DOI:10.16016/j.2097-0927.202206048

SREBP1c 缺失对小鼠肠道菌群的影响

刘冰瑶,杨 航,郑宏庭,廖晓玉 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院内分泌科

[摘要] **目的** 研究固醇调节元件结合蛋白 1c(sterol regulatory element binding protein 1c,SREBP1c)缺失对小鼠肠道菌群结构的影响。**方法** 以 SREBP1c 基因敲除鼠为研究对象,收集纯合敲除型(SREBP1c-KO)和同窝野生型(SREBP1c-WT)的小鼠粪便,采用 16S rDNA 测序粪便基因组 DNA,采用物种分类学分析、多样性指数分析、聚类分析、主成分分析(principal component analysis, PCA)等,比较敲除型和野生型两组小鼠肠道菌群结构的组成差异。检测两组小鼠肝脏脂合成代谢以及肠道屏障的差异。**结果** 常规饲养下,SREBP1c 基因敲除对小鼠的体重及肝脏总胆固醇含量(total cholesterol,TC)没有显著影响,明显减少肝脏内甘油三酯(triglyceride, TG)含量。α 多样性指数(Sobs 指数)分析发现,SREBP1c-KO 小鼠的肠道菌群多样性显著低于野生型小鼠($P<0.01$);PCA 分析显示,两组小鼠肠道菌群组成有一定程度的差异。在门水平,厚壁菌门与拟杆菌门比值在 SREBP1c-KO 小鼠肠道中有上升趋势,但没有统计学差异;在属水平,相较于野生型小鼠,SREBP1c-KO 小鼠肠道的理研菌属(Rikenella)相对丰度显著减少($P<0.05$),同时肠道抗菌肽 Reg3γ 和紧密连接蛋白 Occludin 表达显著下调。**结论** 脂代谢关键调控基因 SREBP1c 缺失降低小鼠肠道菌群多样性,减少理研菌属相对丰度水平,可能与肠道屏障减弱有关。

[关键词] SREBP1c;肠道菌群;16S rDNA 测序;多样性;肠道屏障
[中图法分类号] Q939.121; R-332; R394.1 [文献标志码] A

Effects of sterol regulatory element binding protein 1c deficiency on gut microbial composition in mice

LIU Bingyao, YANG Hang, ZHENG Hongting, LIAO Xiaoyu Department of Endocrinology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effects of sterol regulatory element binding protein 1c (SREBP1c) deficiency on the intestinal microbiota in mice. **Methods** SREBP1c knockout (SREBP1c-KO) mice were used as research objects, and the feces of homozygous SREBP1c-KO mice and wild-type littermates (WT) were collected. Subsequently, the fecal genomic DNA was analyzed by 16S rDNA sequencing. The differences of gut microbial composition between the SREBP1c-KO and WT mice were detected and compared using species taxonomy analysis, diversity index analysis, cluster analysis, and principal component analysis (PCA). Moreover, the discrepancies of liver lipid anabolism and intestinal barrier were also investigated between the 2 groups. **Results** Under conventional feeding, SREBP1c knockout had no significant effect on the body weight and total cholesterol (TC) content in the liver of mice, but notably decreased the content of triglyceride (TG) in the liver. α diversity index (Sobs index) analysis showed that the gut microbiota

[基金项目] 重庆市自然科学基金面上项目(cstc2021jcyj-msxmX0465);国家自然科学基金杰青项目(81925007)
[通信作者] 廖晓玉,E-mail: liaoxiaoyu2010@163.com
郑宏庭,E-mail: fnf7703@hotmail.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

diversity of SREBP1c-KO mice was greatly lower than that of the WT counterparts ($P<0.01$), and PCA analysis indicated that the gut microbial composition was different between the 2 groups of mice. At the phylum level, the ratio of Firmicutes to Bacteroides presented an upward trend in the intestine of SREBP1c-KO mice, but there was no statistical difference. At the genus level, as compared with the WT group, the relative abundance of Rikenella was significantly reduced in SREBP1c-KO mice ($P<0.05$). Additionally, the expression levels of intestinal barrier associated genes Reg3γ and Occludin were obviously down-regulated in SREBP1c-KO mice. **Conclusion** The deletion of SREBP1c, an important regulator of lipid metabolism, reduces the diversity of intestinal microbiota and the relative abundance of Rikenella in mice, which may be related to the weakening of intestinal barrier.

[**Key words**] sterol regulatory element binding protein 1c; gut microbiota; 16S rDNA sequencing; diversity; intestinal barrier

Supported by General Program of Natural Science Foundation of Chongqing (cstc2021jcyj-msxmX0465) and the the National Science Foundation for Distinguished Young Scholars of China (81925007). Corresponding authors: LIAO Xiaoyu, E-mail: liaoxiaoyu2010@163.com; ZHENG Hongting, E-mail: fnf7703@hotmail.com

成人肠道中有超过500种微生物,参与了机体营养物质的消化与吸收,与肠黏膜一起构成的肠道生物屏障能阻止病原体的入侵[1];还参与调节免疫、炎症、代谢等[2-3],与人体的健康密切相关。诸多研究表明肠道菌群的异常变化与各种疾病的发生发展有关,如免疫性疾病[4]、炎症性肠道疾病[5]、代谢性疾病[6-8]等。

在代谢性疾病中,肠道菌群参与脂代谢、糖代谢、胰岛素信号通路等的调控,肠道菌群自身也受到多种因素的调节,包括膳食、环境、遗传因素等[9-11]。固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding proteins, SREBPs)是调控脂质代谢相关基因表达的关键性核转录因子,包括三种SREBP亚型,在脂质合成中扮演不同的角色。固醇调节元件结合蛋白1c(sterol regulatory element binding protein 1c, SREBP1c)是肝脏脂合成代谢的关键调控者,转录调控脂肪酸和甘油三酯合成过程的关键酶,在机体肥胖、胰岛素抵抗中发挥着重要作用[12-14]。有研究发现,无菌小鼠在接受常规喂养小鼠的粪菌移植后,体脂含量和胰岛素抵抗会增加60%,菌群促进了肠道对单糖的吸收,上调肝内脂合成调控基因SREBP1c的表达,增加甘油三酯合成[15]。然而,SREBP1c对小鼠肠道菌群结构的影响并不清楚。本研究通过采集SREBP1c基因缺失小鼠和野生型小鼠的粪便,以及16S rDNA测序,分析SREBP1c基因缺失对小鼠肠道菌群结构的影响。

1 材料与方法

1.1 实验小鼠与鉴定

SREBP1c杂合缺失型小鼠($SREBP1c^{+/-}$)受赠于重庆医科大学第二附属医院杨刚毅教授,包括1只雄鼠,20周龄,体重31.4 g;1只雌鼠,20周龄,体重29.7 g。C57BL/6小鼠购买于江苏集萃药康生物科技有限公司,共2雄,2雌,5~6周龄,体重16.0~18.4 g。小鼠饲养于SPF级动物房,动物房温度25 ℃,湿度40%~60%,12 h昼夜更替。$SREBP1c^{+/-}$小鼠通过杂交后获得SREBP1c纯合敲除型($SREBP1c^{-/-}$, SREBP1c-KO)和野生型($SREBP1c^{+/+}$, SREBP1c-WT)。

小鼠基因鉴定:采用鼠尾直接PCR试剂盒(Bimake, Cat:B40015)快速提取小鼠基因组DNA、PCR扩增,再通过凝胶电泳鉴定小鼠基因型。鉴定引物:SR1:5′-ATCGGCGCGGAAGCTGGGGTAGCGTCT-3′;SR2:5′-TCTCCAGATTTATGCAGGTCATAAATAGTAC-3′;SR3:5′-GCTCAGTTCGAGGTGCTGTTTCTG-3′。PCR反应体系:DNA 1 μL,引物共1 μL,2X M-PCR混合液10 μL,H_2O 8 μL,共20 μL;PCR反应程序:95 ℃预变性5 min,95 ℃变性30 s,60 ℃退火30 s,72 ℃延伸30 s,35个循环数。

1.2 小鼠粪便与组织样本收集

实验小鼠分为2组:野生型组(WT)和敲除组(KO),每组各5只雄鼠,均为6周龄。两组小鼠给予常规饮食,无特殊处理,记录小鼠体重变化与饮食情况。小鼠12周龄时,在超净工作台上,使用1.5 mL无菌EP管收集WT组和KO组小鼠粪便,收集后立即于液氮中速冻,再冻存于-80 ℃冰箱。小鼠粪便收集完成后,禁食过夜,安乐死后收集小鼠肝脏及肠组织,于液氮中速冻后再冻存于-80 ℃冰箱,用于后续实验。本研究经陆军军医大学实验动物福利伦理审理委员会

审核,符合动物伦理和动物福利要求(批件号:AMUWEC2020194)。

1.3 荧光定量 PCR

组织 RNA 提取与基因表达检测:采用 RNAiso Plus 试剂(Takara, Cat: 9109)提取收集的小鼠肝脏组织 RNA,通过 NanoDrop2000(Thermo Fisher Scientific, USA)检测 RNA 浓度,取 1 μg RNA 逆转录为 cDNA(PrimeScript™ RT reagent Kit, Cat: RR047A),采用荧光定量 PCR(TB GreenR Premix Ex Taq, Cat: RR820A)检测基因表达量。PCR 反应程序:95 ℃预变性 3 min,95 ℃变性 10 s,57 ℃退火 30 s,72 ℃延伸 15 s,40 个循环数。基因检测的引物序列见表 1。

表 1 引物序列

基因	引物序列
*SREBP*1*c*	上游 GAACAGACACTGGCCGAGAT
	下游 TCAGGAGAGTTGGACCTG
FASN	上游 AAGTTGCCCGAGTCAGAGAA
	下游 GACCGCTTGGGTAATCCATA
*ACC*1	上游 CGAAGGGCTTACATTGCCTA
	下游 GGATGTTCCCTCTGTTTGGA
*SCD*1	上游 TGTCTCGGTGTGTGTCGGAGT
	下游 TGTACCACTACCTGCCTGCATG
Reg3β	上游 GGCAACTTCACCTCACAT
	下游 TGGGAATGGAGTAACAATG
Reg3γ	上游 CAAGATGTCCTGAGGGC
	下游 CCATCTTCACGTAGCAGC
Occludin	上游 CTGCCTGCACGATGTCT
	下游 GAGTGTTCAGCCCAGTCAA
ZO-1	上游 TCAGCAGCAACAGAACCA
	下游 GTAGCACCATCCGCCTT

1.4 肝脏内甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)含量检测

甘油三酯和总胆固醇检测采用南京建成生物工程研究所试剂盒(Cat: A110-1-1, A111-1-1)。首先采用 RIPA 裂解液(上海碧云天生物技术有限公司,Cat: P0013B)裂解收集的小鼠肝脏组织,于 12 000 r/min 离心 20 min;取 2.5 μL 上清加到 250 μL 检测液中,混匀,37 ℃孵育 10 min,用酶标仪(510 nm)检测各孔吸光值。蛋白浓度测定采用 BCA 法试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,Cat: P0012)。

1.5 16S rDNA 测序

小鼠粪便样本的 16S rDNA 测序由上海美吉生物医药科技有限公司完成。具体操作步骤如下:

基因组 DNA 提取、扩增:DNA 粪便菌群基因组 DNA 提取采用土壤 DNA 提取试剂盒(Omega Bio-tek, USA)。DNA 浓度通过 NanoDrop 2000 测定,并利用 1%琼脂糖凝胶电泳检测样本基因组 DNA 质量。针对细菌 16S rDNA 基因的 V3-V4 高变区设计合成引物:341F(5′-ACTCCTACGGGRSGCAGCAG-3′),806R(5′-GGACTACVVGGGTATCTAATC-3′),进行 PCR(GeneAmp 9700, ABI, USA)扩增。PCR 反应体系:4 μL 5×FastPfu 缓冲液、2 μL 2.5 mmol/L dNTPs、上下游引物(5 μmol/L)各 0.8 μL、0.4 μL FastPfu DNA 聚合酶(TransGen, China),和 10 ng 基因组 DNA,共 20 μL 反应体系。PCR 反应使用以下程序:95 ℃预变性 3 min;95 ℃变性 30 s,55 ℃退火 30 s,72 ℃延伸 45 s,27 个循环;最后再 72 ℃延伸 10 min。每个样本按照以上程序进行 3 个重复,同一样本的 PCR 产物混合后通过 2%琼脂糖凝胶电泳检测,并使用 AxyPrep DNA 凝胶回收试剂盒(Axygen, USA)回收、纯化 PCR 产物;最后采用 QuantiFluor™-ST 蓝色荧光定量系统(Promega, USA)对纯化的 PCR 产物进行检测定量,之后将每份扩增产物等量混合。

文库构建、测序:通过 PCR 将 Illumina 接头序列添加至目标区域外端(TruSeqTM DNA Sample Prep Kit, Illumina, USA);使用凝胶回收试剂盒切胶回收 PCR 产物,2 %琼脂糖电泳检测;采用氢氧化钠处理纯化的 PCR 产物,变性产生单链 DNA 片段,最后测序工作在 Illumina MiSeq 平台完成。

1.6 测序数据分析

Miseq 测序得到的原始数据首先根据序列的重叠关系进行拼接,同时对序列质量进行质控和过滤。根据标签区分样本后,基于分类操作单元(operational taxonomic unit, OTU)对样本进行物种分类学分析、多样性指数分析、聚类分析、主成分分析(principal component analysis, PCA)等;基于分类学信息,在各个分类水平上,如门水平、科水平、属水平等,进行小鼠粪便样本中细菌群落结构的统计分析;最后在上述分析的基础上,对 SREBP1c 野生型和纯合敲除型两组小鼠粪便样本的群落组成进行差异显著性检验(Student's *t* 检验)。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组之间比较采用 Student's *t* 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

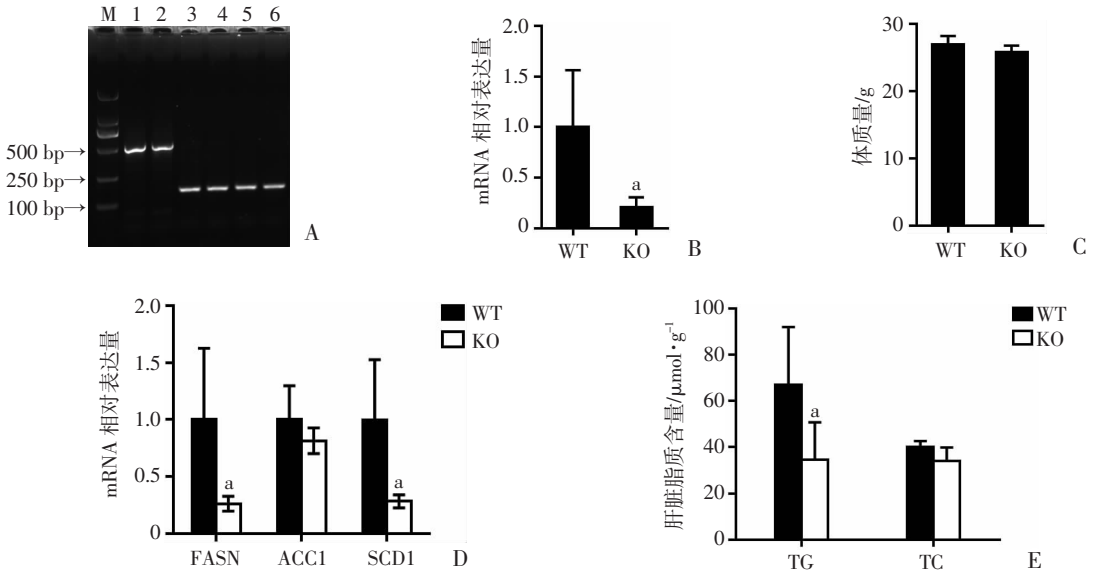
2　结果

2.1　SREBP1c 敲除对小鼠体重的影响

如图 1A、B 所示,SREBP1c$^{+/-}$小鼠通过配对繁殖获得 SREBP1c 纯合敲除型和野生型,即 SREBP1c$^{-/-}$(SREBP1c-KO)和 SREBP1c$^{+/+}$(SREBP1c-WT)。在常规饮食喂养下,SREBP1c-KO 小鼠的体重与野生型小鼠无明显差异(图 1C)。SREBP1c 是通过调节脂肪代谢相关酶的基因表达影响体内脂肪合成,检测也发现 SREBP1c 敲除后,小鼠肝内脂肪合成关键酶的编码基因脂肪酸合成酶(Fatty acid synthase, FASN),硬脂酰辅酶 A 去饱和酶(Stearoyl-CoA desaturase, SCD1)表达显著降低($P<0.05$),相应的肝脏中 TG 含量明显减少($P<0.05$),TC 含量无明显变化(图 1D、E)。

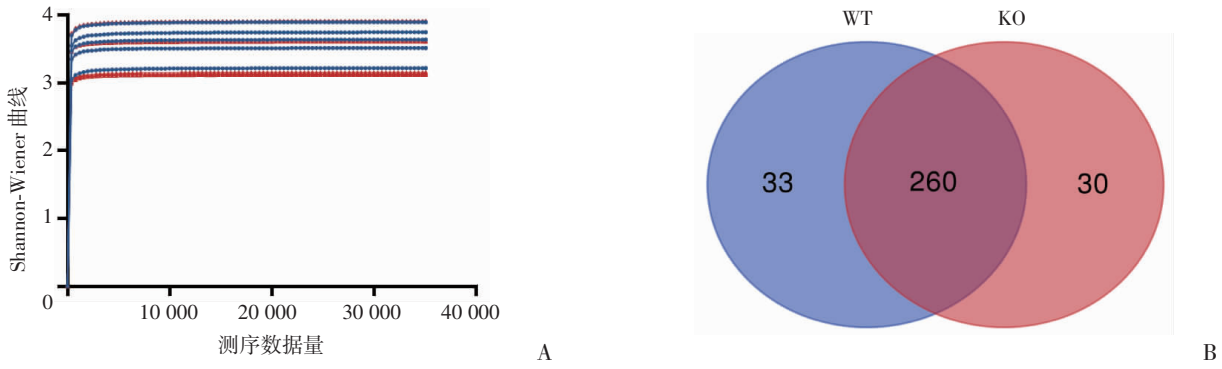
2.2　SREBP1c 基因敲除对小鼠肠道菌群的影响

两组小鼠共测序 10 个样本,平均测序序列数 58 432.5,平均长度 441 bp。以抽取的序列数及其对应的多样性指数(Shannon 指数)构建 Shannon-Wiener 曲线。从曲线图可以看出,随着测序数据量的增加,曲线趋于平坦;当数据量大于 5 000 序列数时,Shannon 指数达到峰值,说明样本测序数据量足够大,可以反映样本中绝大多数的微生物信息(图 2A)。



A: 小鼠鉴定电泳图　M:DNA marker;1~2:SREBP1c-WT 小鼠基因组 DNA 扩增产物电泳条带;3~6:SREBP1c-KO 小鼠基因组 DNA 扩增产物电泳条带;B: SREBP1c-WT 和 SREBP1c-KO 小鼠肝组织中 SREBP1c mRNA 相对表达水平;C: SREBP1c-WT 和 SREBP1c-KO 小鼠体重比较;D: 两组小鼠肝组织中脂合成代谢酶编码基因的表达水平检测;E: 两组小鼠肝脏 TG, TC 含量检测　WT:野生型组;KO:敲除组;a:$P<0.05$,与 WT 组比较,Student's t 检验

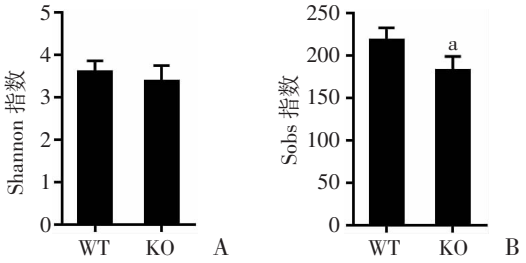
图 1　SREBP1c-KO 小鼠肝脏脂肪合成代谢检测($n=5$, $\bar{x}\pm s$)



A: 样本 Shannon-Wiener 曲线;B: 两组小鼠肠道细菌在 OUT 水平的维恩图分析　WT:野生型组;KO:敲除组

图 2　测序样本 Shannon-Wiener 曲线和物种丰度($n=5$)

基于 OUT 水平,采用维恩图分析两组小鼠肠道菌群 OUT 数量及种类的相似性,如图 2B 所示,SREBP1c-WT 和 SREBP1c-KO 小鼠总 OUT 分别为 293 和 290 个,特异性 OTU 分别为 33 和 30 个,共有 OUT 为 260 个,占总 OUT 数的 80.5 %。α 多样性分析发现,SREBP1c-KO 组 Shannon 指数有所降低,Sobs 指数显著降低($P<0.01$),说明 SREBP1c-KO 小鼠的肠道菌群多样性显著低于野生型小鼠(图 3)。



WT:野生型组;KO:敲除组;a:$P<0.01$,与 WT 组比较,Student's t 检验

A:Shannon 指数;B:Sobs 指数

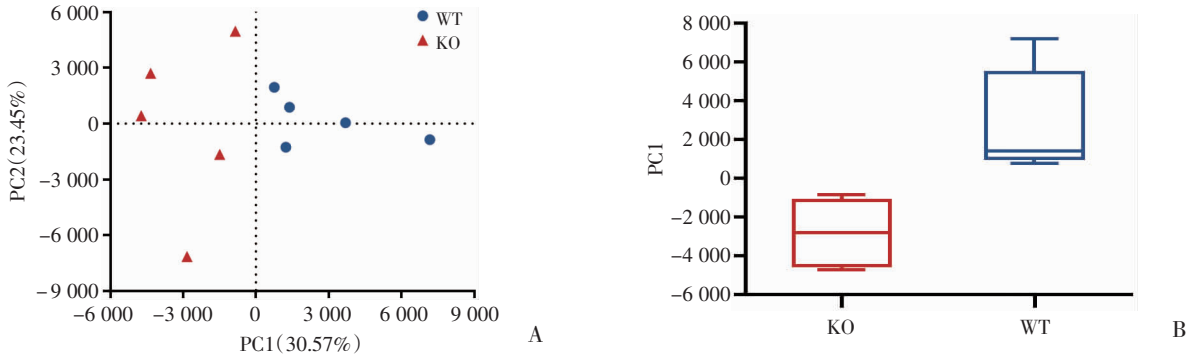
图 3 两组小鼠肠道菌群的 α 多样性指数分析($n=5$, $\bar{x}\pm s$)

进一步地,基于 OUT 水平的主成分分析也显示,两组小鼠肠道菌群组成有所不同(图 4)。因此,我们在不同分类水平上对两组小鼠的物种组成差异进行了进一步的分析。在门水平,SREBP1c-KO 小鼠肠道中厚壁菌门增加 5.23 %,拟杆菌门减少 5.34 %(图 5A),厚壁菌门与拟杆菌门比值在 SREBP1c-KO 小鼠肠道中有上升趋势,但没有统计学差异(图 5B)。

在科水平,Helicobacteraceae,Family _ XIII,Clostridiaceae_1 的相对丰度在 SREBP1c-KO 小鼠肠道中均显著降低(图 5C);其中 Family _ XIII 和 Clostridiaceae_1 均属于拟杆菌门,其差异与两组小鼠在门水平的组成差异相符。在属水平,相较于野生型小鼠,SREBP1c-KO 小鼠肠道的 Rikenella,Ruminiclostridium _ 9,Helicobacter,(Eubacterium) _ xylanophilum _ group,Candidatus _ Arthromitus 和(Eubacterium) _ brachy _ group 相对丰度均显著减少(图 5D,$P<0.05$)。其中 Rikenella(理研菌属)属于拟杆菌门理研菌科(Rikenellaceae),有研究报道发现 Rikenellaceae 与炎症反应[16-17]、高脂饮食[18]、内脏脂肪沉积相关[19]。

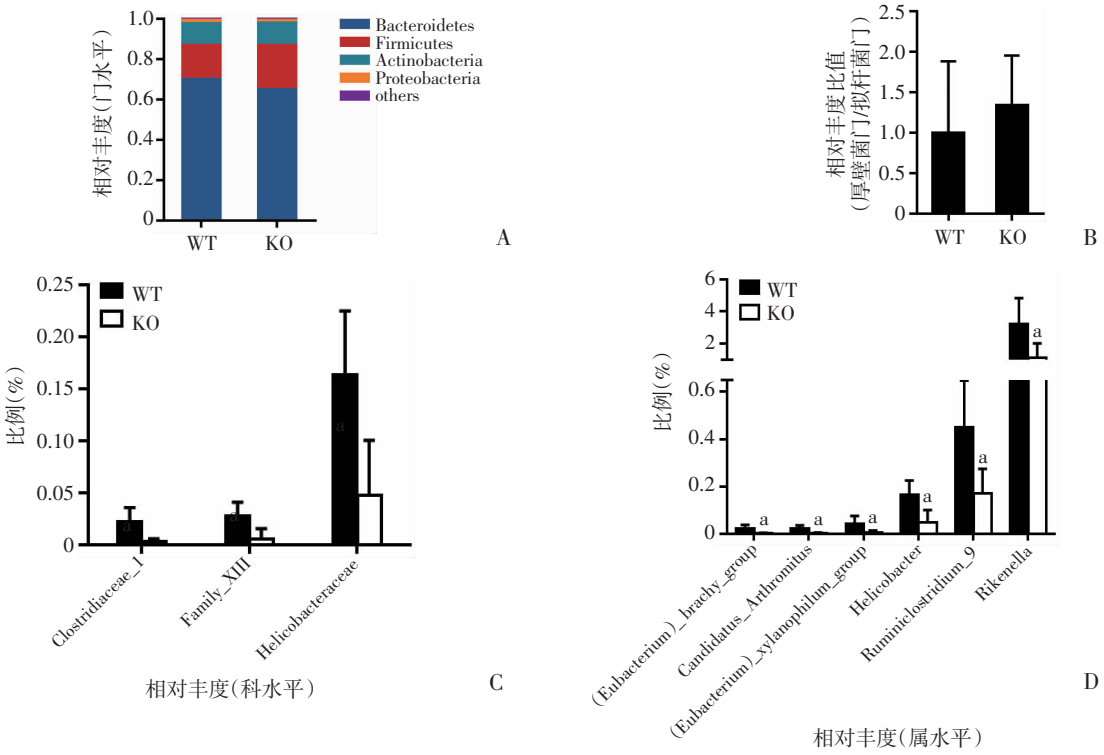
2.3 SREBP1c 敲除小鼠的肠道屏障减弱可能与肠道菌群变化有关

有研究发现,岩藻多糖可增加小鼠肠道中理研菌属、粪球菌属等短链脂肪酸产生菌,降低炎症因子表达,增加紧密连接蛋白 Occludin 表达,改善小鼠肠道黏膜损伤[20]。那么,SREBP1c-KO 小鼠肠道内理研菌属的降低,是否会影响小鼠肠道屏障。我们采用荧光定量 PCR 检测了两组小鼠肠道中抗菌肽 Reg3β 和 Reg3γ,与紧密连接蛋白 Occludin 和 ZO-1 的表达水平。如图 6 所示,与野生型小鼠相比,SREBP1c-KO 小鼠肠道内 Reg3γ 和 Occludin 表达水平均显著降低(图 6,$P<0.05$),Reg3β 和 ZO-1 表达也有所下降。结果表明,SREBP1c 基因敲除引致的小鼠肠道屏障减弱,可能与小鼠肠道中理研菌属的丰度减少有关。



A:在 OUT 水平,采用 PCA 法对两组小鼠肠道菌组成进行聚类分析;B:两组小鼠肠道菌群 PCA 分析中的主成分 PC1 WT:野生型组;KO:敲除组

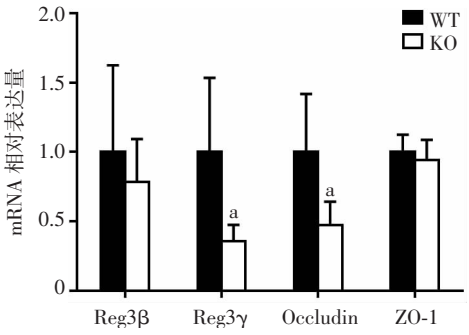
图 4 两组小鼠肠道菌群组成的 PCA 分析($n=5$)



WT:野生型组;KO:敲除组;a:$P<0.05$,与 WT 组比较,Student's t 检验

A:两组小鼠在各门水平上相对丰度水平;B:小鼠肠道菌群中厚壁菌门与拟杆菌门的比值;C:两组小鼠在科水平上的差异菌;D:两组小鼠在属水平上的差异菌

图 5 两组小鼠肠道菌群组成在门、科、属水平的差异分析($n=5$, $\bar{x}\pm s$)



WT:野生型组;KO:敲除组;a:$P<0.05$,与 WT 组比较,Student's t 检验

图 6 小鼠肠道屏障相关基因表达检测($n=5$, $\bar{x}\pm s$)荧光定量 PCR 检测 SREBP1c-WT 和 SREBP1c-KO 小鼠肠道中抗菌肽 Reg3β 和 Reg3γ,与紧密连接蛋白 Occludin 和 ZO-1 的表达水平

3 讨论

人体肠道内寄生的细菌数目有 40 万亿,其基因总数约为人自身基因数目的 150 倍,因此肠道菌群也被称为人体的"第二基因组"。肠道菌群可以消化食物成分、合成必需维生素、刺激和调节免疫系统、排除病原体、支持肠道功能等。在代谢方面,越来越多的证据表明,肠道菌群的异常与糖代谢、脂代谢、肠肽分泌、胰岛素敏感性的紊乱密切相关[21-23]。

目前研究认为,肠道菌群的微生态平衡受饮食、药物、遗传因素等的影响。饮食是影响肠道菌群组成、多样性的关键因子之一,在肠道菌群的定植、成熟及肠微生态系统稳定的维持中都起到非常关键的作用。高脂-饮食的小鼠肠道中细菌 α 多样性降低,厚壁菌门与拟杆菌门比值增加,双歧杆菌数量减少[24];WU 等[25]研究发现长期食用高动物蛋白高脂肪和低碳水化合物的受试者,肠道内拟杆菌属较高,普雷沃菌属水平较低,而低动物蛋白低脂肪高碳水化合物饮食的受试者肠道内细菌正好与之相反。饮食、药物等可能通过影响肠道菌群结构及肠道代谢物的产生,参与调控宿主糖脂代谢。在我们课题组以往的研究中,发现降糖药 DPP-4i 干预显著改变了高脂喂养小鼠和 2 型糖尿病患者的肠道菌群结构及肠道代谢物水平;DPP-4i 改变的肠道菌群通过粪菌移植给无菌鼠,可显著改善高脂饮食诱导的葡萄糖不耐受[26],提示肠道菌群参与了降

糖药 DPP-4i 改善糖代谢的作用。

除饮食、药物等外在因素,宿主自身遗传因素也对肠道菌群结构组成具有一定影响。近期研究发现髓样分化因子 MYD88 敲除小鼠肠道及多种组织内约氏乳杆菌的相对丰度显著增加;在体外,约氏乳杆菌主要持续存在于树突细胞中[27],可能与免疫调控有关。本研究首次探索了 SREBP1c 基因缺失对小鼠肠道菌群组成的影响。通过与野生型小鼠对比,我们发现 SREBP1c 敲除小鼠肠道菌群的 α 多样性降低,厚壁菌门增加 5.23 %,拟杆菌门减少 5.34 %,表明 SREBP1c 基因缺失在一定程度上影响了小鼠的肠道菌群结构组成。SREBP1c 是促进肝脏脂肪生成的关键调控者,其调控的 FASN、ACC1、SCD1 等在脂肪生成过程中发挥关键作用[28-29]。在该研究中我们也发现,SREBP1c 敲除显著下调了肝组织中 FASN 及 SCD1 的表达,相应的肝内甘油三酯含量也显著降低,然而 SREBP1c 表达水平是否通过影响脂肪酸含量从而影响肠道菌群组成值得进一步探究。

随着研究的深入,肠道菌群和宿主之间的相互作用机理也越来越多被发现。宿主基因表达水平对肠道微生物组成结构可产生一定影响,而肠道菌群及其代谢产物也可调节宿主的基因表达水平、基因表观修饰等,从而参与代谢调控。葛根岑连汤是一种常用于 2 型糖尿病的中药配方,其关键组分小檗碱可调节肠道菌群组成,富集粪杆菌及丁酸盐产生菌,增加肠道短链脂肪酸水平,同时还下调免疫应答相关基因,上调脂代谢相关基因,缓解系统性及局部炎症[30]。新近研究还发现,肠道菌群还可调控宿主 DNA 甲基化修饰、组蛋白修饰和 RNA 甲基化修饰[31-32]。

除肠道菌群整体结构失衡对宿主的影响外,某些重要的单一菌属变化也会影响机体代谢水平和免疫反应。近期研究发现主要分布在肠道黏液层的艾克曼氏菌(Akkermansia muciniphila),可通过分泌黏蛋白保护肠道黏膜屏障,并被发现参与了一线降糖药二甲双胍的降糖机制[24]。本研究在不同分类水平上对两组小鼠肠道菌组成进行了差异分析,发现 SREBP1c-KO 小鼠肠道中理研菌属丰度显著降低,同时肠道屏障也减弱。理研菌可发酵肠道内未消化的膳食纤维,生成短链脂肪酸,为肠上皮细胞提供能量,使肠腔黏膜层增厚,维护正常的屏障功能,促进肠道健康。那么 SREBP1c 的缺失导致小鼠肠道菌群结构的变化,是否与肠道屏障的改变直接相关,也值得我们进一步探索。

综上所述,脂代谢关键调控基因 SREBP1c 缺失降低小鼠肠道菌群多样性,影响小鼠肠道菌群结构组成,可能与肠道屏障减弱有关,该研究结果为深入探讨宿主基因与肠道菌群互作关系提供了实验与理论依据。

参考文献:

[1] ECKBURG P B, BIK E M, BERNSTEIN C N, *et al*. Diversity of the human intestinal microbial flora[J]. Science, 2005, 308(5728): 1635-1638. DOI: 10.1126/science.1110591.

[2] BRUCE-KELLER A J, SALBAUM J M, BERTHOUD H R. Harnessing gut microbes for mental health: getting from here to there[J]. Biol Psychiatry, 2018, 83(3): 214-223. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.08.014.

[3] GILL S R, POP M, DEBOY R T, *et al*. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome[J]. Science, 2006, 312(5778): 1355-1359. DOI: 10.1126/science.1124234.

[4] SCHER J U, ABRAMSON S B. The microbiome and rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2011, 7(10): 569-578. DOI: 10.1038/nrrheum.2011.121.

[5] CHU H, KHOSRAVI A, KUSUMAWARDHANI I P, *et al*. Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. Science, 2016, 352(6289): 1116-1120. DOI: 10.1126/science.aad9948.

[6] KARLSSON F H, TREMAROLI V, NOOKAEW I, *et al*. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control[J]. Nature, 2013, 498(7452): 99-103. DOI: 10.1038/nature12198.

[7] LYNCH S V, PEDERSEN O. The human intestinal microbiome in health and disease[J]. N Engl J Med, 2016, 375(24): 2369-2379. DOI: 10.1056/NEJMra1600266.

[8] SHAPIRO H, SUEZ J, ELINAV E. Personalized microbiome-based approaches to metabolic syndrome management and prevention[J]. J Diabetes, 2017, 9(3): 226-236. DOI: 10.1111/1753-0407.12501.

[9] LEEMING E R, JOHNSON A J, SPECTOR T D, *et al*. Effect of diet on the gut microbiota: rethinking intervention duration[J]. Nutrients, 2019, 11(12): E2862. DOI: 10.3390/nu11122862.

[10] GACESA R, KURILSHIKOV A, VICH VILA A, *et al*. Environmental factors shaping the gut microbiome in a Dutch population[J]. Nature, 2022, 604(7907): 732-739. DOI: 10.1038/s41586-022-04567-7.

[11] KURILSHIKOV A, MEDINA-GOMEZ C, BACIGALUPE R, *et al*. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition[J]. Nat Genet, 2021, 53(2): 156-165. DOI: 10.1038/s41588-

020-00763-1.

[12] HAAS J T, MIAO J, CHANDA D, *et al*. Hepatic insulin signaling is required for obesity-dependent expression of SREBP-1c mRNA but not for feeding-dependent expression [J]. Cell Metab, 2012, 15(6): 873-884. DOI:10.1016/j.cmet.2012.05.002.

[13] LEE G, KIM Y Y, JANG H, *et al*. SREBP1c-PARP1 axis tunes anti-senescence activity of adipocytes and ameliorates metabolic imbalance in obesity[J]. Cell Metab, 2022, 34(5): 702-718.e5. DOI:10.1016/j.cmet.2022.03.010.

[14] NGUYEN T T P, KIM D Y, LEE Y G, *et al*. SREBP-1c impairs ULK1 sulfhydration-mediated autophagic flux to promote hepatic steatosis in high-fat-diet-fed mice[J]. Mol Cell, 2021, 81(18): 3820-3832.e7. DOI:10.1016/j.molcel.2021.06.003.

[15] BÄCKHED F, DING H, WANG T, *et al*. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(44): 15718-15723. DOI:10.1073/pnas.0407076101.

[16] DUBIN K, CALLAHAN M K, REN B Y, *et al*. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis [J]. Nat Commun, 2016, 7: 10391. DOI:10.1038/ncomms10391.

[17] ZHOU W Y, SAILANI M R, CONTREPOIS K, *et al*. Longitudinal multi-omics of host-microbe dynamics in prediabetes[J]. Nature, 2019, 569(7758): 663-671. DOI:10.1038/s41586-019-1236-x.

[18] DANIEL H, GHOLAMI A M, BERRY D, *et al*. High-fat diet alters gut microbiota physiology in mice[J]. ISME J, 2014, 8(2): 295-308. DOI:10.1038/ismej.2013.155.

[19] TAVELLA T, RAMPELLI S, GUIDARELLI G, *et al*. Elevated gut microbiome abundance of *Christensenellaceae*, *Porphyromonadaceae and Rikenellaceae* is associated with reduced visceral adipose tissue and healthier metabolic profile in Italian elderly[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1-19. DOI:10.1080/19490976.2021.1880221.

[20] SHI H J, CHANG Y G, GAO Y, *et al*. Dietary fucoidan of *Acaudina molpadioides* alters gut microbiota and mitigates intestinal mucosal injury induced by cyclophosphamide[J]. Food Funct, 2017, 8(9): 3383-3393. DOI:10.1039/c7fo00932a.

[21] GURUNG M, LI Z P, YOU H, *et al*. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology [J]. EBioMedicine, 2020, 51: 102590. DOI:10.1016/j.ebiom.2019.11.051.

[22] KOLODZIEJCZYK A A, ZHENG D P, SHIBOLET O, *et al*. The role of the microbiome in NAFLD and NASH[J]. EMBO Mol Med, 2019, 11(2): e9302. DOI:10.15252/emmm.201809302.

[23] TILG H, ZMORA N, ADOLPH T E, *et al*. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(1): 40-54. DOI:10.1038/s41577-019-0198-4.

[24] SHIN N R, LEE J C, LEE H Y, *et al*. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice [J]. Gut, 2014, 63(5): 727-735. DOI:10.1136/gutjnl-2012-303839.

[25] WU G D, CHEN J, HOFFMANN C, *et al*. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes[J]. Science, 2011, 334(6052): 105-108. DOI:10.1126/science.1208344.

[26] LIAO X Y, SONG L Y, ZENG B H, *et al*. Alteration of gut microbiota induced by DPP-4i treatment improves glucose homeostasis[J]. EBioMedicine, 2019, 44: 665-674. DOI:10.1016/j.ebiom.2019.03.057.

[27] UDAYAN S, STAMOU P, CRISPIE F, *et al*. Identification of gut bacteria such as *Lactobacillus johnsonii* that disseminate to systemic tissues of wild type and MyD88-/- mice[J]. Gut Microbes, 2022, 14(1): 2007743. DOI:10.1080/19490976.2021.2007743.

[28] SU S Y, TIAN H M, JIA X, *et al*. Mechanistic insights into the effects of SREBP1c on hepatic stellate cell and liver fibrosis[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(17): 10063-10074. DOI:10.1111/jcmm.15614.

[29] DAI J J, JIANG M J, HU Y Y, *et al*. Dysregulated SREBP1c/miR-153 signaling induced by hypertriglyceridemia worsens acute pancreatitis and delays tissue repair[J]. JCI Insight, 2021, 6(2): 138584. DOI:10.1172/jci.insight.138584.

[30] XU X Z, GAO Z Z, YANG F Q, *et al*. Antidiabetic effects of Gegen Qinlian Decoction via the gut microbiota are attributable to its key ingredient berberine[J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2020, 18(6): 721-736. DOI:10.1016/j.gpb.2019.09.007.

[31] ROMANO K A, MARTINEZ-DEL CAMPO A, KASAHARA K, *et al*. Metabolic, epigenetic, and transgenerational effects of gut bacterial choline consumption[J]. Cell Host Microbe, 2017, 22(3): 279-290.e7. DOI:10.1016/j.chom.2017.07.021.

[32] WANG X Y, LI Y, CHEN W J, *et al*. Transcriptome-wide reprogramming of N6-methyladenosine modification by the mouse microbiome[J]. Cell Res, 2019, 29(2): 167-170. DOI:10.1038/s41422-018-0127-2.

(收稿:2022-06-16;修回:2022-08-28)

(编辑 刘秋池)