
一个古老的小片段基因缺失改变了肠道菌群

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/18251.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

一个古老的小片段基因缺失改变了肠道菌群。



该项研究中的嵌合家系实验猪。陈从英供图

不同个体的肠道菌群组成各不相同且与健康密切相关。个体的遗传变异是否会影响其自身的肠道

菌群组成？又是如何影响的？

由于受到多重因素的影响，许多研究，尤其是在人类中的研究，难于被重复。科学家们在《自然》及其子刊发表了不少争论性文章。这是国际上的一大研究热点和难点。

为此，江西农业大学猪遗传改良与养殖技术国家重点实验室黄路生院士自主设计，组织团队历时12年构建了一个用于猪重要经济性状遗传解析的嵌合家系，在严格可控条件下进行了系列研究，解答了宿主遗传对肠道菌群组成影响。

相关成果近日在线发表于《自然》杂志。这是在国际上首次在农业动物中发现宿主基因组影响肠道菌群组成的因果基因突变，对培育生猪新品种，以及从宿主基因和肠道菌群互作出发研究人类代谢失调、结直肠癌等相关疾病发病机理具有重要参考意义。这也是国际猪基因组与遗传育种领域近20年来在《自然》发表的第三篇研究论文（上一篇是2012年）。

12年只为构建一个实验群体

肠道微生物是生物机体的重要组成部分。人类以及猪等哺乳动物个体肠道中栖居着大量微生物，其组成成分对宿主的健康和畜禽肉、蛋、奶的生产都具有重要影响。

中国科学院院士高福介绍，宿主遗传是否影响以及如何影响自身的肠道微生物组成，在国际上存在学术争议。因为要鉴别到宿主遗传对肠道菌群影响的因果基因突变，是非常困难的。

论文通讯作者黄路生说，猪的消化系统、基因组成和器官大小等与人类相似，特别是相比较于小鼠，其肠道菌群组成与人类更为相似。因此，利用猪作为模式动物，从肠道菌群和宿主基因的相互作用出发，研究人类疾病的发病机理及菌群调控技术具有重要的参考意义。

然而，猪的基因组有3亿个碱基对，非常庞大，要想从中定位到相关的基因就必须首先建立一个具有多样性的实验群体。这种多样性不仅表现在猪的基因组遗传多样性、表型多样性，也包括其肠道菌群组成的多样性。

为了建立这个实验群体，黄路生院士独特地设计了利用四个主要西方猪种与四个主要中国（亚洲）地方猪种轮回混合杂交的全球唯一的家猪嵌合家系，并在该嵌合家系第六及第七世代群体中开展了该项目研究。

论文共同通讯作者、江西农业大学教授陈从英告诉《中国科学报》，混合杂交是为了让不同遗传背景的猪的基因组充分的杂合在一起，互相嵌合，这样遗传和表型变异就多了。而杂交到第六和第七代的时候，8个始祖品种的基因组嵌合已经很完全且比较稳定了，有利于后续实验的开展。

猪一般是一年一个世代，刚开始的时候设计的不同猪种间要获得正反杂交后代非常不易所以，光是建立实验群体，我们就花了十二年的时间。陈从英说。

另辟蹊径弥补传统方法的局限性

然而，由于肠道微生物组成因受饮食、健康等多因素影响，要研究宿主遗传变异与肠道菌群组成之间的关系，就要在可控的条件下进行实验。

我们的实验严格控制饲料、饲养、健康及环境条件。陈从英说，此前的研究之所以有争论性，是因为人类肠道菌群组成往往受到多种外部因素的影响，很多研究结论不可重复。而利用猪研究肠道菌群就能严格控制外部其他环境因子的影响。

此前研究还发现，肠道不同部位的菌群结构并不同，这使得仅仅采用粪便样本进行研究有局限性。

该团队分别测定了两个世代（F6和F7）1500个实验个体出生后25天和120天的粪便样本，以及第240天屠宰后每个个体三个肠道部位（回肠、盲肠、粪便）的肠道菌群组成。

这种方法更加准确、全面，能弥补粪便样本的局限性。论文第一作者、江西农业大学生物科学与工程学院青年副教授杨慧说，由此发现同一个体不同发育阶段及肠道部位菌群组成的异质性，证明了肠道菌群的组成、丰度具有生长阶段和肠道部位的广泛特异性及多样性。

进一步研究发现了肠道菌群组成及丰度的可遗传性。

该团队在两个世代中分别鉴别到1050和955个细菌分类可遗传，最高遗传力可达0.598。遗传力又称遗传率。一个性状的遗传力越高，说明这个性状的表达型受到遗传因素影响越大，受到环境因素影响越小。陈从英解释道。

其中，450个可遗传的细菌分类在这两个世代中被重复验证，并且部分可遗传的细菌分类与人类肠道中的研究结果相一致。

由此证明肠道菌群的组成是可以遗传的。陈从英解释说，尽管现在科学家对肠道菌群的最初来源和定殖还没有完全搞清楚，但可以肯定的是，并非所有细菌都能在个体肠道中定殖下来。这受到多种因素的影响，但很大程度上与不同个体拥有不同的基因型有关，因为基因型会影响其自身肠道中可定殖细菌的类型、丰度以及数量。

350万年前的变异发出强烈信号

至此，难题的破解才刚刚开始。究竟个体的遗传变异影响了什么菌以及如何影响自身肠道菌群构成的呢？

该团队首先对两个世代1430个嵌合个体进行全基因组重测序，共鉴别到3000多万个宿主基因组变异。接着对检测到的8490个细菌分类进行了全基因组关联分析，共检测到1527个显著影响846个细菌分类的丰度或存在与否的宿主基因组变异位点。

在3000多万个宿主基因变异位点中，他们发现ABO血型基因与菌群组分的关联性非常强，于是决定对ABO血型基因系统进行深入研究。

结果鉴别到家猪ABO血型系统中一个2.3kb的缺失变异。这个基因片段缺失变异直接导致了家猪肠道中丹毒丝菌科相关细菌的丰度差异。陈从英说。

该团队进一步研究解析了2.3kb的缺失变异影响家猪肠道中丹毒丝菌科相关细菌丰度的分子机制。他们发现，这个基因缺失变异（O型血个体）导致ABO蛋白的N—乙酰半乳糖胺转移酶失去活性。因此无法把N—乙酰半乳糖胺添加到肠道粘液中高度糖基化的黏蛋白上，导致O型血个体肠

道中N—乙酰半乳糖胺浓度降低，从而影响以N—乙酰半乳糖胺作为碳源的细菌的生长。这类细菌中最主要的就是丹毒丝菌。

论文共同第一作者、江西农业大学吴金鹭介绍，基于嵌合家系群体的祖代8个家猪品种、亚洲野猪、欧洲野猪、苏门答腊野猪、菲律宾疣猪、印度尼西亚爪哇疣猪和非洲普通疣猪，对这个ABO基因2.3kb缺失进行溯源发现，该缺失突变在上述动物中均有存在，且突变的断点序列在所有样本中一致，从而证实猪属中的这个ABO基因2.3kb缺失属于350万年前发生的古老突变。

高福说，这是国际上在农业动物（猪、牛、羊、鸡等）中鉴别到的第一个宿主基因组影响肠道菌群组成的因果突变。

中国工程院院士李德发指出，这也是中国畜牧学科领域第一篇发表在《自然》上的研究成果。该项成果对于借助同样的手段，研发宿主遗传通过影响肠道菌群调节饲料转化效率和促进生长的新技术，培育节粮型和快长型生猪新品种具有重要参考意义。

该项研究不仅在成果上具有重要意义，所建立起来的技术路线对于进一步研究宿主基因与肠道菌群相互作用，从而促进生猪健康，提高生长速度、饲料利用和繁殖也具有重要的参考意义。同时，由于丹毒丝菌科细菌在人类中与代谢失调、胆固醇代谢及结/直肠癌相关，该研究结果也为将来人类以上相关疾病的发病机理提供参考。（来源：中国科学报李晨）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04769-z>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：黄路生等 来源：《自然》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发