pathogénie Microbienne
Moléculaire
INSERM U786
28 Rue du Docteur Roux
75724 Paris cedex 15
France

Hiroshi Seno

Kyoto University
Department of Gastroenterology and
Hepatology
Graduate School of Medicine
Kawahara-cho 54
Shogoin, Sakyo
Kyoto 606-8507
Japan

Jessica A. Thompson

Imperial College London
Department of Microbiology
CMMI
Flowers Building
Armstrong Road
London SW7 2AZ
UK

Regis Tournebise

Institut Pasteur
Unité 'Pathogénie microbienne
moléculaire'
28 rue du Dr. Roux
75724 Paris Cedex 15
France
Institut Pasteur
Unité INSERM U786
28 rue du Dr Roux
75724 Paris Cedex 15
France

Arturo Zychlinsky

Max-Planck Institute for Infection
Biology
Department of Cellular Microbiology
Campus Charité Mitte
Schumannstraße 21/22
Berlin, 10117
Germany

基本原理

1

1 病原菌是怎样形成的?	3
1.1 引言	3
1.2 灵活基因库的组成	4
1.3 基因组动力学机制	5
1.4 以大肠杆菌为模型展示细菌的基因组优化	5
1.5 感染过程中基因组的可塑性	7
1.6 结论	7
2 中性粒细胞的抗菌机制	13
2.1 引言	13
2.2 募集到感染部位	14
2.3 吞噬作用	16
2.4 分泌囊泡的胞吐作用和去颗粒作用	17
2.5 中性粒细胞胞外陷阱	19
2.6 中性粒细胞功能缺陷	19
2.7 结论	21
3 幽门螺杆菌感染——炎症到癌症的路径	23
3.1 引言	23
3.2 幽门螺杆菌诱导胃癌发生的途径	23

模型

33

4 A群链球菌和金黄色葡萄球菌引起的皮肤及软组织感染中宿主-病原体的关系	35
4.1 引言	35
4.2 阳离子抗菌肽对A群链球菌和金黄色葡萄球菌皮肤感染的抗菌机制和细菌的抗药机制	36
4.3 白细胞和皮肤A群链球菌和金黄色葡萄球菌感染	37
4.4 结论	45
5 败血性胞外病原菌侵染脑膜的机制：以脑膜炎球菌、无乳链球菌和大肠杆菌为例	54
5.1 引言	54

5.2	细菌通过中枢神经系统的脉管系统迁移	55
5.3	新生儿脑膜炎	60
5.4	脑膜炎	64
6	社区获得性肺炎的两个重要病原菌：肺炎链球菌和军团菌	79
6.1	背景	79
6.2	肺炎链球菌：一个毁灭性的病原体，同时也是一个常见的上呼吸道 定植菌	81
6.3	嗜肺军团菌——环境存在菌，同时也造成严重散发性和流行性肺炎 ...	89
6.4	结论	96
7	沙门菌-鼠交互作用：一个研究细菌感染的通用模型	104
7.1	引言	104
7.2	致病基因的鉴定	106
7.3	在体内分析基因功能	108
7.4	深入分析在宿主组织内细胞间的相互作用	113
7.5	展望	115
8	衣原体：从分子水平洞察治疗的新发现	123
8.1	引言	123
8.2	衣原体：一种研究胞内宿主-病原体间相互关系的模型	124
8.3	一种调查感染期间宿主细胞因子作用的整体方法	129
8.4	我们期望从整体化的 RNA 干扰 (RNAi) 方法得到什么信息?	133
8.5	展望	134

细菌毒力的整体研究方法

145

9	肠道菌群及其对内稳态的贡献	147
9.1	引言	147
9.2	胃肠道菌群的特征	147
9.3	肠道菌群和宿主的共生关系	152
9.4	结论	156
10	肠道屏障的解剖学和肠道内稳态建立	161
10.1	引言	161
10.2	肠道屏障的解剖学、生理学和免疫学特性	161
10.3	通过对菌群感知、发信号和响应建立共生关系和肠道内稳态	173
10.4	结论	179
11	通过动态影像技术在细胞、组织和器官水平探索感染过程	187
11.1	宿主-病原体相互作用的成像简介	187
11.2	感染的影像学	189
11.3	临床意义	197
11.4	未来的技术发展	198
12	细菌感染的物种特异性问题，如何通过试验来研究?	206

12.1	引言	206
12.2	分子方面的物种特异性	207
12.3	用离体的人体组织使细菌侵染模型化	207
12.4	体内建模和相关的动物模型的探索	208
12.5	在体内建模关注的焦点是病原体，而不是宿主	209
12.6	体内建模：使用异体移植制造“人化”动物模型	210
12.7	人传染病免种属特异性和“人化”动物模型的遗传操作	211
12.8	李斯特菌作为肠道和母-胎感染模型	212
12.9	化脓性链球菌感染：从定植宿主上皮屏障到全身性感染	218
12.10	脑膜炎奈瑟菌和脑脊髓膜炎	221
12.11	结语	223
	缩略语对照表	230

An abstract graphic design featuring several overlapping circles and a curved line. The circles are in various shades of gray, some with diagonal hatching. A curved line with hatching arcs around the central text.

基本原理

1

病原菌是怎样形成的？

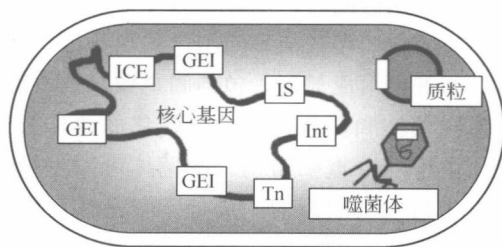
- ▶ 1.1 引言
- ▶ 1.2 灵活基因库的组成
- ▶ 1.3 基因组动力学机制
- ▶ 1.4 以大肠杆菌为模型展示细菌的基因组优化
- ▶ 1.5 感染过程中基因组的可塑性
- ▶ 1.6 结论

1.1 引言

几乎所有病原菌及其不同变种的完整基因组序列已公布于世。在不同属、种甚至在同一种的菌株之间，无论是基因组大小和内容上都存在着很大的差异。细菌的这种适应能力或者说多功能性直接与基因组大小有关^[1]。细菌的细胞内寄生生活促使基因组优化，例如，沙眼衣原体 (*Chlamydia trachomatis*) 和立克次体 (*Rickettsia prowazekii*) (基因组大小分别为 1.04Mb 和 1.11Mb)，它们生长在一个稳定而营养丰富的环境中，由于可以依赖于宿主，因此，细菌基因组中编码与之相关的典型特性和功能的遗传信息就缺失了。

所以，密切依赖宿主生活的细菌与那些兼性寄生的环境细菌相比，基因组要小得多，例如铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)，大小为 6.3Mb，因为这些生物必须生活在不同的和可变的生长条件中才能生存。

序列分析显示，致病微生物以及其他来源微生物的基因组可能包含不同数量的环形和线状染色体、染色体外的线形或环形的复制子以及它们不同的组合。引起霍乱的霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*)，其基因组包括两个染色体，它们都编码具有重要功能的基因产物^[2,3]。大部分的原核生物拥有单一的环形染色体，其包含的基因提供了细胞基本过程所必需的遗传信息，并且其自身是不可转移的。染色体上的基因排列特征是频繁成簇聚集，



质粒
细菌噬菌体
基因岛(Genomic islands,GEI)
整合和接合因子(Integrative and conjugative elements,ICE)
整合子(Integrons,Int)
(可接合的)转座子[(conjugative)transposons,Tn],
IS因子(IS elements,IS)

图 1.1 细菌基因组组成
核心基因组连同灵活的基因库中的各种元素

或者功能上相关基因紧密相连，位于染色体核心部位的基因显示出一个相对类似的 G+C 含量和特殊的密码子使用方式。亲缘关系较近的细菌，其基因组的组织结构是非常相似的^[4]。

然而，基因组核心部分的结构常常被其他 DNA 片段隔开，这些 DNA 片段与核心部分的 G+C 含量和密码子使用方式迥异，这种“灵活基因库”（flexible gene pool）由菌株特异性的遗传信息套件组成，主要是可移动遗传因子，如质粒、噬菌体、基因岛/毒力岛（genomic islands/pathogenicity island, GEI/PAI）、IS 因子和转座子（见图 1.1 和表 1.1）。这些基因提供额外的生物学特性，帮助提高微生物对特定环境的适应性，如对抗生素的抗性、有毒化合物及其他毒力因子的产生等^[5]。

表 1.1 基因组灵活的、可转移的附属遗传元件有助于基因组的可塑性

DNA 元素	大 小	特 性
毒力岛/基因岛	20~200kb	模块化、马赛克式镶嵌结构，从特定位点插入 tRNA
质粒	2~200kb	模块化、马赛克式镶嵌结构，有时可能有染色体插入，能转移转座子或 IS 元素
整合和接合因子	30~150kb	模块化结构，从特定位点插入 tRNA
噬菌体	40~100kb	经常从特定位点插入 tRNA
（接合）转座子	20~100kb	主要在革兰阳性菌中
（超级）整合子	约 100kb	主要在细菌中，许多基因盒缺少启动子
转座子	2.5~25kb	两翼是 IS 因子
插入序列	0.7~2.5kb	仅编码整合酶

1.2 灵活基因库的组成

IS 因子和转座子被认为是“跳跃基因”，因为它们经常改变在染色体上的位置。通常来说，转座子可分为三类：①插入序列（相对较小的可转移的遗传实体，一般只编码与其转移性有关的基因和短的末端反向重复序列）；②复合转座子（两端为插入序列）；③非复合转座子（缺乏末端的插入序列）。许多转座子携带耐药基因^[6]。

整合子也可以跳跃，同时可能携带抗药性和其他性质的决定因子。它们可被认为是一种天然的基因工程系统，因为它们是可装配平台，即这种 DNA 元件获得嵌入在外源基因盒的基因，并将它们转化为能正确表达的功能基因。最初被鉴定出来是因为它们在抗药性基因传播方面起着重要的作用。同时，已经发现了更大的整合子结构，被称为超整合子（superintegrons），进一步支持了它们在细菌基因组进化的价值。超整合子包括数百个附属基因，并构成许多细菌基因组中的重要组成部分，包括肠道致病菌（intestinal pathogens），如霍乱弧菌^[7]。

像噬菌体和质粒这样的可转移的遗传因子可以作为载体，横向传播遗传信息，因此在细菌进化中扮演着重要角色。噬菌体可以携带基因进而产生新的功能或是进一步修饰现有的基因而成为宿主基因组的一部分。噬菌体经常携带毒力基因，例如霍乱毒素决定子，该基因编码白喉毒素或志贺毒素。质粒是环状、可自我复制的 DNA 分子，它们是自主性的分子，并且作为细胞染色体外基因组存在。可转移因子的作用不仅是基因载体，也包括不同的可移动 DNA 因子之间持续不断的重组，例如在鼠伤寒沙门菌（*Salmonella enterica*）中，一个大的毒力质粒可携带几个毒力基因和两个 1 类整合子^[8]；再如肺炎克雷伯菌（*Klebsiella pneumoniae*）的多重抗药性质粒，它类似于肠杆菌的整合和接合因子，以及在鼠疫杆菌（*Yersinia pestis*）中发现的质粒^[9,10]。

基因岛（GEIs）是大的染色体片段，是灵活基因库的一部分，因为它们代表以前转移