

让肠道告诉你...

都润肠讯

都润肠道健康研究中心主办

26

第二十六期

宿主遗传基因和微生物菌群的联系

组蛋白去乙酰化酶（HDACs）在宿主 - 微生物调控中的作用

dorun
for the real health

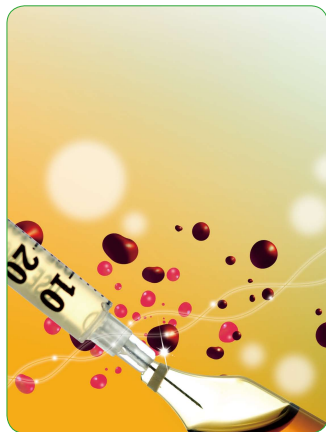
contents



03

基础理论:

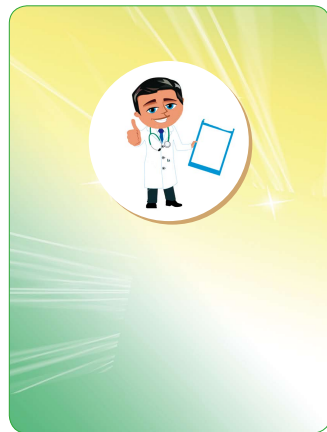
宿主遗传基因和微生物菌群的联系



09

研究进展:

组蛋白去乙酰化酶(HDACs)在宿主-微生物调控中的作用



14

专家观点:

基础理论

宿主遗传基因和微生物菌群的联系

最近小鼠模型研究显示，肠道微生物菌群丰度在一定程度上受宿主基因型的影响。与宿主基因、日粮类型、代谢和免疫有关。新一代的全基因组关联研究在扩大数据集内容和完善微生物表型方面为宿主-微生物共同进化提供理论支持。

肠道微生物巨大的基因组扩大了宿主的生理潜能。肠道微生物促进消化，激活免疫系统，产生维生素类物质，降低外源性物质，抵抗病原体的入侵。原则上可能通过选择宿主基因型促进有益微生物的增殖并产生代谢产物有利于宿主的健康。从分类学上定义,如广古菌门(*Euryarchaeota*)可以生成甲烷,宿主等位基因和特定的分类学上的菌种丰度之间存在关联。功能基因表达水平与宿主基因型相关,由此基因编码决定了菌群类群的不同。宿主基因的变化导致肠道微生物不同,从而导致与疾病或分泌腺相关的免疫基因改变。

在为数不多的全基因组关联分析 (GWAS) 结合肠道微生物研究中, 特定种类的肠道微生物丰度受宿主基因型调控, 且

绝大多数可遗传的肠道微生物属厚壁菌门, 而拟杆菌门大多是不可遗传的。相比人类, 小鼠的肠道微生物的遗传能力要高于其它物

种, 这可能与环境有关, 小鼠饲养的环境通常是可控的, 因此小鼠是研究微生物与基因互作非常好的模型, 如图一。

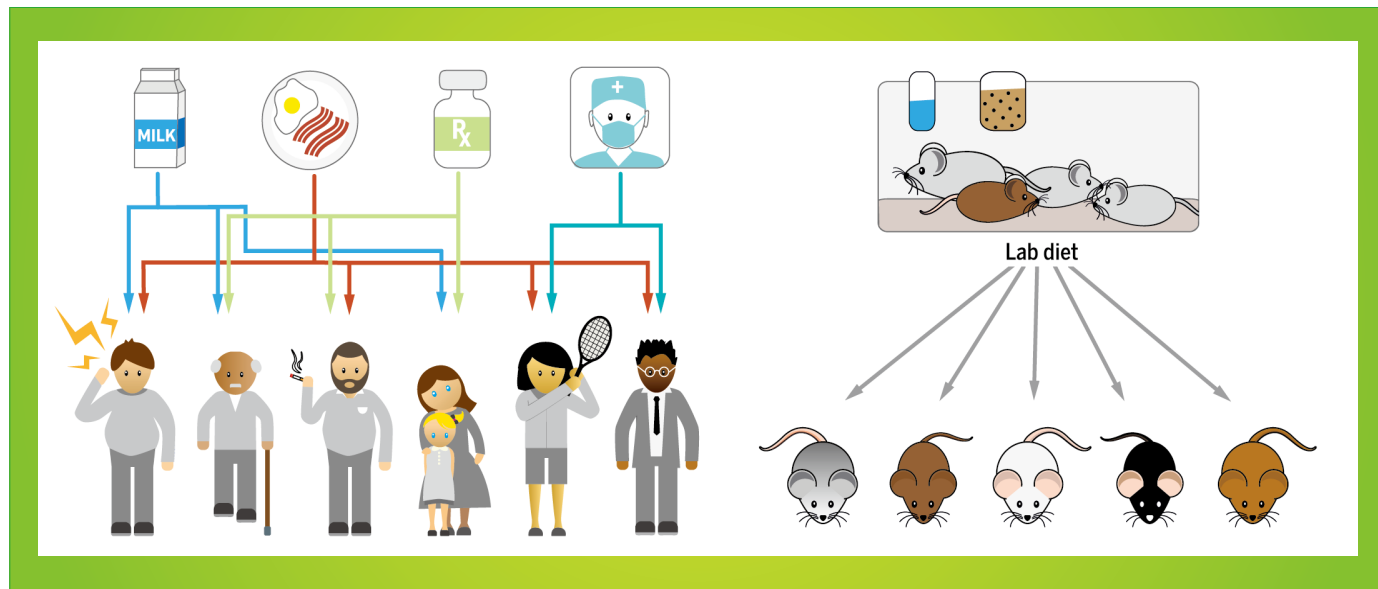


图1 环境因素影响肠道微生物群

(左)许多因素影响人类肠道微生物。(右)可以将小鼠作为研究遗传性微生物和宿主相互作用关系的对象,其环境变异可控。

肠道微生物的研究进展

Benson等发现壁厚菌门组成和变化或宿主基因的表达都参与toll样受体的产生和T细胞受体通路(IRAK4和IRAK3)的发生。此外, IRAK4与*Rikenellaceae*、*Prevotellaceae*与TGFβ3 (细胞因子) 一起作用起到调节肠道的屏障功能。

双歧杆菌属的富集与嗅觉受体相关的基因关系密切, 而梭菌科的细菌富集与免疫过程相关的基因关系密切。这说明肠道微生物的丰度确实受宿主的基因调控, 且这种类似的现象, 在果蝇和植物中也被发现。

特定菌群与宿主基因型的关系

双歧杆菌属

双歧杆菌是重要的肠道微生物组成员, 可以利用乳糖。宿主的LCT基因编码乳糖酶,

裂解乳糖酶,其单体与乳糖耐受性相关联。双胞胎中LCT单体与乳糖酶不耐受以及较高水平双歧杆菌相关。该模式(如图2)说明乳糖不耐受体比可耐受的人有较高的双歧杆

菌, 肠道中的双歧杆菌会帮助分解乳糖, 并可导致其体内双歧杆菌的数量相对增多。此外, 双歧杆菌属的富集与嗅觉受体相关的基因关系密切。

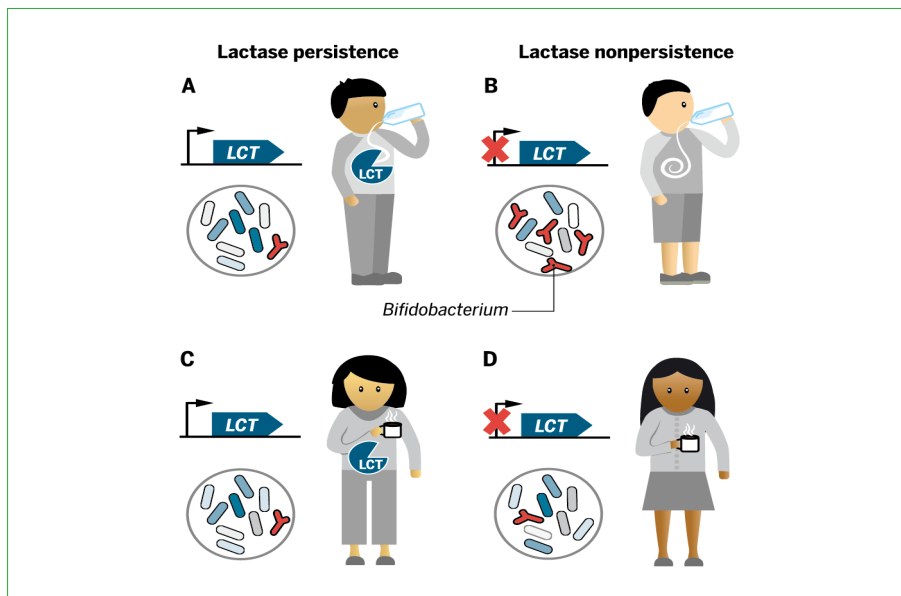


图2 乳糖耐受性和双歧杆菌。

双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 的相对含量与乳糖分解酶基因 (LCT) 的基因位点相关。具有乳糖分解酶的个体喝下牛奶后, 其产生的酶会分解牛奶中的乳糖, 而没有乳糖分解酶的个体喝下牛奶后, 肠道中的双歧杆菌会帮助分解乳糖, 并可导致其体内双歧杆菌的数量相对增多。在不喝牛奶的人体中, 无论是否携带有乳糖分解酶基因, 他们之间的双歧杆菌相对数量差别不大。

*Turicibacter*和消化链球菌科 *Peptostreptococcaceae*

消化链球菌科定殖在人类和小鼠的小肠中。*Turicibacter*直接接触宿主细胞, 并参与炎症和癌症反应。研究发现*Turicibacter*和组织特定的表达之间的关联, 以及*Turicibacter*相关数量性状基因座在MMU7区与HCS1基因重叠可能与小鼠肝细胞癌的

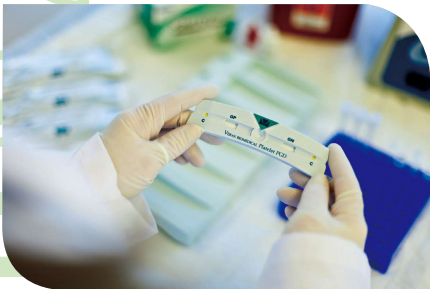


肠道微生物菌群的丰度和功能基因表达水平与宿主基因型相关。

易感性有关联。宿主基因型与这些菌群相互作用尚不清楚。

Akkermansia

消化道细菌*Akkermansia*定殖在粘蛋白层上, 在偏瘦的人体内数量丰富, 与改善葡萄糖代谢相关。在小鼠身上,*Akkermansia*与2和7条染色体上的基因座相关联。7号染色体与甘油三酸酯水平和性腺的脂肪酸相关, 并在葡萄糖和胰岛素监控基因附近。Davenport注意到*Akkermansia*与基因中PLD1的不可翻译区之间的联系, 这可能与肥胖相关。针对双胞胎肠道内*Akkermansia*与唾液酸结合凝集素 (SIGLEC15) 的关系的研究发现, 最外层肠道黏液层为唾液酸, *Akkermansia*可以黏附在其上面。小鼠中基因PLD1和SIGLEC15都在绒毛表达显示出其与*Akkermansia*直接相关。



小结

微生物菌群在全基因组关联分析中应该具备的优良特性，微生物是一个复杂的组织。宿主-微生物菌群通过特定功能相互作用，基于全基因组关联分析的16S rRNA基因数据在描述基因功能中相对有限，因为其容易获得大量测量结果,但对于具体现象（例如肥胖）的分析并不是最好的衡量方法。宏基因组可以提供功能基因计数,但价格昂贵。在

用16S rRNA数据预测时，菌株的基因组的基因变化,引起基因表达模式和表型变化。随着测序和计算技术的发展,获得特异性基因甚至特异性菌株的目标也许会实现。

到目前为止,肠道微生物组的全基因组关联分析主要依靠粪便样本。粪便微生物菌群是一个混合的与粘膜相关的群体,主要来自结肠和腔内微生物。至少一半的细胞是以非活体形式存在。小肠微生物群在粪便中的很少,很多

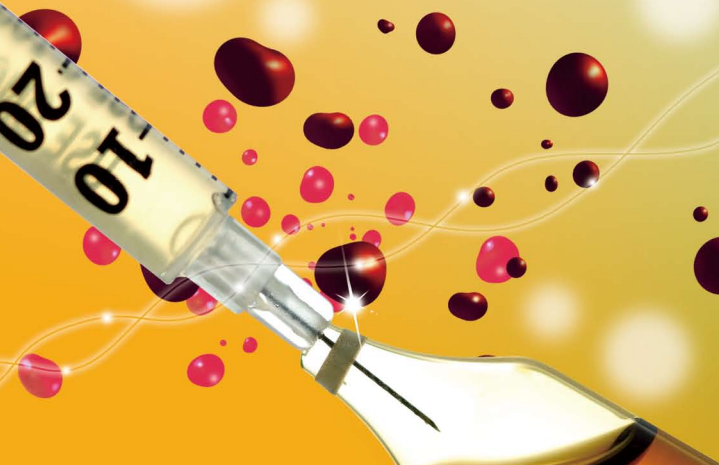
重要的菌种如胃幽门螺杆菌可能检测不到。因此,小规模微生物之间的相互作用和粘膜表面背后的遗传关联就不能从数据检测中得到。

注：上述内容参考自“Cross-species comparisons of host genetic associations with the microbiome”. *Science microbiome*. 2016, 4(352).

研究进展

组蛋白去乙酰化酶（HDACs）在宿主 微生物调控中的作用

摘要：组蛋白去乙酰化酶通过在肠上皮细胞的表达，共生代谢产物的调节以及在肠道微环境之间复杂的相互作用有序介导着哺乳动物宿主细胞和肠道菌群之间的动态调控，维持着肠上皮细胞稳态和肠道屏障的功能。



组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 是一类蛋白酶, 对染色体的结构修饰和基因表达调控发挥着重要的作用。一般情况下, 组蛋白的乙酰化有利于DNA与组蛋白八聚体的解离, 核小体结构松弛, 从而使各种转录因子和协同转录因子能与DNA结合位点特异性结合, 激活基因的转录。在细胞核内, 组蛋白乙酰化与组蛋白去乙酰化过程处于动态平衡, 并由组蛋白乙酰化转移酶 (histone acetyltransferase, HAT) 和组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 共同调控。HAT将乙酰辅酶A的乙酰基转移到组蛋白氨基末端特定的赖氨酸残基上, HDAC使组蛋白去乙酰化, 与带负电荷的DNA紧密结合, 染色质致密卷曲, 基因的转录受到抑制。

1.HDACs与肠上皮细胞(IECs)

研究表明, HDAC在IEC的表达介导共生细菌依赖的肠道稳态调节。具体而言, IEC内在HDAC3表达的减少导致组蛋白乙酰化的



改变, 抗菌基因的表达减少, IEC谱系潘氏细胞的生存受损, 肠道屏障功能下降。然而, 缺乏HDAC3的无菌小鼠的繁殖表明, 微生物群的缺失修复了HDAC3基因敲除的小鼠的潘氏细胞动态平衡, 并促使肠道屏障功能达到野生型无菌小鼠的水平。这说明当共生菌在环境中时, HDAC3通过整合微生物群的信号来调控肠道屏障功能。此外, 结肠HDAC3表达水平已被证明是共生细菌的存在引起的, 而且HDAC3和组蛋白去乙酰化涉及结肠巨噬细胞中IL-10介导的IL-12 p40表达的抑制。协调HDAC3指导组蛋白或非组蛋白去乙酰化的潜在微生物依赖机制仍有待确定。

最近发现, 其他类HDACs的表达, 如HDAC1/2, 在调节IEC稳态和上皮屏障功能

方面是必不可少的。然而, 对比IEC特异性HDAC3或双HDAC1 / 2基因敲除小鼠实验中, HDAC2的IEC特异性缺失仅仅保护小鼠免受实验中的结肠炎, 表明特定HDACs的不同作用及其对IECs中HDAC活力水平变化的敏感性。无论HDAC1 / 2或其他类HDACs介导的表达, 共生细菌依赖的IEC内在的基因表达调控和肠道内稳态仍有待确定。

2.共生细菌代谢产物调节HDACs

微生物对肠道微环境提供如脂类、氨基酸、维生素和短链脂肪酸(SCFAs)以及脂多糖和肽聚糖等代谢产物。这些共生细菌产生的副产物有改变宿主细胞表观基因组的潜力, 继而改变细胞的发育和功能。最近的几项研究探讨结肠细菌发酵日粮碳水化合物产生的共生菌源SCFAs, 可由IEC结合或扩散到上皮细胞进入底部的肠道固有层。SCFAs已被证明可激活G蛋白偶联受体(GPCRs), 如GPR41和GPR43, 尽管最近的研究表明, 也存在GPCR由SCFAs独

立调节的情况。在肠腔最丰富的SCFAs是正丁酸、丙酸和乙酸。与常规饲养的小鼠相比较，无菌小鼠这三种短链脂肪酸的水平明显降低，表明微生物菌群对于它们的合成至关重要。SCFAs已被发现调节多种免疫细胞系的发育和功能。此外，共生菌如梭菌和双歧杆菌可在肠腔产生SCFAs, 这些微生物也能调节宿主的防御反应。

研究表明，在体外SCFAs能有效地抑制HDAC活性。已经发现来源于共生菌的SCFAs在结肠某种程度上可刺激位于naive CD4+ T细胞的Foxp3组蛋白乙酰化，发挥抗炎作用，增加Foxp3的表达，促进T细胞的分化。Furusawa等利用ChIP-seq组蛋白H3乙酰化直接分析了丁酸在Treg极化条件下对naive CD4+ T细胞特异基因组位点表观基因组的作用。丁酸诱导的组蛋白H3乙酰化使Foxp3基因的启动子和增强子（保守的非编码序列）表达增强。H3乙酰化位点与Foxp3的表达呈正相关，除了调控组蛋白乙酰化，Arpaia等人研究表明，丁酸也导致Foxp3蛋白乙酰化的增加，表明乙酰化的Foxp3更稳定，具有增强的功能。

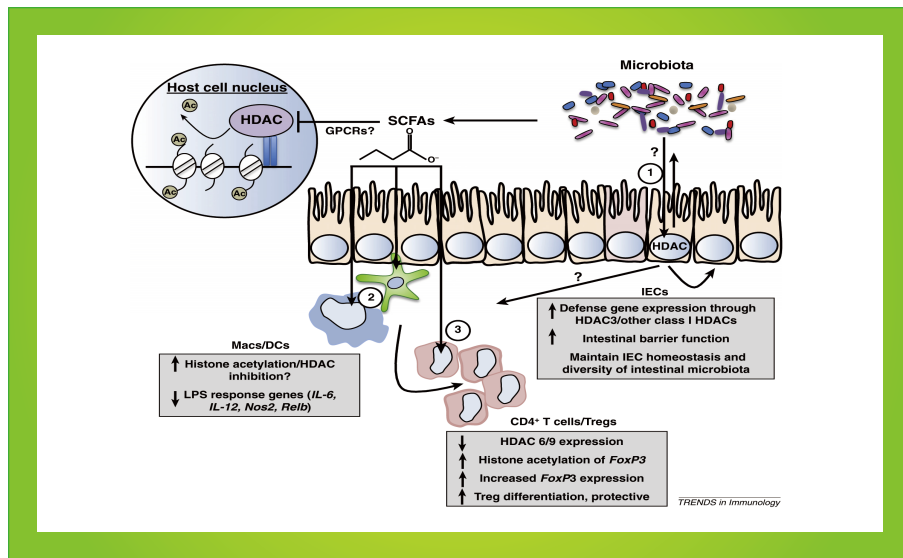


图1. 由HDACs介导的微生物依赖的肠道稳态的表观基因组调节

最近的一系列研究发现，HDACs，表观遗传修饰酶家族去除组蛋白尾部赖氨酸残基的乙酰基，参与动态调节肠道菌群和多个细胞系，包括①肠上皮细胞②单核细胞和③CD4+ T细胞/ Tregs。在IECs和/或共生细菌产生的对先天免疫和适应性免疫细胞群中HDACs抑制的SCFA，微生物菌群和HDAC依赖的转录网之间的信息交流，能显著影响肠道免疫稳态、屏障功能以及对损伤和炎症的易感性。根据靶细胞和HDAC亚型，控制这些途径可以保护或促进肠道炎症，破坏肠道共生细菌的多样性，并可能导致影响细胞命运和抗原耐受性的表观遗传修饰。

缩写：HDAC，组蛋白乙酰化酶；IEC，肠上皮细胞；Treg，调节性T细胞；DC，树突状细胞；Mac，巨噬细胞；SCFA，短链脂肪酸；GPCR，G蛋白偶联受体；LPS，脂多糖；IL-6，白细胞介素-6；IL-12，白细胞介素-12；NOS2，一氧化氮合酶2；Relb网状内皮增生病病毒癌基因同源物B；Foxp3，叉头框P3。



组蛋白去乙酰化酶 (HDAC3) 通过整合微生物群落的信号调控宿主肠道屏障功能。

虽然关于HDAC如何或哪一个直接介导SCFA 依赖的作用对Treg稳态的影响是持续的还没有研究透彻，丁酸和丙酸，这两种有HDAC抑制活性的SCFAs，在周围促进Treg分化，而乙酸，一种显著缺乏HDAC活性的SCFA，不过是GPR43的一个有效配体，没有诱导同样Treg的作用，HDACs介导的特定共生菌产生的短链脂肪酸对Treg细胞的影响支持这一假设。

共生细菌产生的短链脂肪酸对髓样细胞系组蛋白乙酰化的影响最近也被研究。例如，除了证实丁酸在促进CD4+调节性T细胞反应的直接作用，Arpaia等人表明在树突状细胞 (DC) 丁酸依赖的HDAC抑制可能会导致间接促进结肠Treg分化。DCs表现出整体的H3乙酰化水平增加对丁酸作出反应，间接表明在DCs中HDACs作为丁酸的目标。用丁酸处理DCs也导致LPS响应基因的表达下降，包括IL-12、IL-6和Relb (禽网状内皮增生病毒癌基因同源物B)。同样，Chang 等的结果表明，用丁

酸处理巨噬细胞使得全身组蛋白乙酰化增加且LPS诱导的炎性细胞因子IL-6和IL-12的表达降低，不依赖G蛋白偶联受体和Toll样受体信号。已多次发现HDAC活性表达抑制或表达减少导致促炎基因表达谱的丰度减少。炎症基因的组蛋白乙酰化水平增加，转录阻遏物表达/招募的增加，和/或转录激活因子表达/招募的减少，可能通过改变非组蛋白靶点的乙酰化。

丁酸增加免疫细胞中组蛋白的乙酰化水平，目前尚不清楚这如何关系到结肠SCFAs的生理浓度，以及是否共生菌产生的SCFAs增加组蛋白乙酰化主要是通过HDAC表达的调节与酶活性的直接抑制作用。此外，IECs中HDAC3表达的减少损害了微生物菌群依赖的肠道屏障功能，在Tregs共生菌产生的SCFAs导致的HDACs的抑制通常保护免受病理性肠道炎症，可能解释了为什么在丁酸盐治疗结肠炎中会出现多种结果和机制。在不同宿主细胞中SCFAs对特定HDAC亚型有不同的影响，现在的研究内容包括保护作用和病理免疫。

3.微生物菌群与HDACs在肠道微环境之间的复杂相互作用

除了介导微生物产生的信号，微生物菌群和表观遗传途径之间的相互作用可能涉及复杂的反馈信号。常规饲养的小鼠IECs敲除HDAC3（HDAC3^{-/-}小鼠）后共生细菌的组成发生显著的变化，但这种仅有的肠道微生态失调是不足以将HDAC3^{-/-}小鼠观察到的IECs失调转移到野生型无菌小鼠。因此，除了介导共生菌群依赖的肠道平衡调节，在IECs中HDAC3依赖的下游反应调节维持肠道菌群正常的多样性。如前面所讨论的，最近的研究已经强调了naive CD4⁺ T细胞、调节性T细胞和其他免疫细胞群在感知和响应共生细菌产生SCFAs的关键作用，一部分是通过HDACs实现的；然而，SCFAs或外源HDAC抑制剂的下游以何种通路给共生菌群提供反馈信号来调节菌群多样性仍然是未知的。

组蛋白乙酰化的HAT需要底物供体乙酰辅酶A，所以HDACs与组蛋白的相互作用以及随后的去乙酰化作用可能基于乙酰辅酶A的细胞内水平而变化。越来越多的证据表明在对环境信号如可利用营养做出反应时，乙酰辅酶A的细胞内代谢被改变。因此，细胞应激条件或增加代谢能影响到微生物源的信号响应HDACs。此外，对于无菌小鼠传统微生物的引入导致在肝脏和结肠的大量非组蛋白赖氨酸残基乙酰化。因此，除了调节组蛋白乙酰化，共生细菌产生的信号似乎也影响非组蛋白底物乙酰化。今后的研究需要确定特异的HATs或HDACs在调节微生物依赖的非组蛋白乙酰化的贡献。

4.结论

HDACs作为表观遗传调控的一个重要因素，介导着哺乳动物宿主细胞和肠道菌群之间的相互作用。HDAC抑制剂的治疗潜力很有前景，以多种HDACs或其特定亚型为目标的化



合物正在临床评价中。然而，由于其临床效果的机制还没有完全阐述清楚，旨在更好地了解其特异性和作用方式的研究正在进行中。未来的研究还需要利用表观基因靶向药物，如酶和HDAC抑制剂，对微生物菌群及其相关菌群依赖免疫和代谢健康的临床意义。

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



专家观点

肠道菌群发酵能力不足是导致动物渗透性腹泻的重要原因；

提高动物肠道菌群产SCFAs能力是可行的动物健康营养调控措施；

抗生素不管从耐药菌性的控制角度，还是从肠道菌群功能健康角度，均不适宜在饲料中长期过量使用。

—— 姚文教授 南京农业大学
全方位营养大会 2017年上海

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

Synbiotic
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