

microRNA 对宿主和肠道微生物互作的调控

慕春龙, 朱伟云*

南京农业大学动物科技学院消化道微生物研究室, 南京 210095

摘要: 肠道内环境是宿主和肠道微生物菌群互作的结果, 肠道菌群一方面通过抗原物质调节肠道组织的免疫稳定, 另一方面, 肠道菌群参与糖、脂、蛋白质代谢, 产生的代谢产物能够调控细菌营养代谢、群体结构和肠道组织的营养吸收等。microRNA 是宿主细胞内调控基因表达的重要因子, 肠道微生物菌群不仅调控宿主 mRNA 的转录, 同时也影响某些基因的转录后修饰。研究表明, 肠道菌群通过与宿主肠道组织互作, 调节肠上皮组织内某些参与炎症应答和屏障功能的 microRNA 的表达。本文介绍了肠道微生物与宿主互作的基本内容, 对 microRNA 在肠道微生物与宿主互作和肠道健康中的调节进行综述。

关键词: miRNA, 肠道微生物, 互作, 免疫稳定, 模式识别受体

中图分类号: Q93 **文献标识码:** A **文章编号:** 0001-6209 (2013)10-1018-07

肠道栖息有大量的微生物群体, 包含约 10^{14} 个细菌, 这些细菌和宿主共同进化, 形成稳定的互利共生系统^[1]。肠道细菌以复杂的群体形式存在, 其基因组包含的基因数量超过宿主基因的 150 倍^[2]。研究表明, 肠道菌群紊乱可能导致病理性过程, 如肥胖和炎性肠病^[3]。肠上皮细胞和黏膜细胞间精细的免疫调节和互作系统, 组成了宿主和外部环境的第一道生理屏障^[4]。肠上皮细胞能够识别有益菌和潜在的致病菌或病原体, 产生免疫应答, 维持肠上皮组织的功能稳定, 如增强肠壁紧密连接屏障功能, 促进黏膜免疫, 防止病原菌迁移等。肠道共生菌与宿主的互作促进了肠道的免疫稳定。

microRNA (miRNA) 是长度约 22 个核酸的短发卡非编码 RNA, 通过结合靶基因转录体的 3' 非翻译区域, 促进靶基因的 mRNA 降解并抑制靶蛋白的表达。由于该非编码 RNA 和靶基因 3' 非翻译区域结

合是非同源性结合, 因此 1 个 miRNA 可能调控几个靶基因的表达。哺乳动物的 miRNA 已经被证明是调节宿主基因表达的重要因素, 参与宿主细胞的分化、免疫应答等过程。研究表明, 肠上皮细胞内 miRNA 能够调节杯状细胞的分化, 增强寄生虫感染诱发的 Th2 型免疫应答^[5], 在宿主肠道上皮细胞的分化、功能调控中扮演重要角色^[6]。本文对 miRNA 在宿主-微生物互作中的调控进行综述, 为相关研究的开展提供参考。

1 microRNA 的产生

miRNA 在细胞内经 RNA 聚合酶 II 作用转录成为初级 miRNA, 即 pri-miRNA, 这种转录需要转录因子 TF 参与, 该转录因子的表达受抗原、细胞因子或 Toll 样受体的配体调节^[7]。pri-miRNA 在细胞核内

基金项目: 国家自然科学基金 (30810103909); 科技部中国-欧盟科技合作项目 (1008)

* 通信作者。Tel: +86-25-84395523; E-mail: zhuweiyun@njau.edu.cn

作者简介: 慕春龙 (1989-), 男, 河南南阳人, 博士研究生。E-mail: muchunlong@hotmail.com

收稿日期: 2013-03-15; **修回日期:** 2013-06-03

Drosha 内切酶和辅助蛋白作用下,产生 pre-miRNA^[8];pre-miRNA 是包含约 70 个核酸的长链 RNA 分子,具有典型的发卡结构。在 miRNA 输出蛋白 Exportin-5 作用下,pre-miRNA 被转运至细胞质,Dicer 内切酶作用于 pre-miRNA 发卡结构的环形区域,成为短的双链 RNA(dsRNA)^[9]。Dicer 内切酶的活性受细胞炎症状态或应激的调节。两条互补链 RNA 由于热动力学不稳定性^[10],形成松散的两条链,其中前导链偏向于结合 RNA 诱导的沉默复合体(RISC),产生生物活性的成熟 miRNA,而无活性的链则被降解。RISC 在运输蛋白 Importin 8 作用下,转运至成熟 miRNA 的靶基因处,活性 miRNA 结合到靶基因的 3'UTR 后,即加速靶基因的 mRNA 降解或抑制翻译,发挥调控作用。

2 宿主和肠道微生物互作的主要体现

在哺乳动物肠道内,主要的微生物有厚壁菌门和拟杆菌门,厚壁菌门主要包括梭菌、芽胞杆菌、乳酸杆菌、链球菌等,拟杆菌门包括拟杆菌、普雷沃氏菌等,它们构成哺乳动物肠道总细菌 16S rRNA 序列的 90% 以上^[2]。肠道内微生物与宿主相互作用间存在动态平衡,这种相互作用使宿主进化出稳定的功能结构。肠道上皮细胞表面广泛分布有模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs),能够识别肠腔内的保守的病原体相关的分子模式,尤其是 Toll 样受体(TLR)和 Nod 样受体对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌的免疫识别。肠道组织的免疫稳定主要由辅助性 T 细胞 Th1、Th2、Th17 细胞和调节性 T 细胞参与,涉及肠道上皮组织分泌的抗菌肽和免疫球蛋白 IgA 等^[11]。G 蛋白偶联受体(GPR)在肠道功能稳定中也起重要作用。GPR120、GPR43 能感应肠道细菌代谢产生的短链脂肪酸(SCFA)。经肠上皮细胞转运后,在供应肠道细胞能量同时,SCFA(如丁酸)也可以增强肠黏膜屏障功能,抑制炎症反应;L 型氨基酸是味觉受体 T1R1/T1R3 的配体,研究表明色氨酸被 T1R1/T1R3 偶联受体感应后,通过 mTOR 信号通路,诱导产生防御素^[12],维持肠道菌群结构并抵抗病原体侵袭。

了解肠道微生物与宿主的互作,首先需要了解肠道菌群的组成及其分布。本实验室研究了单胃动物(猪、小鼠)和反刍动物(牛、羊)肠道的菌群组成

多样性,健康和腹泻仔猪肠道菌群多样性差异较大^[13],断奶后仔猪日粮可改变肠道菌群多样性^[14];甲烷菌的存在可能调节猪肠道能量代谢,史式甲烷短杆菌和甲烷球形菌 *Methanospiraeta stadtmanae* 在二花脸猪和长白猪粪样产甲烷古菌中丰度最高,长白猪甲烷菌的多样性高于二花脸猪^[15];晋南牛的瘤胃壁上的甲烷菌多样性和密度显著高于瘤胃液中的甲烷菌^[16];牛在日粮诱导亚急性酸中毒条件下,瘤胃菌群结构发生改变,寡养单胞菌和毛螺旋菌增加,芽胞杆菌 *Solibacillus silvestris* 和 *Lysinibacillus* 减少,挥发性脂肪酸增加,pH 降低^[17]。这些研究,有助于我们理解日粮对宿主微生物互作和肠道菌群的调节机制,进而通过改善日粮配比,促进宿主肠道健康和营养吸收。

对人肠道微生物的研究发现,人的肠道微生物主要有 3 个类群,分别是拟杆菌、普雷沃氏菌和瘤胃球菌,这 3 个类群比例较大且参与很多物质代谢途径,同时,一些丰度较低的菌群也参与某些重要的代谢过程,如甲烷短杆菌参与的甲烷产生和脱硫弧菌参与的硫酸盐还原过程^[18]。肠道内的微生物组成在不同人个体间存在一定差异,这与遗传和环境有关,但核心菌群往往差别不大。肠道菌群的变化能够影响宿主的整体代谢,对无菌小鼠移植正常鼠肠道菌群后,血液中代谢物组成发生变化,尤其是氨基酸代谢物(如吡啶硫酸盐和吡啶-3-丙酸),且研究表明吡啶-3-丙酸的产生依赖于梭状芽胞杆菌的定植,肠道菌群的定植也导致小鼠血液中一些芳香族有机酸含量的增加^[19]。

3 miRNA 对宿主和肠道微生物互作的调节

3.1 miRNA 参与宿主肠道上皮细胞的分化和功能维持

近年来,miRNA 在肠上皮细胞中的调节作用被不断揭示,已有研究发现其参与调节上皮细胞分化、炎性肠病、病原体感染、黏膜免疫等生物过程。miRNA 在上皮细胞分化中的作用也有较多报道,Mckennna 等^[20]鉴定了 453 个在正常小鼠小肠表达的 miRNA,其中 miR-192 和 let-7 表达量最高,发现肠道屏障功能的维持依赖于 miRNA 的表达,而且内切酶 Dicer1 缺失的小鼠肠道易发生炎症反应,并伴

有淋巴细胞和中性粒细胞浸润。肠上皮细胞 Dicer1 缺失的小鼠肠道杯状细胞减少^[21],杯状细胞的分化依赖于 miR-375 的表达,miR-375 的表达能够抑制 Kruppel 样因子 5 (KLF5) 的蛋白表达,而 KLF5 是杯状细胞分化因子 KLF4 的拮抗剂;同时,Dicer1 缺失小鼠肠道低水平表达 IL4、IL5 和 IL13,导致肠道上皮组织对蠕虫感染的敏感性增强。Th2 型细胞产生的 IL13 在体外能诱导肠上皮细胞 miR-375 的表达,miR-375 能反馈调节 Th2 细胞介导的免疫应答^[22]。

炎性肠病包括溃疡性结肠炎和克罗恩病,该病在人群中发生率高,主要受遗传和营养的影响。用小鼠模型研究发现,摄入大量饱和脂肪酸后,肠道内牛磺胆酸升高,致病茵沃氏嗜胆菌 (*Bilophila wadsworthia*) 增加,结肠炎发生增加^[23]。最新研究显示,miRNA 与炎性肠病关系密切。溃疡性结肠炎患者的结肠组织高表达 miR-29^[24],该 miRNA 能调节结肠上皮细胞和巨噬细胞分泌趋化因子巨噬细胞炎性肽 MIP-2 α 。Paraskevi 等^[25]也发现,患有克罗恩病和溃疡性结肠炎病人血液中的 miRNA 表达与健康人不同,miR-155 在溃疡性结肠炎病人血液中高度表达。Zahm 等^[26]通过对患克罗恩病儿童血清中 miRNA 表达分析,发现 11 个克罗恩病相关的检测标记,包括 miR-195、miR-140、miR-16、miR-192、miR-21 等。这些研究,对明确炎性肠病的病因和机制、靶向治疗炎性肠病,提供新的研究思路。

3.2 肠道微生物菌群影响宿主肠道 miRNA 的表达

肠道共生菌与宿主的互作已经有较多研究,肠道微生物的定植能够影响宿主肠上皮组织 mRNA 表达,同时,肠道上皮组织作为和微生物接触的界面,宿主-微生物互作是否受宿主 miRNA 表达的调节,或互作过程对宿主 miRNA 的影响,还鲜有报道。近年来,miRNA 在微生物宿主互作中的作用的研究逐渐开展。猪肠道不同部位的 miRNA 转录表达的程度不同^[27],不同肠段有 332 个 miRNA 的表达存在差异,这种差异可能与不同肠段的生理功能相关,但不可忽视的是不同肠段菌群结构也不同。

有研究表明,共生菌能够诱导宿主 miRNA 的表达,虽然具体机制尚未阐明,但是可以推测其与共生菌的物质代谢、表面抗原及肠道菌群-宿主互作有关。将无病原体小鼠的肠道微生物移植入无菌小鼠,发现 8 个 miRNA 在回肠和结肠的表达差异较

大^[28],比较 miRNA 表达谱和 mRNA 表达谱,发现肠道菌群定植过程中,ATP 结合转运蛋白 C 家族成员 3 的 (Abcc3) mRNA 和蛋白表达水平均升高,miR-665 表达减少;miR-665 能够靶向结合 Abcc3 的 3' 非翻译区,下调 Abcc3 表达,这表明肠道菌群可能通过诱导 miR-665 的低水平表达,促进 Abcc3 合成。Abcc3 属于多药耐药相关的蛋白家族,能够介导肠道上皮组织对异型生物物质和内源性毒素的代谢^[29]。Singh^[30]的研究也证实,小鼠肠道内微生物菌群和盲肠 miRNA 信号之间存在关联,且 miRNA 的表达依赖于共生菌,并发现了 34 个推断的 miRNA 靶标编码的蛋白,涉及参与肠道屏障功能调节(如糖基化酶,紧密连接蛋白)和免疫调节相关蛋白。Xue 等^[31]使用基因缺失小鼠和无菌小鼠模型,研究肠道共生菌对 miRNA 表达的影响,他们使用不同的 TLR 配体,如脂多糖、CpG DNA、大肠杆菌鞭毛蛋白,分别刺激小鼠骨髓来源的树突状细胞(DC),发现这些配体均能够通过 MyD88 依赖型信号途径下调 DC miR-10a 的表达;Xue 等^[31]也发现,患结肠炎小鼠的肠上皮细胞的 IL-12/IL-23p40 表达水平高于健康小鼠,而 miR-10a 表达水平较低,荧光素酶报告基因试验表明,miR-10a 可能通过靶向调节 IL-12/IL-23p40 的表达,维持肠道免疫稳定。Devkota 等^[23]通过 454 高通量测序技术,筛选出 *Bilophila wadsworthia*, *Lactobacillus murinus*, *Alistipes* 等 3 种菌,并使用这些菌的溶菌液,体外刺激肠系膜淋巴结和脾脏的 DC,发现只有沃氏嗜胆菌溶菌液能显著提高 IL-12p40 水平,但该研究并未进一步分析这种调节是否与 miRNA 有关。以上研究多采用将特定菌群定植于无菌小鼠或 SPF 小鼠的方法,进行 miRNA 表达谱分析,并结合体外试验进行证实,这些研究方法为找出参与特定疾病发生的 miRNA 种类和研究这些肠道微生物对 miRNA 的调节作用提供了思路。

3.3 miRNA 介导益生菌及其代谢产物对宿主细胞的调控

益生菌,包括乳酸菌、双歧杆菌等,已被广泛应用于调节肠道菌群,促进肠道健康。宿主肠道内的细菌特别是附着于肠壁上的有益菌可能更有助于肠道健康。本实验室研究发现,某些乳酸杆菌可特异性地粘附在猪小肠黏膜,而猪链球菌等只存在于猪胃肠道食糜中^[32-33],将分离自猪肠道的粘附小肠肠壁的乳杆菌制成益生菌制剂,外源添加饲喂仔猪后,

可以显著减少断奶仔猪肠道内容物中猪链球菌数量^[32-33]。可能正是这些粘附在小肠肠壁上的有益菌为肠黏膜提供保护作用,免受致病菌侵袭。研究发现 miRNA 和模式识别受体参与益生菌对肠道健康的调节。Giahi 等^[34]发现,用热灭活的鼠李糖乳杆菌 GG 株 (LGG)、德氏乳杆菌保加利亚亚种 (*Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, L. del) 分别和人单核细胞来源的树突状细胞共培养,这两种乳酸菌均能下调 TLR4 表达,LGG 菌株能够显著下调信号蛋白丝裂原活化蛋白激酶 p38 MAPK 的表达,而 L. del 菌株能够抑制 I κ B 激酶的表达;LGG 菌株能够显著下调 miR146-a 表达(miR146-a 抑制核转录因子 NF- κ B 活化),上调树突状细胞 miR-155 表达,并伴随 p38 MAPK 的下调,减弱炎症反应。有研究报道,在小鼠缺血-再灌注损伤模型中,肠上皮细胞产生的过度免疫应答和黏膜屏障损伤,主要由 TLR 信号途径中白介素 1 受体相关激酶 IRAK1 介导,IRAK1 蛋白质表达量升高能增强肠上皮细胞对外源配体的反应^[35];相反,用 miR-146a 处理或用植物化合物诱导 miR-146a 上调,能够抑制 IRAK1 的表达,保护宿主肠上皮细胞正常的免疫应答^[36]。该研究说明,miRNA 表达能够调节肠道的免疫状态。这提示我们可以通过益生菌干预,来减轻缺血-再灌注导致的肠壁功能障碍。

肠道微生物的某些代谢物,如维生素、短链脂肪酸等,被宿主吸收利用后,能调节宿主生理功能。最新研究发现,适宜生理浓度的原儿茶酸能够促进小鼠巨噬细胞中胆固醇排出,抑制血管壁炎症反应,且抑制巨噬细胞中 miRNA-10b 的表达,miRNA-10b 对胆固醇排出发挥负调节作用^[37]。小鼠体内的原儿茶酸主要由肠道微生物代谢花青色素-3-O- β -葡萄糖苷产生,该研究表明肠道菌群通过调节宿主 miRNA-10b 表达,调控胆固醇排出,发挥抗动脉粥样硬化作用。

综上所述,miRNA 可以通过以下途径影响宿主-微生物互作:①靶向调节免疫应答信号途径中的关键分子,调控应答水平;②miRNA 调节肠上皮细胞的分化,调节免疫功能;③益生菌能够调节宿主上皮组织 miRNA 的表达,促进宿主健康;④肠道微生物的代谢产物调控宿主细胞 miRNA 的表达,影响肠道上皮等组织的功能。可以看出,在 miRNA 的调控中,肠道菌群作为激发者或中介者被宿主感应,影响

肠道生理功能,甚至宿主的整体代谢。

4 展望

根据肠道微生物与宿主的互作机制,研究者已经采取多种措施,改善宿主健康,如通过益生菌、益生素干预促进肠道健康,借助肠道微生物移植抵抗致病菌感染^[38]等。miRNA 是调节宿主基因表达的重要因素,依据 miRNA 对基因表达的调控原理,研究者可开发 miRNA 合成制剂、诱导剂或 miRNA 抑制剂,以应用于临床实践,如利用 miRNA 靶向抑制 β -乳球蛋白,培育表达特定 miRNA 的转基因奶牛,生产无 β -乳球蛋白致敏原、高酪蛋白的牛奶^[39]。

miRNA 对宿主-肠道微生物互作调控的意义还有待更深入的探索,如找出参与特定疾病发生的 miRNA 种类,以及可以调节它们的肠道微生物类群或代谢产物,肠道微生物或其代谢产物对 microRNA 的调节机制等问题。肠道上皮组织担负有营养代谢和免疫稳定维持的重要功能,研究肠道组织的 miRNA 表达变化,有助于弄清营养物质对肠道微生物菌群和肠道影响的分子机制,如比较不同日粮对哺乳动物肠道上皮组织 miRNA 的表达的影响。使用 miRNA 芯片和 mRNA 表达谱检测技术,寻找受营养物质调控的 miRNA 种类,并结合宏基因组、代谢组学技术研究细菌代谢产物、肠道菌群组成和功能,能帮助我们更好地阐明肠道对营养物质的吸收利用和肠壁生理功能的维持,加深对宿主微生物互作的理解。

参考文献

- [1] Ley RE, Hamady M, Lozupone C, Turnbaugh PJ, Ramey RR, Bircher JS, Schlegel ML, Tucker TA, Schrenzel MD, Knight R, Gordon JI. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science*, 2008, 320 (5883): 1647-1651.
- [2] Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Dore J, Guarner

- F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, Bork P, Ehrlich SD. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.
- [3] Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, Hampe J, Brant O, Folsch UR, Timmis KN, Schreiber S. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut*, 2004, 53(5): 685-693.
- [4] van der Flier LG, Clevers H. Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. *Annual Review of Physiology*, 2009, 71: 241-260.
- [5] Goto Y, Kiyono H. Epithelial cell microRNAs in gut immunity. *Nature Immunology*, 2011, 12(3): 195-197.
- [6] Dalmaso G, Nguyen HT, Yan Y, Laroui H, Srinivasan S, Sitaraman SV, Merlin D. MicroRNAs determine human intestinal epithelial cell fate. *Differentiation*, 2010, 80(2-3): 147-154.
- [7] O'Connell RM, Rao DS, Chaudhuri AA, Baltimore D. Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system. *Nature Reviews. Immunology*, 2010, 10(2): 111-122.
- [8] Lee Y, Ahn C, Han J, Choi H, Kim J, Yim J, Lee J, Provost P, Radmark O, Kim S, Kim VN. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature*, 2003, 425(6956): 415-419.
- [9] Cullen BR. Transcription and processing of human microRNA precursors. *Molecular Cell*, 2004, 16(6): 861-865.
- [10] O'Toole AS, Miller S, Haines N, Zink MC, Serra MJ. Comprehensive thermodynamic analysis of 3' double-nucleotide overhangs neighboring Watson-Crick terminal base pairs. *Nucleic Acids Research*, 2006, 34(11): 3338-3344.
- [11] Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*, 2012, 336(6086): 1268-1273.
- [12] Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H, Paolino M, Sigl V, Hanada T, Hanada R, Lipinski S, Wild B, Camargo SM, Singer D, Richter A, Kuba K, Fukamizu A, Schreiber S, Clevers H, Verrey F, Rosenstiel P, Penninger JM. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*, 2012, 487(7408): 477-481.
- [13] 姚文, 朱伟云, 毛胜勇. 16S rDNA 技术研究新生腹泻仔猪粪样细菌区系的多样性变化. *微生物学报*, 2006, 46(1): 150-154.
- [14] 朱伟云, 姚文, 毛胜勇. 变性梯度凝胶电泳法研究断奶仔猪粪样细菌区系变化. *微生物学报*, 2003, 43(4): 503-508.
- [15] Luo YH, Su Y, Wright AD, Zhang LL, Smidt H, Zhu WY. Lean breed Landrace pigs harbor fecal methanogens at higher diversity and density than obese breed Erhualian pigs. *Archaea*, 2012, 2012: 605289.
- [16] Pei CX, Mao SY, Cheng YF, Zhu WY. Diversity, abundance and novel 16S rRNA gene sequences of methanogens in rumen liquid, solid and epithelium fractions of Jinnan cattle. *Animal*, 2010, 4(1): 20-29.
- [17] Mao S, Zhang R, Wang D, Zhu W. The diversity of the fecal bacterial community and its relationship with the concentration of volatile fatty acids in the feces during subacute rumen acidosis in dairy cows. *BMC Veterinary Research*, 2012, 8: 237.
- [18] Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Dore J, Antolin M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariac G, Dervyn R, Foerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Merieux A, Melo Minardi R, M'Rini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 2011, 473(7346): 174-180.
- [19] Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, Siuzdak G. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(10): 3698-3703.
- [20] McKenna LB, Schug J, Vourekas A, McKenna JB, Bramswig NC, Friedman JR, Kaestner KH. MicroRNAs

- control intestinal epithelial differentiation, architecture, and barrier function. *Gastroenterology*, 2010, 139(5): 1654-1664, 1664 e1651.
- [21] Biton M, Levin A, Slyper M, Alkalay I, Horwitz E, Mor H, Kredo-Russo S, Avnit-Sagi T, Cojocaru G, Zreik F, Bentwich Z, Poy MN, Artis D, Walker MD, Hornstein E, Pikarsky E, Ben-Neriah Y. Epithelial microRNAs regulate gut mucosal immunity via epithelium-T cell crosstalk. *Nature Immunology*, 2011, 12(3): 239-246.
- [22] Masotti A. Interplays between gut microbiota and gene expression regulation by miRNAs. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2012, 2: 137.
- [23] Devkota S, Wang Y, Musch MW, Leone V, Fehlner-Peach H, Nadimpalli A, Antonopoulos DA, Jabri B, Chang EB. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL10^{-/-} mice. *Nature*, 2012, 487(7405): 104-108.
- [24] Wu F, Zikusoka M, Trindade A, Dassopoulos T, Harris ML, Bayless TM, Brant SR, Chakravarti S, Kwon JH. MicroRNAs are differentially expressed in ulcerative colitis and alter expression of macrophage inflammatory peptide-2 alpha. *Gastroenterology*, 2008, 135(5): 1624-1635 e1624.
- [25] Paraskevi A, Theodoropoulos G, Papaconstantinou I, Mantzaris G, Nikiteas N, Gazouli M. Circulating MicroRNA in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & Colitis*, 2012, 6(9): 900-904.
- [26] Zahm AM, Thayu M, Hand NJ, Horner A, Leonard MB, Friedman JR. Circulating microRNA is a biomarker of pediatric Crohn disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2011, 53(1): 26-33.
- [27] Sharbati S, Friedlander MR, Sharbati J, Hoeke L, Chen W, Keller A, Stahler PF, Rajewsky N, Einspanier R. Deciphering the porcine intestinal microRNA transcriptome. *BMC Genomics*, 2010, 11: 275.
- [28] Dalmaso G, Nguyen HT, Yan Y, Laroui H, Charania MA, Ayyadurai S, Sitaraman SV, Merlin D. Microbiota modulate host gene expression via microRNAs. *PLoS One*, 2011, 6(4): e19293.
- [29] Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*, 2001, 291(5505): 881-884.
- [30] Singh N, Shirdel EA, Waldron L, Zhang RH, Jurisica I, Comelli EM. The murine caecal microRNA signature depends on the presence of the endogenous microbiota. *International Journal of Biological Sciences*, 2012, 8(2): 171-186.
- [31] Xue X, Feng T, Yao S, Wolf KJ, Liu CG, Liu X, Elson CO, Cong Y. Microbiota downregulates dendritic cell expression of miR-10a, which targets IL-12/IL-23p40. *Journal of Immunology*, 2011, 187(11): 5879-5886.
- [32] Su Y, Yao W, Perez-Gutierrez ON, Smidt H, Zhu WY. 16S ribosomal RNA-based methods to monitor changes in the hindgut bacterial community of piglets after oral administration of *Lactobacillus sobrius* S1. *Anaerobe*, 2008, 14(2): 78-86.
- [33] Su Y, Yao W, Perez-Gutierrez ON, Smidt H, Zhu WY. Changes in abundance of *Lactobacillus* spp. and *Streptococcus suis* in the stomach, jejunum and ileum of piglets after weaning. *FEMS Microbiology Ecology*, 2008, 66(3): 546-555.
- [34] Giahli L, Aumueeller E, Elmadfa I, Haslberger AG. Regulation of TLR4, p38 MAPkinase, IkappaB and miRNAs by inactivated strains of lactobacilli in human dendritic cells. *Beneficial Microbes*, 2012, 3(2): 91-98.
- [35] Chassin C, Kocur M, Pott J, Duerr CU, Gutle D, Lotz M, Hornef MW. miR-146a mediates protective innate immune tolerance in the neonate intestine. *Cell Host & Microbe*, 2010, 8(4): 358-368.
- [36] Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103(33): 12481-12486.
- [37] Wang D, Xia M, Yan X, Li D, Wang L, Xu Y, Jin T, Ling W. Gut microbiota metabolism of anthocyanin promotes reverse cholesterol transport in mice via repressing miRNA-10b. *Circulation Research*, 2012, 111(8): 967-981.
- [38] Lawley TD, Clare S, Walker AW, Stares MD, Connor TR, Raisen C, Goulding D, Rad R, Schreiber F, Brandt C, Deakin LJ, Pickard DJ, Duncan SH, Flint HJ, Clark TG, Parkhill J, Dougan G. Targeted restoration of the intestinal microbiota with a simple, defined bacteriotherapy resolves relapsing *Clostridium difficile* disease in mice. *PLoS Pathogens*, 2012, 8(10): e1002995.
- [39] Javed A, Wagner S, McCracken J, Wells DN, Laible G. Targeted microRNA expression in dairy cattle directs production of beta-lactoglobulin-free, high-casein milk. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(42): 16811-16816.

microRNA regulation on host-microbiota interaction—A review

Chunlong Mu, Weiyun Zhu*

Laboratory of Gastrointestinal Microbiology, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China

Abstract: The intestinal environment is dependent on the host-microbiota interaction. Antigens of gut microbiota could affect the intestinal immunological homeostasis. Gut microbiota also participate in the metabolism of carbohydrate, lipid and protein. In return, the metabolites from these metabolic processes could regulate the bacterial metabolism, community composition and intestinal nutrient assimilation. MicroRNA serves as an important intracellular factor that regulates host gene expression. Gut microbiota could affect the host mRNA transcription and the post-transcription modification of certain genes by microRNA. Recent researches have revealed that gut microbiota could change the expression of microRNAs involved in gut inflammation and mucosal barrier via host-microbiota interaction. In this paper, we summarized recent advances in host-microbiota interaction and highlighted the research about microRNA regulation on gut homeostasis and host-microbiota interaction.

Keywords: miRNA, gut microbiota, interaction, immunological homeostasis, pattern recognition receptors

(本文责编:王晋芳)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (30810103909) and by the China-EU Cooperation Project of Ministry of Science and Technology (1008)

* Corresponding author. Tel: +86-25-84395523; E-mail: zhuweiyun@njau.edu.cn

Received: 15 March 2013/Revised: 3 June 2013

《微生物学报》EndNote Style

EndNote 文献管理软件能够帮助科研人员更好地进行学术研究、学习以及论文的撰写,这已经被越来越多的人熟悉、接受。为了方便作者写作与投稿,我们编制了“《微生物学报》EndNote Style”文件。利用 EndNote 轻松调取收集的文献,自动按照《微生物学报》的格式生成论文的参考文献。

1. 建议作者在投稿本刊时使用“《微生物学报》EndNote Style”文件,这会让您在写作过程中更加轻松快乐。请到本刊网站的“下载专区”中获取这个文件。

2. 将“《微生物学报》EndNote Style”文件下载后,复制到 EndNote 安装文件夹下面的 Style 子目录中。

3. 在使用 EndNote 文献管理软件插入文献后,投稿前,请用 EndNote 软件的“Convert to Plain Text”功能,将文章中的参考文献转化成 Plain Text 格式,以便于编辑修改。【注:本刊的这个文件是在 EndNote X5 环境下编制的,因此无法在低于 X5 版本的环境打开和使用。】

4. 因本刊是中文期刊,需要作者对 3 处手工调节。具体写法参见本刊网站“投稿须知”中的“参考文献”。

(1) 西文刊名:2009 年开始西文刊名需要全拼,为的是保证刊名的书写准确。

(2) 非英文的期刊:以尊重原始文种为主,2012 年底开始采用双语表述。先英文文献后原文文献,并在英文文献的后面标出“文种”。

(3) 译著:需要给出外国作者的原姓名。

致谢:“《微生物学报》EndNote Style”是在本刊副主编、中国军事医学科学院微生物流行病学研究所杨瑞馥先生的建议下开始的,杨老师实验室的崔玉军博士按照《微生物学报》的要求编辑了该文件。在此,谨向他们表示衷心地感谢!