



肠道微生物与线粒体之间的互作

张夏薇, 慕春龙*, 朱伟云

国家动物消化道营养国际联合研究中心, 江苏省消化道营养与动物健康重点实验室, 南京农业大学消化道微生物研究室, 江苏 南京 210095

摘要: 肠道微生物与肠道细胞线粒体功能之间的关系十分密切。一方面, 肠道微生物可直接或通过短链脂肪酸、硫化氢和一氧化氮等代谢产物间接影响与线粒体相关的能量代谢过程, 调节线粒体活性氧的产生, 调控线粒体甚至整个机体的免疫反应。另一方面, 肠道细胞线粒体功能紊乱和基因组的遗传变异也会影响肠道微生物的组成和功能。本文主要介绍了肠道微生物和线粒体之间的互作关系的最新研究进展, 为靶向作用于肠道菌群和线粒体以调节肠道健康提供理论依据。

关键词: 肠道微生物, 线粒体, 能量代谢, 活性氧, 免疫

肠道既是消化吸收器官, 也是机体最大的免疫器官, 在消化吸收食物中营养物质的同时, 形成肠道屏障使机体抵御外来病原菌的侵染。肠道屏障内部由肠道上皮细胞紧密连接组成, 外部由黏液构成, 它们共同参与屏障功能的维持^[1]。肠道上皮细胞作为肠道屏障的重要组成部分, 保持其结构和功能的完整性对机体抵抗有害物质的入侵、维持机体正常有序的生命活动十分关键。

肠上皮细胞中的线粒体作为细胞进行有氧呼吸、三羧酸循环、氧化磷酸化(OXPHOS)等生理活动的主要场所, 除了为机体供能之外, 还参与机体的很多生命活动, 如肠道细胞的增殖、分化、凋亡和细胞之间的信息传递, 并可控制肠上皮细

胞生长和调节细胞周期。而肠上皮细胞线粒体功能异常则会破坏其正常功能, 导致线粒体疾病的发生。例如, 线粒体 OXPHOS 功能缺陷会引起能量供应不足, 硫双加氧酶(SDO/ETHE1)和血小板源性内皮细胞生长因子(TYMP)基因发生突变, 分别导致线粒体疾病乙基丙二酸脑病和线粒体神经胃肠肌病的发生^[2]。已有研究表明, 使用二硝基苯酚诱导结肠上皮细胞线粒体功能障碍会导致肠道屏障功能紊乱, 说明线粒体功能障碍会破坏肠上皮细胞功能的完整性; 同时靶向线粒体的抗氧化剂 MitoTEMPO 能够抑制上述屏障缺陷^[1], 这说明了线粒体功能稳定对维持肠道屏障功能十分重要。

基金项目: 国家自然科学基金(31430082)

*通信作者。E-mail: muchunlong@njau.edu.cn

收稿日期: 2018-04-29; 修回日期: 2018-07-11; 网络出版日期: 2018-07-30

肠道微生物被称为人体内“移动的器官”，参与营养物质的代谢，抑制病原微生物的生长繁殖，促进肠道干细胞的增殖。人类胃肠道中大约有 10^{14} 个微生物，由 500–1000 种不同种类的菌群组成^[3]。近年来有研究表明，肠道微生物与肠上皮细胞线粒体之间存在互作，这已逐渐成为国内外的研究热点。因此，本文将对肠道微生物与肠上皮细胞线粒体之间的互作关系方面的最新研究进展展开综述，并系统归纳出肠道微生物与肠上皮细胞线粒体的互作模型，为靶向作用于肠道微生物与线粒体进而调节机体代谢与健康提供理论依据。

1 肠道微生物代谢物介导的肠上皮细胞线粒体调控

有研究者利用益生菌调控肠道菌群从而作用于机体，证实了肠道微生物会影响线粒体功能。鼠李糖乳杆菌 CNCMI-4317 可上调肠上皮细胞 (IECs) 中的禁食诱导脂肪因子 (Fiaf) 的表达，同时提高小鼠血液中 Fiaf 蛋白的水平，这种调节方式依赖于过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR- α) 途径，从而改变线粒体的 OXPHOS 能力^[4]。同时，肠道微生物可利用食物中的碳水化合物、蛋白质和脂肪等营养物质作为底物产生很多代谢产物，如短链脂肪酸 (SCFAs)、硫化氢 (H_2S)、一氧化氮 (NO) 和次级胆汁酸等，来调节线粒体功能，从而影响宿主的代谢和健康。

1.1 丁酸影响线粒体能量代谢过程

SCFA 中的丁酸即使在葡萄糖存在的情况下，也是结肠细胞线粒体唯一的碳源^[5]。丁酸通过单羧酸转运蛋白 1 (MCT1) 的作用，进入结肠细胞线粒体进行分解代谢。在氧气充足的情况下，丁酸进

行脂肪酸 β -氧化合成乙酰辅酶 A，产生 ATP 和 CO_2 。乙酰辅酶 A 可用于脂质合成和组蛋白乙酰化，而未被代谢的丁酸则会抑制组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 的活性，从而使组蛋白乙酰化作用增强，调节结肠细胞的基因表达^[6]。丁酸抑制组蛋白去乙酰化会增强 Foxp3 位点启动子中组蛋白 H3 的乙酰化作用，减少结肠炎的发生，说明了丁酸对结肠健康的重要性。

溃疡性结肠炎患者结肠细胞的丁酸氧化代谢能力受损。通过测定患者结肠黏膜线粒体中乙酰辅酶 A 硫解酶、巴豆酸酶和 β -羟丁酰辅酶 A 脱氢酶等参与丁酸代谢的酶的活性，发现溃疡性结肠炎患者的线粒体乙酰辅酶 A 硫解酶的活性降低了 80%，而这有可能是由肠道上皮细胞线粒体活性氧 (ROS) 生成增加造成的，这也说明了丁酸对于保持肠道细胞完整性和维持结肠细胞线粒体能量代谢稳态十分重要^[7]。

丁酸可通过腺苷酸激活蛋白激酶 (AMPK) 活化途径影响结肠细胞线粒体功能^[8]。丁酸也是线粒体能量代谢的关键中介，可分别作为游离脂肪酸受体 2 和 3 (FFAR2 和 FFAR3) 的配体，也被称为 G 蛋白偶联受体 43 和 41 (GRP43 和 GRP41)，分别调节葡萄糖代谢和脂肪酸代谢^[9]。有研究发现，驴乳和人乳可增强线粒体活性，降低促炎因子肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 1 (IL-1) 和脂多糖 (LPS) 的表达水平，显著增强抗氧化剂 (总硫醇) 和解毒酶 (谷胱甘肽-S-转移酶、NADH-醌氧化还原酶) 活性。而用人乳和驴乳处理的大鼠粪便中丁酸浓度升高，可能是由于微生物作用使丁酸浓度升高，改善了糖脂代谢和解毒活性^[10]。

1.2 H_2S 调节肠上皮细胞线粒体生物合成

H_2S 也是常见的肠道菌群代谢产物之一，大

肠杆菌和沙门氏菌等会在大肠中通过降解 L-半胱氨酸产生 H₂S。H₂S 主要在线粒体中经过四种酶的作用进行分解代谢，它们分别是硫醌氧化还原酶(SQR)、硫代硫酸硫转移酶(TST)、SDO/ETHE1 和亚硫酸氧化酶(SUOX)^[2]，从而使 H₂S 在机体内的含量维持在一个动态稳定的状态，防止其过量对机体造成损害。

不同浓度的 H₂S 对组织细胞有不一样的作用。低浓度的 H₂S 对线粒体呼吸链有积极影响，可明显增加细胞的耗氧量^[11]，促进抗氧化剂谷胱甘肽(GSH)的产生，保护线粒体免受氧化应激的损害^[12]。有学者通过给经葡聚糖硫酸钠(DSS)饮水饲喂过的小鼠注射硫化氢钠(NaHS，一种 H₂S 供体)并同时用低浓度 NaHS 处理 caco-2 细胞，证实了 H₂S 可以缓解由 DSS 导致的炎症，并且其可能是通过抑制 NF-κB 信号通路来发挥抗炎作用的^[13]。而高浓度的 H₂S 会下调 HT-29 细胞色素氧化酶(COX)的表达水平，从而减少呼吸链中复合物 I 和 II 的电子传递，使氧化代谢向糖酵解方向转移，增加乳酸的产量，减少细胞耗氧量^[11]和 ATP 的生成，并上调了缺氧诱导因子 1α (Hif-1α)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和 IL-6 的基因表达水平^[14]。而 H₂S 分解代谢关键酶 SQR 的活性与线粒体氧消耗量呈正比，提示过高浓度的 H₂S 会抑制 SQR 的活性，从而造成过量 H₂S 在细胞内累积，对线粒体乃至整个机体产生毒害作用。

1.3 NO 影响肠上皮细胞线粒体

宿主发生炎症时会产生 NO。近年来研究发现，肠道菌群可将硝酸盐还原生成亚硝酸盐，或通过 NOS 作用转化为 L-精氨酸，在这些过程中均会产生 NO。硫还原菌还原硫酸盐或发酵含硫氨基酸生成硫化物也有助于 NO 形成^[15]。NO 的功能与

H₂S 类似，作为线粒体呼吸链的抑制剂，它会进入肠道细胞线粒体，通过减少乙酰辅酶 A 的产生来影响结肠上皮细胞的能量代谢^[16]。高浓度的 NO 会抑制结肠上皮细胞对 SCFA 的氧化以及线粒体对氧气的利用，影响宿主线粒体的活动，并有利于细菌侵染机体。硫醇类化合物在合成 H₂S 的同时与硝酸盐一起也可生成 NO，导致结肠细胞损伤^[15]。

1.4 次级胆汁酸影响肠上皮细胞线粒体

肠道厌氧菌中的拟杆菌属、真杆菌属和梭菌属会降解 5%–10%的初级胆汁酸，形成次级胆汁酸^[17]。次级胆汁酸可通过调节与脂质和碳水化合物代谢有关的转录因子，包括类法尼醇 X 受体(FXR)和 G 蛋白偶联受体 5 (TGR5)，与线粒体互作^[18]。FXR 是 NAD 依赖性蛋白脱乙酰酶沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (SIRT1)的靶点^[19]。次级胆汁酸还可以直接改变不同类型细胞的 SIRT1 和 Fiaf 表达，调节线粒体生物合成、炎症和肠屏障功能^[20]。有相关试验表明，运动的野生型小鼠与久坐对照组相比，其胆汁酸、粪便胆汁酸和中性甾醇的产量都有所增加^[21]。后来有研究者据此推测，肠道细菌是通过调节胆汁酸、SCFA 和间接诱导 SIRT1、Fiaf 和 FXR 基因来实现对线粒体功能的调节^[22]。

2 ROS: 肠道微生物影响线粒体功能的介质

线粒体电子传递链中的复合物 I 是 ROS 的主要生产者之一。当线粒体中 ROS 过多，超过了结肠细胞的解毒能力时，可能会损害线粒体 DNA (mtDNA)导致其发生突变^[23]，因为 mtDNA 位于电子传递链附近，并不受到组蛋白的保护，所以容

易受到 ROS 的损害。有研究发现, ROS 会缩短端粒长度, 调控线粒体生物合成过程^[24]。端粒功能障碍会激活 p53 介导的信号通路, 抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活因子-1 α (PGC-1 α)的表达^[25]。而这两种共激活因子受到抑制都会损害线粒体生物合成功能, 从而导致 ROS 加速损伤端粒和 mtDNA, 形成负反馈循环。

肠道微生物会通过一系列的反应来调控 ROS 的产生, 从而影响线粒体的功能。解偶联蛋白 2 (UCP2)是一种线粒体载体蛋白, 可通过调节丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径和 ROS 的产生来控制免疫细胞活性。在对巨噬细胞进行原代细胞培养过程中发现, LPS 处理会通过 Toll 样受体(TLR)途径降低 UCP2 的表达, 增加 ROS 的产生^[26]。结核分枝杆菌^[16]可通过增强 N-乙酰转移酶活性, 下调 LPS 诱导的 TLR 信号通路, 减少 ROS 的产生。当机体运动过度时, 某些缺血的部位肠道通透性增加, 随着大量的 ROS 产生, 线粒体基因组发生突变, 最终损害 OXPHOS 的效率^[27]。肠道菌群代谢产物 SCFA 可通过破坏与线粒体功能障碍相关的 DNA, 缩短相关端粒长度来降低 ROS 水平, 从而改善线粒体功能^[22]。

3 肠道微生物靶向作用于线粒体引发免疫反应

肠道菌群会靶向作用于线粒体, 从而引发机体的免疫反应。例如, 肺炎衣原体^[28]和鼠伤寒沙门氏菌可通过 Caspase-11 巨噬细胞诱导 NOD 样受体家族 3 (NLRP3)活化, 并导致线粒体功能障碍^[29]。

肠道菌群会释放 LPS 等病原体相关分子模式 (PAMPs), 通过激活模式识别受体 (PRR), 靶向作

用于线粒体, 刺激机体肠道产生级联炎症反应, 激活 NF- κ B 途径, 释放促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 等, 并触发线粒体自噬^[30]。

机体主要有四种可感应检测微生物的 PRR, 包括 TLR、RIG-1 样受体 (RLR)、NOD 样受体 (NLR) 和 C 型凝集素受体 (CLR)。TLR 是位于质膜和内质网膜上的受体, 它能感应到与细菌、病毒、真菌和寄生虫相关的 PAMPs; RLR 是一种细胞质受体, 主要结合病毒相关的 PAMPs, 如双链 RNA; NLR 通过对细胞质中 PAMPs 的检测, 诱导 Caspase-1 依赖性的促炎因子成熟, 如 IL-1 β 和 IL-18^[31]。NLR 家族中被提到最多的是 NLRP3, 它的激活部分是由 ROS 引起的。TLR 和 NLR 可通过线粒体呼吸链增加 ROS 的产生。

4 线粒体对肠道微生物的反馈调控

线粒体参与肠道屏障的保护和黏膜免疫反应, 这对于维持肠道粘液层正常生理功能和调节肠道菌群组成都是十分重要的。

线粒体也能够对微生物感染和细胞损伤产生应答从而激活先天性免疫反应^[32]。有研究发现, 许多药物可以通过调节细胞中的线粒体钙信号, 保护 THP-1 细胞免受布鲁氏杆菌 *Brucella abortus*、贝纳特氏立克次体 *Coxiella burnetii*、嗜肺立克次体 *Legionella pneumophila* 和康氏立克次体 *Rickettsia conorii* 等微生物的侵染, 说明线粒体可检测微生物感染从而保护机体免受细菌侵害^[33]。

线粒体功能失调可能会通过扰乱正常肠道内环境来影响肠道菌群, 从而使细菌抗原穿透肠道上皮并引发免疫反应; 另一方面, 线粒体还可能通过对免疫反应的调节影响肠道菌群。有相关

研究发现，线粒体神经性胃肠肌病^[34]和肉毒碱棕榈酰转移酶 1A 缺陷症^[35]患者比一般人群更容易感染致病菌。利用二硝基苯酚诱导线粒体功能紊乱，会诱发肠上皮屏障功能障碍，从而使通过肠道上皮的大肠杆菌数量增加^[1]。

另外，线粒体基因组的遗传变异也可能会影响肠道菌群的组成和功能。已有研究表明，细胞色素 B (CYTB)和 ND5 基因和线粒体基因组中的 D-环区域与特定肠道微生物的组成有关。位于 ND5 基因上的同义 SNP A13434G 和位于 CYTB 上的同义 SNP T15784C，分别与同属于梭菌的真杆菌属和罗斯伯里氏菌属有明显的相关性^[36]，它们也是高度厌氧的丁酸产生菌。这说明，宿主线粒体基因组变异可能在本质上定义了肠道细菌的组成和功能，进而影响了其微生物群落结构。

5 肠道微生物与肠上皮细胞线粒体的互作模型

根据上文我们可以总结出肠道微生物与肠上皮细胞线粒体的互作模型(图 1)。肠道微生物可通过其代谢产物 SCFA、NO、H₂S 和次级胆汁酸等作用于肠上皮细胞线粒体，其中的丁酸在线粒体中氧化合成乙酰辅酶 A 的同时会产生大量的 ATP 和 CO₂，乙酰辅酶 A 可进行组蛋白乙酰化或进一步代谢进入线粒体电子传递链产生 ROS，而未被分解代谢的丁酸又可作为组蛋白去乙酰化酶(HDAC)的抑制剂发挥作用。NO 则会通过减少乙酰辅酶 A 的产生影响线粒体能量代谢。H₂S 在线粒体中主要通过 TST、SQR、ETHE1 和 SUOX 四种酶的作用进行分解代谢，以防其过量积累对线粒体乃至

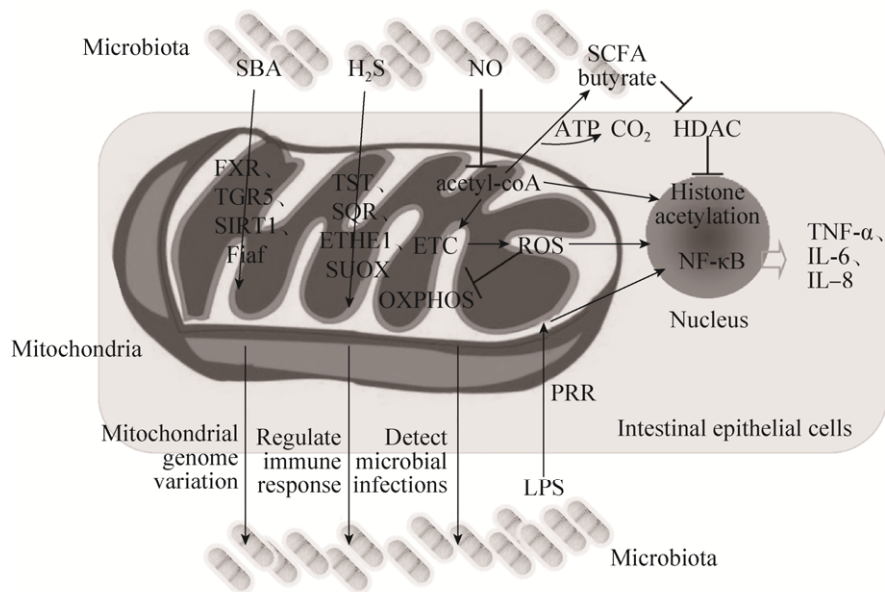


图 1. 肠道微生物与线粒体的互作模型

Figure 1. The model of interactions between gut microbiota and mitochondria. SBA: secondary bile acid; ETC: electron transfer chain; HDAC: histone deacetylase; FXR: farnesoid X receptor; TGR5: G-protein coupled receptor 5; SIRT1: sirtuin1/Silent mating type information regulation 2 homolog-1; Fiaf: fasting induced adiposefactor; SQR: sulfide quinone oxidoreductase; TST: thiosulfate sulfur transferase; SDO/ETHE1: sulfur dioxygenase; SUOX: sulfite oxidase; PRR: pattern recognition receptor.

机体产生毒害作用。而次级胆汁酸则主要通过调节 FXR、TGR5、SIRT1 和 Fiaf 等转录因子和相关酶的表达来调控肠上皮细胞线粒体的功能。另一方面, 肠道细胞线粒体会通过检测细菌感染、调节机体免疫反应和改变自身基因组的遗传变异来反馈调控肠道微生物。

6 结论和未来研究方向

肠道微生物可以调控线粒体能量代谢过程, 调节线粒体 ROS 的产生以维持机体的氧化还原平衡状态, 控制机体的免疫反应和调控线粒体相关生物合成过程来作用于线粒体。而线粒体也可通过调整氧化还原状态, 调节黏膜免疫反应, 维持肠道屏障完整性和控制病原菌活动来调控肠道微生物的组成和功能。

目前关于肠道微生物与线粒体之间互作的研究, 多集中在肠道菌群代谢产物对线粒体功能的调节。而肠道菌群的代谢产物多种多样, 除了 SCFA、H₂S、NO 和次级胆汁酸之外, 还有氨、生物胺、吲哚、有机酸和对甲酚酚类化合物等。目前关于它们是否可以影响线粒体功能, 通过何种途径怎样影响线粒体功能尚不清楚。线粒体反馈调控肠道菌群方面的研究尚处于初级阶段, 因此需要通过进一步深入研究, 揭示肠上皮细胞线粒体与肠道菌群之间的互作关系, 为靶向作用于肠道菌群及线粒体功能以调节肠道健康提供全面的理论支撑。

参考文献

- [1] Wang A, Keita AV, Phan V, McKay CM, Schoultz I, Lee J, Murphy MP, Fernando M, Ronaghan N, Balce D, Yates R, Dickey M, Beck PL, MacNaughton WK, Söderholm JD, McKay DM. Targeting mitochondria-derived reactive oxygen species to reduce epithelial barrier dysfunction and colitis. *The American Journal of Pathology*, 2014, 184(9): 2516–2527.
- [2] Di Meo I, Lamperti C, Tiranti V. Mitochondrial diseases caused by toxic compound accumulation: from etiopathology to therapeutic approaches. *EMBO Molecular Medicine*, 2015, 7(10): 1257–1266.
- [3] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 2005, 308(5728): 1635–1638.
- [4] Jacouton E, Mach N, Cadiou J, Lapaque N, Clément K, Doré J, van Hylckama Vlieg JET, Smokvina T, Blottière HM. *Lactobacillus rhamnosus* CNCMI-4317 modulates *Fiaf/Angptl4* in intestinal epithelial cells and circulating level in mice. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0138880.
- [5] Donohoe DR, Garge N, Zhang XX, Sun W, O'Connell TM, Bunker MK, Bultman SJ. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metabolism*, 2011, 13(5): 517–526.
- [6] Blachier F, Beaumont M, Andriamihaja M, Davila AM, Lan A, Grauso M, Armand L, Benamouzig R, Tomé D. Changes in the luminal environment of the colonic epithelial cells and physiopathological consequences. *The American Journal of Pathology*, 2017, 187(3): 476–486.
- [7] Santhanam S, Venkatraman A, Ramakrishna BS. Impairment of mitochondrial acetoacetyl CoA thiolase activity in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gut*, 2007, 56(11): 1543–1549.
- [8] Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nature Reviews Endocrinology*, 2015, 11(10): 577–591.
- [9] Kimura I, Inoue D, Hirano K, Tsujimoto G. The SCFA receptor GPR43 and energy metabolism. *Frontiers in Endocrinology*, 2014, 5: 85.
- [10] Trinchese G, Cavaliere G, Canani RB, Matamoros S, Bergamo P, de Filippo C, Aceto S, Gaita M, Cerino P, Negri R, Greco L, Cani PD, Mollica MP. Human, donkey and cow milk differently affects energy efficiency and inflammatory state by modulating mitochondrial function and gut microbiota. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2015, 26(11): 1136–1146.
- [11] Mimoun S, Andriamihaja M, Chaumontet C, Atanasiu C, Benamouzig R, Blouin JM, Tomé D, Bouillaud F, Blachier F. Detoxification of H₂S by differentiated colonic epithelial cells: implication of the sulfide oxidizing unit and of the cell

- respiratory capacity. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2012, 17(1): 1–10.
- [12] Kimura Y, Goto Y, Kimura H. Hydrogen sulfide increases glutathione production and suppresses oxidative stress in mitochondria. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2010, 12(1): 1–13.
- [13] Chen X, Liu XS. Hydrogen sulfide from a NaHS source attenuates dextran sulfate sodium (DSS)-induced inflammation via inhibiting nuclear factor- κ B. *Journal of Zhejiang University-Science B*, 2016, 17(3): 209–217.
- [14] Beaumont M, Andriamihaja M, Lan A, Khodorova N, Audebert M, Blouin JM, Grauso M, Lancha L, Benetti PH, Benamouzig R, Tomé D, Bouillaud F, Davila AM, Blachier F. Detrimental effects for colonocytes of an increased exposure to luminal hydrogen sulfide: The adaptive response. *Free Radical Biology and Medicine*, 2016, 93: 155–164.
- [15] Vermeiren J, Van de Wiele T, Van Nieuwenhuysse G, Boeckx P, Verstraete W, Boon N. Sulfide- and nitrite-dependent nitric oxide production in the intestinal tract. *Microbial Biotechnology*, 2012, 5(3): 379–387.
- [16] Saint-Georges-Chaumet Y, Edeas M. Microbiota-mitochondria inter-talk: consequence for microbiota-host interaction. *Pathogens and Disease*, 2016, 74(1): ftv096.
- [17] Gérard P. Metabolism of cholesterol and bile acids by the gut microbiota. *Pathogens*, 2014, 3(1): 14–24.
- [18] Nie YF, Hu J, Yan XH. Cross-talk between bile acids and intestinal microbiota in host metabolism and health. *Journal of Zhejiang University-Science B*, 2015, 16(6): 436–446.
- [19] Kuipers F, Bloks VW, Groen AK. Beyond intestinal soap-bile acids in metabolic control. *Nature Reviews Endocrinology*, 2014, 10(8): 488–498.
- [20] Kazgan N, Metukuri MR, Purushotham A, Lu J, Rao A, Lee S, Pratt-Hyatt M, Lickteig A, Csanaky IL, Zhao YM, Dawson PA, Li XL. Intestine-specific deletion of SIRT1 in mice impairs DCoH2-HNF-1 α -FXR signaling and alters systemic bile acid homeostasis. *Gastroenterology*, 2014, 146(4): 1006–1016.
- [21] Meissner M, Lombardo E, Havinga R, Tietge UJF, Kuipers F, Groen AK. Voluntary wheel running increases bile acid as well as cholesterol excretion and decreases atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Atherosclerosis*, 2011, 218(2): 323–329.
- [22] Clark A, Mach N. The crosstalk between the gut microbiota and mitochondria during exercise. *Frontiers in Physiology*, 2017, 8: 319.
- [23] Crane JD, Abadi A, Hettinga BP, Ogborn DI, MacNeil LG, Steinberg GR, Tarnopolsky MA. Elevated mitochondrial oxidative stress impairs metabolic adaptations to exercise in skeletal muscle. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81879.
- [24] Sahin E, Colla S, Liesa M, Moslehi J, Müller FL, Guo M, Cooper M, Kotton D, Fabian AJ, Walkey C, Maser RS, Tonon G, Foerster F, Xiong R, Wang YA, Shukla SA, Jaskelioff M, Martin ES, Heffernan TP, Protopopov A, Ivanova E, Mahoney JE, Kost-Alimova M, Perry SR, Bronson R, Liao R, Mulligan R, Shirihai OS, Chin L, de Pinho RA. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise. *Nature*, 2011, 470(7334): 359–365.
- [25] Sahin E, de Pinho RA. Axis of ageing: telomeres, p53 and mitochondria. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2012, 13(6): 397–404.
- [26] Emre Y, Nübel T. Uncoupling protein UCP2: when mitochondrial activity meets immunity. *FEBS Letters*, 2010, 584(8): 1437–1442.
- [27] Green DR, Galluzzi L, Kroemer G. Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging. *Science*, 2011, 333(6046): 1109–1112.
- [28] Shimada K, Crother TR, Karlin J, Dagvadorj J, Chiba N, Chen S, Ramanujan VK, Wolf AJ, Vergnes L, Ojcius DM, Rentsendorj A, Vargas M, Guerrero C, Wang YS, Fitzgerald KA, Underhill DM, Town T, Arditi M. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis. *Immunity*, 2012, 36(3): 401–414.
- [29] de Zoete MR, Flavell RA. Interactions between Nod-like receptors and intestinal bacteria. *Frontiers in Immunology*, 2013, 4: 462.
- [30] Weissig V, Guzman-Villanueva D. Nanocarrier-based antioxidant therapy: promise or delusion? *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2015, 12(11): 1783–1790.
- [31] Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clinical Microbiology Reviews*, 2009, 22(2): 240–273.
- [32] Lobet E, Letesson JJ, Arnould T. Mitochondria: a target for bacteria. *Biochemical Pharmacology*, 2015, 94(3): 173–185.
- [33] Czyż DM, Potluri LP, Jain-Gupta N, Riley SP, Martinez JJ, Steck TL, Crosson S, Shuman HA, Gabay JE. Host-directed antimicrobial drugs with broad-spectrum efficacy against intracellular bacterial pathogens. *mBio*, 2014, 5(4): e01534–14.
- [34] Garone C, Tadesse S, Hirano M. Clinical and genetic spectrum of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Brain: a Journal of Neurology*, 2011, 134(11): 3326–3332.

- [35] Gessner BD, Gillingham MB, Wood T, Koeller DM. Association of a genetic variant of carnitine palmitoyltransferase 1A with infections in Alaska Native children. *The Journal of Pediatrics*, 2013, 163(6): 1716–1721.
- [36] Ma J, Coarfa C, Qin X, Bonnen PE, Milosavljevic A, Versalovic J, Aagaard K. mtDNA haplogroup and single nucleotide polymorphisms structure human microbiome communities. *BMC Genomics*, 2014, 15: 257.

Advances in interactions between gut microbiota and mitochondria

Xiawei Zhang, Chunlong Mu^{*}, Weiyun Zhu

National Center for International Research on Animal Gut Nutrition, Laboratory of Gastrointestinal Microbiology, Jiangsu Key Laboratory of Gastrointestinal Nutrition and Animal Health, College of Animal Science and Technology, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, Jiangsu Province, China

Abstract: The relationship between gut microbiota and mitochondria is very close. On the one hand, intestinal microorganisms can directly or indirectly through the digestion of nutrients in food to produce metabolites such as short-chain fatty acids, hydrogen sulfide and nitric oxide, affect the energy metabolism process associated with mitochondria, regulate mitochondrial reactive oxygen species production, and regulate mitochondria and even the entire body's immune response. On the other hand, intestinal cell mitochondrial dysfunction and mitochondrial genome genetic variation also affect the composition and function of the gut microbiota. In this paper, we summarized recent advances in the relationship between gut microbiota and mitochondria. It provides a theoretical basis for targeting the intestinal flora and mitochondria to regulate intestinal health.

Keywords: gut microbiota, mitochondria, energy metabolism, reactive oxygen, immunity

(本文责编: 张晓丽)

Supported by Key Program of National Natural Science Foundation of China (31430082)

^{*}Corresponding author. E-mail: muchunlong@njau.edu.cn

Received: 29 April 2018; Revised: 11 July 2018; Published online: 30 July 2018

慕春龙, 博士, 2016年毕业于南京农业大学动物科技学院动物营养与饲料科学专业, 现任南京农业大学讲师, 从事动物营养和肠道微生物研究, 博士论文围绕“973项目”“猪利用氮营养素的机制及营养调控”开展, 荣获2017年江苏省优秀博士学位论文, 并获得2016年“帝斯曼缤纷科技奖——中国青年学者动物营养科学奖”优胜奖。

