

## 益生菌、胃肠道微生物和宿主之间相互作用的研究进展

王丽凤 张和平\*

(内蒙古农业大学乳品生物技术与工程教育部重点实验室 国家奶牛产业技术研发中心乳制品加工研究室  
呼和浩特 010018)

**摘要** 目前国内外的研究工作集中于了解肠道共生菌和益生菌以及人类宿主之间的相互作用。利用组学技术,以便于了解益生菌和共生菌之间以及细菌环境和宿主胃肠道组织之间的相互作用。利用测序技术对栖居在胃肠道内细菌的研究显示人体的复杂性随不同人群和个体的变化而变化。此外,转录推动了我们对于细菌(包括共生菌和益生菌)与胃肠道间复杂相互作用的洞悉。本综述从胃肠道内微生物的作用等方面概括这一领域的最新研究进展,并在此基础上提出对未来的展望。

**关键词** 益生菌; 胃肠道; 微生物; 相互作用

文章编号 1009-7848(2011)04-0147-07

益生菌是乳制品和功能性食品工业的重要组成部分,带来了数十亿美元的市场。益生菌的多方面作用包括预防感染,降低腹泻发病率,抗微生物活性,病原菌的竞争排斥,免疫耐受,减少大肠癌生物标志物,上皮屏障功能,增加细胞免疫力,增加体液反应,降低血胆固醇水平,减少过敏肠道疾病症状等。目前研究的大多数益生菌来自乳杆菌属和双歧杆菌属。乳酸杆菌与发酵产品相关,尤其在奶制品中应用最多。最近向食品中添加双歧杆菌的研究不断增多,大多作为有益添加剂。多数菌种天然存在于胃肠道,这些微生物通常能够抗酸、耐受胆汁。某些菌株还具有发酵果糖诸如人类不能消化的低聚果糖(FOS)和半乳甘露寡糖(GOS)的能力,这些果糖能为胃肠道内的一些共生菌和益生菌提供一定生长优势<sup>[1]</sup>。

胃肠道是一个约有 500 种、100 万亿微生物的复杂器官,大概是人类体内细胞总数的 10 多倍<sup>[2]</sup>。对于这些细菌的遗传组成成分,可以在胃肠道中翻译编码成具有大量生理功能的基因储存器,对人体宿主的胃肠道产生有益作用。胃肠道已

经演变成为一个营养和微生物丰富的生存部位,细菌在其中不断地旺盛生长。组学技术诸如转录组技术、宏基因组学和代谢组学的使用,促进人们了解胃肠道中益生菌如何生长以及共生菌如何发挥作用。此外,这些技术有助于了解益生菌和共生菌之间以及宿主胃肠道相互之间的联系。在此之前,基于实验技术的限制,细菌纯培养方法选择的限制导致对胃肠道内菌种鉴定不充分。最近,16S rRNA 基因测序的广泛使用,大量的新品种得到鉴定并确定胃肠道中大量的细菌属于拟杆菌门(Bacteroides)和厚壁菌门门类(Firmicutes phyla)<sup>[3]</sup>。华盛顿大学 Jeffrey Gordon 组的研究表明,以低脂肪或低碳水化合物饮食的较瘦人群,其脂肪减少的同时伴有厚壁菌与拟杆菌数量之比下降<sup>[4]</sup>。进一步研究发现,即使当相同物种的哺乳动物存在巨大的地理差异时,相同物种内的肠道微生物依然比不同物种间更为相似<sup>[5]</sup>。这些研究表明,宿主和微生物群明显是共同进化的,且肠道菌群对人类健康具有重要贡献。

胃肠道中宿主微生物相互作用的最佳位置在粘膜中。粘膜中的细菌维持肠道动态平衡,调控免疫系统并使之处于免受病原体入侵的最佳状态。例如,固有肠道菌群通过竞争排斥竞争抗菌物质的营养、受体结合位点以及产物,来帮助宿主阻止病原菌的入侵。通过受体和不同类型的免疫细胞,

收稿日期: 2010-07-27

基金项目: 农业部现代农业产业技术体系建设项目  
(No.nycytx-0501)

作者简介: 王丽凤,女,1976 年出生,博士生  
通讯作者: 张和平

胃肠道内免疫系统不断感应管腔内环境。单层肠上皮细胞将肠腔从固有层区分开。胃肠道内肠道菌群和肠道间存在微妙的作用平衡,这一平衡区分共生肠道菌群和入侵病原菌。从胃肠道周围抽取样本,其中重要细胞是肠道上皮细胞(IECs)、M细胞、巨噬细胞和树突状细胞(DCs)。肠道上皮细胞除了运送可溶性抗原,还显示模式识别受体,诸如 Toll 样受体(TLRs)和含有核苷酸结合寡聚样((NOD)-like)受体(NLRs)。M 细胞是缺乏微绒毛的上皮细胞,位于细胞的基部,其作用是向 B 细胞、T 细胞和巨噬细胞运输抗原。取样管腔内容物显示,树突状细胞延伸其树突穿过肠道上皮细胞层,却没有破坏肠道上皮细胞间的紧密连接。许多免疫细胞表面的 Toll 样受体(TLRs)依赖不同免疫刺激而反应不同,因此提供免疫系统辨别肠道微生物和病原菌。例如 Toll 样受体 2(TLR2)可以识别革兰氏阳性菌细胞壁成分如脂磷壁和肽多糖,而 Toll 样受体 4(TLR4)可以识别主要来源于革兰氏阴性菌的脂多糖。肠道菌群 Toll 样受体(TLRs)活性对肠道平衡和肠道受损保护也是必需的<sup>[6]</sup>。被确定为胃肠道和肠道菌群相互作用调节者的另一模式识别受体是可溶解的细胞质 NLRs,被证明是对 Toll 样受体(TLRs)的补充与协调<sup>[7]</sup>。这些受体的激活包括 NF- $\kappa$ B( $\kappa$  基因结合核因子)和 MAPK(有丝分裂原活化蛋白激酶)级联诱导导致重要免疫因子的刺激,这些免疫因子包括炎症趋化因子、细胞因子和刺激分子<sup>[7]</sup>。利用各生物部位信息了解肠道菌群。胃肠道益生菌作用涉及多学科研究领域,通过这些研究,逐步认识宿主和肠道菌群在肠道的相互作用。

## 1 胃肠道内益生菌的作用

为维持完整肠道屏障以确保肠道健康,必须保持肠道动态平衡。屏障受损能导致许多肠道疾病包括病原菌感染、肠易激综合症(IBS)和克罗恩病(Crohn's disease)。受损伤的肠屏障伴随紧密连接下降和细胞凋亡增加,这是肠道克罗恩病的一个例子<sup>[8]</sup>。此外,缺乏免疫的肠屏障能导致粘膜免疫细胞对诸如来源于肠道菌群的管腔内容物的暴露,进而导致不正常免疫反应。动态平衡被认为是由上皮细胞,特别是粘膜树突状细胞维持。然而益

生菌和肠道菌群在肠屏障功能和完整性方面也起到重要的调节作用。

紧密连接就是在相邻上皮细胞间形成相对不通透屏障蛋白质复合物。跨上皮电阻测量(TER)是用于检测上皮细胞紧密连接的屏障完整性的常用方法<sup>[9]</sup>。利用增加体外细胞株跨上皮电阻测量,检测益生菌对紧密连接有积极作用<sup>[10]</sup>。肠道上皮细胞品系感染致病性埃希氏菌属,导致跨上皮电阻测量下降,上皮通透性提高和生理功能障碍<sup>[11]</sup>。肠道上皮细胞较早暴露给有活性的嗜酸乳杆菌而不是热灭活嗜酸乳杆菌,限制了大肠杆菌的不利影响。通过跨上皮电阻测量发现,嗜酸菌制剂能减少大肠杆菌诱导的紧密连接蛋白质的磷酸化作用<sup>[11]</sup>。益生菌对屏障功能的其它积极影响表现在:阻止上皮细胞病原体入侵,产生防御分子,炎症细胞因子的衰减和细胞因子诱导细胞凋亡的预防<sup>[12]</sup>。这些研究表明无论病原菌是否存在,益生菌对屏障完整性都有积极的作用。对大肠炎和败血症的动物模型研究表明,肠道上皮细胞屏障功能增加归因于益生菌活性<sup>[13]</sup>。体内试验以及转录能够进一步阐明益生菌增加屏障完整性的机制。

由于树突状细胞在胃肠道粘液的细胞免疫中起关键作用,所以由益生菌调制的树突状细胞是一个重要的研究领域<sup>[14]</sup>。目前已证实益生菌能够以菌株特有方式诱导树突状细胞而调控 T 细胞,表明其在粘膜表面的重要作用<sup>[15]</sup>。这一属性被用于通过由嗜酸乳杆菌表达的保护性抗原靶向作用树突状细胞,来保护小鼠免受炭疽芽孢杆菌(*Bacillus anthracis*)的致命侵害。最近调查显示,益生菌作为胃肠道粘膜预防和保护分子的运载工具具有潜在细胞免疫功效。

细菌素是具有热稳定性的、由许多乳酸菌产生的抗微生物小肽。通过去除细菌素产物的唾液乳杆菌(*L. alivarius*)衍生物,表明唾液乳杆菌保护小鼠免受李斯特菌(*L. monocytogenes*)感染的能力归因于细菌素的产物<sup>[16]</sup>。体外抵御病原体的抗微生物活性的方法还包括过氧化氢、乳酸、竞争排斥和免疫系统调控。虽然针对病原体的抗微生物活性的这些体内论证仍需证实,但是由体外研究和文献得出,体内益生菌能发挥抗菌作用已有有力的证据。因抗生素可能对肠道微生物群有害,故

益生菌作为对胃肠道粘液的抗菌剂调节者,其潜能是一个令人兴奋的研究领域。

细菌存活于肠道中,一部分原因是其能够影响宿主对出现的微生物竞争者的识别能力,以及对传感环境中其它成分和信号的分析能力,这将有利于宿主协调营养需求。

细菌演变有不同的作用方式。双组分调控系统(2CR)具有允许益生菌感应周围环境的功能,并可启动适当转录反应。这些系统由组氨酸蛋白激酶(HPK)和反应调节器(RR)构成。该 HPK 接收到一个信号,传递给反应调节器,然后通过其 DNA 结合结构域,诱导一个转录反应。其中 2 个系统功能特点已经在嗜酸乳杆菌中得到确认——胆汁耐受和酸抵抗的作用<sup>[17]</sup>。上述两者是体现益生菌功能的关键点,并对其能否存活于胃肠道有直接影响。此外,细菌素产量以种群密度依赖方式得到控制。小鼠胃肠道转录研究证实,来自植物乳杆菌细菌素操纵子的细菌素免疫蛋白在 2 个相互独立试验中被诱导,说明了植物乳杆菌这一基因在体内表达情况<sup>[18]</sup>。缺乏细菌素生产能力的体内益生乳酸杆菌,如植物乳杆菌和嗜酸乳杆菌,是否会引起不同宿主反应,令人非常感兴趣。

备受关注的细胞对细胞作用的另一方法是群体感应分子 AI-2 的产生。这一信号分子由 luxS 基因编码,并在革兰氏阳性和阴性菌中出现。在罗伊乳杆菌(*L. reuteri*)、植物乳杆菌和嗜酸乳杆菌中,对 luxS 基因功能均有研究<sup>[19]</sup>。以罗伊乳杆菌为例,luxS 基因突变株表明在对数生长过程中 ATP 合成减少,在小鼠胃肠道内特定生态位适应力下降且生物膜较对照组有所增厚<sup>[20]</sup>。Lebeer 等也证明 luxS 突变株对生物膜结构的影响归因于代谢缺陷。其他研究也证实 luxS 突变株在胃液中存活率降低,在小鼠胃肠道中保留时间缩短<sup>[21]</sup>。这些研究表明,AI-2 信号的生态学和特定生态位的重要性以及它对胃肠道益生菌作用的潜在贡献。AI-2 的产量对宿主上皮基因表达可能有一个信号影响,诸如粘蛋白产量或者免疫调制信号<sup>[22]</sup>。许多益生菌微生物内的传感系统可能提高其栖息多种生态位以及与各种寄居在胃肠道内菌种的竞争能力。

## 2 利用转录洞察胃肠道内微生物的作用

### 2.1 胃肠道中益生菌的转录反应

基因退化导致生物合成能力下降的事实证明许多益生菌能够适应胃肠道的进化。此外,这些益生菌编码着重要特征,而这些特征同时保证其生存在恶劣的胃肠道环境中,诸如酸和胆汁抵抗,细胞表面存在蛋白质,可以干扰肠道粘膜和复杂碳水化合物代谢。例如肠道乳杆菌编码复合转运蛋白促进直接来自胃肠道养分的糖和氨基酸吸收<sup>[23]</sup>。Yuan 最近通过比较兔子肠道模型中体内与体外菌株生长蛋白质组学概况来研究宿主在长双歧杆菌 NCC2705 蛋白质组中诱导的变化。在体内长双歧杆菌中,蛋白质诸如 EF-Tu 粘附样因子,胆盐水解酶和应激蛋白水平上调。有趣的是,与体外条件相比,LuxS/AI-2 在体内也被诱导。

罗伊乳杆菌、植物乳杆菌和约氏乳杆菌在小鼠胃肠道中的基因表达已有研究。

由 Walter 等用体内表达技术(in vivo expression technology,IVET)最初仅鉴定了 3 株在小鼠胃肠道表达的罗伊乳杆菌基因,分别为木糖异构酶、蛋氨酸亚枫还原酶和编码未知功能的蛋白质基因。使用改进的体内表达技术进行后续研究,鉴定了小鼠胃肠道植物乳杆菌 72 种基因表达<sup>[24]</sup>。这些基因涉及碳水化合物和氨基酸代谢,应激性以及潜在的宿主相互作用的细胞外因素。

Denou 等通过基因表达研究发现,在小鼠的胃、盲肠、空肠和结肠表达了不同的约氏乳杆菌基因簇,这一现象证明不同基因表达概况依赖于转录位置,如在胃、盲肠、空肠和结肠中分别发生 786、391、296 和 26 个基因转录。该小组还研究了约氏乳杆菌在肠中停留 5 d 和 12 d 后的基因表达,以鉴定与肠持久性表型相关的基因<sup>[25]</sup>。与肠持久性表型相关的 3 个基因座包括胞外多糖(EPS)的生物合成,一磷酸甘露糖磷酸系统(PTS)和可能的蛋白酶。突变株中蛋白酶和一磷酸甘露糖磷酸系统(PTS)的缺失降低了约氏乳杆菌在肠道停留时间,暗示这些基因座对肠道持久性起一定作用。此外 eps 基因座缺失导致肠持久性略有提高<sup>[25]</sup>。

最新的研究分析了植物乳杆菌在无菌小鼠盲肠的基因表达图谱,向小鼠饲喂标准低脂肪或高脂肪的西式日粮,以探讨日粮对胃肠道益生菌基

因表达的影响。低脂肪日粮含复合植物多糖高,而西式日粮含单糖和脂肪高。采食标准日粮的小鼠,其定植水平要高出10倍,这是因为碳水化合物代谢和细胞表层功能细菌基因表达不同<sup>[26]</sup>。研究人员认为,植物乳杆菌修改了它的基因表达,减少了细胞表面的LTA水平。以此为手段限制对宿主免疫系统成分的暴露。此外,研究人员观察到小鼠胃肠道内被诱导的18%的植物乳杆菌与其它肠乳酸杆菌有同源性,而不与其他乳酸菌存在同源性。许多基因与细胞表层未知功能或启动细胞表层未知功能相关<sup>[26]</sup>。这一结果反映了测序菌株间比较基因组分析的有效性。因为该技术强调食物适应乳杆菌如保加利亚乳杆菌和瑞士乳杆菌与肠道适应乳杆菌如嗜酸乳杆菌和植物乳杆菌间的差异。由于酸奶发酵剂已经历了基因组衰变,使保加利亚乳杆菌能够适应营养丰富的乳环境<sup>[27]</sup>,而用于转运和代谢途径的被编码的益生乳杆菌,可以促进其利用胃肠道多种碳水化合物来适应胃肠道环境。比较嗜酸乳杆菌和干酪发酵剂瑞士乳杆菌的基因组,它们具有紧密相关性并分享75%共同基因<sup>[28]</sup>。虽然它们具有相似性,但在基因集合上显著不同,这说明其能够适应不同的环境。例如,嗜酸乳杆菌利用复杂的碳水化合物,如棉子糖和寡糖编码粘液结合蛋白和转运蛋白——这是益生菌的功能与其适应胃肠道环境这两个重要特征。相反,瑞士乳杆菌缺乏这些基因集合,而编码用于脂肪酸合成和特定氨基酸代谢的其它基因。动物模型和人体系统的其它菌株测序以及胃肠道转录分析使人们进一步了解胃肠道内益生菌和共生菌功能。

## 2.2 胃肠道中微生物和益生菌相互作用

利用基因组序列和发展基因芯片技术,有利于研究益生生长双歧杆菌NCC2705和人类微生物区系的主要成分以及多形拟杆菌在小鼠胃肠道内如何对彼此存在作出反应。试验中构建一个包含有寡核苷酸基因芯片技术,该寡核苷酸类来自单芯片上每个基因组<sup>[29]</sup>。该研究分别给小鼠饲喂单一菌株和联合菌株。对无菌小鼠饲喂联合菌株,可获得多糖类物质,降解基因的扩增。就多形拟杆菌而言,表达的上调基因与碳水化合物运输和代谢,能量产生,糖苷水解酶和多糖裂解酶相关。这些结

果表明,在长双歧杆菌存在下由多形拟杆菌靶向定位的代谢多糖增加<sup>[29]</sup>。

在长双歧杆菌存在条件下,来自淀粉利用系统的1/3基因同族体在多形拟杆菌基因组中差异表达。最近有研究表明,由拟杆菌门淀粉利用系统(starch utilization system)利用胃肠道复杂聚糖类物质,提供了每日摄入热量的10%<sup>[30]</sup>。拟杆菌门对原本不可消化的碳水化合物的发酵能力,表明了这些肠道细菌的重要性能。相比之下,联合定植后的长双歧杆菌较少改变表达基因,与多形拟杆菌相比,分别为3.5%对14.2%。进一步分析揭示,在长双歧杆菌存在条件下与多形拟杆菌木糖苷降解和木糖分解代谢相关的基因上调以及与两菌株甘露糖降解有关的基因差异表达,尤其在联合定植过程中,多形拟杆菌和长双歧杆菌分别对甘露糖苷酶基因增量调节和减量调节。这些结果表明在长双歧杆菌存在时多形拟杆菌可以锁定胃肠道中额外多糖来源。此外,多形拟杆菌与干酪乳杆菌或动物双歧杆菌联合定植转录反应不如长双歧杆菌引起的强烈。动物双歧杆菌可以诱导与转录和复制相关的多形拟杆菌基因,而干酪乳杆菌则诱导用于碳水化合物运输代谢和无机离子运输代谢的基因<sup>[29]</sup>。由于3株菌株引发了在程度和类型上都存在差异的多形拟杆菌不同转录反应,该研究揭示肠道细菌之间发生的重要本质关系。

## 2.3 胃肠道对益生菌的转录反应

胃肠道内益生菌作用的确切机制并不完全清楚,其相互作用是多方面的。通过宿主转录反应分析,特定免疫细胞以及免疫因子应答研究揭示了多种细胞类型和效应分子以及细胞受体和细胞信号分子的参与情况。此外,不同的品种和品系表现出细胞信号起始的多样化和差异程度,这反过来又导致健康或疾病的不同结果。根据以上讨论的研究,Sonnenburg等(2006)通过调查同一只小鼠肠道上皮水平的宿主反应,也验证了宿主对多形拟杆菌和长双歧杆菌联合定植反应。单一菌株定植和联合菌株定植宿主反应是不同的。分析表明,宿主对多形拟杆菌反应集中在TNF- $\alpha$ 、T细胞和巨噬细胞,然而宿主对长双歧杆菌的反应集中在IFN- $\gamma$ 。在联合定植试验中,先天免疫的两个菌株基因协同诱导。鼠胃肠道中由长双歧杆菌诱导的

另一反应是下调抗菌蛋白的能力。Reg3 $\gamma$ (再生胰岛衍生蛋白 3 $\gamma$ )被多形拟杆菌上调<sup>[29]</sup>。

最近,研究人员分析了益生菌在健康人体十二指肠中基因的转录<sup>[31]</sup>。在一个随机双盲安慰剂对照交叉研究中,对健康受试者给予益生植物乳杆菌 WCFS1。结果确定了在粘膜表面和细胞途径内与免疫耐受相关的基因表达模式。从十二指肠取样对对数生长细胞、静止细胞或死细胞处理 6 h 后用于分析。3 种条件都导致免疫应答相关基因的诱导。对数生长期细胞(logarithmic phase cells)和固定期细胞(stationary phase cells)的诱导类型存在差异。固定期细胞诱导与免疫耐受建立相关基因,诸如 NF $\kappa$ B( $\kappa$  基因结合核因子)和转录因子 JUN,而对数生长期细胞诱导针对代谢功能反应。另外,众多细胞过程的基因表达也存在差异,包括免疫调制、细胞凋亡、细胞对细胞信号、细胞循环和细胞粘附。本讨论结果,支持了胃肠道益生菌的作用,并显示其潜能。人们还期待着人类和动物模型胃肠道中基因表达的其它研究结果。

### 3 未来展望

尽管胃肠道和肠道菌群间相互作用仍不完全清楚,但胃肠道内益生菌间的相互作用是巨大且多方面的。其它方面,如益生元与益生菌向胃肠道投放以及交互作用类型需要考虑。这些条件可能会增加或减少益生菌产生的有益效应。

最近对大肠癌小鼠模型的一个研究表明:配

方酸乳粉包埋的嗜酸乳杆菌比单独使用益生菌的积极作用会增强<sup>[32]</sup>。其他研究还加入基体效应的影响,如乳基对益生菌基因表达的影响<sup>[33]</sup>。为维持胃肠道中益生菌健康属性,所加入的最优条件是很重要的。

毫无疑问,利用遗传手段促进了人们对胃肠道中菌群复杂性的了解。我们掌握了肠道菌群的作用,而且遗传手段在不断改善,诸如构造缺乏一个或多个蛋白质菌株,使我们能通过分析特定蛋白质,以确定其在益生功能中的作用<sup>[34]</sup>。例如对于基因失活或缺失的嗜酸乳杆菌,利用遗传技术证实了重要益生菌的特征,如细胞表面因子,包括 S 层蛋白,胆汁耐受,酸性压力,FOS 的转运和代谢,LuxS/AI-2,细菌素运输和草酸盐降解。这些特征对益生菌在人类健康中的作用有重要的贡献。例如为研究在正常肠道的平衡条件以及感染大肠炎等疾病条件下上述特征的重要性,体内研究是很重要的。上述讨论中,在病原体抑制,屏障功能维持和免疫系统调节中益生微生物的潜能都得到了证实。由于益生菌株能够产生抗菌化合物,导致表层因素的存在或缺失,从而诱导粘膜表面炎症或抗炎反应能力或发酵胃肠道复合多糖的能力,且不同的益生菌株会带来不同的健康益处,因此需要做进一步的体内研究,尤其是以人体为受试者,测定菌株,剂量和胃肠道益生菌的特定位置健康效应。

### 参 考 文 献

- [1] Barrangou R., Altermann E., Hutkins R., et al. Functional and comparative genomic analyses of an operon involved in fructooligosaccharide utilization by *Lactobacillus acidophilus* [C]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2003,100:8957-8962.
- [2] Backhed F., Ley R. E., Sonnenburg J. L., et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine [J]. Science, 2005,307:1915-1920.
- [3] Eckburg P. B., Bik E. M., Bernstein C. N., et al. Diversity of the human intestinal microbial flora [J]. Science, 2005,308:1635-1638.
- [4] Ley R. E., Turnbaugh P. J., Klein S., et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity [J]. Nature, 2006, 444:1022-1023.
- [5] Ley R. E., Hamady M., Lozupone C., et al. Evolution of mammals and their gut microbes [J]. Science, 2008, 320:1647-1651.
- [6] Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F., et al. Recognition of commensal microflora by toll-like recep-

- tors is required for intestinal homeostasis[J]. *Cell*, 2004, 118:229–241.
- [7] Netea, M. G. Van de Veerdonk, F. L., Kullberg, et al. The role of NLRs and TLRs in the activation of the inflammasome[J]. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2008, 8: 1867–1872.
- [8] Schulzke J. D., Ploeger S., Amasheh M., et al. Epithelial tight junctions in intestinal inflammation[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2009,1165:294–300.
- [9] Schneeberger E. E., Lynch R. D. The tight junction: a multifunctional complex [J]. *American Journal of Physiology Cell Physiology*, 2004, 286:C1213–C1228.
- [10] Nissen L., Chingwaru W., Sgorbati B., et al. Gut health promoting activity of new putative probiotic/protective *Lactobacillus* spp.strains: a functional study in the small intestinal cell model [J]. *International Journal of Food Microbiology*, 2009, 135:288–294.
- [11] Resta-Lenert S., Barrett K. E. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC)[J]. *Gut*, 2003, 52:988–997.
- [12] Mennigen R., Bruewer M. Effect of probiotics on intestinal barrier function [J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2009, 1165:183–189.
- [13] Mennigen R., Nolte K., Rijcken E., et al. Probiotic mixture VSL#3 protects the epithelial barrier by maintaining tight junction protein expression and preventing apoptosis in a murine model of colitis [J]. *Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2009, 296:G1140–G1149.
- [14] Mohamadzadeh M., Duong T., Hoover T., et al. Targeting mucosal dendritic cells with microbial antigens from probiotic lactic acid bacteria[J]. *Expert Review of Vaccines*, 2008,7:163–174.
- [15] Foligne B., Zoumpopoulou G., Dewulf J., et al. A key role of dendritic cells in probiotic functionality [J]. *PLoS ONE*, 2007,2:e313.
- [16] Corr S. C., Li Y., Riedel C. U., et al. Bacteriocin production as a mechanism for the antiinfective activity of *Lactobacillus salivarius* UCC118[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007,104:7617–7621.
- [17] Azcarate-Peril M.A., McAuliffe O., Altermann E., et al. Microarray analysis of a two-component regulatory system involved in acid resistance and proteolytic activity in *Lactobacillus acidophilus* [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2005, 71:5794–5804.
- [18] Marco M. L., Bongers R. S., de Vos W. M., et al. Spatial and temporal expression of *Lactobacillus plantarum* genes in the gastrointestinal tracts of mice[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2007,73:124–132.
- [19] Buck B. L., Azcarate-Peril M. A., Klaenhammer T. R. Role of autoinducer-2 on the adhesion ability of *Lactobacillus acidophilus*[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2009,107:269–279.
- [20] Tannock G. W., Ghazally S., Walter J., et al. Ecological behavior of *Lactobacillus reuteri* 100–23 is affected by mutation of the *luxS* gene[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2005, 71:8419–8425.
- [21] Lebeer S., Claes I. J., Verhoeven T. L., et al. Impact of *luxS* and suppressor mutations on the gastrointestinal transit of *Lactobacillus rhamnosus* GG[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2008, 74:4711–4718.
- [22] Mack D. R., Ahme S., Hyde L., et al. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro[J]. *Gut*, 2003, 52:827–833.
- [23] Makarova K. S., Koonin E. V. Evolutionary genomics of lactic acid bacteria [J]. *The Journal of Bacteriology*, 2007, 189:1199–1208.
- [24] Bron P. A., Grangette C., Mercenier A., et al. Identification of *Lactobacillus plantarum* genes that are induced in the gastro-intestinal tract of mice[J]. *The Journal of Bacteriology*, 2004, 186:5721–5729.
- [25] Denou E., Pridmore R. D., Berger B., et al. Identification of genes associated with the long-gut-persistence phenotype of the probiotic *Lactobacillus johnsonii* strain NCC533 using a combination of genomics and transcriptome analysis[J]. *The Journal of Bacteriology*, 2008, 190:3161–3168.
- [26] Marco M.L., Peters T. H., Bongers, R. S., et al. Lifestyle of *Lactobacillus plantarum* in the mouse caecum[J]. *Environmental Microbiology*, 2009, 11:2747–2757.

- [27] van de Guchte M., Penaud S., Grimaldi C., et al. The complete genome sequence of *Lactobacillus bulgaricus* reveals extensive and ongoing reductive evolution[C]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2006, 103:9274–9279.
- [28] Callanan M., Kaleta P., O’Callaghan J., et al. Genome sequence of *Lactobacillus helveticus*, an organism distinguished by selective gene loss and insertion sequence element expansion [J]. The Journal of Bacteriology, 2008, 190:727–735.
- [29] Sonnenburg J. L., Chen C. T., Gordon J. I. Genomic and metabolic studies of the impact of probiotics on a model gut symbiont and host[J]. PLoS Biology, 2006, 4:e413.
- [30] Martens E. C., Koropatkin N. M., Smith T. J., et al. Complex glycan catabolism by the human gut microbiota: the Bacteroidetes Sus-like paradigm[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2009, 284:24673–24677.
- [31] van Baarlen P., Troost F. J., van Hemert S., et al. Differential NF- $\kappa$ B pathways induction by *Lactobacillus plantarum* in the duodenum of healthy humans correlating with immune tolerance [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2009, 106:2371–2376.
- [32] Urbanska A. M., Bhatena J., Martoni C., et al. Estimation of the potential antitumor activity of microencapsulated *Lactobacillus acidophilus* yogurt formulation in the attenuation of tumorigenesis in *Apc(Min/b)* mice[J]. Digestive Diseases and Sciences, 2009, 54:264–273.
- [33] Azcarate-Peril M.A., Tallon R., Klaenhammer T.R. Temporal gene expression and probiotic attributes of *Lactobacillus acidophilus* during growth in milk[J]. Journal of Dairy Science, 2009, 92:870–886.
- [34] Goh Y. J., Azcarate-Peril M. A., O’Flaherty S., et al. Development and application of a upp-based counterselective gene replacement system for the study of the S-layer protein SlpX of *Lactobacillus acidophilus* NCFM [J]. Applied and Environmental Microbiology, 2009, 75:3093–3105.

## Research Advance on the Interaction of Probiotic、Gut Microflora and Host

Wang Lifeng Zhang Heping\*

(Key Laboratory of Dairy Biotechnology and Engineering Ministry of Education, Dairy Processing Laboratory of National Dairy Production Technology and Research Center, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018)

**Abstract** Recently researches focus on understanding the interaction between probiotic bacteria and gut bacteria and host in domestic and broad and contribute to their beneficial attributes as a means of determining mechanisms of probiotic functionality. Nowadays, on the one hand we growingly acknowledge the intrinsic interaction between probiotic bacteria and commensal bacteria and between the milieu of bacteria and the host tissues of the gut by using ‘omic’ technologies. On the other hand surveys of bacterial inhabiting in the GIT using sequencing technologies have illustrated the complexities of this human organ which varies between different populations and individuals. In addition transcriptomics have promoted an insight into the complex interaction between bacteria (including probiotic and commensal bacteria) and the gastrointestinal tract (GIT). This summary outlines the recent important advances in this exciting area of research from two aspects such as the role of probiotic bacteria and gut microflora in the GIT, then proposes future outlook.

**Key words** probiotic; gastrointestinal tract; gut microflora; interaction