

## الميكروبيوتا المستوطنة للقناة المعدية المعوية

### THE INDIGENOUS MICROBIOTA OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

القناة المعدية المعوية (GIT)، جنباً إلى جنب مع الأعضاء الهضمية الإضافية (أي الأسنان، واللسان، والغدد اللعابية، والكبد، والمرارة، والبنكرياس)، تمثل الجهاز الهضمي والذي تتمثل وظيفته في تحليل مكونات الطعام إلى جزيئات صغيرة، ثم امتصاصها بعد ذلك لتوزيعها لاحقاً في كل الجسم. وتتكون القناة المعدية المعوية من مناطق تشرىحية ووظيفية مميزة - التجويف الفموي، البلعوم (وهو كذلك جزء من الجهاز التنفسي)، المريء، المعدة، الأمعاء الدقيقة (الاثني عشر، والمعوي الصائم، واللفائفي)، والأمعاء الغليظة (الأعور، القولون، والشرج). مع ذلك - بشكل رئيس - يمكن اعتبارها أنبوباً مستمراً، حيث تمتد من الفم حتى فتحة الشرج (الشكل رقم ١، ٩).

والمحددات البيئية في كل منطقة في القناة المعدية المعوية تكون مختلفة جداً، ولذلك فهي ذات ميكروبيوتا مميزة. ويتجلى ذلك أكثر وضوحاً من التجويف الفموي حيث التشريح المعقد، وجود أسطح متساقطة وغير متساقطة، وتواجد قوى ميكانيكية تجتمع لتوفر مجموعة من المواطن المختلفة. في المقابل، فإن كلاً من المناطق الأخرى في القناة المعدية المعوية هي ذات تركيب أبسط، ليست عرضة لقوى ميكانيكية كبيرة، ولا تحتوي على أسطح غير متساقطة، وبالتالي لدى كل منها تنوع أقل من تجويف الفم. ونتيجة هذه الاختلافات الهامة، فإنه من الملائم وصف تجويف الفم ومختلف مجتمعاته الميكروبية بشكل منفصل، وهذا ما تم عمله في الفصل الثامن.

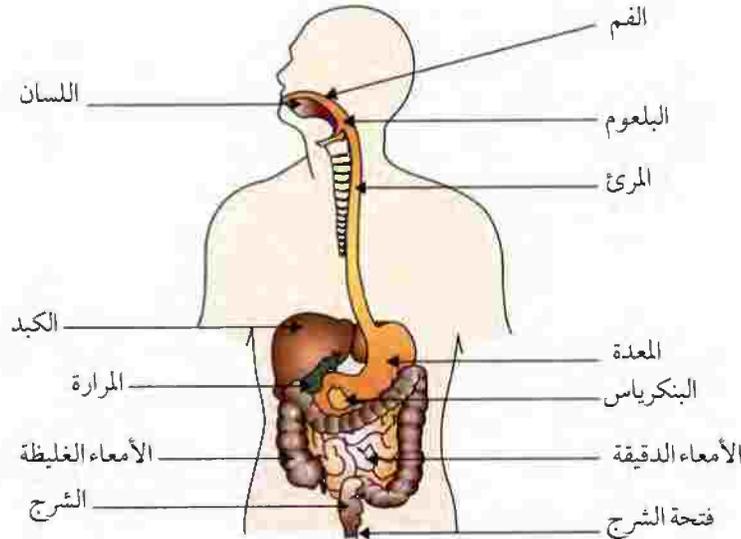
ولقد وصفت ميكروبيوتا البلعوم في الفصل الرابع. ولذلك فإن الفصل الحالي سوف يكون معنياً فقط بالجزء من القناة المعدية المعوية الذي يمتد من المريء حتى فتحة الشرج.

#### (١، ٩) تشريح وفسولوجيا القناة المعدية المعوية

##### Anatomy and Physiology of the Gastrointestinal Tract

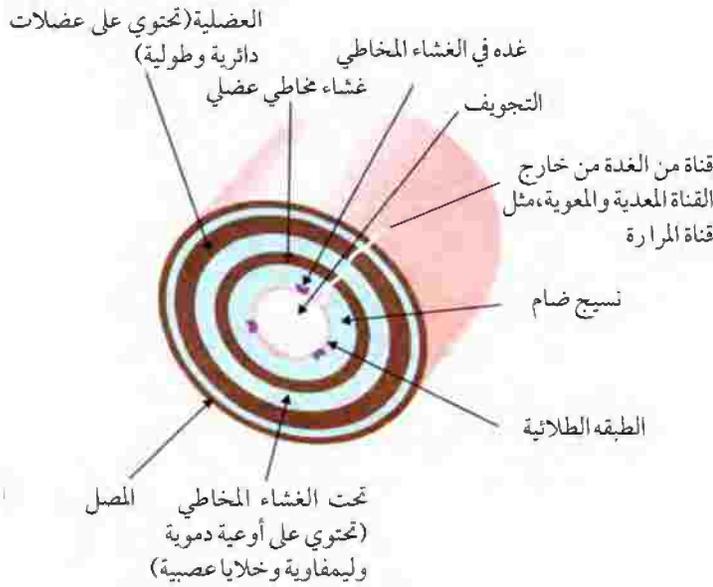
بصرف النظر عن التجويف الفموي (الفصل الثامن)، والبلعوم (الفصل الرابع)، فإن القناة المعدية المعوية تتكون بشكل أساسي من أنبوبة تتألف من أربع طبقات من الأنسجة (الشكل رقم ٢، ٩). والطبقة الداخلية هي الغشاء المخاطي، والتي تتكون من طبقة طلائية محاطة بنسيج ضام وطبقة رقيقة من العضلات تعرف بـ "الأغشية

المخاطية العضلية". وتتواجد كذلك الأنسجة الليمفاوية المقترنة بالغشاء المخاطي (MALT). وتؤدي الانقباضات العضلية إلى انحناءات في الغشاء المخاطي، مما يؤدي إلى زيادة مساحته السطحية، وبالتالي المساعدة في الهضم وامتصاص المنتجات الناتجة - المساحة السطحية الكلية للغشاء المخاطي هي ٢٠٠ - ٣٠٠ م<sup>٢</sup>، مما يجعلها أكبر أسطح الجسم المتصلة بالبيئة الخارجية. وتتكون الطبقات الباقية من طبقة الغشاء المخاطي التحتي (نسيج خام)، الطبقة العضلية (طبقة من عضلات دائرية وطولية)، وغشاء مصلي (نسيج ضام مغطى بطبقة طلائية حرشفية). ويؤدي انقباض العضلات المكونة للطبقة العضلية إلى اختلاط الطعام بالسوائل الهاضمة، وبالتالي يساهم في التحلل المادي للطعام. وتنقبض العضلات بشكل متتابع منتج موجات متعاقبة حيث تدفع المخلوطن الناتج عبر امتداد القناة المعوية المعوية. وبالرغم من أن الوصف العام السابق يطبق على تلك المناطق من القناة المعوية المعوية من المريء حتى فتحة الشرج، فإن لدى كل منطقة اختلافات مميزة، وسيتم شرح ذلك الآن باختصار.



الشكل رقم (١, ٩). مخطط يوضح الأعضاء الرئيسية للجهاز الهضمي، والذي يتكون من القناة المعوية (الفم، والبلعوم، والمريء، والمعدة، والأمعاء الغليظة، والشرج، وفتحة الشرج) والأعضاء الهضمية الثانوية (الأسنان، واللسان، والغدد اللعابية، والكبد، والمرارة، والبنكرياس). (من: [http://www.training.seer.cancer.gov/module\\_anatomy/anatomy\\_physiology\\_home.html](http://www.training.seer.cancer.gov/module_anatomy/anatomy_physiology_home.html)).  
تمول من المعهد الوطني الأمريكي للسرطان سورفيلانس، الوبائية والنتائج النهائية [SEER]، برنامج بالشركة مع جامعة إيموري، أتلانتا، جورجيا، الولايات المتحدة الأمريكية.

ويربط المريء منطقة البلعوم الحنجري بالمعدة، ووظيفته هي نقل الطعام بين هاتين المنطقتين. وهو ذو تركيب أنبوبي طوله ٥ سم تقريباً، وهو مبطن بطبقة طلائية حرشفية منضدة وذات عدد هائل من الغدد المخاطية. وتقوم الموجات المتعاقبة بدفع الطعام الذي يدخل المريء في اتجاه المعدة، ويساعد وجود اللعاب والمخاط في حركة البلعة الغذائية.

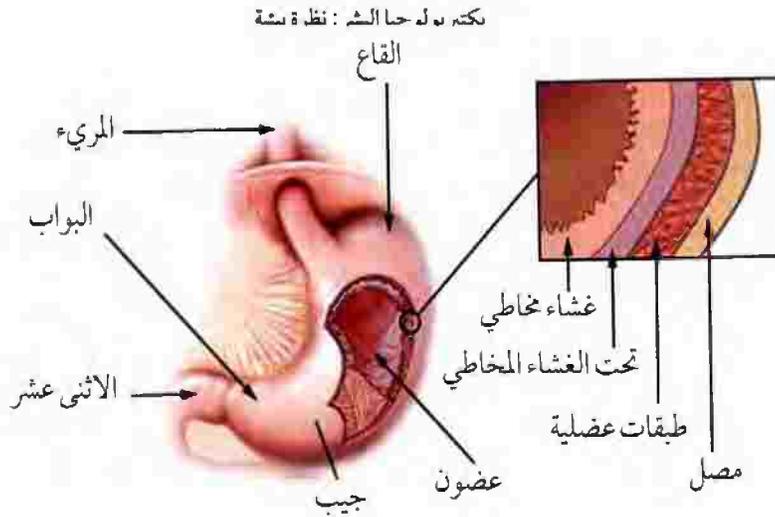


الشكل رقم (٢, ٩). قطاع عرضي في جدار القناة المعدية المعوية، يوضح ترتيب الطبقات الرئيسة الأربعة للأنسجة.

والمعدة هي تركيب على شكل حرف جي (J)، (الشكل رقم ٣, ٩) حيث تربط بين المريء والاثني عشر، وهي ذات سعة كلية ١٥٠٠ مل تقريباً. ويدخل الطعام المعدة من خلال الفتحة الفؤادية، والتي تقع تحت المنطقة العليا للمعدة (القعر). وتفصل مصرة البواب المعدة عن الاثني عشر. وعندما تكون المعدة فارغة، فإن غشائها المخاطي يكون ثنياً تعرف بـ "غضات" (تجميدات).

وتتكون الطبقة الطلائية المعدية من طبقة من خلايا طلائية عمودية بسيطة غير مهدبة، وذات عدد كبير من الشيايا الضحلة تعرف بـ "الحفر المعدية"، حيث تفتح في قاعدتها الغدد المعدية (الشكل رقم ٤, ٩). وتقوم الغدد المعدية بإفراز العصير المعدي، وهو خليط من المخاط، ببسينوجين، حمض الهيدروكلوريك، عامل داخلي، والجاسترين. ويقوم حمض الهيدروكلوريك بتحويل الببسينوجين غير النشط إلى إنزيم الببسين النشط، والذي يحلل بروتينات الطعام إلى ببتيدات، ونشاطه الأمثل يكون في الرقم الهيدروجيني المنخفض (عادةً أقل من ٢) للمعدة. ويحفز الجاسترين من إفراز العصير المعدي، ويزيد من حركة القناة الهضمية. وتقوم طبقة من المخاط سمكها ٢, ٠ - ٦, ٠ ملم بحماية الطبقة الطلائية من الرقم الهيدروجيني المنخفض. وتقوم الحركات المتعاقبة للمعدة بخلط الطعام بالعصير المعدي، لتنتج سائلاً مائياً يعرف بـ "الكيموس"، حيث تمر كميات صغيرة منه عبر مصرة البواب إلى الأمعاء الدقيقة.

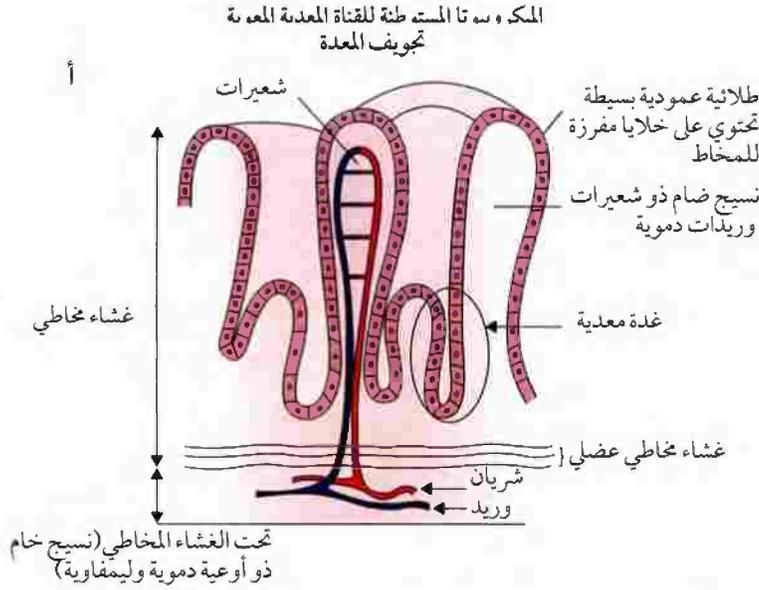
والأمعاء الدقيقة هي الموقع الرئيس للهضم والامتصاص (الشكل رقم ٥, ٩). وهي تركيب أنبوبي وطولها ٣ م تقريباً وقطرها ٥, ٢ - ٣ سم، وتتكون من ثلاث مناطق - الاثني عشر (طوله ٢٥ سم تقريباً)، والمعوي الصائم (١ م تقريباً)، واللفائفي (٢ م تقريباً).



الشكل رقم (٣, ٩). مخطط يوضح المناطق الرئيسية للمعدة وقطاع عرضي في جدار المعدة. (من: <http://www.training.seer.cancer.gov>) محمول من المعهد الوطني الأمريكي للسرطان سورفيلانس، الوبائية والنتائج النهائية [SEER]، برنامج بالشركة مع جامعة إيموري، أتلانتا، جورجيا، الولايات المتحدة الأمريكية.

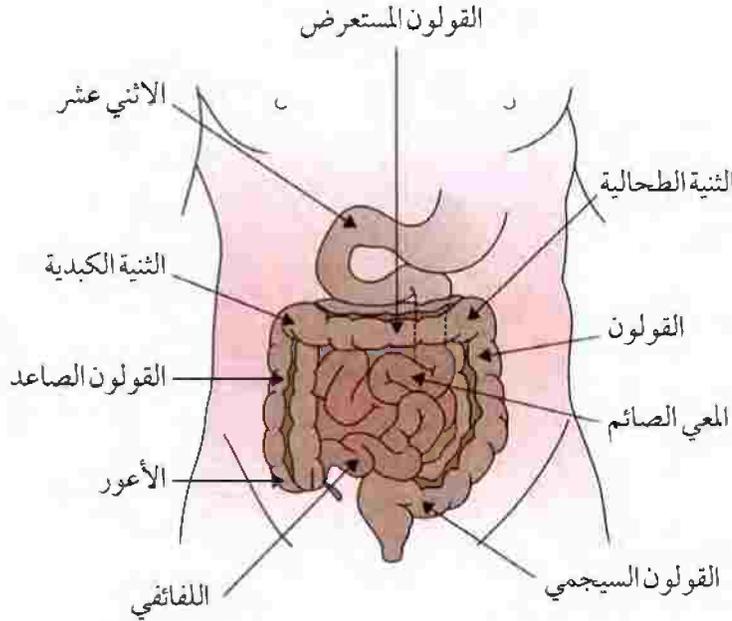
والغشاء المخاطي يكون شديد الثنايا ليشجع حواف دائمة، بحيث تبرز داخل التجويف المعوي، وهي ذات عدد هائل من البروزات التي تشبه الإصبع (طولها ٥, ٠ - ١ ملم) وتعرف بـ "الذغابات"، حيث يتواجد منها بين ٢٠ و ٤٠ لكل ملم<sup>٢</sup> (الشكل رقم ٦, ٩). بزيادتها للمساحة السطحية، فإن هذه الخواص تعزز من عمليات الهضم والامتصاص.

والطبقة الطلائية تكون مغطاة في طبقة من المخاط سمكها ١٠-٢٥٠ ميكرومتر. وتتكون الطبقة الطلائية أساساً من خلايا طلائية عمودية بسيطة، خلايا ماصة (إنتيروسيتات)، وخلايا جوبلت المفرزة للمخاط (الشكل رقم ٧, ٩). ولدى سطح كل من الأنتروسيت عدد كبير من البروزات (ذغابات دقيقة)، وبذلك توفر مساحة سطحية كبيرة جداً (تعرف بـ "حافة الفرشاة") لامتصاص نواتج الهضم ذات الوزن الجزيئي المنخفض. وفي الغشاء المخاطي - بين قواعد الزغابات - هناك عدد من الكريبتات (بين ٦ و ١٠ لكل زغابة) وهي تعرف بـ "كريبتات ليبركون Crypts of Lieberkuhn". وهذه تحتوي على خلايا جذعية غير متميزة، حيث تخرج من الكريبت وتتحرك من قاعدة الزغابة إلى قمته، حيث تتحول إلى إنتيروسيت، خلية جوبليت، أو خلية معوية صماء. وبوصولها إلى قمة الزغابة، فإن كل خلية تتساقط إلى التجويف. وتستغرق العملية كلها ثلاثة أيام تقريباً. وتنتج الكريبتات كذلك خلايا بانيث، والتي تبقى داخل الكريبتات وتنتج نطاقاً من المركبات المضادة للميكروبات (الفقرة ١, ٢, ٩). وتعرف إفرازات خلايا الأمعاء الدقيقة مجتمعة بـ "العصير المعوي". وتنتشر كذلك الأنسجة الليمفاوية المقترنة بالغشاء المخاطي (MALT) في الأمعاء الدقيقة، حيث تتواجد كعقد ليمفاوية فردية وكبصيلات ليمفاوية متجمعة تعرف بـ "بقع باير Peyer" (انظر الفقرة ٢, ٢, ٩). وفي الأشخاص البالغين فإن الأخيرة تكون متركزة بشكل دائم في اللغائفي.



الشكل رقم ( ٤ ، ٩ ) . الغشاء المخاطي المعدي البشري . (أ) مخطط لقطاع عرضي في الغشاء المخاطي المعدي يوضح الجيوب والغدد . (ب) قطاع عرضي للغشاء المخاطي المعدي البشري . السطح مسنن ليكون العديد من الحفر أو الجيوب المعدية القصيرة ، والتي تفتح إلى التجويف . وتتكون الطبقة الطلائية أساساً من خلايا مفرزة للمخاط . حقوق طبع الصورة ٢٠٠٦م ، ديفيد كينج ، جامعة إيلينوي الجنوبية ، مدرسة الطب ، سبرينجفيلد وكاربوندال ، إيلينوي ، الولايات المتحدة الأمريكية ، استخدمت بتصريح .

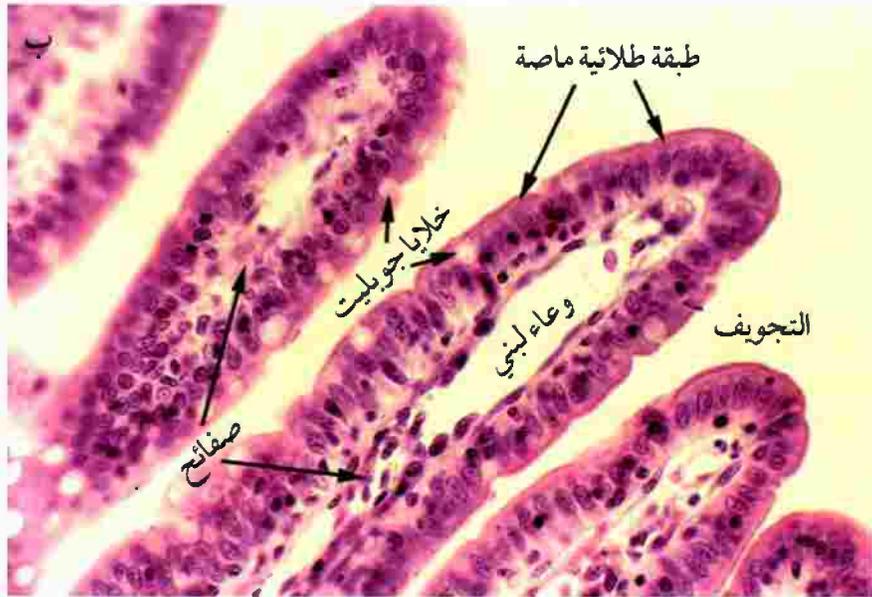
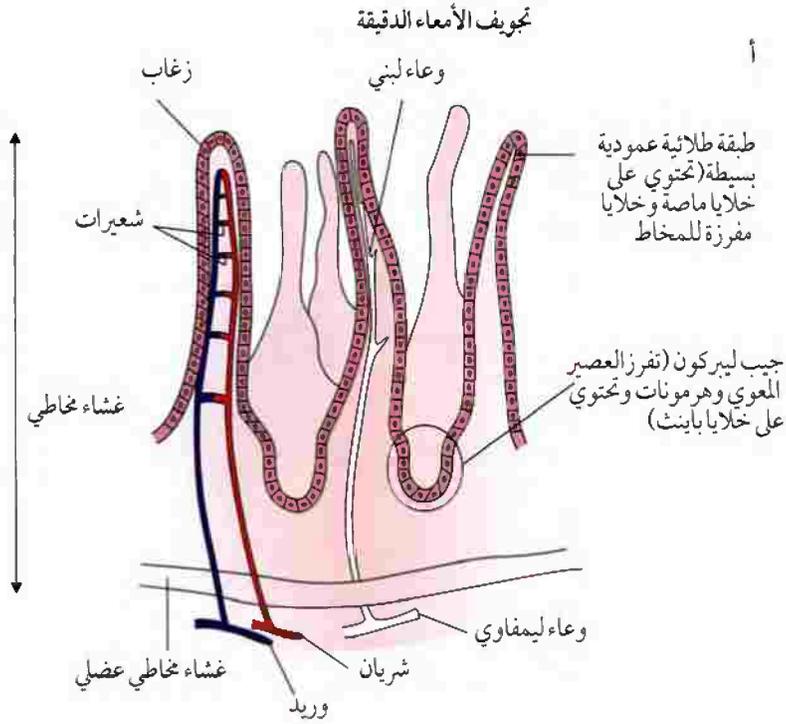
وبعد كل وجبة ، فإن ٢ لتر تقريباً من الكيموس يدخل إلى الاثني عشر ، حيث تؤدي الانقباضات الموضعية إلى خلط الكيموس بالإنزيمات التي تنتجها الخلايا الطلائية ، العصير المعوي ، عصير البنكرياس ، والصفراء . ويحدث تحلل إنزيمي للجزيئات الكبيرة للطعام منتجاً جزيئات صغيرة ، حيث تمتصها الخلايا الماصة - تحدث ٩٠٪ تقريباً من كل عمليات الامتصاص في الأمعاء الدقيقة . ويتبع طور الامتصاص هذا ، انقباضات متتابعة بحيث تدفع الكيموس إلى الأمعاء الغليظة .



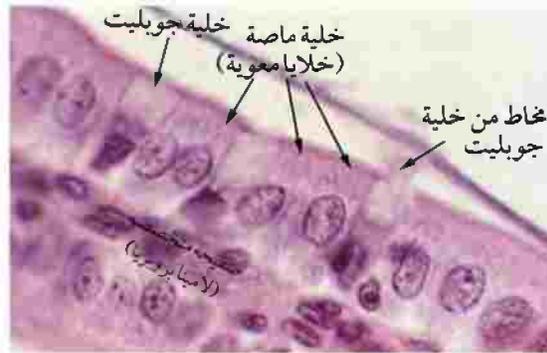
الشكل رقم (٩, ٥). مخطط يوضح المناطق الرئيسة للأمعاء الدقيقة والغليظة. (من: <http://www.trainig.seer.cancer.gov>) ممول من المعهد الوطني الأمريكي للسرطان سورفيلانس، الوائية والنتائج النهائية [SEER]، برنامج بالشركة مع جامعة إيموري، أتلانتا، جورجيا، الولايات المتحدة الأمريكية.

والأمعاء الغليظة طولها حوالي ١, ٥ م وقطرها ٦, ٥ سم، وذات مساحة سطحية ١٢٥٠ سم<sup>٢</sup> تقريباً. وهي تتكون من مناطق عديدة- الأعور، القولون (القولون الصاعد، المستعرض، الهابط، و القولون السيني)، الشرج، وقناة الشرج. وسطح غشائها المخاطي مختلف جداً عن ذلك الموجود في الأمعاء الدقيقة، حيث إنه لا يحتوي على ثنايا دائمة أو زغابات، وذات عد كبير من الانغمادات الضيقة (تعرف بـ غدد معوية أو كرياتات)، ومبطنة بخلايا ماصة وخلايا جوبليت (الشكل رقم ٩, ٨). والخلايا الماصة - والتي تحتوي على العديد من الزغابات الدقيقة - مشاركة بشكل أساسي في امتصاص الماء، في حين تفرز خلايا جوبليت مخاط، بحيث يوفر تزيق ليسهل من الحركة الموجية المتعاقبة لمحتوى التجويف المعوي (الشكل رقم ٩, ٩).

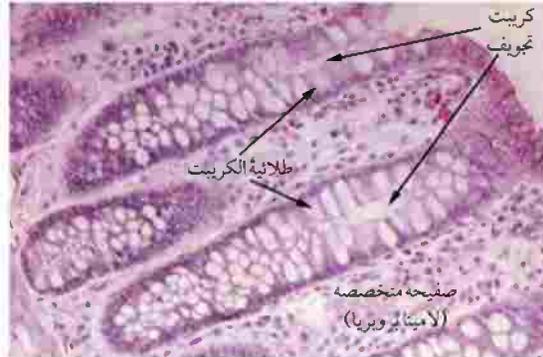
ويزداد سمك طبقة المخاط التي تغلف سطح الطبقة الطلائية من القولون الصاعد (١٠٧ ± ٤٨ ميكرومتر) حتى الشرج (١٥٥ ± ٥٤ ميكرومتر)- حيث تُصنَّع خلايا جوبليت بشكل مستمر و تحلله بفعل الميكروبات. ولا يقوم الغشاء المخاطي للأمعاء الغليظة بإفراز إنزيمات هاضمة - يحدث مزيداً من تحلل مكونات الغذاء في هذه المنطقة بواسطة الميكروبات المقيمة. وبعد ما بين ٣ و ١٠ ساعات من دخوله الأمعاء الغليظة، فإن الكيموس يصبح صلباً نتيجة امتصاص الماء، ويعرف في هذه الحال بالبراز. ويُنقل البراز إلى الشرج من المنطقة السفلى من القولون - الشبيه بحرف إس (S)، والتي تعرف بالقولون السيني.



الشكل رقم (٦، ٩). الأمعاء الدقيقة. (أ) مخطط يوضح تركيب سطح الغشاء المخاطي للأمعاء الدقيقة. (ب) قطاع عرضي في الغشاء المخاطي للانثي عشر البشري توضح العديد من الذغابات. حقوق طبع الصورة ٢٠٠٦م، ديفيد كينج، جامعة إيلينوي الجنوبية، مدرسة الطب، سبرينجفيلد وكارونندال، إيلينوي، الولايات المتحدة الأمريكية، استخدمت بتصريح.



الشكل رقم (٧, ٩). سطح الطبقة الطلائية للأمعاء الدقيقة، يوضح خلايا جوبليت والخلايا الماصة. ويمكن ملاحظة المخاط مفرزاً من خلية جوبليت. حقوق طبع الصورة ٢٠٠٦م، ديفيد كينج، جامعة إيلينوي الجنوبية، مدرسة الطب، سبرينجفيلد وكاربونديل، إيلينوي، الولايات المتحدة الأمريكية، استخدمت بتصريح.



الشكل رقم (٨, ٩). قطاع عرضي في الغشاء المخاطي للقولون البشري. لا يوجد ذغابات، ولكن هناك العديد من الانغمادات الضيقة مبطنة بخلايا جوبليت وخلايا ماصة. حقوق طبع الصورة ٢٠٠٦م، ديفيد كينج، جامعة إيلينوي الجنوبية، مدرسة الطب، سبرينجفيلد وكاربونديل، إيلينوي، الولايات المتحدة الأمريكية، استخدمت بتصريح.

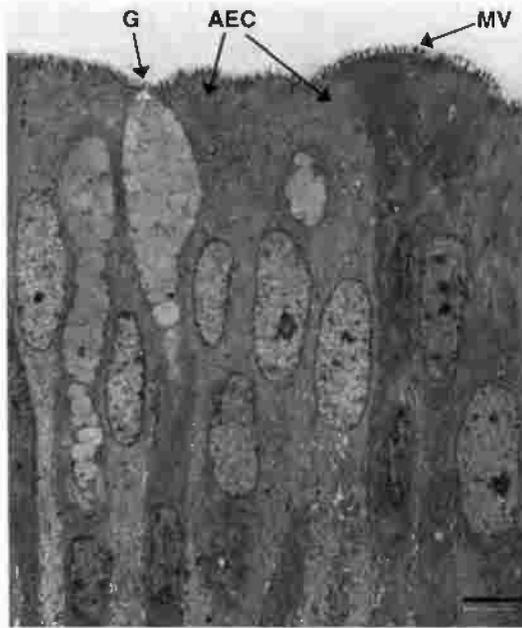
## (٩, ٢) أنظمة الدفاع المقاومة للميكروبات في القناة المعوية

### Antimicrobial Defense Systems of the Gastrointestinal Tract

#### (٩, ٢, ١) أنظمة الدفاع الطبيعية Innate Defense Systems

إن الطبقة الطلائية المعوية - مثل كل الأغشية المخاطية - هي سطح متساقط. والعمر الافتراضي لخلية طلائية معوية هو بين يومين وخمسة أيام، حيث يتساقط بعدها من على سطح الغشاء المخاطي، آخذاً معه أي ميكروبات ملتصقة. وتتساقط  $2 \times 10^{11}$  خلية طلائية تقريباً كل يوم إلى تجويف القناة المعوية المعوية. وهذا التساقط المستمر، مقترن بالنقل السريع للمواد عبر المناطق العليا للقناة المعوية (المريء، والمعدة، والأمعاء الدقيقة)، يميل إلى الحد من استعمار أسطح الأغشية المخاطية في هذه المناطق.

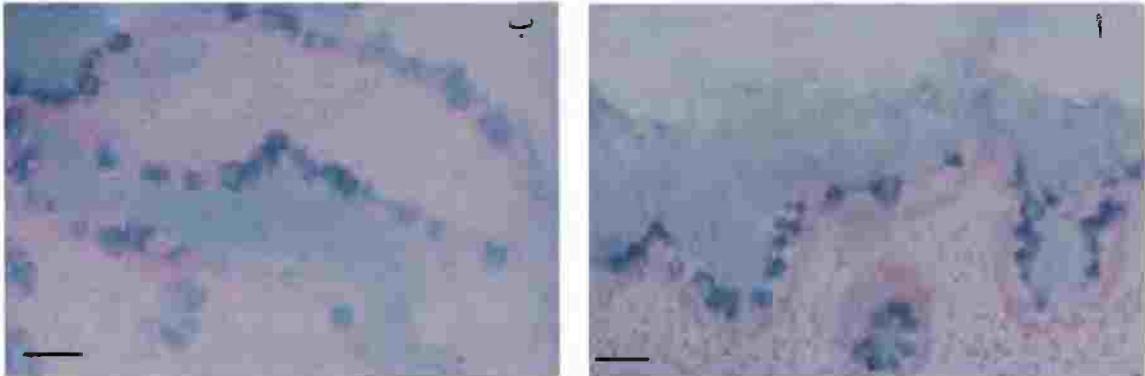
وطبقة المخاط (الشكل رقم ١٠, ٩) التي تغطي كل الطبقة الطلائية المعوية هي مكون هام من النظام المناعي الطبيعي الدفاعي. وهي تتكون أساساً من ماء وميوسينات (لاسيما MUC2)، مع محتوى عالٍ (٨٠٪) من قليل السكريات، والذي يتبلر ليكون هلاماً لزجاً. وتبقى ميوسينات أخرى ينتجها الغشاء المخاطي المعوي معلقة على سطح الخلايا الطلائية. ويتناقص محتوى الميوسين في المخاط تدريجياً من المعدة (٥٠ مجم/مل) حتى القولون (٢٠ مجم/مل). والمحتوى العالي من الكربوهيدرات في الميوسينات يمنح الهلام خواص الارتباط بالليكتين، والتي تمكنه من الارتباط واصطياد البكتيريا، وبالتالي تمنع من وصولها إلى الطبقة الطلائية الكامنة تحتها. وتحتوي الطبقة المخاطية - بالإضافة إلى الميوسينات - على مختلف الجزئيات المستجيبة لأنظمة الدفاع الطبيعية والمكتسبة. والوظائف الرئيسة لطبقة المخاط هي: (١) حماية الطبقة الطلائية الكامنة من الاستعمار الميكروبي، (٢) توفر تزييقاً لتسهيل حركة محتوى التجويف المعوي، (٣) حماية الطبقة المخاطية الكامنة (في المعدة والاثني عشر بشكل رئيس) من الحمض والإنزيمات الهاضمة، و (٤) حماية الغشاء المخاطي من قوى التمزق التي تتولد نتيجة حركة المواد عبر القناة المعدية المعوية.



الشكل رقم (٩, ٩). صورة بالمجهر الإلكتروني القاطع في الطبقة الطلائية المعوية، توضح خلية جوليت (G)، وخلايا طلائية ماصة (AEC) مع الذغابات الدقيقة المقترنة بها (MV). شريط المقياس ٣ ميكرومتر. منقول بتصریح من سبرنجر للعلوم وأعمال الوسائط، برلين، ألمانيا، من Mayhew, T.M. et al. (1992) Structural and enzymatic studies on the plasma membrane domain and

.sodium pump enzymes of absorptive epithelial cells in the avian lower intestine. *Cell Tissue Res* 270, 577-85

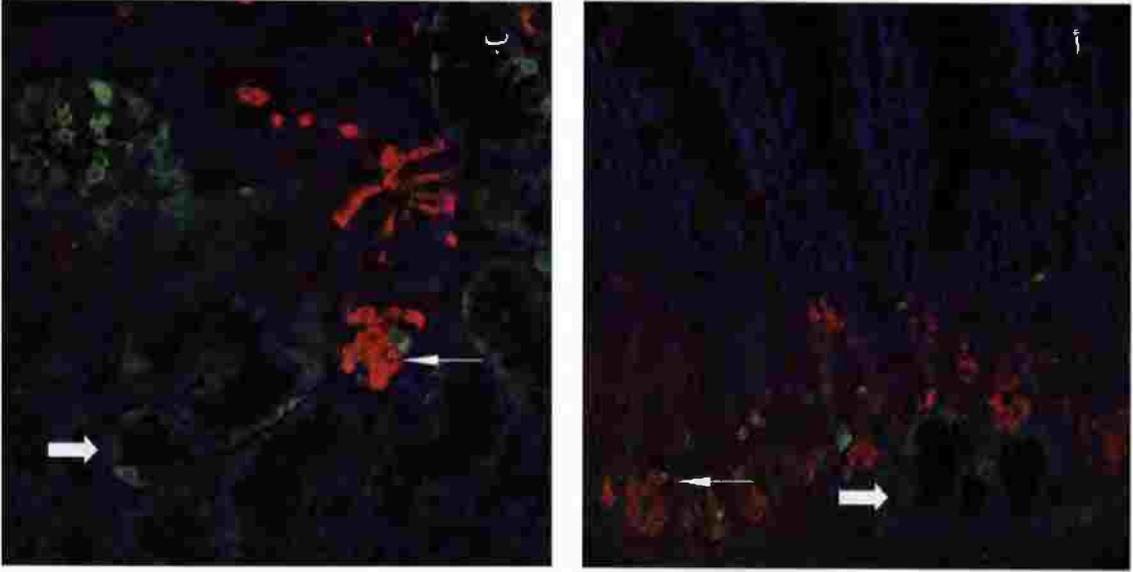
وينتج الغشاء المخاطي المعوي نطاقاً من الجزئيات ذات الأنشطة المضادة للميكروبات - ليسوزيم، لاكتوفيرين، إنزيم لاكتوبر أكسيديز، إنزيم فوسفوليبيز الإفرازي A2، وبروتين مُحفّز لنفاذية البكتيريا، كوليكتينات، أدرينوميديولين adrenomedullin، هيستون H1، RegIII $\gamma$ ، والعديد من البيبتيدات المضادة للميكروبات (الشكل رقم ١١, ٩).



الشكل رقم (١٠، ٩). صورته مجهرية توضح طبقة المخاط التي تغلف (أ) القولون و (ب) اللفائفي الطرفي. ومصبوغة بالسيان الأزرق. وطلائية القولون مغطاة بطبقة مخاط سميكة مسطحة (أزرق) والجيوب (الكريبتات) ممتلئة بالمخاط. ويملاً المخاط في اللفائفي الطرفي معظم الفراغات بين الذغابات. والذغابات من جهة التجويف تكون مغطاه بطبقة رقيقة من المخاط. شريط المقياس ٥٠ ميكرومتر. مستنسخة بتصريح من لينكوت ويليامز و ويلكينز، فيلادلفيا، بنسلفينيا، الولايات المتحدة الأمريكية من: van der Waaij, L.A., Harmsen, H.J., Madjipour, M., Kroese, F.G., Zwiers, M., van Dullemen, H.M., De Boer, N.K., Welling, G.W. and Jansen, P.I. (2005) Bacterial population analysis of human colon and terminal ileum biopsies with 16S rRNA – based fluorescent probes: Communal bacteria live in suspension and have no direct contact with epithelial cell. *Inflamm Bowel Dis* 11, 865-71

وفيما يتعلق بالبيبتيدات المضادة للميكروبات، فإن خلايا بانيس في كريبتات الأمعاء الدقيقة تقوم بإفراز دفاعيات بشرية من النوع ألفا-٥ (HD-5)، ودفاعيات بشرية من النوع ألفا-٦ (HD-6)، (الشكل رقم ١٢، ٩). وتنتج الخلايا الوسطية للذغابات كذلك HD-5 كذلك. وفي المقابل، فإن الدفاعيات البشرية من النوع بيتا-١ (HBD-1)، HBD-2، و HBD-3 يتم إفرازها بواسطة الخلايا الطلائية المختلفة في المعدة، الأمعاء الدقيقة والقولون. ويُنتج الـ HBD-1 بشكل ثابت، مع ذلك فتننتج كميات أكبر كاستجابة لـ IL-1 $\alpha$ ، في حين ينتج الغشاء المخاطي HBD-2 فقط كاستجابة لـ IL-1 $\alpha$ ، الإصابة البكتيرية، أو أثناء الالتهاب. وتنتج الطبقة الطلائية للتجويف المعدي HBD-4 بشكل ثابت، والذي يبدي تآزراً مع الليسوزيم. ويُنتج الكلثيليدين البشري Calthelicidin LL-37 في المعدة والقولون، ولكن ليس في الأمعاء الدقيقة. وخواص هذه البيبتيدات المضادة للميكروبات موضحة في الفقرة (٤، ٥، ١).

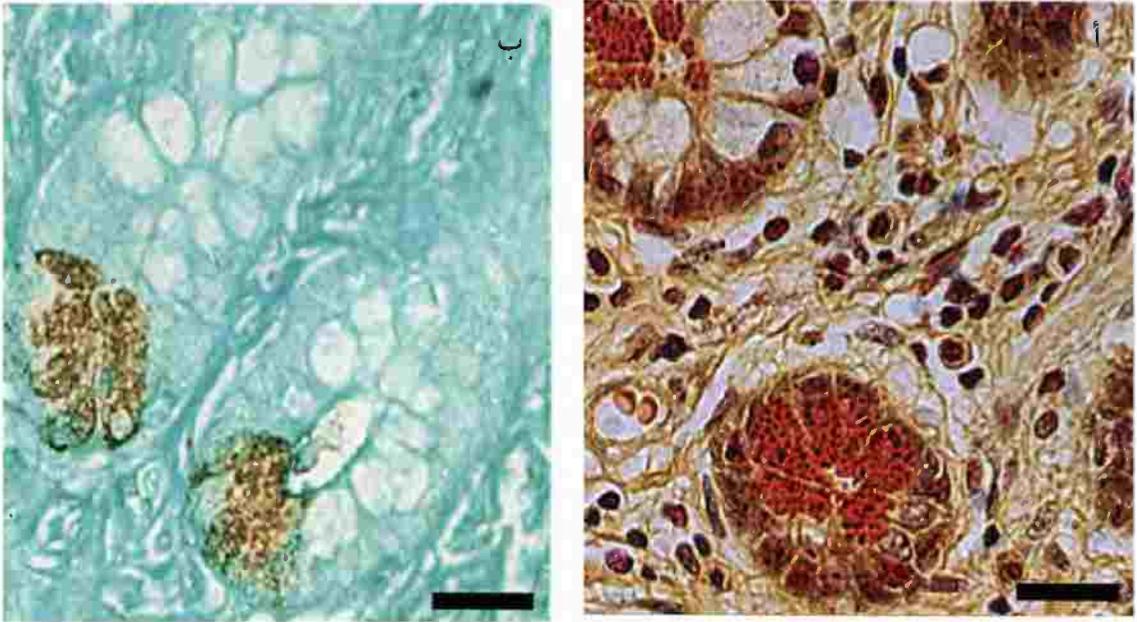
ولقد رصد إنتاج جميع المستقبلات الشبيهة بالناقوس (TLRs) في الأمعاء الغليظة ما عدا TLR10، بينما في الأمعاء الدقيقة فيبدو أنه لا يتم إنتاج سواء TLR6 أو TLR10 (الشكل رقم ١٣، ٩). ولقد تم كذلك تسجيل إنتاج NOD1 و NOD2 بواسطة الخلايا الطلائية المعوية. ولقد تبين أن تمييز الطرز الجزئية المقترنة بالميكروب (MAMPs) بواسطة الـ TLRs في خلايا بانيس والخلايا الطلائية المعوية، يؤدي إلى إنتاج بيبتيدات مضادة للميكروبات مثل HBD-2، HBD-5، و HBD-6.



الشكل رقم (١١، ٩). تموضع الليسوزيم وHB-S في الغشاء المخاطي للأعور البشري. ويشار إلى الليسوزيم (صبغة خضراء) في غدد برونر بأسهم واسعة. وتشير الأسهم الرقيقة إلى خلايا بانيس مصبوغة باللون الأحمر، حيث توضح التموضع المشترك لـ HD-S والليسوزيم. الصورة مقدمة من د/ بوشين. مستنسخة بتصريح من فيدرالية الجمعيات الأوروبية للكيمياء والحيوية (جامعة لندن، لندن، المملكة المتحدة) من: Wehkamp, J., Chu, H., Shen, B., Feathers, R. W., Kays, R.J., Lee, S.K. and Bevins, C.L. (2006) Paneth cell antimicrobial peptides: Topographical distribution and quantification in human gastrointestinal tissues. *FEBS Lett* 580, 5125-8. © 2006

وربما يعد الإفراز المفرط للسوائل (أي الإسهال)، وسيلة دفاعية للعائل حيث يطرد الكائنات الحية المقيمة في القناة المعدية المعوية.

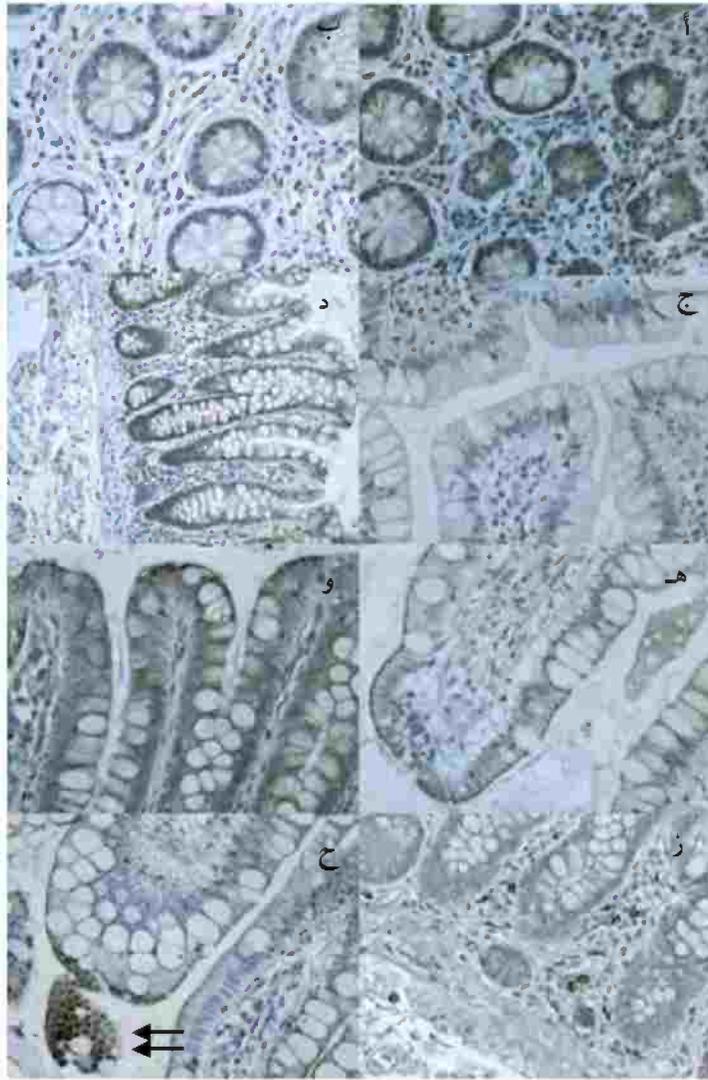
ويحمي الرقم الهيدروجيني المنخفض للمعدة ( $\text{pH} < 2$ ) من الاستعمار بنطاق واسع من الميكروبات غير القادرة على تحمل الظروف الحمضية. ويمنع كذلك هذا الرقم الهيدروجيني المنخفض من وصول الكائنات الحية الحساسة للحمض إلى الأمعاء الدقيقة والغليظة. وتحتوي كل من الأمعاء الدقيقة والغليظة على الصفراء وإنزيمات هاضمة للبروتين، حيث يمكن أن تقتل العديد من الميكروبات. والصفراء هي خليط من الكوليسترول، دهون فوسفاتية، أحماض الصفراء، وجلوبيولين مناعي، وتنتج الصفراء في الكبد وتفرز إلى الاثني عشر. وأحماض الصفراء هي مركبات ثنائية الشحنة، نشطة سطحياً وذات نشاط قوي - ولكنه انتقائي - مضاد للميكروبات في المختبر (التجارب المعملية). وفي العموم، فإنها أكثر نشاطاً ضد الأنواع موجبة الجرام من الأنواع سالبة الجرام. وتتفاوت أحماض الصفراء المختلفة في فاعليتها المضادة للميكروبات، بحيث تكون المركبات المتحدة conjugated أعلى نشاطاً من تلك غير المتحدة unconjugated. مع ذلك، فإن العديد من الكائنات الحية الموجودة في القولون (مثل *Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Lactobacillus* spp. و *Streptococcus* spp.) لها القدرة على تحويل أحماض الصفراء من الصورة المتحدة إلى الصورة غير المتحدة.



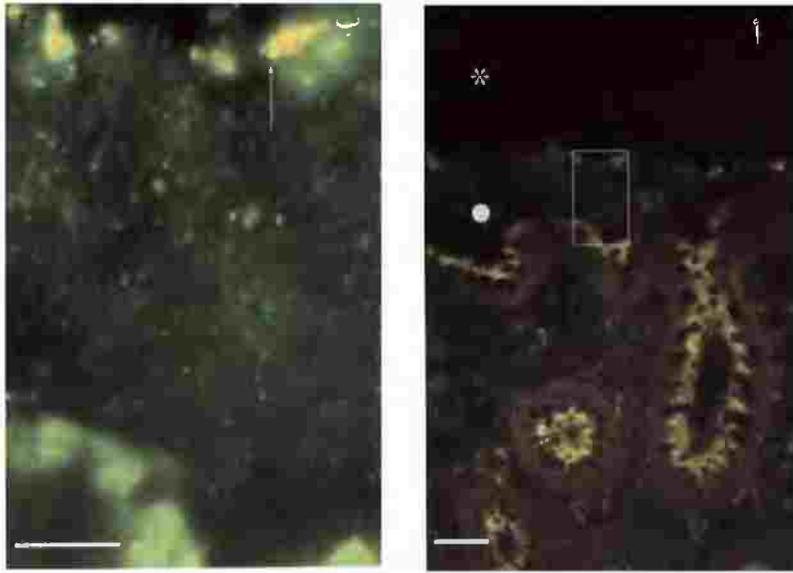
الشكل رقم (١٢, ٩). إفراز بيبتيديات مضادة للميكروبات بواسطة خلايا بانيس في جيوب (كريبتات) الأمعاء الدقيقة. وصباغة الغشاء المخاطي اللفائفي البشري بفلوكسين تترازين (على اليسار) توضح حبيبات غنية بالبيبتيد المضاد للميكروبات (مصبوغة باللون الأحمر). التوضع الكيميائي النسيجي المناعي (بني اللون) لـ HD-S في خلايا بانيس (على اليمين). أشرطة المقياس ٢٥ ميكرومتر. منقولاً بتصريح من: Wehkamp, J., Salzman, N.H., Porter, E., Nading, S., Weichenthal, M., Petras, R.E., Shen, B., Schaeffeler, E., Schwab, M., Linzmeier, R., Feathers, R.W., Chu, H., Lima, H. Jr., Fellermann, K., Ganz, T., Stange, E.F. and Bevins, C.L. (2005) Reduced Paneth cell  $\alpha$ -defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 18129-34. 2005 حقوق طبع ٢٠٠٥م الأكاديمية الوطنية للعلوم، واشنطن دي سي، الولايات المتحدة الأمريكية.

#### (٩, ٢, ٢) نظام الدفاع المناعي المكتسب Acquired Immune Defense System

تتولد استجابة مناعية بواسطة خلايا M لبقع باير نتيجة امتصاص جسم غريب (أنتجين). والـ IgA الإفرازي له القدرة على منع التصاق الميكروبات بالطبقة الطلائية، حيث يسبب التجمع الميكروبي، مما يؤدي إلى تكوين تجمعات حيث يتم طردها من النظام بسهولة أكبر (الشكل رقم ١٤, ٩). مع ذلك، فيبدو أن استجابة المناعة المكتسبة ذات تأثير ضعيف على تركيب ميكروبيوتا القناة المعوية. وربما يرجع ذلك إلى عدم قدرة الأجسام المضادة على العمل بفاعلية في الرقم الهيدروجيني المنخفض للمعدة والاثني عشر. وفي القولون واللفائفي، فقد يكون الـ IgA غير قادر على إحداث تأثير ملموس، وذلك نتيجة الأعداد الهائلة من الكائنات الحية المتواجدة. على الرغم من ذلك، فإن IgA قد يلعب دوراً في الاستعمار الأولي للقناة المعوية، وقد يكون ذا تأثير على تركيب الميكروبيوتا المصاحبة للغشاء المخاطي لهذه المناطق. وآليات العائل الدفاعية التي تعمل في القناة المعوية موجزة في الجدول رقم (٩, ١).



الشكل رقم (١٣, ٩). دراسة كيميائية نسجية مناعية لقولون بشري طبيعي سليم، صبغ بـ (أ-د) أجسام مضادة وحيدة النسيل ضد TLR2IgG2a البشري (تم تحضيره في فأر)، أو (هـ -ح) جسم مضاد ضد TLR2IgG، وتم استظهاره باستخدام إنزيم بير أوكسيداز المناعي (المناطق ذات الصبغة الداكنة). (أ) قطاع عرضي (٤٠×) في منطقة جيب (كريبت) مع وجود الصبغة في الطبقة الطلائية والصفحة المتخصصة. (ب) قطاع عرضي و (ج) قطاع طولي لخلايا طلائية ناضجة تتعامد على تجويف القناة الهضمية (٤٠×). (د) قطاع طولي (٢٠×) من الكريبت إلى التجويف. وإنتاج TLR2 يكون مقتصرًا على خلايا الجيب (كريبت) مع عدم وجود إنتاج عند السطح المواجه للتجويف. (هـ، ح، و) قطاعات طولية (٤٠×) في الطبقة الطلائية عند السطح التجويفي. (ز) قطاع طولي (٢٠×) من الكريبت إلى التجويف و (ح) قطاع طولي مع منطقة عرضية (٤٠×) توضح رؤية الصبغة من جهة التجويف. يتموضع إنتاج TLR3 في أكثر الخلايا الطلائية العمودية نضجاً والتي تخرج من الكريبتات، وتكون السطح التجويفي للطبقة الطلائية. منقولاً بتصريح من دار بلاك ويل للنشر المحدودة، أو كسفورد، المملكة المتحدة من: Furrie, E., Macfarlane, S., Thomson, G. and Macfarlane, G.T. (2005) Toll-like receptors- 2, 3 and 4 expression patterns on human colon and their regulation



الشكل رقم (١٤، ٩). صور مجهرية توضح القولون مهجن بـ «رودامين-Bact338» (والذي يتجهن مع جميع البكتيريا ويصبغها باللون الأحمر-البرتقالي) وصبغ بواسطة IgA المضاد لـ FITC (اللون الأخضر). (ب) تكبير للمساحة المستطيلة الموضحة في (أ). تتواجد كمية كبيرة من IgA (اللون الأخضر) في المخاط (مشار إليها بدائرة بيضاء في [أ])، في الجهة القمية للخلايا الطلائية، وفي خلايا البلازما داخل الصفائح المتخصصة. خلايا القولون الباقية لونها أحمر داكن نتيجة الفلورسنت الذاتي. تتواجد البكتيريا (أحمر-أصفر، أسهم في [ب]) في طبقة المخاط والعديد منها مغلف بـ IgA. يشار إلى التجويف بنجمة. أشرطة المقياس: (أ) ٥٠ ميكرومتر و(ب) ١٠ ميكرومتر. منقولة بتصریح من ليبنكوت، ويليامز و ويلكينز، فيلادلفيا، بنسلفانيا، الولايات المتحدة الأمريكية من: van der Waaij, L.A., Harmsen, H.J., Madjipour, M., Kroese, F.G., Zwiers, M., van Dullemen, H.M., De Boer, N.K., Welling, G.W. and Jansen, P.I. (2005) Bacterial population analysis of human colon and terminal ileum biopsies with 16S rRNA- based fluorescent probes: Communal bacteria live in suspension and have no direct contact with epithelial cell. *Inflamm Bowel Dis* 11, 865-71

### (٩، ٣) المحددات البيئية في المناطق المختلفة للقناة المعوية

#### Environmental Determinants within Different Regions of the Gastrointestinal Tract

بشكل عام، فإن العديد من المحددات البيئية التي تعمل في القناة المعوية لا تزال مجهولة، وذلك لصعوبة الوصول إلى معظم مناطق القناة المعوية و/ أو كون إجراءات أخذ العينات غير مريحة أو محرجة لل فرد. وإحدى الخصائص المميزة للقناة المعوية - والتي تجعلها مختلفة عن مواقع الجسم الأخرى - هي أن الميكروبات التي تستعمر بعض المناطق، لديها إمكانية الحصول على الطعام الذي يلتهمه العائل، ولذلك فهي لا تعتمد بشكل كلي على إفرازات العائل أو على الميكروبات الأخرى للحصول على مغذياتها. والعدد الهائل من الخلايا الطلائية الذي يتساقط في التجويف يمثل مصدراً آخر هاماً للمغذيات.

الجدول رقم (١, ٩). آليات العائل الدفاعية في القناة المعدية المعوية.

الآلية	التأثير
إنتاج المخاط	يمنع الالتصاق الميكروبي بالطبقة الطلائية، تتعلق به الميكروبات، يسهل من حركة محتويات القناة الهضمية بالتالي من طرد الميكروبات، يوفر مركبات لالتصاق الميكروبات المستوطنة، وبالتالي يمنع الاستعمار بواسطة الممرضات
العبور السريع لمحتويات التجويف في المناطق العليا	يعوق الاستعمار في المرئ، المعدة، والأمعاء الدقيقة
التقشر	يزيل الميكروبات الملتصقة بالخلايا المتساقطة
إنتاج بروتينات وبيبتيدات مضادة للميكروبات، ليسوزيم، لاكتوفيرين، لاكتوبير أو أكسيديز، فوسفوليبيز، $A_2$ الإفرازي، بروتين محفز لتنفاذية البكتيريا، كوليكتين، أدرينو ميدبولين، RegIIIy, HD-6, HD-5, HBD-IIIy, HBD-3, HBD-2, HBD-1, HBD-4	مركبات تحدث تأثير قاتل للميكروبات أو تثبط النمو
تحرير هيستون H1 من الخلايا الطلائية الميتة	يقتل أو يثبط الميكروبات
إنتاج TLRs و NODs	تحفز TLRs, NODs من تحرير بيبتيدات مضادة للميكروبات عن طريق خلايا بانثين والخلايا الطلائية
تحرر سيتوكينات بواسطة الخلايا الطلائية	السيتوكينات تهاجم وتنشط الفاجوسيتات
الرقم الهيدروجيني المنخفض لمعدة	يقتل أو يثبط نطاقاً واسعاً من الميكروبات
أحماض الصفراء	قاتله للميكروبات - عموماً، فإن الأنواع موجبة الجرام أكثر حساسية من الأنواع سالبة الجرام
إنزيمات هاضمة	قاتله للميكروبات
تحفيز إفراز السوائل بكثافة	طرد الميكروبات من القناة المعدية المعوية
إنتاج IgA	تمنع التصاق الميكروبات بالخلايا الطلائية

## (١, ٣, ٩) المريء Esophagus

والمريء هو منطقة هوائية ذات درجة حرارة ٣٧ درجة مئوية. والرقم الهيدروجيني للطبقة المخاطية التي تغطي الطبقة الطلائية هو ٨, ٦ تقريباً. ويستقبل المريء اللعاب بشكل مستمر، والطعام والمشروبات بشكل متقطع، ولذلك فهو عرضة لقوى ميكانيكية وهيدروديناميكية. ولذلك فإن قدرة كائن حي ما على الالتصاق بالطبقة الطلائية هي شرط أساسي لأي مستعمر لهذه المنطقة. وبالرغم من مرور الطعام والمشروبات - الغنية بالمغذيات - عبر المريء بشكل منتظم، فإن وقت العبور قصير، ولذلك فمن غير المرجح أنها تساهم بشكل كبير في المغذيات المتاحة للميكروبات المقيمة. والمصدر الموثوق الوحيد للمغذيات هو طبقة المخاط، والتي تحتوي على ميوسينات، فضلاً عن مواد تفرجها وتفرزها الخلايا الطلائية.

## Stomach (٩, ٣, ٢) المعدة

درجة حرارة السائل المعدي تكون عادة ٣٧ درجة مئوية، ولكنها سوف تتأثر مؤقتاً بالتهام الأطعمة والمشروبات الساخنة والباردة. وهي بيئة هوائية والضغط الجزئي للأوكسجين على سطح الغشاء المخاطي المقابل للتجويف هو  $46, 3 \pm 15, 4$  ملم زئبق، حيث يمثل ٢٩٪ من محتوى الأوكسجين في الهواء. وبالرغم من أن متوسط الرقم الهيدروجيني في الـ ٢٤ ساعة هو ٤, ١، فإنه يتأثر بالعديد من العوامل بما في ذلك العمر، الغذاء، وما إذا كان قد التهم طعاماً و/ أو شرباً حديثاً أم لا. والطعام لديه أثر قوي منظم للحموضة والقلوية، ويتراوح الرقم الهيدروجيني للعصير المعدي عبر الـ ٢٤ ساعة بين ١ إلى ٥، بحيث تكون أعلى قيم له في أوقات تناول الطعام (الفقرة ٢, ٢, ٤, ٩). والمصادر الرئيسية لمغذيات الميكروبات في التجويف المعدي موضحة في الجدول رقم (٢, ٩).

## الجدول رقم (٢, ٩). مصادر المغذيات الرئيسة للميكروبات في التجويف المعدي.

مصدر المغذي	مصبه في المعدة
الطعام الذي يلتهمه العائل	زمن العبور ٢-٦ ساعات تحول إنزيمات الأميليزيس اللعابية عديد السكريات إلى قليل السكريات وثنائي السكريد، والذي يتحلل أكثر بواسطة الميكروبات الفموية (الموجودة في اللعاب) والميكروبات المعدية، وتحول إنزيمات البروتيزيس المعدية البروتينات إلى قليل بيبتيدات، والتي تتحلل إلى أحماض أمينية عن طريق الميكروبات.
إفرازات العائل الموضعية	تدخل ميوسينات طبقة المخاط الى كربوهيدرات وأحماض أمينية عن طريق الفعل المتناغم للكائنات الحية اللعابية و <i>H. pylori</i> .
سائل الأنسجة الخلالي الذي يتحرر إلى التجويف نتيجة تلف الطبقة الطلائية الذي يسببه السم الخلوي المسبب للفجوات الذي تنتجه <i>H. pylori</i>	يحتوي السائل الخلالي على مجموعة متنوعة من المكونات ذات الوزن الجزيئي المنخفض والعالي، والتي يمكن أن تستخدمها الميكروبيوتا المقيمة
مكونات اللعاب	تحلل الميكروبات المعدية واللعابية الميوسينات والبروتينات
ميكروبات	يقتل الرقم الهيدروجيني المنخفض ميكروبات عديدة، وتحلل محتوياتها عن طريق الإنزيمات والحمض في سائل المعدة والكائنات الحية القادرة على البقاء على قيد الحياة في المعدة تنتج نواتج أيضية نهائية

وبالرغم من تواجد العديد من الجزئيات ذات الخواص المضادة للميكروبات في المعدة (مثل IGA، بيسين، بيبتيدات مضادة للميكروبات، ليسوزيم، إلخ)، فإن العديد من هذه الجزئيات - بخلاف البيسين - تكون غير فعالة في الرقم الهيدروجيني المنخفض لتجويف المعدة. مع ذلك، فمن المرجح أنها تحدث تأثيراً مضاداً للميكروبات على سطح الغشاء المخاطي أو أثناء فترات ارتفاع الرقم الهيدروجيني في حالة وجود طعام في المعدة. ولقد تبين في الآونة

الأخيرة أن الجليكانات المرتبطة عبر ذرة أوكسجين O-glycans، وذات إن-أستيل جلو كوز أمينين المرتبط طرفياً بواسطة الرابطة ١-٤ ألفا يثبط من نمو *Helicobacter pylori*. وتنتج الخلايا الموجودة في الغدد المعدية البشرية هذه الجليكانات، ومن المرجح أن هذا هو السبب - جزئياً - في فشل الكائن الحي في استعمار هذه التراكييب.

### Small Intestine (٩, ٣, ٣) الأمعاء الدقيقة

تؤدي الموجات المتعاقبة السريعة للاثني عشر، والمعوي الصائم، و اللفائفي إلى قصر زمن عبور (٣-٥ ساعة) لمحتويات تجويف هذه المناطق. مع ذلك، فإن الموجات المتعاقبة للجزء البعيد من اللفائفي تكون أبطأ بكثير. ويدخل الأمعاء الدقيقة - في الشخص البالغ - ما مجموعه ٩ لتر تقريباً من السوائل في اليوم الواحد، حيث يحدث ذلك فعلاً تدفقياً، والذي يعوق الاستعمار الميكروبي - خصوصاً في المناطق العليا. ويتكون هذا السائل من ٢ لتر مشروبات، ١, ٥ لتر لعاب، ٢, ٥ لتر عصير معدني، ٥, ٥ لتر من الصفراء، ١, ٥ لتر من عصير البنكرياس، و ١ لتر من السائل المعوي. وتمتص الأمعاء الدقيقة أكثر من ٨٠٪ من هذه السوائل. وعوامل أخرى تحد من الاستعمار الميكروبي هي التركيزات العالية من أملاح الصفراء والإنزيمات الهاضمة، دفاعيات العائل الأخرى المضادة للميكروبات (انظر الفقرة ٢, ٩)، والرقم الهيدروجيني المنخفض للمناطق العليا. وعلى الرغم من أن الكيموس الذي يدخل الأمعاء الدقيقة شديد الحموضة، فإن الرقم الهيدروجيني يرتفع سريعاً نتيجة السوائل القلوية التي تنتجها الأمعاء الدقيقة أو التي تنقل إليها. وهي تشمل العصير المعوي (٦, ٧، pH)، العصير البنكرياسي (١, ٧ - ٢, ٨، pH)، والصفراء (٦, ٨ - ٦, ٧، pH). ويزداد الرقم الهيدروجيني تدريجياً على امتداد الأمعاء الدقيقة، حيث يتراوح من ٩, ٥ إلى ٨, ٦ في المعوي الصائم، و من ٧, ٣ إلى ٧, ٧ في اللفائفي. ويفرز الغشاء المخاطي ذاته كذلك أيونات البيكربونات، والتي ترفع من الرقم الهيدروجيني.

ويوفر الكيموس مجموعة متنوعة من المغذيات للميكروبات المقيمة. ومصادر إضافية أخرى للمغذيات تشمل ميوسينات، الخلايا المعوية المتساقطة، ومخرجات عمليات الأيض الميكروبية.

ويتواجد الأوكسجين في السوائل المختلفة التي تفرز إلى التجويف، وكذلك في السوائل التي تنفذ إلى التجويف من الأنسجة الكامنة تحت الغشاء المخاطي. وعلى الرغم من ذلك، فإن تركيزه في الأمعاء الدقيقة يكون منخفضاً، ويتراوح ضغطه الجزئي على سطح الغشاء المخاطي المقابل للتجويف من ٣٤ إلى ٣٦ ملم زئبق والذي يمثل ٢٢٪ تقريباً من محتوى الأوكسجين في الهواء. وهناك معلومات قليلة جداً فيما يتعلق بتركيز الأوكسجين في محتويات التجويف. ومع ذلك، فإن النشاط الميكروبي سوف يخفض من محتوى الأوكسجين مع مرور الكيموس عبر الأمعاء الدقيقة، وقد سجل أن قوى الأوكسدة في اللفائفي تنخفض إلى ما يصل إلى حد - ١٥٠ مل فولت.

### Large Intestine (٩, ٣, ٤) الأمعاء الغليظة

طول القولون البشري حوالي ١٥٠ سم وحجمه ٥٤٠ مل تقريباً. ويدخل القولون حوالي ١, ٥ كجم من المواد يومياً، ولكن معظمها مياه وتمتص سريعاً. والمواد السائلة التي تدخل القطاع الأول من الأمعاء الغليظة - الأعور - تُخلط تماماً وتقوم البكتيريا المقيمة باستهلاك المركبات سهلة الهضم. وتبقى المواد المهضومة في الأعور لمدة ١٨ ساعة تقريباً،

ومن ثم يمر إلى القولون الصاعد. وتُنقل أجزاء من المواد المهضومة بشكل دوري إلى القولون المستعرض، وتُمتص المياه كلها تحرك عبر بقية الأمعاء الغليظة. ومتوسط كمية المواد في القولون لشخص بالغ تبلغ ٢٢٠ جراماً تقريباً، منها ٣٥ جراماً مواد جافة. ومتوسط زمن عبور المواد في القولون تكون بين ٣٠ و ٦٠ ساعة، وأثناء هذا الوقت يتناقص محتوى الماء في المواد من ٨٦٪ في الأعور إلى ٧٧٪ في الشرج. ويُنتج ١٢٠ جراماً تقريباً من البراز في اليوم الواحد، وتمثل البكتيريا ٥٥٪ من المواد الصلبة في البراز. ويُخفف النشاط الميكروبي بشكل مستمر من محتوى المغذيات، ويغير من تركيب المواد مع مرورها عبر القولون. ويحدد ذلك بدوره أيّاً من الكائنات الحية تستطيع أن تبقى على قيد الحياة وأن تنمو في منطقة معينة، وبالتالي نوع المخرجات النهائية للأيض الميكروبي الذي ينتج وطبيعة البيئة الموضعية.

والرقم الهيدروجيني في الأعور (٧, ٥ تقريباً) أقل بكثير من ذلك الموجود في اللفائقي، نتيجة التخمر البكتيري السريع للكربوهيدرات إلى أحماض دهنية قصيرة السلسلة (SCFAs)، أي بيوتيرات، خللات، وبروبيونات. ويبقى الرقم الهيدروجيني منخفضاً في القولون الصاعد (متوسط ٦, ٥ pH) والقولون المستعرض (متوسط ٧, ٥ pH)، ولكنه يزداد بعد ذلك إلى ٦, ٦ في القولون النازل والسيجي نتيجة امتصاص SCFAs وإفراز البيكربونات بواسطة الغشاء المخاطي. ويتراوح الرقم الهيدروجيني في الشرج من ٦, ٦ إلى ٦, ٨.

وتجويف القولون هو منطقة لاهوائية وذات قوى أكسدة منخفضة جداً، وتتراوح قيمه من -٢٠٠ إلى -٣٠٠ مل فولت. في المقابل، فإن الغشاء المخاطي يحتوي على محتوى عالٍ نسبياً من الأوكسجين، حيث يتم إمداد الأنسجة الكامنة في الغشاء المخاطي بهذا الغاز. والضغط الجزئي للأوكسجين على الغشاء المخاطي المقابل للتجويف يبلغ ٣٠ ملم زئبق تقريباً في الأعور، ٣٩ ملم زئبق تقريباً في القولون المستعرض، ٢٩ ملم زئبق تقريباً في القولون الصاعد، و ٣٩ ملم تقريباً في القولون السيجمي. وتمثل هذه القيم ١٩، ٢٥، ١٨، و ٢٥٪، على التوالي، من محتوى الأوكسجين في الهواء.

وهناك نطاق واسع من المغذيات متاحة لميكروبات القولون، حيث تشمل تلك الموجودة في طعام الشخص أو مشتقة منه، إفرازات العائل، الخلايا المتساقطة من الغشاء المخاطي المعوي، ومخرجات الأيض الميكروبي (الجدول رقم ٣، ٩).

وطعام العائل له تأثير واضح على كمية وتركيب المواد الداخلة إلى القولون. وقد يتواجد نطاق واسع من الكربوهيدرات، بما في ذلك السكريات غير الممتصة الأحادية، قليل السكريات، وعديد السكريات (مثل النشا، السيليلوز، البكتينات، زيلان، إنولين، وهيميسيليلوز)، فضلاً عن مختلف المواد الصبغية وعديد السكريات المخاطية (مثل حمض هيبالورونيك، وكبريتات الكوندوريتين). وقد تقوم إنزيمات بكتيرية بتحليل قليل السكريات و/أو أحادي السكريات من الجليكوبروتينات والجليكوسفينجولييد. وهناك نطاق واسع من الأجناس البكتيرية لها القدرة على تحليل عديد السكريات المختلفة التي قد تتواجد في القولون البشري (الجدول رقم ٤، ٩). ومع ذلك، فإن التحلل الكامل للجزئيات الأكثر تعقيداً (مثل الميوسينات والجليكوسفينجولييدات) تتطلب عادةً عملاً متضافراً للعديد من الكائنات الحية المختلفة (الفقرة ٣، ٥، ١). وهناك - في الحقيقة - أربعة أنواع فقط - *Ruminococcus*

*Ruminococcus gnavus*، *Bifidobacterium* sp، و *Akkermansia muciniphila* (لاهوائي سالب الجرام ينتمي إلى *Verrucomicrobia*) - لها القدرة على تحليل الميوسينات تماماً من تلقاء ذاتها. ويمكن للعديد من الكائنات الحية

الأخرى أن تساهم في تحلل الميوسين عن طريق إنتاج إنزيمات سياليديزيس (*Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp., *Enterococcus faecalis* و/أو *Clostridium* spp., *Prevotella* spp., *Escherichia coli* و/أو *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Lactobacillus* spp., *Clostridium* spp., *Bifidobacterium* spp., *E. coli* و *Ent. faecalis*).

الجدول رقم (٣، ٩). المغذيات الموجودة في القولون ومصادرها. وتمثل المخرجات النهائية للتمثيل الغذائي الميكروبي مصدر إضافي لمجموعة متنوعة من المغذيات.

المغذي	المصدر	الكمية التي تصل القولون (جم في اليوم)
عديد السكريدات غير النشا	الوجبة الغذائية	١٨-٨
النشا	الوجبة الغذائية	٤٠-٨
قليل السكريدات	الوجبة الغذائية	٨-٢
سكريات غير ممتصة	الوجبة الغذائية	١٠-٢
بروتينات وبيبتيدات	الوجبة الغذائية	١٥-١٠
دهون (مثل أحماض أمينية وجليسول)	الوجبة الغذائية	٨-٦
إنزيمات هاضمة	العائل	٨-٥
أحماض الصفراء	العائل	١-٠,٥
ميوسينات	العائل	٣-٢
خلايا طلائية	العائل	٣٠-٢٠

والسكريات الأحادية والأحماض الأمينية التي تنتج من تحلل الميوسين تقوم العديد من بكتيريا القولون بعد ذلك باستخدامها كمصادر للكربون والطاقة. والمخرجات النهائية الرئيسة لعمليات الأيض البكتيري تشمل SCFAs، ثاني أكسيد الكربون، وهيدروجين. وفي الحقيقة، فإن SCFAs (أساساً خلات، وبروبيونات، وبيوتيرات) هي المخرجات الرئيسة لعمليات التخمر في القولون - حيث يُنتج بين ٣٠٠ و ٤٠٠ ملمول في اليوم الواحد. وفضلاً عن عملها كمغذيات لبكتيريا القولون الأخرى، فإن الغشاء المخاطي للقولون يمتص SCFAs حيث يستقلبها (يمثلها غذائياً) العائل لينتج بين ٣ و ٩٪ من احتياجاته/احتياجاتها من الطاقة. ونتيجة استهلاكها بواسطة البكتيريا المقيمة، فإن تركيز الكربوهيدرات لمحتويات القولون يتناقص مع زيادة المسافة من الأعور، وهكذا يصبح أقل أهمية كمصدر للكربون والطاقة للبكتيريا المقيمة.

ويبدو أن البكتيريا المقيمة لا تستخدم الدهون غير المهضومة ومخرجات هضم الدهون غير الممتصة، حيث تخرج مع البراز.

وتركيزات البولين، والأمونيا، والأحماض الأمينية الحرة تكون منخفضة في الراشح من اللفائفي، مما يعني أن المصادر الرئيسة للنيتروجين للبكتيريا القولونية هي البروتينات والبيبتيدات. ومع ذلك، فإن كميات كبيرة من الأمونيا تُنتج أثناء التخمر الميكروبي للأحماض الأمينية المتحررة من البروتينات والبيبتيدات، حيث تمثل مصدراً هاماً للنيتروجين للعديد من الميكروبات المقيمة. وتشمل البروتينات الموجودة في القولون تلك البروتينات الموجودة في الطعام، بروتينات الأنسجة (مثل كولاجين)، وزلال مصلي، وأجسام مضادة، وإنزيمات البنكرياس، والبروتينات

المشتقة من خلايا الغشاء المخاطي المتساقطة. وإنزيمات البروتيزيس البكتيرية - وليست بروتيزيس العائل - هي المسئولة عن معظم عمليات تحلل البروتين التي تحدث في القولون. والكائنات الحية الموجودة في القولون والهاضمة للبروتينات تشمل *Clostridium spp* (مثل *Cl. Perfringens* و *Cl. bifementans*)، *Bacteroides spp* (مثل *B. fragilis* و *B. splanchnicus*)، *Fusobacterium spp*، *Prevotella spp*، *Propionibacterium spp*، ومكورات معوية، وسبقيات، ولاكتوباسلي. ويمكن أن تعمل الأحماض الأمينية الناتجة كمصادر للنيتروجين، والكربون، والطاقة، وتصبح ذات أهمية متزايدة كمصادر للمغذيات كلما تناقصت مستويات الكربوهيدرات في محتويات التجويف مع مرورة عبر القولون. والعديد من البكتيريا القولونية لها القدرة على تخمير الأحماض الأمينية، وهي تشمل *Clostridium spp*، *Eggerthella lenta*، *Fusobacterium spp*، *Peptostreptococcus spp* وكرويات أخرى لاهوائية موجبة لصبغة الجرام GPAC، *Prevotella melaninogenica*، *Acidaminococcus spp*، و *Peptococcus spp*. والمخرجات الرئيسة التي تنتج هي SCFAs، وأمونيا، وأمينات، وإندولات، وأحماض عضوية، وكحولات، وهيدروجين. والـ SCFAs الرئيسة تشمل خلات، وبروبيونات، وبيوتيرات، فضلاً عن أحماض دهنية متفرعة السلسلة (BCFAs) - أيزوبيوتيرات، ٢- ميثيل بيوتيرات، وأيزوفاليرات.

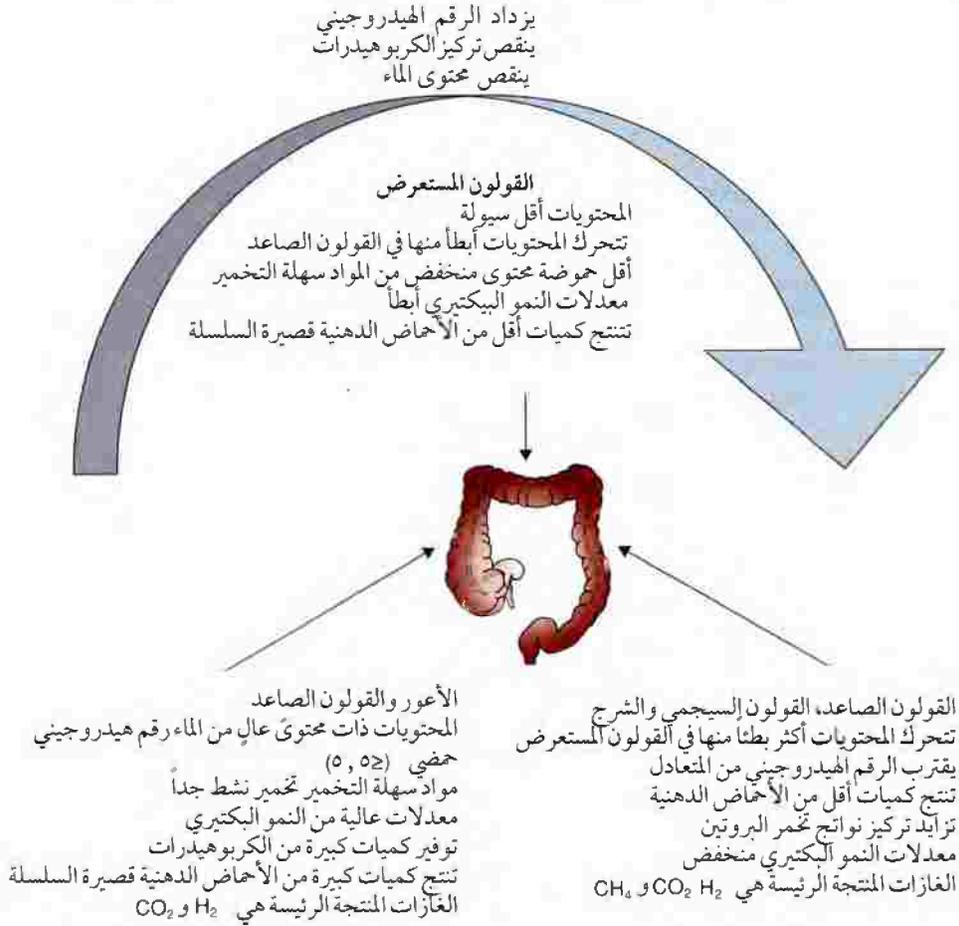
الجدول رقم (٤، ٩). تحلل عديد السكريات والجليكوبوتين بواسطة أجناس قولونية. تحلل عديد السكريات والجليكوبوتين

بواسطة أجناس قولونية.

عديد السكريات	القدرة على تحليل عديد السكريات				
	<i>Clostridium</i>	<i>Ruminococcus</i>	<i>Eubacterium</i>	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Bacteroides</i>
بيكتين	نعم	نعم	نعم	نعم	نعم
سيلولوز	نعم	لا	لا	لا	نعم
ميوسينات	نعم	لا	نعم	نعم	نعم
هيبارين	نعم	لا	لا	لا	نعم
كبريتات	نعم	لا	لا	لا	نعم
كوندوروبروتين	نعم	لا	نعم	نعم	نعم
زيلان	نعم	لا	نعم	لا	نعم
صمغ	نعم	لا	لا	لا	نعم
أميلوز	نعم	نعم	نعم	نعم	نعم
أميلوبيكتين	نعم	نعم	نعم	نعم	نعم
أرابينوجلاكتان	لا تتوفر	لا	نعم	نعم	نعم
جلاكتومانانات	لا تتوفر	لا	لا	لا	نعم
حمض هيلورونيك	نعم	لا تتوفر بيانات	لا تتوفر بيانات	لا تتوفر بيانات	نعم
النشا	نعم	نعم	نعم	نعم	نعم
إنبولين	نعم	نعم	نعم	نعم	نعم

نعم: بعض الأنواع لها القدرة على تحليل عديد السكريات، لا: معظم الأنواع غير قادرة على تحليل عديد السكريات.

ويتواجد عدد من الفيتامينات في القولون، وهي مستمدة من كل من الطعام وميكروبيوتا القولون - خصوصاً *Bacteroides spp*، *Bifidobacteria spp*، و*Clostridium spp*، والبكتيريا المعوية. والفيتامينات التي تنتجها هذه الكائنات الحية تشمل فيتامين ك (K)، حمض النيكوتينيك، فولات، بيريدوكسين، فيتامين ب<sub>١٢</sub> (B<sub>١٢</sub>) والثيامين. وعلى الرغم من أن البيئة في الأمعاء الغليظة تتغير تدريجياً من الأعور حتى فتحة الشرج، فإنه من الممكن تمييز ثلاث مناطق بيئية رئيسة مناظرة لمواقع تشريحية مميزة، وهي موجزة في الشكل رقم (٩، ١٥).



الشكل رقم (٩، ١٥). محددات بيئية هامة في المناطق الرئيسية للأمعاء الغليظة.

#### (٩، ٤) الميكروبيوتا المستوطنة للقناة المعدية المعوية

##### Indigenous Microbiota of the Gastrointestinal Tract

المشكلة الرئيسية في تحديد تركيب ميكروبيوتا القناة المعدية المعوية هي الحصول على عينات من أجل تحليلها. ومن الصعب الوصول لمعظم مناطق القناة المعدية المعوية، وهي إما غير مريحة للشخص وإما تحتاج لصورة ما من التحذير، وقد يؤثر ذلك على حركة القناة المعدية المعوية ونشاطها الإفرازي. وفي الطريقة النموذجية، فيجب أن تأخذ

العينات باستخدام منظار، حيث لا يوضع المريض عادة تحت التخدير أثناء هذه الطريقة، وكذلك يجب أن لا يكون صائماً أو يتعاطى أي مضادات حيوية.

ولقد أظهر تحليل المجتمعات الميكروبية الموجودة في القناة المعدية المعوية أن تركيبها شديد التعقيد، حيث قدر عدد الأنواع المختلفة الموجودة بين ٥٠٠ و ١٠٠٠ نوع. علاوة على ذلك، فقد أظهر تحليل قائم على جين 16S rRNA للميكروبيوتا القولون إن ما يصل إلى ٨٠٪ من الطرز التطورية التي تم تعريفها عن طريق تحديد تتابعات جين 16S rRNA لا تناظر أي أنواع بكتيرية معروفة قابلة للاستزراع، وإن أكثر من نصفها أنواع جديدة تماماً. والعدد الكلي للجينات الميكروبية في هذه المجتمعات (تعرف بـ "ميكروبيوم" أو "ميتاجينوم") يتراوح بين ٢ و ٤ مليون (أي أنها أكبر بـ ٧٠ - ١٤٠ ضعف من الجينات المتضمنة في الجينوم البشري)، حيث تمثل قوى أيضية هائلة أكبر بكثير من تلك الخاصة بعائلها.

والعلاقة بين الإنسان *Homo sapiens* والميكروبيوتا المستوطنة للقناة المعدية المعوية هي مثال ممتاز للعلاقة التكافلية. وفي المناطق العليا من القناة المعدية المعوية (المعدة، والاثني عشر، والمعوي الصائم)، فإن العائل يوفر بيئة غير مناسبة للاستعمار الميكروبي الكثيف، وفي هذه المناطق يستخلص العائل العديد من المغذيات من مكونات طعامه/طعامها. وفي اللقائفي الطرقي والقولون - مع ذلك - تكون البيئة مناسبة لترسيخ ميكروبيوتا كبيرة ومتنوعة. ويستفيد العائل - في هذه المناطق - من النشاط الأيضي الهائل للميكروبيوتا المستوطنة له لتحليل مكونات الطعام التي لا يستطيع هو نفسه أن يهضمه. ويمتص القولون بعد ذلك العديد من المخرجات الناتجة، جنباً إلى جنب مع الفيتامينات التي تصنعها بعض الميكروبات. وتحصل الميكروبات - بدورها - على بيئة مناسبة لنموها، وكذلك على إمداد ثابت من المغذيات. وفضلاً عن إمداده بالمغذيات، فإن الميكروبيوتا المستوطنة تلعب دوراً هاماً في تكوين الغشاء المخاطي المعوي وتطور الجهاز المناعي لعائلها.

وتباين بيئة القناة المعدية المعوية بشدة على امتداد طولها، مما يؤدي إلى وجود مجتمعات ميكروبية مختلفة في كل من المناطق الرئيسية. بالإضافة إلى ذلك، فهناك تطابق عرضي في أي نقطة في القناة المعدية المعوية. ومن ثم، فإن التجويف، طبقة المخاط، والسطح الطلائي توفر جميعها بيئات مختلفة، وفيها يمكن لمجتمعات ميكروبية مختلفة أن تتكون. وفي بعض مناطق القناة المعدية المعوية، فإن الكريبتات عند قواعد الذغابات فضلاً عن مختلف الغدد، سوف توفر أيضاً مجموعات مختلفة من الظروف البيئية، وهكذا قد تؤوي ميكروبيوتات مختلفة. علاوة على ذلك، فإن بعض الجسيمات في التجويف توفر قواماً لتكوين غشاء حيوي، وبالتالي تمكن من إنشاء مجتمعات ذات تركيب يختلف عن تلك الموجودة في الطور السائل لمحتويات التجويف المعوي. مع ذلك، فنتيجة صعوبة الحصول على عينات من هذه المواطن الدقيقة بحيث تكون خالية من التلوث بميكروبات من مواقع أخرى، فإن عدداً قليلاً من الدراسات كانت قادرة على توفير معلومات فيما يتعلق بتركيب هذه المجتمعات.

#### (١، ٤، ٩) أعضاء الميكروبيوتا المعوية *Members of the Intestinal Microbiota*

إن الكائنات الحية الأكثر استزراعاً من القناة المعدية المعوية تنتمي إلى الأجناس *Eubacterium*، *Bacteroides*،

*Clostridium*، *Bifidobacterium*، *Streptococcus*، *Lactobacillus*، *Peptostreptococcus*، *Peptococcus*، *Ruminococcus*

، *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Enterococcus*, *Perpionibacterium*, *Actinomyces*, *Desulfovibrio*, *Helicobacter*, *Proteus*، و *Gemella*، *Candida*، *Serratia*، *Citrobacter*، *Enterobacter*، *Escherichia*، *Prevotella*، *Porphyromonas* ولقد تم وصف العديد من هذه الأجناس في الفصول السابقة، وسيتم وصف الأجناس التي لم يتم وصفها في السابق أدناه.

كما ذكر أعلاه، فإن خاصية هامة لميكروبيوتا القناة المعدية المعوية هي أن معظم الكائنات الحية المتواجدة لم يتم إنهاؤها في المختبر بعد. ولحسن الحظ، فإن عدداً متزايداً من الدراسات لميكروبيوتا الأمعاء قد استخدمت منهجيات غير معتمدة على الاستزراع. وتطبيق مثل هذه التقنيات في دراسة لأكثر مناطق القناة المعدية المعوية كثافة - الأمعاء الغليظة - قد أظهر أن الأنماط التطورية المتواجدة تنتمي إلى تسعة فقط من ٧٠ من الأقسام البكتيرية المعروفة، وإلى ١٣ قسماً من الأركي. وفي الحقيقة، فإن الغالبية العظمى من الأنماط التطورية تنتمي إلى اثنين فقط من الأقسام البكتيرية - *Firmicutes* و *Bacteroides* (يعرف الأخير كذلك بـ *Bacteroides - Flavobacterium - Cytophaga*). والأقسام الرئيسية الأخرى تشمل *Actinobacteria*، *Verrucomicrobia*، *Proteobacteria*، و *Fusobacteria*. وهناك ثلاث طوائف يتم تمييزها ضمن الـ *Firmicutes - Bacilli - Clostridia*، و *Mollicutes*، ومعظم القاطنين في الأمعاء الغليظة ينتمون إلى طائفة الـ *Clostridia*، والتي تنقسم كذلك إلى عدد من المجموعات التطورية. والمجموعات التطورية التي تنتمي إليها الأنماط التطورية المعوية هي مجموعات *IV*، *XVI*، و *XIVa*، ويحتوي كل منها على عدد من الأجناس (الجدول رقم ٥، ٩). والعديد من الكائنات الحية التي تنتمي لهذه المجموعات لم تُستزرع بعد في المعمل.

#### (١، ٤، ٩) باكتيريديس *Bacteroides*

يتكون الجنس *Bacteroides* من عصويات سالبة الجرام متعددة الأشكال، وخواصها الرئيسية على النحو التالي:

• عصويات سالبة الجرام.

• غير متحركة.

• غير جرثومية.

• لا هوائية.

• تتحمل الهواء.

• ذات متطلبات غذائية بسيطة.

• تتطلب معظم الأنواع هيمن وفيتامين ب<sub>١٢</sub> (B<sub>١٢</sub>) من أجل النمو.

• الأمونيا هي المصدر الأولي للنيتروجين.

وتستطيع معظم الأنواع أن تستخدم مجموعة متنوعة من الكربوهيدرات كمصدر للطاقة والكربون، ويمكن أن تحلل نطاقاً واسعاً من عديد السكريات بما في ذلك النشا، والسيليلولوز، وزيلان، وبيكتين، وديكستران، وأرابينوجلاكتان، وأصماغ، ولامينارين، وكبريتات كوندرويتين، وجليكوزأمينوجليكان، وقليل السكريات من المالتوز، والصمغ العربي، وحمض الهيالورونيك، والهيبارين. ويمكن كذلك أن تحلل الميوسين، وبعض الأنواع

تكون هاضمة للبروتين ويمكن لها أن تحلل الفيبرينوجين، والكازين، وتريسين، وكيموتريسين، وترانسفيرين، وزلال البيض. والمخرجات النهائية لاستقلاب (التمثيل الغذائي) الكربوهيدرات هي سكسينات، وبرويونات، وخلات.

الجدول رقم (٥، ٩). المجموعات التطورية الرئيسة المتواجدة في الأمعاء الغليظة.

المجموعة التطورية (الفيلوجينية)	مثال للكائنات الحية المعوية ضمن المجموعة
Bacteroidetes (Cytophaga Flavobacterium-Bacteroides)	<i>Bacteroides</i> (١٣ نوعاً على الأقل) بما في ذلك <i>B. distasonis</i> , <i>B. fragillis</i> , <i>B. thetaiotaomicron</i> , <i>Prvotella</i> (٨ أنواع على الأقل)، <i>Prophyrrpmonas</i> (٥ أنواع على الأقل) <i>Rikenella microfusius</i> , <i>Cytophaga fermentans</i>
مجموعة Clostridium clster (Cl. coccoides-Eub.rectale) (Clostridium XIVa)	<i>Clostridium</i> (١٢ نوعاً على الأقل) بما في ذلك <i>Cl. coccoides</i> , <i>Eubacterium</i> (٩ أنواع على الأقل)، بما في ذلك <i>Eub. rectale</i> , <i>Ruminococcus</i> (٥ أنواع على الأقل)؛ <i>Butyrivibrio</i> ؛ <i>Streptococcus hensinii</i> ؛ <i>Coprococcus eutactus</i> ؛ <i>Lachnospira</i> ؛ <i>Rosburia</i>
مجموعة Cl. leptum (Clostridium cluster IV)	<i>Clostridium</i> ( <i>Cl. leptum</i> , <i>Cl. sporosphaeroides</i> , <i>Cl. methylpentosum</i> ), <i>Eubacterium siraeum</i> , <i>Ruminococcus</i> ( <i>Rum. bromii</i> , <i>Rum. albus</i> , <i>Rum. flavifaciens</i> , <i>Rum. callidus</i> )
مجموعة (Clostridium cluster IV) Eubacterium cylindroides	<i>Eub. cylindroides</i> , <i>Eub. biforum</i> , <i>Eub. tortuosum</i> , <i>Eub. dolichum</i> , <i>Clostridium innocuum</i>
<i>Gammaproteobacteria</i>	<i>Haemophilus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Escherichia</i>
مجموعة <i>Lactobacillus-Enterococcus</i>	<i>Leuconostoc</i> ؛ <i>Pediococcus</i> ؛ <i>Enterococcus</i> ؛ <i>Lactobacillus</i>
<i>Actinobacteria</i>	<i>Atobopium</i> ؛ <i>Propionibacterium</i> ؛ <i>Bifidobacterium</i> ؛ <i>Actinomyces</i>
<i>Verrucomicrobia</i>	<i>Eggerthella</i> ؛ <i>Coriobacterium</i> ؛ <i>Collinsella</i>
<i>Fusobacteria</i>	<i>Virriocomicorbium</i>
	<i>Fusobacterium</i>

أحد أكثر الكائنات الحية انتشاراً في المنطقة السفلى من القناة المعوية هو *Bacteroides thetaiotaomicron*، ولقد حدد تتابع جينومه ذات ٢٦, ٦ ميجا زوج من القواعد (<http://cmr.tigr.org/tigr-script/CMR-GenomPage.cgi?org=ntbol>). وتكرس نسبة كبيرة من البروتيوم (البروتين الكلي) من أجل الحصول على تحلل، واستهلاك الكربوهيدرات. ومن ثم، فمن المرجح أن العديد من بروتينات الغشاء الخارجي تكون منطوية على الحصول على مجموعة متنوعة من الكربوهيدرات، حيث تم تعريف ٢٠ من ناقلات السكر و ٢٠ من الوحدات التحتية لإنزيم

البرمميز الخاصة بالناقلات الرابطة لـ ATP. ويتواجد عدد كبير (١٧٢) ومتنوع (٢٣ نشاط مختلف) من إنزيم الجليكوهيدروليزيس في *B. thetaiotaomicron* - أكثر من أي بكتيريا أخرى قد حددت نتائج جينومها. ويظهر ذلك مدى تكيفها مع دورها في تحليل الكربوهيدرات التي لا يستطيع العائل أن يهضمها. ومن المتوقع أن معظم (٦١٪) إنزيمات الجليكوهيدروليزيس تلك، تكون إما في البيريلازم، الغشاء الخارجي، وإما خارج الخلية، مما يعني أن مخرجات التحلل يمكن أن تستخدم إما بواسطة العائل أو بواسطة بكتيريا أخرى. والعديد من البروتينات المتوقعة هي إنزيمات تُمكن من تحليل بلمرات مستمدة من العائل مثل ميوسين، كبريتات الكوندرويتين، هياالورونات، والهيبارين.

وخاصية مميزة أخرى لبروتيوم (البروتين الكلي) الكائن الحي هي العدد الكبير من أنظمة ناقلات الإشارة أحادية وثنائية المكونات، مما يشير إلى أن الكائن الحي متكيف بشكل جيد لكي يستشعر، وأن يستجيب إلى التغيرات التي تحدث في بيئته. ويتواجد كذلك عدد من العناصر الجينية التي يمكن أن تتحرك (تنتقل) من مكان لآخر، وتشمل بلازميد ٦٣ إنزيم ترانسبوزونيزيس، وأربع متنقلات (ترانسبوزونات) اقترانية. ويشير ذلك إلى أن الكائن الحي له القدرة على الدخول في الانتقال الأفقي للجينات المشفرة لمقاومة المضاد الحيوي، عوامل الضراوة، الخ.

ونوع آخر يُرصد كثيراً هو *B. vulgatus*. وهذا الكائن الحي معلب (ذو علب)، ويخمر نطاق من السكريات الأحادية والثنائية. وهو يستطيع أن ينمو على الأملوز والأميلوبيكتين، ويمكن لبعض السلالات كذلك أن تخمر البكتين، عديد الجلاكتورونات، زيلان، وأرابينوجلاكتان. ولقد حدد - مؤخراً - تتابع جينومه ذي الـ ١٦, ٥ ميغا زوج من القواعد (<http://www.pubmed&pubmedid=17579514>)، وقد وجد أنه يشفر لبروتيوم ذات ٤٠٨٨ عضواً. والبروتيوم غني (بالمقارنة بالبروتيوم الخاص بـ *Bacteroidetes* والذي لا يستوطن القناة الهضمية) بجينات متعلقة بالتمثيل الغذائي لعديد السكريات، واستشعار البيئة، وتنظيم الجينات، وناقل غشائي. وهو يحتوي على ١٥٩ إنزيمات جليكوسيد هيدروليزيس متوقع، وسبع إنزيمات عديد السكريات ليزيس، جنباً إلى جنب مع عدد كبير من إنزيمات تحليل البكتين. وهو الـ *Bacteroidetes* المعوي الوحيد الذي حددت نتابع جينومه المحتوي على إنزيم زيلاينز. *Bacteroides spp* لديها قوى أمراضية عالية حيث يمثل حوالي ثلثي اللاهوائيات المعزولة من العينات الإكلينيكية - مع كون أكثر الأنواع عزلاً هو *B. fragilis*.

### (٢, ١, ٤, ٩) إيوبكتيريوم *Eubacterium*

حتى وقت قريب، فإن *Eubacterium* كانت مجموعة متنوعة من الكائنات الحية، حيث كانت تشمل عصويات لاهوائية موجبة الجرام والتي كان موقعها التصنيفي غير مؤكد. وكان هناك مجموعتان رئيستان - محللة للسكريات وغير محللة للسكريات. ومعظم المجموعة الأخيرة ما زالت حالياً ضمن الجنس *Eubacterium*، في حين تم ضم المجموعة الأولى إلى أجناس جديدة. ومن ثم، تم إعادة تسمية نوعين اثنين يتواجدان عادةً في القناة المعدية المعوية للبشر - *Eub. aerofaciens* و *Eub. lentum* - إلى *Eggerthella lenta* و *Collinsella aerofaciens*، على التوالي، ويُشار إليها عادةً بـ "كائنات حية شبيهة الـ *Eubacterium*". والأنواع التي تنتمي حالياً إلى جنس *Eubacterium*، والتي تتواجد في القناة المعدية المعوية تشمل: *Eub. biforme*، *Eub. contorum*، *Eub. rectale*، *Eub. cylindroides*، *Eub. hadrum*، *Eub.*

*Eub. Moniliforme* و *Eub. limosum*، *Eub. barkeri*، *ventrosium* و *Eubacterium spp* و "الكائنات حية شبيهة الـ *Eubacterium*" هي عصويات موجبة الجرام لاهوائية، غير متحركة، وغير جرثومية. وهي ليست متحملة قوية للهواء (إيروتوليرات). ويمكن لبعض الأنواع المعوية أن تحلل النشا والبكتين. وتنتج معظم هذه الأنواع واحداً أو أكثر من الأحماض الدهنية من الجلوكوز، ولكن لا يستطيع ذلك الـ *Eg. lenta*. ويمكن لـ *Eg. lenta* أن يستخدم الأحماض الأمينية كمصدر للطاقة وينتج خليطاً من لاكتات، خللات فورمات، والسكسينات. ويخمر *Col. aerofaciens* سكريات وينتج فورمات، لاكتات، وهيدروجين.

### (٣، ١، ٤، ٩) روزبوريا *Roseburia*

*Roseburia* هي عصويات موجبة الجرام منحنية قليلاً، لاهوائية، غير جرثومية، متحركة، محتوية جينومها من الـ G+C هو ٢٩-٣١ مول٪. ويمكن لها أن تخمر نطاق من الكربوهيدرات، وتنتج أساساً بيوتيرات، لاكتات، وهيدروجين. ويُحسّن وجود الخللات من النمو. والأنواع التي تتواجد في القناة المعدية المعوية تشمل، *Ros. intestinalis*، *Ros. faecis*، *Ros. hominis*، و *Ros. imulinivorans*. وجنباً إلى جنب مع *Eub. rectale* شديد الصلة، فإن هذه الكائنات الحية تمثل ما يصل إلى ٧٪ من ميكروبيوتا القولون البشري.

### (٤، ١، ٤، ٩) كلوستريديوم *Clostridium*

هي عصويات موجبة الجرام، لاهوائية إجبارية، وجرثومية. ومعظم الأنواع متحركة - استثناءات هامة تشمل *CL. ramosum*، *CL. perfringens*، و *CL. innocuum*. وهذا الجنس هو واحد من أكبر الأجناس بدائية النواة، حيث يحتوي على ١٤٦ نوعاً، معظمها تخمرية و/أو هاضمة للبروتين. وينتج العديد منها عدداً من SCFAs (مثل الخللات والبيوتيرات) عندما ينمو في بيئة تحتوي على كربوهيدرات، فضلاً عن مجموعة متنوعة من نواتج التخمر مثل الأسيتون والبيوتانول. والأنواع التي عادةً ما تعزل من القناة المعدية المعوية البشرية تشمل *CL. perfringens*، *CL. ramosum*، *CL. innocuum*، *CL. paraputrificum*، *CL. sporogenes*، *CL. tertium*، *CL. bifermentas*، و *Cl. butyricum*. ومن ذلك فإن *CL. perfringens* هو المسبب الأكثر شيوعاً للغرغرينا الغازية - إصابة مهددة للحياة. و *Cl. bifermentas* (وربما *CL. tertium* و *CL. sporogenes*) قادر كذلك على أن يسبب غرغرينا غازية. وعدد من الكلوستريديا المذكورة آنفاً ربما تكون كذلك متضمنة في الإصابات متعددة الميكروبات، مثل التهاب الصفاق، وتقيحات البطن الداخلية، وتسمم الدم.

والـ *CL. perfringens* هاضم للبروتين، وله القدرة على تحليل عديد السكريات والجليكوبروتينات المختلفة (بها في ذلك النشا، ميوسين، وحمض الهيالورونيك)، ويستطيع أن يخمر نطاق من السكريات، منتجاً الخللات والبيوتيرات بشكل رئيس. ولقد حدد تتابع جينومه ذات ٢٥، ٣ ميغا زوج قاعدي (<http://cmr.tigr.org/tigr-scripts/>)

**Bifidobacterium** (٩, ٤, ١, ٥) بيفيدوبكتيريوم

*Bifidobacterium* spp. هي عصويات موجبة الجرام، متعددة الأشكال، حيث تتواجد فرادى، أو سلاسل، أو في

تجمعات. والخواص الرئيسية لـ *Bifidobacterium* spp. هي على النحو الآتي:

- عصويات موجبة الجرام.
- غير جرثومية.
- غير متحركة.
- لاهوائية إجبارية (يمكن للبعض أن ينمو في الهواء الغني بثاني أكسيد الكربون).
- محتوى الدنا من G+C هو ٤٥-٦٧ مول.٪.
- النمو في نطاق درجة حرارة ٢٠-٤٩ درجة مئوية.
- النمو الأمثل في درجة حرارة ٣٧-٤١ درجة مئوية.
- النمو في نطاق رقم هيدروجيني ٤-٨,٥.
- الرقم الهيدروجيني الأمثل ٦,٥-٧,٠.
- متحملة للحموضة ولكنها ليست محبة لها.
- تنتج خلايا ولاكتات من السكريات.
- تحلل نطاق واسع من عديد السكريات.
- هاضم للبروتين.
- تنتج العديد من الفيتامينات.

هناك ٣٢ نوعاً من هذا الجنس، ولقد رصد معظمها في القناة المعدية المعوية، ويتواجد العديد منها كذلك في المهبل والتجويف الفموي. وتنتج جميعها حمضاً من الجلوكوز، مع كون النواتج النهائية هي خلايا ولاكتات. وهي تخمر نطاقاً واسعاً من السكريات، وتستطيع كذلك أن تحلل مجموعة متنوعة من عديد السكريات، بما في ذلك النشا، زيلان، بكتين، إنبولين، الصمغ العربي، والديكستران. ويمكن لها كذلك أن تحلل البروتينات والبيبتيدات، وتنتج عدداً من الإنزيمات ذات الأهمية في تحلل الميوسينات وتشمل إنزيمات سيالديزيس، ألفا وبيتا جليكوسيديزيس، وبيتا فيكوسيديز. ويمكن لجميع الأنواع التي تقطن البشر أن تستهلك أيونات الأمونيا كمصدر وحيد للنيتروجين، ويفرز العديد منها كميات كبيرة من الأحماض الأمينية المختلفة. وهي تنتج كذلك عدد من الفيتامينات تشمل ثيامين، حمض الفوليك، حمض النيكوتينيك، بيريدوكسين، سيانوكوبالامين، والبيوتين. ويتم تحفيز النمو بواسطة عدد من قليل السكريات، ناتج تحلل البروتين، وجليكوبروتينات، وهذه يطلق عليها عادةً "عوامل بيفوجينية *bifogenic*". ويشبط الرقم الهيدروجيني المنخفض الذي يتولد نتيجة الخلات واللاكتات التي تنتجها، من نمو عدد من الميكروبات. وتنتج بعض الأنواع كذلك بكتريوسينات - بيفيدوسين بي (B) - فضلاً عن مركبات غير معروفة مضادة للميكروبات.

استناداً إلى دراسات معتمدة على الاستزراع، فقد تبين أن البيفيدوبكتيريا تمثل ١٠٪ من الميكروبيوتا المعوية البشرية في الشخص البالغ، ولكن يشير التقييم المستند إلى الطرق غير المعتمدة على الاستزراع إلى أنها تمثل أقل من

٣٪ من الميكروبيوتا. والأنواع الأكثر شيوعاً في القناة المعوية المعوية هي *Bif. longum*، *Bif. pseudocatenulatum*، *Bif. adolescentis*، *Bif. catenulatum*، *Bif. bifidum*، *Bif. gallicum*، *Bif. infantis*، و *Bif. breve*. ولقد أظهرت دراسات عديدة أن عدداً محدوداً من سلالات البيفيدوبكتيريا هي التي تستعمر الشخص الواحد، وأن وجود هذه السلالات يستمر في الشخص لفترة زمنية كبيرة.

وأنواع تتواجد عادةً في المهبل تشمل *Bif. breve* و *Bif. adolescentis* بالإضافة إلى - ولكن بنسبة أقل - *Bif. longum* و *Bif. bifidum*. والأنواع الأكثر عزلاً من التجويف الفموي هي *Bif. denticolens*، *Bif. adolescentis*، *Bif. dentium*، و *Bif. inopinatum*.

وهناك اهتمام كبير في استخدام البيفيدوبكتيريا كـ "بروبيوتيكس"، ولقد أظهر عدد من الدراسات أنها ذات آثار تضادية ضد مجموعة متنوعة من الكائنات الحية الأخرى. والخواص التضادية لـ *Bifidobacterium spp* هي على النحو الآتي:

- تمنع التصاق الممرضات المعوية بالطبقة الطلائية المعوية.
- تثبط من نمو الكائنات الحية المعوية عن طريق إنتاج مخرجات أيضية نهائية حمضية.
- تنتج مركبات مضادة للميكروبات واسعة النطاق حيث يمكن أن تثبط من نمو *Cl. perfringens*، *B. fragilis*، والعديد من الممرضات المعوية.
- تنتج مركبات محبة للدهون ذات وزن جزئي منخفض (٣٥٠٠ دالتون) قادرة على قتل *Salmonella typhimurium*، *Kelebsiella*، *Pseudomonas auruginosa*، *Staphylococcus aureus*، *Yersinia Pseudotuberculosis*، *Listeria monocytogenes*، و *Escherichia coli pneumoniae*.
- وتنتج بكتريوسين - بيفيدوسين بي - والذي لديه نشاط واسع النطاق مضاد للميكروبات، حيث يثبط من نمو أنواع من *Lactobacillus*، *Bacillus*، *Enterococcus*، *Listeria*، و *Leuconostoc*، و *Pediococcus*.
- ولقد حدد تتابع جينوم *Bif. longum* ذات ٢٦، ٢ ميغا زوج قاعدي (<http://cmr.tigr.org/tigr-scripts/CMR/>)، ولقد أظهر التحليل العديد من الخصائص التي توضح تكيفه مع بيئة القولون:
  - مماثلات للإنزيمات المطلوبة لتخمير نطاق واسع من السكريات.
  - مماثلات لإنزيمات لتخمير الأحماض الأمينية.
  - أكثر من ٢٠ من إنزيمات البيبتيدازيس المقترضة.
  - عدد كبير من البروتينات المقترضة لنقل الكربوهيدرات والتمثيل الغذائي متضمنة أكثر من ٤٠ من إنزيمات جليكوزيل هيدروليزيس.
  - إنزيمات ذات نشاط متوقع لتحليل الكربوهيدرات بما في ذلك إنزيمات زيلانيزيس، أرابينوسيديزيس، جلاكتوسيديزيس، نيوبوليولانيزيس، أيزومالتيز، مالتيز، والإنيولينيز.
  - ثلاثة من إنزيمات ألفا مانوسيديز و جلو كوز أمينيديس الداخلي (endo-NAC).
- وتظهر نتائج تحليل هذا الجينوم أن الكائن ذو قدرة على تحليل واستهلاك مخرجات تحلل نطاقاً من البلمرات

النباتية المعقدة التي تقاوم الهضم في الأمعاء الدقيقة، وكذلك جليكوبروتينات العائل. ومن النادر جداً أن تسبب *Bifidobacterium* إصابات بشرية.

#### (٦, ١, ٤, ٩) إنتيروكوكس *Enterococcus*

يتكون الجنس *Enterococcus* من كرويات موجبة الجرام، حيث تتواجد فرادى، أو أزواج، أو في سلاسل. والخواص الرئيسية لـ *Enterococcus* spp. على النحو الآتي:

- كرويات موجبة الجرام.
- لا هوائيات اختبارية.
- سالبة الكتاليز.
- النمو في نطاق درجة حرارة ١٠-٤٥ درجة مئوية.
- النمو الأمثل عند درجة حرارة بين ٣٥ و ٣٧ درجة مئوية.
- ذات متطلبات غذائية معقدة.
- تخمر سكريات لتنتج لاكتات بشكل رئيس.
- يتحمل ظروفاً بيئية متنوعة.
- يتحمل الملوحة (يستطيع أن ينمو في ٥, ٦٪ من كلوريد الصوديوم).
- مقاومة للصفراء (يمكن أن يتحمل حتى ٤٠٪ أملاح الصفراء).

ويتكون الجنس من ١٧ نوعاً، ولكن يتواجد اثنان منها - *Ent. faecalis* و *Ent. faecium* - كثيراً في القناة المعدية المعوية البشرية - ويتواجد الأول أكثر وبنسب أكبر. وتستطيع بعض الأنواع (بما في ذلك *Ent. faecalis*) أن تحلل بروتينات بما في ذلك كولاجين، كازين، إنسولين، هيموجلوبين، فيروجين، والجيلاتين، جنباً إلى جنب مع عدد من البيبتيدات إلخ. ويمكن لها كذلك أن تحلل دهون وحمض هيبالورونيك. والكرويات المعوية هي كائنات حية شديدة التحمل، حيث يمكن لها أن تتحمل ظروف نمو واسعة التنوع بما في ذلك درجة الحرارة من ١٠-٤٥ درجة مئوية، فضلاً عن بيئات منخفضة الأسموزية، عالية الأسموزية، حمضية وقلوية. وهي مقاومة كذلك لأملاح الصفراء، الجفاف، المنظفات، والعديد من العوامل المضادة للميكروبات.

يمكن لـ *Ent. faecalis* و - لحد أقل - *Ent. faecium* أن يسبب إصابات في البشر، خصوصاً في الأفراد المقيمين في المستشفيات، ويصعب معالجة العديد منها نتيجة مقاومة سلالات عديدة لمجموعة متنوعة من المضادات الحيوية. ولقد حددت تابع الجينوم ذو ٣,٣٥ ميجا زوج من القواعد للـ *Ent. faecalis* المقاوم للفلانكوميسين (<http://cmr.tigr.org/>) ويحتوي كروموزوم هذا الكائن الحي جنباً إلى جنب مع بلازميداتهما الثلاثة على ٣٣٣٧ جيناً مشفراً لبروتين. وإحدى خواص الجينوم الواضحة لهذا الكائن الحي هي أن أكثر من ربع الجينوم يتكون من دنا متنقل و/ أو مكتسب من الخارج - هذه أعلى نسبة من العناصر الجينية المتنقلة التي رصدت في أي بكتريوم تم تحددت تابع جينومه حتى الآن. وهي تشمل ٣٨ من عناصر الغرز، ٧ مناطق من المحتمل أنها مستمدة من

فاجات مدججة، متنقلات اقترانية متعددة ومتنقلات مركبة، جزر جينية إمراضية افتراضية، وجينات بلازميدية مدججة. ولذلك فإن جينوم *Ent. faecalis* هو شديد الطواعية، ومن المرجح أنه قد قام بإجراء إعادة ترتيب متعدد. ويتواجد العديد من أنظمة الحصول على السكر الافتراضية، مثل ممرات التمثيل الغذائي لأكثر من ١٥ من السكريات المختلفة، وبالتالي يوضح تكيفه لاستهلاك الكربوهيدرات في القناة المعدية المعوية. ولديه آليات مواءمة كاتيونية متنوعة، والتي من المرجح أنها تساهم في قدرته على مقاومة الرقم الهيدروجيني المفرط، الجفاف، وتركيزات الأملاح والمعادن العالية. وهناك عدد كبير (١٣٤) من البروتينات السطحية الافتراضية والتي ربما تعمل كلواصق.

### (٧, ١, ٤, ٩) هيليكوبكترييلوري *Helicobacter pylori*

*H. pylori* هو عصوي منحنى سالب الجرام وخواصه الرئيسة على النحو الآتي:

- عصوي منحنى سالب الجرام.
- محب لتركيزات الأوكسجين المنخفضة.
- متحرك.
- غير جرثومي.
- محتوى الدنا من G+C ٣٥-٤٠ مول٪.
- درجة الحرارة المثلى للنمو ٣٧ درجة مئوية.
- النمو في نطاق رقم هيدروجيني ٠, ٦ - ٠, ٨.
- الرقم الهيدروجيني الأمثل للنمو ٠, ٧.
- موجب الكتاليز.
- موجب الأوكسيديز.
- موجب اليوريز.

وينمو الكائن الحي بشكل أفضل في هواء ذي محتوى منخفض من الأوكسجين (٥-١٠٪)، جنباً إلى جنب مع تركيز مرتفع من ثاني أكسيد الكربون (٥-١٢٪) والهيدروجين (٥-١٠٪). وأثناء الظروف البيئية الصعبة، فيمكنه أن يتحول إلى الشكل الكروي - يمكن أن يحدث ذلك نتيجة النقص الشديد في المغذيات، زيادة تركيز الأوكسجين، الرقم الهيدروجيني القلوي، زيادة درجة الحرارة، التعرض للمضادات الحيوية، والشيخوخة. وتبقى هذه التراكيب الكروية حية إلى ما يصل إلى أربعة أسابيع، ويمكن لها أن تعود إلى الصورة العصوية العادية. ومن المحتمل أن الصورة الكروية قد تمكن الكائن الحي من البقاء حياً في البيئة، وهكذا تسهل من انتقاله في الماء أو عن طريق المناديل. ولقد حددت جينومه ذات ٦٦, ١ ميغا زوج قاعدي (<http://cmr.tigr.org/tigr-scripts/CMR/GenomePage.cgi?org=ghp>).

والموطن الرئيس لـ *Hel. pylori* هو طبقة المخاط التي تغطي الطبقة الطلائية المعدية فضلاً عن سطح الطبقة الطلائية نفسها. وهو يصل إلى هذه المواقع عن طريق الاختراق خلال هلام المخاط متقوياً بسوطة الأحادي القطب - يسهل شكله المظهري المنحني وقدرته على الحركة بطريقة حلزونية من اختراق الهلام. وفي هذه المواقع، فإنه يخلق بيئات دقيقة ذات



**Ruminococcus** (٩, ٤, ١, ٩) رومينوكوكس

يتكون جنس *Ruminococcus* من كرويات موجبة الجرام، غير جرثومية، ولاهوائية. ومحتوى الدنا من الـ  $G+C$  ٣٧-٤٨ مول٪. وهناك ١٣ نوعاً يتم تمييزها، وجميعها تستخدم كربوهيدرات كمصدر للطاقة وتنتج الخلات- بعضها ينتج كذلك أحماضاً دهنية أخرى مثل فورمات، لاكتات، والسكسينات. وتستهلك أيونات الأمونيوم كمصدر للنيتروجين. والأنواع التي تعزل كثيراً من القناة المعدية المعوية البشرية تشمل *Rum. obeum*، *Rum. torques*، *Rum.* و/أوبروتيزيس، وهكذا فهي قادرة على أن تحلل جزئياً ميوسينات وجليكوبروتينات أخرى. وأنواع بكتيرية قليلة لها القدرة على إنتاج كل الإنزيمات الضرورية لتحليل الميوسينات تماماً، ولكن *Rum. torques* و *Rum. gnavus* لها القدرة أن تفعل ذلك. ومن النادر أن تسبب *Ruminococci* إصابات في البشر.

**Methogenic organisms** (٩, ٤, ١, ١٠) الكائنات الحية المنتجة لغاز الميثان

تنتج "الكائنات الحية المنتجة لغاز الميثان (ميثانوجينية)" كميات كبيرة من غاز الميثان كمنتج ثانوي لتفاعلاتها المولدة للطاقة. ويتواجد جنسان رئيسيان في القولون البشري - *Methanobrevibaeter* و *Methanosphaera*. وكلاهما ينتمي إلى الأركي Archae، ولذلك فهي ذات صلة بعيدة فقط بالبكتيريا. والخصائص الرئيسة لتلك الأنواع الأكثر رسداً في القناة المعدية المعوية مدرجة في الجدول رقم (٩, ٦).

الجدول رقم (٩, ٦). الخصائص الرئيسة للكائنات الحية المنتجة للميثان التي تتواجد عادةً في القناة المعوية البشرية.

الخاصية	<i>Methanobrevibacter smithi</i>	<i>Methanosphaera stadtmanae</i>
الشكل المظهري	عصويات قصيرة موجبة الجرام	كرويات موجبة الجرام تتواجد فرادى، في أربعات أو مجموعات
الاحتياجات الهوائية	لاهوائي	لاهوائي، يحتاج إلى $CO_2$
الحركة	غير متحرك	غير متحرك
محتوى الدنا من $G+C$	٢٩-٣١ مول٪	٢٦ مول٪
الرقم الهيدروجيني الأمثل للنمو	٧, ٠	٦, ٥-٦, ٩
درجة الحرارة المثلى للنمو	٣٧-٣٩ درجة مئوية	٣٦-٤٠ درجة مئوية
الاحتياجات الغذائية	ذات متطلبات غذائية دقيقة وتحتاج إلى خللات، أحماض أمينية وفيتامينات بي للنمو	ذات متطلبات غذائية دقيقة وتحتاج إلى خللات، $CO_2$ أحماض أمينية عديدة، $NH_4$ ثيامين، وبيوتين من أجل النمو
توليد الطاقة	من أكسدة الهيدروجين مستخدماً $CO_2$ كمستقبل للإلكترون حيث يتحول إلى غاز الميثان	من أكسدة الهيدروجين مستخدماً الميثانول كمستقبل للإلكترون، حيث يتحول إلى غاز الميثان

وتنتج بكتيريا القولون غاز الهيدروجين أثناء تخميرها للكربوهيدرات، واستهلاكه بواسطة الميكروبات المنتجة لغاز الميثان هو وسيلة هامة لتخلص من الغاز في هذه البيئة.

ولقد حدد تتابع جينوم *Methanosphaera stadtmanae* ذي ٧٧, ١ ميجا زوج من القواعد (<http://archae.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway?org=Methanosphaera+Stadtmanae&db=methStad1>).

#### (٩, ٤, ١, ١١) ديسالفوفيريو *Desulfovibrio*

يتكون الجنس *Desulfovibrio* من عصويات منحنية سالبة الجرام، متحركة، لاهوائية وذات محتوى من G+C ٤٦-٦١ مول٪. والنمو الأفضل يكون عند درجة حرارة ٣٠ - ٣٨ درجة مئوية. وتستهلك أعضاء الجنس الكبريتات كمصدر للطاقة، والهيدروجين، لاكتات والإيثانول كموانح للإلكترون، ويؤدي ذلك إلى إنتاج غاز كبريتيد الهيدروجين. والمصدر الرئيس للكبريتات في القولون هو الميوسين، ومنه تتحرر الكبريتات بواسطة إنزيمات كبريتاتيزيس التي تنتجها كائنات حية مثل *Bacteroides spp.* وال *Desulfovibrio spp.* تمثل الكائنات الحية الرئيسة المختزلة للكبريتات في القولون البشري، والأنواع الأكثر تواجداً تشمل *Des. desulfuricans*، *Des. fairfieldensis* و *Des. vulgarens*.

#### (٩, ٤, ١, ١٢) أسيدمينوكوكس *Acidaminococcus*

يتكون الجنس *Acidaminococcus* من كرويات سالبة الجرام، غير متحركة، غير جرثومية، ولا هوائية والذي ينتمي إلى العائلة *Veillonellaceae*. ومحتوى الدنا من الـ G+C ٥٦,٦ مول٪، وهي مشابهة لـ *Veillonella spp.* (الفقرة ٥, ١, ٤, ٨) - بصرف النظر عن حقيقة أنها تحللاً أحماض أمينية إلى خلات وبيوتيرات.

#### (٩, ٤, ١, ١٣) فيكالبكتيريوم براوسنيتسي *Faecalibacterium prausnitzii*

*Faecalibacterium prausnitzii* هو (يعرف سابقاً بـ *Fusobacterium prausnitzii*) عصوي سالب الجرام، غير متحرك، غير جرثومي لا هوائي. ومحتوى الدنا من الـ G+C ٤٧-٥٧ مول٪. ويمكن له أن يستهلك الجلوكوز أو الفركتوز كمصدر للكربون والطاقة، ويتبع بيوتيرات، لاكتات، وفورمات. ويحفز الخلات من النمو. ويستطيع الكائن الحي أن يحلل قليل السكريات الفركتوزية، النشا، والإنولين. ويجري - حالياً - تحديد تتابع جينومه في جامعة واشنطن - كلية الطب - شارع لويس، ميسوري، الولايات المتحدة الأمريكية، كجزء من مبادرة ميكروبيوم القناة الهضمية البشرية.

#### (٩, ٤, ٢) تركيب المجتمع الميكروبي في مناطق مختلفة من القناة المعوية

##### Community Composition in Different Regions of the Intestinal Tract

كما يمكن التقدير من الفقرة (٩, ٣)، فهناك اختلافات عميقة في العوامل البيئية الانتقائية التي تعمل في مختلف مناطق القناة المعدية المعوية. وبالتالي تتواجد ميكروبيوتات مختلفة في كل منطقة. وبالإضافة إلى هذا الاختلاف الأفقي على امتداد القناة المعدية المعوية، فربما يتواجد كذلك تطبق مقطعي في أي نقطة على امتداد القناة. ومن ثم فإن مواقع الاستعمار القوي تشمل السطح الطلائي، والطبقة الطلائية، والتجويف، والغدد، والجيوب.

وفي المناطق العليا من القناة المعدية المعوية (المريء، المعدة، الاثني عشر، والمعوي لصائم) فإنه من النادر أن تقوم المواد بملء التجويف، وعادةً ما تتواجد لفترة زمنية قصيرة نسبياً. والكائنات الحية المتواجدة في مواد التجويف هي دائماً عابرة (مستمدة من التجويف الفموي والقناة التنفسية العليا فضلاً عن الطعام)، ولا تعتبر عادةً من الميكروبيوتا المستوطنة لهذه المناطق. ولذلك فإن المواقع الرئيسة للاستعمار هي سطح الغشاء المخاطي (بما في ذلك الغدد والجيوب) وطبقة المخاط المقترنة به. وفي المقابل، فإن تجويف الأمعاء الغليظة يكون عادةً ممتلئاً تماماً بالمواد، وزمن العبور من خلالها يكون أطول كثيراً- لذلك فإن الكائنات الحية المتواجدة في مواد التجويف تعتبر من أعضاء الميكروبيوتا المستوطنة. وما إذا كانت الميكروبات تستعمر السطح الطلائي للقولون أم لا (عكس كونها ملتصقة بـ، أو مقيمة في، أو تحت طبقة المخاط) في الأشخاص الأصحاء، فهو غير مؤكد في الوقت الحاضر، وهو موضوع مثير للجدل.

#### (١، ٢، ٤، ٩) المريء Esophagus

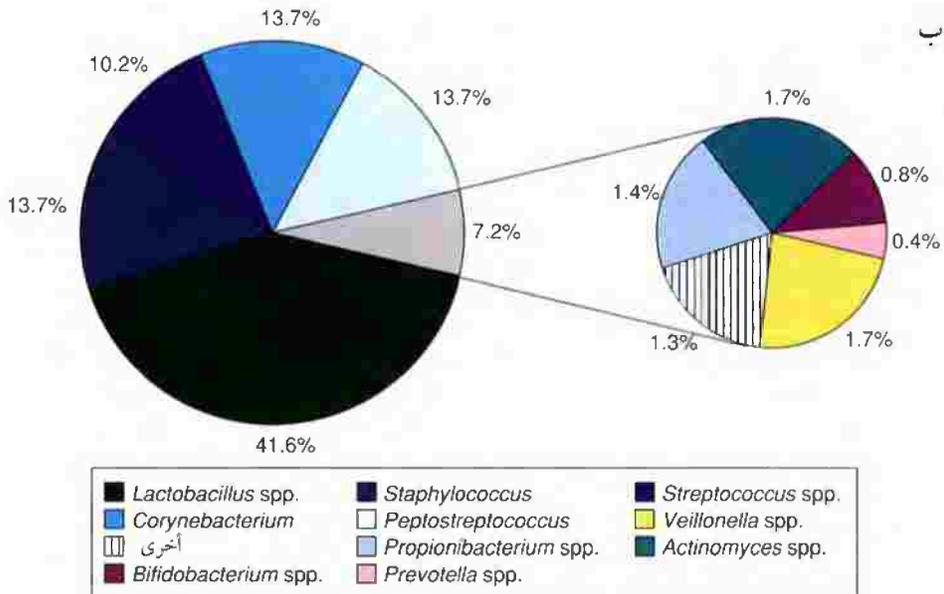
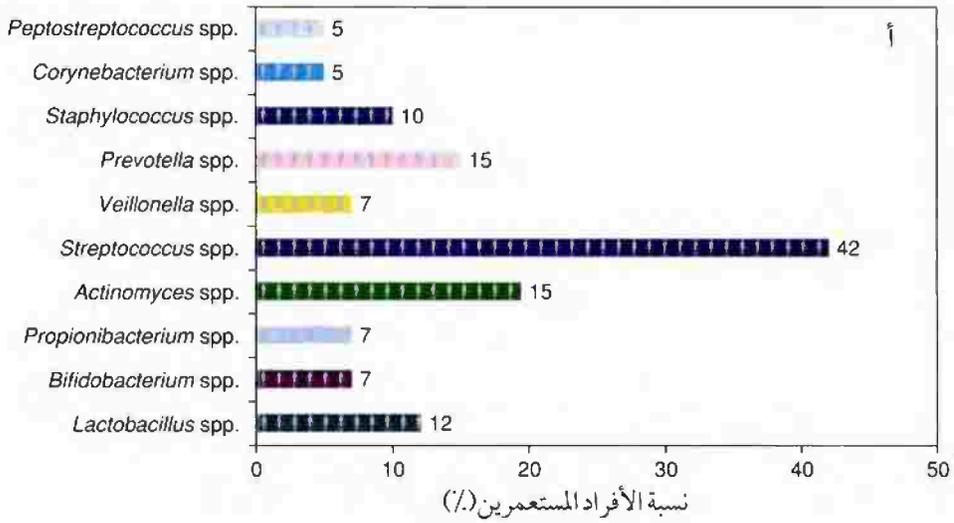
يختلف تجويف المريء عنه في المناطق الأخرى من القناة المعدية المعوية من حيث كونه ممر وليس وعاء، ولذلك فإنه يحتوي على مواد لمدة زمنية قصيرة فقط. ولذلك فإن جدار المريء وطبقة المخاط المقترنة به، هي المواقع الوحيدة الممكنة للاستعمار الميكروبي. ولقد لوحظ بكتيريا شديدة الالتصاق معلقة بالغشاء المخاطي بكثافة ١٠<sup>٤</sup> تقريباً لكل مم<sup>٢</sup> (الشكل رقم ١٦، ٩).



الشكل رقم (١٦، ٩). صورة مجهرية توضح بكتيريا مصبوغة بصبغة الجرام، ملتصقة بشدة بجدار المريء في جزعة أخذت من شخص

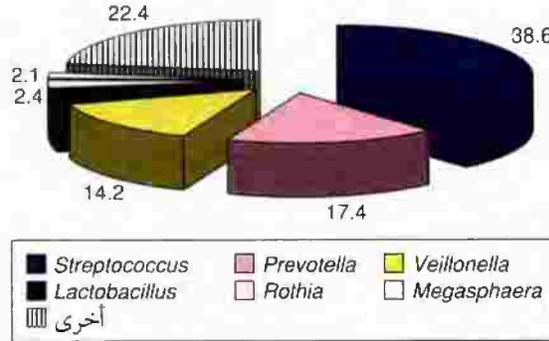
بالغ. مستنسخة بتصريح من: Pei, Z., Yang, L., Peek, R. Jr., Levine, S., Pride, D. and Blaser, M. (2005) Bacterial

ونتيجة صعوبة الحصول على عينات، فهناك عدد قليل من الدراسات لميكروبيوتا المريء، وفي أحدث دراستين تم نشرهما، فإنه كان بالإمكان استزراع البكتيريا من نصف الأشخاص تقريباً فقط الذين أخذت منهم عينات. وفي حين كانت السبقيات أكثر الكائنات الحية عزلاً، فإن اللاكتوباسلي كانت متواجدة بأكبر نسبة (الشكل رقم ١٧، ٩).



الشكل رقم (١٧، ٩). دراسة معتمدة على الاستزراع لميكروبيوتا المريء. (أ) معدل عزل مختلف الأجناس البكتيرية المتواجدة. (ب) الحصص النسبية للكائنات الحية المتواجدة. والبيانات هي متوسط قيم مشتقة من نتائج دراستين شملتتا ١٧ شخصاً بالغاً سليماً (١، ٧٠).

وفي دراسة غير معتمدة على الاستزراع، تم تعريف ٨٣٣ تنوعاً فريداً تنتمي إلى ٩٥ فئة تصنيفية من ٤١ جنساً في مريء أربعة بالغين، وتنتمي معظم الفئات (٨٢٪) التي تم تعريفها إلى أنواع يمكن استزراعها في المعمل. ولقد رصدت ١٤ فئة تصنيفية في جميع الأفراد الأربعة: *Streptococcus*, *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus mitis*, *Megasphaera micronuciformis*, *Rothia mucilaginosa*, *Veillonella dispar*, *Veillonella atypical*, *parasanguinis*, *Clostridium* AY278618, AF385520, TM7, *Bacteroides* AF385513, *Prevotella pallens*, *Gramulicatella adiacens*, *Bulleidia moorei*, و *Actinomyces odontolyticus*. وتهيمن *Streptococcus* spp, *Prevotella* spp, و *Veillonella* spp على الميكروبيوتا، وتمثل معاً ٧٠٪ من النسائل (الشكل رقم ١٨, ٩). إن غياب الـ *Spirochaetes* والعديد من الكائنات الحية التي لم تُستزرع بعد والتي تستوطن التجويف الفموي، يوحي إن ميكروبيوتا المريء مختلفة تماماً عن تلك المستوطنة للتجويف الفموي.

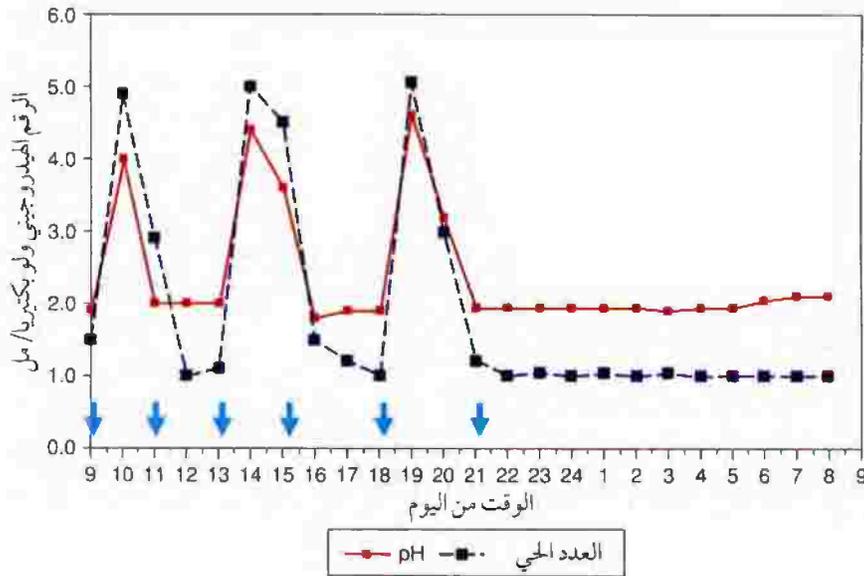


الشكل رقم (١٨, ٩). دراسة غير معتمدة على الاستزراع لميكروبيوتا المريء. استخلص الدنا من جزيئات من المريء أخذت من أربعة أشخاص بالغين، وضخمت جينات 16S rRNA البكتيرية الموجودة بواسطة تفاعل البلمرة المتسلسل، ونسلت النواتج وحددت تنوعاتها. لقد تم دراسة ما مجموعه ٩٠٠ نسيل، وتمثل القيم نسب (٪) النسائل المناظرة لأكثر الأجناس رسداً (٢).

#### Stomach (٢, ٢, ٤, ٩) المعدة

هناك عدد من المشكلات مقترنة بتحديد الميكروبيوتا المستوطنة للمعدة. أولاً وقبل كل شيء، فإن البلع ينقل ١٠١٠ بكتيريا تقريباً تنقل كل يوم من التجويف الفموي والقناة التنفسية العليا إلى المعدة. وبالإضافة إلى ذلك، فإن المعدة تستقبل الميكروبات الموجودة في الطعام والمشروبات التي يلتهمها العائل. وأحد العوامل الرئيسة التي تُحد من الاستعمار الميكروبي للمعدة هو رقمها الهيدروجيني المنخفض، والذي يقتل العديد من - ولكن ليس بالضرورة جميع - الميكروبات القادمة. ومن المرجح أن الكائنات الحية التي تستطيع البقاء حية ستكون أنواعاً متحملة للحموضة، مثل بعض السبقيات واللاكتوباسلي. مع ذلك وكما هو مشار في الفقرة (٢, ٣, ٩)، فإن الرقم الهيدروجيني للمعدة لا يتفاوت فقط بين الأفراد، ولكنه يتأرجح أيضاً على نطاق واسع في نفس الشخص خلال اليوم نتيجة التهام الطعام

والمشروبات (الشكل رقم ١٩, ٩). وبالتالي - ولمدة قصيرة - فإن الرقم الهيدروجيني للمعدة قد يعزز من بقاء ونمو مجموعة من الأنواع البكتيرية القادمة من التجويف الفموي و/ أو الطعام. ولذلك فإنه من الصعب عادةً التأكد ما إذا كان الكائن الحي الذي يرصد في المعدة هو كائن مستوطن. وهذه إشكالية خصوصاً عندما يعتمد الرصد على تحليل دنا مأخوذ من عينات معدية، وذلك لأن الدنا من الكائنات الحية المبلوعة أو المصاحبة للطعام، يمكن له أن يبقى في المعدة لفترات زمنية طويلة. وتنبع معضلة أخرى منفصلة من حقيقة أن عينات الدراسة عادةً ما يتم الحصول عليها بواسطة المنظار، والذي يتطلب أن يكون الشخص صائماً لمدة ١٢ ساعة. وبالتالي فمن الصعب اعتبار النتائج التي يتم الحصول عليها أنها تعكس الموقف " الطبيعي".

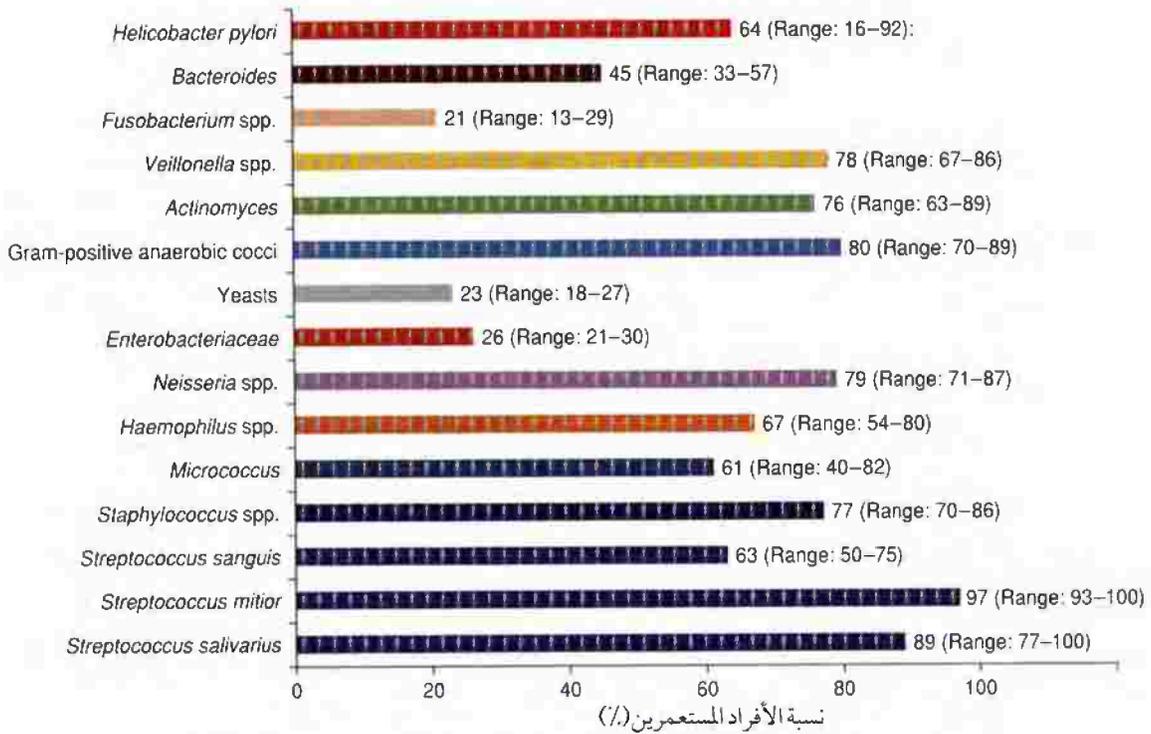


الشكل رقم (١٩, ٩). تأثير الطعام والشراب على الرقم الهيدروجيني، والمحتوى البكتيري للعصير المعدي عبر فترة زمنية تمتد لـ ٢٤ ساعة. تركيز البكتيريا معبر عنه كـ «لوج» للعدد الكلي للبكتيريا لكل مل من العصير المعدي. وتشير الأسهم إلى الوقت الذي التهم فيه طعام أو مشروبات (الأخير مع بسكويت). لاحظ أن تركيز البكتيريا في العصير المعدي مرتبط بشدة بالرقم الهيدروجيني - زيادة في الرقم الهيدروجيني تؤدي إلى زيادة في تركيز البكتيريا من: Hill, M.J. (1989) Factors controlling the microflora of the healthy upper gastrointestinal tract. In Hill, M.J. and Marsh, P.D. (eds) *Human Microbial Ecology* حقوق الطبع ١٩٨٩م مطابع CRC، طبعت بتصريح من مطابع CRC عن طريق مركز تخلص حقوق النشر.

وعدد الميكروبات الحية التي يمكن عزلها من المعدة من أشخاص ذات رقم هيدروجيني معدي أقل من ٤ (أي معظم البالغين الأصحاء)، يكون عادة أقل من  $10^3$  CFU/مل. مع ذلك، فيمكن أن يتواجد عدد أكبر من ذلك بـ ١٠٠ - ١٠٠٠ ضعف بعد الوجبة الغذائية نتيجة الزيادة العابرة في الرقم الهيدروجيني، الناتج من القدرة التنظيمية

للحموضة والقلوية) للطعام (الشكل رقم ١٩, ٩)، والذي يمكن من بقاء الكائنات الحية الموجودة في الطعام واللحاح المبلوع معه على قيد الحياة. والأفراد ذات الرقم الهيدروجيني المعدي الأعلى من ٤ يكون لديهم عدد هي  $10^5-10^6$  CFU/مل.

والميكروبات التي تعزل كثيراً من العصير المعدي (أي من تجويف المعدة) هي أساساً أنواع متحملة للحموضة من السبقيات واللاكتوباسلي، على الرغم من أنها تعتبر عابرة من التجويف الفموي و/ أو الأنفي. والكائنات الحية التي استزرعت من محتويات المعدة تشمل: سبقيات مسببة للاخضرار (*Strep. salivarius* و *Strep. sanguinis*)، لاکتوباسلي (*Neisseria spp.*, *Staph. epidermidis*, *Staph. aureus*، (*L. gasseri* و *L. fermentum*، *L. salivarius*، *L. plantarum*) *Veillonella spp.*، *Haemophilus spp.*، *Bacteroides spp.*، *Micrococcus spp.*، *Bifidobacterium spp.*، بكتيريا الكورين، و *Neisseria spp.* ونطاق الكائنات المقترنة بالغشاء المخاطي المعدي يكون مشابهاً لذلك المتواجد في التجويف المعدي، بإستثناء إمكانية تواجد كائن حي آخر - *Hel. pylori* - بنسبة كبيرة من النصاب (الشكل رقم ٢٠, ٩).



الشكل رقم (٢٠, ٩). دراسة معتمدة على الاستزراع للميكروبيوتا المقترنة بالغشاء المخاطي المعدي.

وعلى عكس العديد من الكائنات الحية التي تتواجد في التجويف المعدي، فإن *Hel. pylori* يمكن أن تعتبر عضواً حقيقياً في الميكروبيوتا المستوطنة للمعدة، أي أنه نوع أصلي مستوطن (الشكل رقم ٢١, ٩). ويحدث الاستعمار الأولي بهذا الكائن الحي أثناء الطفولة حيث قد يكون الرقم الهيدروجيني أقل عنه في حالة البالغين، وقد يكون الجهاز المناعي غير مكتمل تماماً. وعامل آخر قد يساهم في ذلك هو أن الأطفال عادةً ما يضعون كل شيء من البيئة المحيطة في

فمهم. وبمجرد اكتسابه، فإن الكائن الحي عموماً يمكث في الشخص مدى الحياة. ولقد اقترح أن جميع البشر - فيما قبل القرن العشرين - كانت تستعمرهم الـ *H. pylori*، ولكن قد أدى تحسن ظروف المعيشة إلى انخفاض انتشار الكائن الحي - هذا واضح خصوصاً في الدول المتقدمة حيث يستمر فيها معدل الانتشار في الانخفاض.



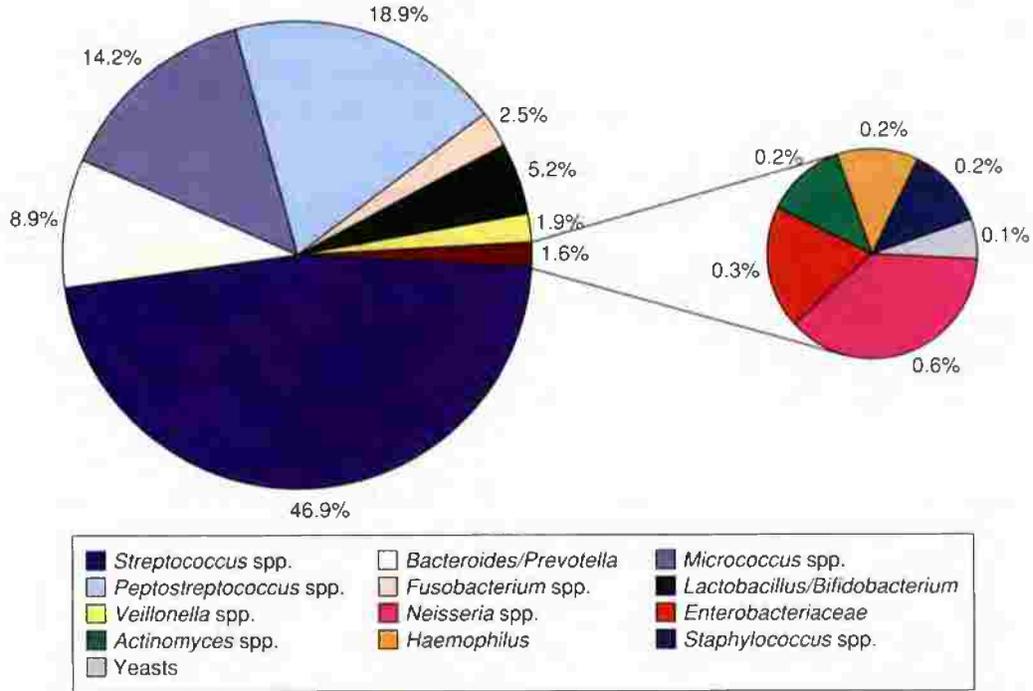
الشكل رقم (٢١، ٩). صور بالمجهر الإلكتروني توضح *Hel. pylori* في طبقة المخاط التي تغطي الطبقة الطلائية المعدية. شريط المقياس ١ ميكرومتر. الصورة مقدمة من مارتن جي بلاسير، جامعة نيويورك، مدرسة الطب، نيويورك، نيويورك، الولايات المتحدة الأمريكية.

وتستعمر *H. pylori* - في الوقت الحاضر - نصف سكان العالم تقريباً، ولكن هناك تفاوت شديد في معدل الاستعمار بين المناطق المختلفة (الشكل رقم ٢٢، ٩)، وكذلك تتفاوت حسب السن، العرق، والحالة الاجتماعية والاقتصادية. وعموماً فإن معدل الاستعمار يكون أعلى في الدول النامية عنه في الدول المتقدمة، حيث يستمر في الانخفاض في الأخيرة. ويزاد معدل الاستعمار مع تقدم السن فيما بين الأطفال والمراهقين، قبالة منتصف العمر، ثم يتناقص عادةً في الشيخوخة.

والكائنات الحية الأخرى التي رصدت في الغشاء المخاطي المعدي تشمل سبحيات، كرويات دقيقة، *Peptostreptococcus*، عصويات لاهوائية سالبة الجرام، *Neisseria spp.*، *Veillonella spp.*، ولاكتوباسلي. ولقد سجلت دراسات قليلة فقط النسب الحقيقية لمختلف الأنواع التي تمثل الميكروبيوتا القابلة للاستزراع للغشاء المخاطي المعدي. ونتائج إحدى هذه الدراسات موضحة في الشكل رقم (٢٣، ٩)، ومنها يمكن ملاحظة أن سبحيات، *Peptostreptococcus spp*، كرويات دقيقة، وعصويات لاهوائية سالبة الجرام هي التي تهيمن على الميكروبيوتا. وللأسف، على الرغم من تواجد *H. pylori* في جميع الأشخاص، فإنه لم يتم تسجيل العدد الحي للكائن الحي. ولقد وجدت العديد من الدراسات أن عدد الـ *H. pylori* الحي على الغشاء المخاطي المعدي هي  $10^1$  إلى  $10^11$  CFU/جم تقريباً، مما يعني أنه لو كانت مثل هذه المستويات موجودة في الدراسة المخصصة في الشكل رقم (٢٣، ٩)، فإن الكائن الحي كان سوف يمثل ٩٠٪ من الميكروبيوتا المعدية القابلة للاستزراع.



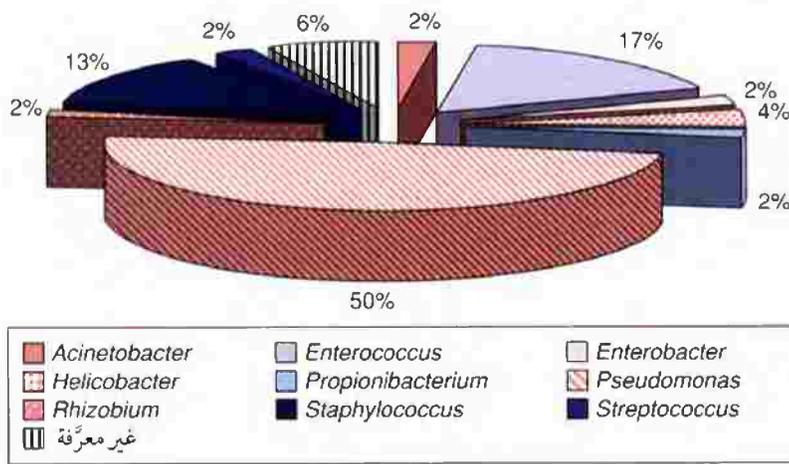
اعتبار هذه النتائج على أنها تمثل ميكروبيوتا مستوطنة للمعدة في البالغين الأصحاء، حيث إن جميع الأفراد المشاركين في الدراسة كانت لديهم بعض المشكلات المعوية أو المعوية الأخرى. ولقد أضيفت هذه الدراسة لأنها - في وقت كتابة هذا الكتاب - كانت واحدة من الدراسات القليلة غير المعتمدة على الاستزراع التي نشرت عن ميكروبيوتا الغشاء المخاطي المعدي.



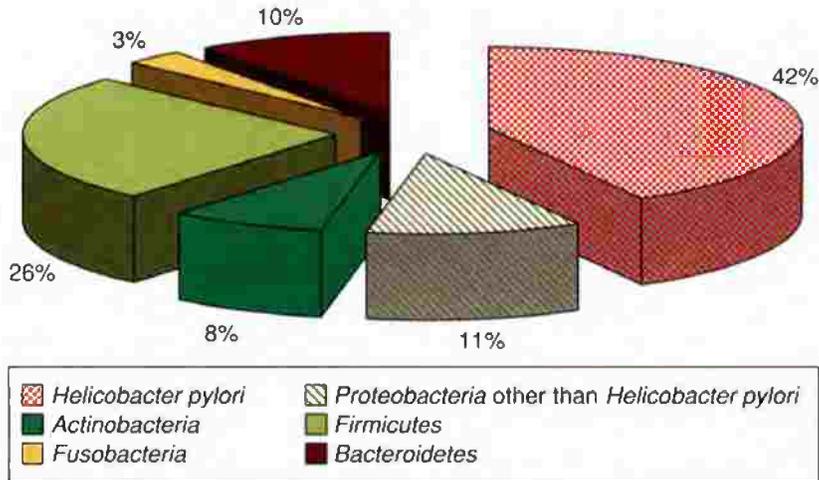
الشكل رقم (٢٣, ٩). دراسة معتمدة على الاستزراع للغشاء المخاطي المعدي في ٣٠ شخصاً بالغاً سليماً. استزرعت الميكروبات من جزعات أخذت من جيب وجسم المعدة (الكوريس) في كل فرد، واستخدم متوسط القيم من هذين الموقعين لتحديد نسب كل كائن حي في الميكروبيوتا القابلة للاستزراع. لسوء الحظ، فعلى الرغم من وجود *Hel. pylori* في الأفراد، فإنه لم يتم تسجيل العدد الحي للكائن، ولذلك فإن النسب الحقيقية للكائنات الحية كانت ستكون أقل بكثير من النسب المتوقعة الموضحة (٣).

### (٣, ٢, ٤, ٩) الأمعاء الدقيقة Small Intestine

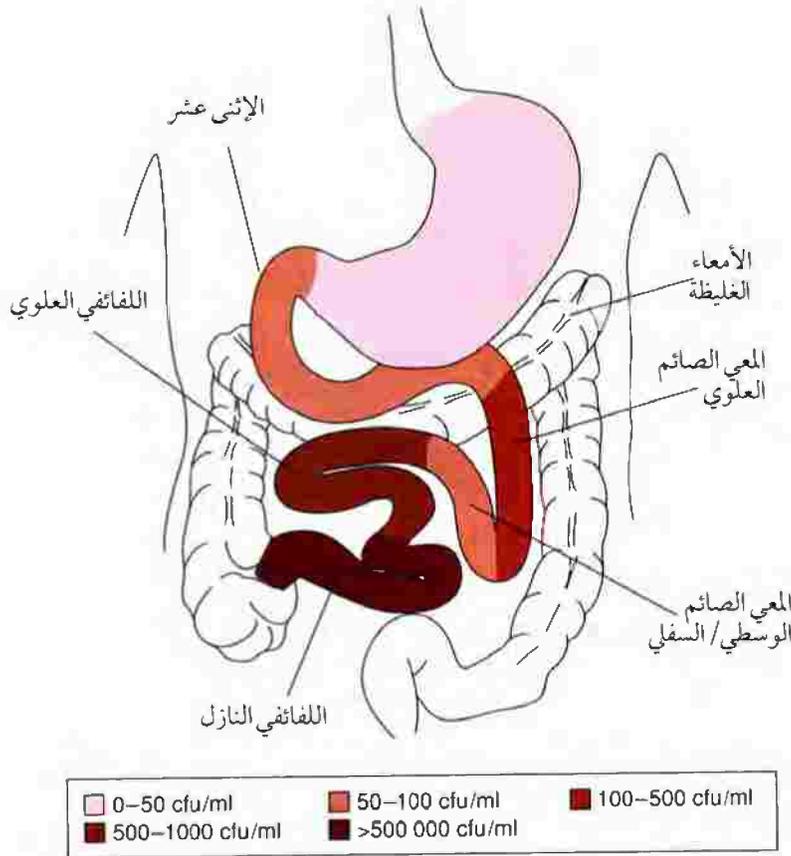
كل من التجويف والغشاء المخاطي للمناطق العليا من الأمعاء الدقيقة (الاثني عشر والمعوي الصائم) تكون عموماً مستعمرة بشكل ضعيف. وذلك يرجع إلى: (١) الرقم الهيدروجيني المنخفض، (٢) تؤدي الموجات السريعة المتعاقبة إلى زمن عبور قصير لمحتويات التجويف، (٣) يُحدث الكيموس والإفرازات المعوية فعلاً تدفقياً، (٤) وجود نطاق من المركبات المضادة للميكروبات (الصفراء، وإنزيمات هاضمة، وبيبتيدات مضادة للميكروبات، وبروتينات، إلخ). ولقد أظهرت دراسات معتمدة وغير معتمدة على الاستزراع أن عدداً الكائنات الحية في التجويف وعلى الغشاء المخاطي - فضلاً عن تعقيد المجتمعات المقيمة - يزداد تدريجياً على امتداد الأمعاء الدقيقة (الشكل رقم ٢٦, ٩).



الشكل رقم (٢٤, ٩). دراسة غير معتمدة على الاستزراع للكائنات الحية المتواجدة على الغشاء المخاطي المعدي لخمسة أشخاص بالغين أصحاء. استخلص الدنا من جزعات وضخمت جينات 16S rRNA بواسطة تفاعل البلمرة المتسلسل، وتم تعريض القطع الناتجة إلى إليكتروفوريسيس الهلام ذات التدرج الحراري. وتشير القيم إلى نسب (%) الأنواع التي تنتمي إلى الأجناس الموضحة والتي رصدت في الأشخاص الخمسة (٤).



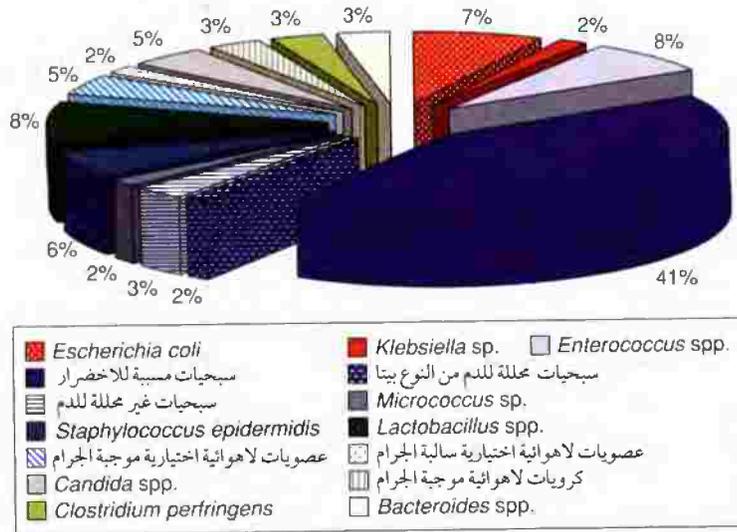
الشكل رقم (٢٥, ٩). دراسة غير معتمدة على الاستزراع لميكروبيوتا الغشاء المخاطي المعدي لـ ٢٣ شخصاً يعانون من أمراض مختلفة في القناة المعدية المعوية العليا. استخلص الدنا من جزعات من الغشاء المخاطي، وضخمت جينات 16S rRNA البكتيرية الموجودة بواسطة تفاعل البلمرة المتسلسل، ونسقت النواتج وحددت تنابعاتها. وتشير القيم إلى متوسط قيم نسب (%) النسائل ذات التنابع المناظر للمجموعات التطورية التي رصدت (١٥).



الشكل رقم (٢٦, ٩). مدى استعمار المعدة ومختلف مناطق الأمعاء الدقيقة. تشير القيم الى تركيز الميكروبات الحية الموجودة في راوشف كل منطقة. الدراسة شملت ١٨ شخصاً بالغاً سليماً (١٦).

(١, ٢, ٣, ٤, ٩) الاثني عشر **Duodenum**: معظم الدراسات المعتمدة على الاستزراع لعينات من تجويف أو الغشاء المخاطي الاثني عشر إما فشلت في رصد ميكروبات حية، وإما وجدت أنها تتواجد فقط بتركيزات منخفضة-  $10^1 - 10^4$  CFU/مل من محتويات التجويف. والكائنات الحية التي رُصدت هي بشكل رئيسي لاهوائيات اختيارية متحملة للحموضة مثل *Lactobacillus spp.*، *Streptococcus spp.* (مشتقة من التجويف الفموي والتجويف الأنفي)، و *Enterococcus spp.* مع ذلك فقد تُعزل كذلك *Bacteroides spp.*، *Veillonella spp.*، *Bifidobacterium spp.*، بكتيريا معوية، *Staphylococcus spp.*، وخميرة، ولكن بأعداد أقل. ونتائج إحدى الدراسات المعتمدة على الاستزراع لميكروبيوتا الغشاء المخاطي للاثني عشر موضحة في الشكل رقم (٢٧, ٩). ويتراوح عدد السلالات التي عُزلت من ٢٦ شخصاً سليماً من صفر إلى سبعة، وبمتوسط ثلاثة.

إن وقت الحصول على العينة بالنسبة لوقت التهام الطعام، له تأثير عميق على عزل الميكروبات الحية، ومن ثم، فإن بكتيريا أكثر بكثير تُعزل من عينات تم الحصول عليها بعد وصول الكميوس من المعدة إلى الاثني عشر.

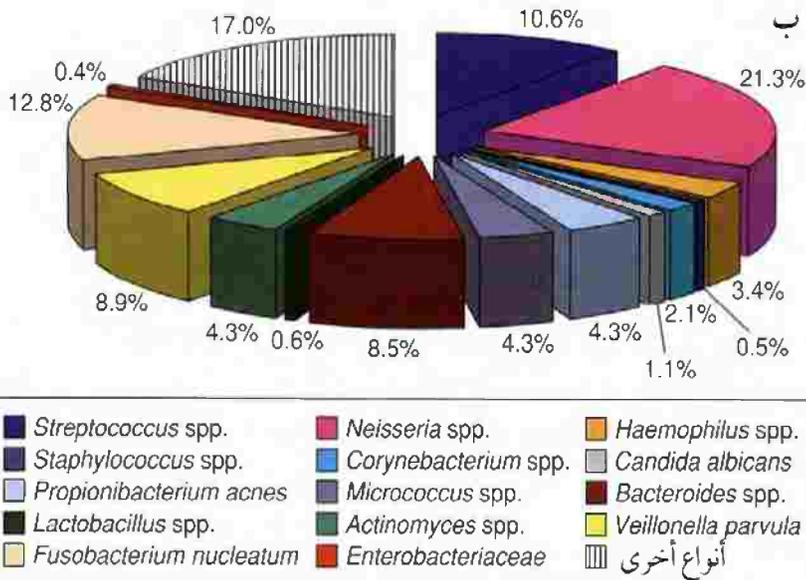
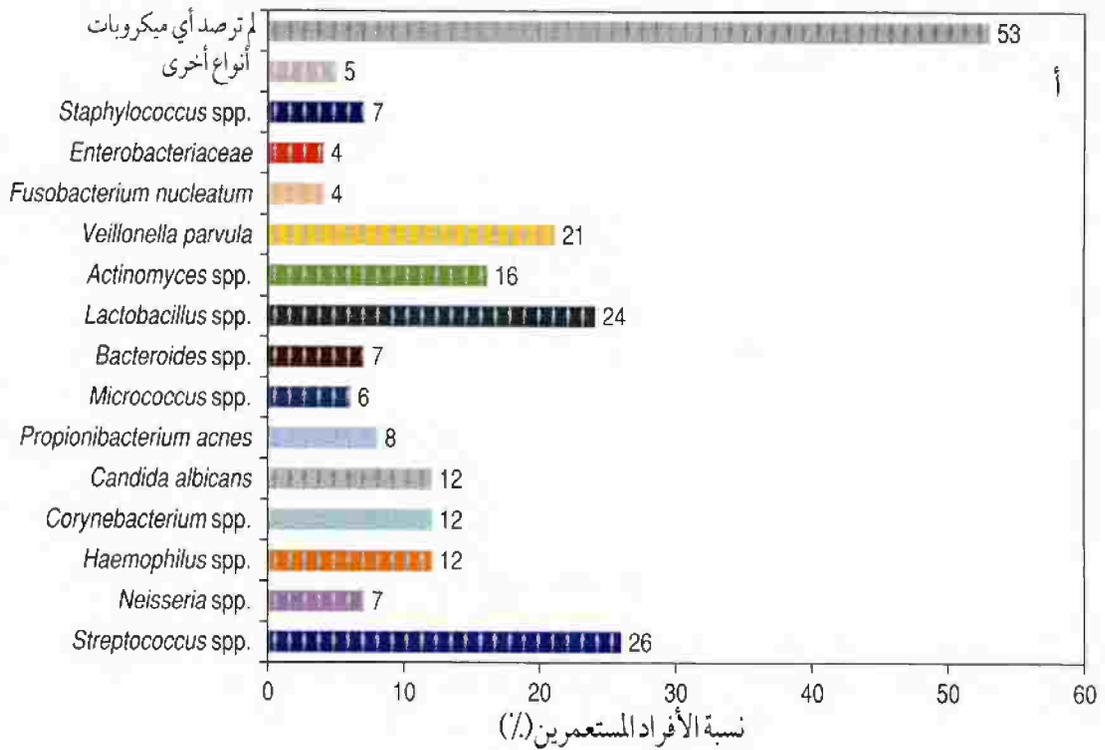


الشكل رقم (٢٧، ٩). دراسة معتمدة على الاستزراع لميكروبيوتا الغشاء المخاطي للإثني عشر. تم الحصول على عينات الغشاء المخاطي من ٢٦ شخصاً بالغاً سليماً بواسطة المنظار، حيث تم الحصول على ٢٦ عزلة. تشير القيم إلى نسب (%) مختلف الأنواع التي رصدت (١٧).

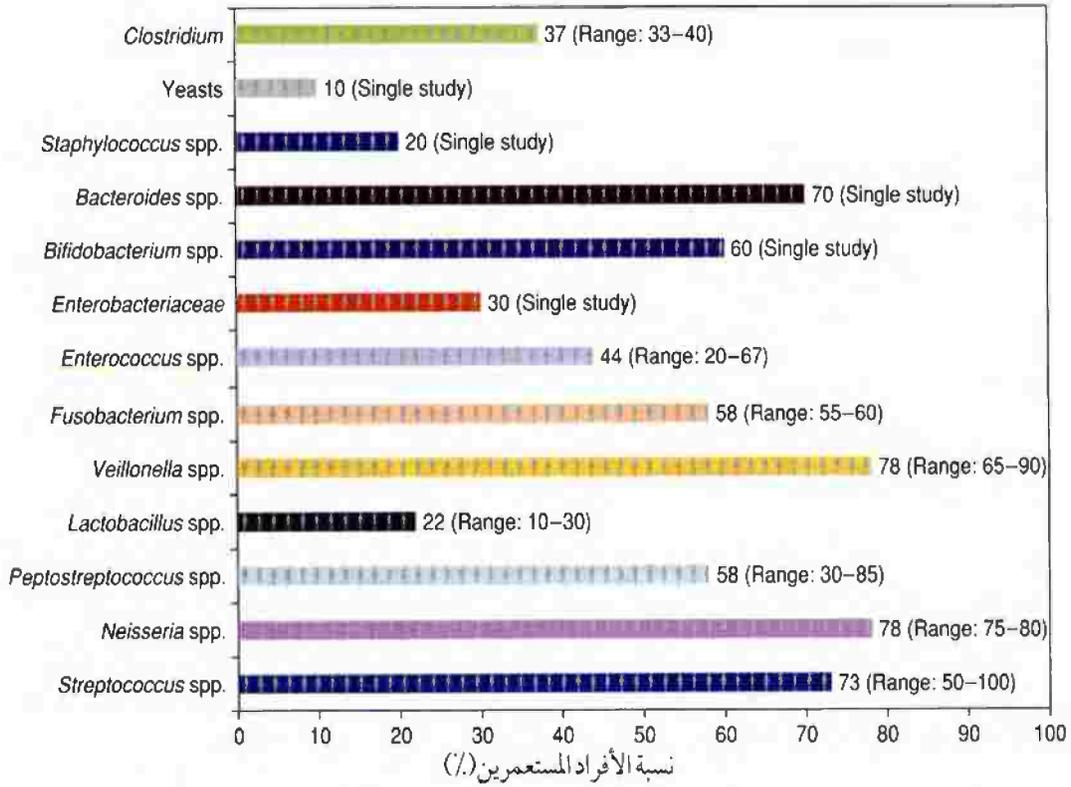
(٢، ٣، ٢، ٤، ٩) المعوي الصائم *Jejunum*: يبدو كذلك أن المعوي الصائم ذو ميكروبيوتا طفيفة، رغم أنه يتم عزل ميكروبات حية أكثر من هذه المنطقة - وبأعداد أكبر - من تلك التي تعزل من الاثني عشر. والكائنات الحية المتواجدة في محتوى التجويف هي شبيهة بتلك التي تتواجد في الاثني عشر وتشمل أعضاء من ميكروبيوتا الفم والجهاز التنفسي، مثل سبحيات، لاكتوباسلي، *Fusobacterium nucleatum*، *Neisseria spp*، *Actinomyces*، و *Veillonella spp* (الشكل رقم ٢٨، ٩). وكما هو الحال في الاثني عشر، فإن السبحيات المسببة للاخضرار هي من بين الكائنات الحية المهيمنة، ولكن تتواجد كذلك *Fusobacterium nucleatum* و *Neisseria spp* بنسب عالية.

ونطاق الميكروبات المستزرعة من الغشاء المخاطي في المعوي الصائم هي شبيهة بتلك المتواجدة في التجويف (الشكل رقم ٢٩، ٩)، ولكن تهيمن السبحيات المسببة للاخضرار على ميكروبيوتا (الشكل رقم ٣٠، ٩).

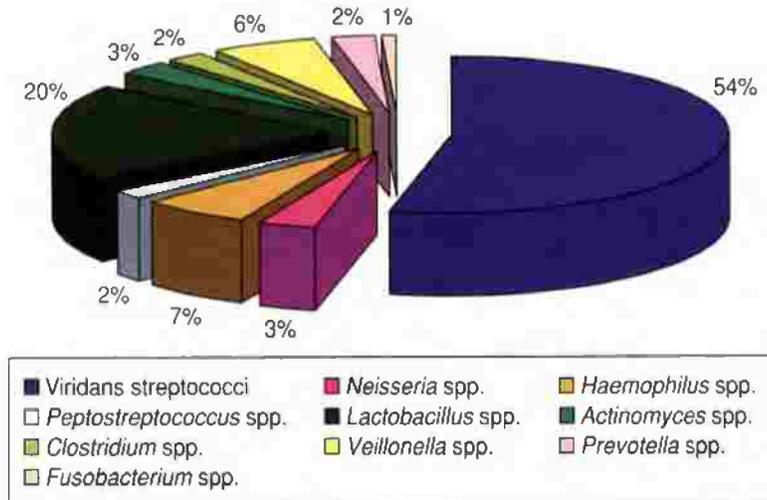
وفي دراسة غير معتمدة على الاستزراع (باستخدام مكتبات نسيل جين 16S rRNA المُضخَّم بواسطة تفاعل البلمرة المتسلسل) لميكروبيوتا الغشاء المخاطي في المعوي الصائم في شخص بالغ سليم، فقد تم تحليل ٨٨ نسيلاً، حيث كانت مناظرة لـ ٢٢ نمطاً تطورياً مختلفاً، ومعظمها أعضاء من ميكروبيوتا الفم أو الجهاز التنفسي (الشكل رقم ٣١، ٩). وكانت النتائج مشابهة لنتائج تم الحصول عليها من دراسات غير معتمدة على الاستزراع، من حيث أن السبحيات هي المهيمنة على الميكروبيوتا. و ٦٨٪ من التتابعات التي تم الحصول عليها كانت تناظر سبحيات - فيما بينها كان *Strep. mitis* هو السائد.



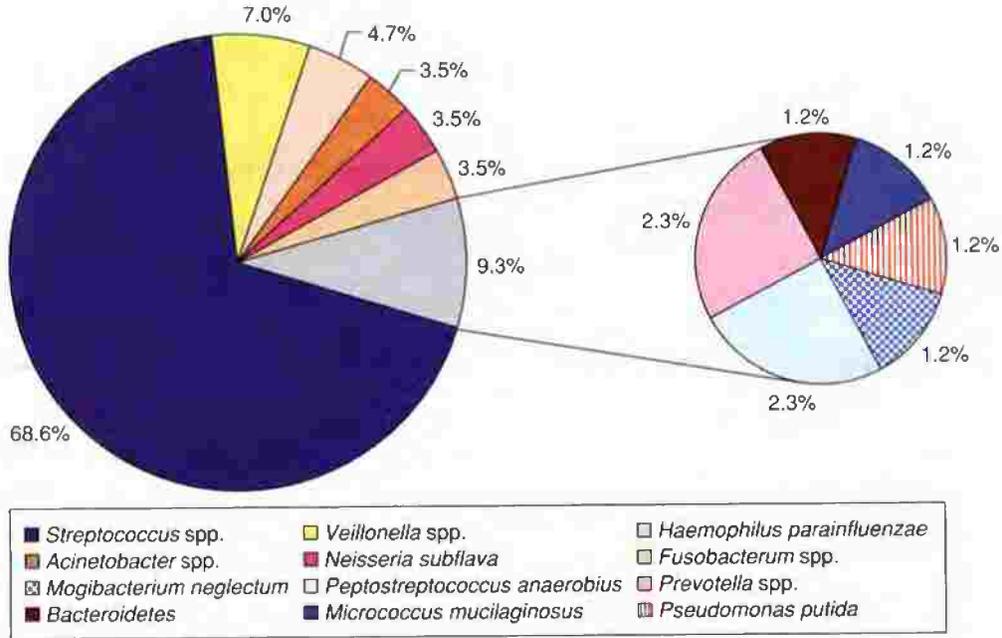
الشكل رقم (٢٨، ٩). دراسة معتمدة على الاستزراع لميكروبيوتا محتويات المعي الصائم لـ ٨٥ شخصاً بالغاً سليماً صائماً. (أ) نسب محتويات الأفراد المستعمرين بمختلف الكائنات الحية التي رصدت. (ب) نسب الميكروبات المتواجدة السائدة (١٨).



الشكل رقم (٢٩, ٩). الميكروبات القابلة للاستزراع للغشاء المخاطي في المعى الصائم. والقيم هي متوسط قيم مشتقة من نتائج ثلاث دراسات شملت ٤٢ شخصاً بالغاً سليماً في دول مختلفة (١٩-٢١).



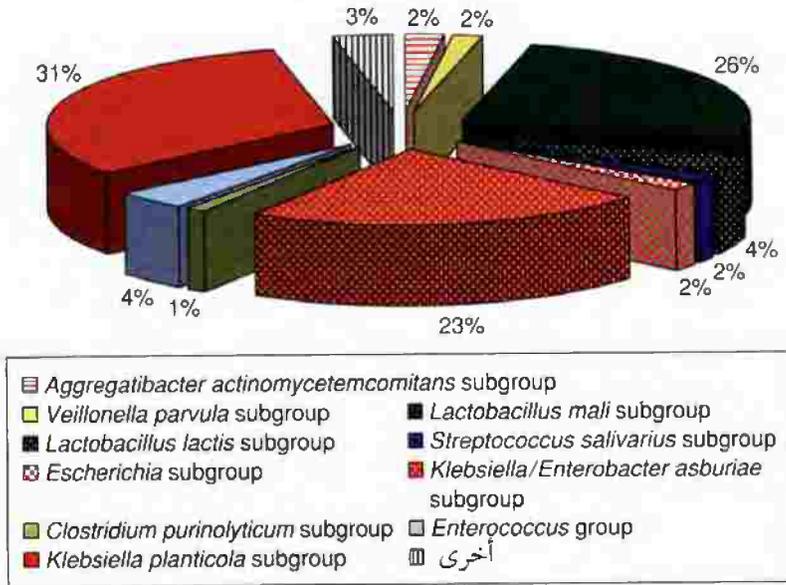
الشكل رقم (٣٠, ٩). الحصة النسبية للكائنات الحية التي تمثل الميكروبيوتا القابلة للاستزراع للغشاء المخاطي في المعى الصائم لـ ٢٠ شخصاً بالغاً سليماً (١٩).



الشكل رقم (٣١, ٩). دراسات غير معتمدة على الاستزراع للغشاء المخاطي في المعى الصائم. استخلص الدنا من جزعات من الغشاء المخاطي في المعى الصائم، تم الحصول عليها من أنثى بالغة، وضخمت جينات 16S rRNA البكتيرية الموجودة بواسطة تفاعل البلمرة المتسلسل، ونسبت النواتج وحددت تنابعاتها. لقد درس ما مجموعه ٨٨ نسيلاً، وتشير القيم إلى نسبة (%) النسائل لكل نمط تطويري تم رصده (٢٢).

وفي المقابل، فقد أفضت دراسة أخرى غير معتمدة على الاستزراع (باستخدام مكتبات جين 16S rRNA) لمحتويات المعى الصائم لثلاثة بالغين أصحاء، إلى نتائج شديدة الاختلاف عن تلك التي تم الحصول عليها من دراسات قائمة على الاستزراع. حيث وجد أن السبقيات لم تكن هي المهيمنة في أي من الأفراد - كانت اللاكتوباسيلي هي المهيمنة في أحدهم، و *Enterobacter asburiae subgroup* هي المهيمنة في الآخر، وكانت *Klebsiella phanticol* subgroup هي المهيمنة في الثالث. وكان تركيب المجتمع الميكروبي في كل فرد بسيط إلى حد ما. والنسب الكلية لمختلف الكائنات الحية المرصودة في الأفراد الثلاثة موضحة في الشكل رقم (٣٢, ٩).

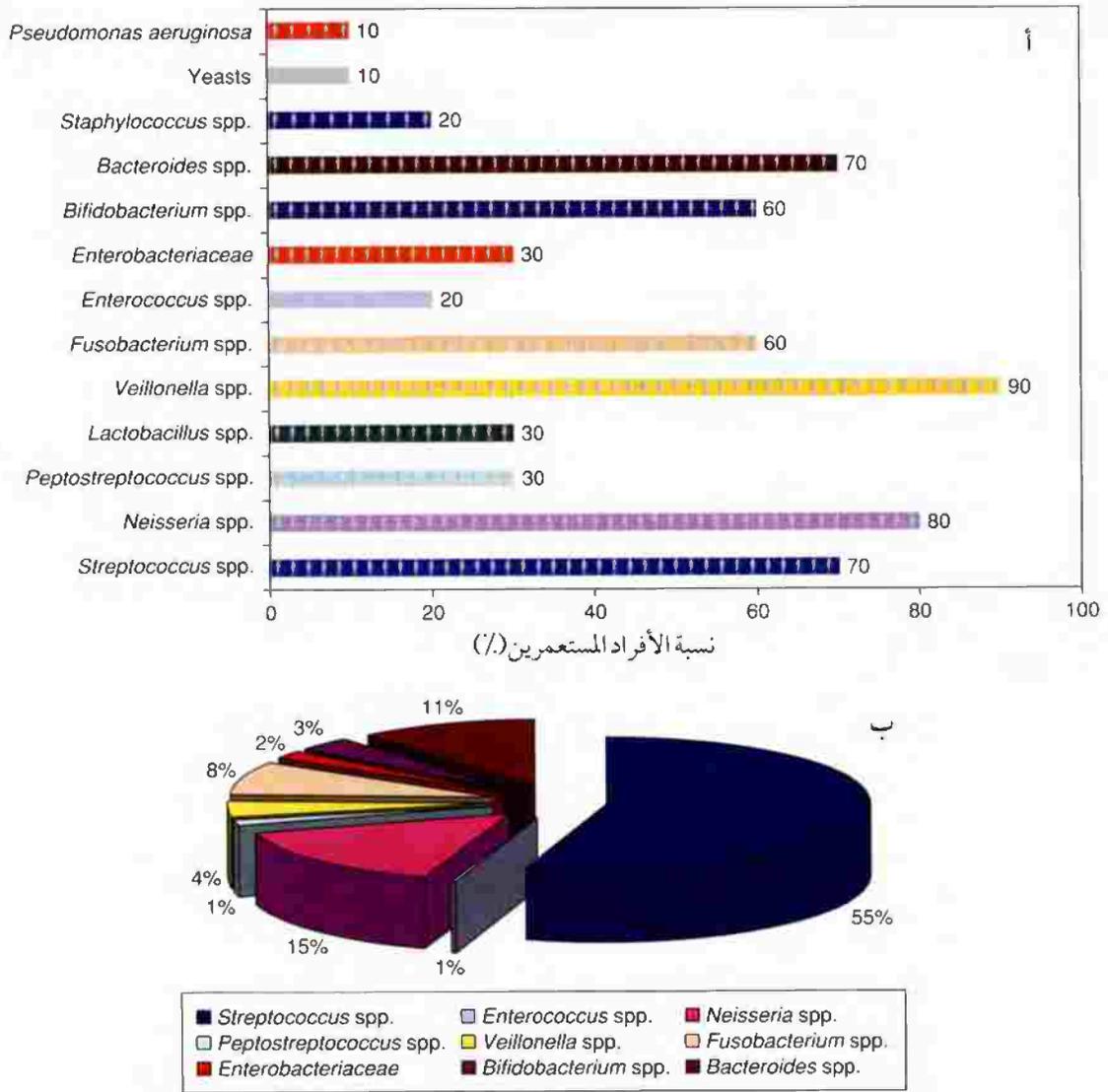
وعلى عكس النتائج التي يتم الحصول عليها من الناس في الدول المتقدمة، يبدو أن المعى الصائم للأفراد من الدول النامية لديه ميكروبيوتا أكبر وأكثر تنوعاً (الشكل رقم ٣٣, ٩). وعدد الميكروبات الحية لمحتويات المعى الصائم يكون أكبر بكثير عنه في الأفراد من الدول المتقدمة. والكائنات الحية المتواجدة تشمل بكتيريا معوية، كرويات معوية، سبقيات *Neisseria* spp، لاكتوباسيلي، *Bifidobacterium* spp، *Fusobacterium* spp، *Bacteroides* spp، *Veillonella* spp، *Ps. aeruginosa*، *Peptostretococcus* spp، عنقوديات سالبة الكواجيليز (CNS)، وخميرة.



الشكل رقم (٣٢، ٩). دراسة غير معتمدة على الاستزراع لمحتويات المعى الصائم لثلاثة أشخاص بالغين. استخلص الدنا من محتويات المعى الصائم، وضحمت جينات 16S rRNA البكتيرية بواسطة تفاعل البلمرة المتسلسل، ونسبت النواتج وحددت تنابعاتها. لقد درس ما مجموعه ٢٧٣ نسيلاً، ونشر القيم إلى متوسط قيم نسب (%) السائل ذي التتابعات المناظرة للمجموعات التطورية التي رصدت (٢٣).

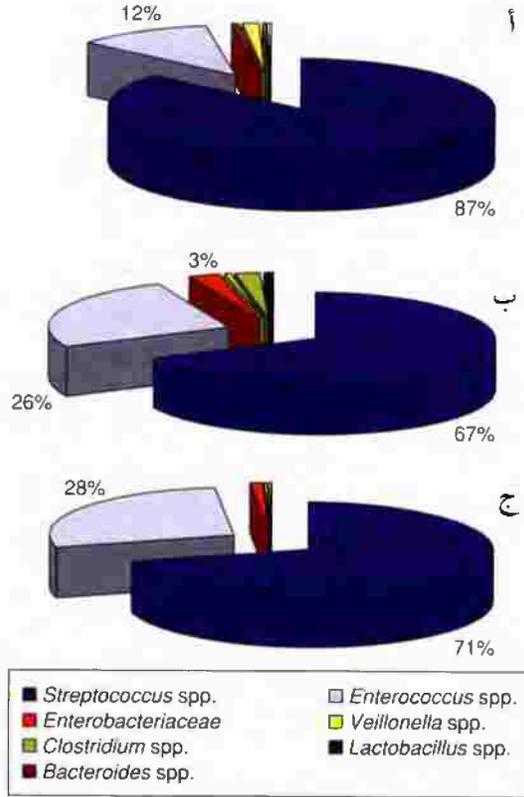
ومن المثير للاهتمام أن الغشاء المخاطي للأمعاء الدقيقة في الهنود يختلف بشدة عنه في الأفراد من الدول المتقدمة، من حيث كونها منبسطة نسبياً وذات زغابات تشبه ورقة الشجرة. وما إذا كانت هذه الاختلافات تساهم في ترسيخ ميكروبيوتا مختلفة كما وكيفاً، فذلك لم يتم التأكد منه بعد.

(٣، ٢، ٤، ٩) اللفائفي Heum: الظروف في هذه المنطقة أكثر ملاءمة لترسيخ ميكروبيوتا مقيمة وذلك لعدد من الأسباب: (١) الموجات المتعاقبة تكون أبطأ، (٢) يخفف العصير المعوي من التأثيرات المضادة للميكروبات لإنزيمات البنكرياس، (٣) محتوى أحماض الصفراء منخفض بشدة حيث يُمتص معظمها في المعى الصائم، (٤) الرقم الهيدروجيني متعادل إلى قلوي قليلاً. وميكروبيوتا اللفائفي مستمدة من الكائنات الحية التي تصل في المواد من المعى الصائم عن طريق ارتداد محتوى الأعور عبر العضلة الأعورية اللفائية العاصرة، والتي تفصل اللفائفي عن الأمعاء الغليظة. ومن حيث ميكروبيوتا اللفائفي القابلة للاستزراع، فإنه يمكن اعتبار تركيبها على أنه حالة وسطية بين تلك في الأمعاء الدقيقة العليا (ضئيلة، أنواع موجبة الجرام بشكل رئيس، مع العديد من اللاهوائيات الاختيارية) وتلك في الأمعاء الغليظة (عدد كبير من الميكروبات، أساساً أنواع سالبة الجرام، يهيمن عليها لاهوائيات إجبارية).



الشكل رقم (٣٣، ٩). دراسة معتمدة على الاستزراع لميكروبيوتا الغشاء المخاطي في المعى الصائم في أشخاص هنود بالغين. (أ) معدل عزل مختلف الكائنات الحية. (ب) الحصص النسبية لأنواع السائدة (٢١).

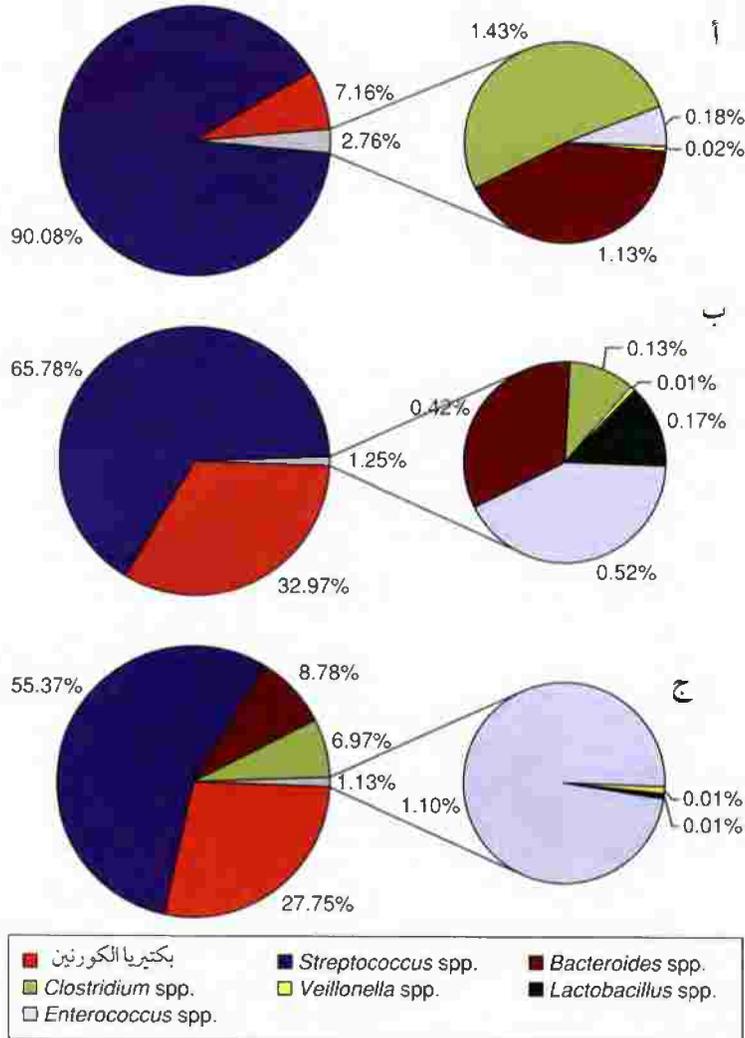
ولقد استنبط معظم ما يعرف فيما يتعلق بميكروبيوتا اللقائفي من مرضى ذات فغر اللقائفي، بمعنى أفراد تم إزاله قولونهم وتم عمل فتحه من اللقائفي إلى البطن لكي تعمل كفتحة شرح. وتحتوي محتويات تجويف اللقائفي على بين  $10^6 - 10^9$  /CFU مل، وتهيمن البكتيريا اللاهوائية الاختيارية على الميكروبيوتا القابلة للاستزراع (الشكل رقم ٣٤، ٩)، وهي أكثر بـ ٢٠ إلى ٥٠ ضعف من اللاهوائيات الإجبارية (أساساً *Veillonella* spp، *Clostridium* spp، و *Bacteroides* spp). وتهيمن الكائنات الحية اللاهوائية الاختيارية (أساساً سبحيات، كرويات معوية، ومجموعة بكتيريا القولون) على ميكروبيوتا التجويف لمدة تصل إلى ست ساعات بعد التهام وجبة غذائية.



الشكل رقم (٩, ٣٤). دراسة معتمدة على الاستزراع للتركيب البكتيري لمحتويات اللفائفي لعشرة أشخاص بالغين. (أ) ٠-١ ساعة، (ب) ٣-٤ ساعات، و(ج) ٥-٦ ساعات بعد وجبة طعام غنية بالسكريز ومحتوى منخفض من الألياف، بمعنى أنها مميزة للوجبة الغذائية الغربية (٢٤).

وطعام العائل له تأثير دراماتيكي على نسبة الميكروبات في محتوى اللفائفي. حيث تؤدي زيادة البروتين في الطعام إلى زيادة في نسبة السبحيات، الكرويات المعوية، ومجموعة بكتيريا القولون، في حين يؤدي الطعام ذو الدهون العالية إلى زيادة نسب *Bacteroides spp* و *Clostridium spp* (الشكل رقم ٩, ٣٥). وعلى عكس الموقف في حالة التجويف، فإن الأنواع اللاهوائية الإجبارية تمثل نسبة كبيرة (٥٪ تقريباً) من الميكروبيوتا القابلة للاستزراع المقترنة بسطح الغشاء المخاطي في اللفائفي - نتائج مدعمة بدراسات غير معتمدة على الاستزراع. والكائنات الحية المعزولة من الغشاء المخاطي *Bacteroides spp*, *Col. aerofaciens*, كلوستريديات، بيفيدوبكتيريا، *eubacteria*, *peptostreptococci*.

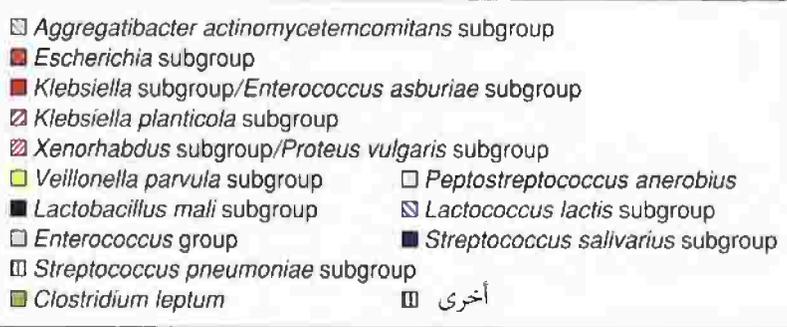
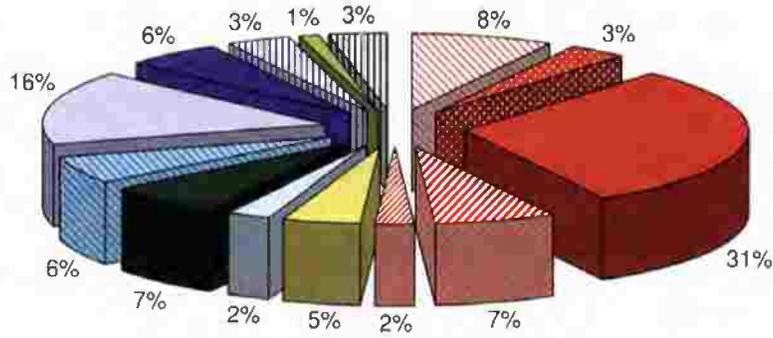
ولقد أجريت دراسات قليلة غير معتمدة على الاستزراع لميكروبيوتا اللفائفي، ولكن كانت النتائج متفقة بشكل كبير مع نتائج دراسات معتمدة على الاستزراع، ففي إحدى هذه الدراسات (قائمة على تحليل مكتبات نسيل جين 16S rRNA)، فقد وجد أن محتويات اللفائفي يهيمن عليها لاهوائيات اختيارية - أساساً عائلة *Enterobacteriaceae*، سبحيات، وكرويات معوية (الشكل رقم ٩, ٣٦).



الشكل رقم (٩, ٣٥). تأثير الوجبة الغذائية على الميكروبيوتا القابلة للاستزراع لمحتويات اللعائفي لتسعة أشخاص بالغين ذات فغر اللعائفي، حيث تم تغذيتهم على (أ) وجبة غذائية عادية، (ب) وجبة غذائية عالية البروتين، و(ج) وجبة غذائية عالية الدهون (٢٥).

وفي دراسة باستخدام مكتبات نسيل جين 16S rRNA، وجد أن اللاهوائيات الإجبارية هي مكونات هامة في ميكروبيوتا الغشاء المخاطي اللعائفي - في الواقع لقد كانت هي الكائنات الحية المهيمنة (الشكل رقم ٩, ٣٧). ويتماشى ذلك مع النتائج لدراسات معتمدة على الاستزراع. ولقد عرّفت معظم (٨٠٪) البكتيريا بـ *Bacteroidetes* على أنها *B. vulgates*، في حين أن تتابعات *Clostridium* مجموعات *XIVa* كانت مناظرة لبكتيريا غير مستزرعة تم نشرها في بنك الجينات بمعنى 24 mpn.group، AF54، adhfec 66.25، و براز خنزير F17. وكانت النسائل المتبقية ذات تتابعات مناظرة لـ *Clostridium ramosum* (*Clostridium* cluster XVIII)، *Haemophilus influenza* (*Gammaproteobacteria*)،

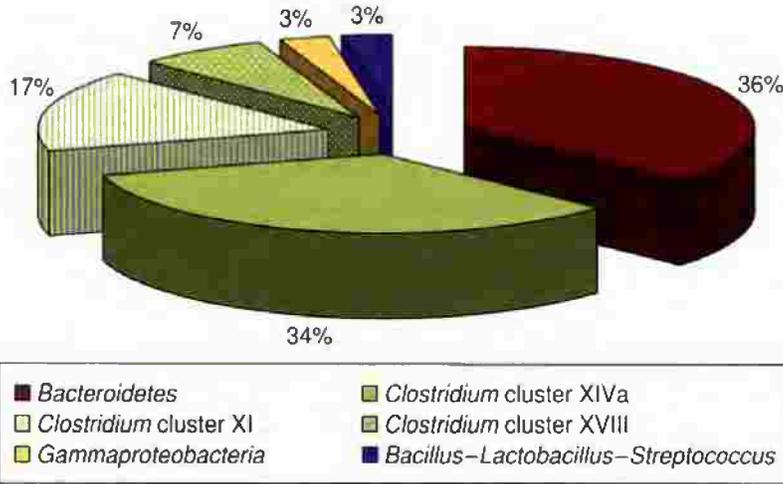
و *Streptococcus salivarius* (*Bacillus- Lactobacillus- Streptococcus*). ولقد وجد أن اللاهوائيات الإجبارية تمثل كذلك نسبة كبيرة من الأنماط التطورية التي عرّفت باستخدام التهجين الموضعي الفلورسنتي (FISH) على الغشاء المخاطي اللفائفي لبالغين أصحاء (الشكل رقم ٩, ٣٨). ومع ذلك فقد رصدت البكتيريا على الغشاء المخاطي اللفائفي في ٥٠٪ فقط من الأفراد الذين شملتهم الدراسة (الشكل رقم ٩, ٣٨).



الشكل رقم (٩, ٣٦). دراسة غير معتمدة على الاستزراع لمحتويات اللفائفي. استخلص الدنا من محتويات اللفائفي لثلاثة أشخاص بالغين، ضخمت جينات 16S rRNA البكتيرية الموجودة بواسطة تفاعل البلمرة المتسلسل، ونسبت النواتج وحددت تنابعاتها. لقد درس ما مجموعه ٢٧٢ نسيلاً، ونشير القيم إلى متوسط قيم نسب (%) النسائل ذات التنابعات المناظرة لكل من المجموعات التطورية المرصودة (٢٣).

#### (٩, ٤, ٢, ٤) الأمعاء الغليظة Large Intestine

إن فترات العبور خلال الأمعاء الغليظة تكون أطول بكثير منها في الأمعاء الدقيقة، وبالتالي يمكن من إنشاء مجتمعات ميكروبية متينة في التجويف، ويجعله واحداً من أكثر الأنظمة البيئية الميكروبية على وجه الكرة الأرضية استعماراً بالميكروبات. والعدد الكلي للخلايا الميكروبية المتواجدة هو ١٣١٠-١٤١٠ تقريباً، وقد أظهرت دراسة حديثة أن النصف تقريباً من هذه الخلايا هي خلايا حية، وأن الثلث تقريباً هو خلايا ميتة، بينما الخلايا المتبقية هي خلايا معطوبة.



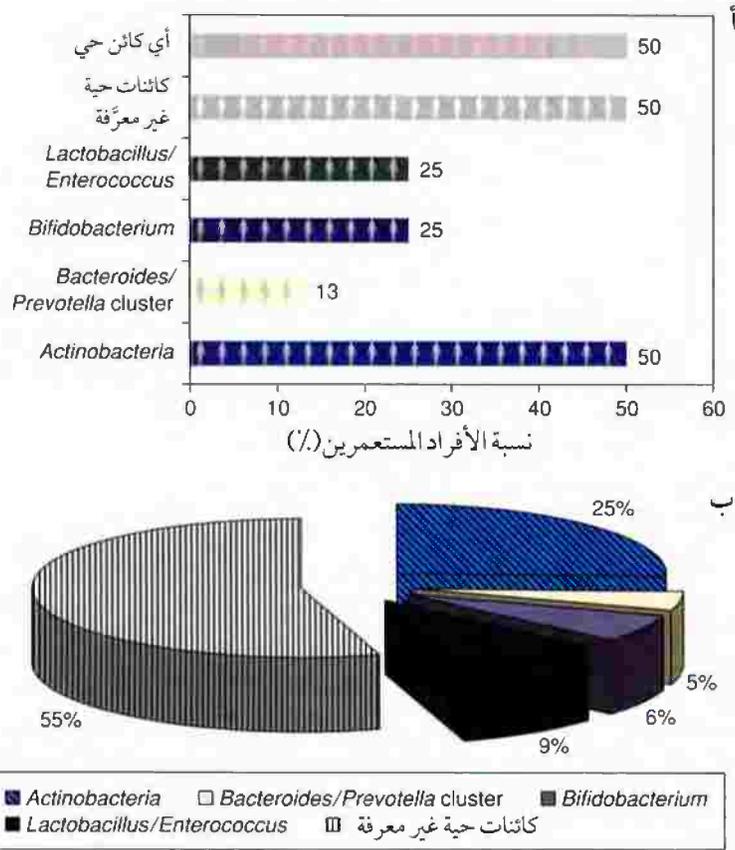
الشكل رقم (٣٧, ٩). دراسة غير معتمدة على الاستزراع لميكروبيوتا الغشاء المخاطي في اللفائفي. تم تحضير مكتبات نسيل جين 16S rRNA من الدنا المستخلص من جزعة من الغشاء المخاطي في اللفائفي الطرفي لأنثى بالغمة سليمة. وتشير القيم إلى نسب النسائل ذات التتابعات المناظرة لكل مجموعة تطورية (٢٦).

ولقد كان من المسلم به لسنوات عديدة أن مجموعة واسعة التنوع من الميكروبات تستعمر الأمعاء الغليظة، ولكننا قد بدأنا الآن فقط في أن نقدر مدى هذا التنوع. فعلى سبيل المثال، كشفت دراسة حديثة غير معتمدة على الاستزراع (قائمة على تحديد تتابع جينات rRNA ذات الوحدات التحتية الصغيرة والتي تم تسيلها) للمجتمعات التي تقطن الغشاء المخاطي والتجوييف للأمعاء الغليظة لثلاثة بالغين أصحاء، عن وجود ٣٩٥ نمطاً تطورياً بكتيرياً، ونمط تطوري واحد من الأركي - *Methanobrevibacter smithii*. ومعظم الكائنات الحية كانت أعضاء من فئة *Firmicutes* (٩٥٪ منها كان *Clostridia*)، وفئة *Bacteroidetes* (الشكل رقم ٣٩, ٩). وفضلاً عن الكشف عن التنوع في المجتمعات الميكروبية في الأمعاء الغليظة، فقد أوضحت نتائج هذه الدراسة أن غالبية كبيرة من الكائنات الحية الموجودة (٨٠٪) لم تُستزراع بعد، و - علاوة على ذلك - غالبيتهم (٦٢٪) هي كائنات حية جديدة.

ولقد أظهر عدد من الدراسات أن ميكروبيوتا التجوييف وتلك المصاحبة للغشاء المخاطي تختلف من حيث التركيب. وفيما يتعلق بميكروبيوتات الغشاء المخاطي لمختلف مناطق الأمعاء الغليظة، فإن دراسات معتمدة على الاستزراع وغير معتمدة على الاستزراع (باستخدام تنميط إلكتروفوري سيس الهلام المتدرج الماسخ [DGGE] وإلكتروفوري سيس الهلام المتدرج الحراري TGGE، فضلاً عن تحديد تتابعات نسائل مكتبات جينات 16S rRNA) قد أظهرت أنها متشابهة بشكل كبير.

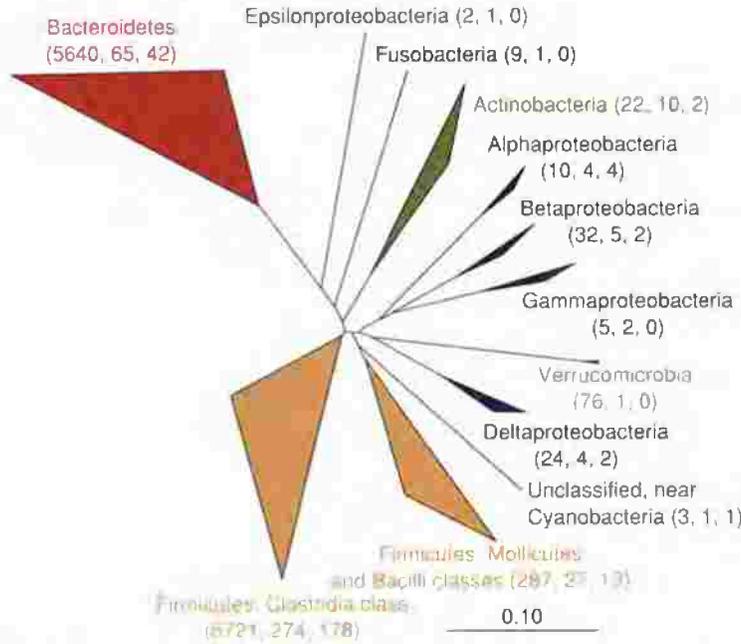
وسوف توصف الآن المجتمعات المتواجدة في المناطق الرئيسة من الأمعاء الغليظة - الأعور، والقولون،

والشرح.



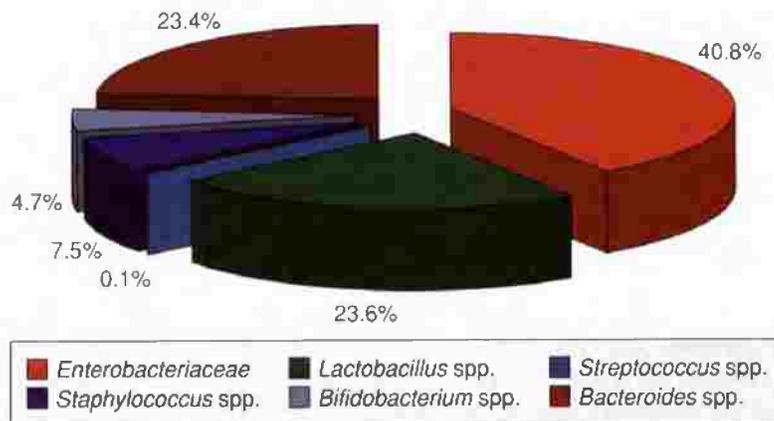
الشكل رقم (٣٨، ٩). دراسة غير معتمدة على الاستزراع لميكروبيوتا الغشاء المخاطي في اللفائفي. تم فحص جزعات من اللفائفي الطرقي لثمانية أشخاص بالغين سالمين بواسطة FISH باستخدام مجموعة من ١٤ مجسماً مختلفاً من قليل النيوكليوتيد، والذي يستهدف جين 16S /23S rRNA. (أ) معدل رصد مختلف الأنماط التطورية، (ب) الحصص النسبية للأنماط التطورية التي رصدت (٢٧).

(١، ٤، ٢، ٤، ٩) الأعمار Cecum: تختلف البيئة في الأعمار بشكل جوهري عن تلك في المناطق الأخرى للأمعاء الغليظة، من حيث كونها ذات رقم هيدروجيني أكثر حموضة، محتوياته ذات محتوى أعلى من الماء، وتواجد تركيزات أعلى من المركبات سهلة التخمر. ونتيجة صعوبات الحصول على عينة، فهناك عدد قليل جداً من التقارير عن تركيب المجتمعات الميكروبية التي تستوطن الأعمار. ولقد أظهرت دراسات قائمة على الاستزراع أن اللاهوائيات الاختيارية - عائلة *Enterobacteriaceae* بشكل رئيس - تمثل نسبة أعلى في ميكروبيوتا التجويف عن تلك التي تمثلها في ميكروبيوتا القولون حيث تهيمن اللاهوائيات الإجبارية (الشكل رقم ٤٠، ٩). والمجموعات الأخرى السائدة عديداً تشمل الـ *Lactobacillus* spp و *Bacteroides* spp.

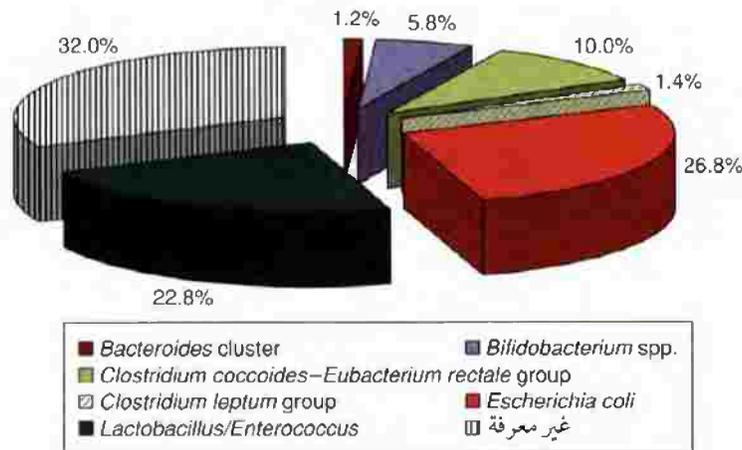


الشكل رقم (٣٩, ٩). شجرة تطورية تم بناؤها من تنابعات جينات 16S rRNA البكتيرية الموجودة في الدنا الميكروبي الذي تم الحصول عليه من الأمعاء الغليظة لثلاثة أشخاص بالغين أصحاء (٢٨). استخلص الدنا من عينات أخذت من الغشاء المخاطي للأعور، والقولون الصاعد، والقولون المستعرض، والقولون السيني، والشرح فضلاً عن عينات من البراز. وفي الأقواس بعد اسم كل مجموعة (كلاد)، موضع - على الترتيب - العدد الكلي لتنابعات، والأنماط التطورية، والأنماط التطورية الجديدة. تمثل الزاوية حيث يلتقي كل مثلث بالشجرة الوفرة النسبية لكل تنابع، وتشير أطوال الجهتين المتجاورتين إلى نطاق عمق التفرع في كل مجموعة (كلاد). تم الحصول كذلك على ما مجموعه ١٥٢٤ تنابعاً من الأركي، وهي جميعها تنتمي إلى نمط تطوري واحد هو *Methanobrevibacter smithii*. مستنسخة بتصريح من AAAS، واشنطن دي سي، الولايات المتحدة الأمريكية من: Eckburg, P.B., Bik, E.M., Bernstein, C.N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S.R., Nelson, K.E. and Relman, D.A. (2005) *Science* 308, 1635-38.

وكانت نتائج دراسة غير معتمدة على الاستزراع متوافقة بشكل كبير مع هذه النتائج، حيث وجد أن عائلة *Enterobacteriaceae* (خصوصاً *E. coli*) ومجموعة الـ *Lactobacillus-Enterococcus* كانت تمثل نسبة كبيرة كذلك في ميكروبيوتا التجوييف (الشكل رقم ٤١, ٩). مع ذلك - وعلى العكس من نتائج الدراسة المعتمدة على الاستزراع - فقد وجد أن أعضاء من الـ *Clostridia* - وليس *Bacteroidetes* - كانت تمثل النسبة الأعلى من اللاهوائيات الموجودة. وفي دراسة أخرى غير معتمدة على الاستزراع (حيث استخدمت مكتبات نسيل جين 16S rRNA المضخم بواسطة تفاعل البلميرة المتسلسل)، كان متوسط عدد الأنماط التطورية المرصودة في الثلاثة أشخاص هو ٢٥ نمطاً تطورياً. وقد كانت الأنماط التطورية السائدة هي *Strep. salivatus*، *Enterococcus* spp، *Ent. asburiae* subgroup، *Clostridium leptum*، ممثلة ١٥٪، ١٣٪، و ١٠٪ من النسائل على الترتيب (الشكل رقم ٤٢, ٩). وكما هو الحال في دراسات معتمدة على الاستزراع، فقد وجد أن اللاهوائيات الاختيارية تمثل نسبة كبيرة في الميكروبيوتا - أكثر من النصف في هذه الدراسة.

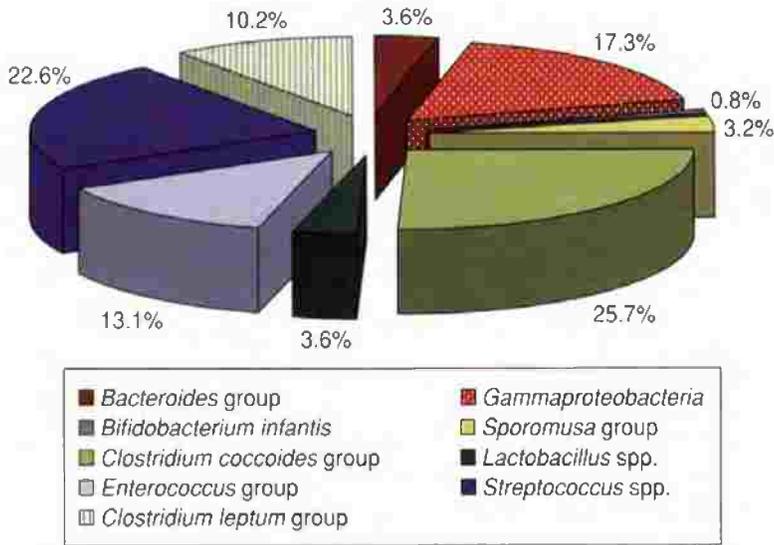


الشكل (٤٠، ٩). الميكروبيوتا القابلة للاستزراع لمحتويات الأعور. وتشير القيم إلى متوسط قيم نسب مختلف الأجناس، وهي مشتقة من ثلاث دراسات شملت ٢١ شخصاً بالفاً (١٦، ٢٩، ٣٠).

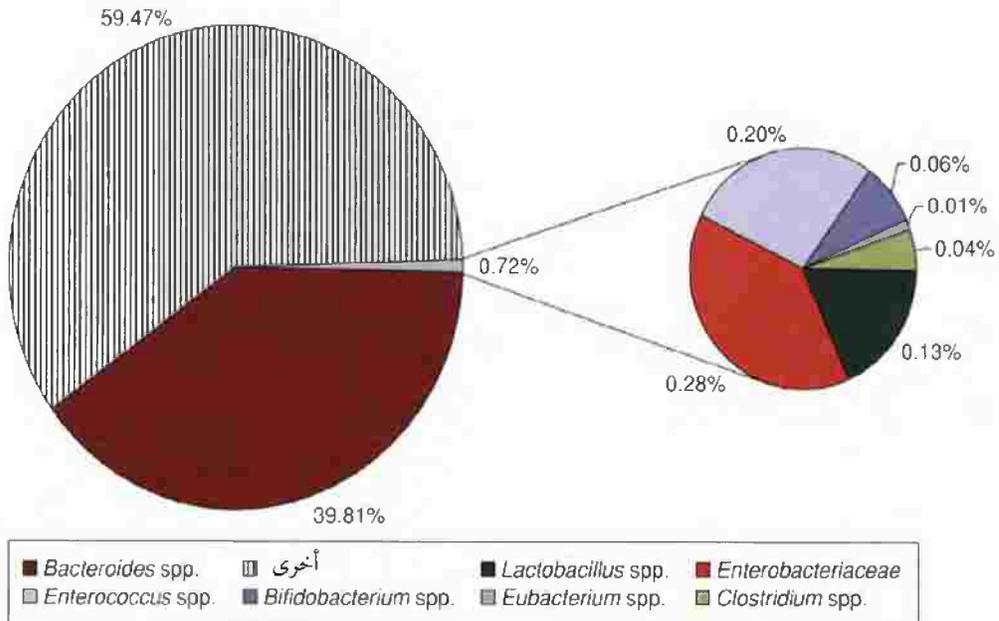


الشكل رقم (٤١، ٩). دراسة غير معتمدة على الاستزراع للمجتمع الميكروبي في تجويف اللقائفي. استخلص الرنا من محتويات الأعور لثمانية أشخاص بالغين أصحاء، وحددت المجموعات التطورية السائدة كمياً بواسطة التهجين باستخدام ست مجسات تستهدف 16S rRNA. وتشير القيم إلى الحصص النسبية لكل مجموعة تطورية (٢٩).

ولا يعرف سوى القليل فيما يتعلق بتركيب الميكروبيوتا المقترنة بالغشاء المخاطي للأعور. ولقد أظهر العدد المحدود من الدراسات التي تم نشرها أن *Bacteroides* spp. هو من بين الكائنات الحية السائدة (الشكل رقم (٤٣، ٩).



الشكل رقم ٤٢, ٩). دراسة غير معتمدة على الاستزراع لمحتويات الأعور. تم تحضير مكتبات نسيل جين 16S rRNA من الدنا المستخلص من محتويات الأعور لثلاثة أشخاص بالغين. وتشير القيم إلى نسب النسائل ذات التابعات المناظرة لكل مجموعة تطورية (٢٣).

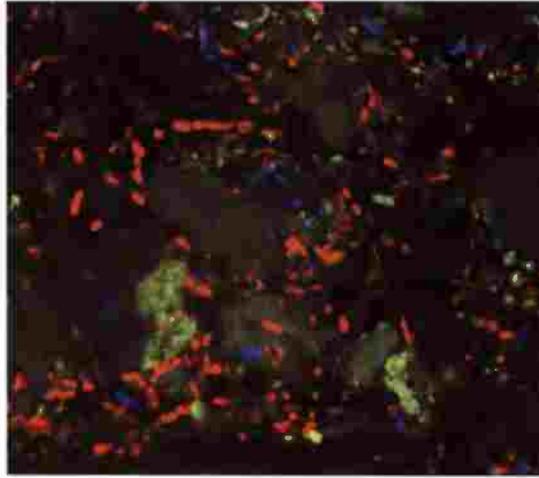


الشكل رقم ٤٣, ٩). الميكروبيوتا القابلة للاستزراع للغشاء المخاطي للأعور. وتشير القيم إلى نسب كل مجموعة من الكائنات الحية، وهي متوسط قيم مشتقة من نتائج دراستين شملت ما مجموعه ١٩ شخصاً بالغاً (٣٢, ٣١).

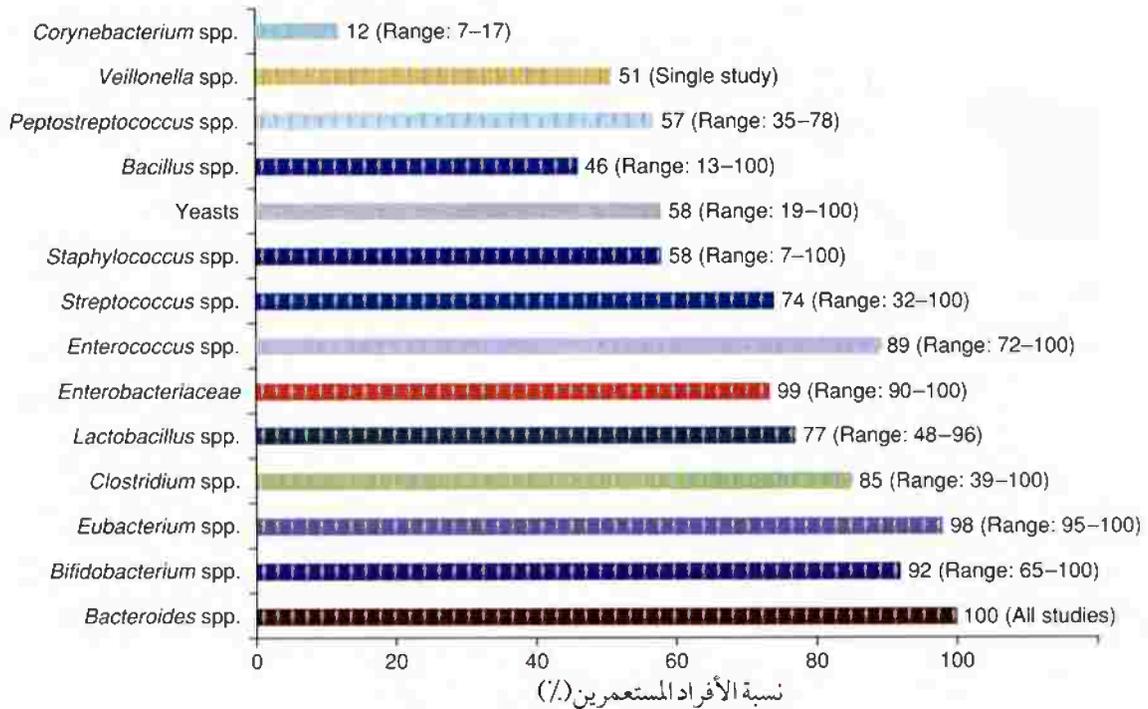
(٢, ٤, ٢, ٤, ٩) القولون Colon: يأوي القولون البشري مجتمعاً ميكروبياً كبيراً ومتنوعاً، وهو أكثر مناطق الجسم استعماراً من حيث الكثافة الميكروبية. وتتواجد معظم الميكروبيوتا المقيمة في محتويات التجويف - يحتوي كل جرام منها على ١١٠-١٢١٠ ميكروب. ونتيجة الصعوبات المصاحبة للحصول على عينات من محتويات التجويف (خصوصاً من المنطقة العليا)، فإن معظم الدراسات عن ميكروبيوتا التجويف قد أجريت على البراز. وقد أكدت دراسات على أن التركيب الميكروبي للبراز يكون مماثلاً لذلك الموجود في التجويف لمختلف مناطق القولون، رغم أن الأعداد الفعلية قد تختلف. وموطن آخر هام للميكروبات القولونية هو سطح الغشاء المخاطي (الشكل رقم ٤٤, ٩)، وهناك أدلة تشير إلى أن تركيب المجتمع المقترن بسطح الغشاء المخاطي يختلف عن تركيب ميكروبيوتا التجويف. أين تتواجد بالضبط الكائنات الحية "المقترن بالغشاء المخاطي"، فذلك مثار للجدل في الوقت الحاضر. والمواقع الممكنة هي: (١) ملتصقة مباشرة بالخلايا الطلائية، (٢) بين الخلايا الطلائية (ولكن ليست ملتصقة بها)، وطبقة مخاط، (٣) داخل طبقة المخاط، (٤) ملتصقة بالسطح المخاطي المقابل للتجويف. إن النتائج التي استهدفت تسليط الضوء على هذه المسألة قد تأثرت بشكل كبير جداً بالطرق المستخدمة في الحصول على العينات وطرق تحضيرها. ويمكن اعتبار أن البراز يتكون من الميكروبات التي تساقطت من أسطح الأغشية المخاطية، فضلاً عن الكائنات الحية التي لم تكن أبداً مقترنة بالغشاء المخاطي.

إن ميكروبيوتا القولون شديدة التعقيد، حيث رصد أكثر من ٨٠٠ نوع أو نمط تطوري من أكثر من ١٩٠ جنساً، وذلك باستخدام مزيج من المناهج المعتمدة وغير المعتمدة على الاستزراع. مع ذلك، فإن أنواعاً عديدة تتواجد بأعداد صغيرة، وقد قدر أن بين ٣٠ - ٤٠ نوعاً تنتمي إلى ستة أجناس تمثل ٩٩٪ من الميكروبيوتا القابلة للاستزراع. وعدد الأنواع التي يمكن استزراعها من قولون شخص بالغ هو عادةً بين ١٣ و ٣٠. مع ذلك، فقد أظهرت دراسات أن نسبة الميكروبيوتا القولونية التي يمكن استزراعها في المعمل قد تنخفض إلى ما يصل ٢٠٪. والكائنات الحية الأكثر عزلاً من البراز تشمل *Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium spp.*, عائلة *Enterobacteriaceae*, *Eubacterium spp.* (بها في ذلك الأعضاء السابقة لهذا الجنس). *Clostridium spp.* و *Enterococcus spp.* (الشكل رقم ٤٥, ٩ والجدول رقم ٩, ٧).

وفيما يتعلق بنسبة حصص مختلف الكائنات الحية المتواجدة، فإن ميكروبيوتا القولون القابلة للاستزراع تهيمن عليها اللاهوائية الإجبارية، حيث إنها أكثر وفرة بحوالي ١٠٠٠ ضعف من اللاهوائيات الاختيارية. والأجناس اللاهوائية الرئيسية هي *Bacteroides*, *Eubacterium* (بها في ذلك "الكائنات الحية الشبيهة بالـ *Eubacterium*"، و *Bifidobacterium*، في حين تمثل *Streptococcus spp.* والبكتيريا المعوية، الكائنات الحية اللاهوائية الاختيارية الرئيسية (الشكل رقم ٤٦, ٩). والأنواع المنتمية إلى الجنس *Bacteroides* هي أكثر الكائنات الحية عدداً وتمثل ٢٠ - ٣٠٪ من الميكروبيوتا القابلة للاستزراع. عموماً، فإن *B. thetaiotaomicron* و *B. vulgatus* هي الأنواع السائدة الموجودة. *Eubacterium spp.* (بها في ذلك "الكائنات الحية الشبيهة بالـ *Eubacterium*"، و *Bifidobacterium* هي الكائنات الحية التالية من حيث الوفرة.



الشكل رقم (٤٤, ٩). صورة بالمجهر الضوئي لسطح الغشاء المخاطي للقولون، تم صبغته بمجسات قليل النيوكليوتيد لجين 16S rRNA التي تستهدف *Bacteroides* (Cy3، أحمر اللون)، *Bifidobacterium* (Cy5، أزرق اللون)، و *Escherichia* (أيزوسيانات الفلورسنتي، أخضر اللون). مستنسخة بتصريح من مطابع جامعة كامبريدج، كامبريدج، المملكة المتحدة، من: Macfarlane, S., and Macfarlane, G.T. (2003) Bacterial growth on mucosal surfaces and biofilms in the large bowel .in the large bowel. In Wilson, M. and Devine, D. (eds), *Medical Implications of Biofilms*



الشكل رقم (٤٥, ٩). ميكروبيوتا البراز القابلة للاستزراع. وتمثل القيم متوسط القيم لنسب مختلف الأجناس، وهي مشتقة من نتائج ١٠ دراسات شملت ٢٦٣ شخصاً بالغاً سليماً في عدة دول (٣١-٤١).

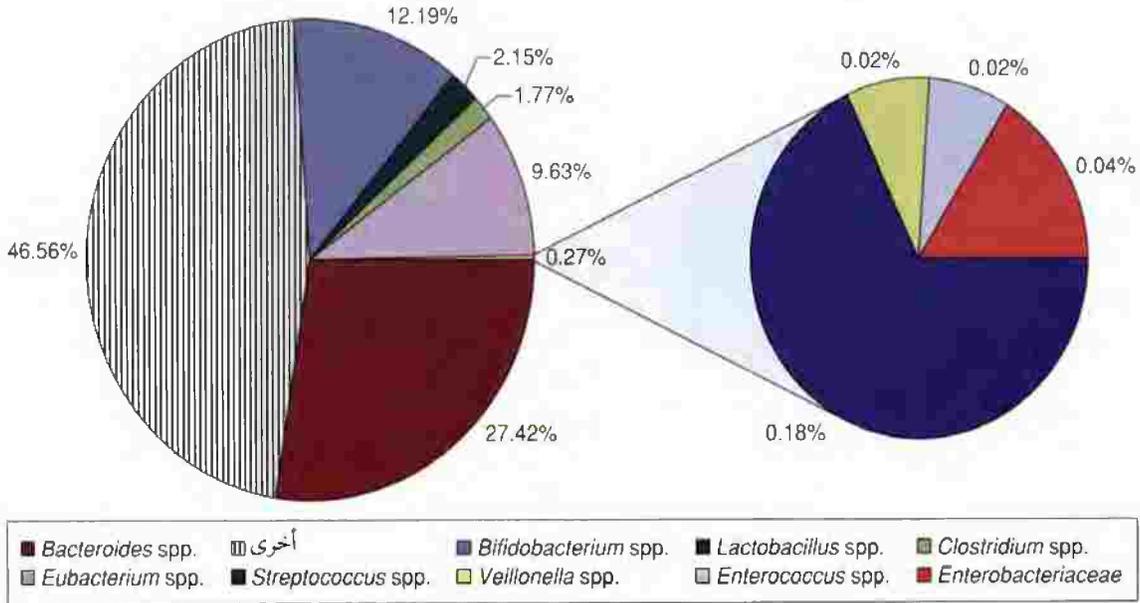
الجدول رقم (٩,٧). الأنواع الأكثر عزلاً من الأجناس الشائعة المتواجدة في البراز البشري.

الأجناس الأكثر عزلاً	الجنس/ المجموعة
<i>B. thetaiotaomicron</i> , <i>B. vulgatus</i> , <i>B. distasonis</i> , <i>B. eggerthii</i> , <i>B. fragilis</i> , <i>B. ovatus</i> , <i>B. uniformis</i> , <i>B. caccae</i>	<i>Bacteroides</i>
<i>Per v. tanneriae</i> , <i>Prev. loescheii</i>	<i>Pervotella</i>
<i>Col. aerofaciens</i> , <i>Eg. lenta</i> , <i>Eub. controtum</i> , <i>Eub. cylindroides</i> , <i>Eub. rectale</i> , <i>Eub. biform</i> , <i>Eub. venteriosum</i> , <i>Eub. alactolyticum</i> , <i>Eub. timidum</i>	<i>Eubacterium and</i> <i>Eubacterium like organism</i>
<i>Bif. adolescentis</i> , <i>Bif. infantis</i> , <i>Bif. catenulatum</i> , <i>Bif. pseudocatenulatum</i> , <i>Bif. berve</i> , <i>Bif. longum</i>	<i>Bifidobacterium</i> <i>Clostridium</i>
<i>Cl. ramosum</i> , <i>Cl. bifermantans</i> , <i>Cl. butyricum</i> , <i>Cl. berfringens</i> , <i>Cl. defficile</i> , <i>Cl. endolis</i> , <i>Cl. sordellii</i> , <i>Cl. septicum</i> , <i>Cl. sporogenes</i> , <i>Cl. innocuum</i>	<i>Enterococcus</i> <i>Fusobacterium</i>
<i>Ent. faecalis</i> , <i>Ent. faecium</i> , <i>Ent. durans</i> <i>F. mortiferum</i> , <i>F. necrophorum</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>F. varium</i>	<i>Gram-positive anaerobic</i> <i>cocci</i>
<i>Peptostreptococcus products</i> , <i>Micromonas micros</i> ( <i>Peptostreptococcus micros</i> ), <i>Anaerococcus prevotii</i> ( <i>Peptostreptococcus prevotii</i> ), <i>Schleiferella asasaccharolytica</i> ( <i>Peptostreptococcus asasaccharolyticus</i> ) <i>Finegoldia magna</i> ( <i>Peptostreptococcus magnus</i> )	
<i>Rum. albus</i> , <i>Rum. obeum</i> , <i>Rum. torques</i> , <i>Rum. gnavus</i> , <i>Rum. bromii</i>	<i>Ruminococcus</i>
<i>E. coli</i> , <i>Enterococcus aerogenes</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>K. pnunoniae</i> , <i>Moraxella morgani</i>	<i>Enterobacteria</i>
<i>L. acidophilus</i> , <i>L. brvis</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. ruminis</i> , <i>L. crispatus</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. delbrueckii</i>	<i>Lactobacillus</i>
<i>A. naeslundii</i> , <i>A. odontolyticus</i>	<i>Actinomyces</i>
<i>P. acnes</i> , <i>P. avidum</i>	<i>Propionibacterium</i>
<i>Strep. salivarius</i> , <i>Strep. bovis</i> , <i>Strep. equinus</i>	<i>Streptococcus</i>

وعلى الرغم من تفاوت نسبة هذه الأجناس فيما بين الأفراد بشكل كبير، فإن تركيب ميكروبيوتا (على مستوى الجنس) البراز لشخص ما تظل ثابتة نسبياً عبر الزمن. ومع ذلك ففي بعض الأجناس (مثل *Lactobacillus*)، فإن بعض الأنواع المتواجدة في براز شخص ما قد تتفاوت بشدة من يوم لآخر. وأجناس أخرى قابلة للاستزراع والتي تتواجد عادةً في براز الإنسان - ولكن بنسب أقل من تلك الموضحة في الشكل رقم (٩, ٤٦) - تشمل *Staphylococcus spp*, *Fusobacterium spp*, *Peptostreptococcus spp* والكرويات الأخرى اللاهوائية موجبة الجرام، *Ruminococcus spp*, *Prevotella spp*, *Actinomyces spp*, *Acidaminococcus spp*, *Propionibacterium spp*, *Desulfovibrio spp*, *Candida spp* و خمائر أخرى.

ولقد تبين - مؤخراً - أن ٥% تقريباً من كتله الخلايا البكتيرية في تجويف القولون تتواجد كغشاء حيوي على سطح جسيمات الغذاء، بينما النسبة الأعلى تكون مقترنة بهذه الجسيمات بشكل أكثر حرية (الشكل رقم ٩, ٤٧). ويبدو أن

تركيب المجتمع الميكروبي ككل على جسيئات الطعام لا يختلف عن تلك الموجودة في البراز- مع كون الميكروبيوتا القابلة للاستزراع في الغشاء الحيوي يهيمن عليها *Bacteroides* spp (بشكل رئيس *B. vulgatus* و *B. thetaiotaomicron*) و *Bifidobacterium* spp (بشكل رئيس *Bif. angulatum* و *Bif. adolescentis*).

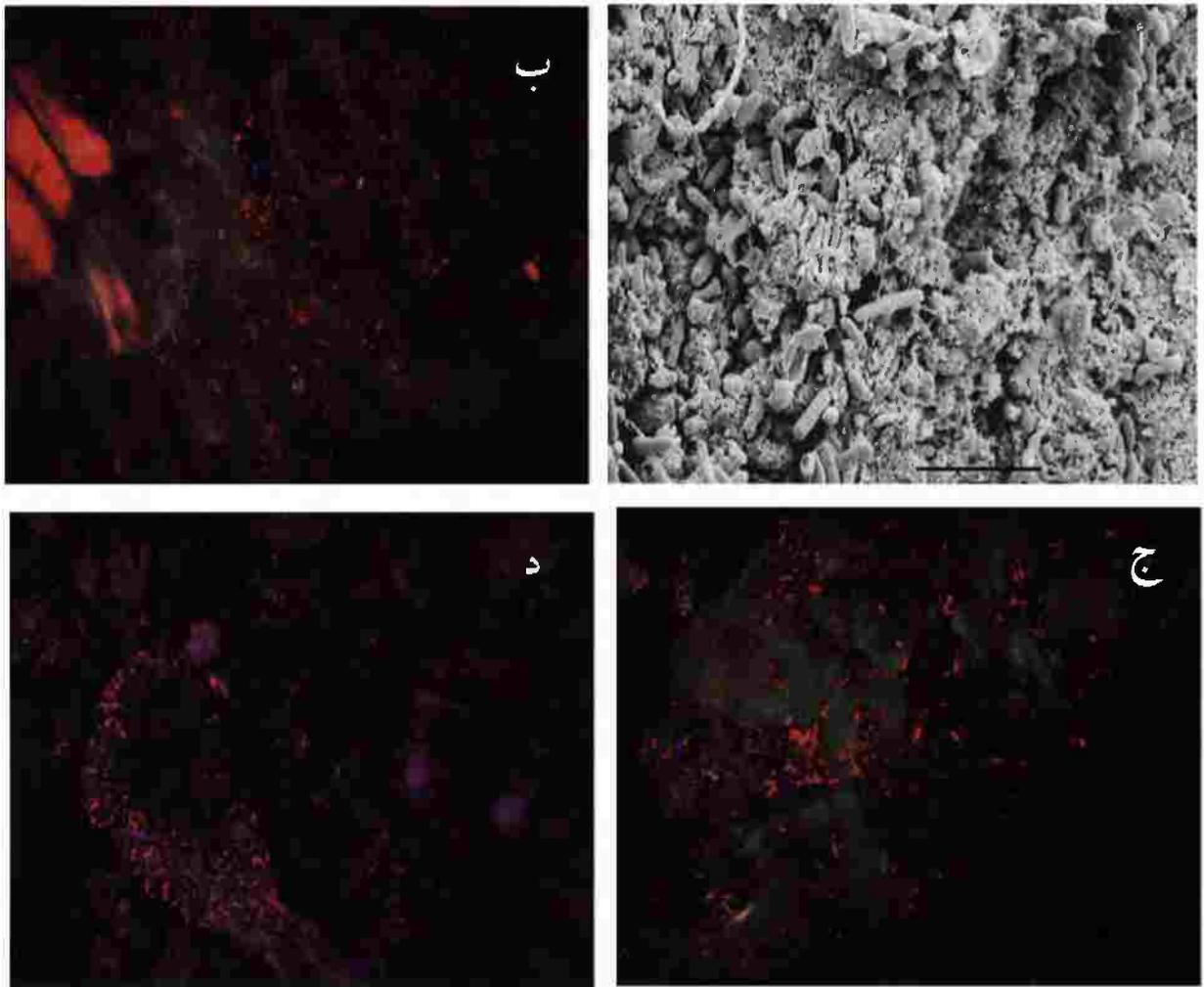


الشكل رقم (٤٦، ٩). دراسة غير معتمدة على الاستزراع لميكروبيوتا البراز. وتمثل القيم متوسط قيم الحصص النسبية لمختلف الأجناس، وهي مشتقة من نتائج ١٠ دراسات شملت ٢١٢ شخصاً بالغاً سليماً من عدة دول (٣٣ - ٤٢، ٣٧، ٣٥ - ٤٧).

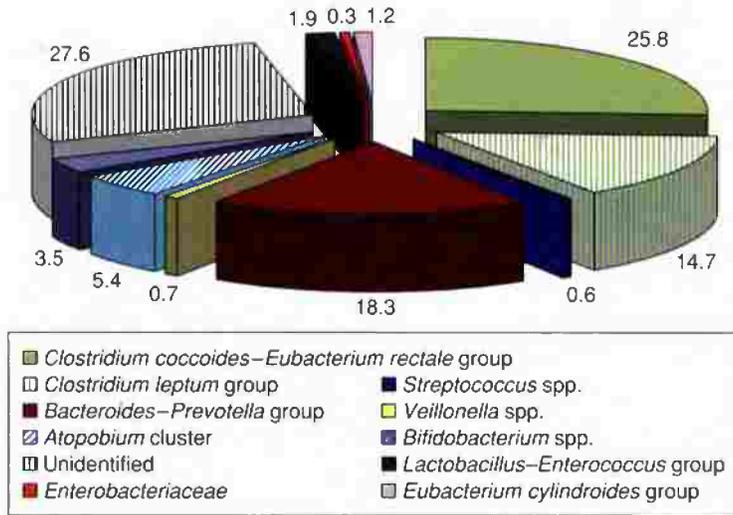
وكما أشير سابقاً، فإن تطبيق تقنيات غير معتمدة على الاستزراع لدراسة الميكروبيوتا البرازية، قد أظهرت أن نسبة كبيرة من الميكروبات (تصل إلى ٨٠٪ في بعض الدراسات) لم يتم استزراعها في المعمل حتى الآن. ولقد أدى تطبيق مثل هذه التقنية إلى نظرة مختلفة تماماً لتركيب الميكروبيوتا البرازية. فقد أظهر استخدام مجسات قليل النيكليوتيدات أنه في حين تمثل اللاهوائيات سالبة الجرام (مثل *Bacteroides*) نسبة كبيرة في الميكروبيوتا البرازية، فإن اللاهوائيات موجبة الجرام (خصوصاً *Clostridium coccoides-Eub. rectal* و مجموعات *Cl. leptum*) أكثر وفرة بكثير من ذلك المستتبط من الدراسات المعتمدة على الاستزراع (الشكل رقم ٤٨، ٩). علاوة على ذلك، فيبدو أن البيفيدوبكتيريا تتواجد بنسب أقل بكثير من تلك التي سجلتها الدراسات القائمة على الاستزراع.

ولقد أظهر التحليل المفصل كذلك (المتضمن تحديد تنابعات النسائل من مكثبات جين 16S rRNA) للأنماط التطورية الموجودة في البراز، أن الميكروبيوتا يهيمن عليها أعضاء من *Cl. leptum*، *Clostridium coccoides-Eub. rectal*، ومجموعات *Bacteroides-Cl. coccoides* (الشكل رقم ٤٩، ٩). مع ذلك فإن ثلاثة أرباع التنابعات التي رصدت في هذه الدراسة تقريباً، لا تناظر أي أنواع معروفة. ومن تلك الأنواع المعروفة والتي ترصد كثيراً تشمل: *Faecalibacterium*.

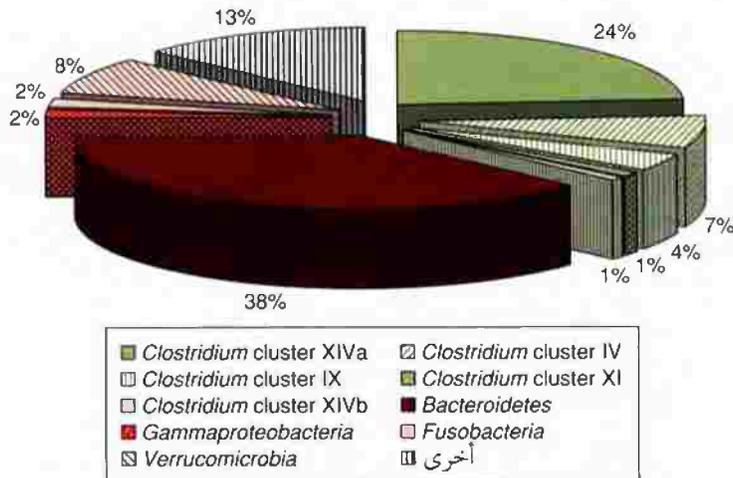
*Clostridium* (*Eub. hallii* من مجموعة *Eub. gnnavus*, *Eub. rectal*, (*Cl. leptum* من مجموعة *Rum bromii* و *prausnitzii*، *Bacteroides ovatus*، *Bacteroides caccae*، *Bacteroides uniformis*، *B. thetaiotaomicron*، (*coccoides-Eub. rectal* Coll. و *Phascolarctobacterium faecium*، *Strep. salivarius* و *Streptococcus sanguis*، *Bif. bifidum*، *Bi. finfantis*، *aerofaciens*.



الشكل رقم (٤٧، ٩). أغشية حيوية بكتيرية على جسيمات من الطعام في الأمعاء الغليظة البشرية. (أ) صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح لغشاء حيوي بكتيري على سطح جسيم من الطعام. شريط المقياس ٥ ميكرومتر. (ب-د) بكتيريا على جسيمات الطعام موسومة بمجسات قليل النيوكليوتيد لجين 16S rRNA. (ب) أعضاء مجموعة *Eubacterium rectal- Cl. coccoides* مصبوغة بـ Cy3 (أحمر اللون)، والبيفيدوبكتيريا صبغت بـ Cy5 (أزرق اللون). (ج) جميع البكتيريا الحقيقية (إيوبكتيريا) صبغت بـ Cy5 (أزرق اللون)، والبيفيدوبكتيريا صبغت بـ Cy3 (د) بكتيريا معوية صبغت بـ Cy5 (أزرق اللون)، أعضاء مجموعة *Eubacterium rectal- Cl. coccoides* مصبوغة بـ Cy3 (أحمر اللون). الصورة مقدمة من د/ ساندراماكفارلان، مجموعة الجهاز الهضمي، جامعة دوندي، دوندي، المملكة المتحدة.

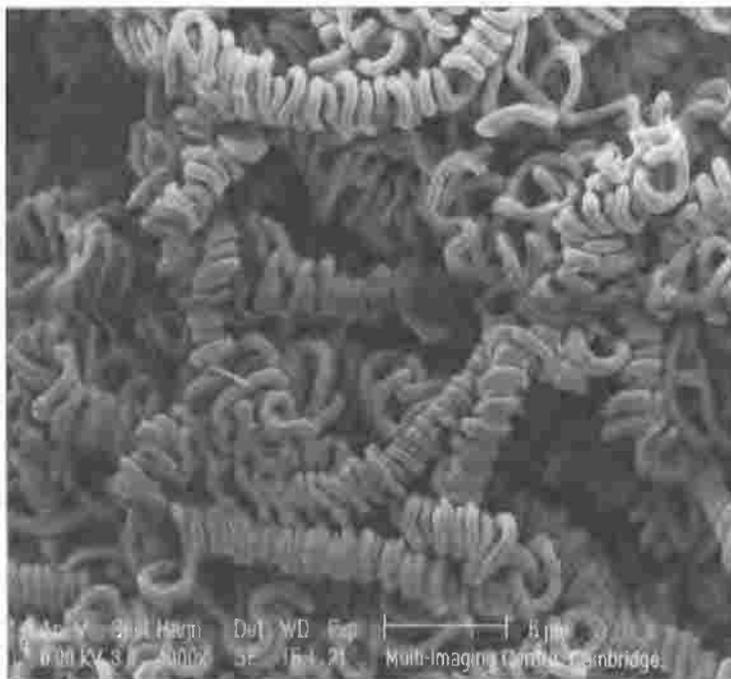


الشكل رقم (٤٨، ٩). دراسة غير معتمدة على الاستزراع لتركيب الميكروبيوتا البرازية. استخدمت مجسات قليلة النيوكليوتيد الموسومة، والتي تستهدف 16S rRNA لرصد وتحديد كمية 16S rRNA في سوء الرنا المستخلص من عينات براز (مجهين نقطي بقعي) أو في خلايا بكتيرية (FISH) المتواجدة في العينات. صممت المجسات المستخدمة لرصد المجموعات التطورية أو الأجناس الرئيسية، وليس الأنواع. وتشير الأرقام إلى متوسط قيم الحصص النسبية لمختلف المجموعات البكتيرية، وهي مشتقة من عشر دراسات شملت ٢٢٨ شخصاً من عدة دول (٤٨، ٢٩-٥٦).



الشكل رقم (٤٩، ٩). دراسة غير معتمدة على الاستزراع للميكروبيوتا البرازية. استخلص الدنا من البراز، وضخمت جينات 16S rRNA البكتيرية الموجودة بواسطة تفاعل البلمرة المتسلسل، ونسقت النواتج وحددت تنابعاتها. وتشير الأرقام إلى متوسط قيم نسب (%) النسائل ذات التتابعات المناظرة للمجموعات التطورية التي رصدت، وهي مشتقة من أربع دراسات شملت ما مجموعه تسعة أشخاص بالغين (٥٧-٥٩، ٢٣).

وبالإضافة إلى التجويف والجسيمات داخل التجويف، فإن القولون يوفر عدداً من المواطن الأخرى للاستعمار الميكروبي، أي طبقة المخاط، سطح الغشاء المخاطي، والجيوب المعوية (الكريبتات). ومن المرجح أن تختلف البيئة في هذه المناطق عن تلك الموجودة في التجويف بعدد من الطرق: (١) تركيز الأوكسجين سيكون أعلى بكثير (نتيجة نفاذه من الأنسجة الكامنة الغنية بالأوكسجين)، (٢) من المرجح أن يختلف نطاق المغذيات نتيجة وفرة الميوسينات ونواتج خلايا العائل الأفرزية والإخراجية، (٣) من المرجح أن تكون تركيزات المركبات المضادة للميكروبات المستمدة من العائل أعلى بكثير. علاوة على ذلك، فإن الكائنات الحية ذات اللواصق المناسبة فقط، سوف تكون قادرة على الالتصاق بالطبقة الطلائية أو بالمخاط. وسيكون من المتوقع أن هذه العوامل ستمكن من إنشاء مجتمعات ميكروبية مختلفة عن تلك الموجودة في التجويف. ولقد أظهر عدد من الدراسات (العديد منها مستند على تنميط الـ DGGE و TGGE) التي تقارن بين المجتمعين، إن هناك اختلافات كبيرة إحصائياً فيما بينهما، رغم ذلك فإن طبيعة هذه الاختلافات بالضبط (مثل أي الأنماط التطورية تكون متواجدة في أحد الموقعين وغائبة في الآخر) لا تزال في حاجة للدراسة. وربما ترجع الاختلافات بين المجتمعين كذلك إلى اختلافات في نسب الكائنات الحية المتواجدة. وقد كشف الفحص الميكروسكوبي للغشاء المخاطي القولوني عن وجود كائنات حية ذات شكل مظهري غير معتاد، وغير المتواجدة في البراز (الشكل رقم ٩، ٥٠).



الشكل رقم (٩، ٥٠). صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح لأشكال بكتيرية حلزونية كبيرة مقترنة بطلائية القولون. مستنسخة بتصريح

من مطابع جامعة كامبريدج، كامبريدج، المملكة المتحدة من: (Macfarlane, S. and Macfarlane, G.T. (2003)

*Bacterial growth on mucosal surfaces and biofilms in the large bowel. In Wilson, M. and Devine, D. (eds), Medical*

*.Implications of Biofilms*

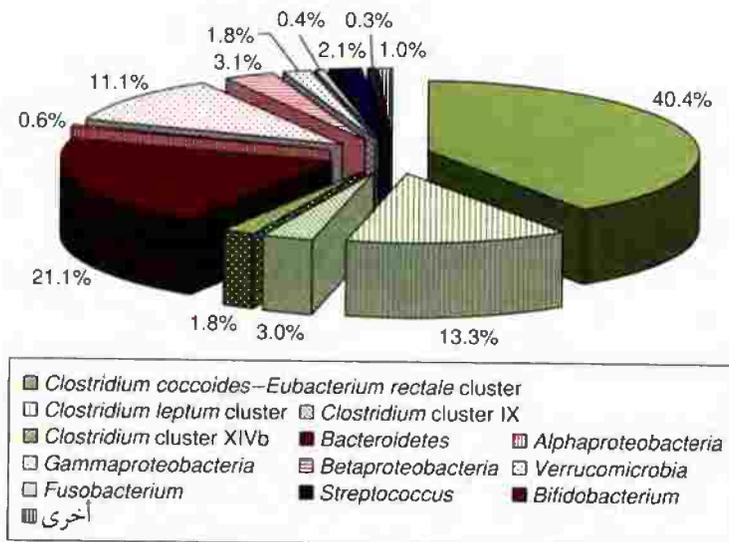
رغم أن معظم الدراسات قد وجدت اختلافات بين ميكروبيوتات التجويف والغشاء المخاطي، فقد فشلت دراسات أخرى في إيجاد ذلك. ومعضلة رئيسة هي الصعوبة في الحصول على عينات من الغشاء المخاطي و/ أو المخاط بحيث تكون غير ملوثة بمحتويات التجويف، وقد يخفي ذلك من الاختلافات في التركيب بين مختلف المجتمعات. وخطوات تحضير العينة - خصوصاً مدى الغسيل المطلوب لإزالة الميكروبات التي تعتبر جزءاً من ميكروبيوتا التجويف وليس الغشاء المخاطي - تختلف كذلك فيا بين الدراسات، مما قد يجعل - لذلك - المقارنة بين الدراسات المختلفة صعبة. ونتيجة صعوبات فنية واعتبارات أخلاقية فإنه من الصعب عادةً كذلك التمييز بين النصاب البكتيري الذي يلتصق بالطبقة الطلائية وذلك الموجود في الطبقة المخاطية نفسها. ولقد استتج عدد من العلماء أنه في حالة الأفراد الخالية من المرض، فإن جميع الميكروبات "المقترنة بالغشاء المخاطي" تكون - في الحقيقة - ضمن طبقة المخاط نفسها أو مقترنة بطبقة المخاط المقابلة للتجويف والتي تغطي الطبقة الطلائية (الشكل رقم ٥١، ٩). ويؤكد علماء آخرون - من ناحية أخرى - على أن البكتيريا تلتصق فعلاً بالخلايا الطلائية.



الشكل رقم (٥١، ٩). قولون من بالغ سليم مهجن بـ « رودامين - BACT338 » (والذي يتهجن بجميع البكتيريا) وفلورسين - EREC482 (والذي يتهجن مع أعضاء من مجموعة *Eubacterium rectal - Cl. coccooides*). كان المخاط والخلايا الطلائية ظاهرة نتيجة الفلورسنتي الذاتي. ويمكن ملاحظة البكتيريا في المنطقة الخارجية لطبقة المخاط. تصطبغ البكتيريا المهجنة بـ « EREC482 » باللون الأخضر والأصفر (يؤدي الرودامين والفلوريسين اللامع إلى صبغة صفراء) وهي متناثرة بشكل عشوائي بين البكتيريا الأخرى (مصبوغة باللون الأحمر - برتقالي). شريط المقياس ١٠ ميكرومتر، فيلادلفيا، بنسلفانيا، الولايات المتحدة الأمريكية، من: van der Waaij, L.A., Harmsen, H.J., Madjipour, M. et al. (2005) Bacterial population: analysis of human colon and terminal ileum biopsies with 16S rRNA-based fluorescent probes: Commensal bacteria live in suspension and have no direct contact with epithelial cells. *Inflamm Bowel Dis* 11, 865-71

ولقد أظهرت دراسة غير معتمدة على الاستزراع (متضمنة تحديد تنابعات نسائل من مكتبات جين 16S rRNA للميكروبيوتا المقترنة بالغشاء المخاطي القولوني أنه ييمن عليها أعضاء من مجموعة *Clostridium coccooides-Eub.*

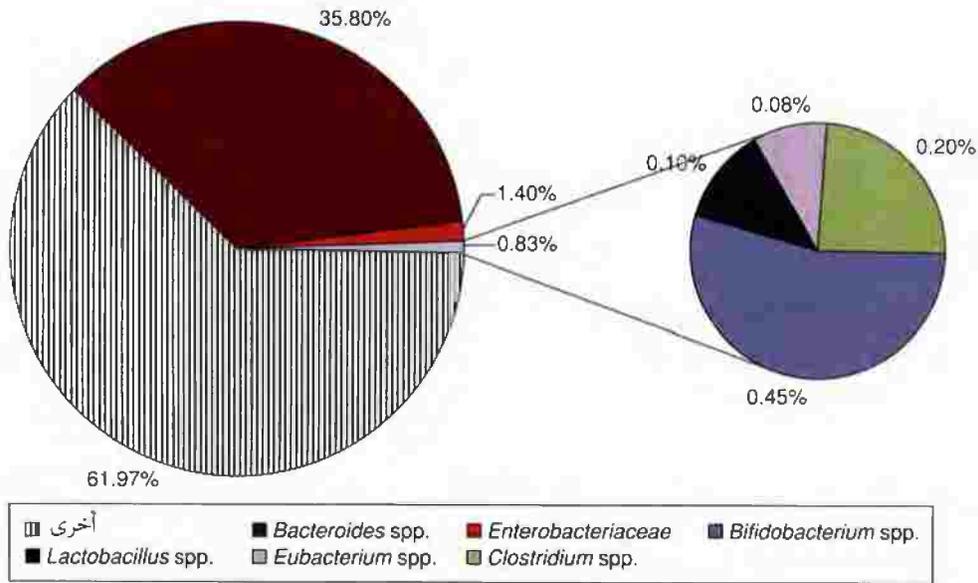
الأنماط التطورية الرئيسة، فإن التركيب العام كان مماثلاً لتركيب الميكروبيوتا البرازية الذي تم تحديده باستخدام طرق مشابهة غير معتمدة على الاستزراع (الشكل رقم ٩, ٤٩). وحيث إن DGGE وطرق جزيئية تنميطية أخرى قد وجدت اختلافات كبيرة بين ميكروبيوتات البراز والغشاء المخاطي، فإن هذه الاختلافات يجب أن تعزى إلى اختلافات في الأنماط التطورية الموجودة.



الشكل رقم (٩, ٥٢). دراسة غير معتمدة على الاستزراع للميكروبيوتا المقترنة بالغشاء المخاطي للقولون. استخلص الدنا من جزيئات أخذت من الغشاء المخاطي القولون، ضخمت جينات 16S rRNA البكتيرية الموجودة بواسطة تفاعل البلمرة المتسلسل، ونسخت النواتج وحددت تنابتها. ونشير الأرقام إلى متوسط قيم نسب (%) النسائل ذات التنابت المناظرة للمجموعات التطورية التي رصدت، وهي مشتقة من خمس دراسات شملت ما مجموعه ١٧ شخصاً بالغا (٢٢, ٦٠, ٥٧-٦٢).

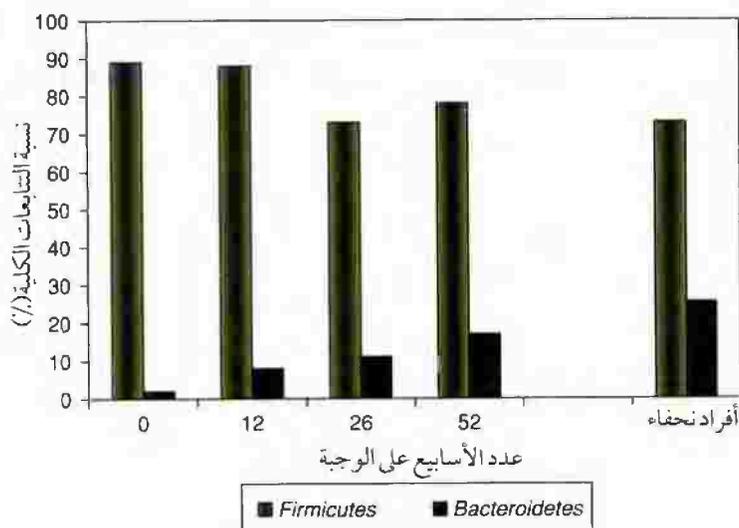
ويبدو أن ميكروبيوتا الغشاء المخاطي القولوني القابلة للاستزراع يهيمن عليها *Bacteroides* spp، رغم ذلك فدراسات قليلة قد قامت بتعريف جميع الكائنات الحية المتواجدة (الشكل رقم ٩, ٥٣). وبعيداً عن البكتيريا، الأركي، والخمائر، فإن القولون يؤوي كذلك ١٢٠٠ تقريباً من الفيروسات المختلفة، معظمها بكتريوفاجات. ويمكن للفاجات أن تؤثر على تركيب المجتمعات الميكروبية نتيجة افتراسها المتخصص لعوائلها، ولكن لا يعرف شيء عن مثل هذه العلاقة بين المفترس-الفريسة في جسم الإنسان، ولا عن التأثير الذي قد يحدثه على ميكروبيوتا القولون. من الراسخ جداً أنه يمكن للطعام أن يؤثر على تركيب ميكروبيوتا القولون في الرضع، حيث لوحظت

اختلافات مميزة بين أولئك الذين يرضعون رضاعة طبيعية (من الثدي) والذين يرضعون لبناً صناعياً. ومن ثم، فإن الـ *Bifidobacterium* تهيمن على ميكروبيوتا البراز في الأسبوع الأول من عمر الرضع ذوي الرضاعة الطبيعية، بينما تكون الميكروبيوتا أكثر تعقيداً في الرضع ذوي الرضاعة الصناعية، ويكونون ذوي نسب عالية من *Bifidobacterium* spp.، *Bacteroides* spp.، البكتيريا المعوية، و *Streptococcus* spp. ولدى الرضع من ذوي الرضاعة الصناعية كذلك عدد من *Clostridium* في برازهم أعلى من الذين يرضعون رضاعة طبيعية (من الثدي).



الشكل رقم (٥٣، ٩). ميكروبيوتا الغشاء المخاطي القولوني القابلة للاستزراع. وتشير الأرقام إلى متوسط قيم الحصص النسبية لمختلف الكائنات الحية التي عزلت، وهي مشتقة من نتائج ثلاث دراسات شملت ٦١ شخصاً بالغاً سلبياً (٣٢، ٦٣، ٦٤).

وعلى الرغم من أن تأثير الغذاء على ميكروبيوتا القولون في البالغين قد درس بشكل مكثف، فإن تعقيد الميكروبيوتا والتفاوت الكبير في تركيبها بين الأفراد قد جعل نتائج هذه الدراسات صعبة التفسير. وعلى الرغم من ذلك، فقد وجد أن أفراد من المملكة المتحدة والولايات المتحدة الأمريكية تكون نسبة اللاهوائيات الإجبارية إلى اللاهوائيات الاختيارية أعلى عنها في أفراد من اليابان، أو الهند، أو أوغندا، ولقد عزى ذلك إلى تأثيرات التغذية. وقد تبين كذلك أن الغذاء الغني بالكبريتات يعزز من البكتيريا المختزلة للكبريت (مثل *Desulfovibrio* spp.) أكثر من الأركي المنتجة لغاز الميثان. وفي دراسة حديثة لتأثير الغذاء على ميكروبيوتا القولون، حيث تم وضع ١٢ شخصاً بالغاً بديناً تحت تغذية محدودة الدهون أو محدودة الكربوهيدرات، وتم مراقبة المحتوى الميكروبي لبرازهم لمدة ١٢ شهر. فقد تغيرت نسبة حصص *Firmicutes* و *Bacteroides* تدريجياً مع الوقت، حتى اقتربت من قيم مماثلة لتلك الموجودة في فردين هزيلين (الشكل رقم ٥٤، ٩). وزيادة الوفرة النسبية لـ *Bacteroides* كانت مرتبطة مع نقص وزن الجسم في الأفراد البدناء.



الشكل رقم (٩, ٥٤). دراسة غير معتمدة على الاستزراع لنسب الفيرميكيوتيس *Firmicutes* وبكتيريديتيس *Bacteroidetes* في براز ١٢ فرداً سميناً، مواظبين على غذاء محدود الدهون أو الكربوهيدرات. تم الحصول كذلك على عينات براز من شخصين نحيفين ككنترول. استخلص الدنا من العينات البرازية، وضخمت جينات 16S rRNA البكتيرية الموجودة بواسطة تفاعل البلمرة المتسلسل، ونسبت النتائج وحددت تنابعاتها. تم الحصول على ما مجموعه ١٨٣٤٨ تنابعاً وتشير القيم إلى نسبة التتابعات التي تنتمي إلى فيرميكيوتيس *Firmicutes* والبكتيريديتيس *Bacteroidetes* (٦٥).

والمكونات الأكثر احتمالاً التي تملص من الهضم في القناة المعدية المعوية العليا، وبالتالي تؤثر على الميكروبيوتا القولونية هي الكربوهيدرات المعقدة. ولذلك فهناك اهتمام كبير لاستخدام هذه المركبات كـ "بريبايوتكس" لتغيير من تركيب الميكروبيوتا القولونية من أجل تحسين الصحة.

وكما تمت الإشارة سابقاً فإن ميكروبيوتا الأمعاء الغليظة قادرة على تحليل عديد السكريات المعقدة ومواد أخرى لا يستطيع العائل نفسه أن يستهلكها، ويمكن أن تحول هذه المواد إلى مكوناتها ذات الوزن الجزيئي المنخفض حيث يمكن بعد ذلك لكل من العائل والميكروبيوتا المقيمة أن تمثلها غذائياً. وفي دراسة حديثة للجينوم الجماعي ("ميكروبيوم") لميكروبيوتا القناة الهضمية لشخصين، قورنت الوظائف الأيضية للجينات التي تم تعريفها، مع تلك الخاصة بالجينوم البشري، ومع تلك الخاصة بجميع الجينومات البكتيرية التي تم تحديد تنابعاتها. ولقد وجد أن ميكروبيوم القناة الهضمية غني بشكل كبير بالجينات التي تشفر لعدد من الأنشطة (الجدول رقم ٨, ٩).

إن ميكروبيوتا القولون شديدة التعقيد، وهي مجتمع ناضج مستقر، حيث يحتفظ بهذه الحالة نتيجة البيئة المستقرة وإمداد العائل له بالمغذيات، جنباً إلى جنب مع وفرة التفاعلات السلبية والإيجابية فيما بين أعضائه المكونين للمجتمع (انظر الفقرة ٣, ٤, ٩). ويستفيد العائل - بدوره - من وجود هذه الميكروبيوتا بعدد من الطرق. ويمكن تلخيص التأثيرات المفيدة للميكروبيوتا القولونية على النحو التالي:

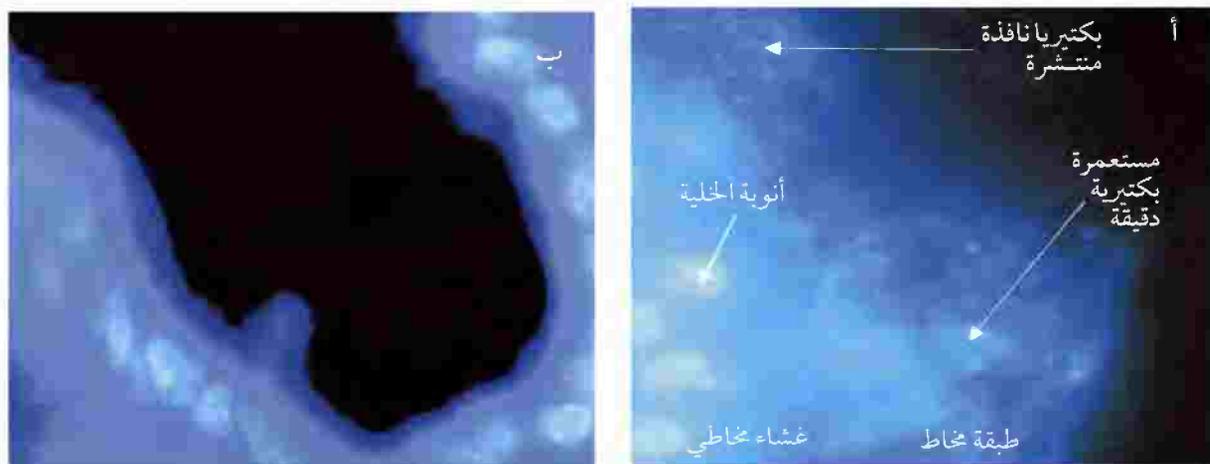
- تساعد في التخلص من الممرضات الخارجية.
- ضالعة في تطوير وظائف العائل المناعية.

- ضالعة في تكوين و تمايز أنسجة العائل.
- ضالعة في تطوير قدرات العائل الغذائية.
- إمداد العائل بالمغذيات.
- إمداد العائل بالفيتامينات.
- توفير البيوتيرات، بروبيونات، والخلات، وهي مصادر هامة للطاقة للخلايا الطلائية المعوية .
- إزالة سمية مكونات الغذاء الضارة.
- المساعدة في الحد من سرطان الأمعاء.

الجدول رقم (٨ ، ٩). دراسة وظيفية مقارنة لميكروبيوم الجهاز الهضمي البشري. والوظائف الأيضية الغني بها ميكروبيوم الجهاز الهضمي البشري، موضحة بالمقارنة بالجينوم البشري، وبالمقارنة بمتوسط محتوى كل الجينومات البكتيرية التي تم تحديدها بتابعاتها (٧١).

الوظائف الأيضية الغني بها ميكروبيوم القناة الهضمية بالمقارنة بمتوسط محتوى جميع الجينومات البكتيرية التي تم تحديدها بتابعاتها	الوظائف الأيضية الغني بها ميكروبيوم القناة الهضمية بالمقارنة بجينوم الإنسان
إنتاج وحفظ الطاقة	إنتاج وحفظ الطاقة
النقل والتمثيل الغذائي للكربوهيدرات	النقل والتمثيل الغذائي للكربوهيدرات
النقل والتمثيل الغذائي للأحماض الأمينية	النقل والتمثيل الغذائي للأحماض الأمينية
النقل والتمثيل الغذائي للنوكليوتيد	النقل والتمثيل الغذائي للنوكليوتيد
النقل والتمثيل الغذائي لمرافق الإنزيم	تخليق الجليكان وتمثيله غذائياً
-	التمثيل الغذائي للدهون
-	التمثيل الغذائي للعوامل المرافقة co-factors والفيتامينات
-	تخليق المنتجات الأيضية الثانوية
-	التحلل الحيوي للمركبات المصنعة كيميائياً (غير حيوية)

(٣ ، ٤ ، ٢ ، ٤ ، ٩) الشرج Rectum : لقد كشف الفحص الميكروسكوبي لجزعات من الغشاء المخاطي الشرجي لأشخاص أصحاء عن وجود بكتيريا في مستعمرات دقيقة، وتنتشر كذلك خلال طبقة المخاط (الشكل رقم ٩، ٥٥). في المقابل، فيبدو أن الجيوب (الكريبتات) تكون خالية من البكتيريا. وتفصيل تركيب واحدة من المستعمرات الدقيقة الملتصقة بالغشاء المخاطي الشرجي موضحة في الشكل رقم (٩، ٥٦). وكان ارتفاع المستعمرة الدقيقة والتي تشبه عش الغراب حوالي ٥ ، ١٦ ميكرومتر، وتتكون بشكل رئيسي من خلايا حية عند قاعدتها مع نسب متزايدة من الخلايا الميتة مع زيادة المسافة من سطح الغشاء المخاطي.



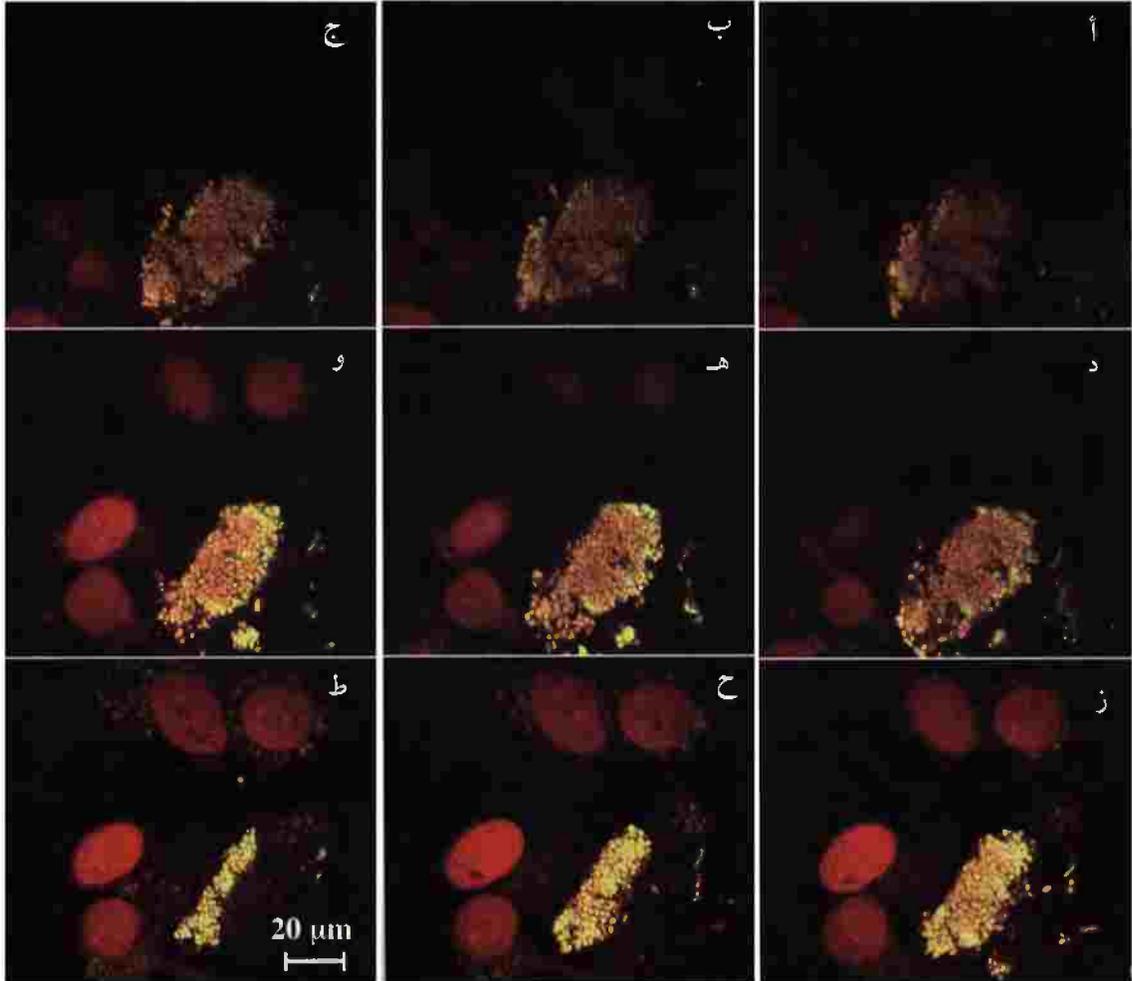
الشكل رقم (٩، ٥٥). صور بالمجهر الضوئي لقطع عرضي في الغشاء المخاطي الشرجي، صبغ ب ٦، ٤، داي أميدينو-٢-فينيل إندول، توضح (أ) وجود مستعمرات بكتيرية دقيقة وخلايا بكتيرية فردية في طبقة المخاط، و (ب) كرويت غير ملوث بالبكتيريا. التكبير الأصلي  $\times 60$ . مستنسخة بتصريح من مطابع جامعة شيكاغو، شيكاغو، إيلينوي، الولايات المتحدة الأمريكية من: Macfarlane, S., Furrie, E., Cummings, J.H. and Macfarlane, G.T (2004) Chemotaxonomic analysis of bacterial population colonizing the rectal mucosa in patients with ulcerative colitis. *Clin Infect Dis* 38, 1690-99. حقوق الطبع ٢٠٠٤ الجمعية الأمريكية للأمراض المعدية، أرلينجتون، فيرجينيا، الولايات المتحدة الأمريكية.

ولقد أظهرت دراسات قائمة على الاستزراع لميكروبيوتا الغشاء المخاطي للشرج - وكما هو الحال في الغشاء المخاطي القولوني - أنه يهيمن عليها *Bacteroides* spp. (الشكل رقم ٩، ٥٧). و *Bacteroid* spp. هي كذلك من بين الكائنات الحية الأكثر رصداً (الشكل رقم ٩، ٥٨). وقامت دراسات قليلة فقط بتعريف الكائنات الحية المعزولة على مستوى النوع، ولكن في واحدة من هذه الدراسات، تم عزل نطاق واسع من *Bacteroides* spp. (١٢ نوعاً)، *Bifidobacterium* spp. (خمسة أنواع)، *Provetella* spp. (أربعة أنواع) و *Clostridium* spp. (أربعة أنواع) وذلك من ١٠ أشخاص أصحاء (الشكل رقم ٩، ٥٨). وأكثر الأنواع عزلاً تشمل *Bif. adolescentis*، *Bif. angulatum*، *E. coli*، *B. vulgates*، *Strep. Parasanguinis* و *thetaiotaomicron*. ورغم أن دراسات غير معتمدة على الاستزراع قد أظهرت أيضاً هيمنة *Bacteroides* spp. فقد وجدت كذلك نسباً أعلى جداً من كائنات حية تنتمي إلى مجموعات الكلوستريدا IV، XIVa، و IX - العديد من هذه الأنماط التطورية لم تستزرع في المعمل بعد (الشكل رقم ٩، ٥٩).

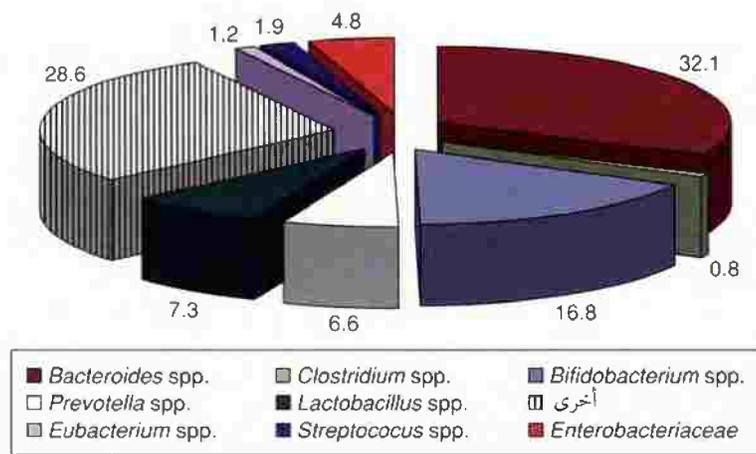
(٩، ٤، ٣) التفاعلات (تبادل الأثر) الميكروبية في القناة المعدية المعوية *Microbial Interactions in the Gastrointestinal Tract*

في الميكروبيوتات شديدة التعقيد للقناة المعدية المعوية - خصوصاً في اللفائفي الطرفي، والأعور، والقولون، والشرج - هناك إمكانية حدوث نطاق من التفاعلات الميكروبية. مع ذلك فإن العديد من هذه التفاعلات تظل من

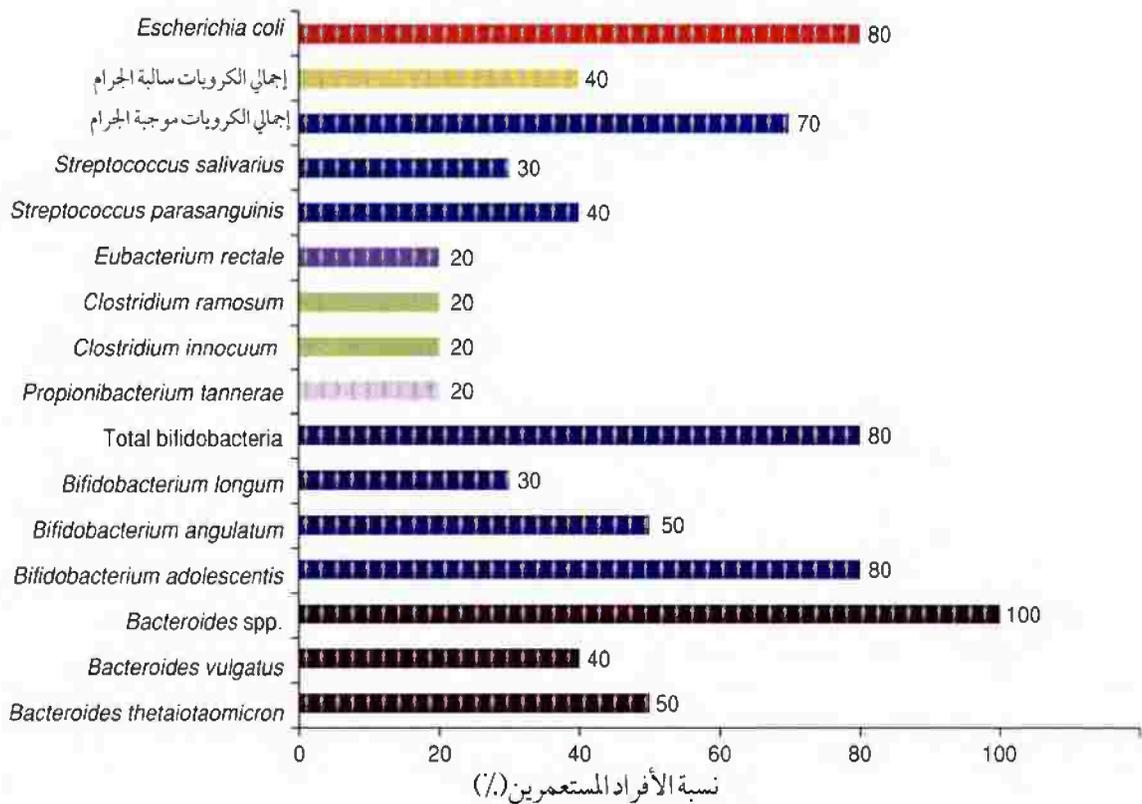
الناحية النظرية فقط، حيث قد تبين حدوث القليل منها فقط في التجارب المعملية، وهناك قرائن قليلة فقط تدعم من حدوثها في جسم العائل. وأمثلة من التفاعلات الممكنة الإيجابية والسلبية موضحة في الجدول رقم (٩، ٩) و(٩، ١٠) على التوالي.



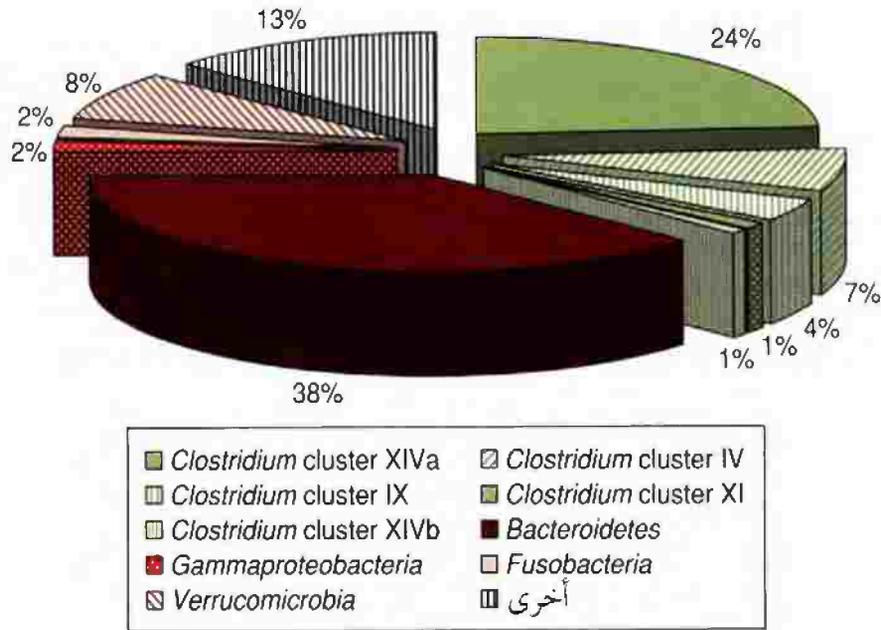
الشكل رقم (٩، ٥٦). صور بالمجهر الماسح ذي الليزر متحد البؤر لمستعمرة بكتيرية دقيقة على غشاء مخاطي شرجي سليم، صبغت بصبغة الخلايا الحية/ الميتة - تصبغ الخلايا الحية باللون الأصفر بينما تصبغ الخلايا الميتة باللون الأحمر. تم تقطيع المستعمرة الدقيقة لقطاعات ٥، ١ ميكرومتر من القمة (أ) إلى سطح الغشاء المخاطي (ز). كانت نسبة الخلايا الحية أكبر بكثير عند قاعدة المستعمرة الدقيقة منها عند القمة. التكبير الأصلي  $\times 60$ . مستنسخة بتصريح من مطابع جامعة شيكاغو، شيكاغو، إيلينوي، الولايات المتحدة الأمريكية من: Macfarlane, S., Furrice, E., Cummings, J.H. and Macfarlane, G.T. (2004) Chemotaxonomic analysis of bacterial population colonizing the rectal mucosa in patients with ulcerative colitis. *Clin Infect Dis* 38, 1690-99. حقوق الطبع ٢٠٠٤م الجمعية الأمريكية للأمراض المعدية، أرلينجتون، فيرجينيا، الولايات المتحدة الأمريكية.



الشكل رقم (٥٧, ٩). الميكروبيوتا القابلة للاستزراع لغشاء مخاطي شرجي. وتشير الأرقام إلى متوسط قيم الحصص النسبية (%). لمختلف الأجناس، وهي مشتقة من نتائج خمس دراسات شملت ٤٢ شخصاً بالغا (٢٠، ٦٦-٦٩).



الشكل رقم (٥٨, ٩). مدى انتشار البكتيريا القابلة للاستزراع التي تستعمر الغشاء المخاطي الشرجي لعشرة أشخاص أصحاء. وتشير القيم إلى نسبة الأفراد المستعمرين بواسطة كل كائن حي.



الشكل رقم (٩, ٥٩). دراسة غير معتمدة على الاستزراع للميكروبيوتا المقترنة بالغشاء المخاطي الشرجي لأنثى بالفئة. استخلص الدنا من جزعات من الغشاء المخاطي الشرجي، وضخمت جينات 16S rRNA البكتيرية الموجودة بواسطة تفاعل البلمرة المتسلسل، ونسلت النواتج وحددت تنابعاتها. تم تحديد تنابعات ما مجموعه ٨٨ نسيلاً، وتشير القيم إلى نسب (%) النسائل ذات التنابعات المناظرة للمجموعات التطورية التي تم رصدها.

الجدول رقم (٩, ٩). التفاعلات الإيجابية التي قد تحدث فيما بين أعضاء الميكروبيوتا المعوية.

العملية	الفائدة للكائن الحي الفعال أو الكائنات الحية الأخرى
استهلاك الأوكسجين بواسطة الميكروبات الهوائية واللاهوائية الاختيارية.	تخلق بيئة مناسبة لنمو الميكروبات المحبة لتركيزات منخفضة من الأوكسجين، والميكروبات الهوائية.
تحلل عديد السكريات	يوفر سكريات أحادية لتستخدم كمصادر للكربون و/أو الطاقة.
تحلل الميوسينات والجليكوبروتينات الأخرى	يوفر سكريات، أحماض أمينية، وكبريتات
إخراج نواتج الأيض النهائية مثل (لاكتات، خلاط، بيوتيرات، إيثانول، هيدروجين وأمونيا)	نواتج تعمل كمغذيات للكائنات الحية الأخرى
نظام الاستشعار Quorum sensing	إنتاج بكتيريوسينات وعوامل ضراوة

الجدول رقم (١٠, ٩). التفاعلات السلبية التي قد تحدث فيما بين أعضاء الميكروبيوتا المعوية.

التأثيرات السلبية	العملية
توليد رقم هيدروجيني الذي قد يقتل أو يبطئ النمو لأنواع الأخرى يمكن أن يؤدي إلى موت الكائنات الحية الحساسة أو يبطئ من نموها	إنتاج نواتج حمضية نهائية لعمليات الأيض إنتاج نواتج أيضية نهائية سامة مثل $H_2S$ ، أحماض
يمكن أن يؤدي إلى موت الكائنات الحية الحساسة أو يبطئ من نموها يمنع التصاق الكائنات الحية الأخرى في حالة استخدامها للواصق مستقبل	عضوية $H_2O_2$ إنتاج بكتريوسينات الارتباط بمستقبل موقع معين
نفس مستقبل ذلك الموقع يمكن أن يؤدي إلى موت الكائنات الحية المنافسة أو يبطئ من نموها	التنافس على مُغذٍّ معين

### (٥, ٩) نظرة عامة للميكروبيوتا المستوطنة للقناة المعدية المعوية

#### Overview of the Indigenous Microbiota of the Gastrointestinal Tract

القناة المعدية المعوية لديها عدد من المناطق المختلفة، حيث يؤدي كلٌ منها مجتمعات ميكروبية مميزة. والميكروبيوتا المقيمة في القناة المعدية المعوية العليا (التجويف الفموي، البلعوم، والمريء) تكون مقترنة بالأسطح وحيث إن المواد (الطعام، والإفرازات، إلخ) تمر سريعاً عبر هذه المناطق، فإن المجتمعات الميكروبية لا يمكن أن تنشأ في تجويفات هذه المناطق. وحيث إن مرور المواد يصبح أبطأ في المناطق السفلى من القناة المعدية المعوية، فهناك فرصة لتكوين مجتمعات في التجويف، فضلاً عن على سطح الغشاء المخاطي - هذه المجتمعات تكون كبيرة جداً في اللغائفي النازل، والأعور، والقولون، والشرح. ونتيجة تشرجه المعقد، فإن التجويف الفموي يوفر مواطن شديدة التنوع للاستعمار الميكروبي ويؤدي عدداً من المجتمعات الميكروبية المعقدة - لقد تم مناقشة ذلك في الفصل الثامن. عدد قليل جداً من الدراسات قد قامت بدراسة ميكروبيوتا المريء. وقد أوضحت دراسات معتمدة على الاستزراع لهذه المنطقة أنه تمهين عليها العقوديات، واللاكتوباسلي، و *Corynebacterium spp.*، في حين أن دراسة غير معتمدة على الاستزراع قد وجدت أن السبقيات ولاهوائيات سالبة الجرام (*Prevotella spp.* و *Veillonella spp.*) هي الكائنات الحية السائدة. ونتيجة رقمها الهيدروجيني المنخفض، فإن المعدة بيئة غير مناسبة لنطاق واسع من الكائنات الحية. إن الأعداد الهائلة من البكتيريا (في اللعاب والطعام) والتي تدخل إلى المعدة بشكل مستمر، تجعل من الصعب التمييز بين الأنواع المستوطنة وتلك الأنواع العابرة. والكائنات الحية التي ترصد في التجويف هي بشكل رئيسي أنواع متحملة للحموضة من السبقيات واللاكتوباسلي، جنباً إلى جنب مع العقوديات، و *Neisseria spp.*، ولاهوائيات مختلفة. وتتواجد هذه الكائنات الحية كذلك في المجتمع المقترن بالغشاء المخاطي والذي يحتوي - بالإضافة إلى ذلك - على المرض الهام *H. pylori*.

إن البيئات في الاثني عشر والمعوي الصائم هي معادية كذلك بشكل كبير للعديد من الميكروبات نتيجة الرقم الهيدروجيني المنخفض، وجود الصفراء (ومركبات أخرى مضادة للميكروبات)، والعبور السريع للمواد. وبالتالي فإن التجويف والغشاء المخاطي لكلتا المنطقتين يكون ذا ميكروبيوتا طفيفة، ويتكون أساساً من سبحيات ولاكتوباسلي مقاومة للحموضة. وتكون الظروف في التجويف - خصوصاً في المنطقة الطرفية - أقل عدائية للميكروبات، حيث تكون الميكروبيوتات في التجويف وعلى الغشاء المخاطي أكبر بكثير. والسبحيات، الكرويات المعوية، ومجموعة بكتيريا القولون هي الكائنات الحية السائدة في التجويف، ولكن ميكروبيوتا الغشاء المخاطي تكون مختلفة جداً حيث تتكون من نسب عالية من اللاهوائيات وتشمل *Bacteroides spp.*، *Clostridium spp.*، كرويات لاهوائيات موجبة الجرام (GPAC).

والأعور لديه رقم هيدروجيني أكثر انخفاضاً، ومحتوى أعلى من المركبات سهلة التخمر من المناطق البعيدة من القناة المعدية المعوية، ويؤوي - بالتالي - مجتمعات ميكروبية مختلفة جداً عن تلك الموجودة في باقي الأمعاء الغليظة. ويهيمن على التجويف كائنات حية اختيارية التهوية (أساساً عائلة *Enterobacteriaceae* ولاكتوباسلي)، رغم تواجد نسبة عالية كذلك من اللاهوائيات (*Bacteroides spp.* و *Clostridium spp.*). ولا يعرف سوى القليل عن ميكروبيوتا الغشاء المخاطي، مع ذلك فيبدو أن *Bacteroides spp.* هي السائدة.

ويستعمر نصاب ميكروبي كبير جداً وشديد التنوع القولون. وإلى ما يصل إلى ٨٠٪ من الكائنات الحية الموجودة، لم يتم استزراعها في المعمل حتى الآن، والعديد منها هي أنماط تطويرية جديدة. ولقد استنبطت معظم معرفتنا عن ميكروبيوتا القولون من دراسات على البراز، حيث تتواجد فيه نسبة كبيرة من الكائنات الحية في صورة غشاء حيوي على سطح الجسيمات. ولقد أظهر التنميط الجزئي أن المجتمعات المقترنة بالغشاء المخاطي القولوني تختلف عن تلك الموجودة في البراز، مع ذلك فإن طبيعة هذا الاختلاف بالضبط ما زالت تحتاج للدراسة. ولقد أظهرت دراسات معتمدة على الاستزراع لميكروبيوتا البراز أن اللاهوائيات الإجبارية تكون أكثر عدداً من اللاهوائيات الاختيارية بـ ١٠٠٠ ضعف - مع كون الأجناس السائدة هي *Bacteroides*، *Eubacterium* (والأجناس ذات الصلة)، *Bifidobacterium*، و *Clostridium*. مع ذلك فإن استخدام الطرق غير المعتمدة على الاستزراع قد أعطانا صورة مختلفة، حيث أحدثت ثورة في فهمنا للمجتمعات الميكروبية المتواجدة في القولون. وقد كشفت دراسات استخدمت هذه التقنيات أن الكائنات الحية السائدة في البراز هي أعضاء من *Firmicutes* (بشكل رئيس مجموعة *Eub. rectal*-*Cl. coccoides* و *Cl. leptum*) و - إلى مدى أقل - *Bacteroidetes*. ومجموعات أخرى تتواجد بنسب كبيرة تشمل *Bifidobacterium spp.* وأعضاء من مجموعة *Atopobium*. وكل من دراسات معتمدة وغير معتمدة على الاستزراع لميكروبيوتا الغشاء المخاطي الشرجي، قد أوضحت أن الكائنات الحية السائدة هي أعضاء من *Bacteroidetes*.

## المراجع

## 9.6 SOURCES OF DATA USED TO COMPILE FIGURES

- 1 Pajecki, D., Zilberstein, B., dos Santos, M.A., Ubriaco, J.A., Quintanilha, A.G., Ceconello, I. and Gama-Rodrigues, J. (2002) *J Gastrointest Surg* 6, 723-9.
- 2 Pei, Z., Bini, E.J., Yang, L., Zhou, M., Francois, F. and Blaser, M.J. (2004) *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 4250-5.
- 3 Adamsson, I., Nord, C.E., Lundquist, P., Sjostedt, S. and Edlund, C. (1999) *J Antimicrob Chemother* 44, 629-40.
- 4 Stark, C.A., Adamsson, I., Edlund, C., Sjostedt, S., Seensalu, R., Wikstrom, B. and Nord, C.E. (1996) *J Antimicrob Chemother* 38, 927-39.
- 5 Santos, I.S., Boccio, J., Santos, A.S., Valle, N.C., Halal, C.S., Bachilli, M.C. and Lopes, R.D. (2005) *BMC Public Health* 5, 118.
- 6 Shimatani, T., Inoue, M., Iwamoto, K., Hyogo, H., Yokozaki, M., Sacki, T., Tazuma, S. and Horikawa, Y. (2005) *J Gastroenterol Hepatol* 20, 1352-7.
- 7 Sung, K.C., Rhee, E.J., Ryu, S.H. and Beck, S.H. (2005) *Int J Cardiol* 102, 411-17.
- 8 Robertson, M.S., Cade, J.F., Savoia, H.F. and Clancy, R.L. (2003) *Intern Med J* 33, 163-7.
- 9 Sporea, I., Popescu, A., van Blankenstein, M., Stirli, R., Pocsea, M. and Danila M. (2003) *Rom J Gastroenterol* 12, 15-18.
- 10 Robinson, L.G., Black, F.L., Lee, F.K., Sousa, A.O., Owens, M., Danielsson, D., Nahmias, A.J. and Gold, B.D. (2002) *J Infect Dis* 186, 1131-7.
- 11 Abasiyanik, M.F., Sander, E. and Salih, B.A. (2002) *Can J Gastroenterol* 16, 527-32.
- 12 Bakka, A.S. and Salih, B.A. (2002) *Diagn Microbiol Infect Dis* 43, 265-8.
- 13 Moayyedi, P., Axon, A.T., Feltbower, R., Duffett, S., Crocombe, W., Brauholtz, D., Richards, I.D., Dowell, A.C. and Forman, D. (2002) *Int J Epidemiol* 31, 624-31.
- 14 Monstein, H.J., Tiveljung, A., Kraft, C.H., Borch, K. and Jonasson, J. (2000) *J Med Microbiol* 49, 817-22.
- 15 Bik, E.M., Eckburg, P.B., Gill, S.R., Nelson, K.E., Purdom, E.A., Francois, F., Perez-Perez, G., Blaser, M.J. and Relman, D.A. (2006) *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 732-7.
- 16 Gorbach, S.L., Plaut, A.G., Nahas, L., Weinstein, L., Spanknebel, G. and Levitan, R. (1967) *Gastroenterology* 53, 856-67.
- 17 Skar, V., Skar, A.G. and Osnes, M. (1989) *Scand J Gastroenterol* 24, 649-56.
- 18 Justesen, T., Nielsen, O.H., Jacobsen, I.E., Lave, J. and Rasmussen, S.N. (1984) *Scand J Gastroenterol* 19, 279-82.
- 19 Sullivan, A., Tornblom, H., Lindberg, G., Hammarlund, B., Palmgren, A.C., Einarsson, C. and Nord, C.E. (2003) *Anaerobe* 9, 11-14.
- 20 Johansson, M.L., Molin, G., Jeppsson, B., Nobaek, S., Ahrne, S. and Bengmark, S. (1993) *Appl Environ Microbiol* 59, 15-20.
- 21 Bhat, P., Albert, M.J., Rajan, D., Ponniah, J., Mathan, V.I. and Baker, S.J. (1980) *J Med Microbiol* 13, 247-56.
- 22 Wang, M., Ahrne, S., Jeppsson, B. and Molin, G. (2005) *FEMS Microbiol Ecol* 54, 219-31.
- 23 Hayashi, H., Takahashi, R., Nishi, T., Sakamoto, M. and Benno, Y. (2005) *J Med Microbiol* 54, 1093-101.
- 24 Berghouse, L., Hori, S., Hill, M., Hudson, M., Lennard-Jones, J.E. and Rogers, E. (1984) *Gut* 25, 1071-7.
- 25 Fernandez, F., Kennedy, H., Hill, M. and Truelove, S. (1985) *Microbiologie Aliments Nutrition* 47, 3.
- 26 Wang, X., Heazlewood, S.P., Krause, D.O. and Florin, T.H. (2003) *J Appl Microbiol* 95, 508-20.
- 27 Kleessen, B., Kroesen, A.J., Buhr, H.J. and Blaut, M. (2002) *Scand J Gastroenterol* 37, 1034-41.
- 28 Eckburg, P.B., Bik, E.M., Bernstein, C.N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S.R., Nelson, K.E. and Relman, D.A. (2005) *Science* 308, 1635-8.
- 29 Marteau, P., Pochart, P., Dore, J., Bera-Maillet, C., Bernalier, A. and Corthier, G. (2001) *Appl Environ Microbiol* 67, 4939-42.
- 30 Bentley, D.W., Nichols, R.L., Condon, R.E. and Gorbach, S.L. (1972) *J Lab Clin Med* 79, 421-9.
- 31 Croucher, S.C., Houston, A.P., Bayliss, C.E. and Turner, R.J. (1983) *Appl Environ Microbiol* 45, 1025-33.
- 32 Langlands, S.J., Hopkins, M.J., Coleman, N. and Cummings, J.H. (2004) *Gut* 53, 1610-16.
- 33 Matto, J., Maunukela, L., Kajander, K., Palva, A., Korpela, R., Kassinen, A. and Saarela, M. (2005) *FEMS Immunol Med Microbiol* 43, 213-22.
- 34 Yamano, T., Iino, H., Takada, M., Blum, S., Rochat, F. and Fukushima, Y. (2006) *Br J Nutr* 95, 303-12.
- 35 Watanabe, S., Narisawa, Y., Arase, S., Okamatsu, H., Ikenaga, T., Tajiri, Y. and Kumemura, M.J. (2003) *Allergy Clin Immunol* 111, 587-91.
- 36 Delgado, S., Ruas-Madiedo, P., Suarez, A. and Mayo, B. (2006) *Dig Dis Sci* 51, 737-43.
- 37 Tannock, G.W., Munro, K., Harmsen, H.J., Welling, G.W., Smart, J. and Gopal, P.K. (2000) *Appl Environ Microbiol* 66, 2578-88.
- 38 Si, J.M., Yu, Y.C., Fan, Y.J. and Chen, S.J. (2004) *World J Gastroenterol* 10, 1802-5.
- 39 Finegold, S.M., Ingram-Drake, L., Gee, R., Reinhardt, J., Edelstein, M.A.C., Macdonald, K. and Wexler, H. (1987)

- Antimicrob Agents Chemother* 31, 443–6.
- 40 Wilson, M. (2005) The gastrointestinal tract and its indigenous microbiota. In: *Microbial Inhabitants of Humans: Their Ecology and Role in Health and Disease*. Cambridge University Press, Cambridge, UK, pp. 665–836.
  - 41 Finegold, S.M., Sutter, V.L., Boyle, J.D. and Shimada, K. (1970) *J Infect Dis* 122, 376–81.
  - 42 Woodmansey, E.J., McMurdo, M.E., Macfarlane, G.T. and Macfarlane, S. (2004) *Appl Environ Microbiol* 70, 6113–22.
  - 43 Hopkins, M.J. and Macfarlane, G.T. (2002) *J Med Microbiol* 51, 448–54.
  - 44 Chen, H.L., Cheng, H.C., Liu, Y.J., Liu, S.Y. and Wu, W.T. (2006) *Nutrition* 22, 1112–19.
  - 45 Brown, A.C., Shovic, A., Ibrahim, S.A., Holck, P. and Huang, A. (2005) *Altern Ther Health Med* 11, 58–64.
  - 46 Robinson, R.R., Feirtag, J. and Slavin, J.L. (2001) *J Am Coll Nutr* 20, 279–85.
  - 47 Goossens, D., Jonkers, D., Russel, M., Stobberingh, E., Van Den Bogaard, A. and Stockbrugger, R. (2003) *Aliment Pharmacol Ther* 18, 495–505.
  - 48 Lay, C., Rigottier-Gois, L., Holmstrom, K., Rajilic, M., Vaughan, E.E., de Vos, W.M., Collins, M.D., Thiel, R., Namsolleck, P., Blaut, M. and Dore, J. (2005) *Appl Environ Microbiol* 71, 4153–5.
  - 49 Stebbings, S., Munro, K., Simon, M.A., Tannock, G., Highton, J., Harmsen, H., Welling, G., Seksik, P., Dore, J., Grame, G. and Tilsala-Timisjarvi, A. (2002) *Rheumatology (Oxford)* 41, 1395–401.
  - 50 Maukonen, J., Satokari, R., Matto, J., Soderlund, H., Mattila-Sandholm, T. and Saarela, M. (2006) *J Med Microbiol* 55, 625–33.
  - 51 Sghir, A., Gramet, G., Suau, A., Rochet, V., Pochart, P. and Dore, J. (2000) *Appl Environ Microbiol* 66, 2263–6.
  - 52 Clavel, T., Henderson, G., Alpert, C.A., Philippe, C., Rigottier-Gois, L., Dore, J. and Blaut, M. (2005) *Appl Environ Microbiol* 71, 6077–85.
  - 53 Gostner, A., Blaut, M., Schaller, V., Kozianowski, G., Theis, S., Klingenberg, M., Dombrowski, Y., Martin, D., Ehrhardt, S., Taras, D., Schwieritz, A., Kleessen, B., Luhrs, H., Schaubert, J., Dorbath, D., Menzel, T. and Scheppach, W. (2006) *Br J Nutr* 95, 40–50.
  - 54 Franks, A.H., Harmsen, H.J., Raangs, G.C., Jansen, G.J., Schut, F. and Welling, G.W. (1998) *Appl Environ Microbiol* 64, 3336–45.
  - 55 Harmsen, H.J., Raangs, G.C., He, T., Degener, J.E. and Welling, G.W. (2002) *Appl Environ Microbiol* 68, 2982–90.
  - 56 Garrido, D., Suau, A., Pochart, P., Cruchet, S. and Gotteland, M. (2005) *FEMS Microbiol Lett* 248, 249–56.
  - 57 Delgado, S., Suarez, A. and Mayo, B. (2006) *Dig Dis Sci* 51, 744–51.
  - 58 Hayashi, H., Sakamoto, M. and Benno, Y. (2002) *Microbiol Immunol* 46, 535.
  - 59 Suau, A., Bonnet, R., Sutren, M., Godon, J.J., Gibson, G.R., Collins, M.D. and Dore J. (1999) *Appl Environ Microbiol* 65, 4799–807.
  - 60 Lucke, K., Miehke, S., Jacobs, E. and Schuppler, M. (2006) *J Med Microbiol* 55, 617–24.
  - 61 Prindiville, T., Cantrell, M. and Wilson, K.H. (2004) *Inflamm Bowel Dis* 10, 824–33.
  - 62 Hold, G.L., Pryde, S.E., Russell, V.J., Furrrie, E. and Flint, H.J. (2002) *FEMS Microbiol Ecol* 39, 33–9.
  - 63 Swidsinski, A., Ladhoff, A., Pernthaler, A., Swidsinski, S., Loening-Baucke, V., Ortner, M., Weber, J., Hollmann, U., Schreiber, S., Dietel, M. and Lochs, H. (2002) *Gastroenterology* 122, 44–54.
  - 64 Poxton, I.R., Brown, R., Sawyerr, A. and Ferguson, A. (1997) *Clin Infect Dis* 25 (Suppl 2), S111–13.
  - 65 Turnbaugh, P.J., Ley, R.E., Mahowald, M.A., Magrini, V., Mardis, E.R. and Gordon, J.I. (2006) *Nature* 444, 1027–31.
  - 66 Macfarlane, S., Furrrie, E., Cummings, J.H. and Macfarlane, G.T. (2004) *Clin Infect Dis* 38, 1690–9.
  - 67 Poxton, I.R., Brown, R., Sawyerr, A. and Ferguson, A. (1997) *J Med Microbiol* 46, 85–91.
  - 68 Parthmakanthan, S., Thornley, J.P. and Hawkey, C.J. (1999) *Microb Ecol Health Dis* 11, 169–74.
  - 69 Matsuda, H., Fujiyama, Y., Andoh, A., Ushijima, T., Kajinami, T. and Bamba, T. (2000) *J Gastroenterol Hepatol* 15, 61–68.
  - 70 Macfarlane, S., Furrrie, E., Macfarlane, G.T. and Dillon, J.F. (2007) *Clin Infect Dis* 45, 29–38.
  - 71 Gill, S.R., Pop, M., DeBoy, R.T., Eckburg, P.B., Turnbaugh, P.J., Samuel, B.S., Gordon, J.I., Relman, D.A., Fraser-Liggett, C.M. and Nelson, K.E. (2006) *Science* 312, 1355–9.

## 9.7 FURTHER READING

### 9.7.1 Books

- Fuller, R. and Perdigon, G. (eds) (2003) *Gut Flora, Nutrition, Immunity and Health*. Blackwell Publishing, Oxford, UK.
- Gibson, G.R. and Macfarlane, G.T. (eds) (1995) *Human Colonic Bacteria: Role in Nutrition, Physiology and Pathology*. CRC Press, Boca Raton, Florida, USA.
- Gibson, G.R. and Roberfroid, M.B. (eds) (1999) *Colonic Microbiota, Nutrition and Health*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands.
- Mackie, R.I., White, B.A. and Isaacson, R.E. (eds) (1997) *Gastrointestinal Microbiology: Volume 2. Gastrointestinal Microbes and Host Interactions*. Chapman and Hall, New York, New York, USA.
- Ouwehand, A.C. and Vaughan, E.E. (eds) (2006) *Gastrointestinal Microbiology*. Taylor & Francis, New York, New York, USA.
- Rowland, I.R. (ed.) (1997) *Role of the Gut Flora in Toxicity and Cancer*. Academic Press, London, UK.

### 9.7.2 Reviews and papers

- Abell, G.C.J. and McOrist, A.L. (2007) Assessment of the diversity and stability of faecal bacteria from healthy adults using molecular methods. *Microb Ecol Health Dis* 19, 229–40.
- Abreu, M.T., Fukata, M. and Arditi, M. (2005) TLR signaling in the gut in health and disease. *J Immunol* 174, 4453–60.
- Alvaro, E., Andrieux, C., Rouhet, V., Rigottier-Gois, L., Laperceq, P., Sutren, M., Galan, P., Duval, Y., Juste, C. and Dore, J. (2007) Composition and metabolism of the intestinal microbiota in consumers and non-consumers of yogurt. *Br J Nutr* 97, 126–33.
- Andoh, A., Sakata, S., Koizumi, Y., Mitsuyama, K., Fujiyama, Y. and Benno, Y. (2007) Terminal restriction fragment length polymorphism analysis of the diversity of fecal microbiota in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 13, 955–62.
- Andrieux, C., Membre, J.M., Cayuela, C. and Antoine, J.M. (2002) Metabolic characteristics of the faecal microflora in humans from three age groups. *Scandinavian J Gastroenterol* 37, 792–8.
- Belenguer, A., Duncan, S.H., Calder, A.G., Holtrop, G., Louis, P., Lobley, G.E. and Flint, H.J. (2006) Two routes of metabolic cross-feeding between *Bifidobacterium adolescentis* and butyrate-producing anaerobes from the human gut. *Appl Environ Microbiol* 72, 3593–9.
- Ben-Amor, K., Heilig, H., Smidt, H., Vaughan, E.E., Abee, T. and de Vos, W.M. (2005) Genetic diversity of viable, injured, and dead fecal bacteria assessed by fluorescence-activated cell sorting and 16S rRNA gene analysis. *Appl Environ Microbiol* 71, 4679–89.
- Ben-Neriah, Y. and Schmidt-Supprian, M. (2007) Epithelial NF-kappaB maintains host gut microflora homeostasis. *Nat Immunol* 8, 479–81.
- Bik, E.M., Eckburg, P.B., Gill, S.R., Nelson, K.E., Purdom, E.A., Francois, F., Perez-Perez, G., Blaser, M.J. and Relman, D.A. (2006) Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 732–7.
- Blaser, M.J. and Atherton, J.C. (2004) *Helicobacter pylori* persistence: Biology and disease. *J Clin Invest* 113, 321–33.
- Blaut, M. and Clavel, T. (2007) Metabolic diversity of the intestinal microbiota: Implications for health and disease. *J Nutr* 137, 751S–5S.
- Blaut, M., Collins, M.D., Welling, G.W., Dore, J., van Loo, J. and de Vos, W. (2002) Molecular biological methods for studying the gut microbiota: The EU human gut flora project. *Br J Nutr* 87 (Suppl 2), S203–11.
- Booijink, C.C.G.M., Zoetendal, E.G., Kleerebezem, M. and de Vos, W.M. (2007) Microbial communities in the human small intestine: Coupling diversity to metagenomics. *Fut Microbiol* 2, 285–95.
- Carey, C.M., Kirk, J.L., Ojha, S. and Kostrzynska, M. (2007) Current and future uses of real-time polymerase chain reaction and microarrays in the study of intestinal microbiota, and probiotic use and effectiveness. *Can J Microbiol* 53, 537–50.
- Cash, H.L., Whitham, C.V., Behrendt, C.L. and Hooper, L.V. (2006) Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science* 313, 1126–30.
- Chen, H.L., Cheng, H.C., Liu, Y.J., Liu, S.Y. and Wu, W.T. (2006) Konjac acts as a natural laxative by increasing stool bulk and improving colonic ecology in healthy adults. *Nutrition* 22, 1112–19.
- Clavel, T. and Haller, D. (2007) Molecular interactions between bacteria, the epithelium, and the mucosal immune system in the intestinal tract: implications for chronic inflammation. *Curr Issues Intest Microbiol* 8, 25–43.
- Collier-Hyams, L.S. and Neish, A.S. (2005) Innate immune relationship between commensal flora and the mammalian intestinal epithelium. *Cell Mol Life Sci* 62, 1339–48.
- Comstock, L.E. and Coyne, M.J. (2003) *Bacteroides thetaotaomicronn*: A dynamic, niche-adapted human symbiont. *Bioessays* 25, 926–9.
- Cummings, J.H. (1998) Dietary carbohydrates and the colonic microflora. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1, 409–14.
- Dann, S.M. and Eckmann, L. (2007) Innate immune defenses in the intestinal tract. *Curr Opin Gastroenterol* 23, 115–20.
- de Graaf, A.A. and Venema, K. (2007) Gaining insight into microbial physiology in the large intestine: A special role for stable isotopes. *Adv Microb Physiol* 53, 73–314.
- Delgado, S., Suarez, A. and Mayo, B. (2006) Identification of dominant bacteria in feces and colonic mucosa from healthy Spanish adults by culturing and by 16S rDNA sequence analysis. *Dig Dis Sci* 51, 744–51.
- Donskey, C.J., Hujer, A.M., Das, S.M., Pultz, N.J., Bonomo, R.A. and Rice, L.B. (2003) Use of denaturing gradient gel electrophoresis for analysis of the stool microbiota of hospitalized patients. *J Microbiol Methods* 54, 249–56.
- Duncan, S.H., Louis, P. and Flint, H.J. (2007) Cultivable bacterial diversity from the human colon. *Lett Appl Microbiol* 44, 343–50.
- Eckburg, P.B., Bik, E.M., Bernstein, C.N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S.R., Nelson, K.E. and Relman, D.A. (2005) *Science* 308, 1635–8.
- Edwards, C.A. and Parrett, A.M. (2002) Intestinal flora during the first months of life: New perspectives. *Br J Nutr* 88 (Suppl 1), S11–18.
- Egert, M., de Graaf, A.A., Smidt, H., de Vos, W.M. and Venema, K. (2006) Beyond diversity: Functional microbiomics of the human colon. *Trends Microbiol* 14, 86–91.
- Flint, H.J., Duncan, S.H., Scott K.P. and Louis, P. (2007) Interactions and competition within the microbial community of the human colon: Links between diet and health. *Environ Microbiol* 9, 1101–11.
- Fukata, M. and Abreu, M.T. (2007) TLR4 signalling in the intestine in health and disease. *Biochem Soc Trans* 35, 1473–8.
- Furrie, E. (2006) A molecular revolution in the study of intestinal microflora. *Gut* 55, 141–3.
- Furrie, E., Macfarlane, S., Thomson, G. and Macfarlane, G.T. (2005) Toll-like receptors-2, -3 and -4 expression patterns on human colon and their regulation by mucosal-associated bacteria. *Immunology* 115, 565–74.

- Gill, S.R., Pop, M., DeBoy, R.T., Eckburg, P.B., Turnbaugh, P.J., Samuel, B.S., Gordon, J.I., Relman, D.A., Fraser-Liggett, C.M. and Nelson, K.E. (2006) Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 312, 1355–9.
- Gilmore, M.S. and Ferretti, J.F. (2003) The thin line between gut commensal and pathogen. *Science* 299, 1999–2002.
- Go, M.G. (2002) Natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 16 (Suppl 1), 3–15.
- Gostner, A., Blaut, M., Schaffler, V., Kozianowski, G., Theis, S., Taras, D., Schwiertz, A., Kleessen, B., Luhrs, H., Schaubert, J., Dorbath, D., Menzel, T. and Scheppach, W. (2006) Effect of isomalt consumption on faecal microflora and colonic metabolism in healthy volunteers. *Br J Nutr* 95, 40–50.
- Guarner, F. (2006) Enteric flora in health and disease. *Digestion* 73 (Suppl 1), 1–8.
- Guarner, F. and Malagelada, J.R. (2003) Gut flora in health and disease. *Lancet* 361, 512–19.
- Gunn, J.S. (2000) Mechanisms of bacterial resistance and response to bile. *Microbes Infect* 2, 907–13.
- Hayashi, H., Sakamoto, M. and Benno, Y. (2002) Phylogenetic analysis of the human gut microbiota using 16S rDNA clone libraries and strictly anaerobic culture-based methods. *Microbiol Immunol* 46, 535–48.
- Hayashi, H., Takahashi, R., Nishi, T., Sakamoto, M. and Benno, Y. (2005) Molecular analysis of jejunal, ileal, caecal and recto-sigmoidal human colonic microbiota using 16S rRNA gene libraries and terminal restriction fragment length polymorphism. *J Med Microbiol* 54, 1093–101.
- Hebuterne, X. (2003) Gut changes attributed to ageing: Effects on intestinal microflora. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6, 49–54.
- Heller, P. and Duchmann, R. (2003) Intestinal flora and mucosal immune responses. *Int J Med Microbiol* 293, 77–86.
- Hill, M.J. (1998) Composition and control of ileal contents. *Eur J Cancer Prev* 7 (Suppl 2), S75–8.
- Hopkins, M.J., Sharp, R. and Macfarlane, G.T. (2002) Variation in human intestinal microbiota with age. *Dig Liv Dis* 34 (Suppl 2), S12–18.
- Huijsdens, X.W., Linskens, R.K., Mak, M., Meuwissen, S.G.M., Vandenbroucke-Grauls, C.M.J.E. and Savelkoul, P.H.M. (2002) Quantification of bacteria adherent to gastrointestinal mucosa by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 40, 4423–7.
- Kassinen, A., Krogius-Kurikka, L., Makivuokko, H., Rinttilä, T., Paulin, L., Corander, J., Malinen, E., Apajalahti, J. and Palva, A. (2007) The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 133, 24–33.
- Kato, S., Fujimura, S., Kimura, K., Nishio, T., Hamada, S., Minoura, T. and Oda, M. (2006) Non-*Helicobacter* bacterial flora rarely develops in the gastric mucosal layer of children. *Dig Dis Sci* 51, 641–6.
- Kawakubo, M., Ito, Y., Okimura, Y., Kobayashi, M., Sakura, K., Kasama, S., Fukuda, M.N., Fukuda, M., Katsuyama, T. and Nakayama, J. (2004) Natural antibiotic function of a human gastric mucin against *Helicobacter pylori* infection. *Science* 305, 1003–6.
- Kelly, D., Conway, S. and Aminov, R. (2005) Commensal gut bacteria: Mechanisms of immune modulation. *Trends Immunol* 26, 326–33.
- Kivi, M. and Tindberg, Y. (2006) *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: A family affair? *Scand J Infect Dis* 38, 407–17.
- Klijn, A., Mercenier, A. and Arigoni, F. (2005) Lessons from the genomes of bifidobacteria. *FEMS Microbiol Rev* 29, 491–9.
- Kusters, J.G., van Vliet, A.H. and Kuipers, B.J. (2006) Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 19, 449–90.
- Langlands, S.J., Hopkins, M.J., Coleman, N. and Cummings, J.H. (2004) Prebiotic carbohydrates modify the mucosa associated microflora of the human large bowel. *Gut* 53, 1610–16.
- Lay, C., Rigottier-Gois, L., Holmstrom, K., Rajilic, M., Vaughan, E.E., de Vos, W.M., Collins, M.D., Thiel, R., Namsolleck, P., Blaut, M. and Dore, J. (2005) Colonic microbiota signatures across five northern European countries. *Appl Environ Microbiol* 71, 4153–5.
- Lepage, P., Seksik, P., Sutren, M., de la Cochetière, M.F., Jian, R., Marteau, P. and Doré, J. (2005) Biodiversity of the mucosa-associated microbiota is stable along the distal digestive tract in healthy individuals and patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 11, 473–80.
- Li, F., Hullar, M.A. and Lampe, J.W. (2007) Optimization of terminal restriction fragment polymorphism (TRFLP) analysis of human gut microbiota. *J Microbiol Methods* 68, 303–11.
- Lievín-Le Moal, V. and Servin, A.L. (2006) The front line of enteric host defense against unwelcome intrusion of harmful microorganisms: Mucins, antimicrobial peptides, and microbiota. *Clin Microbiol Rev* 19, 315–37.
- Lotz, M., Menard, S. and Hornef, M. (2007) Innate immune recognition on the intestinal mucosa. *Int J Med Microbiol* 297, 379–92.
- Louis, P., Scott, K.P., Duncan, S.H. and Flint, H.J. (2007) Understanding the effects of diet on bacterial metabolism in the large intestine. *J Appl Microbiol* 102, 1197–208.
- Lu, L. and Walker, W.A. (2001) Pathologic and physiologic interactions of bacteria with the gastrointestinal epithelium. *Am J Clin Nutr* 73, 1124S–30S.
- Lucke, K., Miehke, S., Jacobs, E. and Schuppler, M. (2006) Prevalence of *Bacteroides* and *Prevotella* spp. in ulcerative colitis. *J Med Microbiol* 55, 617–24.
- Macfarlane, G.T. and Macfarlane, S. (1997) Human colonic microbiota: Ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria. *Scand J Gastroenterol Supplement* 222, 3–9.
- Macfarlane, S., Furric, E., Cummings, J.H. and Macfarlane, G.T. (2004) Chemotaxonomic analysis of bacterial populations colonizing the rectal mucosa in patients with ulcerative colitis. *Clin Infect Dis* 38, 1690–9.
- Macfarlane, S., Furric, E., Macfarlane, G.T. and Dillon, J.F. (2007) Microbial colonization of the upper gastrointestinal tract in patients with Barrett's esophagus. *Clin Infect Dis* 45, 29–38.

- Macpherson, A.J. and Slack, E. (2007) The functional interactions of commensal bacteria with intestinal secretory IgA. *Curr Opin Gastroenterol* 23, 673–8.
- Macpherson, A.J., Hapfelmeier, S. and McCoy, K.D. (2007) The armed truce between the intestinal microflora and host mucosal immunity. *Semin Immunol* 19, 57–8.
- Magalhaes, J.G., Tattoli, I. and Girardin, S.B. (2007) The intestinal epithelial barrier: How to distinguish between the microbial flora and pathogens. *Semin Immunol* 19, 106–15.
- Manichanh, C., Rigottier-Gois, L., Bonnaud, E., Gloux, K., Pelletier, E., Frangeul, L., Nalin, R., Jarrin, C., Chardon, P., Marteau, P., Roca, J. and Dore, J. (2006) Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 55, 205–11.
- Marchesi, J. and Shanahan, F. (2007) The normal intestinal microbiota. *Curr Opin Infect Dis* 20, 508–13.
- Marteau, P., Pochart, P., Dore, J., Bera-Maillet, C., Bernalier, A. and Corthier, G. (2001) Comparative study of bacterial groups within the human cecal and fecal microbiota. *Appl Environ Microbiol* 67, 4939–42.
- Maukonen, J., Satokari, R., Matto, J., Soderlund, H., Mattila-Sandholm, T. and Saarela, M. (2006) Prevalence and temporal stability of selected clostridial groups in irritable bowel syndrome in relation to predominant faecal bacteria. *J Med Microbiol* 55, 625–33.
- McCole, D.F. and Barrett, K.E. (2007) Varied role of the gut epithelium in mucosal homeostasis. *Curr Opin Gastroenterol* 23, 647–54.
- Michelsen, K.S. and Arditi, M. (2007) Toll-like receptors and innate immunity in gut homeostasis and pathology. *Curr Opin Hematol* 14, 48–54.
- Moal, V.L.L. and Servin, A.L. (2006) The front line of enteric host defense against unwelcome intrusion of harmful microorganisms: Mucins, antimicrobial peptides, and microbiota. *Clin Microbiol Rev* 19, 315–37.
- Monstein, H.-J., Tiveljung, A., Kraft, C.H., Borch, K. and Jonasson, J. (2000) Profiling of bacterial flora in gastric biopsies from patients with *Helicobacter pylori*-associated gastritis and histologically normal control individuals by temperature gradient gel electrophoresis and 16S rDNA sequence analysis. *J Med Microbiol* 49, 817–22.
- Mountzouris, K.C., McCartney, A.L. and Gibson, G.R. (2002) Intestinal microflora of human infants and current trends for its nutritional modulation. *Br J Nutr* 87, 405–20.
- Mueller, S., Saunier, K., Hanisch, C., Norin, E., Alm, L., Midtved, T., Cresci, A., Silvi, S., Orpianesi, C., Verdenelli, M.C., Clavel, T., Koebnick, C., Zunft, H.J.-F., Doré, J. and Blaut, M. (2006) Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: A cross-sectional study. *Appl Environ Microbiol* 72, 1027–33.
- Niess, J.H. and Reinecker, H.C. (2006) Dendritic cells in the recognition of intestinal microbiota. *Cell Microbiol* 4, 558–64.
- O'Hara, A.M. and Shanahan, F. (2006) The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Reports* 7, 688–93.
- O'Hara, A.M. and Shanahan, F. (2007) Gut microbiota: Mining for therapeutic potential. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5, 274–84.
- Pei, Z., Bini, E.J., Yang, L., Zhou, M., Francois, F. and Blaser, M.J. (2004) Bacterial biota in the human distal esophagus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 4250–5.
- Peterson, D.A., McNulty, N.P., Guruge, J.L. and Gordon, J.I. (2007) IgA response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis. *Cell Host Microbe* 2, 328–39.
- Probert, H.M. and Gibson, G.R. (2002) Bacterial biofilms in the human gastrointestinal tract. *Curr Issues Intest Microbiol* 3, 23–27.
- Pryde, S.E., Duncan, S.H., Hold, G.L., Stewart, C.S. and Flint, H.J. (2002) The microbiology of butyrate formation in the human colon. *FEMS Microbiol Letters* 217, 133–9.
- Ramakrishna, B.S. (2007) The normal bacterial flora of the human intestine and its regulation. *J Clin Gastroenterol* 41 (Suppl 1), S2–6.
- Rath, H.C. (2003) The role of endogenous bacterial flora: Bystander or the necessary prerequisite? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 15, 615–20.
- Sahzran, N.H., Underwood, M.A. and Bevins, C.L. (2007) Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: A hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. *Semin Immunol* 19, 70–83.
- Samuel, B.S., Hansen, E.E., Manchester, J.K., Coutinho, P.M., Henriksat, B., Fulton, R., Latreille, P., Kim, K., Wilson, R.K. and Gordon, J.I. (2007) Genomic and metabolic adaptations of *Methanobrevibacter smithii* to the human gut. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 10643–8.
- Savage, D.C. (1977) Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Ann Rev Med* 31, 107–33.
- Sears, C.L. (2005) A dynamic partnership: Celebrating our gut flora. *Anaerobe* 11, 247–51.
- Sghir, A., Gramet, G., Suau, A., Rochet, V., Pochart, P. and Dore, J. (2000) Quantification of bacterial groups within human fecal flora by oligonucleotide probe hybridization. *Appl Environ Microbiol* 66, 2263–6.
- Stewart, J.A., Chadwick, V.S. and Murray, A. (2005) Investigations into the influence of host genetics on the predominant eubacteria in the faecal microflora of children. *J Med Microbiol* 54, 1239–42.
- Swidsinski, A., Sydora, B.C., Doerffel, Y., Loening-Baucke, V., Vaneecboutte, M., Lupicki, M., Scholze, J., Lochs, H. and Dieleman, L.A. (2007) Viscosity gradient within the mucus layer determines the mucosal barrier function and the spatial organization of the intestinal microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 13, 963–70.
- Swift, S., Vaughan, B.E. and de Vos, W.M. (2000) Quorum sensing within the gut ecosystem. *Microb Ecol Health Dis* 12 (Suppl 2), 81–92.
- Tannock, G.W. (2000) The intestinal microflora: Potentially fertile ground for microbial physiologists. *Adv Microb Physiol* 42, 25–46.
- Tannock, G.W. (2002) The bifidobacterial and *Lactobacillus* microflora of humans. *Clin Rev Allergy Immunol* 22, 231–53.
- Tannock, G.W. (2007) What immunologists should know about bacterial communities of the human bowel. *Semin Immunol* 19, 94–105.

- Thompson-Chagoyan, O.C., Maldonado, J. and Gil, A. (2007) Colonization and impact of disease and other factors on intestinal microbiota. *Dig Dis Sci* 52, 2069–77.
- Tuohy, K.M., Pinart-Gilberga, M., Jones, M., Hoyles, L., McCartney, A.L. and Gibson, G.R. (2007) Survivability of a probiotic *Lactobacillus casei* in the gastrointestinal tract of healthy human volunteers and its impact on the faecal microflora. *J Appl Microbiol* 102, 1026–32.
- Turnbaugh, P.J., Ley, R.E., Mahowald, M.A., Magrini, V., Mardis, E.R. and Gordon, J.I. (2006) An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444, 1027–31.
- Vaughan, E.E., Heilig, H.G.H.J., Ben-Amor, K. and de Vos, W.M. (2005) Diversity, vitality and activities of intestinal lactic acid bacteria and bifidobacteria assessed by molecular approaches. *FEMS Microbiol Rev* 29, 477–90.
- Wang, M., Ahrne, S., Jeppsson, B. and Molin, G. (2005) Comparison of bacterial diversity along the human intestinal tract by direct cloning and sequencing of 16S rRNA genes. *FEMS Microbiol Ecol* 54, 219–31.
- Wang, X., Heazlewood, S.P., Krause, D.O. and Florin, T.H. (2003) Molecular characterization of the microbial species that colonize human ileal and colonic mucosa by using 16S rDNA sequence analysis. *J Appl Microbiol* 95, 508–20.
- Wehkamp, J., Chu, H., Shen, B., Feathers, R.W., Kays, R.J., Lee, S.K. and Bevins, C.L. (2006) Paneth cell antimicrobial peptides: Topographical distribution and quantification in human gastrointestinal tissues. *FEBS Lett* 580, 5344–50.
- Winkler, P., Ghadimi, D., Schrezenmeir, J. and Kraehenbuhl, J.P. (2007) Molecular and cellular basis of microflora-host interactions. *J Nutr* 137, 756S–72S.
- Woodmansey, E.J. (2007) Intestinal bacteria and ageing. *J Appl Microbiol* 102, 1178–86.
- Xu, J., Chiang, H.C., Bjursell, M.K. and Gordon, J.I. (2004) Message from a human gut symbiont: Sensitivity is a prerequisite for sharing. *Trends Microbiol* 12, 21–8.
- Xu, J., Mahowald, M.A., Ley, R.E., Lozupone, C.A., Hamady, M., Martens, E.C. et al. (2007) Evolution of symbiotic bacteria in the distal human intestine. *PLoS Biol* 5, e156
- Zilberstein, B., Quintanilha, A.G., Santos, M.A., Pajek, D., Moura, E.G., Alves, P.R., Maluf Filho, F., de Souza, J.A. and Gama-Rodrigues, J. (2007) Digestive tract microbiota in healthy volunteers. *Clinics* 62, 47–54.
- Zocco, M.A., Ainora, M.E., Gasbarrini, G. and Gasbarrini, A. (2007) *Bacteroides thetaiotaomicron* in the gut: Molecular aspects of their interaction. *Dig Liver Dis* 39, 707–12.
- Zoetendal, E.G., Collier, C.T., Koike, S., Mackie, R.I. and Gaskins, H.R. (2004) Molecular ecological analysis of the gastrointestinal microbiota: A review. *J Nutr* 134, 465–72.