



双功能乙醛/乙醇脱氢酶 AdhE 参与细菌与宿主互作的机制研究进展

蔡瑶 龚双燕 陈瑛琪 李幽幽 李小璟 徐志文* 朱玲*

四川农业大学动物医学院动物生物技术中心 动物疫病与人类健康四川省重点实验室 四川 成都 611130

摘要: 双功能乙醛/乙醇脱氢酶 AdhE 具有乙醛脱氢酶和乙醇脱氢酶的催化活性, 是细菌乙醇厌氧发酵途径中的关键酶之一。近年, 有关细菌与宿主相互作用的研究表明, AdhE 在细菌适应宿主内环境变化和发挥毒力时具有重要的调控作用。本文对 AdhE 参与调控细菌感染宿主的致病机制和参与细菌对宿主免疫功能调节的作用机制进行综述, 以期对 AdhE 的功能研究提供新的思路。

关键词: 乙醛/乙醇脱氢酶, 细菌-宿主互作, 致病机制

Regulatory mechanisms of aldehyde/alcohol dehydrogenase in bacteria-host interactions

CAI Yao GONG Shuang-Yan CHEN Ying-Qi LI You-You LI Xiao-Jing
XU Zhi-Wen* ZHU Ling*

Key Laboratory of Animal Disease and Human Health of Sichuan Province, Animal Biotechnology Center, College of Veterinary Medicine of Sichuan Agricultural University, Chengdu, Sichuan 611130, China

Abstract: The bifunctional aldehyde/ethanol dehydrogenase (AdhE) exhibits acetaldehyde dehydrogenase (ALDH) and alcohol dehydrogenase (ADH) activities, and is one of the key enzymes in the bacterial ethanol anaerobic fermentation pathway. Researches on bacteria-host interactions revealed that AdhE also plays an important role in bacteria adapting to the internal environment changes and regulating bacterial virulence. In this paper, we summarized the regulatory mechanisms of AdhE on bacterial pathogenesis and host immune, which may provide new perspectives for understanding AdhE's function.

Keywords: Aldehyde/ethanol dehydrogenase, Bacteria-host interactions, Pathogenic mechanisms

Foundation items: Technology Support Plan of Sichuan Province (2017NZ0038); National Science and Technology Plan in the 12th Five-Year Plan for Rural Areas (2015BAD12B04-2.3); The 13th Five-Year Plan for Breeding Program and Research (2016NYZ0052); Sichuan Veterinary Medicine and Drug Innovation Group of China Agricultural Research System (CARS-SVDIP)

*Corresponding authors: E-mail: XU Zhi-Wen: abtcxzw@126.com; ZHU Ling: abtczl72@126.com

Received: 03-08-2018; **Accepted:** 19-12-2018; **Published online:** 08-01-2019

基金项目: 四川省科技支撑计划(2017NZ0038); 十二五农村领域国家科技计划课题(2015BAD12B04-2.3); 十三五育种攻关计划(2016NYZ0052); 国家农业产业技术体系四川兽药创新团队专项(CARS-SVDIP)

*通信作者: E-mail: 徐志文: abtcxzw@126.com; 朱玲: abtczl72@126.com

收稿日期: 2018-08-03; **接受日期:** 2018-12-19; **网络首发日期:** 2019-01-08

AdhE 是一种双功能酶, 具有乙醛脱氢酶和乙醇脱氢酶的催化活性^[1]。在之前的关于 AdhE 研究中, 大多数都集中于其在乙醇代谢^[2]以及硝化应激^[3]和乙醇耐受性上发挥的功能^[4]。随着近几年病原与机体互作机制的研究成为热点, 以及新一代高通量测序、基因芯片、串联质谱标签和生物信息学等技术的发展, 细菌感染宿主细胞后基因和蛋白质差异表达谱数据越发全面, 研究结果表明醛/醇脱氢酶 AdhE 在细菌感染宿主的过程中也发挥着重要作用。Yu 等^[5]利用链球菌-仔猪感染模型, 筛选细菌-宿主相互作用中调控细菌毒力所涉及的新蛋白质, 鉴定出 188 个差异丰度蛋白, 用新鉴定的差异丰度蛋白和已知的体内感染相关毒力因子构建蛋白质-蛋白质互作网络, 发现体内丰度增加的 AdhE 是连接之前研究中假定的毒力因子和新鉴定的差异丰度蛋白的重要枢纽之一。细菌在感染宿主过程中随着机体环境的改变, 其代谢基因也会出现差异表达, 目前已经有研究发现大肠杆菌^[6-7]、沙门氏菌^[8]、链球菌^[9]、耶尔森氏菌^[10]、传染性胸膜肺炎放线杆菌^[11]在与宿主互作时, 代谢酶 AdhE 差异表达显著。而敲除大肠杆菌^[6]、沙门氏菌^[8]、链球菌^[5,9]的 *AdhE* 基因后, 细菌毒力减弱, 表明 AdhE 在细菌适应宿主内环境变化和发挥毒力时具有重要的调控作用。本文对 AdhE 参与细菌与宿主之间的相互作用进行综述, 总结其参与细菌感染宿主和介导宿主天然免疫的作用机制, 以期对抗细菌感染的新型疫苗和靶标药物研发提供新的思路。

1 细菌中的 AdhE 简介

乙醛/乙醇脱氢酶(Aldehyde/alcohol dehydrogenase, AdhE)是由 *AdhE* 基因编码的双功能脱氢酶^[12], 广泛地分布在真核生物和原核生物中, 真核生物中有 13 个, 原核生物中有 93 个^[13]。这种广泛存在说明它对生命的过程有重要意义, 成为近年来国际上研究的热点。研究发现 AdhE 蛋白的分布呈现出一定的规律性, 多数集中在细菌中, 其中有 44 个 AdhE 蛋白出现在 *Firmicutes* 门, 42 个 AdhE 蛋白出现在

Proteobacteria 门。*Firmicutes* 门的这些细菌都是 (G+C)mol% 含量低的革兰氏阳性菌, *Proteobacteria* 门中的这些菌大多数都是 γ -*Proteobacteria*^[13]。

AdhE 主要在细菌厌氧生长期间大量合成, 可聚合成细螺旋丝, 称为螺旋体结构^[14], 长约 0.22 μm , 含有 40–60 个 AdhE 分子, 在大肠杆菌、鼠伤寒沙门氏菌、肠炎耶尔森菌及肺炎链球菌^[15]中均能检测到这种结构。AdhE 是一种含铁酶, 由 N-末端乙酰化醛脱氢酶结构域(Aldehyde dehydrogenase, ALDH)和 C-末端醇脱氢酶结构域(Alcohol dehydrogenase, ADH) 2 个保守的结构域组成, 其分子量都较大, 接近 100 kD, 从结构可知至少具有 2 种催化活性。*AdhE* 基因转录 AdhE 蛋白的催化活性都会受到 NAD^+/NADH 水平的调节, 它以 NAD^+ 为辅酶, 依赖 Fe^{2+} 和 NADH 将乙酰辅酶 A 催化还原为乙醛再到乙醇^[12], 当 NAD^+ 浓度过高时也可以可逆地催化乙醇氧化为乙醛, 同时释放 NADH。

研究发现 AdhE 是乙醇厌氧发酵途径中的一个关键酶, 调控细菌中乙醇的生成, AdhE 在过量表达情况下可以引起乙醇产量增加^[16]。AdhE 也存在于有氧条件下, 但酶的含量大大降低, 其活性也仅为在厌氧条件下观察到的 1/10, 关于 AdhE 在有氧条件下的功能研究还很少, 有研究表明 AdhE 酶在有氧条件下生长的大肠杆菌中充当过氧化氢(H_2O_2)清除剂, 为细菌提供抗氧化应激保护^[17]。

2 AdhE 参与调控细菌感染宿主的致病机制

2.1 AdhE 参与调控细菌对宿主细胞的黏附与定殖

在肠出血性大肠杆菌 O157:H7 (Enterohemorrhagic *Escherichia coli*, EHEC)、单核细胞增生李斯特氏菌(*Listeria monocytogenes*, LM)、猪链球菌 2 型(*Streptococcus suis* 2, SS2)、肺炎链球菌感染宿主的作用机制研究中, 均发现 AdhE 能够参与调控细菌对宿主细胞的黏附与定殖。

Beckham 等^[6]敲除了 EHEC 的 *AdhE* 基因后, 发现相较于亲本株, 缺失株对宿主细胞的黏附和定殖能力减弱, 毒力也显著降低。此结果主要由三方

面原因造成:(1) *AdhE* 缺失导致由磷酸转乙酰酶(Pta)和乙酸激酶(AckA)催化乙酰辅酶 A 生成乙酸的途径,即 Pta-AckA 途径的代谢通量增加,生成大量乙酸盐,而高浓度乙酸盐不利于细菌的定殖^[18]。(2) 乙酸盐的积累会诱导调控细菌鞭毛丝的亚单位结构蛋白过表达,从而形成更多无游动功能的鞭毛散在分布于菌体四周,猜测是由于一种或多种参与组装鞭毛的蛋白被乙酰化^[19-20],导致鞭毛装配错误,丧失游动功能而无法黏附细胞。(3) 与调控鞭毛基因的转录水平不同,缺失 *AdhE* 基因后会上调 RNA 分子伴侣 hfq 蛋白, hfq 可选择性地清除细菌 *LEE* 毒力岛编码调控的三型分泌系统(Type III secretion system, T3SS)转录物^[21],在转录后水平抑制 T3SS 调控蛋白的翻译,从而抑制细菌 T3SS 的功能,减少细菌对宿主的黏附。Jaradat 等^[22]构建突变菌株抑制 LM 的黏附蛋白(*Listeria* adhesion protein, LAP)的表达后,发现突变菌株对人结肠细胞样(Caco-2)细胞系的黏附性降低。后通过遗传同一性鉴定,证明 LAP 就是双功能乙醛乙醇脱氢酶 *AdhE* (为便于阅读,下文统一将 LAP 改写为 *AdhE*),同样由 N-末端乙醛脱氢酶(ALDH)和 C-末端醇脱氢酶(ADH)组成^[23-24],并且可通过其 N 末端 Gly224-Gly411 结构域与哺乳动物受体热休克蛋白 60 (Hsp60)相互作用促进细菌与肠上皮细胞的黏附^[25-27]。Jagadeesan 等^[24]研究发现 *AdhE* 在非致病性李斯特菌物种上分泌和表达都不及致病性李斯特菌物种,推测病原体通过表达高水平的 *AdhE* 以维持细菌在宿主中的定殖。Yu 等^[5]证实 SS2 的 *AdhE* 可以作为 Caco-2 细胞的黏附素,与哺乳动物 Hsp60 相互作用参与对人结肠腺癌细胞系(Caco-2 细胞)的黏附,增强细菌毒力。Luong 等^[9]发现缺失链球菌 2 型 D39 菌株中的 *AdhE* 基因后,细菌更少地定殖于肺、鼻咽、鼻液和血液中。在受到乙醇胁迫的肺炎链球菌中,*AdhE* 上调将乙醇氧化为乙醛并生成 NADH,后者可诱导体内 H_2O_2 的生成,而对 H_2O_2 耐受的肺炎链球菌可竞争性抑制宿主中对 H_2O_2 敏感的微生物,为细菌在上呼吸道定殖提供优势^[28]。

2.2 *AdhE* 参与对宿主细胞的毒性作用

AdhE 不仅参与了调控细菌对宿主细胞的黏附与定殖,还通过诱导肺炎链球菌和口腔链球菌(*Streptococcus oralis*, *S. oralis*)中能引起细胞毒性的物质产生,从而间接参与对宿主细胞的毒性作用。

Luong 等^[9]研究发现通过乙醇诱导肺炎链球菌上调 *AdhE*,会导致细菌溶血活性增强,宿主细胞损伤加重。此结果主要由两方面原因造成:(1) 在乙醇存在的情况下, *AdhE* 诱导乙醇生成乙醛和 NADH,高 NADH 状态会触发 H_2O_2 的产生^[29],而乙醛和 H_2O_2 的积累都能在肺炎球菌感染期间引起宿主细胞中的毒性反应。 H_2O_2 是活性氧(Reactive oxygen species, ROS)的常见形式,可以通过脂质氧化破坏细胞膜,从而抑制细胞的增殖,致癌物质乙醛可抑制 DNA 修复酶,干扰宿主 DNA 的合成与修复。(2) 上调的 *AdhE* 还会诱导肺炎球菌溶血素(Ply)水平升高, Ply 可通过其对呼吸道上皮和内皮细胞的毒性,破坏肺组织屏障,促进肺炎链球菌生长和扩散^[30]。综合表明,乙醇胁迫肺炎链球菌可通过上调细菌的 *AdhE* 和 Ply 增强肺炎球菌的毒力。同时, Ply 和 H_2O_2 还可以协同损害人纤毛上皮细胞^[31],从而促进肺炎球菌的感染。Pavlova 等^[32]对 52 株人口腔中存在的口腔链球菌(*S. oralis*)的 *AdhE* 基因进行分析,首次发现部分 *S. oralis* 的 *AdhE* 只具有 ADH 活性但没有 ALDH 的活性,导致乙醇过量产生乙醛。因此,当口腔中含有乙醇时,只具有 ADH 活性的 *AdhE* 只能将乙醇转化为乙醛,过量的乙醛会对宿主细胞产生毒副作用,从而加重口腔疾病。

3 *AdhE* 参与细菌对宿主免疫功能的调节

从目前的研究来看, *AdhE* 不仅能够在细菌感染宿主时发挥功能,还参与了细菌对宿主免疫功能的调节(表 1)。Drolia 等^[33]研究表明, *AdhE* 参与调控细菌逃避宿主的防御机制。李斯特氏菌 LM 的黏附蛋白(*AdhE*)可与热休克蛋白 60 (Hsp60)结合激活经典的 NF- κ B 信号转导,通过上皮连接蛋白 Claudin-1 occludin 和 E-cadherin 的重新分布促进肌

表 1 AdhE 参与细菌感染宿主和介导宿主天然免疫的作用机制

Table 1 AdhE involves in bacterial pathogenesis and regulates host immune

细菌种类	宿主	差异表达情况	功能	参考文献
Strain	Host	Differences in expression	Function	Reference
猪链球菌 2 型	猪	蛋白丰度增加; 基因表	影响细菌毒力; 影响细菌对宿主细胞的定殖; 与哺乳动物受体 Hsp60	[5,9]
<i>Streptococcus</i> 2	Pig	达上调	结合参与对 Caco-2 细胞的黏附; 介导宿主的天然免疫	
		Protein abundance	Influence the virulence of bacteria; involve in colonization of bacteria to	
		increased; gene	host cells; interacts with mammalian heat shock protein 60 receptor and	
		expression upregulated	involve in adherence of bacteria to host cells; regulate host immune	
肠出血性大肠杆菌		暂无相关数据	控制细菌毒力; 间接调控 T3SS, 参与对宿主细胞的黏附和定殖; 介	[6]
Enterohemorrhagic		No relevant data yet	导宿主的天然免疫	
<i>Escherichia coli</i>			Controls the virulence of bacteria; involve in the adherence and	
			colonization of bacteria to host cells; regulate host immune	
鼠伤寒沙门氏菌	鸡	基因表达显著上调	间接调控 T3SS; 介导细菌黏附和內化作用;	[8,34-36]
<i>Salmonella</i>	Chicken	Gene expression	Regulate T3SS indirectly; mediates bacterial adherence and internalization;	
<i>typhimurium</i>		upregulated significantly		
耶尔森氏菌	小鼠	基因表达显著上调	暂无相关研究	[10]
<i>Yersinia</i>	Mouse	Gene expression	No relevant research yet	
		upregulated significantly		
猪传染性胸膜肺炎	小鼠	基因表达显著上调	暂未相关研究	[11]
放线杆菌 7 型	小鼠	Gene expression	No relevant research yet	
<i>Actinobacillus</i>		upregulated significantly		
<i>pleuropneumoniae</i>				
单核细胞增生李斯		暂无相关数据	影响细菌毒力; 影响细菌对宿主细胞的定殖; 与哺乳动物受体 Hsp60	[22-27]
特氏菌		No relevant data yet	相互作用促进细菌与 Caco-2 细胞的黏附; 介导宿主的天然免疫	
<i>Listeria</i>			Influence the virulence of bacteria; interacts with mammalian heat shock	
<i>monocytogenes</i>			protein 60 receptor and involve in adherence of bacteria to host cells;	
			involve in colonization of bacteria to host cells; regulate host immune	

球蛋白轻链激酶(Myosin light chain kinase, MLCK) 开放肠上皮屏障。此外, AdhE 介导上皮细胞肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-6 (Interleukin 6, IL-6)的表达, 在感染的早期阶段(24-48 h)促进上皮屏障功能障碍和细菌移位, 减少炎症反应程度, 从而躲避宿主的天然免疫。Abernathy 等^[8]构建鼠伤寒沙门氏菌 *AdhE* 缺失株并将其用于侵染人结肠腺癌细胞(HCT-8), 发现相较于野生型菌株, 缺失株感染 HCT-8 细胞的菌体数量增加, 且缺失株中多种编码调控 T3SS 的毒力岛 *SPI-1* 基因表达上调, 证明 *AdhE* 缺失株可在细菌感染早期诱导 *SPI-1* 基因表达, 促进细菌对上皮细胞的內化作用, 有助于其逃避宿主免疫细胞识别。另外, 缺乏 *AdhE* 可能还会刺激细菌 I 型菌毛的黏附^[34-35], 促进细菌的內化作用^[36], 相关机制有待进一步研究。

除了可以逃避宿主的防御机制, 研究还发现

AdhE 也可以诱导宿主的天然免疫。Beckham 等^[6]的研究不仅揭示了 AdhE 对大肠杆菌表达运动和黏附的毒力基因有着至关重要的作用, 他们还发现缺失 *AdhE* 基因后, 大量表达的无功能鞭毛蛋白会增加细胞因子 Toll 样受体 5 (Toll-likereceptor-5, TLR-5) 的活化, 激发宿主的保护性应答。Luong 等^[9]用肺炎链球菌感染肺泡巨噬细胞 RAW264.7, 发现感染链球菌野生型菌株中转录因子-3 (Activating transcription factor-3, ATF-3)、核转录因子(Nuclear factor-kappa B, NF- κ B)、中性粒细胞趋化因子 CXCL 和 TNF- α 表达水平高于缺失 *AdhE* 的突变株; 而且研究证明, 这种调控主要是通过 AdhE 上调 Ply 的表达, 促使上皮细胞肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)和 γ 干扰素(Interferon- γ , IFN- γ) 的水平均升高, 诱导宿主炎症反应, 激活天然免疫。Drolia 等^[33]提出在肠道细胞膜表面表达的热休克蛋

白 60 (Hsp60)具有免疫传感器功能,单核细胞增生李斯特氏菌的 AdhE 与 Hsp60 相互作用后会诱导 NF- κ B 的活化,同时诱导 TNF- α 和 IL-6 的产生,从而激活宿主的天然免疫。

4 小结与展望

从已有研究中可发现,AdhE 与部分革兰氏阴性菌 T3SS 的表达调控相关联,甚至可以通过调控 T3SS 相关基因的表达进一步影响细菌毒力,因此,研究 AdhE 与革兰氏阴性菌 T3SS 之间的联系以及相互作用机制,或许可以为研发靶向药物控制细菌的毒力提供新思路。目前只有在肠出血性大肠杆菌中相关调控机制研究得较为清晰^[6],AdhE 可以通过间接抑制 T3SS 相关转录物的翻译而减少细菌的定殖^[6],进一步影响细菌的毒力;在鼠伤寒沙门氏菌中,缺失了 *AdhE* 后会改变编码调控细菌 T3SS 系统的 *SPI-1* 毒力岛基因组的表达,从而介导细菌对宿主细胞的感染性^[8],然而具体的调控机制还有待进一步的研究;Nuss 等^[10]采用互作转录组分析技术(Dual RNA-seq)对肠耶尔森氏菌感染小鼠的肠相关淋巴组织派伊尔小结(Peyre's patch, PP)进行转录组测序研究,发现参与细菌发酵的基因 *AdhE* 表达量显著升高,而在细菌中发挥碳储调节剂功能的 *Csr* 基因表达量显著降低,研究人员通过 *Csr* 相关基因缺失的研究发现 *CsrABC* 水平对于细菌调控 T3SS 在宿主组织定殖期间的生物适应性起着至关重要的作用。在肠耶尔森氏菌中,AdhE 的表达受到 *Csr* 的调控^[37],然而缺失了同样显著差异表达的 *AdhE* 后,并未发现对细菌毒力的改变,分析认为是因为肠耶尔森氏菌可以平行使用不同的发酵途径且具有与 AdhE 相同功能的替代酶,所以单独的 AdhE 失活不足以影响细菌对宿主的感染^[9]。若同时缺失肠耶尔森氏菌 *AdhE* 及其同功能的替代酶基因后,或许对细菌毒力影响会有不一样的结果。鉴于此,为了方便研究 AdhE 在革兰氏阴性细菌 T3SS 调节中的作用,Zetterström 等^[38]开发了一种高通量筛选方法,从 10 981 种化合物中筛选出 3 种可作为 AdhE

活性的乙醛非竞争性抑制剂,并且证明这 3 种抑制剂均对真核细胞具体低毒性或无毒性。此实验也同时为 AdhE 抑制剂用作研究细菌毒力和开发新型抗菌剂奠定了良好基础。

另外,总结发现 AdhE 可能是一个潜在的优势抗原,能够有效刺激机体产生免疫应答。徐志超等^[39]利用免疫沉淀技术和生物信息学分析,筛选出 AdhE 和热休克蛋白 60 (Hsp60)是鸡白痢沙门氏菌的优势抗原,可能在诱导宿主方面天然免疫具有重要作用。而在单核细胞增生李斯特氏菌^[24-27]、猪链球菌 2 型^[5]中的研究表明 AdhE 可以与 Hsp60 结合发挥调控作用,诱导宿主的天然免疫。确认和研究这个细菌上的“优势抗原”可以为细菌病血清学的诊断方法和研发细菌病的新型疫苗提供重要的科学参考。

近年来,随着各类生物信息学技术的飞速发展,关于病原与机体互作机制的研究已经成为热点,且越来越多的研究发现细菌的代谢酶 AdhE 在细菌与宿主的互作过程中会呈现出差异表达的现象。部分 AdhE 参与细菌与宿主互作的调控机制已经被揭示,然而还有部分仍有待进一步深入研究。Bäumler 等^[40]利用转座子插入鼠伤寒沙门氏菌的 *AdhE* 导致该细菌在小鼠巨噬细胞的存活能力下降,Li 等^[11]采用互作转录组分析技术(Dual RNA-seq)对胸膜肺炎放线杆菌 7 型感染小鼠肺组织进行转录组测序研究,发现与细菌无氧代谢相关的 *AdhE* 基因差异表达最为显著。不可否认这些细菌的 AdhE 在其感染和适应宿主内环境的过程中发挥了一定作用,深入研究 AdhE 对病原在机体内生理活动的影响,或许对更加全面地反映其致病原貌,揭示机体对于具体病原的抗病机制,以及筛选针对细菌病防控和治疗的候选靶标均有着深远意义。

REFERENCES

- [1] Peng H, Wu G, Shao W. The aldehyde/alcohol dehydrogenase (AdhE) in relation to the ethanol formation in *Thermoanaerobacter ethanolicus* JW200[J]. *Anaerobe*, 2008, 14(2): 125-127.
- [2] Arndt A, Eikmanns BJ. The alcohol dehydrogenase gene

- adhA in *Corynebacterium glutamicum* is subject to carbon catabolite repression[J]. *Journal of Bacteriology*, 2007, 189(20): 7408-7416
- [3] Kidd SP, Jiang D, Jennings MP, et al. Glutathione-dependent alcohol dehydrogenase AdhC is required for defense against nitrosative stress in *Haemophilus influenzae*[J]. *Infection and Immunity*, 2007, 75(9): 4506-4513
- [4] Brown SD, Guss AM, Karpins TV, et al. Mutant alcohol dehydrogenase leads to improved ethanol tolerance in *Clostridium thermocellum*[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(33): 13752-13757
- [5] Yu YF, Qian YY, Du DC, et al. Infection and adaption-based proteomic changes of *Streptococcus suis* serotype 2 in a pig model[J]. *Journal of Proteomics*, 2018, 180: 41-52
- [6] Beckham KSH, Connolly JPR, Ritchie JM, et al. The metabolic enzyme AdhE controls the virulence of *Escherichia coli* O157:H7[J]. *Molecular Microbiology*, 2014, 93(1): 199-211
- [7] Finn TJ, Shewaramani S, Leahy SC, et al. Dynamics and genetic diversification of *Escherichia coli* during experimental adaptation to an anaerobic environment[J]. *PeerJ*, 2017, 5: e3244
- [8] Abernathy J, Corkill C, Hinojosa C, et al. Deletions in the pyruvate pathway of *Salmonella* Typhimurium alter SPI1-mediated gene expression and infectivity[J]. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 2013, 4(1): 5
- [9] Luong TT, Kim EH, Bak JP, et al. Ethanol-induced alcohol dehydrogenase E (AdhE) potentiates pneumolysin in *Streptococcus pneumoniae*[J]. *Infection and Immunity*, 2014, 83(1): 108-119
- [10] Nuss AM, Beckstette M, Pimenova M, et al. Tissue dual RNA-seq allows fast discovery of infection-specific functions and riboregulators shaping host-pathogen transcriptomes[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(5): E791-E800
- [11] Li P, Xu ZW, Sun XG, et al. Transcript profiling of the immunological interactions between *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 7 and the host by dual RNA-seq[J]. *BMC Microbiology*, 2017, 17(1): 193
- [12] Membrillo-Hernández J, Echave P, Cabisco E, et al. Evolution of the adhE gene product of *Escherichia coli* from a functional reductase to a dehydrogenase genetic and biochemical studies of the mutant proteins[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275(43): 33869-33875
- [13] Qiu RY. The function of alcohol dehydrogenase A in alcohol metabolism of thermophilic anaerobic ethanolbacillus[D]. Nanjing Normal University, 2013.(in chinese)
邱日永. 醇脱氢酶 A 在嗜热厌氧乙醇杆菌乙醇代谢中的功能[D]. 南京师范大学, 2013.
- [14] Extance J, Crennell SJ, Eley K, et al. Structure of a bifunctional alcohol dehydrogenase involved in bioethanol generation in *Geobacillus thermoglucosidasius*[J]. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*, 2013, 69: 2104-2115
- [15] Laurenceau R, Krasteva PV, Diallo A, et al. Conserved *Streptococcus pneumoniae* spiroosomes suggest a single type of transformation pilus in competence[J]. *PLoS Pathogens*, 2015, 11(4): e1004835
- [16] Pei JJ, Zhou Q, Jiang Y, et al. *Thermoanaerobacter* spp. control ethanol pathway via transcriptional regulation and versatility of key enzymes[J]. *Metabolic Engineering*, 2010, 12(5): 420-428
- [17] Echave P, Tamarit J, Cabisco E, et al. Novel antioxidant role of alcohol dehydrogenase E from *Escherichia coli*[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(32): 30193-30198
- [18] Naylor SW, Low JC, Besser TE, et al. Lymphoid follicle-dense mucosa at the terminal rectum is the principal site of colonization of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 in the bovine host[J]. *Infection and Immunity*, 2003, 71(3): 1505-1512
- [19] Weinert BT, Iesmantavicius V, Wagner SA, et al. Acetyl-phosphate is a critical determinant of lysine acetylation in *E. coli*[J]. *Molecular Cell*, 2013, 51(2): 265-272
- [20] Kuhn ML, Zemaitaitis B, Hu LI, et al. Structural, kinetic and proteomic characterization of acetyl phosphate-dependent bacterial protein acetylation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94816
- [21] Hansen AM, Kaper JB. Hfq affects the expression of the LEE pathogenicity island in enterohaemorrhagic *Escherichia coli*[J]. *Molecular Microbiology*, 2009, 73(3): 446-465
- [22] Jaradat ZW, Wampler JL, Bhunia AK. A *Listeria* adhesion protein-deficient *Listeria monocytogenes* strain shows reduced adhesion primarily to intestinal cell lines[J]. *Medical Microbiology and Immunology*, 2003, 192(2): 85-91
- [23] Kim KP. Genetic identification and characterization of *Listeria* adhesion protein, an alcohol acetaldehyde dehydrogenase homologue in *Listeria monocytogenes*[D]. West Lafayette: Doctoral Dissertation of Purdue University, 2004
- [24] Jagadeesan B, Koo OK, Kim KP, et al. LAP, an alcohol acetaldehyde dehydrogenase enzyme in *Listeria*, promotes bacterial adhesion to enterocyte-like Caco-2 cells only in pathogenic species[J]. *Microbiology*, 2010, 156(9): 2782-2795
- [25] Wampler JL, Kim KP, Jaradat Z, et al. Heat shock protein 60 acts as a receptor for the *Listeria* adhesion protein in Caco-2 cells[J]. *Infection and Immunity*, 2004, 72(2): 931-936
- [26] Kim KP, Jagadeesan B, Burkholder KM, et al. Adhesion characteristics of *Listeria* adhesion protein (LAP)-expressing *Escherichia coli* to Caco-2 cells and of recombinant LAP to eukaryotic receptor Hsp60 as examined in a surface plasmon resonance sensor[J]. *FEMS Microbiology Letters*, 2006, 256(2): 324-332
- [27] Jagadeesan B, Littlejohn AEF, Amalaradjou MAR, et al. N-Terminal Gly₂₂₄-Gly₄₁₁ domain in *Listeria* adhesion protein interacts with host receptor Hsp60[J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e20694
- [28] Quinton LJ, Nelson S, Zhang P, et al. Effects of systemic and local CXCL chemokine administration on the ethanol-induced suppression of pulmonary neutrophil recruitment[J]. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 2005, 29(7): 1198-1205
- [29] Quinlan CL, Goncalves RLS, Hey-Mogensen M, et al. The 2-oxoacid dehydrogenase complexes in mitochondria can produce superoxide/hydrogen peroxide at much higher rates than complex I[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289(12): 8312-8325
- [30] Anderson R, Feldman C. Pneumolysin as a potential therapeutic target in severe pneumococcal disease[J]. *Journal of Infection*, 2017, 74(6): 527-544
- [31] Feldman C, Anderson R, Cockeran R, et al. The effects of

- pneumolysin and hydrogen peroxide, alone and in combination, on human ciliated epithelium *in vitro*[J]. Respiratory Medicine, 2002, 96(8): 580-585
- [32] Pavlova SI, Jin L, Gasparovich SR, et al. Multiple alcohol dehydrogenases but no functional acetaldehyde dehydrogenase causing excessive acetaldehyde production from ethanol by oral streptococci[J]. Microbiology, 2013, 159(7): 1437-1446
- [33] Drolia R, Tenguria S, Durkes AC, et al. *Listeria* adhesion protein induces intestinal epithelial barrier dysfunction for bacterial translocation[J]. Cell Host & Microbe, 2018, 23(4): 470-484
- [34] Chuang YC, Wang KC, Chen YT, et al. Identification of the genetic determinants of *Salmonella enterica* serotype Typhimurium that may regulate the expression of the type 1 fimbriae in response to solid agar and static broth culture conditions[J]. BMC Microbiology, 2008, 8: 126
- [35] Umitsuki G, Wachi M, Takada A, et al. Involvement of RNase G in *in vivo* mRNA metabolism in *Escherichia coli*[J]. Genes to Cells, 2001, 6(5): 403-410
- [36] Guo AZ, Lasaro MA, Sirard JC, et al. Adhesin-dependent binding and uptake of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium by dendritic cells[J]. Microbiology, 2007, 153(4): 1059-1069
- [37] Bückner R, Heroven AK, Becker J, et al. The pyruvate-tricarboxylic acid cycle node: a focal point of virulence control in the enteric pathogen *Yersinia pseudotuberculosis*[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2014, 289(43): 30114-30132
- [38] Zetterström CE, Uusitalo P, Qian WX, et al. Screening for inhibitors of acetaldehyde dehydrogenase (AdhE) from Enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC)[J]. SLAS Discovery: Advancing Life Sciences R&D, 2018, 23(8): 815-822
- [39] Xu ZC. The molecular mechanism of IFN- β induction by the major antigen bacterioferritin of *Salmonella Pullorum*[D]. Beijing: Doctoral Dissertation of Chinese Agriculture University, 2016 (in Chinese)
徐志超. 鸡白痢沙门氏菌优势抗原细菌铁蛋白诱导产生 IFN- β 的分子机理[D]. 北京: 中国农业大学博士学位论文, 2016
- [40] Bäumler AJ, Kusters JG, Stojiljkovic I, et al. *Salmonella typhimurium* loci involved in survival within macrophages[J]. Infection and Immunity, 1994, 62(5): 1623-1630

2019 年中国微生物学会及各专业委员会学术活动计划表(3-3)

序号	活动名称	主办/协办单位	时间	人数	地点	联系方式
26	第一届全国根际微生物学术研讨会	中国微生物学会农业微生物学、微生物资源专业委员会	10 月	200	山东泰安	杜秉海 13053867096
27	特殊病原菌检测专题研讨会	中国微生物学会医学微生物学与免疫学专业委员会	10 月	100	海南	沈定霞 13911861076
28	第一届猪瘟国际学术研讨会	中国微生物学会兽医微生物学专业委员会	10 月	400 人	北京	朱良全 010-61255325
29	第六届深港澳台重症医学大会暨第三届深圳国际脓毒症论坛	中国微生物学会微生物毒素专业委员会	11 月 1-3 日	600	广东深圳	吴明 15814468590
30	第十一届全国微生物资源学术暨国家微生物资源共享服务平台运行服务研讨会	中国微生物学会微生物资源专业委员会	11 月	400	广东深圳	张瑞福, 李盼 010-82105075
31	第十四届全国芽孢杆菌青年工作者学术研讨会	中国微生物学会农业微生物学专业委员会	11-12 月	200	福建福州	黄天培 tianpeihuang@126.com
32	2019 年生物制品年会	中国微生物学会生物制品专业委员会	7-12 月	2000	待定	毛群颖 18810054059
33	亚太医学真菌学会第七届国际大会	中国微生物学会真菌学专业委员会	11 月 22-24 日	300	广东广州	刘伟 liuw90@sina.com
34	幽门螺杆菌谷氏快速分离培养、鉴定、药敏试验试剂盒应用培训班	中国微生物学会临床微生物学专业委员会	12 月	50	浙江宁波	洪梅 0574-87035856