



宿主遗传背景与肠道微生物互作研究进展

王明宇, 孙敬春, 赵昕, 杨公社, 于太永*

西北农林科技大学动物科技学院, 陕西 杨凌 712100

王明宇, 孙敬春, 赵昕, 杨公社, 于太永. 宿主遗传背景与肠道微生物互作研究进展[J]. 微生物学报, 2024, 64(1): 76-97.
WANG Mingyu, SUN Jingchun, ZHAO Xin, YANG Gongshe, YU Taiyong. Research progress in the interaction between host genetic background and gut microbiota[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2024, 64(1): 76-97.

摘要: “微生物”这一名词指非常小的生物, 如古菌、细菌、原生生物、真菌和病毒, 肠道“微生物组”表示的是肠道微生物集合体。它们实际上共享宿主的身体空间, 但作为宿主健康和疾病的决定因素却几乎被忽视。作为信息的集合, 微生物组包括微生物的基因组数据、结构元件、代谢物和环境条件。最近对肠道微生物组的研究表明, 微生物群落在维持宿主稳态和调节宿主表型上发挥着重要作用。随着包括二代测序(next-generation sequencing, NGS)在内的新技术的出现以及微生物群落序列谱等深入测定技术出现, 人们对肠道微生物组与宿主遗传背景之间的关系有了许多见解。本文通过肠道微生物组学的概述, 基于全基因组关联分析技术建立肠道微生物组学与宿主遗传之间联系, 并对宿主遗传学与肠道微生物组的关系及未来发展前景进行探讨。

关键词: 肠道微生物组; 宿主遗传学; 全基因组关联分析

资助项目: 国家重点研发计划(2021YFD1301205); 陕西省畜禽育种“两链”融合重点专项(2022GD-TSLD-46); 陕西省创新能力支撑计划(2023-CX-TD-57)

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (2021YFD1301205), the Key Project of Livestock and Poultry Breeding “Two Chains” Integration in Shaanxi Province (2022GD-TSLD-46), and the Shaanxi Province Innovation Ability Support Plan (2023-CX-TD-57).

*Corresponding author. E-mail: yutaiyong310@nwsuaf.edu.cn

Received: 2023-06-12; Accepted: 2023-08-14; Published online: 2023-09-06

Research progress in the interaction between host genetic background and gut microbiota

WANG Mingyu, SUN Jingchun, ZHAO Xin, YANG Gongshe, YU Taiyong*

College of Animal Science and Technology, Northwest A&F University, Yangling 712100, Shaanxi, China

Abstract: The term “microorganism” refers to tiny organisms such as archaea, bacteria, protists, fungi, and viruses, and the term “microbiome” refers to a collection of microorganisms. Although they share the body space of the host, their roles as determinants in host health and diseases are ignored. As a collection of information, the microbiome includes the genomic data, structural elements, metabolites, and environmental conditions of microorganisms. Studies have demonstrated that the microbiome plays an essential role in maintaining host homeostasis and regulating host phenotypes. With the advent of new technologies, including next-generation sequencing (NGS) and sequencing-based microbiome profiling, researchers have probed into the relationship between the microbiome and host phenotypes. By an overview of microbiome, this paper elaborated on the microbiome-host genetics interactions based on genome-wide association analysis and made an outlook on the future of this field.

Keywords: microbiome; host genetics; genome-wide association analysis

肠道微生物组是一个由数千种细菌、病毒、真菌和原生动植物组成的复杂生态系统，其对宿主的代谢和免疫等诸多生理功能都具有一定的调节作用。肠道微生物通常在宿主出生时由其母体塑造，然后在宿主生长发育的过程中进一步受到宿主营养、生活方式、免疫状态和用药等环境因素的影响，导致其发生改变。但目前也有部分研究表明，宿主肠道微生物除受到环境因素调控外，也受到宿主遗传背景的调控。在本综述中，总结了目前微生物组领域的研究现状，并对肠道微生物与宿主遗传学之间的关系进行了探讨。

1 肠道微生物功能及其影响因素

肠道微生物是在动物出生后，在宿主与外界交流的过程中逐渐在动物肠道中定殖的，其经过与宿主不间断的选择与相互适应，逐渐形

成了一种与宿主相互依存且高度复杂的稳定状态。肠道微生物在宿主体内保持相对稳定，但其也会随着环境条件的改变而发生动态变化，并在宿主的营养吸收、健康维持和环境适应等方面发挥关键作用。

1.1 肠道微生物主要功能

糖类化合物是人体和动物的重要能量来源。但部分糖类化合物并不能被宿主直接吸收，因此，肠道微生物就成为宿主吸收糖类化合物的关键媒介。有研究显示，肠道消化所需酶中35%来自于微生物，其中25%的活性酶参与了碳水化合物的代谢^[1]。另外，有研究发现回肠中高丰度的埃希氏菌属(*Escherichia* *Castellani* and *Chalmers*)和鲁布氏菌属(*Brucella*)有助于葡萄糖和低聚果糖的降解^[2-3]，盲肠中的放线菌(*Actinomycete*)可促进多糖发酵^[4]，结肠中的乳酸杆菌(*Bacteriumlactis*)和链球菌(*Streptococcus*)

对乳酸的产生具有较大贡献^[5]。除了糖类，大量研究表明肠道微生物在宿主的蛋白质代谢和营养利用等方面同样发挥着重要作用^[6-7]。如主要参与小肠中蛋白质代谢的琥珀酸弧菌(*Succinivibrionaceae*)、克雷伯氏菌属(*Klebsiella*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)和链球菌属具有分泌各种蛋白酶和肽酶的能力，可直接代谢氨基酸^[8]，单胃动物中的普雷沃氏菌(*Prevotella* Shan and Collins)、丁酸梭菌(*Clostridium butyricum*)和牛链球菌(*Streptococcus bovis*)均能分泌高活性的二肽基肽酶和二肽酶用于蛋白质消化与吸收。

另外，值得注意的是，宿主饮食中消耗的主要营养素除了碳水化合物和蛋白质，还有脂肪，它在生命中的基础作用是提供机体所需能量并维持生命的正常功能。众所周知，肠道微生物对宿主营养物质的代谢与吸收起着重要的调控作用，近年来随着测序技术的不断完善，人们对于肠道微生物特征也有了更多更深入的了解。在脂肪代谢方面，研究发现微生物对宿主健康(肥胖、脂肪沉积等)有重要影响^[9]，Hildebrandt 等^[10]认为饮食中脂肪的含量是导致肥胖患者体内肠道微生物失调的原因。其他研究者也发现肠道炎症、胰岛素抵抗、2-型糖尿病和脂肪肝变性等疾病是由于高脂肪饮食下，肠道中革兰氏阴性菌增加导致代谢性内毒素如脂多糖水平升高，从而使胃肠道屏障功能受损引起的^[11-13]。在动物群体中，Velagapudi 等^[14]通过比较常规小鼠和无菌小鼠的脂质代谢组发现，常规小鼠的能量代谢物产物丙酮酸、柠檬酸、富马酸和苹果酸水平升高，胆固醇和脂肪酸水平降低，脂质的去除率增加，表明肠道微生物能够参与宿主能量和脂质代谢。

肠道微生物除了在宿主的营养吸收方面发挥重要作用外，其在宿主的健康维持方面也同样扮演着不可忽视的角色。肠道稳态是一个动

态平衡状态，它由肠道屏障和内环境相互作用形成，肠道稳态中任何一个元素的失调都可能导致宿主患病^[15]。研究发现微生物与肠道黏膜黏附可组成菌膜屏障，其中乳杆菌的 S 层蛋白可特异性黏附在宿主肠上皮细胞上^[16]，从而保护肠屏障，阻止致病菌的入侵和定殖，而嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)的表面层蛋白 A 可黏附在结直肠癌相关细胞上，诱导紧密连接蛋白 ZO-1 表达，增强紧密连接从而降低细胞的通透性^[17-18]。另外，肠道微生物也可通过产生脂肪酸、有机酸等代谢产物降低肠道 pH、促进肠道蠕动和加强益生菌的竞争优势来减少致病菌的定殖，如双歧杆菌产生的磷壁酸可与肠上皮细胞特异性结合产生降解低聚糖的糖苷酶，从而抑制病原菌的定殖^[19]。并且肠道微生物也可以通过与宿主免疫系统的结合，发挥免疫屏障作用，如微生物本身的鞭毛、菌毛、荚膜等结构可作为抗原诱导机体发生免疫反应。

综上所述，肠道微生物在宿主的营养吸收、健康维持和环境适应等方面均发挥着作用，对于肠道微生物的研究有助于研究人员更清晰地了解动物生长过程中的各种生理变化，有助于揭示动物各种生理疾病的发生与发展机制，进而为特异性地调控宿主的生理状态提供可靠的科学依据。

1.2 影响肠道微生物组成的关键因素

菌群保持相对稳定，主要表现为个体不同时期的肠道微生物组成的相似性始终要高于其他个体，同时又可随环境改变而动态变化^[20]。个体肠道微生物的相对稳定和动态可调节特性，在宿主环境的适应和健康中起着重要的作用。研究发现，许多因素会影响肠道微生物组成，如饮食、宿主生活环境、抗生素使用以及宿主遗传等因素均对肠道微生物组成有着重要影响。

饮食是驱动肠道微生物组成和变化的主要

原因之一, Zhang 等在不同饮食方式小鼠的研究中发现饮食解释了 57%的肠道微生物组成变异^[21]。研究发现, 饮食中三大营养物质碳水化合物、蛋白质和脂肪的组成、数量以及比率对肠道微生物组成有重要影响。不同肠道微生物对不同的营养物质的代谢能量不同。大肠中的细菌可以通过降解植物细胞壁中包含的纤维、果胶等不可消化的多糖产生短链脂肪酸, 这些短链脂肪酸进而改变肠道环境的 pH, 从而影响肠道微生物组成。而食物中的碳水化合物对肠道微生物生态稳定的维持有重要作用。日粮中非消化性寡聚糖可以显著促进仔猪肠道双歧杆菌增殖, 进而竞争性抑制大肠杆菌的繁殖^[22]。Haenen 等的研究也表明, 食物中的抗性淀粉可以调节肠道微生物的组成以及短链脂肪酸的浓度^[23]。抗生素在动物生产中常用于疾病防控, 但同时其对肠道微生物组成也有较大影响, 抗生素对仔猪肠道微生物影响尤为显著, 其对肠道微生物的调节作用主要发生在胃和小肠^[24]。研究发现, 由土霉素和喹乙醇组合的抗生素的干预可以显著降低仔猪的 *Lactobacillus* 种类, 而增加潜在病原菌猪链球菌 (*Streptococcus suis*) 的相对丰度^[24]。肠道微生物组成还受到生活环境的影响。比如 Davenport 等发现, 在原始生活方式下的人肠道菌群会随着季节的变化而波动^[25]; Worthmann 等发现, 寒冷可以使胆固醇转变为胆酸, 进而引起小鼠肠道微生物发生改变^[26]。

另外, 除以上提到的饮食、宿主生活环境、抗生素使用等方面, 最近的研究显示, 宿主遗传背景也是影响肠道微生物群落结构的一个重要因素。据报道, 不同品种家犬的肠道群落结构个体间差异较大^[27], 近交系小鼠个体间肠道群落结构相似, 近交系与野生小鼠之间肠道微生物群落结构差异较大^[28]。研究发现, 藏猪、荣昌猪和约克夏猪肠道微生物构成具有显著差

异, 与约克夏猪相比, 藏猪与荣昌猪的厚壁菌门 (*Firmicutes*) 和螺旋菌门 (*Spirillum*) 的比例较高, 拟杆菌门 (*Bacteroidetes*) 的比例较低。荣昌猪中瘤胃球菌属 (*Ruminococcus*) 和帕鲁杆菌属 (*Paenonia*) 丰度较高, 约克夏猪中普雷沃氏菌 (*Prevotella*) 和琥珀酰菌属 (*Succinomyces*) 丰度较高, 而藏猪中梭菌属 (*Clostridium*) 和阿克曼氏菌属 (*Akkermansia muciniphila*) 丰度较高^[29]。

2 宿主遗传与肠道微生物互作研究进展

肠道微生物与宿主之间存在广泛而密切的相互作用, 其组成了一个由两者基因组共同构成的“共生总体”或“超有机体”^[30]。宿主基因组高度保守, 其基因变化缓慢, 而微生物基因组是动态变化的, 它可通过增加或减少已有基因, 通过基因水平转移或突变来迅速响应环境变化, 为宿主基因组适应变化提供一定的缓冲时间, 这些微生物与宿主之间存在共生和共进化的关系^[31-32]。不少研究发现与宿主紧密互作的微生物除了受饮食、地理、生活环境等多种因素影响外, 其寄生的宿主本身在调控其肠道微生物方面也存在作用, 但相比于宿主基因组对表型的影响相关研究取得的一系列突破性成果, 宿主基因组与肠道微生物互作的研究进展则缓慢得多。

2.1 宿主遗传与肠道微生物互作研究的初步探索

早期免疫学的研究其实已经发现宿主基因组中存在一些与病原免疫、微生物感知相关的重要基因。比如主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 以及可以感知微生物产生的各类分子的类淋巴受体 (Toll-like receptors, TLR) 基因, 研究发现, 敲除这些基因

的动物表现出明显的肠道微生物失调^[33-34]。然而,由于这些动物模型本来就处于非正常状态,其研究结果不一定能够反映真实条件下这些基因对肠道微生物的作用。正常状态下宿主遗传对肠道微生物组成影响的研究是从近几年才开始的。Rawls 等^[35]将 2 种宿主的肠道微生物进行相互移植来测试宿主肠道特定因素如何改变菌群结构,他们将小鼠的肠道微生物移植给无菌斑马鱼,斑马鱼的肠道微生物移植给无菌小鼠,虽然由于每个宿主的肠道生理环境不同,其所施加的不同的选择压力导致被移植动物肠道微生物的相对丰度发生了变化,但同供体的肠道微生物却表现出了较高的相似性。2010 年, Ochman 等调查了不同灵长类动物的系统进化距离与根据肠道微生物计算的系统进化距离的关系,他们发现,基于线粒体构建的灵长类动物的系统进化距离与基于肠道微生物构建的系统进化距离完全吻合^[36]。后来 Moeller 等在此基础上做了进一步的研究^[37]。Ochman 等的研究采用的是 Unifrac distance 的方法来估算微生物组间的距离,这种距离既考虑了细菌在系统进化中的位置,又考虑了他们的丰度情况;通过 Unifrac 距离的聚类可以用于衡量不同微生物组的相似性情况,如果基于微生物组构建的系统进化树与宿主本身的系统进化树完全一致,就表明宿主遗传对肠道微生物确实存在影响^[36]。然而,值得注意的是,其研究结果仍存在一些潜在的如自然漂变、饮食和地理差距等影响因素,这些因素也同样被其他研究人员关注,目前,仍有不少研究试图从环境相似性或饮食^[38]相似性中区分出宿主遗传的贡献。尽管如此,前期的研究结果仍为解析宿主遗传与微生物的互作打下了基础和提供了理论参考。

2014 年 Goodrich 等在英国双胞胎群体中开展了一项具有里程碑式的研究^[39]。他们基于

416 对双胞胎的 1 000 多份粪便样品,结合加权和非加权的 UniFrac 与 Bray-Curits 聚类分析方法,分析同卵双胞胎与异卵双胞胎微生物组成差异,发现双胞胎之间的微生物组成总体上比无关个体具有更高的相似性,且同卵双胞胎肠道微生物构成比异卵双胞胎更相似;同时他们鉴定出许多丰度受宿主遗传影响的微生物类群,其中遗传力最高的是与肥胖相关的克里斯藤森菌(*Christensenellaceae*);后续为了验证其实验结果,他们将一株分离培养得到的菌株 *Christensenella minuta* 进行无菌小鼠的粪菌移植实验,发现该菌株不仅减缓了小鼠体重的增加,同时还改变了受体小鼠的微生物群^[39]。2016 年, Goodrich 团队将英国双胞胎群体扩大到 1 126 对,通过候选基因方法又发现了一些其他的可遗传微生物群,发现肠道微生物群的 α 多样性和 β 多样性也可遗传,并鉴定到影响肠道微生物的宿主基因主要与饮食、代谢和嗅觉相关^[40]。随着该研究数据集的扩大,使得置信区间变窄,进而使其结果更加可靠,也更有力度地证实了宿主遗传背景与肠道微生物间的关系。

2.2 宿主遗传对肠道微生物的直接影响

随着宿主遗传与肠道微生物互作研究相继被报道,越来越多的研究人员开始相信宿主遗传对微生物组成具有重要作用。一直以来双胞胎样本都是解析宿主遗传与肠道微生物互作的良好模型,因为同卵双胞胎个体共享了一套相同的基因组,而异卵双胞胎之间遗传背景的一致性只有 50%,在相同的生活环境下,就可以直接进行遗传力的估算。在早期, van de Merwe 等^[41]利用粪便微生物厌氧培养的方法,对平均年龄为 10 岁的健康且从出生起就住在同一个家庭的 20 名受试者的粪便微生物进行培养,研究同卵双胞胎的粪便菌群是否比异卵双胞胎的粪便菌群更相似。通过比较厌氧菌总数、组成

及微生物的距离值,发现肠道微生物组成受宿主遗传的影响很大,同卵双胞胎的微生物结构相似度显著高于异卵双胞胎。Stewart 等^[42]利用瞬时温度梯度凝胶电泳(temperature gradient gel electrophoresis, TGGE)调查了宿主遗传对儿童菌群的影响,对年龄在四个月到十岁间的 13 对同卵双胞胎、7 对异卵双胞胎和 12 对不相关个体的粪便样本进行 TGGE 分析,发现同卵双胞胎粪便微生物组成相似度要高于异卵双胞胎和不相关个体,证明了同卵双胞胎和异卵双胞胎的 TGGE 相似性值之间的显著差异,并推断来自宿主的遗传影响可能从幼年开始。但由于采用的样本量较小,导致其研究结果显示同卵双胞胎和异卵双胞胎的总体微生物组组成不具备显著差异,且结果也显示,环境因素对于其肠道微生物构成造成的影响要显著大于遗传因素^[43-44]。这就导致前期研究结果的说服力较低。因此,近年来,相关研究在稍大规模群体中相继展开,得到了与前期研究较为一致的结果^[43-44]。但值得注意的是,前期的研究主要基于 16S rRNA 基因扩增子测序方法,极少数应用宏基因组鸟枪法测序进行分析,这就导致具有高度的遗传和环境相似性的双胞胎样本,虽然非常适合分析遗传和环境因素对肠道微生物群的作用,但是 16S rRNA 基因测序方法极大限制了对肠道微生物物种、菌株和其功能的解析。Xie 等^[45]在 2016 年对英国的 250 对双胞胎的 1 517 份粪便样品进行宏基因组测序并鉴定出了与肠道微生物组相关的宿主单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点,且观察到同卵双胞胎之间微生物的高度共享性。该研究不仅证明了肠道微生物组中部分微生物分类群和功能模块的高遗传力,并确定了一些与 2 型糖尿病、类风湿性关节炎和结直肠癌相关的宿主遗传标记。

另外,除了以人类为研究对象外,关于动物的宿主遗传学与肠道微生物组互作这一方向近年也开展了大量的研究。Zhao 等^[46]采用宏基因组学测序分析了 2 个品系 60 只具有相同饲养环境的高体重(high weight, HW)和低体重(low body weight, LW)成年鸡粪便样本中的肠道微生物群结构,其结果显示有 29 个菌种在 2 个品系间存在显著差异,该结果为宿主基因影响肠道微生物组成提供了初步证据。Ding 等^[47]为了解析宿主遗传变异如何塑造肠道微生物群从而影响宿主的代谢表型这一过程,使用相同饲养条件下,根据腹部脂肪含量和血浆极低密度脂蛋白为参数选育出的第 5 代脂肪品系(高脂系)和瘦肉品系(低脂系)鸡为模型,对 35 周龄的 56 只脂肪系和 53 只瘦肉系鸡的粪便样本进行宏基因组测序,结果发现在门水平上 2 个品系之间的梭杆菌门和变形杆菌门的比例存在显著差异,表明 2 个品系之间影响腹部脂肪积累的宿主等位基因频率的差异与肠道微生物群的丰度和组成的差异有关,该研究推测长期的差异选择不仅改变了肠道微生物群的组成,而且通过对对应微生物的丰度来影响宿主表型,其结果支持了宿主和肠道微生物群在遗传水平上相互作用,并且这些相互作用证实了它们的共同进化这一假设。在猪中,本团队对在相同饲养环境下的不同品种猪的肠道菌群构成进行了分析,结果发现,杜洛克猪、长白猪与大白猪的肠道菌群具有显著差异^[48]。另外,2022 年江西农业大学黄陆生院士团队利用猪作为研究对象分析了基因与菌群之间的关系,发现遗传相似性与菌群差异性存在负相关,阐明了 ABO 基因型可以通过影响 N-乙酰半乳糖胺(N-acetylgalactosamine, GalNAc)水平调节肠道菌群这一机制,进一步证明了宿主遗传背景与肠道菌群之间的互作关系^[49]。另外,宿主遗传背景对肠道菌群构成的影响不

仅在小鼠和猪等单胃动物的研究中得到了证实,在牛等反刍动物中也得到了一定的开展。Fan等通过对不同环境条件和饮食条件下饲养的具有梯度遗传变异的杂交肉牛的3个不同生长阶段宿主遗传学对肠道微生物结构作用的研究发现,无论生长阶段如何,肠道微生物在整个生命过程中都受到宿主遗传背景的显著影响。宿主遗传学解释了在断奶前、断奶后和育肥犊牛中,核心菌群在属水平上的相对丰度分别为52.2%、40.0%和37.3%,而且发现萨特氏菌(*Sutterella*)、颤螺菌属(*Oscillospira*)和罗氏菌属(*Roseburia*)在这3个生长阶段中显著受到宿主遗传因素的影响,并鉴定到颤螺菌属和罗氏菌属与后肠中参与调节宿主免疫和代谢的基因上的9个SNP显著相关^[50],这项研究结果证明了部分宿主基因可以对肠道微生物的组成进行调控。

总之,无论在人还是动物的研究上,研究人员都在努力阐明宿主遗传变异与微生物相互作用的机制,微生物全基因组关联分析(microbial genome-wide association analysis, miGWAS)的应用使得这项研究得到了长足的发展,目前已经有较多的研究发现宿主基因遗传变异对微生物组成和功能的多样性有一定的贡献。然而,虽然目前关于miGWAS的研究已广泛开展,但由于分析方法的不同(表1),其得到的结果也存

在了一定的差异,另外,宿主-微生物关联的机制和这种关联是如何影响宿主表型的,也仍然需要更多的研究来解释。

3 宿主遗传与肠道微生物互作的解析方式

近年来,多项研究均已发现宿主遗传与肠道微生物间存在一定的互作关系,且解析两者之间互作的方式也随之逐渐增加,从起初经典遗传力估计到专属的肠菌力估计,从微生物的全基因组关联分析到宏基因组的全基因组关联分析,从单一组学分析扩展到多组学分析,目前研究人员正逐渐从基础生物信息分析向真正的生物学解析靠近。

3.1 遗传力与肠菌力

遗传力是育种学和遗传学中使用的一种统计量,其常被用来估计宿主某一数量性状在群体中有多大比例的变异是受遗传因素决定^[55],它是基于数理统计、反映遗传特征的重要参数,国际上习惯用 h^2 表示。 h^2 最早是由美国遗传学家Wright在1920年的豚鼠花斑图案的通路分析途径中提出^[56],主要用来表示宿主遗传对豚鼠斑纹样式的决定程度。通常 h^2 指狭义的遗传力,即加性遗传部分占表型的方差。经典的 h^2

表1 微生物全基因组关联分析(miGWAS)方案汇总

Table 1 Summary of the analysis protocols for microbial genome-wide association analysis (miGWAS)

Sequencing method	Traits	Model	References
16S seq	Beta diversity	Envfit: ordinaon-based, permutan test for significance	[51]
16S seq	Beta diversity	Microbiome GWAS: distance-based, parametric	[40]
16S seq; WGS	Enterotype	Enterotype GWAS: logistic model implemented in PLINK	[52]
16S seq; WGS	Bacterial taxa	Combined two-part logit/lognormal model	[53]
16S seq; WGS	Bacterial taxa	GEMMA: genomwide efficient mixed models	[40]
16S seq; WGS	Bacterial taxa	Hurdle negative binomial model	[51]
16S seq; WGS	Bacterial taxa	Spearman correlaon excluding zero incidence	[54]
WGS	Bacterial pathways	Spearman correlaon excluding zero incidence	[54]

估计常用于亲缘关系较近的个体(比如双胞胎、同胞、亲子)^[57], 对于系谱关系复杂的样本, 则更适合利用线性混合模型估计^[58]。由于经典 h^2 反映的是个体间的相似程度, 于是研究者猜想是否 h^2 可用于微生物领域的研究, 用来描述宿主遗传对肠道微生物的贡献程度或有较近亲缘关系的个体肠道微生物组成的相似度^[59]。基于此假设, Davernport 等收集了 127 份来自于美国北部的哈特教派的信徒的基因组和肠道微生物信息, 这些人与现代社会隔离, 过着群居的生活, 这减少了环境差异对实验评估的影响。他们发现纲水平的 γ -变形菌纲(*Gammaproteobacteria*)、科水平的弯曲杆菌科(*Campylobacteraceae*)以及属水平的椰球菌(*Coprococcus*)有很高的遗传力^[60]。在一个亲缘群体中, 样品的亲缘关系矩阵可以用于估算表型的遗传力。Turpin 等采用这种方法, 在 270 个有亲缘关系的群体中对肠道微生物丰度遗传力进行了估算。他们发现在校正了多重检验之后, 有 20 个细菌可遗传, 其中包含 Goodrich 报道的 5 个细菌分类^[59]。由于这 2 个群体地域差距非常大(一个来自英国, 一个来自加拿大), 可遗传细菌的重复占比仍具有一定的可信度, 同时也意味着有些细菌在不同人群中都是受宿主遗传影响的。在动物群体中, 研究人员同样也基于微生物测序数据进行了遗传力的估计。2014 年, Meng 等^[61]对 258 只体重双向选择家系(HW 和 LW)鸡只肠道微生物组成进行研究, 他们以肠道微生物的丰度作为宿主数量性状, 分析了肠道微生物的遗传力和遗传相关及其与表型的相关性, 发现芽胞杆菌科、黄杆菌科和幽门螺杆菌科在 LW 系的遗传力为中等(h^2 为 0.21–0.53), 而在 HW 系中几乎为零, 说明虽然肠道微生物群之间没有明显的与表型相关, 但其存在显著的遗传相关性, 这意味着

对体重的长期选择也改变了肠道微生物群之间的遗传相关性。

众所周知, 微生物之间存在复杂的交互网络关系, 单个微生物的作用效果远弱于一群或一簇微生物的功能效应, 但是目前大部分的宿主-微生物关联研究都未把微生物群体作为一个整体进行研究。因此, 研究人员对微生物的研究进行了重新评估, 遗传力对微生物组研究意味着什么? 其是否可以更全面地查看微生物组的遗传力, 也成为了研究人员的讨论热点。近年来, 科研人员大胆地进行了探索和尝试, 在 2016 年 Difford 等^[62]提出将遗传方差(σ_g^2)、肠道微生物方差(σ_m^2)和残差(σ_e^2)结合, 并用于评估宿主受肠道微生物的作用程度——肠菌力(m^2), 即 $m^2 = \sigma_m^2 / (\sigma_g^2 + \sigma_m^2 + \sigma_e^2)$ 。利用肠菌力科研人员可以更好地了解各个肠段微生物与宿主的互作程度, 特别是需要多部位取样的群体, 先利用肠菌力筛选重要部位, 再集中利用多组学进行研究, 从而有针对性地开展研究。这种研究方式不仅降低了测序成本, 还降低了科研人员的工作强度, 使研究工作重点更为突出。

目前, 关于肠菌力的估算方法主要有 2 种, 一种是方差组分法, 另一种是回归法。方差组分法的核心是先通过宏基因组测序或 16S rRNA 基因测序得到肠道微生物数据并构建 M 矩阵, 再利用线性混合模型进行肠菌力的估计。关于 2 种测序方法, 虽然宏基因组测序得到的数据信息量更大更全, 但其所需的测序成本也相对较高; 而 16S rRNA 基因测序虽然测序成本较低, 但其数据信息覆盖面较窄。因此基于 2 种测序方法的肠菌力估计效果的优劣还有待进一步研究。而回归法的核心是分别利用数量性状模型(宿主性状和微生物丰度之间的联系评分)和二分类模型(微生物存在与否与性状的关联

评分)来估计每个微生物的风险评分,再将2个评分根据加性模型来进行累加,最后将累计风险评分与宿主表型进行相关性计算,所得的相关性系数平方(R^2)则作为肠道微生物对宿主表型的可解释方差^[63]。该方法为评估每种微生物的效应提供了重要参考,但目前还未见关于方差组分法与回归法的效果比较的相关研究被报道,所以关于肠菌力的应用还需要进一步深入探索和评估。

3.2 miGWAS 与 MGWAS

全基因组关联分析(genome-wide association analysis, GWAS)方法是发现宿主基因组遗传突变位点与肠道微生物关联的最重要方法之一。目前,研究人员通过GWAS发现和鉴别出了大量SNP位点,其可为深度解析复杂性状或疾病的遗传机制提供重要线索或开辟新的渠道。因此,借鉴传统复杂性状的GWAS分析原理,科研人员提出了微生物全基因组关联分析(miGWAS),用来探讨宿主的全基因组遗传标记与肠道微生物的关联情况^[64]。然而由于肠道微生物数据不是由简单的多维数据组成,而是一个复杂的多维性状。个体的微生物丰度数据往往分布不均匀,其中有很多0值以及异常值的存在。而且由于微生物之间存在复杂的生物学上的相互作用关系,使得菌群丰度之间存在高度共线性关系以及复杂的结构性相关^[65]。目前虽然有很多种统计学分析方法用于处理这种复杂的数据,但关于宿主遗传与肠道微生物互作这一方向还没有一种完全适用的统计学方法,而当前使用的GWAS方法并不完全适用于微生物数量性状位点(microbial quantitative trait loci, mbQTLs)的定位分析。

首先,由于微生物数据中,并不是所有微生物信息都有分析的意义,尤其是对于低丰度表型,当前的测序方法对于低丰度微生物测序

本身就存在偏差。而对于只在少量个体中丰度大于0的表型,常被认为是宿主在特定环境下偶然获得的微生物,并不在宿主体内长期存在。在非特定的实验中一般将这种微生物表型过滤掉,许多研究采用5%的过滤方法而将只在5%以内个体中存在微生物去除^[54,63]。此外,Benson等对5份样品的多次测序结果分析发现,在将样品序列数稀释到10000条时,只有那些在单个样品中平均序列数大于30条的细菌物种分类才能在多次测序时保持高度重复^[66]。他们将这些能够在多次测序中丰度保持高度一致的细菌物种分类称为可测定的核心微生物。并将这些核心微生物丰度用于后续的miGWAS分析^[67]。

对于肠道微生物的miGWAS分析,如表1所示,目前广泛采用的主要有2种方法,一种是基于传统的线性混合模型的方法,这些方法要求表型符合正态分布,早期的全基因组mbQTL定位一般先对表型进行适当转换,再采用线性混合模型的GWAS方法分析,如在小鼠中开展的mbQTL定位工作,采用的是FaST-LMM软件;Goodrich在英国双胞胎群体的研究中采用的是基于线性混合模型的GEMMA软件进行^[40];Blekhman等所采用的plink中所用的线性模型方法^[64]。由于很多微生物丰度数据转换效果不够理想。一些研究也采取了一些不依赖于传统线性混合模型的统计方法用于宿主遗传变异与肠道微生物丰度的关联分析。Wang等认为微生物丰度数据比较符合负二项分布,因此他们采用了符合负二项分布的广义线性模型进行统计分析,同时对含较多菌群丰度为0的表型采用了基于负二项分布的hurdle模型进行分析。hurdle模型也被称为two-part model,这个模型同时考虑了微生物存在与否和微生物丰度变化与宿主遗传的关系。模型的第一部分采用一个二项式概率分布的模型,来确定微生物存在与

否与宿主遗传背景的关联^[51]；模型的第二部分则分析微生物丰度大于 0 的那一部分数据与宿主遗传变异的关联。同时采用类似 two-part model 的还有 Turpin 等，只是 Turpin 等所使用的模型是基于广义估计算法的对数正态模型^[53]。此外 Bonder 等^[54]还采用了 Spearman 秩和检验的方法对肠道微生物丰度与宿主遗传变异进行关联分析。

另外，知道大量微生物的研究尤其是人类肠道微生物的研究发现肠道微生物基因的^[68-69]数量远远超过宿主，并且在新陈代谢和免疫调节中起核心作用^[70-71]。因此，来自深圳华大基因股份有限公司的 Qin 等以 GWAS 为模型^[72]在 2012 年首次提出了宏基因组关联分析(metagenomic association analysis, MGWAS)的概念和方法，并基于对 345 名中国人肠道微生物 DNA 的深度鸟枪法测序进行了 MGWAS 分析。结果鉴定出了大约 60 000 个与 2 型糖尿病相关的分子标记，且 MGWAS 分析表明 2 型糖尿病是由于患者肠道微生物中度失调导致产生丁酸盐的细菌数量减少导致的。总的来说，MGWAS 不仅能够识别到高分辨率的菌株水平的变化，还能识别患病个体中富集或降低的基于 KEGG、COG 和 EggNOG 等数据库注释的微生物的功能。除了 2 型糖尿病和肥胖外，MGWAS 还用于结直肠癌^[73]以及类风湿性关节炎^[74]等人类疾病的研究，随着微生物领域的发展，MGWAS 在研究肠道微生物影响宿主复杂性状上将可以得到更广泛的应用。

3.3 多组学整合分析

过去几十年的研究从根本上改变了对微生物及其潜在遗传特性的看法，从研究人员将个体视为孤立的遗传实体，到了解宿主与肠道微生物相互作用，人类对于微生物的了解正在逐渐清晰。在目前的研究方法中，多组学(基于系

统发育标记的微生物组分析、鸟枪法宏基因组学、宏转录组学、宏蛋白质组学、宏代谢组学、遗传变异、基因表达和表观遗传学等)整合是通过结合宿主和微生物的多元数据来揭示宿主遗传与微生物互动的重要方法之一，其都可为揭示微生物功能研究提供了一些新的思路。

目前关于多组学整合分析的研究方法主要分为两大类：一类是常用的方法是固定宿主遗传，例如使用双胞胎群体^[59]或者基因编辑动物^[75]为研究对象来研究宿主遗传与肠道微生物的互作关系。这种方法的优点是大大减少了收集宿主基因型的工作量，但是该方法只局限于单个基因或者前人已经报道的基因，很难产生新的关于宿主-微生物互作的机制假说。另外一类是直接宿主基因组变异数据、基因表达数据以及表观遗传信息等与肠道宏基因组数据、宏转录组数据甚至宏蛋白质组学数据进行关联。通过将高维度的宿主信息数据与高维度的菌群数据结合，可以发现宿主与肠道微生物统计学上的相关。这种多组学数据结合的方法在菌群研究中扮演着越来越重要的角色，比如多项研究发现了宿主基因组遗传变异与肠道微生物的关联^[40,64]，其中有些结果还在多个群体中得到验证^[53]。

虽然多组学整合对科研人员来说具有更大的统计学难度，如高效的生物信息学工具、先进的统计方法(多元统计和机器学习方法)^[76-79]，但这种结合高维度宿主数据和微生物数据分析在研究中发挥着越来越重要的作用。然而，由于环境、饮食以及生态因素等也会影响个体间肠道微生物组成，同时也可能与宿主遗传有关^[80]。因此通过实验或统计学方法控制这些因素就显得尤为重要。由于宿主遗传学信息还可以预测特定组织的基因表达情况，因此未来通过整合宿主基因型和微生物组信息或许还可以调查宿主与微生物组的表达互作网络。

4 具有宿主遗传效应的微生物图谱研究

在 miGWAS 的研究中肠道微生物组常常被看作是一个类似于身高体重的复杂的性状。由于微生物组的总体组成和细菌丰度或细菌功能等多个指标均受到宿主基因组的调控,因此可以使用 mbQTLs 来识别影响特定微生物种类或通路的遗传位点。如表 2 所示,迄今为止,通过大规模的宿主遗传与肠道微生物互作研究,目前已在人类中鉴定出一定数量的 mbQTLs。

4.1 以人类为研究对象鉴定到的可遗传微生物图谱

在人类的研究中,对宿主遗传影响微生物组的初步研究是在设置了候选基因的情况下进行的,在设定了候选基因的情况下研究人员发现了几种微生物组和宿主遗传之间的显著关联。前期研究发现 *FUT2* (岩藻糖转移酶 2) 基因与微生物能量代谢和黏膜炎症相关^[89], *MEFV* 基因与细菌门水平丰度的变化显著相关^[90]。另外,有研究对在人类微生物组计划中同时有宏基因组和基因型数据的 93 名个体中进行了首

次人类全基因组 mbQTL 定位,结果表示两者之间具有相关性^[64]。后续研究人员又进行了 3 项独立的大规模人群的 mbQTL 研究。Bonder 等^[54]、Turpin 等^[53]和 Wang 等^[51]分别在荷兰、加拿大和德国人群中进行了高分辨率 QTL 定位。所有 3 个组在规模相当的试验群体中使用了相似实验设计并发现了类似的结果(表 2)。其中, Wang 等^[51]利用德国北部的 2 个群体共计 1 812 个个体的 16S rRNA 基因数据,发现了与不同水平微生物丰度显著相关的 40 个位点。而 Bonder 等^[54]利用 1 514 个试验个体的宏基因组数据分析了其肠道微生物的分类组成,还分析了其代谢途径和功能基因类别的丰度,并通过全基因组关联分析发现了 9 个与微生物类别显著相关的位点和 33 个与微生物代谢通路和功能相关的位点。

而在最近开展的几项研究中, Liu 等^[52]以 1 295 个中国人为实验群体研究中国成年人遗传变异与肠道微生物的关联,结果共发现了 37 个位点和 47 个基因与肠道微生物的组成具有显著的相关性。在其研究中,首次使用了中国大群体样本的全基因组和宏基因组测序,鉴定了遗传与微生物之间的关联,揭示了宿主遗传学

表 2 人类全基因组 mbQTL 定位研究结果汇总

Table 2 Summary of genome-wide mbQTL mapping studies in humans

Study	Sequencing method	Methodology	Population sample size	Microbe	Gene
Frank et al ^[81]	16S seq	Genetic association	178	<i>Bacteroidetes, Firmicutes</i> (particularly <i>Clostridium</i> taxa)	<i>NOD2</i>
Wacklin et al ^[82]	16S seq	Genetic association	71	<i>Bifidobacteria</i>	<i>FUT2</i>
Scher et al ^[83]	16S seq	Genetic association	114	<i>Prevotella copri</i>	<i>HLA-DRB1</i>
Knights et al ^[80]	16S seq	Genetic association	474	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>NOD2</i>
Blekhman et al ^[64]	WGS	GWAS	93	<i>Bifidobacterium</i>	<i>LCT</i>

(待续)

(续表 2)

Study	Sequencing method	Methodology	Population sample size	Microbe	Gene
Davenport et al ^[60]	16S seq	GWAS	184	<i>Akkermansia</i>	<i>PLD1</i>
Goodrich et al ^[40]	16S seq	GWAS	1 126		
Bonder et al ^[54]	WGS	GWAS	1 514	<i>Sutterellaceae</i> , <i>Dialister</i> , <i>Methanobacteria</i> , <i>Blautia</i> , <i>Dialister</i> , <i>Bacteroides xylanisolvens</i> , <i>Acidaminococcaceae</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Oscillospiraceae</i>	<i>VANGL1</i> , <i>LINGO2</i>
Turpin et al ^[53]	16S seq	GWAS	1 561	<i>Rikenellaceae</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Weissella</i> , <i>Weissella</i> , <i>Methanobrevibacter</i>	<i>UBR3</i> , <i>CNTN6</i> , <i>DMRTB1</i> , <i>SALL3</i> , <i>MMRN1</i> , <i>LINC01559</i> , <i>RNA5SP353</i> , <i>GRIN2B</i> , <i>ACTL8</i>
le Roy et al ^[84]	16S seq	GWAS	3 666	<i>Clostridiales</i> (OTU 181 702), <i>Clostridiales</i> (OTU 25 576), <i>Blautia</i> (OTU 194 733)	<i>FHIT</i> , <i>TDRG1</i> , <i>ELAVL4</i>
Wang et al ^[51]	16S seq	GWAS	1 812	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Acidaminococcaceae</i> , OTU13305, <i>Fecalibacterium</i> , species-level, <i>Blautia</i> , <i>Bacilli</i> , <i>Gammaproteobacteria</i> , <i>Marinilabiliaceae</i> , OTU10032, <i>Escherichia</i> , <i>Lactobacillales</i> , <i>Marinilabiliaceae</i> , <i>Porphyromonadaceae</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i> , <i>Porphyromonadaceae</i> , <i>Actinobacteria</i>	<i>FBLIM1</i> , <i>LINC01137</i> , <i>C1orf183</i> , <i>RP11-521D12.1</i> , <i>SLC9A2</i> , <i>HS6ST1</i> , <i>AC0075571</i> , <i>C2orf83</i> , <i>CNTN6</i> , <i>SLC22A13</i> , <i>FLNB</i> , <i>LINC00879</i> , <i>LINC00973</i> , <i>LINC01192</i> , <i>LOC344887</i> , <i>DRD5SHROOM3</i> , <i>RP11-422J15.1</i> , <i>CD180</i> , <i>SPRY4</i> , <i>ABCA13</i> , <i>TGS1</i> , <i>COL22A1</i> , <i>C9orf71</i> , <i>RP11-554I8.2</i> , <i>RP11-166D19.1</i> , <i>PRMT8</i> , <i>AKAP3</i> , <i>RAP2A</i> , <i>SLC35F4</i> , <i>SIX6</i> , <i>C14orf102</i> , <i>TMCO5A</i> , <i>BNIP2</i> , <i>FLJ21408</i> , <i>NAPG</i> , <i>SIPA1L3</i> , <i>HNF4A-AS1</i> , <i>KRTAP8-1</i> , <i>APOA5</i>
Lim et al ^[85]	16S seq	Twin studies	655	<i>Bifidobacterium</i>	
Xie et al ^[45]	16S seq	Twin studies	1 126	Unclassified SHA-98, <i>Bifidobacterium</i> , <i>Bifidobacteria</i> , <i>Blautia</i> , Cc 115 (family <i>Erysipelotrichaceae</i>), SMB53 (family <i>Clostridiaceae</i>)	<i>ALDH1L1</i> , <i>RAB3GAP1</i> , <i>LCT</i> , <i>CD36</i> , <i>OR6A2</i> , <i>GNA12</i> , <i>rs1506977</i> , <i>GNA12</i>

(待续)

(续表 2)

Study	Sequencing method	Methodology	Population sample size	Microbe	Gene
Hughes et al ^[86]	16S seq	GWAS	3 890	<i>Ruminococcus</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Butyricoccus</i> , <i>Sutterellaceae</i> , <i>Dialister</i> , <i>Porphyromonadaceae</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i> , <i>Gammaproteobacteria</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroidales</i> , <i>Veillonella</i>	<i>RAPGEF1</i> , <i>ARHGAP17</i> , <i>EXT2</i> , <i>SOR11</i> , <i>ABCC4</i> , <i>FOXP4</i> , <i>CCDC85A</i> , <i>IKBKAP</i> , <i>ATXN1</i> , <i>SPOK3</i> , <i>LIPC</i>
Ishida et al ^[87]	16S seq	GWAS	1 068	<i>Faecalibacterium</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Oscillospira</i> ,	<i>HS3ST4</i> , <i>C2CD2</i> , <i>2p16.1</i> , <i>10p15.1</i> , <i>18q12.2</i>
Kurilshikov et al ^[88]	16S seq	GWAS	18 340	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Gastranaerophilales</i> , <i>Peptococcus</i> , <i>Oxalobacteraceae</i> , <i>Intestinibacter</i> , <i>Enterorhabdus</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Allisonella</i> , <i>Oxalobacter</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , UCG013, <i>Peptostreptococcaceae</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Erysipelatoclostridium</i> , <i>Tyzzerella3</i> , <i>Candidatus</i> , <i>Soleiferrea</i> , <i>Ruminococcus torques</i>	<i>LCT</i> , <i>IRF1</i> , <i>FNDC3B</i> , <i>PCK5</i> , <i>RFK</i> , <i>CUBN</i> , <i>FUT2-FUT1</i> , <i>GCNT1</i>
Liu et al ^[52]	WGS	GWAS	1 295	<i>c_Alphaproteobacteria</i> , <i>f_Burkholderiaceae</i> , <i>f_Carnobacteriaceae</i> , <i>f_Rhodocyclaceae</i> , <i>f_Ruminococcaceae</i> , <i>f_Staphylococcaceae</i> , <i>f_Xanthomonadaceae</i> , <i>g_Azospira</i> , <i>g_Burkholderia</i> , <i>g_Desulfitobacterium</i> , <i>g_Eremococcus</i> , <i>g_Ethanoligenens</i> , <i>g_Faecalibacterium</i> , <i>g_Granulicatella</i> , <i>g_Methylobacillus</i> , <i>g_Nitrosococcus</i> , <i>g_Sodalis</i> , <i>g_Staphylococcus</i> , <i>g_Stenotrophomonas</i> , <i>g_Sutterella</i> , <i>g_Thauera</i> , <i>g_Thermincola</i> , <i>g_Thioalkalivibrio</i> , <i>g_Thiomicrospira</i> , <i>o_Rhodocyclales</i> , <i>o_Xanthomonadales</i> , <i>p_Euryarchaeota</i> , <i>p_Spirochaetes</i> , <i>s_Acidaminococcus fermentans</i> , <i>s_Acidaminococcus intestini</i> , <i>s_Aggregatibacter aphrophilus</i> , <i>s_Anaerococcus lactolyticus</i> , <i>s_Clostridium botulinum</i> , <i>s_Enterococcus gallinarum</i> , <i>s_Erwinia pyrifoliae</i> , <i>s_Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>s_Granulicatella adiacens</i> , <i>s_Lactobacillus oris</i> , <i>s_Lactobacillus plantarum</i> , <i>s_Neisseria meningitidis</i> , <i>LOC400867</i> , <i>NDOR1</i> , <i>s_Oribacterium sinus</i> , <i>s_Parvimonas sp_oral_taxon_110</i> , <i>s_Prevotella marshii</i> , <i>s_Prevotella oris</i> , <i>s_Pseudomonas stutzeri</i> , <i>s_Shewanella frigidimarina</i> , <i>s_Shuttleworthia satelles</i> , <i>s_Streptococcus mitis</i> , <i>s_Streptococcus parasanguinis</i> , <i>s_Subdoligranulum variabile</i> , <i>s_Sutterella wadsworthensis</i> , <i>s_Thioalkalivibrio sulfidophilus</i> , <i>s_unclassified_Peptoniphilus_sp_oral_taxon_375</i> , <i>s_unclassified_Prevotella_sp_oral_taxon_317</i>	<i>ACAA1</i> , <i>ACADM</i> , <i>C3orf85</i> , <i>CABP1</i> , <i>CCDC177</i> , <i>CSRP3</i> , <i>DCAF7</i> , <i>DCTPP1</i> , <i>DGAT2</i> , <i>DHODH</i> , <i>DRC1</i> , <i>DYNLL1</i> , <i>DYRK1A</i> , <i>EPHA7</i> , <i>FAM136A</i> , <i>FER1L6-AS1</i> , <i>HBQ1</i> , <i>IQGAP1</i> , <i>LIG1</i> , <i>LILRA5</i> , <i>LINC00525</i> , <i>LINC00866</i> , <i>LINC00908</i> , <i>LINC01144</i> , <i>LINC01736</i> , <i>LMOD1</i> , <i>LOC100130207</i> , <i>LOC101927378</i> , <i>LOC101928438</i> , <i>NR4A3</i> , <i>PCDHA6</i> , <i>PPP1R8</i> , <i>PRXL2C</i> , <i>PTGFRN</i> , <i>RALBP1</i> , <i>SELENO1</i> , <i>SPCS3</i> , <i>SWT1</i> , <i>TDP2</i> , <i>TIAM2</i> , <i>TMEM43</i> , <i>TTF2</i> , <i>ZGRF1</i> , <i>ZNF747</i> , <i>ZNF818P</i>

对肠道微生物群的组成和功能潜力的重要影响, 从而为遗传学和宏基因组学在结直肠癌和心脏代谢疾病等疾病之间的关联提供了许多可检验的假设。总之, 关于人类的大规模 miGWAS 研究已发现了大量的遗传位点和微生物组之间的显著关联。但值得注意的是, 除了少数基因外, 大多数与微生物组显著相关的基因只在单一的研究中被发现。这表明研究的方法、测序的深度、试验群体的大小、饮食、环境和研究人群的差异均可能导致研究结果出现差异。

4.2 以实验动物为研究对象鉴定到的可遗传微生物图谱

另外, 关于 miGWAS 的研究不仅仅只在人类开展, 基于人类群体复杂性和伦理的影响, 还有一部分 miGWAS 的研究也在实验动物中进行(表 3)。作为最常见的实验动物, Benson 等^[66]在小鼠的 miGWAS 研究中, 发现了与 64 种菌群丰度相关的 26 个 mbQTL; 其中一些 mbQTLs 表

现出多效性, 导致多个不同的基因座影响一种或多种微生物性状。另外值得注意的是, 不论菌群间是否具有相关性, 他们可能都受到同一基因座的调控。例如, 研究发现, 位于 7 号染色体的 mbQTL 影响了 2 种系统发育接近的细菌; 而位于 10 号染色体上的 mbQTL 则影响了完全无关的乳球菌属和科里杆菌科。研究人员后续又对这些筛选到的影响菌群丰度的 mbQTL 进行了功能预测, 结果发现许多的 mbQTL 的功能可能与宿主的肥胖、免疫和疾病发生相关。例如 McKnite 等^[92]和 Org 等^[94]对近交系小鼠进行了 mbQTL 定位, 分别观察到 7 个和 5 个 QTL, 结果发现, 其中几个位点与宿主的肥胖、脂质水平、免疫反应等功能相关。除了小鼠这种标准的模式动物, 近些年关于 miGWAS 的研究在猪、鸡、牛等非标准的模式动物中也进行了开展, 并取得了和前期人类和小鼠研究中相似的结果, Fan 等^[102]在具有不同遗传背景的牛中开

表 3 近年对实验动物微生物 QTL 或遗传力定位的研究结果汇总

Table 3 Summary of recent studies that animals microbial QTL or heritability mapping studies

Study	Sequencing method	Analysis	Population sample size	Number of loci	Organism
Benson et al ^[66]	16S seq	QTL	645	18	Mouse
Hillhouse et al ^[91]	16S seq	QTL	314	10	Mouse
McKnite et al ^[92]	16S seq	QTL	61	9	Mouse
Leamy et al ^[93]	16S seq	QTL	472	42	Mouse
Org et al ^[94]	16S seq	QTL	599	7	Mouse
Wang et al ^[51]	16S seq	QTL	334	20	Mouse
Snijders et al ^[95]	16S seq	QTL	293	169	Mouse
Kemis et al ^[96]	16S seq	QTL	500	28	Mouse
Perez-Munoz et al ^[97]	16S seq	QTL	128	27	Mouse
Suzuki et al ^[98]	16S seq	QTL	70	24	Mouse
Bubier et al ^[99]	16S seq	QTL	500	18	Mouse
Zhao et al ^[46]	16S seq	Heritability	60	13	Chicken
Chen et al ^[100]	16S seq	Heritability	500	74	Pig
Wen et al ^[101]	16S seq	Heritability	206	47	Chicken
Fan et al ^[102]	16S seq	Heritability	278	9	Bovine
Wang et al ^[103]	16S seq	Heritability	239	NA	Pig

NA: No available.

展研究, 结果显示 9 个 mbQTL 与颤螺菌属 (*Oscillospira*) 和罗氏菌属 (*Roseburia*) 的丰度具有相关性, 相似的是, 后期的研究发现这些 mbQTL 均位于参与宿主免疫和代谢相关的基因上。Wen 等^[101]对于鸡不同肠段内容物中微生物的丰度与宿主遗传之间的关系进行了探究, 共鉴定到了 MTHFD1 和 LARGE1 两种基因与盲肠中的菌群丰度显著相关。并且发现盲肠中的菌群丰度与鸡的饲料效率相关。另外, Chen 等^[100]基于猪这种动物模型开展了宿主遗传和肠道微生物组相互作用的研究, 并分别鉴定到 40 个和 34 个 mbQTL 与宿主盲肠和粪便中的菌群丰度相关, 且功能预测结果显示这类与微生物丰度相关的菌群主要与代谢、免疫反应和信号转导相关。

这些研究均证实了遗传对宿主微生物组组成的影响, 确定了相关位点的多效性, 并指出了几个与宿主表型相关位点对微生物组组成的遗传影响, 并且由于猪、鸡、牛和小鼠之间的遗传菌群和候选基因的功能分类高度类似, 也表示着宿主对于不同哺乳动物肠道微生物的遗传效应机制相似。

5 展望

尽管对大规模群体的宏基因组学数据与宿主遗传互作的研究取得了重要进展, 但关于宿主遗传对肠道宏基因组影响的研究却依然面临重要挑战。首先, 外在环境对肠道微生物组成的影响很有可能会遮盖宿主遗传变异对菌群的影响, 且肠道微生物组数据的复杂性, 导致研究人员对数据进行分析也面临较大困难, 并且大批量数据的统计检验分析需要收集大量样本来减少多重检验错误率, 因此如何获取大规模的群体来进行相关研究也是科研人员面临的一个重大难题。

另外, 前期大量研究已经发现肠道微生物的组成存在个体差异, 而且多种因素会影响肠道微生物的结构, 在群体 GWAS 分析中, 这些因素的存在都会降低宿主遗传对微生物的效应^[104]。虽然在德国北部群体的研究中发现宿主遗传对肠道微生物 β 多样性的贡献为 10.43%, 而非遗传因素如年龄、性别和饮食等对肠道微生物 β 多样性造成了 8.87% 的影响^[51], 表明遗传因素与非遗传因素均对宿主肠道微生物构成具有重要影响。但是来自 2018 年的一项研究发现, 在塑造人类肠道微生物方面环境效应要显著大于宿主遗传效应^[105], 其研究显示, 饮食或生活方式对肠道微生物 β 多样性的贡献超过 20%, 且只发现一小部分细菌具有较高遗传力, 大多数基因位点与微生物的关联都很弱, 对 TwinsUK 的数据重新估算发现微生物总体遗传力仅在 1.9%–8.1% 之间。两个不统一的结论表明, 各种因素对微生物的影响效应还需要进行广泛的研究。

最后, 值得注意的是, 虽然 GWAS 在人类复杂性状遗传学和疾病微生物学等方面取得巨大的进展, 但其方法并不能完全适用于宿主遗传与肠道微生物互作的研究, 因此开发一种用来处理微生物这种复杂性数据的算法和寻找一种专门针对微生物进行 GWAS 的新分析方法仍是现阶段亟待解决的一个问题。综上所述, 在关于宿主遗传与肠道微生物的未来研究中控制环境变量、增加样本量、更新统计方法等仍是未来相关研究的重点。

参考文献

- [1] GILL SR, POP M, DEBOY RT, ECKBURG PB, TURNBAUGH PJ, SAMUEL BS, GORDON JI, RELMAN DA, FRASER-LIGGETT CM, NELSON KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome[J]. *Science*, 2006, 312(5778): 1355-1359.

- [2] DELGADO-ANDRADE C, PASTORIZA dela CUEVA S, PEINADO MJ, RUFÍAN-HENARES JÁ, NAVARRO MP, RUBIO LA. Modifications in bacterial groups and short chain fatty acid production in the gut of healthy adult rats after long-term consumption of dietary Maillard reaction products[J]. *Food Research International*, 2017, 100: 134-142.
- [3] GERRITSEN J, HORNUNG B, RENCKENS B, van HIJUM SAFT, MARTINS dos SANTOS VAP, RIJKERS GT, SCHAAP PJ, de VOS WM, SMIDT H. Genomic and functional analysis of *Romboutsia ilealis* CRIB^T reveals adaptation to the small intestine[J]. *PeerJ*, 2017, 5: e3698.
- [4] NØRSKOV-LAURITSEN N. Classification, identification, and clinical significance of *Haemophilus* and *Aggregatibacter* species with host specificity for humans[J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2014, 27(2): 214-240.
- [5] MOTATO KE, MILANI C, VENTURA M, ELENA VALENCIA F, RUAS-MADIEDO P, DELGADO S. Bacterial diversity of the Colombian fermented milk “Suero Costeño” assessed by culturing and high-throughput sequencing and DGGE analysis of 16S rRNA gene amplicons[J]. *Food Microbiology*, 2017, 68: 129-136.
- [6] DAVILA AM, BLACHIER F, GOTTELAND M, ANDRIAMIHAJA M, BENETTI PH, SANZ Y, TOMÉ D. Intestinal luminal nitrogen metabolism: role of the gut microbiota and consequences for the host[J]. *Pharmacological Research*, 2013, 68(1): 95-107.
- [7] BISHU S. Sensing of nutrients and microbes in the gut[J]. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2016, 32(2): 86-95.
- [8] FAN PX, LIU P, SONG PX, CHEN XY, MA X. Moderate dietary protein restriction alters the composition of gut microbiota and improves ileal barrier function in adult pig model[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 43412.
- [9] SCHOELER M, CAESAR R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism[J]. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2019, 20(4): 461-472.
- [10] HILDEBRANDT MA, HOFFMANN C, SHERRILL-MIX SA, KEILBAUGH SA, HAMADY M, CHEN YY, KNIGHT R, AHIMA RS, BUSHMAN F, WU GD. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5): 1716-1724.e1-2.
- [11] CANI PD, BIBILONI R, KNAUF C, WAGET A, NEYRINCK AM, DELZENNE NM, BURCELIN R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice[J]. *Diabetes*, 2008, 57(6): 1470-1481.
- [12] CANI PD, NEYRINCK AM, FAVA F, KNAUF C, BURCELIN RG, TUOHY KM, GIBSON GR, DELZENNE NM. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(11): 2374-2383.
- [13] CANI PD, AMAR J, IGLESIAS MA, POGGI M, KNAUF C, BASTELICA D, NEYRINCK AM, FAVA F, TUOHY KM, CHABO C, WAGET A, DELMÉE E, COUSIN B, SULPICE T, CHAMONTIN B, FERRIÈRES J, TANTI JF, GIBSON GR, CASTEILLA L, DELZENNE NM, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1761-1772.
- [14] VELAGAPUDI VR, HEZAVEH R, REIGSTAD CS, GOPALACHARYULU P, YETUKURI L, ISLAM S, FELIN J, PERKINS R, BORÉN J, ORESIC M, BÄCKHED F. The gut microbiota modulates host energy and lipid metabolism in mice[J]. *Journal of Lipid Research*, 2010, 51(5): 1101-1112.
- [15] YOON MY, LEE K, YOON SS. Protective role of gut commensal microbes against intestinal infections[J]. *Journal of Microbiology*, 2014, 52(12): 983-989.
- [16] HYNÖNEN U, PALVA A. *Lactobacillus* surface layer proteins: structure, function and applications[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2013, 97(12): 5225-5243.
- [17] ASHIDA N, YANAGIHARA S, SHINODA T, YAMAMOTO N. Characterization of adhesive molecule with affinity to Caco-2 cells in *Lactobacillus acidophilus* by proteome analysis[J]. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2011, 112(4): 333-337.
- [18] MONTALTO M, MAGGIANO N, RICCI R, CURIGLIANO V, SANTORO L, DI NICUOLO F, VECCHIO FM, GASBARRINI A, GASBARRINI G. *Lactobacillus acidophilus* protects tight junctions from aspirin damage in HT-29 cells[J]. *Digestion*, 2004, 69(4): 225-228.
- [19] 邢肖伟, 陶金华, 江曙, 魏晓燕, 崔祥, 钱大玮, 段

- 金殿. 肠道菌群影响黏膜屏障结构与功能的研究进展[J]. 中国微生物学杂志, 2018, 30(6): 725-730.
- XING XW, TAO JH, JIANG S, WEI XY, CUI X, QIAN DW, DUAN JA. The impacts of intestinal microflora on the structure and functions of intestinal mucosal barrier: research progress[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2018, 30(6): 725-730 (in Chinese).
- [20] CAPORASO JG, LAUBER CL, COSTELLO EK, BERG-LYONS D, GONZALEZ A, STOMBAUGH J, KNIGHTS D, GAJER P, RAVEL J, FIERER N, GORDON JI, KNIGHT R. Moving pictures of the human microbiome[J]. *Genome Biology*, 2011, 12(5): R50.
- [21] ZHANG CH, ZHANG MH, WANG SY, HAN RJ, CAO YF, HUA WY, MAO YJ, ZHANG XJ, PANG XY, WEI CC, ZHAO GP, CHEN Y, ZHAO LP. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice[J]. *The ISME Journal*, 2010, 4(2): 232-241.
- [22] 石宝明, 单安山, 佟建明. 寡聚糖对仔猪肠道菌群及生长性能影响的研究[J]. 东北农业大学学报, 2000, 31(3): 261-269.
- SHI BM, SHAN AS, TONG JM. Effect of dietary oligosaccharides on growth performance and intestinal microbial populations of piglets[J]. *Journal of Northeast Agricultural University*, 2000, 31(3): 261-269 (in Chinese).
- [23] HAENEN D, ZHANG J, SOUZA DA SILVA C, BOSCH G, van der MEER IM, van ARKEL J, van den BORNE JJGC, PÉREZ GUTIÉRREZ O, SMIDT H, KEMP B, MÜLLER M, HOOIVELD GJEJ. A diet high in resistant starch modulates microbiota composition, SCFA concentrations, and gene expression in pig intestine[J]. *The Journal of Nutrition*, 2013, 143(3): 274-283.
- [24] 李同洲, 臧素敏, 李德发. 饲用抗生素对仔猪肠道菌群及肠道物质代谢影响的研究[J]. 饲料研究, 1999(5): 3-5.
- LI TZ, ZANG SM, LI DF. Study on the effect of feed antibiotics on intestinal flora and intestinal substance metabolism in piglets[J]. *Feed Research*, 1999(5): 3-5 (in Chinese).
- [25] DAVENPORT ER, MIZRAHI-MAN O, MICHELINI K, BARREIRO LB, OBER C, GILAD Y. Seasonal variation in human gut microbiome composition[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90731.
- [26] WORTHMANN A, JOHN C, RÜHLEMANN MC, BAGUHL M, HEINSEN FA, SCHALTENBERG N, HEINE M, SCHLEIN C, EVANGELAKOS I, MINEO C, FISCHER M, DANDRI M, KREMOSER C, SCHEJA L, FRANKE A, SHAUL PW, HEEREN J. Cold-induced conversion of cholesterol to bile acids in mice shapes the gut microbiome and promotes adaptive thermogenesis[J]. *Nature Medicine*, 2017, 23(7): 839-849.
- [27] GARCIA-MAZCORRO JF, DOWD SE, POULSEN J, STEINER JM, SUCHODOLSKI JS. Abundance and short-term temporal variability of fecal microbiota in healthy dogs[J]. *Microbiology Open*, 2012, 1(3): 340-347.
- [28] HUFELDT MR, NIELSEN DS, VOGENSEN FK, MIDTVEDT T, HANSEN AK. Variation in the gut microbiota of laboratory mice is related to both genetic and environmental factors[J]. *Comparative Medicine*, 2010, 60(5): 336-347.
- [29] DIAO H, YAN HL, XIAO Y, YU B, YU J, HE J, ZHENG P, ZENG BH, WEI H, MAO XB, CHEN DW. Intestinal microbiota could transfer host gut characteristics from pigs to mice[J]. *BMC Microbiology*, 2016, 16(1): 238.
- [30] URAYAMA SI, TAKAKI Y, HAGIWARA D, NUNOURA T. dsRNA-seq reveals novel RNA virus and virus-like putative complete genome sequences from *Hymeniacidon* sp. sponge[J]. *Microbes and Environments*, 2020, 35(2): 19132.
- [31] ROSENBERG E, ZILBER-ROSENBERG I. The hologenome concept of evolution after 10 years[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 78.
- [32] ROSENBERG E, KOREN O, RESHEF L, EFRONY R, ZILBER-ROSENBERG I. The role of microorganisms in coral health, disease and evolution[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2007, 5(5): 355-362.
- [33] NEEFJES J, JONGSMA MLM, PAUL P, BAKKE O. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2011, 11(12): 823-836.
- [34] KIESER KJ, KAGAN JC. Multi-receptor detection of individual bacterial products by the innate immune system[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2017, 17(6): 376-390.
- [35] RAWLS JF, MAHOWALD MA, LEY RE, GORDON JI. Reciprocal gut microbiota transplants from zebrafish and mice to germ-free recipients reveal host habitat selection[J]. *Cell*, 2006, 127(2): 423-433.

- [36] OCHMAN H, WOROBAY M, KUO CH, NDJANGO JB N, PEETERS M, HAHN BH, HUGENHOLTZ P. Evolutionary relationships of wild hominids recapitulated by gut microbial communities[J]. *PLoS Biology*, 2010, 8(11): e1000546.
- [37] MOELLER AH, LI YY, MPOUDI NGOLE E, AHUKA-MUNDEKE S, LONSDORF EV, PUSEY AE, PEETERS M, HAHN BH, OCHMAN H. Rapid changes in the gut microbiome during human evolution[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(46): 16431-16435.
- [38] LEY RE, LOZUPONE CA, HAMADY M, KNIGHT R, GORDON JI. Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2008, 6(10): 776-788.
- [39] GOODRICH JK, WATERS JL, POOLE AC, SUTTER JL, KOREN O, BLEKHMAN R, BEAUMONT M, van TREUREN W, KNIGHT R, BELL JT, SPECTOR TD, CLARK AG, LEY RE. Human genetics shape the gut microbiome[J]. *Cell*, 2014, 159(4): 789-799.
- [40] GOODRICH JK, DAVENPORT ER, BEAUMONT M, JACKSON MA, KNIGHT R, OBER C, SPECTOR TD, BELL JT, CLARK AG, LEY RE. Genetic determinants of the gut microbiome in UK twins[J]. *Cell Host & Microbe*, 2016, 19(5): 731-743.
- [41] van de MERWE JP, STEGEMAN JH, HAZENBERG MP. The resident faecal flora is determined by genetic characteristics of the host. Implications for Crohn's disease?[J]. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 1983, 49(2): 119-124.
- [42] STEWART JA, CHADWICK VS, MURRAY A. Investigations into the influence of host genetics on the predominant eubacteria in the faecal microflora of children[J]. *Journal of Medical Microbiology*, 2005, 54(12): 1239-1242.
- [43] TURNBAUGH PJ, HAMADY M, YATSUNENKO T, CANTAREL BL, DUNCAN A, LEY RE, SOGIN ML, JONES WJ, ROE BA, AFFOURTIT JP, EGHOLM M, HENRISSAT B, HEATH AC, KNIGHT R, GORDON JI. A core gut microbiome in obese and lean twins[J]. *Nature*, 2009, 457(7228): 480-484.
- [44] YATSUNENKO T, REY FE, MANARY MJ, TREHAN I, DOMINGUEZ-BELLO MG, CONTRERAS M, MAGRIS M, HIDALGO G, BALDASSANO RN, ANOKHIN AP, HEATH AC, WARNER B, REEDER J, KUCZYNSKI J, CAPORASO JG, LOZUPONE CA, LAUBER C, CLEMENTE JC, KNIGHTS D, KNIGHT R, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography[J]. *Nature*, 2012, 486(7402): 222-227.
- [45] XIE HL, GUO RJ, ZHONG HZ, FENG Q, LAN Z, QIN BC, WARD KJ, JACKSON MA, XIA Y, CHEN X, CHEN B, XIA HH, XU CL, LI F, XU X, AL-AAMA JY, YANG HM, WANG J, KRISTIANSEN K, WANG J, et al. Shotgun metagenomics of 250 adult twins reveals genetic and environmental impacts on the gut microbiome[J]. *Cell Systems*, 2016, 3(6): 572-584.e3.
- [46] ZHAO LL, WANG G, SIEGEL P, HE C, WANG HZ, ZHAO WJ, ZHAI ZX, TIAN FW, ZHAO JX, ZHANG H, SUN ZK, CHEN W, ZHANG Y, MENG H. Quantitative genetic background of the host influences gut microbiomes in chickens[J]. *Scientific Reports*, 2013, 3: 1163.
- [47] DING JM, ZHAO LL, WANG LF, ZHAO WJ, ZHAI ZX, LENG L, WANG YX, HE C, ZHANG Y, ZHANG HP, LI H, MENG H. Divergent selection-induced obesity alters the composition and functional pathways of chicken gut microbiota[J]. *Genetics Selection Evolution*, 2016, 48(1): 1-9.
- [48] LI XJ, WANG MY, XUE YH, DUAN DD, LI C, HAN XL, WANG KJ, QIAO RM, LI XL. Identification of microflora related to growth performance in pigs based on 16S rRNA sequence analyses[J]. *AMB Express*, 2020, 10(1): 1-13.
- [49] YANG H, WU JY, HUANG XC, ZHOU YY, ZHANG YF, LIU M, LIU Q, KE SL, HE MZ, FU H, FANG SM, XIONG XW, JIANG H, CHEN Z, WU ZZ, GONG HF, TONG XK, HUANG YZ, MA JW, GAO J, et al. ABO genotype alters the gut microbiota by regulating GalNAc levels in pigs[J]. *Nature*, 2022, 606(7913): 358-367.
- [50] FAN PX, NELSON CD, DANNY DRIVER J, ELZO MA, PEÑAGARICANO F, JEONG KC. Host genetics exerts lifelong effects upon hindgut microbiota and its association with bovine growth and immunity[J]. *The ISME Journal*, 2021, 15(8): 2306-2321.
- [51] WANG J, THINGHOLM LB, SKIECEVIČIENĖ J, RAUSCH P, KUMMEN M, HOV JR, DEGENHARDT F, HEINSEN FA, RÜHLEMANN MC, SZYMCZAK S, HOLM K, ESKO T, SUN J, PRICOP-JECKSTADT M, AL-DURY S, BOHOV P, BETHUNE J, SOMMER F, ELLINGHAUS D, BERGE RK, et al. Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D

- receptor and other host factors influencing the gut microbiota[J]. *Nature Genetics*, 2016, 48(11): 1396-1406.
- [52] LIU XM, TANG SM, ZHONG HZ, TONG X, JIE ZY, DING QX, WANG D, GUO RD, XIAO L, XU X, YANG HM, WANG J, ZONG Y, LIU WB, LIU X, ZHANG Y, BRIX S, KRISTIANSEN K, HOU Y, JIA HJ, et al. A genome-wide association study for gut metagenome in Chinese adults illuminates complex diseases[J]. *Cell Discovery*, 2021, 7: 9.
- [53] TURPIN W, ESPIN-GARCIA O, XU W, SILVERBERG MS, KEVANS D, SMITH MI, GUTTMAN DS, GRIFFITHS A, PANACCIONE R, OTLEY A, XU LZ, SHESTOPALOFF K, MORENO-HAGELSIEB G, PATERSON AD, CROITORU K. Association of host genome with intestinal microbial composition in a large healthy cohort[J]. *Nature Genetics*, 2016, 48(11): 1413-1417.
- [54] BONDER MJ, KURILSHIKOV A, TIGCHELAAR EF, MUJAGIC Z, IMHANN F, VILA AV, DEELEN P, VATANEN T, SCHIRMER M, SMEEKENS SP, ZHERNAKOVA DV, JANKIPERSADSING SA, JAEGER M, OOSTING M, CENIT MC, MASCLEE AAM, SWERTZ MA, LI Y, KUMAR V, JOOSTEN L, et al. The effect of host genetics on the gut microbiome[J]. *Nature Genetics*, 2016, 48(11): 1407-1412.
- [55] VISSCHER P, WRAY N. Estimating trait heritability[C]. 2008.
- [56] WRIGHT S. The relative importance of heredity and environment in determining the piebald pattern of Guinea-pigs[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1920, 6(6): 320-332.
- [57] LSTIBŮREK M, BITTNER V, HODGE GR, PICEK J, MACKAY TFC. Estimating realized heritability in panmictic populations[J]. *Genetics*, 2018, 208(1): 89-95.
- [58] VISSCHER PM, HILL WG, WRAY NR. Heritability in the genomics era—concepts and misconceptions[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2008, 9(4): 255-266.
- [59] GOODRICH JK, DAVENPORT ER, WATERS JL, CLARK AG, LEY RE. Cross-species comparisons of host genetic associations with the microbiome[J]. *Science*, 2016, 352(6285): 532-535.
- [60] DAVENPORT ER, CUSANOVICH DA, MICHELINI K, BARREIRO LB, OBER C, GILAD Y. Genome-wide association studies of the human gut microbiota[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0140301.
- [61] MENG H, ZHANG Y, ZHAO LL, ZHAO WJ, HE C, HONAKER CF, ZHAI ZX, SUN ZK, SIEGEL PB. Body weight selection affects quantitative genetic correlated responses in gut microbiota[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e89862.
- [62] DIFFORD GF, LASSEN J, LØVENDAHL P. Genes and microbes, the next step in dairy cattle breeding[C]//The 67th Annual Meeting European Federation of Animal Science. Volume No. 22. Belfast: 2016, 285.
- [63] FU JY, BONDER MJ, CENIT MC, TIGCHELAAR EF, MAATMAN A, DEKENS JAM, BRANDSMA E, MARCZYNSKA J, IMHANN F, WEERSMA RK, FRANKE L, POON TW, XAVIER RJ, GEVERS D, HOFKER MH, WIJMENGA C, ZHERNAKOVA A. The gut microbiome contributes to a substantial proportion of the variation in blood lipids[J]. *Circulation Research*, 2015, 117(9): 817-824.
- [64] BLEKHMEN R, GOODRICH JK, HUANG K, SUN Q, BUKOWSKI R, BELL JT, SPECTOR TD, KEINAN A, LEY RE, GEVERS D, CLARK AG. Host genetic variation impacts microbiome composition across human body sites[J]. *Genome Biology*, 2015, 16(1): 191.
- [65] KURILSHIKOV A, WIJMENGA C, FU JY, ZHERNAKOVA A. Host genetics and gut microbiome: challenges and perspectives[J]. *Trends in Immunology*, 2017, 38(9): 633-647.
- [66] BENSON AK, KELLY SA, LEGGE R, MA FR, LOW SJ, KIM J, ZHANG M, OH PL, NEHRENBERG D, HUA KJ, KACHMAN SD, MORIYAMA EN, WALTER J, PETERSON DA, POMP D. Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(44): 18933-18938.
- [67] XU LZ, PATERSON AD, TURPIN W, XU W. Assessment and selection of competing models for zero-inflated microbiome data[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0129606.
- [68] QIN JJ, LI RQ, RAES J, ARUMUGAM M, BURGDORF KS, MANICHANH C, NIELSEN T, PONS N, LEVENEZ F, YAMADA T, MENDE DR, LI JH, XU JM, LI SC, LI DF, CAO JJ, WANG B, LIANG HQ, ZHENG HS, XIE YL, et al. A human gut

- microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.
- [69] LI JH, JIA HJ, CAI XH, ZHONG HZ, FENG Q, SUNAGAWA S, ARUMUGAM M, KULTIMA JR, PRIFTI E, NIELSEN T, JUNCKER AS, MANICHANH C, CHEN B, ZHANG WW, LEVENEZ F, WANG J, XU X, XIAO L, LIANG SS, ZHANG DY, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome[J]. *Nature Biotechnology*, 2014, 32(8): 834-841.
- [70] MARCHESI JR, ADAMS DH, FAVA F, HERMES GDA, HIRSCHFIELD GM, HOLD G, QURAIISHI MN, KINROSS J, SMIDT H, TUOHY KM, THOMAS LV, ZOETENDAL EG, HART A. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier[J]. *Gut*, 2016, 65(2): 330-339.
- [71] CLEMENTE JC, URSELL LK, PARFREY LW, KNIGHT R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view[J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1258-1270.
- [72] QIN JJ, LI YR, CAI ZM, LI SH, ZHU JF, ZHANG F, LIANG SS, ZHANG WW, GUAN YL, SHEN DQ, PENG YQ, ZHANG DY, JIE ZY, WU WX, QIN YW, XUE WB, LI JH, HAN LC, LU DH, WU PX, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2012, 490(7418): 55-60.
- [73] ZELLER G, TAP J, VOIGT AY, SUNAGAWA S, KULTIMA JR, COSTEA PI, AMIOT A, BÖHM J, BRUNETTI F, HABERMANN N, HERCOG R, KOCH M, LUCIANI A, MENDE DR, SCHNEIDER MA, SCHROTZ-KING P, TOURNIGAND C, TRAN van NHIEU J, YAMADA T, ZIMMERMANN J, et al. Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer[J]. *Molecular Systems Biology*, 2014, 10(11): 766.
- [74] ZHANG X, ZHANG DY, JIA HJ, FENG Q, WANG DH, LIANG D, WU XN, LI JH, TANG LQ, LI Y, LAN Z, CHEN B, LI YL, ZHONG HZ, XIE HL, JIE ZY, CHEN WN, TANG SM, XU XQ, WANG XK, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment[J]. *Nature Medicine*, 2015, 21(8): 895-905.
- [75] CARMODY RN, GERBER GK, LUEVANO JM Jr, GATTI DM, SOMES L, SVENSON KL, TURNBAUGH PJ. Diet dominates host genotype in shaping the murine gut microbiota[J]. *Cell Host & Microbe*, 2015, 17(1): 72-84.
- [76] BLANCO-MÍGUEZ A, FDEZ-RIVEROLA F, SÁNCHEZ B, LOURENÇO A. Resources and tools for the high-throughput, multi-omic study of intestinal microbiota[J]. *Briefings in Bioinformatics*, 2019, 20(3): 1032-1056.
- [77] KNIGHT R, VRBANAC A, TAYLOR BC, AKSENOV A, CALLEWAERT C, DEBELIUS J, GONZALEZ A, KOSCIOLEK T, McCALL LI, McDONALD D, MELNIK AV, MORTON JT, NAVAS J, QUINN RA, SANDERS JG, SWAFFORD AD, THOMPSON LR, TRIPATHI A, XU ZZ, ZANEVELD JR, et al. Best practices for analysing microbiomes[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2018, 16(7): 410-422.
- [78] MALLICK H, MA SY, FRANZOSA EA, VATANEN T, MORGAN XC, HUTTENHOWER C. Experimental design and quantitative analysis of microbial community multiomics[J]. *Genome Biology*, 2017, 18(1): 1-16.
- [79] VALLES-COLOMER M, DARZI Y, VIEIRA-SILVA S, FALONY G, RAES J, JOOSSENS M. Meta-omics in inflammatory bowel disease research: applications, challenges, and guidelines[J]. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2016, 10(6): 735-746.
- [80] KNIGHTS D, SILVERBERG MS, WEERSMA RK, GEVERS D, DIJKSTRA G, HUANG HL, TYLER AD, van SOMMEREN S, IMHANN F, STEMPAK JM, HUANG H, VANGAY P, AL-GHALITH GA, RUSSELL C, SAUK J, KNIGHT J, DALY MJ, HUTTENHOWER C, XAVIER RJ. Complex host genetics influence the microbiome in inflammatory bowel disease[J]. *Genome Medicine*, 2014, 6(12): 107.
- [81] FRANK DN, ROBERTSON CE, HAMM CM, KPADEH Z, ZHANG TY, CHEN HY, ZHU W, SARTOR RB, BOEDEKER EC, HARPAZ N, PACE NR, LI E. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases[J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2011, 17(1): 179-184.
- [82] WACKLIN P, MÄKIVUOKKO H, ALAKULPPI N, NIKKILÄ J, TENKANEN H, RÄBINÄ J, PARTANEN J, ARANKO K, MÄTTÖ J. Secretor genotype (*FUT2* gene) is strongly associated with the composition of *Bifidobacteria* in the human intestine[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e20113.
- [83] SCHER JU, SCZESNAK A, LONGMAN RS, SEGATA N, UBEDA C, BIELSKI C, ROSTRON T, CERUNDOLO V, PAMER EG, ABRAMSON SB,

- HUTTENHOWER C, LITTMAN DR. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis[J]. *eLife*, 2013, 2: e01202.
- [84] le ROY CI, BEAUMONT M, JACKSON MA, STEVES CJ, SPECTOR TD, BELL JT. Heritable components of the human fecal microbiome are associated with visceral fat[J]. *Gut Microbes*, 2018, 9(1): 61-67.
- [85] LIM MY, YOU HJ, YOON HS, KWON B, LEE JY, LEE S, SONG YM, LEE K, SUNG J, KO G. The effect of heritability and host genetics on the gut microbiota and metabolic syndrome[J]. *Gut*, 2017, 66(6): 1031-1038.
- [86] HUGHES DA, BACIGALUPE R, WANG J, RÜHLEMANN MC, TITO RY, FALONY G, JOOSSENS M, VIEIRA-SILVA S, HENCKAERTS L, RYMENANS L, VERSPECHT C, RING S, FRANKE A, WADE KH, TIMPSON NJ, RAES J. Genome-wide associations of human gut microbiome variation and implications for causal inference analyses[J]. *Nature Microbiology*, 2020, 5(9): 1079-1087.
- [87] ISHIDA S, KATO K, TANAKA M, ODAMAKI T, KUBO R, MITSUYAMA E, XIAO JZ, YAMAGUCHI R, UEMATSU S, IMOTO S, MIYANO S. Genome-wide association studies and heritability analysis reveal the involvement of host genetics in the Japanese gut microbiota[J]. *Communications Biology*, 2020, 3: 686.
- [88] KURILSHIKOV A, MEDINA-GOMEZ C, BACIGALUPE R, RADJABZADEH D, WANG J, DEMIRKAN A, LE ROY CI, RAYGOZA GARAY JA, FINNICUM CT, LIU XR, ZHERNAKOVA DV, BONDER MJ, HANSEN TH, FROST F, RÜHLEMANN MC, TURPIN W, MOON JY, KIM HN, LÜLL K, BARKAN E, et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition[J]. *Nature Genetics*, 2021, 53(2): 156-165.
- [89] TONG MM, McHARDY I, RUEGGER P, GOUDARZI M, KASHYAP PC, HARITUNIANS T, LI XX, GRAEBER TG, SCHWAGER E, HUTTENHOWER C, FORNACE AJ, SONNENBURG JL, McGOVERN DP, BORNEMAN J, BRAUN J. Reprograming of gut microbiome energy metabolism by the FUT2 Crohn's disease risk polymorphism[J]. *The ISME Journal*, 2014, 8(11): 2193-2206.
- [90] KHACHATRYAN ZA, KTSOYAN ZA, MANUKYAN GP, KELLY D, GHAZARYAN KA, AMINOV RI. Predominant role of host genetics in controlling the composition of gut microbiota[J]. *PLoS One*, 2008, 3(8): e3064.
- [91] HILLHOUSE AE, MYLES MH, TAYLOR JF, BRYDA EC, FRANKLIN CL. Quantitative trait loci in a bacterially induced model of inflammatory bowel disease[J]. *Mammalian Genome*, 2011, 22(9): 544-555.
- [92] MCKNITE AM, ELISA PEREZ-MUNOZ M, LU L, WILLIAMS EG, BREWER S, ANDREUX PA, BASTIAANSEN JWM, WANG XS, KACHMAN SD, AUWERX J, WILLIAMS RW, BENSON AK, PETERSON DA, CIOBANU DC. Murine gut microbiota is defined by host genetics and modulates variation of metabolic traits[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39191.
- [93] LEAMY LJ, KELLY SA, NIETFELDT J, LEGGE RM, MA FR, HUA KJ, SINHA R, PETERSON DA, WALTER J, BENSON AK, POMP D. Host genetics and diet, but not immunoglobulin A expression, converge to shape compositional features of the gut microbiome in an advanced intercross population of mice[J]. *Genome Biology*, 2014, 15(12): 1-20.
- [94] ORG E, PARKS BW, JOO JWJ, EMERT B, SCHWARTZMAN W, KANG EY, MEHRABIAN M, PAN C, KNIGHT R, GUNSALUS R, DRAKE TA, ESKIN E, LUSIS AJ. Genetic and environmental control of host-gut microbiota interactions[J]. *Genome Research*, 2015, 25(10): 1558-1569.
- [95] SNIJDERS AM, LANGLEY SA, KIM YM, BRISLAWN CJ, NOECKER C, ZINK EM, FANSLER SJ, CASEY CP, MILLER DR, HUANG YR, KARPEN GH, CELNIKER SE, BROWN JB, BORENSTEIN E, JANSSON JK, METZ TO, MAO JH. Influence of early life exposure, host genetics and diet on the mouse gut microbiome and metabolome[J]. *Nature Microbiology*, 2017, 2: 16221.
- [96] KEMIS JH, LINKE V, BARRETT KL, BOEHM FJ, TRAEGER LL, KELLER MP, RABAGLIA ME, SCHUELER KL, STAPLETON DS, GATTI DM, CHURCHILL GA, AMADOR-NOGUEZ D, RUSSELL JD, YANDELL BS, BROMAN KW, COON JJ, ATTIE AD, REY FE. Genetic determinants of gut microbiota composition and bile acid profiles in mice[J]. *PLoS Genetics*, 2019, 15(8): e1008073.
- [97] ELISA PEREZ-MUNOZ M, McKNITE AM, WILLIAMS EG, AUWERX J, WILLIAMS RW, PETERSON DA, CIOBANU DC. Diet modulates

- cecum bacterial diversity and physiological phenotypes across the BXD mouse genetic reference population[J]. *PLoS One*, 2019, 14(10): e0224100.
- [98] SUZUKI K, MEEK B, DOI Y, MURAMATSU M, CHIBA T, HONJO T, FAGARASAN S. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101(7): 1981-1986.
- [99] BUBIER JA, PHILIP VM, QUINCE C, CAMPBELL J, ZHOU YJ, VISHNIVETSKAYA T, DUVVURU S, BLAIR RH, NDUKUM J, DONOHUE KD, FOSTER CM, MELLERT DJ, WEINSTOCK G, CULIAT CT, O'HARA BF, PALUMBO AV, PODAR M, CHESLER EJ. A microbe associated with sleep revealed by a novel systems genetic analysis of the microbiome in collaborative cross mice[J]. *Genetics*, 2020, 214(3): 719-733.
- [100] CHEN CY, HUANG XC, FANG SM, YANG H, HE MZ, ZHAO YZ, HUANG LS. Contribution of host genetics to the variation of microbial composition of cecum lumen and feces in pigs[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 2626.
- [101] WEN CL, YAN W, MAI CN, DUAN ZY, ZHENG JX, SUN CJ, YANG N. Joint contributions of the gut microbiota and host genetics to feed efficiency in chickens[J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 126.
- [102] FAN B, ONTERU SK, DU ZQ, GARRICK DJ, STALDER KJ, ROTHSCILD MF. Genome-wide association study identifies loci for body composition and structural soundness traits in pigs[J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e14726.
- [103] WANG Y, ZHOU P, ZHOU X, FU M, WANG TF, LIU ZH, LIU XL, WANG ZQ, LIU B. Effect of host genetics and gut microbiome on fat deposition traits in pigs[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, 13: 925200.
- [104] ZHERNAKOVA A, KURILSHIKOV A, BONDER MJ, TIGCHELAAR EF, SCHIRMER M, VATANEN T, MUJAGIC Z, VILA AV, FALONY G, VIEIRA-SILVA S, WANG J, IMHANN F, BRANDSMA E, JANKIPERSADSING SA, JOOSSENS M, CENIT MC, DEELEN P, SWERTZ MA, STUDY LC, WEERSMA RK, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity[J]. *Science*, 2016, 352(6285): 565-569.
- [105] ROTHSCILD D, WEISSBROD O, BARKAN E, KURILSHIKOV A, KOREM T, ZEEVI D, COSTEA PI, GODNEVA A, KALKA IN, BAR N, SHILO S, LADOR D, VILA AV, ZMORA N, PEVSNER-FISCHER M, ISRAELI D, KOSOWER N, MALKA G, WOLF BC, AVNIT-SAGI T, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota[J]. *Nature*, 2018, 555(7695): 210-215.