肠道致病菌感染位点识别机制

杨斌, 蒋玲艳, 黄笛, 丁鹏, 刘斌, 王磊*

南开大学生命科学学院, 分子微生物学与技术教育部重点实验室, 天津 300071

* 联系人, E-mail: wanglei@nankai.edu.cn

收稿日期: 2019-07-30; 接受日期: 2019-08-12; 网络版发表日期: 2019-09-16

国家自然科学基金(批准号: 31530083, 31800125, 31800126)和天津市自然科学基金(批准号: 17JCQNJC09300)资助

摘要 肠道是病原菌定殖和感染的主要人体器官。肠道感染每年在世界范围内可造成150~250万人死亡, 居所有疾病的第三位。不同的肠道致病菌选择不同的肠道部位侵染、定殖, 其中小肠和大肠是病原菌在肠道内定殖和感染的最主要位点。在致病过程中, 肠道致病菌通过感受一系列环境信号(生物素、核酸、氧、短链脂肪酸、胆盐等)来精确识别其感染位点, 启动致病基因表达, 快速吸附或入侵肠上皮细胞, 进而导致疾病发生。本文简要综述两种最重要的致病菌(大肠致病菌——肠出血性大肠杆菌, 小肠致病菌——沙门氏菌)的感染位点识别机制。

关键词 肠道致病菌, 肠出血性大肠杆菌, 沙门氏菌, 感染位点, 识别机制

人体肠道会接触大量的病原菌, 是病原菌定殖和感染的主要人体器官^[1]。肠道致病菌主要通过污染的食物或水进入人体消化道, 并最终定殖于肠道内不同的特定位点(大肠或小肠)引起疾病^[2]。常见的大肠致病菌包括肠出血性大肠杆菌、肠产毒性大肠杆菌、志贺氏菌等; 常见的小肠致病菌包括: 鼠伤寒沙门氏菌、肠致病性大肠杆菌、霍乱弧菌等。肠道致病菌到达感染位点后, 需要在被激活表达的分泌系统、效应因子等的辅助下, 紧密吸附、定殖或侵入肠上皮细胞, 启动致病过程^[1,2]。目前, 研究肠道致病菌致病机理的关键在于解析肠道致病菌如何通过感受一系列环境信号, 识别其感染位点(大肠或小肠), 并在感染位点精确地启动致病性基因的表达, 从而快速吸附定殖到肠道上皮细胞。

1 肠出血性大肠杆菌特异性感染大肠的分子机制

肠出血性大肠杆菌(enterohemorrhagic *Escherichia coli*, EHEC)是最典型的人体大肠致病菌, 特异定殖人体大肠上皮细胞, 引起疾病。其中, 老人和小孩属于易感人群^[3]。EHEC感染具有暴发流行快、致死性强和抗生素治疗可加剧病情的危险性等特点, 这也使得其感染成为全球性的公共卫生问题之一^[4]。报道显示, 10~100个EHEC即可引起人体疾病。由EHEC引起的疾病症状轻重不一, 可表现为普通的腹泻, 也可表现为出血性结肠炎(hemorrhagic colitis, HC)和致命的溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS)^[4]。全世界范围内每年由EHEC引起的疾病大约有410万例, 给传

引用格式: 杨斌, 蒋玲艳, 黄笛, 等. 肠道致病菌感染位点识别机制. 中国科学: 生命科学, 2019, 49: 1069–1075

Yang B, Jiang L Y, Huang D, et al. Molecular mechanisms of infection site recognition by enteric pathogens (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2019, 49: 1069–1075, doi: [10.1360/SSV-2019-0153](https://doi.org/10.1360/SSV-2019-0153)

染病防控、食品安全等带来重大威胁并造成巨大的经济损失^[5]。

EHEC致病过程的关键步骤是: 在EHEC与肠上皮细胞初步发生相互作用后, 细菌III型分泌系统基因被激活表达, 紧密黏附素受体Tir蛋白通过III型分泌系统进入肠上皮细胞并定位于细胞膜上; 进而细菌的紧密黏附素与Tir蛋白结合, 形成细菌与上皮细胞间的紧密黏附, 引发典型的A/E病变(EHEC去除宿主肠绒毛后通过形成基座样结构, 紧密黏附在肠上皮细胞上)^[6]。EHEC引起A/E损伤所需要的全部基因都位于LEE致病岛上。LEE致病岛由5个操纵子组成(L EE1~LEE5), LEE1~LEE3主要编码III型分泌系统元件; LEE4主要编码分泌蛋白, 如EspA, EspB和EspD; LEE5主要编码紧密黏附素及其受体Tir^[7]。EHEC的另一个重要致病因子是志贺毒素^[8], 该毒素能够从28 S rRNA中移除一个腺嘌呤残基(A4324), 从而抑制蛋白的合成, 导致宿主细胞死亡^[9]。EHEC的这些关键致病基因受到精确调控, 以保证这些致病性基因在EHEC的最佳定殖位点(大肠)大量表达。而在EHEC生活周期中的其他阶段或人体其他位置, 这些致病性基因处于被抑制的状态(表达致病基因需要细菌消耗能量和资源), 从而增加EHEC成功定殖大肠的几率^[10]。本课题组近期的研究发现, EHEC通过感受肠道中生物素、核酸以及物理信号(温度、pH、渗透压)来识别其感染位点(大肠), 启动致病过程。

1.1 生物素介导的EHEC致病性调节通路

生物素又名维生素H或辅酶R, 是哺乳动物必不可少的一种营养物质。食物中的生物素主要以游离形式或与蛋白质结合的形式存在^[11]。与蛋白质结合的生物素在肠道蛋白酶的作用下可以形成生物胞素, 后者经过肠道生物素酶的作用最终释放出游离生物素^[11]。人体主要的生物素吸收部位是小肠的近端。当外界生物素浓度低时, 生物素利用载体通过主动运输的方式被人体吸收; 当生物素浓度高时, 主要以简单扩散形式被人体吸收^[12,13]。通过肠道吸收的生物素经门脉循环, 主要运送到肝脏和肾脏内贮存^[13]。虽然部分肠道菌群能够合成生物素并分泌至肠腔, 但与小肠相比, 大肠中生物素含量相对较低^[13]。

本课题组^[14]结合比较转录组学、分子生物学、生物化学等多种实验手段, 首次在EHEC中发现了一

条以生物素为信号的致病性调节通路(图1)。该通路中生物素通过生物素蛋白连接酶BirA和全局性调节因子Fur调节LEE基因表达。在高浓度生物素存在时, EHEC LEE基因表达受到抑制, 其吸附HeLa细胞的能力降低。当环境中生物素含量低时, EHEC LEE基因表达水平增加, 其吸附HeLa细胞的能力提高。当EHEC进入人体小肠时, 高浓度的生物素抑制LEE基因的表达, 因此EHEC不能吸附、定殖到小肠上皮细胞上。人体的大肠中生物素含量很低, EHEC能够通过感知这一信号来增加LEE基因的表达, 从而提高细菌吸附、定殖大肠上皮细胞的能力。因此, 生物素是EHEC入侵大肠上皮细胞过程中的一个重要信号因子, EHEC通过感知生物素浓度的变化能够精确地识别其最佳的定殖位点(人体大肠)。同时, 本课题组还发现, 给小鼠喂食富含生物素的食物能够显著降低EHEC在小鼠大肠内的定殖, 这提示生物素可以作为药物或食品添加物用于预防和治疗EHEC引起的感染。

1.2 核酸介导的EHEC致病性调节通路

人体肠道中富含大量的核酸分子, 这些分子主要来源于破损和脱落的真核细胞以及被消化分解的食物^[15]。小肠是人体主要的消化吸收器官, 小肠中含有大量的核酸^[15,16]。在大肠中, 由于大肠杆菌以及其他的肠道共生菌能够通过未知的机制吸收核酸分子, 并将其分解代谢为脱氧核糖核苷酸, 用于自身的生长繁殖, 因此核酸含量相对较低^[15,16]。在大肠杆菌中, 转录调节蛋白DeoR通过抑制脱氧核糖核苷酸代谢基因(*deoCABD*)和核苷转运基因(*nupX*和*tsx*)的转录对细菌的核酸代谢进行调节^[17]。脱氧核糖-5-磷酸作为核酸分解代谢过程中产生的一种重要的中间产物, 能够直接与DeoR结合, 降低DeoR与调节位点的结合能力, 进而影响核酸代谢相关基因的表达^[18]。

本课题组^[19]发现核酸是宿主肠道环境中的一个重要信号分子, EHEC通过感知大肠小肠的核酸浓度差异, 精确地调节致病性基因的表达, 促进其在大肠中的特异性定殖(图1)。核酸对EHEC致病性基因表达的调控依赖于转录调节蛋白DeoR和一个噬菌体CP-933V编码的sRNA(Esr055)。Esr055作为EHEC毒力抑制因子负调控志贺毒素基因和III型分泌系统2(*E. coli* type III secretion system 2, ETT2)相关基因的表达。在高浓度的核酸(断裂的DNA片段)条件下, DeoR直接结

图 1 肠出血性大肠杆菌和沙门氏菌感染位点识别机制模式图

Figure 1 Model for the molecular mechanisms of infection site recognition by enterohemorrhagic *Escherichia coli* and *Salmonella*

合于Esr055的启动子区促进该sRNA的转录,进而抑制致病性相关基因的表达.由于人体小肠中富含核酸,所以EHEC在小肠中生存时其致病性相关基因的表达受到抑制,不能定殖到小肠上皮细胞,也不会引起疾病.与小肠相比,人体大肠中的核酸含量很低,EHEC可以通过感知低浓度核酸来增加致病性相关基因的表达,从而提高细菌对大肠上皮细胞的吸附和定殖能力.然而,目前还不能完全确定是核酸分子还是核酸代谢过程中的某一中间产物(如脱氧核糖-5-磷酸)直接参与了EHEC致病性调节过程,本课题组将在以后的工作中对上述问题进行更加深入的研究.

1.3 物理信号(温度、pH、渗透压)介导的EHEC运动性调节通路

鞭毛是一种从细胞外壳延伸出的弯曲长丝,是由运动细胞驱动的复杂大分子结构^[20].在肠出血性大肠杆菌发病机制中,鞭毛介导的运动参与多个致病性相关过程,包括迁移到宿主的最佳部位从而定殖或入侵、在感染部位的存活以及感染后的迁移扩散^[20].本课题组^[21]发现基因组岛OI-29编码一种新发现的转录激活因子GmrA是EHEC进行运动和鞭毛合成所必需

的(图1).GmrA直接与一种RNA聚合酶sigma因子编码基因*fliA*的启动子结合,然后通过FliA调控鞭毛合成基因的表达.在宿主体内环境(37℃,中性pH和生理渗透压)中,*gmrA*表达量最大,进而通过增加细菌运动性发挥该基因在感染中的作用.因此,当EHEC进入人体大肠之后,通过感受温度、pH、渗透压等信号,促进*gmrA*和*fliA*基因的表达,从而增加细菌的运动能力,使得EHEC尽快移到宿主肠道上皮细胞完成定殖.此外,本课题组发现*gmrA*基因广泛存在于不同类型的致病性大肠杆菌中,并且参与鞭毛的合成和运动性调节,表明获得该基因在这些致病菌的进化过程中发挥了关键作用.

2 沙门氏菌特异性感染小肠的分子机制

沙门氏菌是重要的小肠致病菌,能引起肠炎和菌血症、伤寒等全身系统性疾病^[22,23].全球每年由沙门菌感染引起的病例超过9000万,造成约35万人死亡^[24].沙门氏菌主要通过粪口途径传播,随污染的水源或食物被动物摄入,在回肠末端定殖然后开启致病过程^[25].沙门氏菌有两个重要的致病阶段:(i)入侵宿主的肠

道上皮细胞,引起肠炎;(ii)在宿主的巨噬细胞内复制,并随感染的巨噬细胞传播到全身各个器官,造成器官病变,引起系统性疾病^[25]。为了逃避或干扰宿主免疫系统的杀伤,沙门氏菌的多种毒力因子与宿主因子之间发生复杂的相互作用,从而保证沙门氏菌能在宿主内生存并引起宿主致病^[26]。入侵宿主的肠道上皮细胞是沙门氏菌成功致病的第一个关键步骤,该过程所依赖的毒力因子由沙门致病岛1(*Salmonella* pathogenicity island, SPI-1)上的基因编码^[26]。SPI-1毒力蛋白会引起宿主细胞发生一系列变化,例如,诱导细胞骨架重排促使细菌进入细胞,诱导细胞凋亡,刺激细胞因子分泌,引起炎症等^[26]。SPI-1的表达及其相关的入侵过程受到严格的调控,涉及许多调控蛋白与环境信号复杂的相互作用。HilA是最主要的SPI-1调控因子,其他的调节蛋白如HilD, HilC和RtsA通过HilA间接控制SPI-1基因表达^[27]。近期的研究发现,沙门氏菌通过感受肠道中低氧、短链脂肪酸以及胆盐等信号来识别其感染位点(小肠),启动致病过程。

2.1 低氧信号介导的沙门氏菌致病性调控通路

人体肠道中含有极微量的氧气,肠道共生菌大量生长繁殖是造成肠道低氧环境最主要的原因^[28]。低氧信号是刺激沙门氏菌SPI-1表达从而开启细菌对小肠上皮细胞入侵过程的最重要的信号分子之一^[29]。针对低氧信号如何被沙门氏菌接收并整合到SPI-1的调节网络,本课题组^[30]发现在低氧信号介导的致病性调节通路中,沙门致病岛14内部编码的一个调节因子LoiA发挥了关键作用(图1)。当沙门氏菌到达小肠末端上皮细胞附近,细菌表面双组分系统ArcA/B感受低氧信号并激活*loiA*基因表达,LoiA蛋白直接结合于*hilD*的启动子区促进*hilD*的表达,HilD蛋白进一步激活SPI-1调节蛋白HilA和其他SPI-1基因的表达,从而促进沙门氏菌入侵上皮细胞,增强其致病能力。动物实验发现,缺失*loiA*后,沙门氏菌对上皮细胞的入侵力和对小鼠的致病能力显著降低。因此,*loiA*可以作为候选靶点用于开发抵御沙门氏菌感染的新型抗菌药物或蛋白疫苗。

2.2 短链脂肪酸介导的沙门氏菌致病性调控通路

肠道中的共生菌,如拟杆菌、厚壁菌以及放线菌,能够将复杂的碳源分解生成大量短链脂肪酸^[31,32]。其中,甲酸、乙酸、丙酸和丁酸是肠道中含量最为丰富

的4种短链脂肪酸^[31,33]。短链脂肪酸在不同的肠道部位分布存在明显差异,甲酸和乙酸主要分布在小肠,而丙酸和丁酸主要分布在大肠^[31,34]。沙门氏菌能够感知不同种类短链脂肪酸浓度的差异,通过调节SPI-1基因的表达,精确识别其最佳定殖位点(回肠末端)。将甲酸、乙酸、丙酸和丁酸按照小肠中的浓度和比例混合能够显著增强SPI-1基因的表达,进而增加沙门氏菌入侵上皮细胞的能力^[35]。相反,将上述4种短链脂肪酸按照大肠中的浓度和比例混合能够显著抑制SPI-1基因的表达^[35]。随后的研究发现,甲酸和乙酸能够促进沙门氏菌SPI-1基因表达,而丙酸和丁酸抑制SPI-1基因表达^[35,36]。因此,当沙门氏菌进入人体小肠后,感知高浓度的甲酸和乙酸,激活SPI-1基因的表达,增加细菌入侵肠道上皮细胞的能力;当沙门氏菌进入人体大肠后,高浓度的丙酸和丁酸抑制SPI-1基因的表达,沙门氏菌不能入侵上皮细胞,进而被清除出体内。短链脂肪酸对SPI-1基因的调节依赖于SirA-BarA双组分系统和HilA^[35],但具体的调节机制还不清楚,需要进一步研究。

2.3 胆盐介导的沙门氏菌致病性调控通路

胆盐是由肝细胞分泌的胆汁酸与甘氨酸或牛磺酸结合而形成的钠盐或钾盐,是胆汁中参与脂肪消化和吸收的主要成分^[37]。人体十二指肠、空肠和回肠上端富含大量胆盐,而在回肠末端(沙门氏菌的定殖位点)和大肠中胆盐含量很低^[37,38]。高浓度的胆盐严重影响肠道细菌的生存。然而,肠道细菌进化出多种机制用于抵御小肠中高浓度胆盐对其生存的影响,如利用外排泵系统将胆盐排除体外^[39]。Prouty等人^[40]通过比较转录组分析发现,胆盐处理后,沙门氏菌SPI-1基因的转录水平显著降低。同时,Western blot结果也显示胆盐显著抑制SPI-1基因在蛋白水平上的表达。进一步实验发现,胆盐通过SirA-BarA双组分系统抑制多个已知的SPI-1调节蛋白(包括PrgH, SirC以及InvF)的转录,进而抑制SPI-1基因的表达^[40]。此外,胆盐还被证实能够通过翻译后调控降低沙门氏菌HilD蛋白的稳定性,进而对SPI-1基因的表达产生抑制作用^[41]。因此,当沙门氏菌进入小肠上端时,高浓度胆盐抑制SPI-1基因的表达。在沙门氏菌进入回肠末端(沙门氏菌的定殖位点)后,胆盐对SPI-1基因的抑制作用被解除,SPI-1基因的表达增加,促进细菌入侵肠道上皮细胞(图1)。

3 展望

肠道致病菌感知多种肠道信号, 协调致病基因表达是肠道致病菌成功定殖于易感肠道部位(小肠或大肠)的关键. 如果肠道致病菌单纯通过感受一种信号来识别其最佳定殖位点, 那么肠道环境的波动可能会严重影响致病菌识别定殖位点的能力. 因此, 除上文中提及的信号分子外, 肠出血性大肠杆菌和沙门氏菌可能还感知其他的信号分子来调节细菌致病性, 从而更好地定殖肠道. 发现新的信号分子并解析其调节致病的分子机制, 将极大地增强和完善研究人员对于肠道致病菌致病性调控网络的认识和理解.

肠道感染每年在世界范围内造成数百万人死亡,

严重威胁人类健康^[42]. 虽然一些针对肠道致病菌的疫苗和小分子药物已经研发成功, 但这些药物的主要作用只是减轻患者症状, 不能从根本上治愈肠道致病菌引起的疾病^[43,44]. 抗生素治疗会使肠道致病菌菌体破碎从而释放出大量毒素, 加剧病情恶化, 因此抗生素的使用仍存在很大争议^[45]. 目前, 寻找高效的预防及治疗肠道致病菌感染的方法和策略仍然是世界范围内的研究热点. 因此, 深入研究肠道致病菌致病机制与感染位点识别机制, 全面解析其致病性相关因子, 掌握其致病机理和规律, 不但具有重要的科学意义, 同时也可作为肠道致病菌的防治和相关疫苗、药物的开发提供重要的技术支持.

参考文献

- 1 Cameron E A, Sperandio V. Frenemies: Signaling and nutritional integration in pathogen-microbiota-host interactions. *Cell Host Microbe*, 2015, 18: 275–284
- 2 Lustrì B C, Sperandio V, Moreira C G, et al. Bacterial chat: Intestinal metabolites and signals in host-microbiota-pathogen interactions. *Infect Immun*, 2017, 85: e00476–17
- 3 DuPont H L, Formal S B, Hornick R B, et al. Pathogenesis of *Escherichia coli* diarrhea. *N Engl J Med*, 1971, 285: 1–9
- 4 Welinder-Olsson C, Kaijser B. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC). *Scand J Infect Dis*, 2005, 37: 405–416
- 5 Garmendia J, Frankel G, Crepin V F. Enteropathogenic and enterohemorrhagic *Escherichia coli* infections: Translocation, translocation, translocation. *Infect Immun*, 2005, 73: 2573–2585
- 6 Wong A R C, Pearson J S, Bright M D, et al. Enteropathogenic and enterohaemorrhagic *Escherichia coli*: Even more subversive elements. *Mol Microbiol*, 2011, 80: 1420–1438
- 7 Elliott S J, Yu J, Kaper J B. The cloned locus of enterocyte effacement from enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 is unable to confer the attaching and effacing phenotype upon *E. coli* K-12. *Infect Immun*, 1999, 67: 4260–4263
- 8 Thorpe C M. Shiga toxin—producing *Escherichia coli* infection. *Clin Infect Dis*, 2004, 38: 1298–1303
- 9 Saxena S K, O'Brien A D, Ackerman E J. Shiga toxin, shiga-like toxin II variant, and ricin are all single-site RNA N-glycosidases of 28 S RNA when microinjected into *Xenopus* oocytes. *J Biol Chem*, 1989, 264: 596–601
- 10 Mellies J L, Barron A M S, Carmona A M. Enteropathogenic and enterohemorrhagic *Escherichia coli* virulence gene regulation. *Infect Immun*, 2007, 75: 4199–4210
- 11 Gravel R A, Narang M A. Molecular genetics of biotin metabolism: Old vitamin, new science. *J Nutr Biochem*, 2005, 16: 428–431
- 12 Beckett D. Biotin sensing at the molecular level. *J Nutr*, 2009, 139: 167–170
- 13 Said H M. Cell and molecular aspects of human intestinal biotin absorption. *J Nutr*, 2009, 139: 158–162
- 14 Yang B, Feng L, Wang F, et al. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* senses low biotin status in the large intestine for colonization and infection. *Nat Commun*, 2015, 6: 6592
- 15 Palchevskiy V, Finkel S E. *Escherichia coli* competence gene homologs are essential for competitive fitness and the use of DNA as a nutrient. *J Bacteriol*, 2006, 188: 3902–3910
- 16 Finkel S E, Kolter R. DNA as a nutrient: Novel role for bacterial competence gene homologs. *J Bacteriol*, 2001, 183: 6288–6293
- 17 Valentin-Hansen P, Albrechtsen B, Løve Larsen J E. DNA-protein recognition: Demonstration of three genetically separated operator elements that are required for repression of the *Escherichia coli* deoCABD promoters by the DeoR repressor. *EMBO J*, 1986, 5: 2015–2021
- 18 Dandanell G, Valentin-Hansen P, Løve Larsen J E, et al. Long-range cooperativity between gene regulatory sequences in a prokaryote. *Nature*,

- 1987, 325: 823–826
- 19 Han R, Xu L, Wang T, et al. A small regulatory RNA contributes to the preferential colonization of *Escherichia coli* O157:H7 in the large intestine in response to a low DNA concentration. [Front Microbiol](#), 2017, 8: 274
- 20 Chaban B, Hughes H V, Beeby M. The flagellum in bacterial pathogens: For motility and a whole lot more. [Semin Cell Dev Biol](#), 2015, 46: 91–103
- 21 Yang B, Wang S, Huang J, et al. Transcriptional activator GmrA, encoded in genomic island OI-29, controls the motility of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. [Front Microbiol](#), 2018, 9: 338
- 22 Fàbrega A, Vila J. *Salmonella enterica* serovar *typhimurium* skills to succeed in the host: Virulence and regulation. [Clin Microbiol Rev](#), 2013, 26: 308–341
- 23 Hoelzer K, Moreno Switt A I, Wiedmann M. Animal contact as a source of human non-typhoidal salmonellosis. [Vet Res](#), 2011, 42: 34
- 24 Mather A E, Reid S W J, Maskell D J, et al. Distinguishable epidemics of multidrug-resistant *Salmonella typhimurium* DT104 in different hosts. [Science](#), 2013, 341: 1514–1517
- 25 Valdez Y, Ferreira R B R, Finlay B B. Molecular mechanisms of *Salmonella* virulence and host resistance. [Curr Top Microbiol](#), 2009, 337: 93–127
- 26 LaRock D L, Chaudhary A, Miller S I. *Salmonellae* interactions with host processes. [Nat Rev Microbiol](#), 2015, 13: 191–205
- 27 Hébrard M, Kröger C, Sivasankaran S K, et al. The challenge of relating gene expression to the virulence of *Salmonella enterica* serovar *typhimurium*. [Curr Opin Biotech](#), 2011, 22: 200–210
- 28 Jones B D. *Salmonella* invasion gene regulation: A story of environmental awareness. [J Microbiol](#), 2005, 43: 110–117
- 29 Altier C. Genetic and environmental control of *Salmonella* invasion. [J Microbiol](#), 2005, 43: 85–92
- 30 Jiang L, Feng L, Yang B, et al. Signal transduction pathway mediated by the novel regulator LoiA for low oxygen tension induced *Salmonella typhimurium* invasion. [PLoS Pathog](#), 2017, 13: e1006429
- 31 den Besten G, van Eunen K, Groen A K, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. [J Lipid Res](#), 2013, 54: 2325–2340
- 32 Nicholson J K, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. [Science](#), 2012, 336: 1262–1267
- 33 Macfarlane S, Macfarlane G T. Regulation of short-chain fatty acid production. [Proc Nutr Soc](#), 2003, 62: 67–72
- 34 Vogt S L, Peña-Díaz J, Finlay B B. Chemical communication in the gut: Effects of microbiota-generated metabolites on gastrointestinal bacterial pathogens. [Anaerobe](#), 2015, 34: 106–115
- 35 Lawhon S D, Maurer R, Suyemoto M, et al. Intestinal short-chain fatty acids alter *Salmonella typhimurium* invasion gene expression and virulence through BarA/SirA. [Mol Microbiol](#), 2002, 46: 1451–1464
- 36 Huang Y, Suyemoto M, Garner C D, et al. Formate acts as a diffusible signal to induce *Salmonella* invasion. [J Bacteriol](#), 2008, 190: 4233–4241
- 37 Chiang J Y L. Bile acids: Regulation of synthesis. [J Lipid Res](#), 2009, 50: 1955–1966
- 38 Ridlon J M, Kang D J, Hylemon P B. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. [J Lipid Res](#), 2006, 47: 241–259
- 39 Thanassi D G, Cheng L W, Nikaido H. Active efflux of bile salts by *Escherichia coli*. [J Bacteriol](#), 1997, 179: 2512–2518
- 40 Prouty A M, Gunn J S. *Salmonella enterica* serovar *typhimurium* invasion is repressed in the presence of bile. [Infect Immun](#), 2000, 68: 6763–6769
- 41 Eade C R, Hung C C, Bullard B, et al. Bile acids function synergistically to repress invasion gene expression in *Salmonella* by destabilizing the invasion regulator HilD. [Infect Immun](#), 2016, 84: 2198–2208
- 42 McKenney E S, Kendall M M, Napier B. Microbiota and pathogen “pas de deux”: Setting up and breaking down barriers to intestinal infection. [Pathogens Dis](#), 2016, 74: ftw051
- 43 Proulx F, Turgeon J P, Delage G, et al. Randomized, controlled trial of antibiotic therapy for *Escherichia coli* O157:H7 enteritis. [J Pediatrics](#), 1992, 121: 299–303
- 44 Bosworth B T, Samuel J E, Moon H W, et al. Vaccination with genetically modified shiga-like toxin II e prevents edema disease in swine. [Infect Immun](#), 1996, 64: 55–60
- 45 Lim J Y, Yoon J, Hovde C J. A brief overview of *Escherichia coli* O157:H7 and its plasmid O157. [J Microbiol Biotechnol](#), 2010, 20: 5–14

Molecular mechanisms of infection site recognition by enteric pathogens

YANG Bin, JIANG LingYan, HUANG Di, DING Peng, LIU Bin & WANG Lei

Ministry of Education Key Laboratory of Molecular Microbiology and Technology, College of Life Sciences, Nankai University, Tianjin 300071, China

In humans, the bacterial pathogen infections occur primarily in the intestine. Every year, intestinal diseases cause 1.5–2.5 million deaths, holding the third highest mortality rate among all diseases. Different enteric pathogens recognize different intestinal sites for colonization and infection, among which human small intestine and large intestine are the main infection sites. During the pathogenic process, enteric pathogens sense a series of intestinal signals to accurately identify their infection sites, and adhere to or invade the intestinal epithelium through activating the expression of virulence genes. Here, we review the molecular mechanisms by which two representative enteric pathogens (large intestinal pathogen enterohemorrhagic *Escherichia coli* and small intestinal pathogen *Salmonella typhimurium*) recognize their infection sites.

enteric pathogen, enterohemorrhagic *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, infection site, recognition mechanism

doi: [10.1360/SSV-2019-0153](https://doi.org/10.1360/SSV-2019-0153)