

影响人肠道微生物菌群结构的因素

鲜凌瑾^{1*} 张瑞强²

(1. 乐山职业技术学院 四川 乐山 614000)

(2. 乐山市畜牧局 四川 乐山 614000)

摘要: 肠道微生物与人类健康状况直接相关。目前, 微生物研究者已对影响人及模式动物(主要为鼠和猪)肠道微生物菌群结构的因素展开了广泛研究, 取得了较大研究进展。本文综述了影响肠道微生物菌群结构的因素, 主要有年龄、宿主基因型、宿主所处环境、食物和抗生素等, 以使人们了解和控制这些因素, 从而保持良好的健康状态。

关键词: 肠道微生物, 菌群结构, 影响因素

The impact factors of human's gut microbiota structure

XIAN Ling-Jin^{1*} ZHANG Rui-Qiang²

(1. Leshan Vocational and Technical College, Leshan, Sichuan 614000, China)

(2. Leshan Animal Husbandry Bureau, Leshan, Sichuan 614000, China)

Abstract: Gut microbes are associated with the human health directly. Up till now, scientists have conducted many researches on the impact factors of gut microbiota structure both in human and animal models (i.e. mice and pigs), and got many achievements. In this paper, we focused on the impact factors of human's gut microbiota structure, including the age, the host genotype, the postnatal environment, diet, antibiotic and so on. By recognizing and controlling these factors can help human keeping a healthy life.

Keywords: Gut microbe, Microbiota structure, Impact factors

人肠道内栖息的大量微生物, 是机体内环境中不可缺少的组成部分。成年人肠道内栖息的微生物大概有 800 多个种^[1], 包括细菌、古生菌、真菌、原虫以及少量的病毒, 总数量在 10 万亿个以上, 比健康成年人体细胞的 10 倍还多, 其总基因组(微生物组 Microbiome)的大小估计是人类基因组的 100 倍。因此, 人类机体被认为是一个由大量原核细胞、真核细胞组成的异常复杂的“超级生物体

(Superorganism)”^[2]。寄居在人肠道中的微生物发挥着能量代谢调控、异源物质代谢、肠道上皮细胞修复、肠道黏膜免疫激活、宿主行为调控等重要作用。肠道微生物菌群结构并非一成不变, 而是随着宿主的成长, 经历了从新生儿阶段到老年阶段的不断变化, 并且在此发展过程中, 受到宿主基因型、宿主居住环境、食物、抗生素等多种因素的影响。鼠和猪是研究人类肠道微生物菌群常用的动物模型^[3-4]。

*通讯作者: ✉: xljin01@163.com

收稿日期: 2014-07-27; 接受日期: 2014-09-05; 优先数字出版日期(www.cnki.net): 2014-09-11

微生物研究者已在人、鼠、猪上开展了大量关于影响人肠道微生物菌群结构因素的研究,取得了较大进展。本文将对这些影响因素做一综述。

1 年龄

1.1 新生儿时期

胎儿在母体子宫内时,胃肠道几乎是无菌的。胎儿出生时,肠道微生物菌群才开始建立^[5]。这个时候的微生物群落无论是数量还是多样性都非常低,并且非常不稳定。新生儿阶段是微生物在宿主肠道中定殖的重要时期。

婴儿一旦出生,就会暴露在微生物无处不在的环境中,吮吸、亲吻、爱抚等行为都有可能使微生物菌群从一代传到下一代,继而细菌迅速在婴儿体内定殖。这其中,分娩方式对婴儿肠道微生物的形成具有重要影响。通过自然分娩方式出生的婴儿,其肠道微生物的组成接近于母亲的阴道和粪便的微生物,乳杆菌属(*Lactobacillus* spp.)、普雷沃菌属(*Prevotella* spp.)或纤毛菌属(*Sneathia* spp.)为优势菌;而通过剖腹产出生的婴儿,其肠道微生物主要来源于母亲的皮肤,葡萄球菌属(*Staphylococcus* spp.)、棒状杆菌属(*Corynebacterium* spp.)和丙酸菌属(*Propionibacterium* spp.)为优势菌^[6]。Jakobsson等^[7]的研究显示,经剖腹产出生的婴儿肠道总微生物的多样性在2岁以前都比顺产的婴儿低。其中,剖腹产婴儿拟杆菌(*Bacteroidetes*)的丰度和多样性低于顺产婴儿,拟杆菌定殖速度比顺产婴儿慢。有些婴儿的肠道微生物菌群种类可能与母亲不同,但即便如此,他们与母亲的肠道微生物基因组往往具有相似的功能^[8]。

乳汁是新生儿最初的饮食,哺乳过程直接影响新生儿肠道微生物菌群的形成^[9]。一般认为,母乳饲养的婴儿,双歧杆菌(*Bifidobacteria*)和一些兼性厌氧菌,如链球菌(*Streptococci*)、葡萄球菌(*Staphylococci*)、乳酸杆菌(*Lactobacilli*)和肠道菌(*Enterobacteria*)为优势菌;相对而言,饲喂配方奶的婴儿肠道微生物变异更大,优势菌为拟杆菌

(*Bacteroides*)、梭菌(*Clostridium*)和肠杆菌(*Enterobacteriaceae*)^[5]。

1.2 幼儿时期

由于婴儿肠道在出生后的短时间内含有氧气,因此最先在婴儿肠道定殖的是好氧菌。随着年龄的增加,肠道环境逐渐变成厌氧环境,肠道中的好氧菌也随之转变为厌氧菌。1岁左右幼儿的肠道微生物与成年人一样,以厌氧菌为主^[10]。到2.5岁的时候,人肠道微生物菌群发育成熟^[11]。但总的来说,幼儿肠道微生物菌群比成人不稳定得多^[12]。在这个时期,幼儿所接触到的微生物中,只有少部分能真正定殖^[13]。断奶前后,幼儿肠道微生物会发生种群的变化,主要是拟杆菌丰度的持续增加,微生物基因组中与碳水化合物利用、维生素生物合成、异源物质降解相关的基因增多,这些都是成年人肠道微生物的特征,从而适应营养环境的变化。非常有趣的是,肠道微生物对植物多糖的分解能力在幼儿真正接触固体食物之前就具备了,说明幼儿肠道提前做好断奶的准备^[11]。

1.3 老年时期

随着年龄的增长,人体肠道微生物结构也在逐渐变化^[14]。成年以后的肠道微生物菌群相对稳定^[15],健康成年人肠道微生物主要类群为厚壁菌门(*Firmicute*)和拟杆菌门(*Bacteroidetes*)^[16],大多数菌种都能够在宿主体内定殖数十年^[17]。人类机体的衰老被认为是始于肠道,主要表现为肠道pH值升高,魏氏梭菌、大肠杆菌等腐败菌数量增多,而双歧杆菌数量减少,从而引起肠功能紊乱,发生便秘、腹泻、肠道解毒功能减退,肝脏负担加重而受损,腐败产物如氨、硫化氢、吲哚、粪臭素等有毒物质被吸收进入血液,造成器官组织被侵蚀,引发高胆固醇血症、动脉硬化、心血管疾病、老年痴呆等老年人常见疾病。Mueller等^[18]对来自法国、德国、意大利、瑞士的230个健康志愿者的肠道微生物横断面进行研究,发现肠道微生物与年龄呈显著相关。与20-50岁人群的肠道微生物组成相比,大于60

岁的老年人肠道微生物多样性减少。老年人肠道中的拟杆菌门和双歧杆菌无论是数量还是多样性都在下降^[19], 肠杆菌科、葡萄球菌科、链球菌科等细菌数量上升^[20]。这些菌群结构的变化可能与老年人嗅觉、味觉和咀嚼功能退化、相关肠胃系统分泌液改变有关。

2 宿主基因型

宿主基因型影响宿主肠道微生物菌群的结构。在 Zoetendal 等^[21]的研究中, 对比了人类双胞胎之间、夫妻之间或完全不相关的个体之间肠道微生物的相似性, 发现双胞胎肠道微生物的相似性远高于后者。Turnbaugh 等^[22]对具有不同遗传相关度的人群粪便中微生物群落的 16S rRNA 基因序列比较分析后发现, 双胞胎间肠道微生物类群的相似性大于子女与母亲间的相似性, 完全不相关个体间的相似性最低。Jussi 等^[23]选择 BALB/c 和 C57BL/6J 小鼠进行研究, 发现这两种基因型的小鼠在整个肠道中的微生物菌群都有很大的不同, 进一步证实了基因型在决定肠道微生物多样性中扮演着重要角色。Ley 等^[24]对小鼠研究后也发现, 母亲和子代之间、子代(亲表兄弟姐妹)之间的盲肠微生物区系均具有相似的结构组成; 而无血缘关系的小鼠之间盲肠微生物菌群在属水平上存在显著差异。Benson 等^[25]研究发现, 小鼠的 64 个主要微生物菌群在许多动物间不同, 这种不同主要由基因型决定的。Rettedal 等^[26]通过寄养仔猪的试验结果也支持上述结果, 提示动物所形成的独特的肠道微生物菌群与其基因型直接相关。

基因型对肠道微生物的影响可能是通过肠道免疫系统起作用的。宿主对自身肠道内的微生物菌群, 会产生免疫抑制和免疫耐受作用。这种作用主要是通过自身黏膜免疫系统来实现的。而宿主个体之间的免疫相关基因往往具有高度多态性, 最终导致每个宿主个体所形成的肠道微生物菌群有多样性的变化^[27]。宿主主要组织相容性复合物也有可能影响肠道内的微生物菌群^[28]。

3 周围环境

宿主所处的环境影响微生物菌群结构。居住在一起的家庭成员之间, 包括人类所饲养的狗, 与互不相关的人相比, 具有更多相同的微生物菌群^[29]。Turnbaugh 等^[22]和 Faith 等^[17]的研究也证实, 家族成员的肠道微生物菌群具有明显的聚类。Ley 等^[24]的研究显示, 居住在同一笼子里的同胞小鼠比分散居住的同胞小鼠具有更高的微生物菌群相似性。Thompson 等^[13]的研究表明, 仔猪肠道微生物菌群结构与其所处的环境呈显著相关。Rettedal 等^[26]的试验证实, 虽然影响不显著, 仔猪的生后环境会对其回肠黏膜菌群产生影响。Xian 等^[30]将新生金华仔猪寄养给约克夏母猪, 金华仔猪寄养后与约克夏继母和继兄弟生活在一起, 结果发现, 虽然寄养和非寄养的金华仔猪所处环境条件相似, 但是寄养金华仔猪肠道微生物菌群结构偏离了未寄养的金华仔猪亲兄弟, 而更趋近于生活在一起的约克夏继兄弟。上述试验很好地说明了, 宿主与其所处的环境, 特别是共同相处的动物之间可能会共享微生物。

4 食物

宿主的食物对自身肠道微生物菌群结构有着显著影响。De Filippo 等^[31]比较了饮食对欧洲儿童和非洲儿童肠道微生物的影响。欧洲儿童的食物是典型的西式食品, 富含动物蛋白、糖、淀粉和脂肪, 而纤维含量低; 非洲儿童的食物中, 碳水化合物、纤维和非动物蛋白比例很高。在这样的饮食结构下, 非洲儿童肠道微生物中的拟杆菌门(Bacteroidetes)显著高于欧洲儿童, 而厚壁菌门(Firmicutes)显著低于欧洲儿童。同时, 非洲儿童的肠道微生物富含可以水解纤维素和木聚糖的普雷沃菌(*Prevotella*)和木聚糖原小单胞菌(*Xylanibacter*)。另外, 非洲儿童肠道中的肠杆菌(*Enterobacteriaceae*)也显著低于欧洲儿童。最近, David 等^[32]对比了食用“植物性食物”和“动物性食物”志愿者的肠道微生物, 发现食物能快速、重复地影响人的肠道微生物。“动物性食物”食用者肠道内

胆汁耐受微生物, 包括理研菌(*Alistipes*)、嗜胆菌(*Bilophila*)和拟杆菌(*Bacteroides*)丰度增加, 而与植物多糖代谢相关的厚壁菌门数量减少, 包括罗氏菌(*Roseburia*)、直肠真细菌(*Eubacterium*)和布氏瘤胃球菌(*Ruminococcus bromii*)。Faith 等^[33]将人肠道微生物接种到无菌小鼠体内, 然后给予了 4 种限定成分的食物, 通过测定微生物种类和基因表达的变化建立了公式, 可以推算出超过 60% 受食物影响而发生变化的肠道微生物种类, 并且能够鉴别出引起每个群落成员发生变化的具体食物成分。Faith 等随后采用包含多种成分的人类婴儿流质食物来对该公式进行了验证, 结果显示该公式具有普遍适用性。Turnbaugh 等^[34]通过对小鼠饮食结构的调整, 即将原来低脂、高植物多糖的食物转变成高脂、高糖的典型“西式”饮食后, 小鼠的肠道微生物 1 d 之内就发生了剧烈改变。

食物对宿主肠道微生物菌群结构有深远影响, 甚至参与到微生物与宿主的共进化过程中。Ley 等^[35]比较了草食动物、杂食动物和肉食动物肠道微生物菌群的差异, 发现三者的肠道微生物菌群显著不同。人作为典型的杂食动物, 其食物的摄取必然影响到肠道微生物与宿主的共进化过程。

5 抗生素

抗生素自问世以来, 帮助人们治愈和控制了许多细菌性疾病, 为保护人类健康发挥了不可磨灭的作用。然而, 我们也应同时意识到抗生素使用的弊端。抗生素使用是干扰人肠道微生物菌群结构的重要外界因素。抗生素可以破坏肠道微生物与宿主间的共进化关系, 改变肠道微生物菌群结构, 增加宿主罹患疾病的风险。在使用了抗生素之后, 大部分宿主肠道内微生物数量往往需要几个月, 甚至更长的时间来恢复。正是由于这个恢复期时间很长, 一些外来菌在这个过程中可能会乘虚而入, 从而造成肠道微生物菌群结构的永久性改变。如果过度使用抗生素, 还会增加宿主体内致病菌的耐药性。Dethlefsen 等^[36]对 3 个健康人使用了环丙沙星

(500 mg/次, 一天 2 次, 连续 5 d)后发现, 环丙沙星影响了其肠道中 1/3 左右的菌群, 降低了肠道菌群的丰度、多样性和均匀度。Perrin-Guyomard 等^[37]用小鼠和大鼠测试了金霉素对肠道菌群的影响, 结果表明, 低剂量金霉素可降低粪中厌氧菌尤其是肠杆菌的浓度, 在大鼠肠道内还检测到双歧杆菌浓度的降低, 而拟杆菌的耐药性水平有所增加; 抗生素处理后, 再用沙门氏菌攻击时, 肠道屏障作用受到干扰。Vijay-Kumar 等^[38]在试验中, 对断奶小鼠连续使用 12 周的广谱抗生素, 结果发现肠道微生物总量下降了 90%。Cani 等^[39]通过抗生素的使用来改变小鼠肠道微生物菌群, 发现伴随着肠道内双歧杆菌数量的减少, 小鼠罹患 II 型糖尿病的风险增加。Sommer 等^[40]研究证实, 人类长时间、反复地使用抗生素, 会使病原菌出现大量的耐药基因。

6 小结

基因与环境的相互作用决定着宿主的健康程度。这里的基因, 不仅指宿主自身的基因, 还包括大量与宿主共生微生物的基因。也就是说, 只有当宿主自身基因组、宿主共生微生物基因组及所处环境三者之间处于一个动态平衡状态, 才能保证宿主的健康状态。肠道微生物与人类疾病之间的关系已被广泛证实。肠道微生物与慢性代谢疾病(如肥胖^[41-42]、糖尿病^[43-44]等)、消化系统疾病(如炎症性肠炎^[45-47]、结直肠肿瘤^[48]、非酒精性脂肪肝^[49]等)、心血管疾病^[50]等人类日益突出的疾病有着重要联系。

现代生活中存在太多会打乱机体微生物菌群平衡的因素。例如, 对婴幼儿过早使用抗生素, 破坏了肠道微生物菌群平衡建立过程, 提高了这些婴幼儿成年后罹患炎症性肠炎、哮喘、肥胖等的风险^[51]。了解影响肠道微生物菌群结构的因素, 从而通过控制这些因素, 对保持良好的肠道微生物菌群状态, 最终实现人类健康有着重要意义。

综上所述, 影响人肠道微生物菌群结构的因素是多方面的。目前针对这些因素的研究还是笼统

的。人们可以通过何种途径控制这些影响因素？能引导肠道微生物菌群结构发生什么样的变化？这一系列问题还需要进一步探索。

参考文献

- [1] Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine[J]. *Science*, 2005, 307(5717): 1915-1920
- [2] Lederberg J. Infectious history[J]. *Science*, 2000, 288(5464): 287-293
- [3] Meurens F, Summerfield A, Nauwynck H, et al. The pig: a model for human infectious diseases[J]. *Trends in Microbiology*, 2012, 20(1): 50-57
- [4] Hvistendahl M. Pigs as stand-ins for microbiome studies[J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1250
- [5] Marques TM, Wall R, Ross RP, et al. Programming infant gut microbiota: influence of dietary and environmental factors[J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2010, 21(2): 149-156
- [6] Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences the United States of America*, 2010, 107(26): 11971-11975
- [7] Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section[J]. *Gut*, 2014, 63(4): 559-566
- [8] Vaishampayan PA, Kuehl JV, Froula JL, et al. Comparative metagenomics and population dynamics of the gut microbiota in mother and infant[J]. *Genome Biology and Evolution*, 2010(2): 53-66
- [9] Morelli L. Postnatal development of intestinal microflora as influenced by infant nutrition[J]. *The Journal of Nutrition*, 2008, 138(9): 1791S-1795S
- [10] Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, et al. Development of the human infant intestinal microbiota[J]. *PLoS Biology*, 2007, 5(7): e177
- [11] Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences the United States of America*, 2011, 108(Suppl 1): 4578-4585
- [12] Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography[J]. *Nature*, 2012, 486(7402): 222-227
- [13] Thompson CL, Wang B, Holmes AJ. The immediate environment during postnatal development has long-term impact on gut community structure in pigs[J]. *The ISME Journal*, 2008, 2(7): 739-748
- [14] Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences the United States of America*, 2011, 108(Suppl 1): 4586-4591
- [15] Tannock GW. Commentary: remembrance of microbes past[J]. *International Journal of Epidemiology*, 2005, 34(1): 13-15
- [16] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora[J]. *Science*, 2005, 308(5728): 1635-1638
- [17] Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, et al. The long-term stability of the human gut microbiota[J]. *Science*, 2013, 341(6141): 1237439
- [18] Mueller S, Saunier K, Hanisch C, et al. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2006, 72(2): 1027-1033
- [19] Woodmansey EJ. Intestinal bacteria and ageing[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2007, 102(5): 1178-1186
- [20] Woodmansey EJ, McMurdo ME, Macfarlane GT, et al. Comparison of compositions and metabolic activities of fecal microbiotas in young adults and in antibiotic-treated and non-antibiotic-treated elderly subjects[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2004, 70(10): 6113-6122
- [21] Zoetendal EG, Akkermans AD, Akkermans-van Vliet WM, et al. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract[J]. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 2001, 13(3): 129-134
- [22] Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins[J]. *Nature*, 2009, 457(7228): 480-484
- [23] Jussi V, Erkki E, Paavo T. Comparison of cellular fatty acid profiles of the microbiota in different gut regions of BALB/c and C57BL/6J mice[J]. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2005, 88(1): 67-74
- [24] Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences the United States of America*, 2005, 102(31): 11070-11075
- [25] Benson AK, Kelly SA, Legge R, et al. 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 the United States of America*, 2010, 107(44): 18933-18938
- [26] Rettedal E, Vilain S, Lindblom S, et al. Alteration of the ileal microbiota of weanling piglets by the growth-promoting antibiotic chlortetracycline[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2009, 75(17): 5489-5495
- [27] Dethlefsen L, Eckburg PB, Bik EM, et al. Assembly of the human intestinal microbiota[J]. *Trends in Ecology and Evolution*, 2006, 21(9): 517-523
- [28] Toivanen P, Vaahtovuori J, Eerola E. Influence of major histocompatibility complex on bacterial composition of fecal flora[J]. *Infection and Immunity*, 2001, 69(4): 2372-2377
- [29] Song SJ, Lauber C, Costello EK, et al. Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs[J]. *eLife*, 2013(2): e00458
- [30] Xian LJ, Li Y, Jiang Z, et al. Alterations in cecal microbiota of Jinhua piglets fostered by a Yorkshire sow[J]. *Chinese Science Bulletin*, 2014. DOI: 10.1007/s11434-014-0532-y
- [31] De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107(33): 14691-14696
- [32] David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome[J]. *Nature*, 2014, 505(7484): 559-563
- [33] Faith JJ, McNulty NP, Rey FE, et al. Predicting a human gut microbiota's response to diet in gnotobiotic mice[J]. *Science*, 2011, 333(6038): 101-104
- [34] Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, et al. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice[J]. *Science Translation Medicine*,

- 2009, 1(6): 6ra14
- [35] Ley RE, Hamady M, Lozupone C, et al. Evolution of mammals and their gut microbes[J]. Science, 2008, 320(5883): 1647-1651
- [36] Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, et al. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing[J]. PLoS Biology, 2008, 6(11): e280
- [37] Perrin-Guyomard A, Poul JM, Corpet DE, et al. Impact of residual and therapeutic doses of ciprofloxacin in the human-flora-associated mice model[J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2005, 42(2): 151-160
- [38] Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5[J]. Science, 2010, 328(5975): 228-231
- [39] Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. 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
- [40] Sommer MO, Dantas G, Church GM. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora[J]. Science, 2009, 325(5944): 1128-1131
- [41] Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity[J]. Nature, 2006, 444(7122): 1022-1023
- [42] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest[J]. Nature, 2006, 444(7122): 1027-1031
- [43] Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults[J]. PLoS One, 2010, 5(2): e9085
- [44] Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice[J]. The ISME Journal, 2013, 7(4): 880-884
- [45] Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease[J]. New England Journal of Medicine, 2009, 361(21): 2066-2078
- [46] Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases[J]. Gastroenterology, 2008, 134(2): 577-594
- [47] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. Nature, 2010, 464(7285): 59-65
- [48] Wang T, Cai G, Qiu Y, et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers[J]. The ISME Journal, 2012, 6(2): 320-329
- [49] Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity[J]. Nature, 2012, 482(7384): 179-185
- [50] Kiechl S, Lorenz E, Reindl M, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis[J]. New England Journal of Medicine, 2002, 347(3): 185-192
- [51] Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood[J]. Gut, 2011, 60(1): 49-54

科技信息摘录

微生物所揭示链丝菌素中 D-古洛糖胺单元的生物合成机制

链丝菌素是一类非典型的氨基糖苷类抗生素,具有良好的抗菌活性。产品名为中生菌素的链丝菌素类农药广泛应用于水稻白叶枯病和白菜腐心病等农业病害的防治。但链丝菌素产物组分复杂,不同组分之间活性差异较大,对中生菌素产品质量的提升有很大的限制。中国科学院微生物研究所微生物资源前期开发国家重点实验室陈义华课题组希望通过对链丝菌素的研究,在理解其生物合成和调控机制的基础上,改造产生菌的代谢途径,简化产物谱,提升链丝菌素的产量和产率。在现有的研究中,研究人员针对链丝菌素中的 D-古洛糖胺单元,利用分子遗传学、天然产物化学及生物化学的手段,解析了 D-古洛糖胺单元的生物合成途径,揭示了 4 个相关基因的功能,并在此过程中鉴定了两个活性新颖的酶,为下一步的工作奠定了基础。相关成果近日在线发表在《德国应用化学》杂志上。

研究揭示链丝菌素中 D-古洛糖胺单元的合成过程:首先由糖基转移酶 StnG 催化 UDP-N-乙酰化-D-葡萄糖连接到链里啉内酰胺的亚胺上,随后由 StnJ 催化异构化反应、StnQ 催化甲酰胺化反应,最后由脱乙酰化酶 StnI 脱去乙酰基得到 Streptothrisamine。其中,StnG 是自然界中首例催化胍基上亚胺糖基化的酶,而且 StnG 是天然产物糖基化极少涉及的 GT-A 型的糖基转移酶。考虑到胍基在生物体内广泛存在(如:蛋白质中的精氨酸和核酸中的鸟嘌呤),StnG 可能代表了一类具有广泛性的新型糖基转移酶。另外一个活性新颖的蛋白是 StnI。此前发现的 LmbE 家族的脱乙酰化酶都催化葡萄糖胺单元的脱乙酰化反应,StnI 是第一个催化古洛糖胺单元脱乙酰化反应的酶。

——摘自《中国生物技术信息网》2015-03-24
<http://www.biotech.org.cn/information/131829>

<http://journals.im.ac.cn/wswxtbcn>