

# 野生哺乳动物肠道微生物组研究进展与展望

丁贇<sup>1,2</sup> 吴琦<sup>2</sup> 胡义波<sup>2</sup> 王潇<sup>2</sup> 聂永刚<sup>2</sup> 吴小平<sup>1\*</sup> 魏辅文<sup>2\*</sup>

(1 南昌大学生命科学学院, 南昌 330031)

(2 中国科学院动物研究所动物生态与保护生物学重点实验室, 北京 100101)

**摘要:** 动物肠道菌群与宿主在营养代谢、免疫、疾病等方面有密切的关系。鉴于肠道菌群的这种重要性, 野生动物肠道菌群宏基因组学日益成为保护生物学的研究热点。本文主要综述了近年来野生哺乳动物肠道微生物组的若干最新研究进展, 着眼于宿主食性适应、健康、宿主与微生物组的协同进化等若干重要问题, 对食肉类、灵长类、有蹄类、有袋类、鲸类、啮齿类等几大比较受关注的动物类群分别进行了总结, 以期为今后我国哺乳动物肠道微生物组的研究提供一些视角和方向, 并为野生动物的保护提供新的理论基础及研究手段。

**关键词:** 野生哺乳动物; 宏基因组学; 肠道菌群

中图分类号: Q16

文献标识码: A

文章编号: 1000–1050 (2017) 04–0399–08

## Advances and prospects of gut microbiome in wild mammals

DING Yun<sup>1,2</sup>, WU Qi<sup>2</sup>, HU Yibo<sup>2</sup>, WANG Xiao<sup>2</sup>, NIE Yonggang<sup>2</sup>, WU Xiaoping<sup>1\*</sup>, WEI Fuwen<sup>2\*</sup>

(1 School of Life Sciences, Nanchang University, Nanchang 330031, China)

(2 Key Laboratory of Animal Ecology and Conservation Biology, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

**Abstract:** The symbiotic gut microbes of animals interact with hosts in nutrition metabolism, immunity, diseases and so on. In wildlife, studies on the metagenomics have become a hotspot in conservation biology in recent years. In this paper, we summarize the latest advancements in gut microbes of wild mammals, which focused on diet adaptation, health, coevolution of host and microbiome, and so on. These researches can provide insight into the future studies and a new theoretical basis and means for the maintenance of wild animals' survival and health.

**Key words:** Gut microbiome; Metagenomics; Wildmammals

寄存于宿主身体内外的微生物数量众多, 种类丰富。这些微生物很大一部分都栖居在动物肠道中。宿主与微生物之间的相互作用对宿主有重要意义, 其中肠道微生物又和宿主的代谢功能及健康有着尤其重要的关系 (Turnbaugh *et al.*, 2006; Leser and Molbak, 2009; Buddington and Sangild, 2011), 所以肠道微生物的组成、结构及功能成为研究者们关注的重点。

Savage 早在 1977 年就注意到微生物与宿主之间的关系, 初步探讨了哺乳动物肠道菌群的组成及其在宿主营养利用方面所起的作用 (Savage, 1977, 1986)。然而, 由于受纯培养技术等因素限制, 动

物肠道微生物组结构与功能等方面的研究难以深入, 宏基因组学的兴起为之注入了新的活力。

宏基因组学的兴起得益于人类基因组测序计划和基因组学技术的发展 (Hopper and Gordon, 2001)。Handelsman 等 (1998) 首次使用“宏基因组”一词来定义土壤中所有微生物的基因组集合, 随后又提出“宏基因组学”概念来定义基于非纯培养技术研究微生物的方法, 即将环境微生物的 DNA 不经纯培养直接提取出来用于保存和研究 (Handelsman, 2004)。2005 年, *Science* 发表了一期人类肠道微生物组专刊, 是宏基因组学初期有代表性的重要工作, 对之后的研究产生了深远影响。在此之

基金项目: 国家重点研发专项资助 (2016YFC0503200)

作者简介: 丁贇 (1991–), 女, 硕士研究生, 主要从事大熊猫肠道菌群研究。

收稿日期: 2016–11–30; 修回日期: 2017–04–02

\* 通讯作者, Corresponding authors, E-mail: weifw@ioz.ac.cn; xpwu@ncu.edu.cn

后,随着二代 DNA 测序技术的发展,肠道微生物组在人类进化、发育、代谢、免疫防卫及多种传染性和非传染性疾病等方面所起的至关重要的作用被逐渐揭示出来,肠道菌群的研究因而打开了新局面 (Simpson *et al.*, 2005; Bekhed *et al.*, 2005)。美国国立卫生研究院 (NIH) 提出的人类微生物组计划 (Human Microbiome Project), 以及欧盟启动的人类肠道宏基因组学项目 (MetaHIT), 均说明了肠道微生物组研究所受到的关注与重视。近年来发表的一系列对人类肠道菌群的研究, 包括肠道菌群多样性的研究 (Eckburg *et al.*, 2005)、肥胖与肠道菌群的关系 (Turnbaugh *et al.*, 2006)、肠道菌群研究的实验及分析工具 (Kuczynski *et al.*, 2012)、肠道菌群结构和功能研究 (Human Microbiome Project Consortium, 2012) 等等, 为了解人类发育、疾病、免疫等方面提供了新的视角 (Turnbaugh *et al.*, 2007; Kau *et al.*, 2011)。

单纯的宏基因组测序研究对于肠道菌群研究仍有不足之处。通过对宏基因组序列本身的分析虽然能够提供肠道微生物组的组成与功能等信息, 但还无法得知哪些基因被表达以及所发挥的具体功能。随着测序技术的发展, 科学家们可以通过宏转录组或者宏蛋白组来获取有关编码蛋白基因更详细的表达和功能信息 (Lamendella *et al.*, 2012)。例如 Gosalbes 等 (2011) 利用宏转录组方法, 揭示了一对健康人类双胞胎肠道微生物组的功能, 其在碳水化合物代谢、能量产出和细胞组分合成有关的基因表达更活跃。宏蛋白组方法可以更进一步地检验宏基因组所翻译得到的全部蛋白质产物, 如 Verberkmoes 等 (2009) 首次使用质谱方法分析了一对双胞胎肠道菌群的宏蛋白组情况, 与从宏基因组注释得到的预测蛋白数据相比, 该方法检测到的表达蛋白更多集中于翻译、能量产出、碳水化合物代谢相关的通路上。由此可见, 宏基因组、宏转录组和宏蛋白组等组学方法的建立与发展, 为科学家们揭示宿主与共生微生物之间的关系提供了新途径, 并推动了微生物组研究的深入与发展。

### 1 野生哺乳动物肠道微生物组研究进展

在野生动物中, 肠道菌群和不同宿主之间同样有着密切的联系。一方面, 宿主行为对其共生的肠道菌群会产生影响, 涉及微生物群落的形成、调节不同生活史阶段的微生物组成、主动控制微生物种

群等; 另一方面, 微生物对宿主的反作用, 也可驱动物种形成、导致疾病传播、影响情绪等 (Ezenwa *et al.*, 2012)。Ley 等 (2008) 和 Muegge 等 (2011) 在哺乳动物纲的尺度上, 探讨了宿主食性对肠道菌群组成及功能差异的影响。研究人员对数十种哺乳动物进行了粪便取样, 通过对肠道菌群组成结构的分析, 发现宿主食性和系统发育关系都会影响肠道菌群的多样性。尤其, 食性不同的宿主, 其肠道菌群多样性由肉食、杂食、植食依次递增。而且, 由于宿主不同的肠道解剖结构和消化生理, 其肠道菌群中会出现不同的组成菌以辅助消化不同食物, 从而为宿主提供营养和能量 (Ley *et al.*, 2008)。在这一系列论文之后, 更多的研究工作围绕具体的哺乳动物物种而展开。如 Pope 等 (2010) 利用宏基因组技术结合生物信息学分析揭示了糖类水解酶在袋鼠肠道菌群中有别于其他植食动物中的功能差异; Zhu 等 (2011) 采用宏基因组的方法, 从功能上揭示了肠道微生物帮助大熊猫 (*Ailuropoda melanoleuca*) 消化竹子中部分纤维素和半纤维素。可以说, 以上研究是野生动物肠道微生物组开创性的研究工作, 为后续研究奠定了基础。

为了让读者详细了解哺乳动物肠道微生物组的研究进展及不同类群研究现状, 本文尝试从食肉类、灵长类、有蹄类、有袋类、鲸类、啮齿类六大哺乳动物类群来综述。

#### 1.1 食肉类

大熊猫基因组编码了食肉消化系统下所有需要的酶, 但是缺乏编码消化纤维素所需酶的基因, 而纤维素是它们所食竹子的主要成分, 因此推测这种野生动物保护的旗舰物种一定具有能代谢纤维素的微生物共生于其肠道中。Zhu 等 (2011) 通过分子生物学和宏基因组学相结合的方法, 证实了大熊猫肠道内存在能够消化纤维素、半纤维素等营养物质的细菌, 并发现大熊猫肠道菌群的宏基因组中含有半纤维素消化酶、纤维素酶、 $\beta$ -葡糖苷酶和 1, 4- $\beta$ -木聚糖酶的相关编码基因。这是最早运用宏基因组学的方法对野生哺乳动物肠道菌群的功能进行研究的工作之一。作为一种专食竹的动物, 大熊猫的肠道结构仍然是典型的肉食动物的结构, 并没有因为其食性关系而进化。其肠道菌群多样性很低, 而且和纤维素消化相关的细菌含量水平也不高, 这可能使得大熊猫不能很好的适应高纤维的食

物，所以导致其消化效率并不高 (Xue *et al.*, 2015; Williams *et al.*, 2013)。与成年大熊猫肠道菌群相比，老年大熊猫的肠道菌群拥有更高丰度的益生菌，这可能与其消化系统功能有着密切联系 (Tun *et al.*, 2014)。

另有研究者对小熊猫 (*Ailurus fulgens*) 肠道菌群的研究表明，其肠道菌群可能也如大熊猫那样，在消化竹子过程中扮演了至关重要的角色 (Kong *et al.*, 2014)。还有学者就雪豹 (*Uncia uncia*)、貂 (*Martes zibellina*) 和豺 (*Cuon alpinus*) 等食肉动物肠道微生物组的组成进行了探讨 (Zhang *et al.*, 2015; Guan *et al.*, 2016; Chen *et al.*, 2016)。通过与参考数据库比对的方法将测序得到的 16S rRNA 序列进行分类，常常只能粗略地匹配到属这一分类单元。针对这一问题，Menke 等 (2014) 在讨论猎豹 (*Acinonyx jubatus*) 和黑背胡狼 (*Canis mesomelas*) 的肠道菌群组成差异时，利用寡核苷酸配型的方法，将斯莱克氏菌 (*Slackia*)、考拉杆菌 (*Phascolarctobacterium*)、柯林斯氏菌 (*Collinsella*)、布劳特氏菌 (*Blautia*)、真杆菌 (*Eubacterium*)、瘤胃球菌 (*Ruminococcus*)、多尔氏菌 (*Dorea*) 等多个属作了更细化的分类，据此对比分析了在种水平上的异同。

总体来看，食肉目动物肠道微生物的研究工作还停留在菌群组成鉴定层面，仅在食肉目中专食竹子动物类群肠道微生物的功能上有所涉及。在 Ley 等 (2008) 已揭示肠道菌群组成与食性和物种系统发育关系密切相关的格局下，单纯鉴定若干物种肠道微生物的组成很难有所突破。未来潜在的领域可探讨肠道微生物所发挥的特殊功能，并进行功能验证。

## 1.2 灵长类

野生灵长类动物肠道菌群的研究相对较多，内容涉及遗传因素和环境因素对肠道菌群进化的影响 (Moeller *et al.*, 2013)；地理隔离和宿主肠道菌群之间的关系 (Gomez *et al.*, 2015)；发育和食性在肠道菌群进化中的作用 (Ren *et al.*, 2015)；栖息地状况对肠道菌群产生的影响 (Amato *et al.*, 2013; McCord *et al.*, 2014) 等多个方面。

Gomez 等 (2015) 研究了栖息在相隔 20 km 的两个大猩猩种群的粪便微生物，虽然异地菌群就多样性而言没有显著差异，但是从短链脂肪酸和代谢

组的分析结果来看，异地种群和纤维素、脂质、有机酸等物种代谢相关的肠道菌群与代谢物丰度显著不同，恰好说明菌群受各自外部环境的影响在宿主代谢过程中发挥着不同的功能。地理分布区域是调控肠道微生物组和代谢组的重要因子之一，且从肠道菌群特征上就能判断区分出宿主栖息地是否遭受破坏 (Gomez *et al.*, 2015)。大猩猩的肠道菌群动态变化同时也受季节转换的调控。在低地大猩猩 (*Gorilla gorilla gorilla*) 和高山大猩猩 (*Gorilla beringei beringei*) 的比较研究中，考虑到地理隔离及季节性的果实成熟情况，确实发现两者的肠道菌群组成存在非常显著的差异。接下来研究者们利用代谢物组与肠道微生物组的关联分析法，发现这两个物种的肠道微生物组和代谢组呈现出两种完全相异的模式，低地大猩猩的肠道微生物组进化成了对脂质、固醇和更易消化的碳水化合物等多元化营养性食物更强的代谢能力，而高山大猩猩则与之相反，其肠道微生物组对植物细胞壁的消化更高效。进一步比较的结果表明，在食物组成相同的条件下，两个物种之间的肠道微生物组和代谢组有趋同现象。以上这些说明宿主在各自肠道菌群的协同作用下进行代谢活动以适应其各异的食性生态位，为了解宿主储存能量的机制提供了可供参考的观点 (Gomez *et al.*, 2016)。

研究者评估了另一种灵长类动物懒吼猴 (*Alouatta pigra*) 在不同栖息地环境中的肠道菌群情况，发现其多样性、丰度和组成均伴随着栖息地变化而变化。在栖息地情况变差时，菌群编码丁酸生成和氢元素代谢的相关基因表达减少，从而影响宿主健康。该研究提示在非理想的栖息地环境中，由于饮食多样性降低，其肠道菌群的多样性也随之降低，因而可以作为某种评估宿主健康的指标 (Amato *et al.*, 2013)。“聪明”的肠道菌群能够发挥自身作用帮助宿主满足处于不同生理阶段的营养需求。研究者通过观察成年个体和未成年个体的活动耗能、饮食及肠道菌群，发现不同年龄群体肠道菌群之间的差异并非来自饮食差异，而是不同的生理活动对营养的需求不同所导致。该结果表明肠道菌群可以调节宿主能量平衡，论证了其在宿主发生营养及能量转换的过程中所做的贡献 (Amato *et al.*, 2014)。Amato 等 (2015) 发现了懒吼猴的肠道菌群在季节交替时 also 存在着动态变化。例如，在低能

量食物摄入时,瘤胃菌属(*Ruminococcaceae*)相对丰富;而当食物来源主要是新鲜叶子和果实的时候,一种产丁酸的菌(*Butyricoccus*)相对丰度最高。不同季节宿主肠道菌群的动态变化表明,在食物来源发生改变的情况下,肠道菌群可助宿主获得更多的能量来补偿食物摄取的不足。所以即使食物收获受季节波动的影响,在肠道菌群的缓冲作用下,宿主也能度过食物贫瘠季节。相似的结论也在其他研究工作中得到证实。Sun等(2016)研究了春季和冬季藏酋猴(*Macaca thibetana*)肠道微生物组的变化,发现不仅组成和多样性上两个季节存在差异,而且一些参与多糖合成和代谢的通路细菌基因比例在冬季显著上升,说明其在宿主消化纤维素、半纤维素等多糖上占据着重要地位,另一些参与糖类和能量代谢通路的细菌基因比例则在春季显著增高,这可能有助于宿主在经历了严重缺乏能量的冬季之后恢复体力。该研究提示肠道菌群在组成和功能上的季节性转换可以有效地帮助宿主适应食物供给和能量波动的变化。

Zhou等(2014)对川金丝猴(*Rhinopithecus roxellana*)胃内容物进行了宏基因组分析,基于16S rRNA的分析结果表明金丝猴胃内菌群的多样性相当丰富,与植食性的牛胃菌群组成较相似,远高于大熊猫肠道菌群的多样性;并将川金丝猴胃内菌群的代谢通路与熊猫及人的肠道菌群代谢通路相比较,结果表明其在脂肪酸代谢通路的完整性要高于后两者,同时在其肠道微生物组中鉴定出许多与纤维素消化相关的基因,推测这是与其食叶相适应的结果。

灵长目动物肠道微生物的研究总体上比较深入,未来研究可结合代谢组学和营养分析等多种技术手段,深入探讨肠道微生物在宿主营养利用上所发挥的作用。

### 1.3 有蹄类

Zhang等(2016)对生活在青藏高原这种极端环境中的牦牛(*Bos grunniens*)和藏绵羊(*Ovis aries*)的肠道微生物组做了深入研究。首先检测了瘤胃微生物的甲烷排放和可挥发性短链脂肪酸的产生,通过可控的体外瘤胃发酵实验发现,牦牛和藏绵羊的甲烷排放量均显著低于其平原近缘物种,而相比之下,产生的可挥发性短链脂肪酸如乙酸、丙酸、丁酸却要显著高于平原物种。这些结果揭示了肠道菌

群在宿主高海拔适应中扮演了重要角色,并发生了低甲烷排放和高可挥发性短链脂肪酸产出的代谢表型趋同。对16S rRNA基因的分析结果显示,两种高原有蹄类动物的肠道菌群的结构明显区别于平原物种,并发生了趋同;进一步的宏基因组测序和功能分析发现,瘤胃微生物组与宿主基因组在与能量代谢相关的基因上产生了协同进化,与脂肪酸代谢合成相关的肠道菌群在两者之间发生了趋同,且相关编码基因含量显著高,提示牦牛和藏绵羊能够更好地吸收和利用瘤胃发酵所产生的可挥发性短链脂肪酸。该研究论述了肠道微生物组作为“第二基因组”在宿主适应性进化过程中的重要性。魏辅文(2016)认为,该项研究所揭示的哺乳动物高原适应的这—种新机制为动物适应性进化研究提供了一个新的视角。

有蹄类动物,特别是反刍动物的肠道微生物研究早在宏基因组技术问世之前就已成为微生物学的经典研究内容,初期研究集中在肠道微生物对纤维素消化利用上。宏基因组技术的发展推动了该类群肠道微生物的相关工作。近期研究显示肠道微生物在宿主进化过程中发挥了重要作用,从而将进化研究的思路引入到该类群肠道微生物的研究中。

### 1.4 有袋类

澳大利亚的塔玛尔沙袋鼠(*Macropus eugenii*)的肠道菌群不仅具有特有的种类,而且其宏基因组中糖类水解酶的功能亦有别于其他植食性动物。塔玛尔沙袋鼠作为澳洲典型的有袋类动物,其前肠与植物生物量水解相关的宏基因组亦得到了深入的研究。就微生物多样性和组成上来看,袋鼠具有不同于其它植食动物(如牛科动物和白蚁)的独特的肠道菌群种类。更深入地功能分析结果显示,袋鼠前肠微生物组的水解酶基因与相关功能模块和其它植食动物存在差异(Pope *et al.*, 2010)。

另有研究比较了红袋鼠(*Macropus rufus*)不同肠道部位包括胃、空肠、回肠、盲肠、结肠、直肠的肠道菌群,发现直肠中观察到的菌种数量最高,显著高于回肠和空肠;而胃和盲肠中的菌种数量则要显著高于空肠。且从多样性上看,不同肠道部位中也均存在显著差别。在门分类单元上,优势菌一致都是厚壁菌门;但在属分类单元上的比较显示,菌群根据肠道部位的不同被聚为三类:胃、小肠和大肠。结合以往的一些文献报告,研究人员认为红

袋鼠胃中的普氏菌属 (*Prevotella*) 也许在降解蛋白质和多聚糖, 尤其是纤维素的降解中扮演着重要角色; 作为小肠中的主要菌种, 双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 和链球菌属 (*Streptococcus*) 可能与来自胃中的营养物质的代谢有关。与同为前肠发酵的其他袋鼠、植食性动物和瘤胃动物菌群的比较也可以为纤维素降解机制提供新观点, 帮助制定提高喂食效率和减少植食动物甲烷排放的新策略 (Li *et al.*, 2016)。

有袋类作为哺乳动物系统发育树根部的独特类群, 其肠道微生物研究一直受到广泛关注, 是最早引入二代测序技术开展肠道微生物研究的类群之一。未来的工作可更多地考虑其与胎盘类动物肠道菌群之间的差异, 从而更深入地揭示其系统发育地位的独特性是否与肠道微生物的组成和功能存在关联。

### 1.5 鲸类

海洋哺乳动物肠道微生物组同样也是科学家们感兴趣的研究课题。以鱼和一些甲壳类动物为食的须鲸目类 (*Mysticeti*) 有着独特的肠道菌群, 通过 16S rRNA 分析发现, 须鲸的肠道菌群由拟杆菌门 (*Bacteroidetes*) 和厚壁菌门 (*Firmicutes*) 占主导。功能分析结果表明, 和蛋白质消化及合成相关的基因所属菌群与肉食类动物的肠道菌群有一致性, 而和碳元素及能量代谢相关的基因所属菌群则与植食动物的肠道菌群相似, 这可能是由于他们的肠道菌群拥有部分相同的多糖发酵相关的基因。KEGG 基因分析显示, 须鲸微生物组在必需氨基酸代谢和合成有关的通路上与陆生食肉动物的丰度有着相似性, 反映出两者均是高蛋白饮食。此外, 即使主要碳来源从植物多糖变为动物多糖, 其功能和高水平分类单元组成与陆生植食性动物高度一致, 这可能反映了它们在发酵代谢机制上的相同。这些结果论证了食性和进化史同时影响着宿主肠道菌群的多样性 (Sanders *et al.*, 2015)。有研究人员研究了另一种海洋鲸类——宽吻海豚 (*Tursiops truncatus*), 其肠道菌群在哺乳动物中具有独特性, 和一些食肉类海洋鱼类具有相似性, 说明海豚已经对海洋生态位和专食鱼类的食性产生了适应, 且与其肠道菌群一同发生了协同进化 (Soverini *et al.*, 2016)。

### 1.6 啮齿类

野生植食动物可以安全地应对植物次生代谢中的有毒成分, 肠道菌群在这其中的作用成为一个有

趣的问题。在啮齿动物中的一项以摄食植物为生的沙漠林鼠 (*Neotoma lepida*) 为研究对象的工作为我们提供了一个例子 (Kohl *et al.*, 2014)。研究者们试图通过打乱其肠道菌群的稳态, 来验证是否肠道微生物组协助宿主适应了会产生有毒次生代谢物的植物饮食。结果发现确实如此。肠道菌群帮助消化了这些有毒物质, 从而在一定程度上拓展了宿主的饮食生态位。Maurice 等 (2015) 对森林姬鼠 (*Apodemus sylvaticus*) 肠道菌群进行了 16S rRNA 测序分析, 观察到了食性与肠道菌群组成上的联系。森林姬鼠的食物在季节变换过程中, 由食虫为主转变为食种子为主, 在此期间, 菌群中乳酸菌属 (*Lactobacillus*) 所占比例逐渐降低, 而另枝菌属 (*Alistipes*) 和螺杆菌属 (*Helicobacter*) 所占比例则表现出显著升高, 这一发现为宿主肠道菌群组成上的变化与食性适应有关的观点提供了有力的证据。

## 2 展望

野生哺乳动物肠道菌群的研究已从简单的菌群组成分析深入到其功能分析, 且涉及食性、营养、栖息地等多个方面, 为未来的野生动物保护提供了新的理论基础。第一, 在野化放归过程中的应用。圈养种群和野生种群的肠道菌群差异明显, 而肠道菌群的波动关系着宿主生理和发育的方方面面。圈养条件下宿主肠道菌群的改变也许会影响宿主放归后的生存能力 (Cheng *et al.*, 2015)。野生和圈养状态下宿主肠道菌群多样性会发生变化, 并且宿主从圈养的饮食习惯恢复到野生状态的饮食时, 其肠道菌群多样性会有所增加, 但是无法还原到原始野生状态的菌群结构, 所以对于某些专食性动物来说, 圈养条件会对其肠道菌群造成一定的影响。这为保护生物学家们制定圈养策略以保持菌群多样性提供了参考 (Nelson *et al.*, 2013; Kohl *et al.*, 2014)。第二, 在评估栖息地廊道建设等保护手段有效性中的应用。栖息地丧失和破碎化是野生动物保护工作所面临的主要挑战之一。目前可以通过建立廊道、关注热点地区等手段解决部分问题, 但是对后期效果的监测及评估仍不可松懈。肠道菌群的动态变化情况可以用于评估廊道及其他保护措施的有效性 (Degnan *et al.*, 2012)。第三, 在评估环境压力及疾病传播方面的应用。生境破碎化、栖息地人为干扰、宿主生态和人类活动都会产生细菌传播, 且这种传播是双向的、跨物种的。如果能够对

其定向地实行干预,便可削弱疾病的扩散能力,防止紧急事件的发生。这不仅为阻止病菌传播提供了新策略,更有利于人类健康及野生动物保护 (Goldberg *et al.*, 2007, 2008)。宿主肠道菌群动态在未来野生动物保护中,可以作为评估栖息地质量、食物可利用状况等的辅助手段,也可作为评估野生动物健康的一个潜在指标 (Uenishi *et al.*, 2007; Villers *et al.*, 2008; Xenoulis *et al.*, 2010)。

与此同时,野生动物肠道菌群的宏基因组学研究领域仍有一些科学问题有待深入研究。例如,宿主的发育过程中微生物组在肠道定居过程和动态变化如何?宿主生理的周期性节律,如冬眠、食性的季节变化等与肠道菌群有怎样的相互影响?宿主的免疫或遗传因素对肠道菌群多样性的影响究竟多大?肠道菌群不同组成类群之间在共同的肠道环境影响下是互相竞争的关系占主导还是互利共生的关系作用更大些?此外,野生动物的宏基因组学研究在方法和手段上仍面临一些困难 (White *et al.*, 2016)。如宏基因组学分析的一大阻碍就是生物信息学和计算生物学的技术瓶颈,需要开发新的统计学、数学模型将数据整合以提供更有意义的生物学观点等开创性的工作;再如,应用于宏蛋白组和宏代谢组的高速、高通量以及动态范围的质谱技术同样有进一步发展的空间;最后一个非常现实的问题是,对现存野生哺乳动物而言,有很多数量稀少的珍稀物种无法进行样品的大量采集,给宏基因组学的研究带来了困难。以上问题的解决,将会促进科学家们从与宿主共生的微生物组这一新的层次和角度理解气候变化和人类活动对野生动物的影响,也能更好地通过肠道微生物组的变化来对野生动物进行检测、保护和管理。总之,野生动物肠道菌群的宏基因组研究方兴未艾,在可以预见的未来,这一领域的发展必将对野生动物的保护和管理提供有力的推动。

#### 参考文献:

- Amato K R, Yeoman C J, Kent A, Righini N, Carbonero F, Estrada A, Gaskins H R, Stumpf R M, Yildirim S, Torralba M, Wilson B A, Nelson K E, White B A, Leigh S R, Gillis M. 2013. Habitat degradation impacts black howler monkey (*Alouatta pigra*) gastrointestinal microbiomes. *ISME Journal*, **7** (7): 1344 - 1353.
- Amato K R, Leigh S R, Kent A, Mackie R I, Yeoman C J, Stumpf R M, Wilson B A, Nelson K E, White B A, Garber P A. 2014. The role of gut microbes in satisfying the nutritional demands of adult and juvenile wild, black howler monkeys (*Alouatta pigra*). *American Journal of Physical Anthropology*, **155** (4): 652 - 664.
- Amato K R, Leigh S R, Kent A, Mackie R I, Yeoman C J, Stumpf R M, Wilson B A, Nelson K E, White B A, Garber P A. 2015. The gut microbiota appears to compensate for seasonal diet variation in the wild black howler monkey (*Alouatta pigra*). *Microbial Ecology*, **69** (2): 434 - 443.
- Bäckhed F, Ley R E, Sonnenburg J L, Peterson D A, Gordon J I. 2005. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, **307** (5717): 1915 - 1920.
- Buddington R K, Sangild P T. 2011. Companion animals symposium: development of the mammalian gastrointestinal tract, the resident microbiota, and the role of diet in early life. *Journal of Animal Science*, **89** (5): 1506 - 1519.
- Chen L, Zhang H H, Liu G S, Sha W L. 2016. First report on the bacterial diversity in the distal gut of dholes (*Cuon alpinus*) by using 16S rRNA gene sequences analysis. *Journal of Applied Genetics*, **57** (2): 275 - 283.
- Cheng Y, Fox S, Pemberton D, Hogg C, Papenfuss A T, Belov K. 2015. The Tasmanian devil microbiome - implications for conservation and management. *Microbiome*, **3** (1): 1.
- Degan P H, Pusey A E, Lonsdorf E V, Goodall J, Wroblewski E E, Wilson M L, Rudicell R S, Hahn B H, Ochman H. 2012. Factors associated with the diversification of the gut microbial communities within chimpanzees from Gombe National Park. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **109** (32): 13034 - 13039.
- Eckburg P B, Bik E M, Bernstein C N, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill S R, Nelson K E, Relman D A. 2005. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, **308** (5728): 1635 - 1638.
- Ezenwa V O, Gerardo N M, Inouye D W, Medina M, Xavier J B. 2012. Animal behavior and the microbiome. *Science*, **338** (6104): 198 - 199.
- Gomez A, Petzelkova K, Yeoman C J, Vlckova K, Mrázek J, Koppova J, Carbonero F, Ulanov A, Modry D, Todd A, Nelson K E, Gaskins H R, Wilson B, Stumpf R M, White B A, Leigh S R, Torralba M. 2015. Gut microbiome composition and metabolomic profiles of wild western lowland gorillas (*Gorilla gorilla gorilla*) reflect host ecology. *Molecular Ecology*, **24** (10): 2551 - 2565.
- Gomez A, Rothman J M, Petzelkova K, Yeoman C J, Vlckova K, Umaña J D, Carr M, Modry D, Todd A, Torralba M, Stumpf R M, Wilson B A, Blekman R, White B A, Leigh S R, Nelson K E. 2016. Temporal variation selects for diet-microbe co-metabolic traits in the gut of *Gorilla* spp. *ISME Journal*, **10** (2): 514 - 526.
- Goldberg T L, Gillespie T R, Rwego I B, Wheeler E, Estoff E L, Chapman C A. 2007. Patterns of gastrointestinal bacterial exchange between chimpanzees and humans involved in research and tourism in western Uganda. *Biological Conservation*, **135** (4): 511 - 517.
- Goldberg T L, Gillespie T R, Rwego I B, Estoff E L, Chapman C A.

2008. Forest fragmentation as cause of bacterial transmission among nonhuman primates, humans, and livestock, Uganda. *Emerg Infect Dis*, **14** (9): 1375 – 1382.
- Gosalbes M J, Durbán A, Pignatelli M, Abellan J J, Jiménez-Hernández N, Pérez-Cobas A E, Latorre A, Moya A. 2011. Metatranscriptomic approach to analyze the functional human gut microbiota. *PLoS ONE*, **6** (3): e17447.
- Guan Y, Zhang H H, Gao X D, Shang S, Wu X Y, Chen J, Zhang W, Zhang W H, Jiang M S, Zhang B H, Chen P. 2016. Comparison of the bacterial communities in feces from wild versus housed sables (*Martes zibellina*) by high-throughput sequence analysis of the bacterial 16S rRNA gene. *Amb Express*, **6**: 11.
- Handelsman J, Rondon M R, Brady S F, Clardy J, Goodman R M. 1998. Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: a new frontier for natural products. *Chemistry & Biology*, **5** (10): R245 – R249.
- Handelsman J. 2004. Metagenomics: application of genomics to uncultured microorganisms. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, **68** (4): 669 – 685.
- Hooper L V, Gordon J I. 2001. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*, **292** (5519): 1115 – 1118.
- Human Microbiome Project Consortium. 2012. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, **486** (7402): 207 – 214.
- Kau A L, Ahern P P, Griffin N W, Goodman A L, Gordon J I. 2011. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*, **474** (7351): 327 – 336.
- Kong F, Zhao J, Han S, Zeng B, Yang J, Si X, Yang B, Yang M, Xu H, Li Y. 2014. Characterization of the gut microbiota in the red panda (*Ailurus fulgens*). *PLoS ONE*, **9** (2): e87885.
- Kuczynski J, Lauber C L, Walters W A, Parfrey L W, Clemente J C, Gevers D, Knight R. 2012. Experimental and analytical tools for studying the human microbiome. *Nature Reviews Genetics*, **13** (1): 47 – 58.
- Kohl K D, Skopec M M, Dearing M D. 2014. Captivity results in disparate loss of gut microbial diversity in closely related hosts. *Conservation Physiology*, **2** (1): cou009.
- Kohl K D, Weiss R B, Cox J, Dale C, Dearing M D. 2014. Gut microbes of mammalian herbivores facilitate intake of plant toxins. *Ecol Lett*, **17** (10): 1238 – 1246.
- Lamendella R, VerBerkmoes N, Jansson J K. 2012. ‘Omics’ of the mammalian gut-new insights into function. *Current Opinion in Biotechnology*, **23** (3): 491 – 500.
- Leser T D, Møllbak L. 2009. Better living through microbial action: the benefits of the mammalian gastrointestinal microbiota on the host. *Environmental Microbiology*, **11** (9): 2194 – 2206.
- Ley R E, Hamady M, Lozupone C, Turnbaugh P J, Ramey R R, Bircher J S, Schlegel M L, Tucker T A, Schrenzel M D, Knight R, Gordon J I. 2008. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science*, **320** (5883): 1647 – 1651.
- Li M, Jin W, Li Y, Zhao L, Cheng Y, Zhu W. 2016. Spatial dynamics of the bacterial community structure in the gastrointestinal tract of red kangaroo (*Macropus rufus*). *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, **32** (6): 1 – 9.
- McCord A I, Chapman C A, Weny G, Tumukunde A, Hyeroba D, Klotz K, Koblings A S, Mbora D N, Cregger M, White B A, Goldberg T L, Leigh S R. 2014. Fecal microbiomes of non-human primates in Western Uganda reveal species-specific communities largely resistant to habitat perturbation. *American Journal of Primatology*, **76** (4): 347 – 354.
- Moeller A H, Peeters M, Ndjango J B, Li Y, Hahn B H, Ochman H. 2013. Sympatric chimpanzees and gorillas harbor convergent gut microbial communities. *Genome Research*, **23** (10): 1715 – 1720.
- Muegge B D, Kuczynski J, Knights D, Clemente J C, González A, Fontana L, Henrissat B, Knight R, Gordon J I. 2011. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science*, **332** (6032): 970 – 974.
- Maurice C F, Knowles S C, Ladau J, Pollard K S, Fenton A, Pedersen A B, Turnbaugh P J. 2015. Marked seasonal variation in the wild mouse gut microbiota. *ISME Journal*, **9** (11): 2423 – 2434.
- Menke S, Wasimuddin, Meier M, Melzheimer J, Mfune J K, Heinrich S, Thalwitzer S, Wachter B, Sommer S. 2014. Oligotyping reveals differences between gut microbiomes of free-ranging sympatric Namibian carnivores (*Acinonyx jubatus*, *Canis mesomelas*) on a bacterial species-like level. *Frontiers in Microbiology*, **5**: 1 – 12.
- Nelson T M, Rogers T L, Carlini A R, Brown M V. 2013. Diet and phylogeny shape the gut microbiota of Antarctic seals: a comparison of wild and captive animals. *Environmental Microbiology*, **15** (4): 1132 – 1145.
- Pope P B, Denman S E, Jones M, Tringe S G, Barry K, Malfatti S A, McHardy A C, Cheng J F, Hugenholtz P, McSweeney C S, Morrison M. 2010. Adaptation to herbivory by the Tammar wallaby includes bacterial and glycoside hydrolase profiles different from other herbivores. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107** (33): 14793 – 14798.
- Ren T, Grieneisen L E, Alberts S C, Archie E A, Wu M. 2015. Development, diet and dynamism: longitudinal and cross-sectional predictors of gut microbial communities in wild baboons. *Environmental Microbiology*, **18** (5): 1312 – 1325.
- Savage D C. 1977. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annual Reviews in Microbiology*, **31** (1): 107 – 133.
- Savage D C. 1986. Gastrointestinal microflora in mammalian nutrition. *Annual Review of Nutrition*, **6** (1): 155 – 178.
- Sanders J G, Beichman A C, Roman J, Scott J J, Emerson D, McCarthy J J, Girguis P R. 2015. Baleen whales host a unique gut microbiome with similarities to both carnivores and herbivores. *Nature Communications*, **6**.
- Soverini M, Quercia S, Biancani B, Furlati S, Turrone S, Biagi E, Consolandi C, Peano C, Severgnini M, Rampelli S, Candela M, Brigidi P. 2016. The bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) faecal mi-

- crobiota. *FEMS Microbiology Ecology*, **92** (4): fiw055.
- Sun B H, Wang X, Bernstein S, Huffman M A, Xia D P, Gu Z Y, Chen R, Sheeran L K, Wagner R S, Li J H. 2016. Marked variation between winter and spring gut microbiota in free-ranging Tibetan macaques (*Macaca thibetana*). *Scientific Reports*, **6**. DOI: 10.1038/srep26035
- Simpson S, Ash C, Pennisi E, Travis J. 2005. The gut: inside out. *Science*, **307** (5717): 1895
- Turnbaugh P J, Ley R E, Mahowald M A, Magrini V, Mardis E R, Gordon J I. 2006. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, **444** (7122): 1027–1031.
- Turnbaugh P J, Ley R E, Hamady M, Fraser-Liggett C, Knight R, Gordon J I. 2007. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. *Nature*, **449** (7164): 804–810.
- Tun H M, Mauro A F, San Yuen C, Ho J C W, Wong M T, Leung F C C. 2014. Microbial diversity and evidence of novel homoacetogens in the gut of both geriatric and adult giant pandas (*Ailuropoda melanoleuca*). *PLoS ONE*, **9** (1): e79902.
- Uenishi G, Fujita S, Ohashi G, Kato A, Yamauchi S, Matsuzawa T, Ushida K. 2007. Molecular analyses of the intestinal microbiota of chimpanzees in the wild and in captivity. *American Journal of Primatology*, **69** (4): 367–376.
- Villers L M, Jang S S, Lent C L, Lewin-Koh S C, Norosoarainivo J A. 2008. Survey and comparison of major intestinal flora in captive and wild ring-tailed lemur (*Lemur catta*) populations. *American Journal of Primatology*, **70** (2): 175–184.
- Verberkmoes N C, Russell A L, Shah M, Godzik A, Rosenquist M, Halfvarson J, Lefsrud M G, Apajalahti J, Tysk C, Hettich R L, Jansson J K. 2009. Shotgun metaproteomics of the human distal gut microbiota. *ISME Journal*, **3** (2): 179–189.
- Williams C L, Willard S, Kouba A, Sparks D, Holmes W, Falcone J, Williams C H, Brown A. 2013. Dietary shifts affect the gastrointestinal microflora of the giant panda (*Ailuropoda melanoleuca*). *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, **97** (3): 577–585.
- White R A, Callister S J, Moore R J, Baker E S, Jansson J K. 2016. The past, present and future of microbiome analyses. *Nature Protocols*, **11** (11): 2049–2053.
- Xue Z, Zhang W, Wang L, Hou R, Zhang M, Fei L, Zhang X, Huang H, Bridgewater L C, Jiang Y, Zhao L, Pang X, Zhang Z, Jiang C. 2015. The bamboo-eating giant panda harbors a carnivore-like gut microbiota with excessive seasonal variations. *MBio*, **6** (3): e00022–15.
- Xenoulis P G, Gray P L, Brightsmith D, Palculict B, Hoppes S, Steiner J M, Tizard I, Suchodolski J S. 2010. Molecular characterization of the cloacal microbiota of wild and captive parrots. *Veterinary Microbiology*, **146** (3): 320–325.
- Zhang Z, Xu D, Wang L, Hao J, Wang J, Zhou X, Wang W, Qiu Q, Huang X, Zhou J, Zhao F, Shi P, Long R. 2016. Convergent evolution of rumen microbiomes in high-altitude mammals. *Current Biology*, **26** (14): 1873–1879.
- Zhang H H, Liu G S, Chen L, Sha W L. 2015. Composition and diversity of the bacterial community in snow leopard (*Uncia uncia*) distal gut. *Annals of Microbiology*, **65** (2): 703–711.
- Zhou X, Wang B, Pan Q, Zhang J, Kumar S, Sun X, Liu Z, Pan H, Lin Y, Liu G, Li M, Ren B, Ma X, Ruan H, Cheng C, Wang D, Shi F, Hui Y, Tao Y, Zhang C, Zhu P, Xiang Z, Jiang W, Chang J, Wang H, Cao Z, Jiang Z, Li B, Yang G, Roos C, Garber P A, Bruford M W, Li R, Zhan W, Li M. 2014. Whole-genome sequencing of the snub-nosed monkey provides insights into folivory and evolutionary history. *Nature Genetics*, **46** (12): 1303–1310.
- Zhu L, Wu Q, Dai J, Zhang S, Wei F. 2011. Evidence of cellulose metabolism by the giant panda gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **108** (43): 17714–17719.
- 魏辅文. 2016. 动物适应性进化研究的新视角: 动物肠道微生物组. 中国科学: 生命科学. DOI: 10.1360/N052016-00247.