

# miRNAs 参与肠道微生物和宿主免疫互作的调控

孙倩<sup>1</sup> 王琪<sup>2</sup> 王敬<sup>2</sup> 黄金秀<sup>2\*</sup>

(1.西南大学动物科学学院,重庆 400715;2.重庆市畜牧科学学院,重庆 402460)

**摘要:** 哺乳动物肠道微生物具有很强的宿主特异性,并在肠道健康中发挥着极其重要的作用。健康的微生物菌群有助于平衡肠道环境、维持肠上皮功能以及促进免疫系统发育,肠道微生物菌群的变化会影响免疫系统发育、新陈代谢等。在肠道微生物与宿主免疫调控中,miRNAs 通过调节宿主基因表达来影响肠上皮的功能,并在先天性和适应性免疫系统的调节中起着重要作用。本文将重点阐述肠道微生物与宿主免疫的互作以及 miRNAs 参与下的调控机制。

**关键词:** miRNAs; 肠道; 微生物; 免疫调控

**中图分类号:** S828

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1006-267X(2020)01-0079-06

肠道中存在着大量的微生物,这些微生物与宿主形成了一个稳定的共生环境。肠道微生物与宿主之间的相互作用可以影响肠道免疫功能的发挥,肠道微生物菌群紊乱会导致宿主肠上皮 miRNAs 表达的变化,进一步破坏肠道免疫屏障,导致疾病的发生。研究表明,miRNAs 在真核细胞和原核细胞的转录调控中起着关键作用,是宿主和肠道微生物之间相互作用的关键桥梁<sup>[1-2]</sup>。miRNAs 会影响肠道微生物的多样性,改变微生物活性来影响先天免疫应答等各种生物途径,也会因微生物的变化而发生差异性表达,从而影响肠道微生物和宿主之间的联系。本文就 miRNAs 调控肠道微生物与宿主免疫的互作展开论述,为相关的研究提供参考。

## 1 肠道微生物与宿主免疫的互作

肠道内含有一个复杂的微生物生态系统,其中许多的微生物具有益生功能,例如增进肠黏液屏障的形成、防止病原体定植等<sup>[3-4]</sup>。肠道微生物和宿主免疫反应之间相互调节,肠道微生物能影响免疫系统功能的运行,因为肠道微生物能通过

促进肠道杯状细胞和淋巴组织的发育使黏膜免疫系统成熟;同时,免疫系统也能通过适应性和先天性免疫途径影响肠道微生物的组成和功能。研究发现,急性和慢性炎症期间,肠道均会发生细菌多样性减少和特定物种增加的变化,表明免疫反应会影响肠道微生物菌群组成,且这种作用是非特异性的<sup>[5-6]</sup>。

### 1.1 肠道微生物促进免疫系统发育

#### 1.1.1 促进杯状细胞分泌黏蛋白,保障黏液层完整

肠道杯状细胞分泌黏蛋白,在上皮细胞上形成黏液层,内层黏液层表面无细菌,外层黏液层是共生菌群的栖息地<sup>[7]</sup>。肠道微生物可以激发肠上皮杯状细胞分泌黏蛋白,以浓缩方式储存在杯状细胞黏蛋白颗粒中,保障黏液层结构的完整,从而发挥屏障作用;而黏蛋白分泌不足时,肠道的屏障功能会受损,且通透性增加,导致黏液层的细菌过度增殖。研究发现,无菌(germ-free, GF)小鼠结肠杯状细胞减少,黏蛋白分泌量降低,黏液层随之变薄;而 GF 小鼠的结肠黏膜被细菌产物脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)和肽聚糖刺激后,黏液层

收稿日期:2019-06-18

基金项目:国家青年科学基金项目(31702151);农业部农业科研杰出人才培养计划(16202);重庆市基础研究与前沿探索项目(cstc2018jcyjAX0323)

作者简介:孙倩(1997—),女,云南宣威人,硕士研究生,从事微生物对肠道免疫调控研究。E-mail: 1552029022@qq.com

\* 通信作者:黄金秀,研究员,E-mail: 50856054@qq.com

的厚度迅速恢复到普通 (conventional, CV) 小鼠的水平<sup>[8]</sup>。

### 1.1.1.2 促进淋巴组织发育

肠道黏膜相关淋巴组织由集合淋巴小结、孤立淋巴滤泡和肠系膜淋巴结共同组成<sup>[9]</sup>。肠道微生物作为一种重要的抗原,可刺激肠道黏膜相关淋巴组织的发育与成熟,且肠道黏膜相关淋巴组织产生的免疫反应受到肠道微生物菌群组成及其代谢活性的影响。在肠道中,树突状细胞通过表面 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 识别微生物代谢产物,促使效应 T 细胞增殖,肠系膜淋巴结成熟,B 细胞分泌免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA),进而刺激肠道黏膜相关淋巴组织的发育。研究发现,与 CV 小鼠相比,GF 小鼠表现出肠系膜淋巴结减少,肠道浆细胞减少,抗体产生能力下降;在 B 细胞数量正常情况下,GF 小鼠肠道 B 细胞很少分泌 IgA<sup>[10]</sup>,而在细菌定植后 IgA 分泌量迅速增加,甚至在细菌从肠道消失后仍然存在,这表明分泌 IgA 的 B 细胞是通过微生物诱导刺激的,但不需要持续刺激<sup>[11]</sup>。除自身定植肠道微生物菌群外,添加外源菌种也会影响肠道免疫,本课题组给哺乳仔猪灌服植物乳杆菌,发现仔猪回肠 TLR2、TLR4 及结肠 TLR4 的表达水平显著高于对照组<sup>[12]</sup>;TLR2 和 TLR4 主要通过识别细菌的 LPS、脂磷壁酸脂蛋白和肽聚糖等,使效应 T 细胞增殖,促进肠道相关淋巴组织发育<sup>[13]</sup>,说明植物乳杆菌可能通过促进淋巴组织发育来影响肠道免疫系统。

## 1.2 免疫系统影响肠道微生物的组成

### 1.2.1 适应性免疫系统塑造共生的微生物菌群

分泌型 IgA 是适应性免疫的第 1 道防线,通过限制微生物黏附和进入肠上皮细胞,将肠道微生物限制在黏膜和肠系膜淋巴结中,并防止它们扩散<sup>[14-16]</sup>。研究发现,不产生分泌型 IgA 的胞苷脱氨酶 (activation-induced cytidine deaminase, AID) 缺陷小鼠的小肠厌氧菌数量增加了 100 倍<sup>[17]</sup>,T 细胞和 B 细胞核基因重组激活基因 2 (recombination activation gene 2, Rag2) 缺陷小鼠的肠道内共生厌氧细菌也发生了增加,在 Rag2 和 AID 缺陷小鼠的小肠中检测到越来越多的被称为分段丝状细菌 (segmented filamentous bacteria, SFB) 的厌氧菌,但在使用骨髓移植重建适应性免疫系统后又恢复到正常水平,证实了适应性免疫在塑造

共生微生物菌群中的重要性<sup>[18]</sup>。最近的研究表明,SFB 对肠道免疫功能的正常发挥至关重要,与辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 细胞反应和抗菌肽分泌具有一定的相关性。以上结果表明分泌型 IgA 会改变肠道共生微生物菌群,反过来,肠道微生物菌群的改变又可能会影响肠道免疫反应。

### 1.2.2 先天免疫影响肠道微生物菌群的组成和功能

除适应性免疫反应外,先天免疫系统也会影响肠道微生物。例如,缺乏 TLR5 的小鼠,会改变肠道微生物菌群,使不同门的 116 种细菌存在增加或减少,并产生代谢综合征<sup>[19]</sup>,通过移植 TLR5 缺陷小鼠肠道菌群能将代谢综合征传递给免疫完整的小鼠。Rag2 缺陷小鼠在缺乏新型转录因子 T-bet (T-box expressed in T cells) 的情况下,肠道微生物组成就会发生改变,产生大量有害菌群;先天免疫系统中的 T-bet 缺乏导致宿主在完整免疫中缺乏适应性免疫,并增加对结肠炎的易感性和传染性;过量的 I 型细胞因子干扰素  $\gamma$  (interferon  $\gamma$ , IFN $\gamma$ )、白细胞介素 (interleukin, IL)-12、IL-1 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 会引起结肠炎, T-bet 通过调节结肠树突细胞中 TNF- $\alpha$  的产生来控制黏膜免疫系统对共生细菌的反应,这对于结肠上皮屏障维持至关重要<sup>[20]</sup>。

## 2 miRNAs 在肠道微生物与宿主免疫调控中的机制

miRNAs 已经被证明是调节宿主基因表达的一个重要因素,在肠道微生物与宿主互作中,其参与宿主细胞的分化、免疫应答等过程。研究表明,肠上皮细胞内的 miRNAs 能够调节杯状细胞的分化,增强免疫应答;在肠道微生物调节免疫反应过程中,miRNAs 通过控制 T 细胞和 B 细胞的发育和活化参与免疫系统的信号传导,而 miRNAs 在免疫系统中的异常表达会引起多种疾病,例如炎症性肠病和癌症<sup>[21-22]</sup>。到目前为止,肠道微生物与宿主免疫互作的研究涉及较多的是肠道微生物如何影响宿主 miRNAs 的表达、miRNAs 如何调节宿主基因的表达以及宿主释放 miRNAs 如何影响肠道微生物这 3 个方面。

### 2.1 肠道微生物影响宿主 miRNAs 的表达

研究发现,肠道微生物会影响宿主 miRNAs

表达,其机制可能涉及到 TLR 和髓样分化因子 88 (MyD88) 依赖性途径<sup>[23]</sup>。Xue 等<sup>[24]</sup> 研究发现微生物菌群对肠道 miR-10a 存在负调节,特定无病原体小鼠与 GF 小鼠相比,肠道树突状细胞中 miR-10a 表达显著降低,微生物菌群使用 TLR-TLR 配体相互作用和 MyD88 依赖性途径下调 miR-10a,而 miR-10a 表达抑制会促进 *IL-12* 和 *IL-23p40* 的表达,进而调节先天免疫应答。这一研究结果与 Wei 等<sup>[25]</sup> 研究得出的 miR-10a 在微生物菌群调节炎症性肠病中的作用结果相一致,在炎症性肠病的肠黏膜中,miR-10a 表达下调,而 miR-10a 的高表达会抑制 *IL-12/IL-23p40* 和核苷酸结合寡聚化结构域蛋白 2 (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2, *NOD2*) 表达以及阻断 Th1 和 Th17 细胞免疫应答来下调黏膜炎症反应。肠道组织的免疫稳定主要由 Th1、Th2、Th17 和调节性 T 细胞参与,它们在炎症性疾病及自身免疫病的发病机制中发挥重要的免疫调节作用<sup>[26-28]</sup>。除微生物菌群外,单一菌种也会对宿主 miRNAs 表达造成影响,如李斯特菌能改变 CV 小鼠和 GF 小鼠的 miRNAs 表达谱,使用李斯特菌感染 CV 小鼠和 GF 小鼠后,感染和未感染的 GF 小鼠之间回肠 miR-194 和 miR-378 存在差异表达,在感染和未感染的 CV 小鼠之间回肠 miR-143、miR-194、miR-200b、miR-200c 和 miR-378 出现差异表达<sup>[29]</sup>。此外,肠道微生物调节宿主 miRNAs 表达也可能在肠道外的区域中起作用,最近的一项研究表明,肠道微生物可以调节主动脉 miR-204 表达,并通过靶向 Sirtuin1 赖氨酸脱乙酰酶 (sirtuin1 lysine deacetylase, *Sirt1*) 损害内皮功能。在给高脂肪饲料喂养引发主动脉内皮依赖性血管舒张的小鼠使用广谱抗生素后,肠道微生物受到抑制,主动脉 miR-204 表达下调,*Sirt1* 表达增加,内皮依赖性血管舒张得到改善,当抗生素减少后,主动脉 miR-204 表达上调,内皮依赖性血管舒张的改善能力下降<sup>[30]</sup>。

## 2.2 miRNAs 调节宿主肠道基因表达

研究发现 miRNAs 在肠上皮细胞中参与调节肠上皮细胞分化、炎症性肠病、黏膜免疫等生物过程。Mckenna 等<sup>[31]</sup> 发现肠上皮细胞缺失内切酶 *Dicer1* 的小鼠肠道上皮细胞 miRNAs 表达异常,小鼠肠道通透性增加,发生炎症反应,还产生了肠淋巴细胞和中性粒细胞浸润;此外,肠道杯状细胞的

分化依赖于 miR-375 的表达,杯状细胞分化因子 Kruppel 样因子 4 (Kruppel-like factor 4, *KLF4*) 的拮抗剂是 Kruppel 样因子 5 (Kruppel-like factor 5, *KLF5*),而 miR-375 能够抑制 *KLF5* 的蛋白表达,导致结肠杯状细胞大量减少,大肠和小肠的隐窝细胞凋亡加剧。基因表达调控是宿主和微生物相互作用中的关键,肠道微生物会通过影响宿主 miRNAs 来调节靶向基因表达。Nakatak 等<sup>[32]</sup> 比较了 CV 小鼠和 GF 小鼠肠上皮细胞中的转录物,发现 CV 小鼠肠道共生微生物通过诱导肠上皮细胞中 miR-21-5p 来上调 ADP 核糖基化因子 4 (ADP ribosylation factor 4, *ARF4*) 的表达,增加肠上皮细胞通透性;而在 GF 小鼠肠上皮细胞中 *ARF4* 的表达被抑制,肠上皮细胞通透性降低。研究发现,微生物产生的 LPS 大部分作用于 miR-146 和 miR-155<sup>[33]</sup>,这 2 种 miRNA 再通过靶向调节 *IL-1R* 相关激酶 1 (*IL-1R-associated kinase 1*, *IRAK1*) 以及核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, *NF- $\kappa$ B*) 途径上的肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, *TRAF6*) 的表达来产生抗炎作用,从而增强对 LPS 的耐受性<sup>[34]</sup>。在新生小鼠肠道微生物菌群建立期间,肠上皮细胞的免疫功能被激活,miRNA-146 表达升高,TLR 信号分子 *IRAK1* 的表达显著下调,其作用机制是 miR-146 抑制肠上皮 *IRAK1* 的 mRNAs 翻译,使肠上皮细胞中 *IRAK1* 蛋白表达水平降低<sup>[35]</sup>;而 miR-155 通过靶向细胞生长负调节因子 *SHIP1* (negative regulator ship1) 以及 *NF- $\kappa$ B* 途径上的细胞因子信号转导抑制因子 1 (suppressor of cytokine signaling 1, *SOCS1*),使促炎细胞因子 *TNF- $\alpha$* 、*IL-6*、*IL-1 $\beta$* 、*IL-8*、*IL-12* 的表达升高,同时降低抗炎细胞因子 *IL-10* 的表达,对免疫系统产生负反馈调节,从而起到抵御病原体的作用<sup>[36-37]</sup>。由此可见,miRNAs 可以直接介导微生物的作用,参与宿主基因的调节,进而调控机体免疫反应。

## 2.3 宿主 miRNAs 影响肠道微生物菌群

宿主可以通过胞外囊泡 miRNAs 来影响肠道微生物菌群,再经过遗传塑造肠道微生物群落影响宿主代谢<sup>[38-39]</sup>。研究发现,小鼠和人类粪便中含有大量 miRNAs,这些粪便 miRNAs 多存在于肠上皮细胞外囊泡中,能够调节细菌的基因表达,影响肠道微生物菌群<sup>[40]</sup>。这种由宿主肠上皮细胞产生的 miRNAs 能够进入细菌,例如可以进入核酸

杆菌 (*Fusobacterium nucleatum*, *Fn*) 和大肠杆菌 (*Escherichia coli*, *E. coli*) 等微生物, 特异性调节微生物基因的转录, 从而影响微生物生长。研究发现, miR-515-5p 和 miR-1226-5p 会促进 *Fn* 和 *E. coli* 的生长, 且不同的 miRNAs 进入不同细菌的能力是不同的, 说明 miRNAs 对微生物的作用具有靶向特异性<sup>[41-42]</sup>。在 IEC-miRNA 缺陷型小鼠中, 肠道微生物发生紊乱, 加剧结肠炎症, 但移植了野生型小鼠粪便 miRNAs 后, 发现肠道微生物菌群恢复稳定, 结肠炎得到改善, 这表明 miRNAs 的缺乏会导致肠道微生物菌群的紊乱并改变肠屏障完整性, 而粪便 miRNAs 能调节肠道微生物的平衡<sup>[43]</sup>。

### 3 小结

肠道微生物和宿主免疫之间的关系与宿主健康密切相关, 肠道微生物与宿主免疫之间相互影响, 肠道微生物能通过作用于肠道组织来影响免疫系统, 免疫系统也能影响肠道微生物的组成, 而 miRNAs 在肠道微生物与宿主免疫互动中充当着桥梁作用, 协调着两者之间的平衡。目前的研究多集中于肠道微生物与宿主免疫的相互作用, 或 miRNAs 对宿主免疫的调控, 而对于 miRNAs 介导肠道微生物与宿主免疫调节过程的研究还比较少。因此, 未来需要进一步阐明 miRNAs 在肠道微生物与宿主免疫互动中存在的靶向调控关系, 以及在肠道微生物和宿主免疫互动中的分子调控机制, 例如找出参与特定疾病相关的 miRNAs, 证明其对宿主肠道微生物、免疫功能、代谢产物等的影响, 为深入揭示肠道疾病发生与形成的病因和机制及进一步的治疗提供了新的研究方向。

### 参考文献:

- [ 1 ] OTT S J, MUSFELDT M, WENDEROTH D F, et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease [ J ]. *Gut*, 2004, 53 ( 5 ) : 685-693.
- [ 2 ] COLEMAN O I, HALLER D. Bacterial signaling at the intestinal epithelial interface in inflammation and cancer [ J ]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 8 : 1927.
- [ 3 ] PETERSSON J, SCHREIBER O, HANSSON G C, et al. Importance and regulation of the colonic mucus barrier in a mouse model of colitis [ J ]. *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2011, 300 ( 2 ) : G327-G333.
- [ 4 ] LAWLEY T D, WALKER A W. Intestinal colonization resistance [ J ]. *Immunology*, 2013, 138 ( 1 ) : 1-11.
- [ 5 ] JIMINEZ J A, UWIERA T C, INGLIS G D, et al. Animal models to study acute and chronic intestinal inflammation in mammals [ J ]. *Gut Pathogens*, 2015, 7 : 29.
- [ 6 ] MA N, GUO P T, ZHANG J, et al. Nutrients mediate intestinal bacteria-mucosal immune crosstalk [ J ]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9 : 5.
- [ 7 ] JOHANSSON M E V, PHILLIPSON M, PETERSSON J, et al. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria [ J ]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, 105 ( 39 ) : 15064-15069.
- [ 8 ] PETERSSON J, SCHREIBER O, HANSSON G C, et al. Importance and regulation of the colonic mucus barrier in a mouse model of colitis [ J ]. *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2011, 300 ( 2 ) : G327-G333.
- [ 9 ] KOBOZIEV I, KARLSSON F, GRISHAM M B, et al. Gut-associated lymphoid tissue, T cell trafficking, and chronic intestinal inflammation [ J ]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2010, 1207 ( Suppl. 1 ) : E86-E93.
- [ 10 ] HANSSON J, BOSCO N, FAVRE L, et al. Influence of gut microbiota on mouse B2 B cell ontogeny and function [ J ]. *Molecular Immunology*, 2011, 48 ( 9/10 ) : 1091-1101.
- [ 11 ] HAPFELMEIER S, LAWSON M A E, SLACK E, et al. Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses [ J ]. *Science*, 2010, 328 ( 5986 ) : 1705-1709.
- [ 12 ] WANG Q, SUN Q, QI R L, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* on the intestinal morphology, intestinal barrier function and microbiota composition of suckling piglets [ J ]. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 2019, doi: 10.1111/jpn.13198.
- [ 13 ] KUMAR H, KAWAI T, AKIRA S. Toll-like receptors and innate immunity [ J ]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2009, 388 ( 4 ) : 621-625.
- [ 14 ] RICHMOND B W, BRUCKER R M, HAN W, et al. Airway bacteria drive a progressive COPD-like phenotype in mice with polymeric immunoglobulin receptor deficiency [ J ]. *Nature Communications*, 2016, 7 :

- 11240.
- [15] KATO-NAGAOKA N, SHIMADA S I, YAMAKAWA Y, et al. Enhanced differentiation of intraepithelial lymphocytes in the intestine of polymeric immunoglobulin receptor-deficient mice [ J ]. *Immunology*, 2015, 146(1) : 59–69.
- [16] DONALDSON G P, LADINSKY M S, YU K B, et al. Gut microbiota utilize immunoglobulin A for mucosal colonization [ J ]. *Science*, 2018, 360(6390) : 795–800.
- [17] FAGARASAN S, MURAMATSU M, SUZUKI K, et al. Critical roles of activation-induced cytidine deaminase in the homeostasis of gut flora [ J ]. *Science*, 2002, 298(5597) : 1424–1427.
- [18] SUZUKI K, MEEK B, DOI Y, et al. 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.
- [19] VIJAY-KUMAR M, AITKEN J D, CARVALHO F A, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5 [ J ]. *Science*, 2010, 328(5975) : 228–231.
- [20] GARRETT W S, LORD G M, PUNIT S, et al. Communicable ulcerative colitis induced by T-bet deficiency in the innate immune system [ J ]. *Cell*, 2007, 131(1) : 33–45.
- [21] LEONE R D, EMENS L A. Targeting adenosine for cancer immunotherapy [ J ]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2018, 6(1) : 57.
- [22] QIN Z, WANG P Y, SU D F, et al. miRNA-124 in immune system and immune disorders [ J ]. *Frontiers in Immunology*, 2016, 7: 406.
- [23] LARSSON E, TREMAROLI V, LEE Y S, et al. Analysis of gut microbial regulation of host gene expression along the length of the gut and regulation of gut microbial ecology through MyD88 [ J ]. *Gut*, 2012, 61(8) : 1124–1131.
- [24] XUE X C, FENG T, YAO S X, et al. Microbiota downregulates dendritic cell expression of miR-10a, which targets IL-12/IL-23p40 [ J ]. *The Journal of Immunology*, 2011, 187(11) : 5879–5886.
- [25] WU W, HE C, LIU C Q, et al. miR-10a inhibits dendritic cell activation and Th1/Th17 cell immune responses in IBD [ J ]. *Gut*, 2015, 64(11) : 1755–1764.
- [26] ZHOU R, CHANG Y, LIU J, et al. JNK pathway-associated phosphatase/DUSP22 suppresses CD4+ T-cell activation and Th1/Th17-cell differentiation and negatively correlates with clinical activity in inflammatory bowel disease [ J ]. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8: 781.
- [27] HOOPER L V, LITTMAN D R, MACPHERSON A J, et al. Interactions between the microbiota and the immune system [ J ]. *Science*, 2012, 336(6086) : 1268–1273.
- [28] BRUNNER P M, LEUNG D Y M, GUTTMAN-YASSKY E, et al. Immunologic, microbial, and epithelial interactions in atopic dermatitis [ J ]. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2018, 120(1) : 34–41.
- [29] ARCHAMBAUD C, SISMEIRO O, TOEDLING J, et al. The intestinal microbiota interferes with the microRNA response upon oral listeria infection [ J ]. *mBio*, 2013, 4(6) : e00707–13.
- [30] VIKRAM A, KIM Y R, KUMAR S, et al. Vascular microRNA-204 is remotely governed by the microbiome and impairs endothelium-dependent vasorelaxation by downregulating sirtuin1 [ J ]. *Nature Communications*, 2016, 7: 12565.
- [31] MCKENNA L B, SCHUG J, VOUREKAS A, et al. MicroRNAs control intestinal epithelial differentiation, architecture, and barrier function [ J ]. *Gastroenterology*, 2010, 139(5) : 1654–1664.e1.
- [32] NAKATA K, SUGI Y, NARABAYASHI H, et al. Commensal microbiota-induced microRNA modulates intestinal epithelial permeability through the small GTPase ARF4 [ J ]. *Journal of Biological Chemistry*, 2017, 292(37) : 15426–15433.
- [33] DUERR C U, HORNEF M W. The mammalian intestinal epithelium as integral player in the establishment and maintenance of host-microbial homeostasis [ J ]. *Seminars in Immunology*, 2012, 24(1) : 25–35.
- [34] SCHULTE L N, WESTERMANN A J, VOGEL J, et al. Differential activation and functional specialization of miR-146 and miR-155 in innate immune sensing [ J ]. *Nucleic Acids Research*, 2013, 41(1) : 542–553.
- [35] SELVAMANI S P, MISHRA R, SINGH S K, et al. Chikungunya virus exploits miR-146a to regulate NF- $\kappa$ B pathway in human synovial fibroblasts [ J ]. *PLoS One*, 2014, 9(8) : e103624.
- [36] BILLETER A T, HELLMANN J, ROBERTS H, et al. MicroRNA-155 potentiates the inflammatory response in hypothermia by suppressing IL-10 production [ J ]. *The FASEB Journal*, 2014, 28(12) : 5322–5336.
- [37] KUROWSKA-STOLARSKA M, ALIVERNINI S, BALLANTINE L E, et al. MicroRNA-155 as a proin-

- flammatory regulator in clinical and experimental arthritis [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108 (27): 11193–11198.
- [38] MU C L, YANG Y X, ZHU W Y, et al. Gut microbiota; the brain peacekeeper [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 345.
- [39] LIU S R. The development of our organ of other kinds—the gut microbiota [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 2107.
- [40] LIU S R, DA CUNHA A P, REZENDE R M, et al. The host shapes the gut microbiota via fecal microRNA [J]. *Cell Host & Microbe*, 2016, 19(1): 32–43.
- [41] THOMAS H. Gut microbiota; host faecal miRNA regulates gut microbiota [J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2016, 13(3): 122–123.
- [42] RUBINSTEIN M R, WANG X W, LIU W, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ $\beta$ -catenin signaling via its fadA adhesin [J]. *Cell Host & Microbe*, 2013, 14(2): 195–206.
- [43] LIU S R, WEINER H L. Control of the gut microbiome by fecal microRNA [J]. *Microbial Cell*, 2016, 3(4): 176–177.

## miRNAs Regulation on Interaction between Gut Microbiota and Host Immunity

SUN Qian<sup>1</sup> WANG Qi<sup>2</sup> WANG Jing<sup>2</sup> HUANG Jinxiu<sup>2\*</sup>

(1. College of Animal Science, Southwest University, Chongqing 400715, China; 2. Chongqing College of Animal Science, Chongqing 402460, China)

**Abstract:** Mammalian intestinal microbes have strong host specificity and play an important role on the intestinal health extremely. Healthy microbiota can contribute to intestinal homeostasis, maintain intestinal epithelial function, and promote the development of the immune system. And immune system development, metabolism also can be affected by the changes in the intestinal microbiota. In intestinal microbial and host immune regulation, miRNAs not only affect intestinal epithelial function by regulating host gene expression, but also involve in the host innate and adaptive immune system. This article was focus on the interaction between gut microbes and host immunity and the involvement of miRNAs in regulatory mechanisms. [*Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2020, 32(1): 79-84]

**Key words:** miRNAs; gut; microbiota; immune regulation