

让肠道告诉你...

都润肠讯[☺]

都润肠道健康研究中心主办

损伤条件下，微生物与宿主的体内平衡

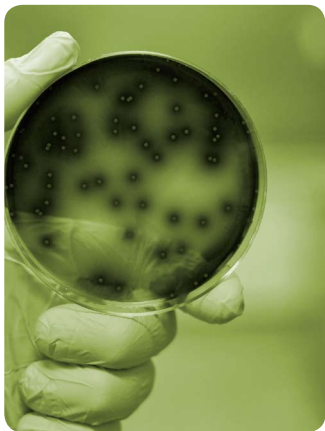
宿主与微生物菌群相互作用的表观基因组调节 (1)

25

第二十五期

dorun
for the real health

contents



03

基础理论:

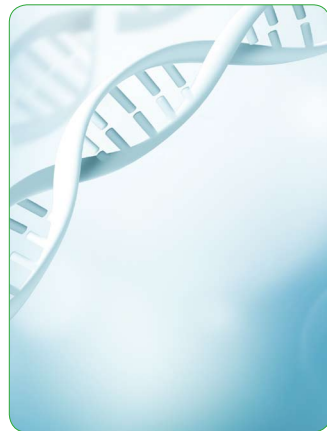
损伤条件下, 微生物与宿主的体内平衡



08

研究进展:

宿主与微生物菌群相互作用的表观基因组调节 (1)



14

专家观点:

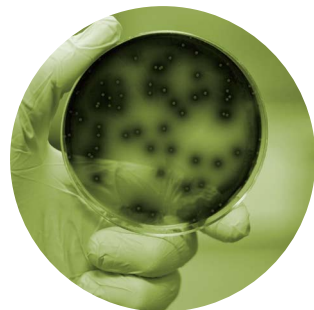
基础理论

损伤条件下，微生物与宿主的体内平衡

免疫系统通常被视为机体抗感染的一种手段，其中作为“免疫”系统之一的共生微生物菌群在维持体内平衡和调节免疫方面发挥重要作用。微生物通过不同的功能需求和适应性控制免疫反应。如何免疫激活，包括两种不同的观点：识别“非宿主”的病原体分子或识别“损伤”信号——由宿主细胞破坏所释放出的小分子。从最近的昆虫免疫系统的研究表明，脊椎动物体内这两个模型可能是兼容的。即宿主决定机体的平衡和损伤的信号，从而在致病性感染中确定什么时候激活细胞内免疫系统，以保持宿主与微生物的共生平衡。

细菌对宿主的作用可以是有益的、破坏性的或者中立，这取决于菌种所在环境和菌种来源。普遍认为昆虫通过原核细胞的保守分子即“微生物相关分子模式”(MAMPs)识别细菌。感染期间，这些分子被宿主细胞分泌的模式识别受体(PRRs)识别，从而触发免疫系统活动。昆虫的PRR模型类似于脊椎动物的免疫系统，可以区分自我和异物分子。但如果免疫系统是用来识别和杀死细菌的，那么共生细菌和普通细菌在机体内如何生存，并对宿主健康和生理活动产生巨大作用的呢？昆虫模型系统研究表明，MAMPs和损伤信号的传导可能需要一个防御反应和一个在没有致病菌时忽视MAMPs的机制。

动物肠道中存在潜在致病细菌，并为其提供营养。然而，肠道中微生物群落也起到最重要免疫调节作用，帮助消化和营养吸收。有益



宿主在病原体感染和组织受损条件下，可以通过感知信号来调节免疫应答。

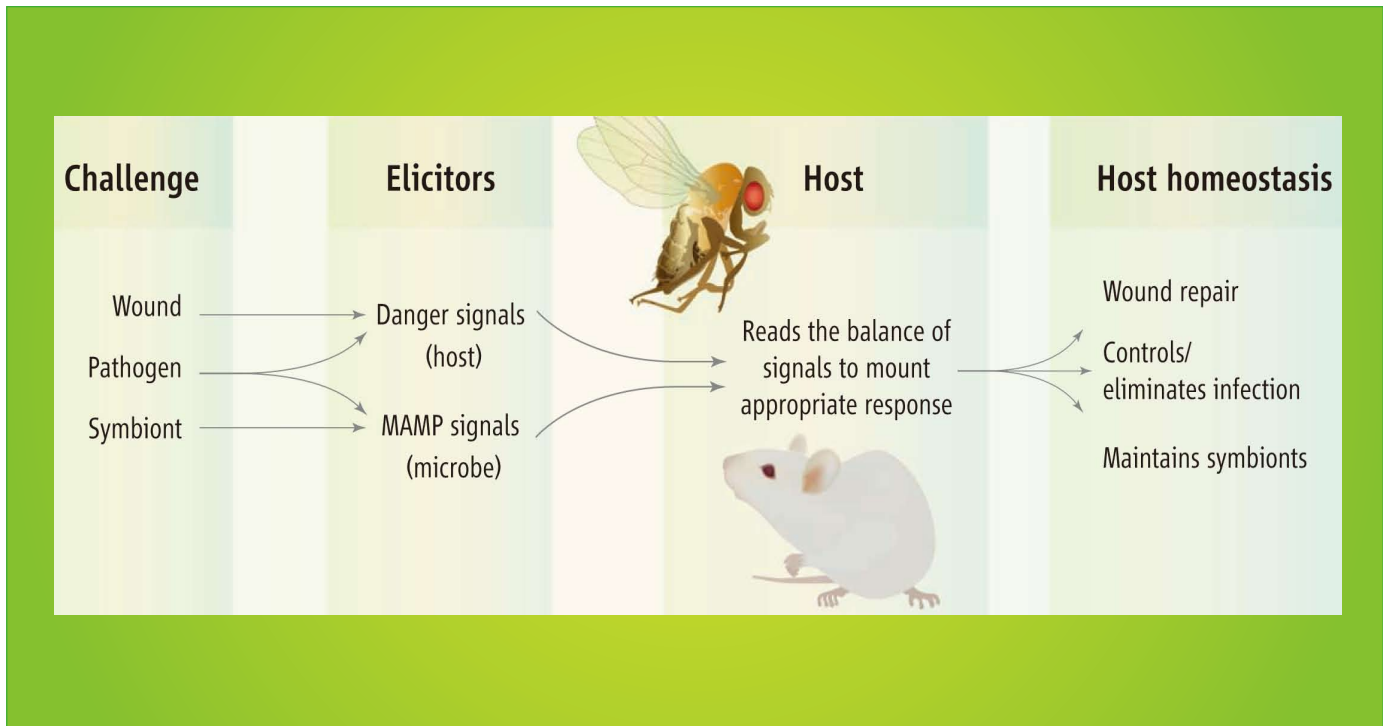


图1. 诱导子

受伤、病原体感染和同源共生菌对于宿主体内平衡的挑战。由于伤口生成特异性损伤信号，而共生菌MAMPs不会造成组织损伤。病原体产生的MAMPs引发损伤信号并促进免疫反应的产生。免疫防御的性质和强度由损伤的程度和MAMP信号强度决定。



细菌对宿主的作用取决于菌所在环境和菌种来源。如果有信号分子表明微生物是非同源的或是有害的，机体免疫系统会被持续刺激，进而不利于宿主健康发育。

微生物在脊椎动物和昆虫肠道通过MAMPs发挥免疫功能，而免疫活动是调整微生物群落而不是消除这些微生物。对于黑腹果蝇的研究发现，一些肠道细菌表达的MAMPs (肽聚糖分子)诱导宿主蛋白质表达，从而降解这些MAMPs成为非免疫刺激的形式。这个负反馈循环抑制了免疫防御活性，并允许宿主在没有完全清除共生菌情况下调节微生物的丰度。类似的宿主抑制免疫防御以保护互利共生的情况在拟杆菌中，特别在有共生菌的昆虫器官中有所描述。

除了MAMPs，病原体还可以通过产生的损伤信号，破坏宿主细胞生物学特性或分泌小分子来干扰宿主反应。MAMPs和损伤信号参与到昆虫肠道等组织负调节免疫中，导致成熟的防御反应，包括抗菌肽和生化物质的高表达。低水平防御活性可以由共生肠道干细胞活性和上皮更新来激活，从而实现宿主和微生物

相互作用影响宿主体内平衡的机制。

损伤信号与MAMPs对于免疫的刺激反应不局限于肠道，这是免疫防御活性的一般属性。系统性细菌和真菌感染导致宿主细胞损伤，胶原蛋白和核酸片段释放，从而协同MAMP刺激免疫反应的发生。细胞外胶原蛋白和核酸也是脊椎动物的损伤信号之一。编码抗菌肽的基因表达是无菌昆虫受伤引起的，虽然这个表达是瞬间的，没有MAMP诱导的。

损伤信号与MAMPs一起激活免疫可能因为这样对于宿主更有利。感染后致病菌造成的损伤刺激机体产生免疫反应，而不是通过完全消除感染。免疫系统可能处于持续感染状态，并保持一种无害的低水平。这类似于“低损伤水平”的概念现在应用在农业防治害虫中，即不根除，但控制其阈值，其生物学成本是低于进一步控制的。当MAMPs显示微生物的存在，但如果微生物很少或没有对宿



主产生损伤，免疫激活是不经济的选择。当损伤后引发的信号与MAMPs结合，表明当处于严重感染时，会激发免疫防御反应。免疫系统不是被持续地刺激，除非确定一个信号分子来表明微生物是非同源的或是有害的。

免疫激活在细胞内存在两种类型的分子信号。MAMPs和损伤信号本身对于调节宿主免疫是足量的，但是它们组合在一起构成了可靠的调节免疫应答的信号，产生有效的防御，起到与共生微生物菌群自我平衡的调节。两个模型的免疫激活不是相互排斥的，可以合并成一个模式：宿主读取信号从而激发一个适当的免疫反应。宿主通过感知信号有效抵抗感染，从而与共生菌保持健康的关系。

注：上述内容参考自” Danger, Microbes, and Homeostasis. Immunology. Science. 2011,4 (332).”

研究进展

宿主与微生物菌群相互作用的表观基因组调节 (I)

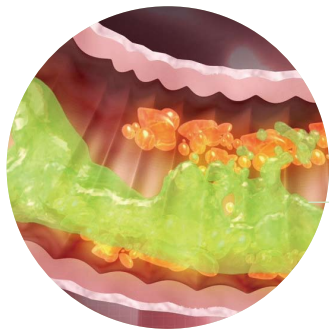
定殖在哺乳动物体内的微生物菌群产生的信号，可以作为环境因子影响机体健康和疾病之间的平衡。哺乳动物通过一系列表观基因组修饰对环境信号做出反应，改变细胞的转录程序，从而调节宿主和微生物菌群之间的动态关系。



定殖在胃肠道的共生微生物已成为环境性应激反应的重要因素，影响机体健康和疾病的产生。识别共生细菌产生的信号和调节哺乳动物稳态条件下潜在的细胞和分子机制是现在研究的热点。高度协调的表观基因组修饰使得哺乳动物对环境信号做出反应，改变细胞的转录程序。这些基因修饰在调节哺乳动物和其肠道微生物菌群之间的动态关系中发挥关键的作用。

微生物菌群在健康和疾病中的作用

研究表明，多种疾病的发展是复杂的哺乳动物基因和环境相互作用的结果。除了日和药物，越来越多的证据表明，来源于正常定殖在哺乳动物体内的微生物信号，可以作为环境因子影响健康和疾病之间的平衡。哺乳动物和共生菌群已经形成了共生关系。大多数的共



生细菌定居在肠道中，直接与单层肠上皮细胞（IEC）相互作用并潜在影响免疫细胞群。

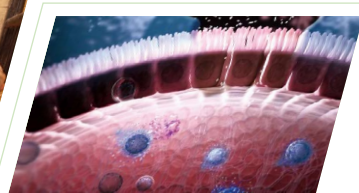
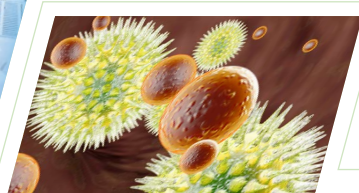
肠道菌群在调节免疫系统和营养代谢中起到关键作用。此外，多种慢性免疫介导性疾病，如炎症性肠病（IBD）、糖尿病、过敏与宿主-微生物关系失调以及肠道共生菌群多样性的改变有关。宿主-共生菌群关系的调节对哺乳动物的健康至关重要，参与整合共生菌群产生信号的宿主机制才刚刚开始阐明。了解调节宿主-共生菌群相互作用的细胞和分子途径可

能有助于预防或限制与菌群变化相关的人类疾病治疗新方法研究的发展。本文综述了最近的研究结果，这些结果表明，表观遗传机制在实现宿主-微生物菌群关系中起到核心作用。

通过表观基因组对环境感知

真核细胞的DNA包在组蛋白形成染色质。染色质的重复元素是由DNA紧紧缠绕在组蛋白八聚体上形成核小体，组蛋白H1的功能是作为核小体之间的连接者，使得染色质的结构进一步缩合。凝缩的染色质结构被认为是阻遏基因的表达，因为这个凝缩的物理状态限制了转录机器复合物接近基因组。表观遗传学涉及研究分子过程，允许遗传编码未发生变化的基因表达变化，包括ATP依赖的染色质重塑，非编码RNAs调控和核小体的共价修饰。

核小体的共价修饰以及ATP依赖的重塑酶使染色质对特定细胞信号做出反应。因此，染



色质结构可以进行局部的凝缩或松弛来调节多种过程，如DNA复制、修复或转录。研究最清楚的共价表观遗传修饰是DNA甲基化和组蛋白修饰，它们影响基因的表达，而不改变相关的DNA序列。组蛋白N端尾巴从核小体核心伸出并提供多种共价修饰的模板，如乙酰化、磷酸化、甲基化，类泛素化修饰和泛素化。这些修饰建立“组蛋白密码”指导转录器和辅酶因子的特异性聚集，导致基因表达的差异。

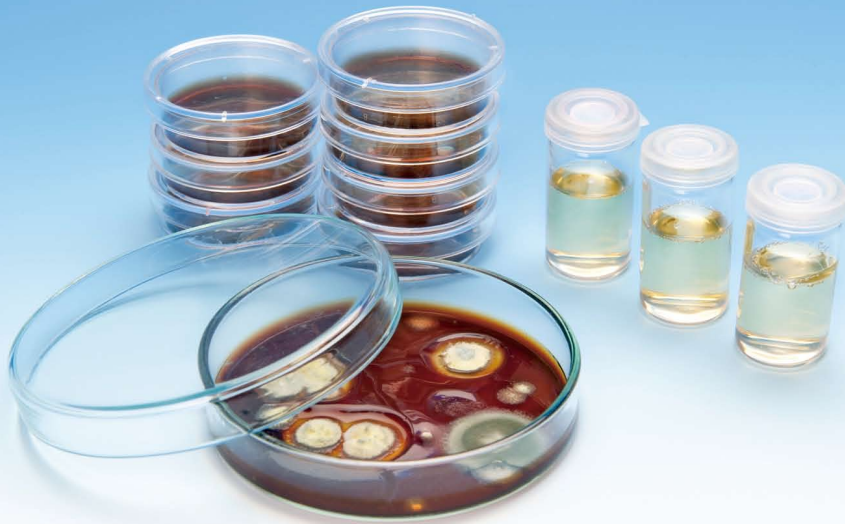
DNA和组蛋白修饰常作为表观遗传现象来讨论，表观遗传学表明遗传力。最近，表观

基因组广义的概念指的是组蛋白与DNA修饰的结合体以及包裹着基因组和操纵转录的相关联蛋白。表观遗传机制改变对环境信号的转录反应，这表明宿主的遗传易感性和环境因子的联系在疾病发病机理中的一个重要机制。因此，这种现象涉及大多数复杂多因素病因的慢性疾病的发展，包括癌症、糖尿病、过敏、动脉粥样硬化和炎症性肠病。表观基因组学的修饰是通过不同的表观修饰酶活性平衡维持的，如DNA甲基转移酶（DNMTs）、组蛋白乙酰转移酶（HATs）、组蛋白去乙酰化酶

（HDACs）和组蛋白甲基转移酶（HMTs）/组蛋白去甲基化酶（HDMs），这提供了一个潜在的重要途径，使得环境信号和基因组可以动态的相互作用。

通过微生物调节表观基因组修饰和酶

肠道微生物菌群之间存在复杂的关系，肠上皮细胞、免疫系统和动态转录调控对调节宿主-共生细菌之间的相互作用是不可避免的。IECs作为原始细胞谱系，在哺乳动物宿



主和共生菌群信号传递中起到重要作用。这些细胞形成物理屏障，感知细菌产生的信号，并分泌抗菌肽和细胞因子/趋化因子，反过来又调节肠道菌群和免疫细胞的动态平衡。此外，上皮细胞的通透性、增殖和抗菌蛋白的表达受免疫细胞产生的细胞因子调节。微生物本身可以影响免疫细胞的动态平衡，这对固有免疫和适应性免疫系统的发育或成熟是关键的。反过来，固有免疫和适应性免疫系统是微生物菌群定殖和多样化的重要组成部分。

病原菌调节宿主表观遗传特性的研究继续深入，通过比较传统饲喂小鼠和无菌小鼠的研究发现，共生细菌与宿主的表观遗传途径之间存在潜在联系。IECs直接与微生物菌群相互作用，作为肠道固有免疫反应必需的非造血细胞因子发挥作用。在IECs的模式识别受体（PRRs），包括Toll样受体（TLRs），识别并整合来自微生物相关的信号进而调节肠道屏障功能和免疫反应。在IEC表观遗传修饰的实验表明，与常规饲喂的小鼠相比，无菌小鼠大肠IECs的TLR4基因DNA甲基化（一种普遍的阻遏修饰）减少，而

IECs的共生细菌可能通过DNA甲基化抑制TLR4基因表达诱导免疫耐受。

与其他组织和细胞相似，表观基因组介导免疫细胞的发育。最近，共生菌群和甲基化依赖途径之间的直接联系与免疫细胞的调节密切相关。与对照组相比，无菌小鼠表现出结肠和肺恒定自然杀伤T细胞（iNKT）的积累，导致粘膜病理敏感性增加。新生无菌小鼠（而非成年无菌小鼠），随着常规微生物菌群的定植，CXCL16 [趋化因子（C-X-C序）配体16] 基因甲基化水平减少，这与CXCL16的表达降低相关，粘膜 iNKT的积累减少，并在IBD和过敏性哮喘小鼠模型中防止粘膜病变，从而表明新生动物接触共生菌群可能通过DNA甲基化预防免疫介导疾病。DNA甲基化的接头蛋白，UHRF1（含植物同源结构域和环指结构域泛素样蛋白1），调节性T细胞（Tregs）显示出这个因子上调是对肠道菌群做出响应。UHRF1的表达是特定基因DNA甲基化和正常结肠调节性T细胞增殖和功能所必须的。

比较来自常规饲养小鼠和无菌小鼠的单核吞噬细胞表明，共生细菌产生信号与组蛋白H3三甲基化（一种转录活跃基因的标记）的增加相关联，这与多种炎症基因的转录起始位点有关，包括IFN β 1（干扰素 β 1）和IL-6（白细胞介素-6）。组蛋白H3甲基化揭示出共生细菌依赖于染色质修饰的潜在机制，染色质的修饰使得基础炎症基因表达，促使细胞毒淋巴细胞（如NK细胞）有效启动，从而提高机体对病原菌的免疫力。

结论

表观基因组学在介导宿主-微生物菌群关系中的重要性以及表观遗传调控和协调的研究仍处于起步阶段，现有研究已经确定细胞特异的表观修饰酶对共生菌源信号和调节基因差异应答的关键路径和作用方式是必不可少的。表观遗传途径在调节对几种受遗传和微生物因素影响疾病的易感性方面可能发挥核心作用。

了解这些途径的调控以提高宿主-微生物菌群相互作用研究的进展，以及治疗微生物菌群影响的疾病需要交叉学科进一步的研究和转化。

注：上述内容参考自“Epigenomic regulation of host-microbiota interactions” Trends in Immunology, 2014, 35(11)



专家观点



饲料企业转型的五个方向

- 第一 转向别的领域，放弃我们这个行业；
- 第二 做养殖业；
- 第三 将自己的企业高效率地管好；
- 第四 做产业化一条龙；
- 第五 国际化，到国外去，到“一带一路”的市场上去。

——金卫东 禾丰集团董事长

河南省饲料工业协会二十周年庆典之行业发展高层论坛 2017 郑州

肠精灵[®]

守护肠道健康

肠精灵[®] 家族



肠优[®]

猪专用枯草芽孢杆菌



肠佳[®]

蛋禽专用枯草芽孢杆菌



肠悦[®]

肉禽专用枯草芽孢杆菌



肠爽[®]

水产专用枯草芽孢杆菌



同源筛分

Homologous
screening



合生发酵

Symbiotic
fermentation

更多信息请致电 400-652-6899 或登录 www.dorunbio.com

dorun[®]
for the real health

都润 只为真健康

更多资讯请拨打“真健康”专线：400-652-6899
或登录 www.dorunbio.com



北京都润科技有限公司

地址：北京市海淀区中关村南大街12号农科院饲料所科研辅助楼505(100081)
电话：010-62159219 62159129 传真：010-62158831

Beijing Dorun Science & Technology Co., Ltd

Add.:No. 505 Feed affiliated building in Chinese Academy of Agricultural Sciences,
12 ZhongGuanCun South Avenue, Haidian District, Beijing(100081)
Tel: 010-62159219 62159129 Fax:010-62158831