

# 사람이나 동물에 감염되는 병원체들 간의 상호 협력

이 영 애

서울대학교

E-mail: 77yalee@hanmail.net

## 요약문

최근 코로나바이러스-19(SARS-CoV-2)에 의해 유발되어지는 감염 질환 COVID-19의 증상을 보면 가벼운 증상에서부터 열, 기침, 근육통이 나타나거나, 호흡 곤란 증상을 동반하는 호흡기 질환 및 사망에까지 이르게 하는 다양한 증상을 보이는 것으로 나타난다. 특히, 고연령군이나 기저 질환을 앓고 있는 환자들에서 코로나바이러스-19(SARS-CoV-2) 감염 후에 중증 질환으로 진행될 위험성이 증가하고 사망률 또한 높은 것으로 보여지고 있다. 이렇게 다양한 증상을 보이는 이유는 코로나바이러스-19(SARS-CoV-2)에 감염된 환자들의 면역 반응 감수성에 따른 차이로 보여진다. 현재까지의 임상 연구들을 기반으로 메타 분석(meta-analysis)을 실시한 최근 연구 결과는 세균성 동시 감염(co-infection)을 앓는 COVID-19 환자의 전체 비율이 유행성 인플루엔자(influenza)의 세균성 동시 감염(*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* 및 *Neisseria meningitidis*) 보다 빈도가 낮다는 것을 보여주고 있다. 이러한 임상 결과는 이차 세균 감염 또는 진균 감염이 COVID-19 환자들에서 주요한 역할을 한다는 가능성이 낮다는 것을 보여주고 있다. 하지만, COVID-19 유행병이 시작되었을 때 환자를 관찰한 중국의 초기 연구들이 대부분 포함되었으며 2차 감염에 대한 미생물학적 조사를 철저히 하지 않았을 가능성이 있기 때문에 더 많은 임상 및 기초 연구들을 기반으로 COVID-19의 세균성 동시 감염과 관련된 위험 요소, 유병률, 특성, 결과 및 원인 인자를 명확히 파악할 필요가 있다.

이 외의 호흡기 질환을 유발하는 병원성 미생물 및 소장이나 대장의 염증 질환을 유발하는 병원성 미생물들 간의 상호 작용이 중증 환자의 사례를 유발하는데 주요한 역할을 할 수 있다는 사실은 많은 임상 연구 및 기초 연구들에 의해 보고되어지고 있다. 이중 감염(dual infections), 예를 들면 바이러스와 박테리아의 동시 감염(co-infection) 등이 어떻게 서로 협력하여 병원체 단독으로 인한 것보다 더 심각한 질환을 일으킬 수 있는지에 관하여 고찰한 임상학적 연구, 병리학적 연구, 역학적 연구, 그리고 기초 연구들을 토대로 본 보고서에서는 병원체들 간의 상호 협력에 대해 기술하고자 한다.

**Key Words:** COVID-19, 호흡기 감염 질환, 미생물간의 상호 작용, 장내 미생물, 병원성 미생물

## 목 차

1. 서론
  - 1.1. 미생물과 미생물 간 상호 작용의 의미
  - 1.2. 서로 다른 미생물 간의 상호 작용의 유형
    - 1.2.1. 긍정적인 상호 작용(Positive interactions)
    - 1.2.2. 부정적 상호 작용(Negative interactions)
  - 1.3. 미생물간의 불균형이 우리에게 미치는 영향
2. 본론
  - 2.1. 호흡기 감염 질환에서 미생물 간의 상호 작용에 관한 임상 및 역학적 연구
  - 2.2. 호흡기 감염 질환에서 미생물 간의 상호 작용에 관한 기전 연구
    - 2.2.1. 숙주 면역 시스템 억제
    - 2.2.2. 미생물의 전파(Transmission) 및 전이(Invasion) 능력 향상
    - 2.2.3. 숙주 세포막에 미생물의 부착(Attachment) 및 감염(Infection) 능력 향상
  - 2.3. COVID-19 질환에서 미생물간의 상호 작용
  - 2.4. 장내 미생물 군집과 병원성 미생물 부정적 상호 작용(Negative interactions)
  - 2.5. 장내 미생물 군집과 병원성 미생물 긍정적 상호 작용(Positive interactions)
3. 결론
4. 참고문헌

## 1. 서론

### 1.1. 미생물과 미생물 간 상호 작용의 의미

박테리아(bacteria), 바이러스(viruses), 박테리오파지(bacteriophages) 및 곰팡이(fungi) 등으로 구성된 광범위한 미생물 집단은 우리 환경에 어디에나 존재하고 있으며 우리 삶의 다양한 측면에서 큰 영향을 미치고 있다. 보편적인 풍요로 인해 미생물은 불가피하게 상호 작용(interaction)하며, 복잡한 네트워크를 가진 공동체를 형성하여 평형 상태에서 생존할 수 있다. 한 서식지에서 서로 다른 미생물 종의 공존은 생태계 과정의 전제적 조건이 되는데, 생태계의 공동 거주를 촉진하기 위해 미생물 서로 간의 성장과 행동을 조절하는 메커니즘이 진화되어져 오고 있다. 서로 다른 미생물 간 각 개체군의 확립과 유지를 위해 중요한 것은 종 간의 의사소통이다.

미생물 상호 작용에는 같은 종 간의 상호 작용(interspecific interaction)과 다른 종 간의 상호 작용(intraspecific interaction)이 있다. 같은 종 간의 상호 작용(interspecific interaction)에는 세균(bacteria)과 세균 간의 의사소통, 바이러스(viruses)와 바이러스 간의 의사소통 등이 있고, 다른 종 간의 상호 작용(intraspecific interaction)의 경우에는 세균과 바이러스, 세균과 기생충(parasites),

바이러스와 기생충 간의 의사소통 등을 예로 들 수 있다. 미생물 종 내의 상호 작용(interspecific interaction)은 광범위 하게 연구 되어져 오고 있지만, 다른 미생물 종 간의 상호 작용(intraspecific interaction)의 기본이 되는 분자 메커니즘(mechanisms)에 대해서는 아직까지 자세하게 알려져 있지 않다. 하지만, 최근에 시퀀싱(sequencing), 질량 분석, 이미징(imaging)과 같은 다양한 분자 생물학적 분석 기법들의 발달로 미생물 군집을 식별 및 특성화 할 수 있고, 미생물 상호 작용의 복잡한 메커니즘을 이해하고 더 깊은 통찰력을 얻기 시작했다.

**1.2. 서로 다른 미생물 간의 상호 작용의 유형**

다양한 미생물들 사이의 상호 작용(interspecific interaction과 intraspecific interaction)에는 긍정적인 영향(symbiosis)과 부정적인 영향(antibiosis)이 모두 포함되어 진다. 긍정적 상호 작용은 상호 작용하는 미생물의 두 집단 모두 또는 둘 중 하나가 연관성 혜택을 받는 것이지만, 부정적 상호 작용은 하나 또는 두 집단 모두 해를 입는 것을 의미한다 [1, 2].

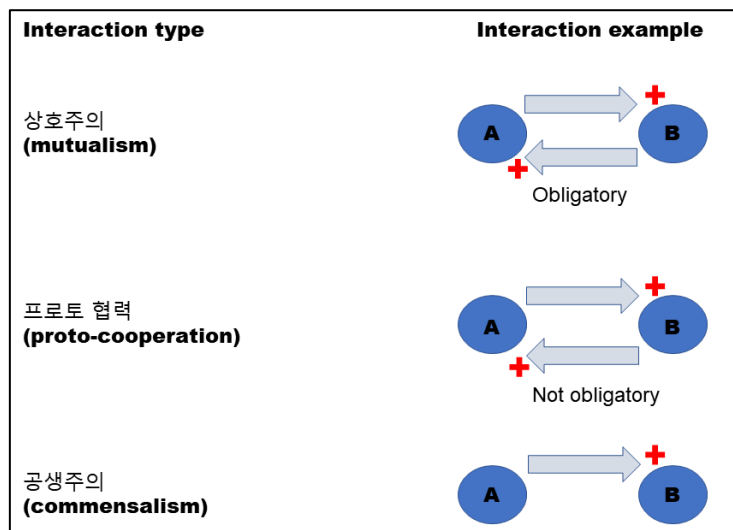
**1.2.1. 긍정적인 상호 작용(Positive interactions)**

한 서식지에서 존재하는 다른 미생물들 간의 상호 작용은 미생물 집단의 성공적인 확립(establishment)과 유지(maintenance)에 있어서 필수적인 것으로 보여진다. 상호 이익을 위해 긍정적인 관계를 구축하고 협력하는 유형을 의미하는데 상호주의(mutualism), 프로토 협력(proto-cooperation), 공생주의(commensalism) 등이 포함되어 진다.

이를 자세히 설명하자면, **상호주의(mutualism)**는 공생하는 관계를 의미하는데, 미생물 두 집단이 상호 이익을 위해 밀접하게 의지하며 함께 하는 유형이다.

**프로토 협력(proto-cooperation)**은 상호주의와 매우 유사하지만, 상호 작용 즉 두 종은 서로 의존하지 않으면서 얻을 수 있는 이익을 위해 협력하는 경우이다.

**공생주의(commensalism)**는 미생물 두 집단 간의 상호 작용으로 인해 하나의 유기체에만 일방적 방향으로 혜택을 받는 경우를 의미한다 [1] (**그림 1**).



**그림 1. 미생물 간 긍정적 상호 작용(positive interactions).**

1.2.2. 부정적 상호 작용 (Negative interactions)

미생물 두 집단 간의 상호 작용의 결과 하나의 유기체 집단이 생존과 식량 공급을 제공 받기 위해 다른 유기체 집단을 공격하거나 억제하는 것을 의미한다. 경쟁(competition), 기생(parasitism), 적대감(ammensalism), 포식(predation)과 같은 네 가지 유형이 이에 해당된다 (그림 2).

**경쟁(competition)**은 두 개의 다른 유기체가 동일한 자원을 두고 서로 경쟁하는 것을 의미한다 [1].

**기생(parasitism)**의 경우는 하나의 유기체가 밀접하게 다른 유기체 (숙주)에 의존하며 다른 유기체 (숙주)가 모은 영양분을 침범하며 살아가는 것을 의미한다. 바이러스(virus)는 숙주로서 박테리아(bacteria)를 공격하는 기생충에 해당되어 진다.

**적대감(ammensalism)**은 한 유기체가 다른 유기체의 성장을 억제하는 화학적 물질을 생성하는 것을 의미하는데, 한 집단은 영향을 받지 않거나, 혜택을 받는 반면, 다른 집단의 성장은 억제되는 것을 의미한다. 예를 들면, 피부 미생물은 피부의 병원성 박테리아의 성장을 막는 지방산을 생성하고, 페니실리움은 박테리아의 성장을 억제하는 물질로 작용하는 페니실린을 분비하는 곰팡이이다.

**포식(predation)**은 한 유기체가 다른 유기체를 삼키고 공격하는 유형인데, 브델로 비브리오(Bdellavibrio)는 다른 박테리아를 공격하는 포식자이다 [1].

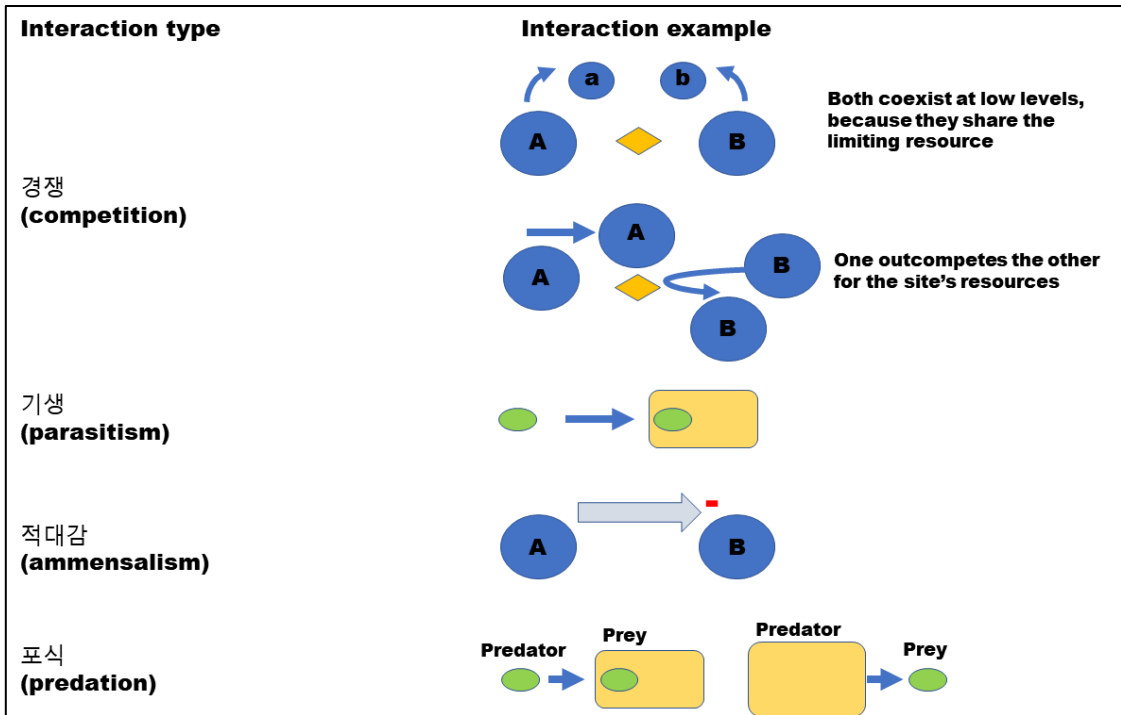


그림 2. 미생물 간 부정적 상호 작용(negative interactions).

### 1.3. 미생물간의 불균형이 우리에게 미치는 영향

다양한 미생물 군집은 조직과 혈액을 포함한 거의 모든 인체 부위에 존재 가능하며, 일시적 또는 만성적 형태로 거주할 수 있다. 염증 반응 과정에 있어서 숙주와 미생물 사이의 상호 작용은 많은 연구들을 통해 잘 알려져 있다. 미생물이 숙주의 면역 반응을 피하기 위해 단일 개체로 존재하기 보다는 다중 미생물 개체로 생존하며 [3], 일반적으로 스스로 형성한 고분자 매트릭스인 '생물막(biofilm)'이라 불리는 공동체 내에서 지속적으로 존재 할 수 있다 [4]. 수백 개의 서로 다른 미생물이 단일 세포막 내에 존재하는데, 독성이 더 강한 박테리아는 외부 침입으로부터 이 생물막(biofilm)을 보호하는 역할을 하는 반면, 폴리머 매트릭스 내부의 다른 종들은 그들의 커뮤니티를 위해 영양소를 얻는데 초점을 맞추어 중요한 역할을 하며 존재하고 있다 [5]. 따라서 이러한 생물막(biofilm)의 형성과 발달을 위해 미생물 집단의 유전자 발현은 생태계에 적합하도록 변화되어 진다.

때로는 미생물이 숙주의 면역 세포 내부에 존재하면서 숙주의 전사(transcription), 번역(translation) 및 DNA 복구 메커니즘을 직접적으로 방해한다. 병원성 미생물에 의해 발현되는 수많은 단백질과 대사 산물은 숙주 세포 내 환경의 불균형을 촉진하고, 면역 억제를 유발하는 방식으로 숙주 유전자의 발현을 조절하기도 한다 [6-8]. 모든 생태계의 유기체와 마찬가지로 인체의 미생물들 간의 지속적이고 직간접적인 상호 작용은 숙주 면역 시스템으로부터 그들의 방어, 보호, 영양소 획득 및 군집의 지속성을 강화하기 위한 방향으로 상호 작용을 하고 있다.

미생물과 미생물의 상호 작용이 성공적으로 숙주 대사 시스템을 무기력화시키는 경우, 미생물 군집은 질병을 촉진하는 상태로 전환 될 수 있다. 연속적인 감염 과정에서 다중 미생물 군집은 서로 협력하여 숙주의 면역 반응을 점점 더 방해한다. 병원체는 독성을 촉진하는 방식으로 유전자 발현을 변경하는데, 이렇게 감염된 숙주 세포는 축적 된 병원성 계놈에 의해 생성된 단백질, 효소, 대사 산물이 있는 상태에서 숙주 대사 산물을 제대로 발현하지 못하게 되거나, 병원체의 모방 분자로 인해 숙주 유전자 발현이 억제되고 숙주 대사 산물을 생성에 있어서 기능 장애가 축적되게 된다. 세포 내 병원균은 숙주 면역 반응을 억제 함으로써 다른 감염성 미생물이 더 쉽게 숙주 내로 감염 되도록 허용하고, 결국 이러한 결과는 미생물 군집의 불균형(dysbiosis)을 초래한다.

미생물과 미생물 군집의 커뮤니티에 있어서 미생물 생태계의 불균형(dysbiosis)이 숙주의 다양한 질환을 유발하는데 관여한다는 사실은 많은 연구를 통해 잘 알려지고 있다 [9]. 미생물 개체군의 종 다양성 변화 등에 의한 불균형(dysbiosis)이 유발하는 것으로 알려진 질병에는 1형 및 2형 당뇨병(type 1 and type 2 diabetes), 크론병(crohn's disease), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 건선성 관절염(psoriatic arthritis) 등과 같은 자가 면역 질환(autoimmune disease)이 있다 [10-12]. 또한 만성 피로 증후군(chronic fatigue syndrome), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis) 환자의 기관지 폐포 세척 액(bronchoalveolar lavage fluid)으로부터의 미생물 군집이 건강한 대조군보다 다양하고 많은 수로 존재한다는 보고도 있다 [13-15].

신경성 질환(neurological disease)이 미생물 불균형(dysbiosis)에 의해 유도되어진다는 보고도 있는데, 알츠하이머 질환(alzheimer's disease)을 앓고 있는 환자의 중추 신경계에서 다양하고 많은 수의 진균과 균사가 검출되어 졌다. 자폐증(autism) 및 파킨슨 병(parkinson's disease)을 포함한 다른 신경 질환이 장내 미생물 군집의 변경과 관련이 있다고도 알려져 있다 [16-18].

다양한 종류의 암(cancer) 또한 미생물 불균형(dysbiosis)으로 인해 유발되어 질 수 있다는 보고가 알려져 있다. 염증 유발 결장암(colon cancer) 마우스 모델에서 종양이 발생하는 동안 미생물 군집의 지속적인 변화가 종양 발생에 직접적으로 영향을 미친다고 알려져 있다 [19]. 인간 유방 종양 조직은 정상 인접 조직과 비교할 때 박테리아의 양이 현저하게 감소되는 것으로 나타났는데, 이러한 불균형(dysbiosis)은 환경에서 정상적으로 활동하는 항균 반응 유전자의 발현 감소와 연관이 있다고 알려져 있다 [20].

오랜 기간 동안의 임상 및 역학적 관찰과 동물 모델을 이용한 기초 연구 결과들은 서로 다른 미생물의 연속적 동시 감염이 서로 시너지 효과를 유발 함으로써 숙주의 면역 반응 억제와 중증 질환에 관여한다는 것을 분명하게 보여주고 있다. 특히 인플루엔자바이러스 감염과 세균의 동시 감염 및 장내 세균과 장내 바이러스 사이의 직접적인 상호 작용에 대한 연구가 많이 진행되어져 오고 있다. 감염성 호흡기 질환 및 감염성 소장, 대장의 질환에 있어서 미생물 간 상호 작용이 이러한 질환을 어떻게 촉진시키는지에 대한 기전을 연구하고 이해하는 것은 새로운 치료법을 개발하는 관점에서 매우 중요한 의미를 가지는 것으로 생각되어 진다.

## 2. 본론

### 2.1. 호흡기 감염 질환에서 미생물 간의 상호 작용에 관한 임상 및 역학적 연구

상기도 감염(upper respiratory tract infection)을 유발하는 바이러스와 박테리아의 협력은 현재까지 가장 많이 연구되어져 오고 있는 분야이다. 숙주 호흡기를 공격하는 가장 일반적인 바이러스로는 인플루엔자바이러스(Influenza viruses), 파라 인플루엔자바이러스(Parainfluenza viruses), 호흡기 세포 융합바이러스(Respiratory syncytial virus, RSV), 아데노바이러스(Adenoviruses) 등이 있는데, 일반적으로 치명적이지는 않지만, 때로는 폐(lung)가 감염되어 치명적인 결과를 초래할 수 있다 [21-26].

임상 및 병리학 연구들은 인플루엔자바이러스(Influenza viruses)의 감염으로 인한 대부분의 사망원인은 2차 세균 감염(*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* 및 *Neisseria meningitidis*)에 의해 유발되어지는 세균성 폐렴 임을 보여준다 [21-26]. 2009년 유행성 인플루엔자 [influenza A(H1N1)pdm09]의 중증 또는 치명적 사례의 25%는 세균성 감염을 앓았던 것으로 보고되어 졌는데 [27], 다수의 표본에서 인플루엔자의 감염 후 6일 차에 2차 세균성 감염이 발생했다 [27-29].

호흡기 세포 융합바이러스(RSV)와 세균의 동시 감염은 소아 호흡기 질환의 39% 정도로 자주 발생하는데, 특히 5세 미만의 소아들에서는 폐렴균(*Streptococcus pneumoniae*)의 동시 감염이 주로 나타난다 [30]. 호흡기 세포 융합바이러스(RSV)가 또한 백일해균(*Bordetella pertussis*) [31, 32] 및 *Staphylococcus aureus* [33]와 동시 감염이 유발되어진다는 것도 잘 알려져 있다.

파라 인플루엔자바이러스(Parainfluenza viruses)와 폐렴균(*Streptococcus pneumoniae*)의 동시 감염은 장기적 폐렴 환자들에게서 주로 나타나는 현상이며 [34], 아데노바이러스(Adenoviruses)와 백일해균(*Bordetella pertussis*)의 동시 감염은 소아의 중증 호흡기 질환에서 주로 나타난다 [31, 35].

또한, 홍역바이러스(Measles virus)는 결핵 증상을 악화시키는 것으로 알려져 있고, 홍역과 관련된 소아 폐렴 환자의 절반 이상이 폐렴균(*Streptococcus pneumoniae*)의 동시 감염이 일어난 것으로 보고된 바 있다 [36].

이렇듯 호흡기바이러스와 박테리아의 동시 감염이 심각한 호흡기 질환에서 주로 관찰되어 지고 있다. 바이러스 감염 후 사망의 주된 원인은 이차적 세균 감염 때문인 것으로 잘 알려져 있지만, 아직까지 이에 대한 정확한 분자 생물학적 메커니즘은 잘 알려져 있지 않다.

**2.2. 호흡기 감염 질환에서 미생물 간의 상호 작용에 관한 기전 연구**

인플루엔자바이러스(Influenza viruses)와 그람 음성균, 그람 양성균을 포함한 호흡기 병원체 박테리아의 동시 감염이 호흡기 질환을 더욱 악화시킬 수 있다는 연구들은 동물 모델(in vivo)이나 in vitro 시스템을 이용하여 많이 증명되었다. 동물 모델을 이용한 연구에서는 폐렴균(*Streptococcus pneumoniae*)과 인플루엔자바이러스(Influenza viruses)의 동시 감염이 일어났을 때 폐렴(pneumonia) 증상 악화 및 치사율을 더욱 증가 시킨다는 것을 보여주었다 [37-39]. 또 다른 연구는 바이러스를 단독으로 투여 받은 그룹보다 박테리아와 바이러스를 동시에 투여 받은 그룹에서 더 심한 병변 소견 및 더 높은 치사율을 보인다는 것이 보고되었다 [37-39]. In vitro 시스템 및 동물 모델을 이용한 연구들은 바이러스에 감염된 세포가 박테리아의 감염에 더 민감하다는 것을 보여 주었다 (표 1, 표 2) (Brogden KA, Guthmiller JM, editors. Polymicrobial Diseases. Washington (DC): ASM Press; 2002). 이러한 기초 연구들은 병원체의 동시 감염이 병원체 단독에 의해 유도되어지는 감염성 질환보다 어떻게 더욱 심각한 호흡기 질환을 일으킬 수 있는지에 대해 설명 가능한 메커니즘을 보여주고 있다.

**표 1. 바이러스에 감염된 세포 (in vitro)에서 박테리아의 부착 능력이 향상 되어 짐.**

(Enhanced bacterial adherence to cell lines when infected with viruses in vitro.)

Virus	Cell line	Bacteria
Influenza A virus	MDCK	<i>S. aureus</i>
Influenza A virus	HeLa	<i>S. aureus, S. pyogenes, S. pneumoniae</i>
Influenza A virus	HEp-2	<i>S. pneumoniae, N. meningitidis</i>
RSV	HEp-2	<i>S. aureus</i>
RSV	HEp-2	<i>H. influenzae</i>
RSV	HEp-2	<i>B. pertussis</i>
RSV	A549	<i>H. influenzae</i>
Adenovirus	A549	<i>S. pneumoniae</i>

**표 2. 바이러스에 감염된 동물 또는 사람의 조직 및 세포(in vivo)에서 박테리아의 부착 능력이 향상되어 짐.  
(Enhanced bacterial adherence to tissues or cells of virus-infected animals or humans.)**

Adherence observed	Virus	Animal or human cells	Tissue or cells	Bacterium
<i>In vivo</i>	Influenza A virus	Mouse	Tracheal	<i>S. pneumoniae</i>
<i>In vivo</i>	Influenza A virus	Mouse	Tracheal	Group B streptococci
<i>In vivo</i>	Influenza A virus	Mouse	Tracheal	<i>P. aeruginosa</i>
<i>In vivo</i>	Influenza A virus	Mouse	Nasopharynx	<i>S. pneumoniae,</i> <i>H. influenzae</i>
<i>In vivo</i>	Influenza A virus	Ferret	Nasopharynx	<i>S. aureus,</i> Group B streptococci
<i>In vivo</i>	RSV	Cotton rat	Nasopharynx	<i>H. influenzae</i>
<i>In vitro</i>	Influenza A virus	Volunteers	Pharyngeal	<i>S. aureus,</i> <i>S. pneumoniae,</i> <i>H. influenzae</i>
<i>In vitro</i>	Nonspecific	Patients	Pharyngeal	<i>S. aureus</i>
<i>In vitro</i>	Influenza A virus	Chinchilla	Tracheal	<i>H. influenzae</i>

**2.2.1. 숙주 면역 시스템 억제**

이러한 시너지 효과의 기본 메커니즘에는 박테리아와 바이러스 그리고 숙주 면역 시스템의 복합적 요인들이 관여하고, 복잡한 기전에 의해 질병에 대한 감수성을 증가시킬 것으로 생각되어진다. 이러한 상호 작용의 한 가지 특징으로는 일반적으로 바이러스 감염 후 한시적으로 며칠 동안만 박테리아 감염에 대한 감수성이 최대로 증가하는데, 이는 폐의 대식세포(pulmonary macrophages)의 고갈(depletion)과 관련 있는 것으로 알려졌다.

헤르페스바이러스(herpesviruses), 폭스바이러스(poxviruses) 및 인간 면역 결핍바이러스 1형(human immunodeficiency virus type 1)은 CD55 (complement regulatory protein)의 발현을 통해서 숙주 면역 체계인 보체(complement)의 작용을 방해하거나 [40], 직접적으로 보체에 결합함으로써 보체의 작용을 억제 할 수 있다 [41]. 다른 연구 결과는 인플루엔자바이러스(influenza virus)가 감염된 대식세포(macrophages), 호중구(neutrophil)에서 박테리아 감염에 대한 저항성에 중요한 chemotaxis나 phagocytic activity가 감소하였다는 것을 보여주었다 [42, 43].

**2.2.2. 미생물의 전파(Transmission) 및 전이(Invasion) 능력 향상**

또한 바이러스의 감염이 박테리아 전이(invasion)에 관여하는 것으로도 알려져 있는데, 이는 인플루엔자바이러스의 감염이 숙주 점액질 및 세포막을 손상시켜 박테리아 전이(invasion) 능력을 증가시킬 수 있는 것으로 알려져 있고, 이차 세균성 폐렴을 유발하는 주된 원인으로 작용한다 [44].



### 2.2.3. 숙주 세포막에 미생물의 부착(Attachment) 및 감염(Infection) 능력 향상

바이러스 감염에 의해 유도되어지는 숙주 세포의 세포막 변형이 박테리아의 부착 능력을 증가시킬 수 있다는 연구 결과가 있다. 예를 들면 바이러스의 당단백질(glycoprotein)이 숙주 세포막에 발현 됨으로써 박테리아의 수용체로 직접적으로 작용할 수 있다 [45].

호흡기바이러스가 박테리아의 표면에 직접 결합함으로써 박테리아의 세포 부착 동안 바이러스와 박테리아 모두에 특이적인 숙주 수용체를 이용하여 동시 감염을 더욱 증가시킬 수 있다는 연구들도 있다. 호흡기 세포 융합바이러스(RSV)가 폐렴균(*Streptococcus pneumoniae*) 표면에 존재하는 페니실린 결합 단백질 1a (penicillin-binding protein 1a)에 결합하여 상피 세포 표면에 대한 박테리아의 부착 능력을 향상시키고, 마우스의 폐렴 증상을 더욱 악화시키는 것으로 보고 되어져 있다. 이러한 시너지 작용은 바이러스와 박테리아의 동시 투여 후 가장 두드러지게 나타나는데 이는 호흡기 세포 융합바이러스(RSV)가 호흡기 세포들에 대한 박테리아의 부착 능력을 증가시키는데 있어서 직접적인 결합 파트너 임을 나타낸다 [46, 47].

호흡기 세포 융합바이러스(RSV)의 당단백질(glycoprotein)이 폐렴균(*Streptococcus pneumoniae*)과 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*)의 숙주 상피 세포에 대한 결합 능력을 향상 시키는 것으로 알려져 있는데, 이러한 결과는 호흡기 병원체의 일반적인 전략 중 하나일 수 있다는 것을 의미한다 [48]. 또한 호흡기 세포 융합바이러스(RSV)는 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*)의 낭포성 섬유증(cystic fibrosis) 환자의 상피 세포에 대한 결합을 매개 하는 것으로도 알려져 있다 [49]. 이러한 연구들은 병원성 호흡기바이러스(RSV)가 다양한 박테리아와 직접적으로 결합하여 숙주 상피 세포에 대한 부착 능력 증가 및 병원균 감염률을 증가시키는데 관여한다는 것을 보여 준다.

돼지 인플루엔자바이러스(Swine influenza viruses)는 연쇄상구균증(*Streptococcus suis*)의 캡슐 다당류(capsular polysaccharide) 알파2,6-시알산( $\alpha$ 2,6-linked sialic acid)을 인식하여 박테리아의 숙주 세포에 대한 부착 능력을 증가 시킨다 [50, 51]. 이러한 연구 결과들은 인플루엔자와 세균성 호흡기 병원체 사이의 직접적이고 다양한 상호 작용이 숙주 호흡기(respiratory tract)로의 그들의 전파(transmission) 및 군집화(colonization)에 있어서 이점으로 작용할 수 있다는 것을 보여 준다.

### 2.3. COVID-19 질환에서 미생물간의 상호 작용

COVID-19 질환의 원인인 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(Severe acute respiratory coronavirus 2, SARS-CoV-2)가 2019년 말부터 전 세계적으로 확산되고 있다. 가장 흔한 증상은 열과 기침이지만, 고연령군이나 기저 질환을 앓고 있는 환자들에서 심각한 결과를 초래하거나 높은 사망률을 보이고 있다 [52-55]. 유행성 인플루엔자의 세균성 동시 감염이 사망의 주요 원인인 것으로 잘 알려져 있기 때문에 [56], COVID-19 환자가 중증 질환으로 진행되는 경우에 있어서 세균성 동시 감염이 원인인지를 명확히 파악하는 것은 아주 중요한 과제로 남아 있다.

영국의 한 그룹에서 발표한 논문에 따르면 입원한 COVID-19 환자 836명 가운데 27개의 샘플(3.2%)에서 분리된 세균이 확인되었고 (입원 후 초기 0-5일), 장기간의 입원 기간 동안에는 51개의 샘플(6.1%)로 증가했다고 한다 [57]. 또한 2020년 1월 1일부터 2020년 4월 17일까지 출판된 30건의 연구들을 토대로 모든 연령의 환자(3834명)에서 세균, 진균 또는 바이러스의 동시 감염 환자의 비율을 메타 분석(meta-analysis)을 통해 조사한 한 연구 결과는 입원한 COVID-19 환자의 전체 7%가 세균성 동시 감염을 보였고 중증 환자만 포함시킨 연구에서는 14%가 세균성 동시 감염을 보였다는 것을 확인하였다 [58]. 가장 빈번하게 발견되는 세균성 병원체의 종류로는 마이코플라즈마 폐렴균(*Mycoplasma pneumoniae*), 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*)과 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*)로 보고되었다 [59, 60]. 바이러스의 동시 감염 환자의 비율은 3%였으며, 호흡기 세포 융합 바이러스(RSV)와 인플루엔자 A (Influenza A)가 가장 많이 발견되어졌다 [59, 60]. 또한 진균의 동시 감염은 3건의 연구에서 보고되었는데, 진균 감염 유병률에 대해서는 추가 조사가 필요할 것으로 보여 진다. 이러한 발견은 COVID-19 환자의 세균성 동시 감염이 유행성 인플루엔자의 유행병보다 낮은 비율인 것으로 보여 준다. 하지만, 동시 세균성 감염이 있는 COVID-19 환자가 동시 감염이 없는 환자보다 사망할 가능성이 더 높은 것으로 나타났기 때문에 [61-64], 더 많은 임상 및 기초 연구들을 기반으로 COVID-19의 동시 감염과 관련된 위험 요소, 유병률, 특성, 결과 및 원인 인자를 명확히 파악할 필요가 있다.

## 2.4. 장내 미생물 군집과 병원성 미생물 부정적 상호 작용(Negative interactions)

장내 미생물(enteric bacterial microbiome)과 병원균의 상호 작용에 대한 연구는 활발하게 진행 중에 있다. 주로 장내 미생물(enteric bacterial microbiome)이 병원성 세균이나 병원성 바이러스의 숙주 감염에 있어서 이들의 군집 저항성에 관여하고, 숙주의 면역 체계를 활성화 시킬 수 있다는 연구 결과들이 있다 [65].

장내 미생물(enteric bacterial microbiome)이 인플루엔자 A 바이러스(Influenza A virus)의 감염으로 인한 체중 감소를 줄이는 효과를 가지고 있고, 폐(lung)에서의 바이러스 복제량(replication rate)을 줄일 수 있다는 연구 결과들이 있다 [66, 67].

## 2.5. 장내 미생물 군집과 병원성 미생물 긍정적 상호 작용(Positive interactions)

폴리오바이러스(Poliovirus), 레오바이러스(Reovirus), 노로바이러스(Norovirus)를 포함한 장내 바이러스(enteric viruses)는 대변 및 구강 경로를 통해 전파되고 수많은 상주 박테리아(enteric bacterial microbiome)와 만나는 위장관(gastrointestinal tract)에서 복제되어 진다. 그 동안의 많은 연구들은 장내 미생물(enteric bacterial microbiome)이 장내 바이러스(enteric viruses)의 효율적인 복제(replication), 전파(transmission) 및 병인(pathogenesis)에 관여하고, 장내 미생물 군집이 여러 메커니즘을 통해 장내 바이러스의 복제 및 전염성을 향상시킨다는 것을 보여 주고 있다 [68-72].

장내 미생물이 숙주의 선천적 면역 반응(innate immune responses)을 약화 시키거나, 숙주 세포에 대한 바이러스의 부착 능력을 지원함으로써 비리온(virion)의 감염률(infection rate) 및 안정성(stability)을 향상 시키는데 관여한다 [68-71].

전 세계적으로 급성 바이러스성 위장염의 주요 원인인 노로바이러스(Norovirus)는 숙주 세포의 조직 혈액형 항원(HBGA)에 부착하여 감염되어지는 것으로 알려졌지만, 이 혈액형 항원(HBGA)과 유사한 구조이며, 특정 박테리아의 표면에 존재하는 bacterial N-acetylglucosamine-containing polysaccharides와 상호 작용하여 숙주 세포로의 감염률을 증가시킬 수 있다 [69, 73, 74].

장내 폴리오바이러스(Poliovirus)는 여러 박테리아 종에 직접적으로 결합하여 숙주 세포 내로 보다 강력한 바이러스 감염을 촉진하고 효율적인 바이러스의 재조합을 매개하는 것으로 알려져 있다. 장내 폴리오바이러스(Poliovirus)가 박테리아의 표면 다당류(polysaccharides)에 직접적으로 결합하여 자신의 안정성(stability)을 향상시키고 숙주 수용체(receptors)에 대한 바이러스의 부착 능력을 증가시킨다 [71, 72].

최근 한 연구는 마우스 맹장에서 추출한 대부분의 박테리아균이 폴리오바이러스(Poliovirus)에 결합할 수 있고, 특정 박테리아 균주는 숙주 세포로의 바이러스 감염을 증가 시킬 수 있다는 것을 보여 주고 있다 [75]. 박테리아에 의해 매개되어지는 바이러스 공동 감염은 세포에 대한 박테리아의 부착 능력과 연관성이 있는 것으로 보인다. 하지만 더 중요한 결과는 특정 박테리아 균주가 숙주 세포에 2개 이상의 바이러스를 전달(transmission) 할 수 있고, 바이러스 공동 감염을 유도한 후 다른 두 가지 바이러스 간의 유전자 재조합을 촉진할 수 있다는 것을 보여 주었다 (그림 3) [75]. 이러한 결과는 박테리아와 바이러스의 상호 작용이 바이러스 간의 유전자 재조합을 통해 바이러스의 적합성을 회복하게 할 수 있고, 장내 바이러스의 감염을 박테리아가 어떻게 촉진하는지에 대해 잘 보여 준다.

또한 레오바이러스(Reovirus)와 그람 양성 및 그람 음성 박테리아와의 직접적 상호 작용은 바이러스의 열에 대한 안정성을 향상시킴으로써 숙주 세포에 대한 바이러스의 부착 능력 및 감염 능력을 증가시키는 것으로 알려져 있다 [76]. 대부분의 장내 바이러스는 장내 미생물 군(bacterial microbiome)의 산물을 활용하여 자신들의 전파 또는 감염을 촉진하는 방향으로 전략을 발전시켰는데, 이러한 전략은 바이러스와 장내 미생물의 상호 이익을 위해 바이러스와 박테리아가 함께 발전시킨 메커니즘인 것으로 생각되어 지고 있다.

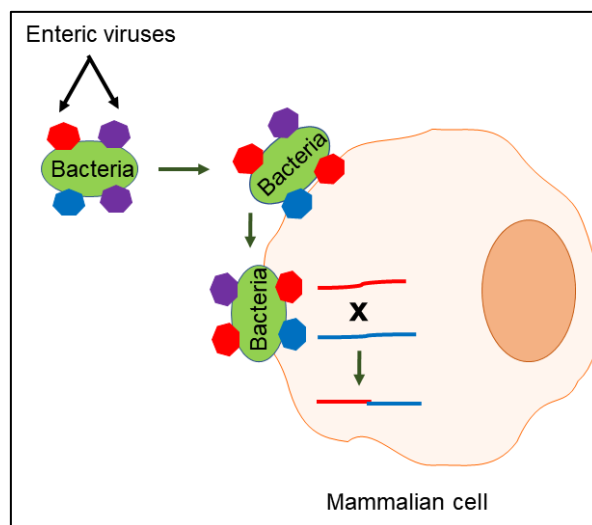


그림 3. 포유류 세포에서 박테리아가 장내 바이러스의 동시 감염을 유도하고 바이러스의 유전자 재조합을 촉진 할 수 있음. (Bacteria Facilitate Enteric Virus Co-infection of Mammalian Cells and Promote Genetic Recombination.)

### 3. 결론

많은 임상 관찰 및 역학적 조사에 따르면 숙주에 감염된 병원성 미생물(바이러스, 세균, 기생충)들 간의 상호 작용에 따라 비록 동일한 종류의 병원균에 감염되었더라도 숙주 세포의 면역 기능 차이 및 세균과 바이러스의 동시 감염의 존재 여부 등 의해 중증 환자의 사례를 낳기도 한다. 이러한 임상 관찰을 확인하기 위해, 동물 모델을 이용하여 미생물의 동시 감염이 질병의 심각성을 증가시킬 수 있음을 기초 연구로 확인했고, 이와 관련된 메커니즘을 연구하기 위한 다양한 시도가 진행 중에 있다. 지금까지 알려진 바에 의하면, 바이러스나 박테리아가 다양한 측면에서 서로 상호 협력하는 것으로 보여지는데, 숙주 세포 표면에서의 병원균의 부착 능력 향상, 침투 및 감염 능력 향상, 숙주 면역 반응 억제 등을 통해 질병의 심각성을 증가시키는데 관여하는 것으로 보여지고 있다. 따라서 바이러스에 대한 백신 접종이나 박테리아에 대한 항생제 투여 등이 다른 미생물 종의 공격으로부터 숙주를 보호하는데 기여할 수 있다는 것을 의미한다. 미생물 의사소통의 해석은 우리가 미생물 개체군을 인식하는 방식에 큰 영향을 주고 있으며, 다양한 감염성 질환에 대처할 수 있는 치료법 개발에 새로운 방향성을 제시할 수 있다.

### 4. 참고문헌

- [1] Faust, K. and J. Raes, Microbial interactions: from networks to models. *Nat Rev Microbiol*, 2012. 10(8): p. 538-50.
- [2] Venturelli, O.S., et al., Deciphering microbial interactions in synthetic human gut microbiome communities. *Mol Syst Biol*, 2018. 14(6): p. e8157.
- [3] Hajishengallis, G., The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota. *Mol Oral Microbiol*, 2014. 29(6): p. 248-57.
- [4] Beloin, C. and J.M. Ghigo, Finding gene-expression patterns in bacterial biofilms. *Trends Microbiol*, 2005. 13(1): p. 16-9.
- [5] Nobile, C.J. and A.D. Johnson, *Candida albicans* Biofilms and Human Disease. *Annu Rev Microbiol*, 2015. 69: p. 71-92.
- [6] Santos, J.C. and M.L. Ribeiro, Epigenetic regulation of DNA repair machinery in *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol*, 2015. 21(30): p. 9021-37.
- [7] Masaki, T., et al., Reprogramming adult Schwann cells to stem cell-like cells by leprosy bacilli promotes dissemination of infection. *Cell*, 2013. 152(1-2): p. 51-67.
- [8] Proal, A.D., P.J. Albert, and T.G. Marshall, The human microbiome and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*, 2013. 25(2): p. 234-40.
- [9] Lozupone, C.A., et al., Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 2012. 489(7415): p. 220-30.
- [10] Knip, M. and H. Siljander, The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 2016. 12(3): p. 154-67.
- [11] Kostic, A.D., R.J. Xavier, and D. Gevers, The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and

- the future ahead. *Gastroenterology*, 2014. 146(6): p. 1489-99.
- [12] Eppinga, H., et al., The microbiome and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*, 2014. 16(3): p. 407.
- [13] Giloteaux, L., et al., Reduced diversity and altered composition of the gut microbiome in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Microbiome*, 2016. 4(1): p. 30.
- [14] Proal, A.D., et al., Immunostimulation in the treatment for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Immunol Res*, 2013. 56(2-3): p. 398-412.
- [15] Scher, J.U., et al., The lung microbiota in early rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Microbiome*, 2016. 4(1): p. 60.
- [16] Sampson, T.R., et al., Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*, 2016. 167(6): p. 1469-1480 e12.
- [17] Mulle, J.G., W.G. Sharp, and J.F. Cubells, The gut microbiome: a new frontier in autism research. *Curr Psychiatry Rep*, 2013. 15(2): p. 337.
- [18] Pisa, D., et al., Different Brain Regions are Infected with Fungi in Alzheimer's Disease. *Sci Rep*, 2015. 5: p. 15015.
- [19] Zackular, J.P., et al., The gut microbiome modulates colon tumorigenesis. *mBio*, 2013. 4(6): p. e00692-13.
- [20] Xuan, C., et al., Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer. *PLoS One*, 2014. 9(1): p. e83744.
- [21] Barker, W.H. and J.P. Mullooly, Pneumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention. *Arch Intern Med*, 1982. 142(1): p. 85-9.
- [22] Cate, T.R., Impact of influenza and other community-acquired viruses. *Semin Respir Infect*, 1998. 13(1): p. 17-23.
- [23] Floret, D., [Virus-bacteria co-infections]. *Arch Pediatr*, 1997. 4(11): p. 1119-24.
- [24] Louria, D.B., et al., Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. *J Clin Invest*, 1959. 38(1 Part 2): p. 213-65.
- [25] Schwarzmann, S.W., et al., Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic of 1968-1969. *Arch Intern Med*, 1971. 127(6): p. 1037-41.
- [26] Taubenberger, J.K., A.H. Reid, and T.G. Fanning, The 1918 influenza virus: A killer comes into view. *Virology*, 2000. 274(2): p. 241-5.
- [27] MacIntyre, C.R., et al., The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09. *BMC Infect Dis*, 2018. 18(1): p. 637.
- [28] Chertow, D.S. and M.J. Memoli, Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA*, 2013. 309(3): p. 275-82.
- [29] Klein, E.Y., et al., The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*, 2016. 10(5): p. 394-403.
- [30] Heiskanen-Kosma, T., et al., Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J*, 1998. 17(11): p. 986-91.
- [31] Aoyama, T., et al., Respiratory failure caused by dual infection with *Bordetella pertussis* and respiratory syncytial virus. *Acta Paediatr Jpn*, 1996. 38(3): p. 282-5.
- [32] Nelson, W.L., et al., Simultaneous infection with *Bordetella pertussis* and respiratory syncytial virus in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis*, 1986. 5(5): p. 540-4.
- [33] Carfrae, D.C., E.J. Bell, and N.R. Grist, Fatal haemorrhagic pneumonia in an adult due to respiratory syncytial

- virus and *Staphylococcus aureus*. *J Infect*, 1982. 4(1): p. 79-80.
- [34] Fiore, A.E., et al., Outbreak of pneumonia in a long-term care facility: antecedent human parainfluenza virus 1 infection may predispose to bacterial pneumonia. *J Am Geriatr Soc*, 1998. 46(9): p. 1112-7.
- [35] Severien, C., et al., Severe pneumonia and chronic lung disease in a young child with adenovirus and *Bordetella pertussis* infection. *Pediatr Infect Dis J*, 1995. 14(5): p. 400-1.
- [36] Quiambao, B.P., et al., Coinfection is common in measles-associated pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*, 1998. 17(2): p. 89-93.
- [37] Harford, C.G., V. Leidler, and M. Hara, Effect of the lesion due to influenza virus on the resistance of mice to inhaled pneumococci. *J Exp Med*, 1949. 89(1): p. 53-68.
- [38] LeVine, A.M., V. Koeningsknecht, and J.M. Stark, Decreased pulmonary clearance of *S. pneumoniae* following influenza A infection in mice. *J Virol Methods*, 2001. 94(1-2): p. 173-86.
- [39] Takase, H., et al., Facilitated expansion of pneumococcal colonization from the nose to the lower respiratory tract in mice preinfected with influenza virus. *Microbiol Immunol*, 1999. 43(9): p. 905-7.
- [40] Smith, G.L., Vaccinia virus immune evasion. *Immunol Lett*, 1999. 65(1-2): p. 55-62.
- [41] Barrett, J.W., et al., Immunomodulatory proteins of myxoma virus. *Semin Immunol*, 2001. 13(1): p. 73-84.
- [42] Ruutu, P., Depression of rat neutrophil exudation and motility by influenza virus. *Scand J Immunol*, 1977. 6(11): p. 1113-20.
- [43] Kleinerman, E.S., R. Snyderman, and C.A. Daniels, Depression of human monocyte chemotaxis by herpes simplex and influenza viruses. *J Immunol*, 1974. 113(5): p. 1562-7.
- [44] Jia, L., et al., Mechanisms of Severe Mortality-Associated Bacterial Co-infections Following Influenza Virus Infection. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017. 7: p. 338.
- [45] Raza, M.W., et al., Evidence for the role of glycoprotein G of respiratory syncytial virus in binding of *Neisseria meningitidis* to HEp-2 cells. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 1994. 10(1): p. 25-30.
- [46] Smith, C.M., et al., Respiratory syncytial virus increases the virulence of *Streptococcus pneumoniae* by binding to penicillin binding protein 1a. A new paradigm in respiratory infection. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014. 190(2): p. 196-207.
- [47] Hament, J.M., et al., Direct binding of respiratory syncytial virus to pneumococci: a phenomenon that enhances both pneumococcal adherence to human epithelial cells and pneumococcal invasiveness in a murine model. *Pediatr Res*, 2005. 58(6): p. 1198-203.
- [48] Avadhanula, V., et al., Nontypeable *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* bind respiratory syncytial virus glycoprotein. *J Med Microbiol*, 2007. 56(Pt 9): p. 1133-1137.
- [49] Van Ewijk, B.E., et al., RSV mediates *Pseudomonas aeruginosa* binding to cystic fibrosis and normal epithelial cells. *Pediatr Res*, 2007. 61(4): p. 398-403.
- [50] Wu, N.H., et al., Sialic acid-dependent interactions between influenza viruses and *Streptococcus suis* affect the infection of porcine tracheal cells. *J Gen Virol*, 2015. 96(9): p. 2557-2568.
- [51] Wang, Y., et al., Capsular sialic acid of *Streptococcus suis* serotype 2 binds to swine influenza virus and enhances bacterial interactions with virus-infected tracheal epithelial cells. *Infect Immun*, 2013. 81(12): p. 4498-508.
- [52] Huang, C., et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020. 395(10223): p. 497-506.
- [53] Li, Q., et al., Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N*

- Engl J Med, 2020. 382(13): p. 1199-1207.
- [54] Lu, H., C.W. Stratton, and Y.W. Tang, Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. J Med Virol, 2020. 92(4): p. 401-402.
- [55] Rothan, H.A. and S.N. Byrareddy, The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun, 2020. 109: p. 102433.
- [56] Joseph, C., Y. Togawa, and N. Shindo, Bacterial and viral infections associated with influenza. Influenza Other Respir Viruses, 2013. 7 Suppl 2: p. 105-13.
- [57] Langford, B.J., et al., Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect, 2020.
- [58] Lansbury, L., et al., Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Infect, 2020. 81(2): p. 266-275.
- [59] Lin, D., et al., Co-infections of SARS-CoV-2 with multiple common respiratory pathogens in infected patients. Sci China Life Sci, 2020. 63(4): p. 606-609.
- [60] Kim, D., et al., Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. JAMA, 2020.
- [61] Wang, Z., et al., Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. Clin Infect Dis, 2020. 71(15): p. 769-777.
- [62] Yang, X., et al., Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med, 2020. 8(5): p. 475-481.
- [63] Zhou, F., et al., Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet, 2020. 395(10229): p. 1054-1062.
- [64] Ruan, Q., et al., Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med, 2020. 46(5): p. 846-848.
- [65] Piewngam, P., et al., Pathogen elimination by probiotic Bacillus via signalling interference. Nature, 2018. 562(7728): p. 532-537.
- [66] Wang, Z., et al., Inhibitory influence of Enterococcus faecium on the propagation of swine influenza A virus in vitro. PLoS One, 2013. 8(1): p. e53043.
- [67] Bandoro, C. and J.A. Runstadler, Bacterial Lipopolysaccharide Destabilizes Influenza Viruses. mSphere, 2017. 2(5).
- [68] Baldrige, M.T., et al., Commensal microbes and interferon-lambda determine persistence of enteric murine norovirus infection. Science, 2015. 347(6219): p. 266-9.
- [69] Jones, M.K., et al., Enteric bacteria promote human and mouse norovirus infection of B cells. Science, 2014. 346(6210): p. 755-9.
- [70] Kane, M., et al., Successful transmission of a retrovirus depends on the commensal microbiota. Science, 2011. 334(6053): p. 245-9.
- [71] Kuss, S.K., et al., Intestinal microbiota promote enteric virus replication and systemic pathogenesis. Science, 2011. 334(6053): p. 249-52.
- [72] Robinson, C.M., P.R. Jesudhasan, and J.K. Pfeiffer, Bacterial lipopolysaccharide binding enhances virion stability and promotes environmental fitness of an enteric virus. Cell Host Microbe, 2014. 15(1): p. 36-46.
- [73] Almand, E.A., et al., Human norovirus binding to select bacteria representative of the human gut microbiota. PLoS One, 2017. 12(3): p. e0173124.
- [74] Li, D., et al., Binding to histo-blood group antigen-expressing bacteria protects human norovirus from

acute heat stress. *Front Microbiol*, 2015. 6: p. 659.

[75] Erickson, A.K., et al., Bacteria Facilitate Enteric Virus Co-infection of Mammalian Cells and Promote Genetic Recombination. *Cell Host Microbe*, 2018. 23(1): p. 77-88 e5.

[76] Berger, A.K., et al., Bacteria and bacterial envelope components enhance mammalian reovirus thermostability. *PLoS Pathog*, 2017. 13(12): p. e1006768.

The views and opinions expressed by its writers do not necessarily reflect those of the Biological Research Information Center.

| 이영애(2020). 사람이나 동물에 감염되는 병원체들 간의 상호 협력. BRIC View 2020-T34  
Available from <https://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=3613> (Sep. 22, 2020)

Email: [member@ibric.org](mailto:member@ibric.org)