

Microbiota-Produced Succinate Improves Glucose Homeostasis via Intestinal Gluconeogenesis

读书报告

●闫潇●2019.4.14



Research Background

研究背景

Rresearch Content

研究内容

Results and discussion

结果和讨论

Summary and thinking

总结和思考

Short Article

Cell Metabolism

Microbiota-Produced Succinate Improves Glucose Homeostasis via Intestinal Gluconeogenesis

微生物发酵产生的琥珀酸能够通过肠道糖异生途径改善葡萄糖稳态



研究背景 ▶

Research Background

IF: 19.280

研究背景

Research Background

2型糖尿病是葡萄糖体内平衡失衡的结果，其导致空腹高血糖症，对健康具有有害影响。众所周知，改善饮食质量是解决这种疾病的主要因素。增加膳食纤维的摄入能够有效增殖肠道中的有益菌、改善肠道菌群结构、保护肠屏障功能，对慢性疾病具有预防作用。

大多数这些研究将膳食纤维的益处归因于通过肠道细菌发酵生产短链脂肪酸（SCFAs）（Flint等，2012）

但没有研究分析其他有机酸的作用（如在该发酵过程中由肠道微生物群产生的琥珀酸盐或乳酸盐）。



图片来源：视觉中国 www.vcg.com

研究背景

Research Background



- ✓ 琥珀酸盐为微生物丙酸合成中的关键中间体，按道理来讲不应在肠中积累到相当大的程度。
- ✓ 通过饲喂膳食纤维，其在盲肠中的浓度增加。
- ✓ 当膳食纤维与高脂肪饮食一起喂食时，这种增加更为显著。

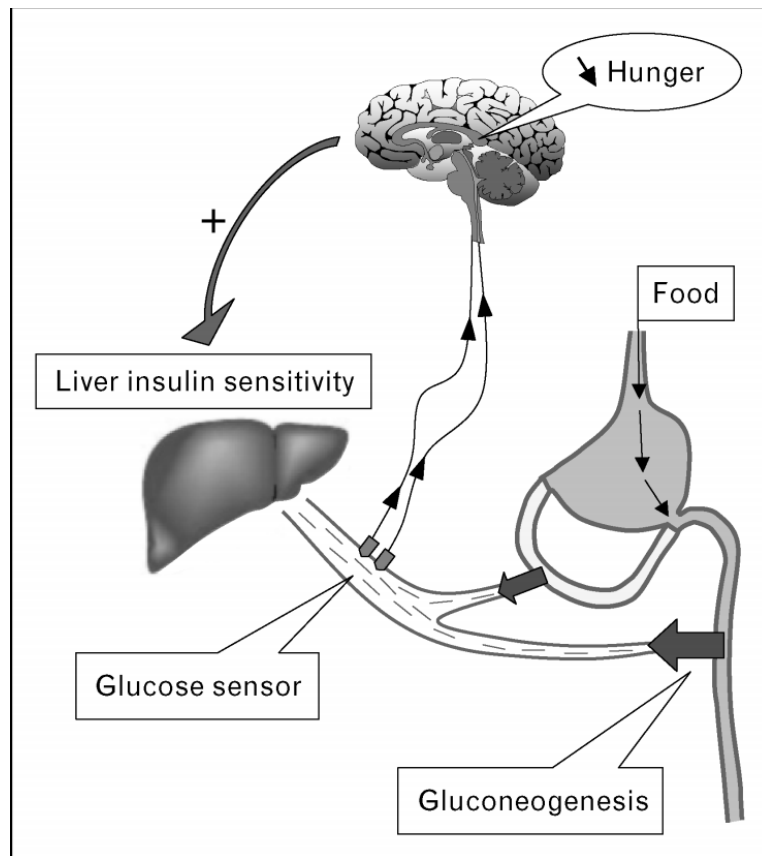
研究背景

Research Background

Intestinal gluconeogenesis: key signal of central control of energy and glucose homeostasis

Gilles Mithieux^{a,b,c,d}, Fabrizio Andreelli^{e,f,g} and Christophe Magnan^{g,h}

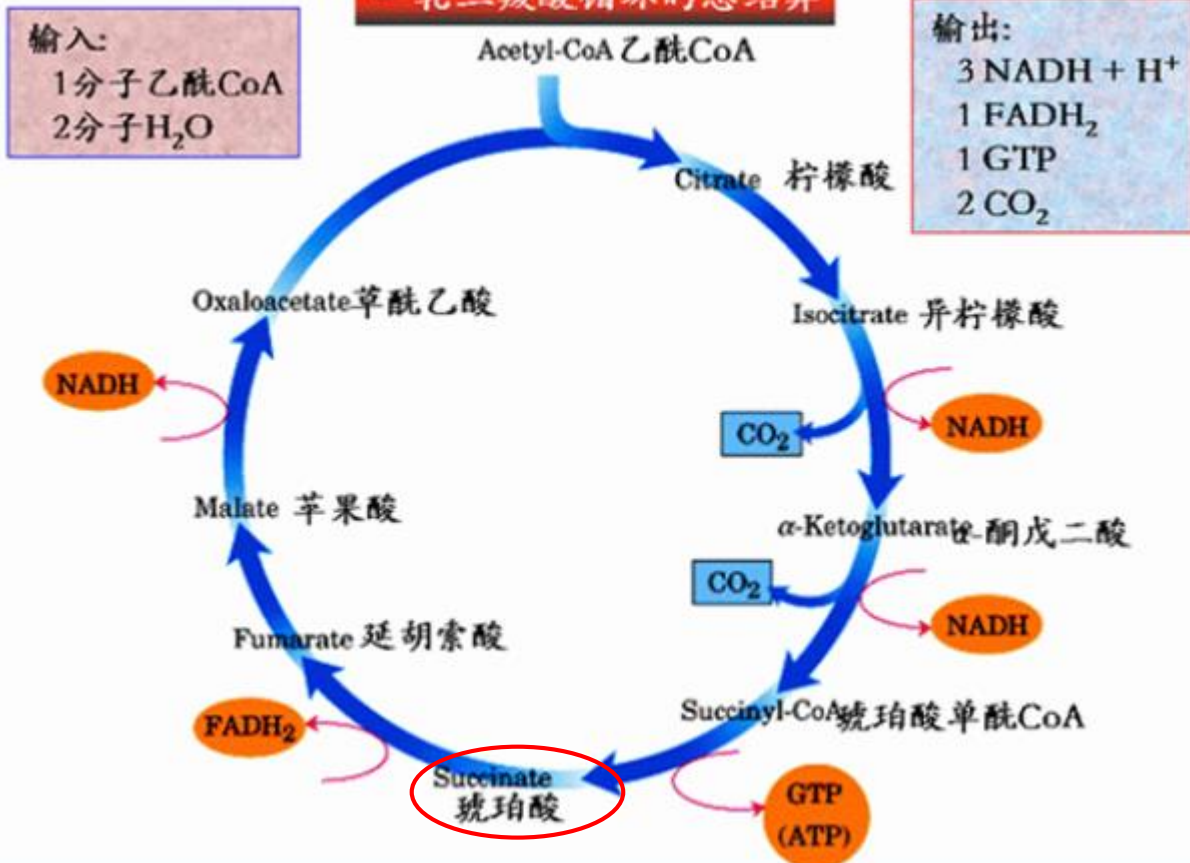
肠道不仅是一个消化器官，而且在能量控制和糖内稳中发挥着巨大的作用。肠道糖异生（Intestinal gluconeogenesis /IGN）通过门静脉葡萄糖感受器，信号转导控制食物摄入，从而控制能量摄入，维持血糖稳定，通过增加全身胰岛素敏感性，从而达到糖代谢的内稳态。



研究背景

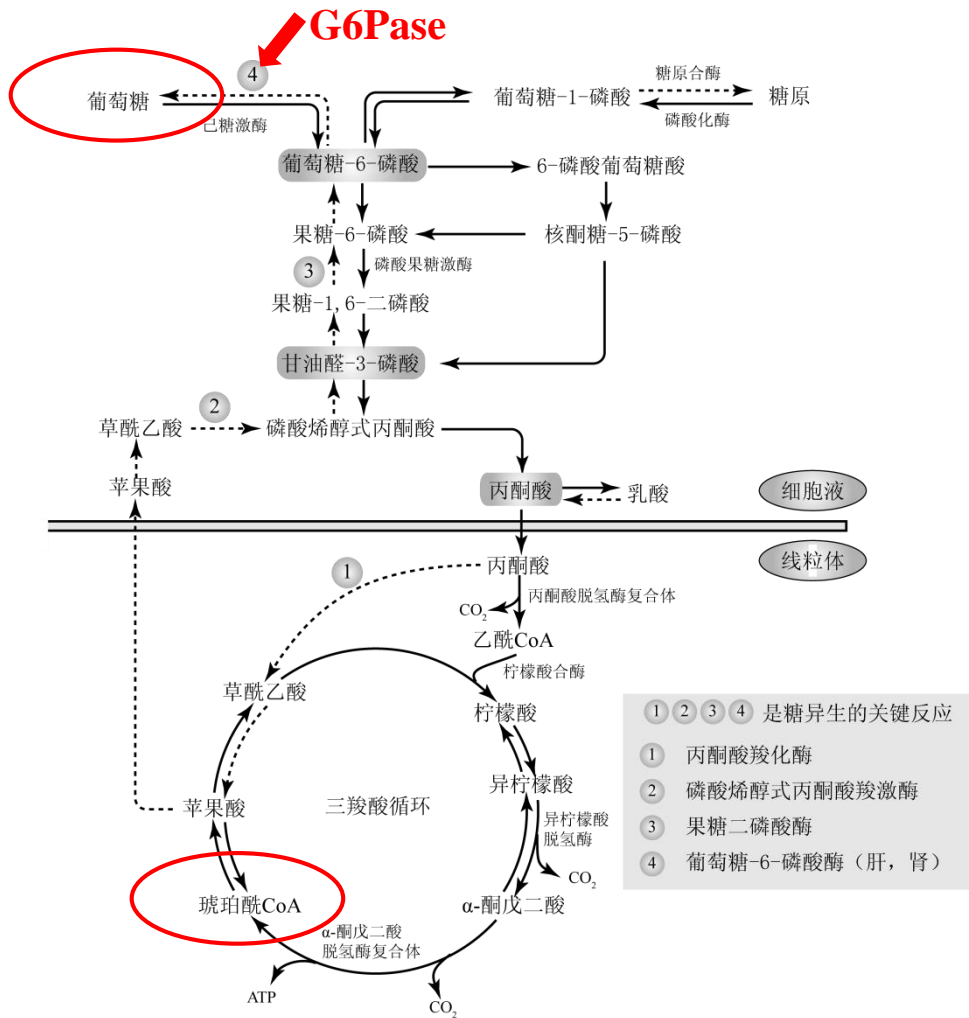
Research Backgr

一轮三羧酸循环的总结算



研究背景

Research Background



研究背景

Research Background

肠道特异性敲除*G6pc*的小鼠，即葡萄糖-6-磷酸酶的催化亚基（*I-G6pc^{-/-}*小鼠）。

使用了基因敲除小鼠，检验（糖异生）IGN是否在纤维或琥珀酸对机体的代谢影响中具有因果作用。





研究目的



◆本研究通过对小鼠饲喂补充FOSs或琥珀酸的高脂高糖日粮，以及对小鼠肠道定植产琥珀酸菌，进而探究肠道微生物发酵产琥珀酸对机体葡萄糖稳态的影响及其作用机制，为琥珀酸在动物糖代谢过程的作用机制研究提供理论基础。





确定 WT 小鼠和 I-G6pc^{-/-}小鼠为试验动物模型



FOSs 能够增加盲肠琥珀酸浓度并改变肠道菌群组成



琥珀酸依靠肠道糖异生 IGN 途径改善葡萄糖稳态



琥珀酸在肠道内转化为葡萄糖并降低肝脏葡萄糖生成



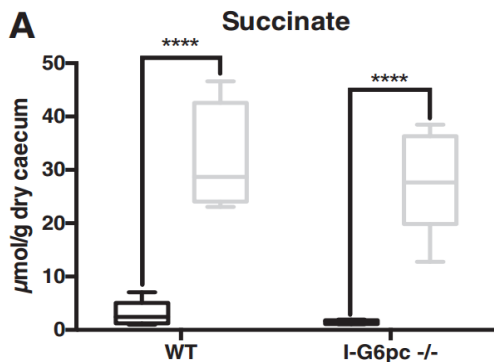
在常规小鼠肠道中定植产琥珀酸菌类能够增加盲肠琥珀酸含量
并且抑制肝葡萄糖的生成

Dietary Fructo-Oligosaccharides Increase Cecal Succinate Concentration with Concomitant Changes in the Gut Microbiota Composition Independently of the Genotype

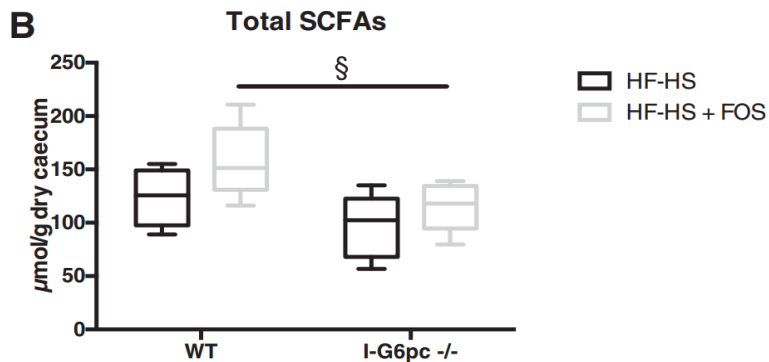
膳食低聚果糖增加琥珀酸浓度，伴随着肠道微生物组成的变化，与基因型无关



琥珀酸

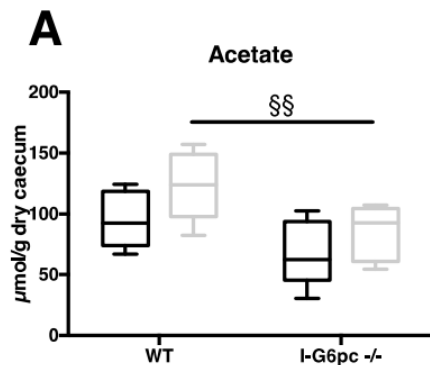


短链脂肪酸

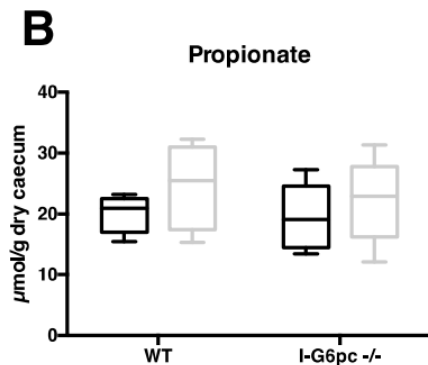


野生型 (WT) 小鼠高脂肪/高蔗糖 (HF-HS) 饮食补充低聚果糖 (FOS)，盲肠中琥珀酸浓度显著增加，与基因型无关。

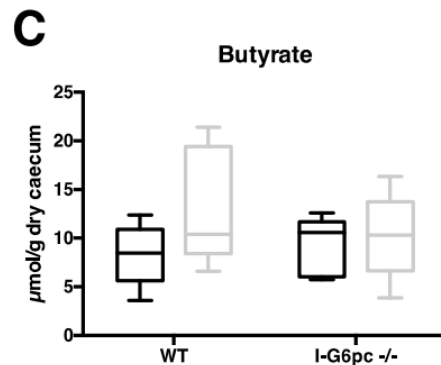
乙酸盐 (A)



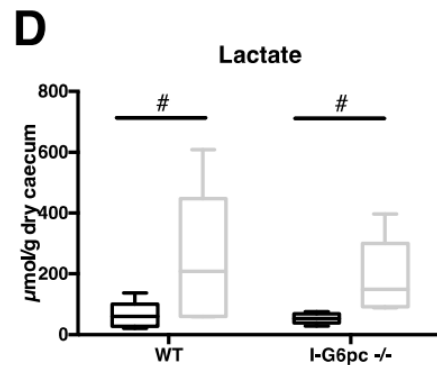
丙酸盐 (B)



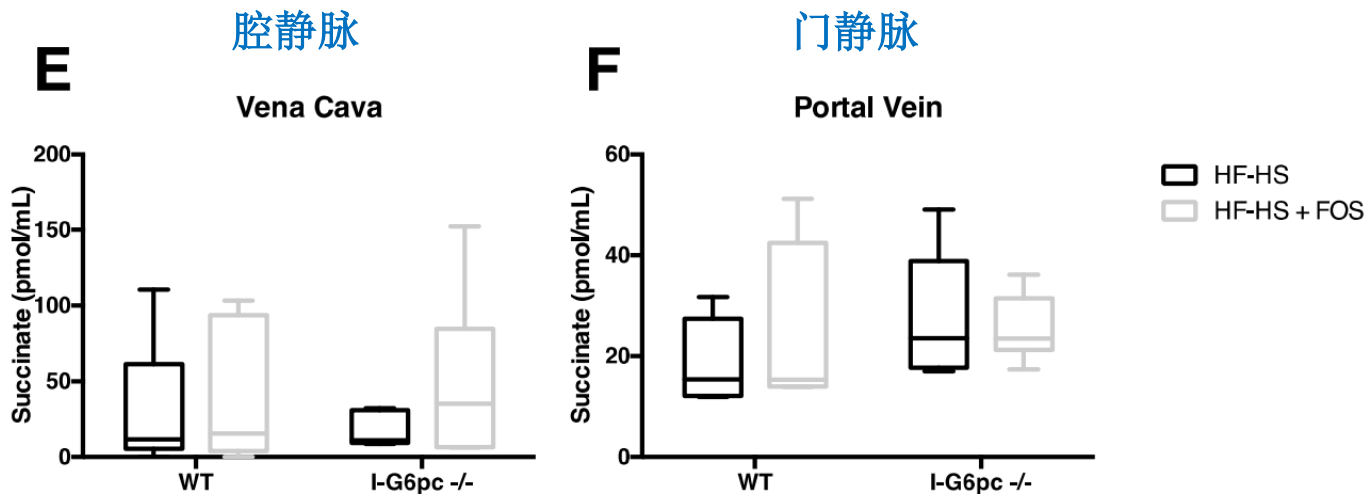
丁酸盐 (C)



乳酸盐 (D)

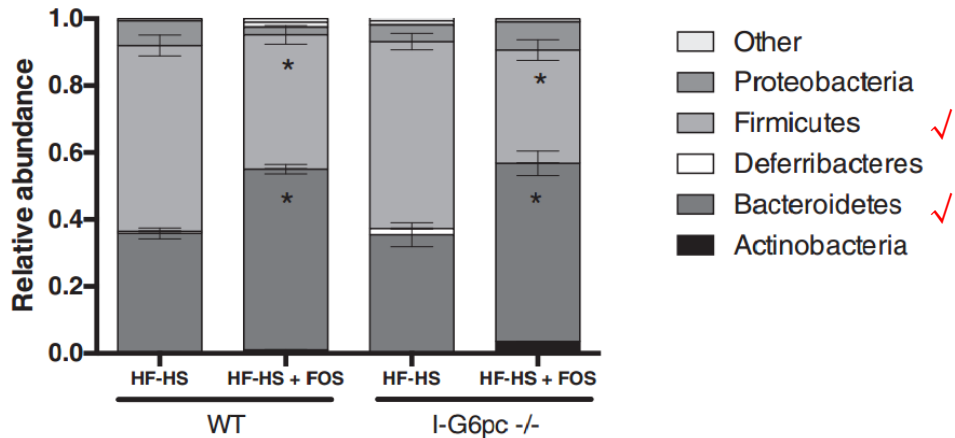


盲肠中测量的所有羧酸的变化相对琥珀酸较小，且与基因型无关。

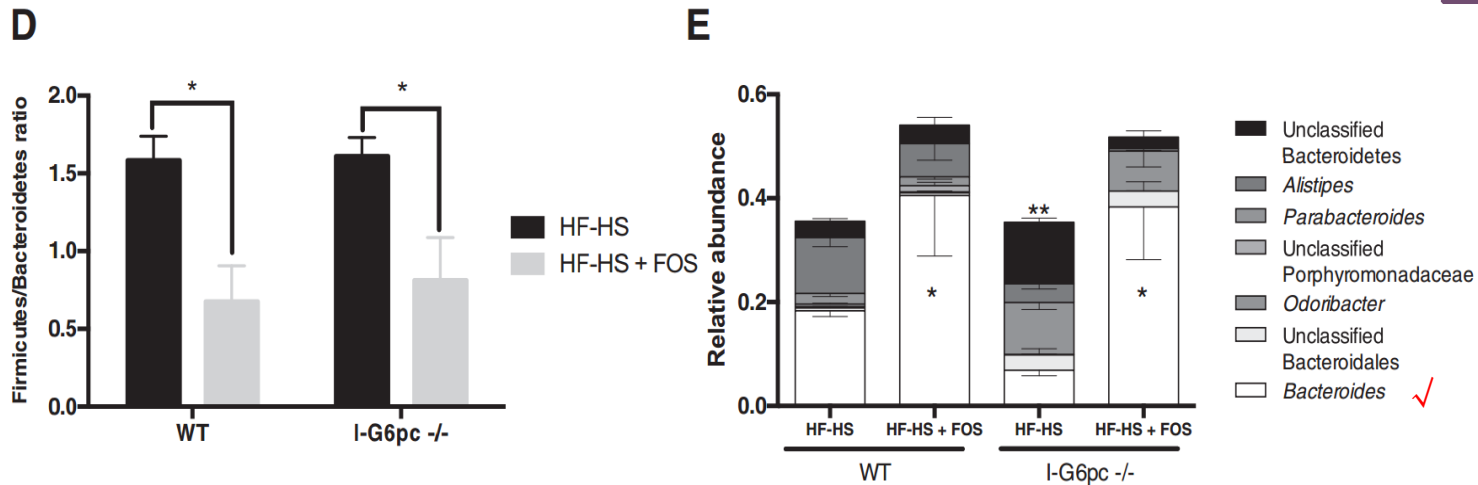


在门静脉血和腔静脉血中，琥珀酸的浓度无显著改变（图S1E -S1F）。这表明盲肠中的琥珀酸是在肠道内被代谢的。

C

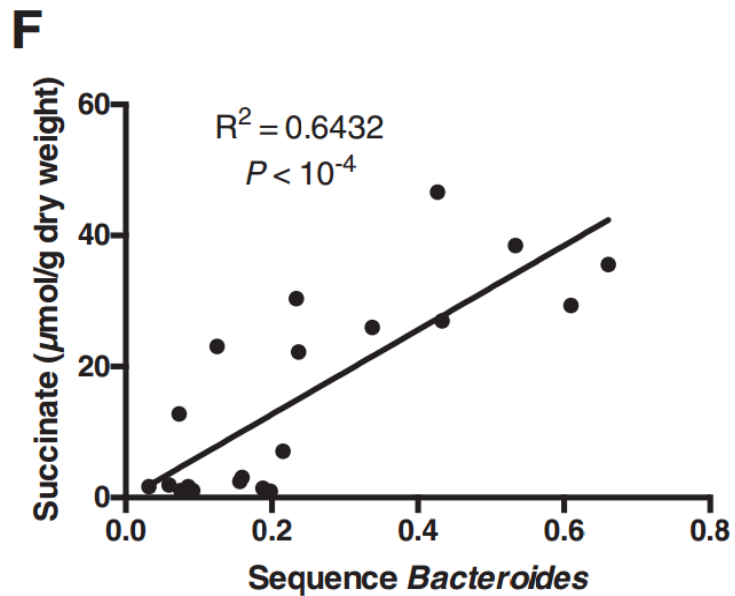


厚壁菌门（Firmicutes）和拟杆菌门（Bacteroidetes）占盲肠微生物群中的80%以上。



厚壁菌门/拟杆菌门比率显著降低(D);

在所有拟杆菌中，我们发现FOS饲喂后拟杆菌属 (*Bacteroides*) 相对丰度增加最大(E)。



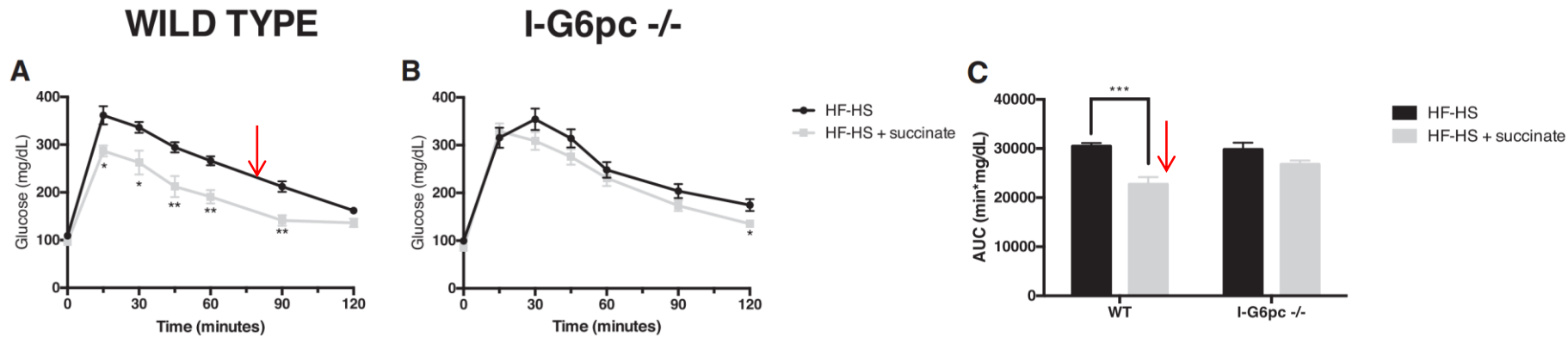
盲肠琥珀酸浓度与拟杆菌属 (*Bacteroides*) 的丰度显著相关。

Succinate Feeding Improves Glucose Homeostasis in an IGN-Dependent Manner

琥珀酸喂养以肠道糖异生依赖方式改善葡萄糖稳态

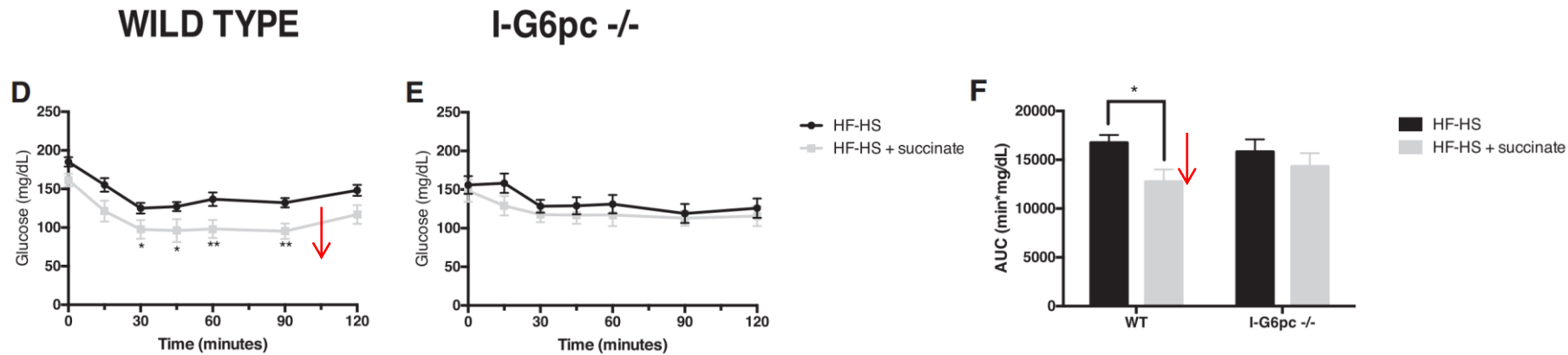


21 days

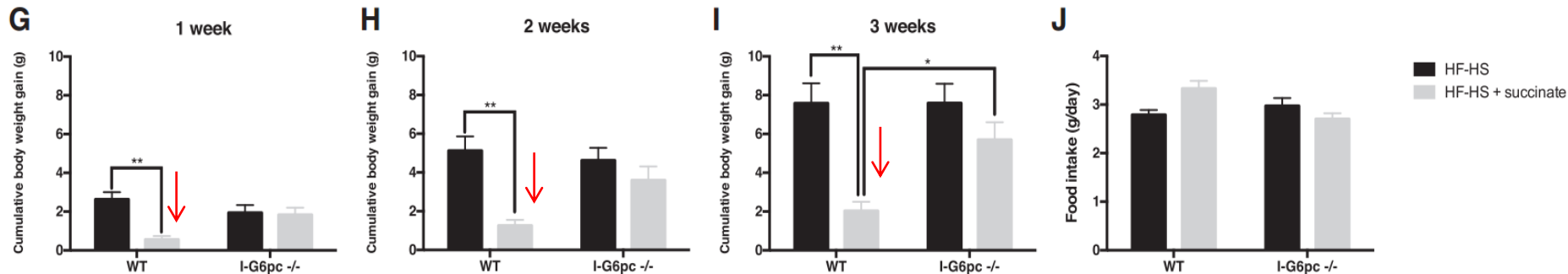


与不添加琥珀酸盐的对照饮食的小鼠相比，琥珀酸盐的补充显著改善WT中的葡萄糖和胰岛素耐受性，但 *I-G6pc*^{-/-} 小鼠没有出现该现象。

25 days

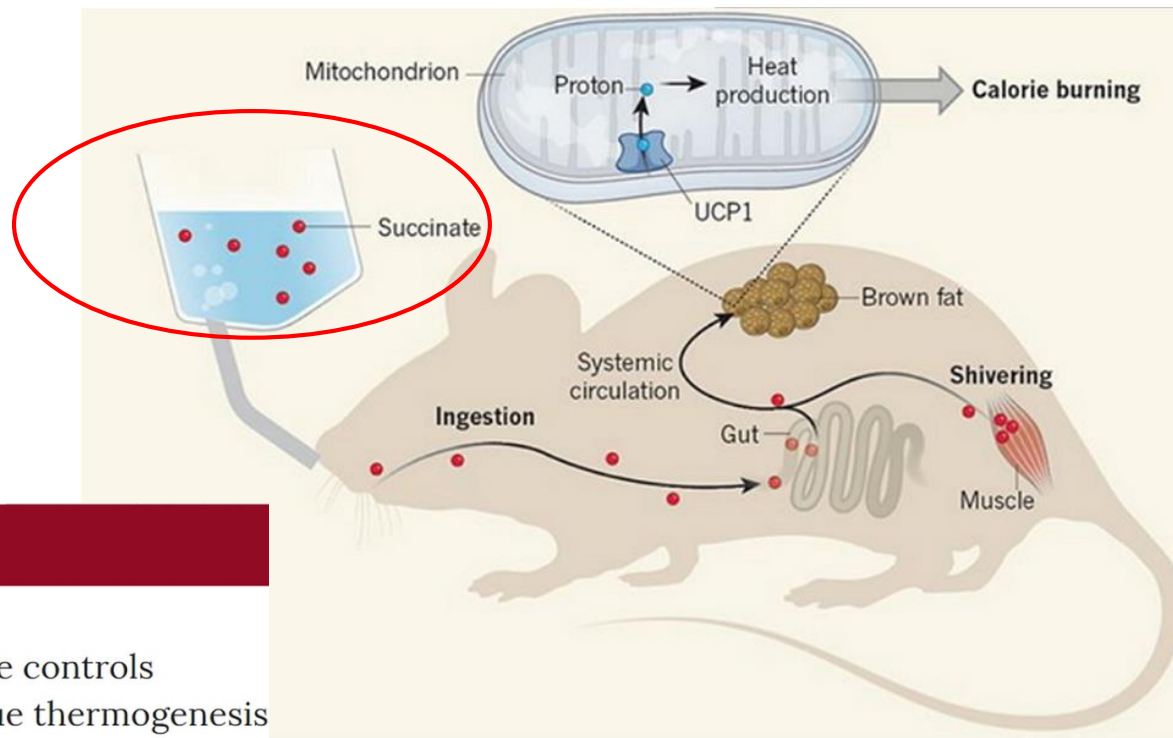


与不添加琥珀酸盐的对照饮食的小鼠相比，琥珀酸盐的补充显著改善WT中的葡萄糖和胰岛素耐受性，但 *I-G6pc*^{-/-} 小鼠 没有出现该现象。



琥珀酸盐喂养的WT小鼠体重下降（图2G-I），但是摄食并没有减少（图2J），说明体重下降与食物摄入量的减少无关，表明琥珀酸盐喂养增加了能量消耗。





nature
International journal of science

Letter | Published: 18 July 2018

Accumulation of succinate controls activation of adipose tissue thermogenesis

Evanna L. Mills, Kerry A. Pierce, Mark P. Jedrychowski, Ryan Garrity, Sally Winther, Sara Vidoni, Takeshi Yoneshiro, Jessica B. Spinelli, Gina Z. Lu, Lawrence Kazak, Alexander S. Banks, Marcia C. Haigis, Shingo Kajimura, Michael P. Murphy, Steven P. Gygi, Clary B. Clish & Edward T. Chouchani

Succinate Is Converted into Glucose by the Gut and Decreases Hepatic Glucose Production

琥珀酸被肠道转化为葡萄糖并减少肝葡萄糖的产生



A	[3- ³ H] glucose SA (dpm/nmol)		Glucose concentration (mmol/L)		肠葡萄糖产生量 (IGP)		内源葡萄糖产生量 (EGP)
	Diet	Artery	Vein	Artery	Vein	(μmol/kg/min)	(%EGP)
Succinate		11.3 ± 0.3	10.6 ± 0.3 ^{**}	11.20 ± 0.26	10.98 ± 0.20	10.5 ± 2.0	16.4 ± 3.1

我们使用了稳态葡萄糖示踪剂输注和动脉-门静脉葡萄糖差异测定相结合的方法，使我们能够量化IGP和总内源性葡萄糖生成（EGP）。输注[3-3H]葡萄糖示踪剂后，与颈动脉相比，门静脉中[3-3H]葡萄糖特异性活性显著降低了6%（图3A），表明未标记的（在肠道内新合成的）葡萄糖已经释放，IGP占总EGP的16%-17%（图3A）。



B

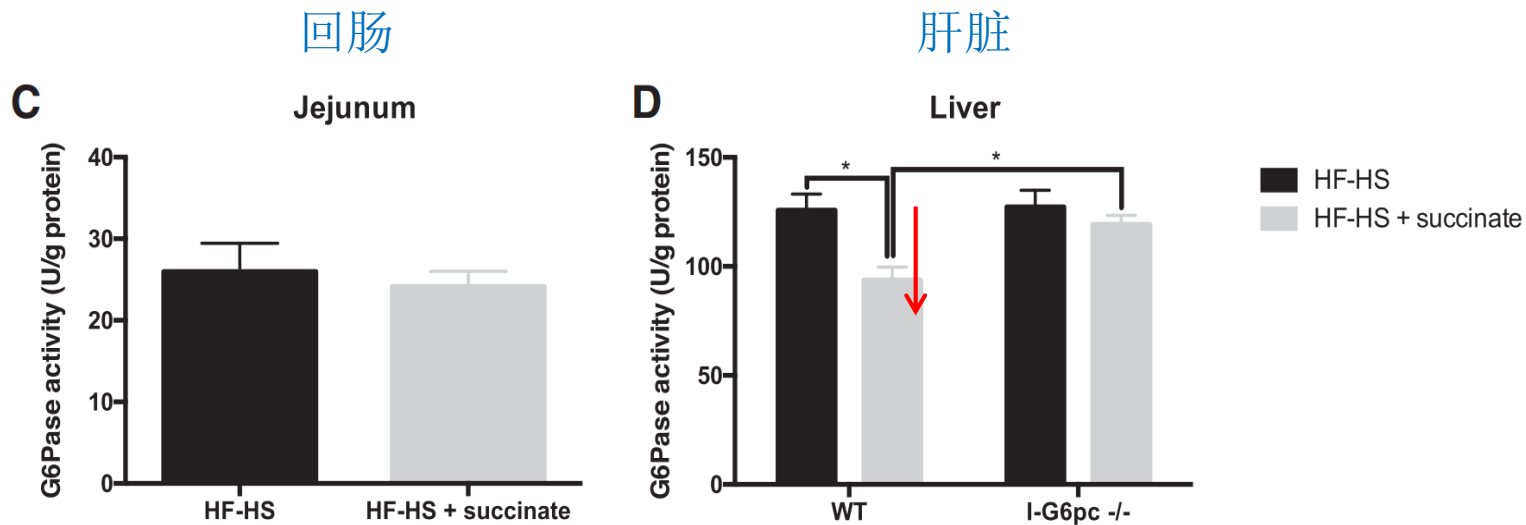
Precursor infused	¹⁴ C glucose SA (dpm/μmol)	
	Artery	Vein
[U- ¹⁴ C] Succinate	1,558 ± 133	1,635 ± 118

($\Delta_{v-a} = 4.9\%$, $P = 0.044$)

↑ 4.9%

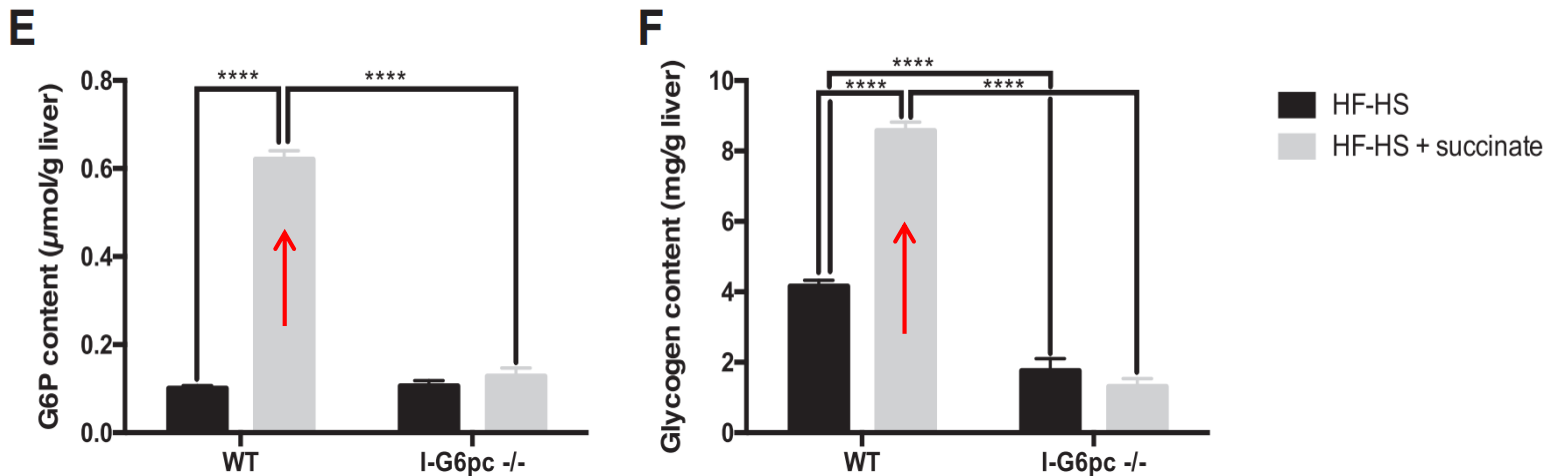
我们进一步研究了从肠道释放的新合成的葡萄糖中是否可以检测到来自琥珀酸的碳。我们将大鼠禁食24小时，然后将含有[U-¹⁴C]示踪剂的琥珀酸盐溶液输注入颈静脉，门静脉血中[U-¹⁴C]葡萄糖特异性活性升高了4.9%（图3B）。这表明在肠道内琥珀酸能够有效转化为葡萄糖。我们先前的研究表明，在正常摄饮食条件下几乎检测不到IGP，因此可以推测本试验中肠道内葡萄糖大部分来自琥珀酸的转化。





琥珀酸盐在这些小鼠的小肠中不诱导G6Pase活性（图3C）；

这表明琥珀酸盐在肠道中充当葡萄糖前体，而不影响糖异生酶的量。
琥珀酸盐喂养的WT小鼠的肝G6Pase活性降低了25%（图3D）。



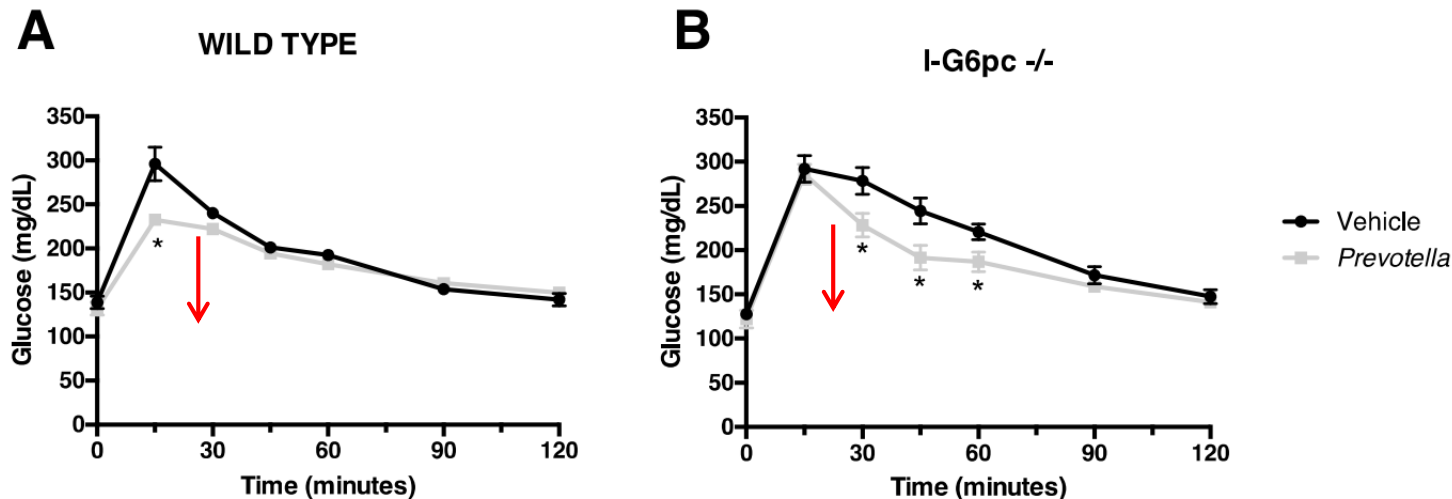
肝脏中葡萄糖-6磷酸盐水解减少，肝葡萄糖-6-磷酸和糖原含量的显著增加；

琥珀酸盐喂养 *I-G6pc^{-/-}* 小鼠，不存在对肝脏糖异生的抑制，进一步强调了琥珀酸盐诱导的IGN与抑制肝葡萄糖产生之间的联系（图3E和3F）。

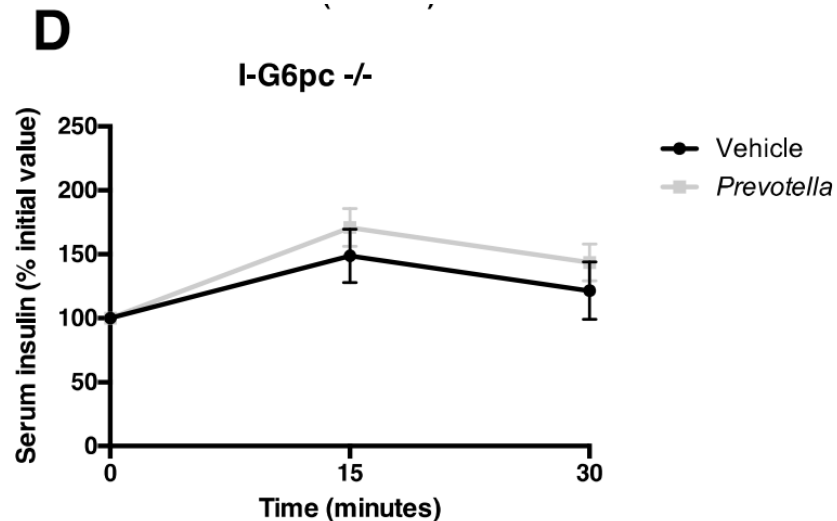
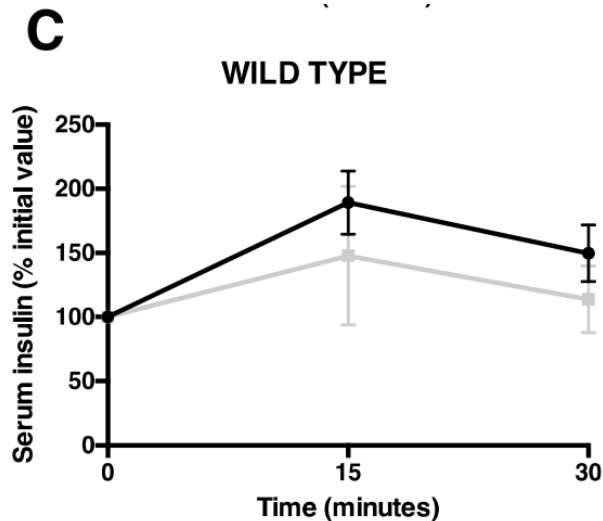
Colonization of Conventional Mice with the Succinate Producer *Prevotella copri* Increases Cecal Succinate and Inhibits Hepatic Glucose Production

常规小鼠与琥珀酸生产者（*Prevotella copri* 普雷沃菌属）的定殖增加琥珀酸盐并抑制肝葡萄糖生成

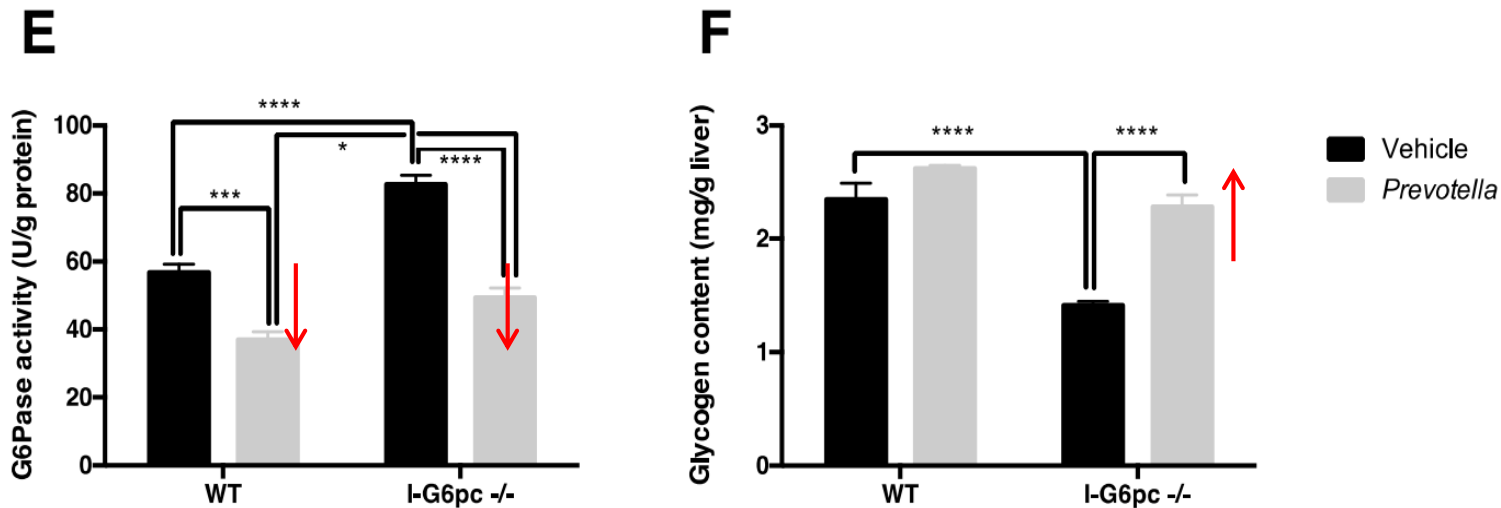




P.Copri 的存在提高了葡萄糖耐量（图S3A和S3B）。

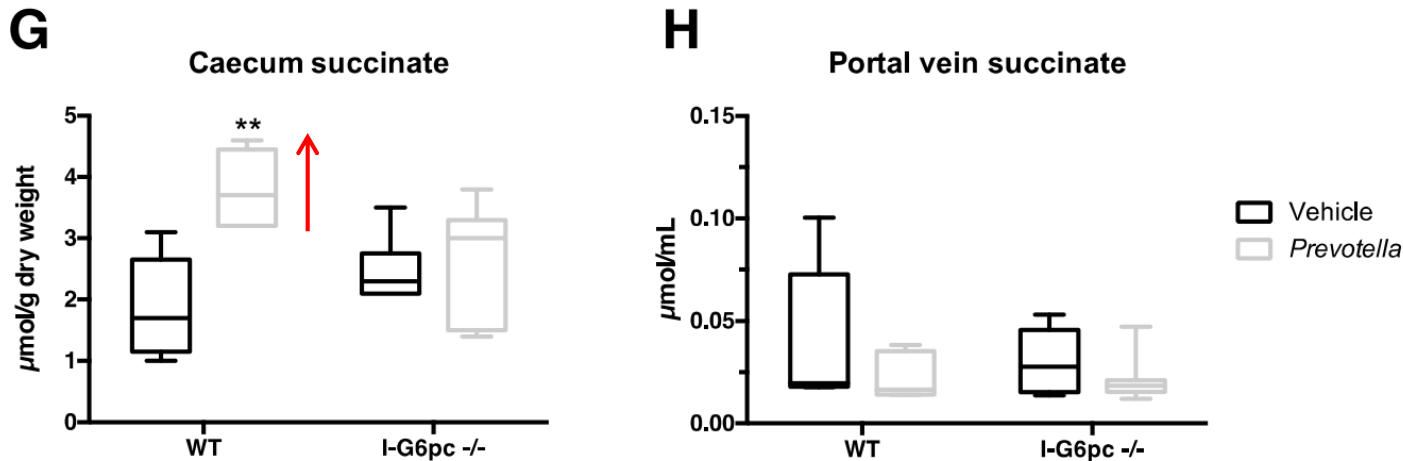


*P.copri*的存在并不显著影响胰岛素分泌（图S3C和S3D）。



*P.copri*的存在降低了肝 G6Pase 活性（图S3E）；

提高了肝糖原含量（图S3F）。



*P.copri*的存在增加了WT小鼠盲肠琥珀酸（图S3G），

但未增加门静脉琥珀酸（S3H）

在 *I-G6pc*^{-/-}小鼠中未观察到该变化（图S3G）；

划重点

Key points

This is a subtitle for your presentation

上述结果表明，普氏菌产生的琥珀酸可以作为IGN的底物，但普氏菌还具有额外的不依赖于琥珀酸的作用，进而改善葡萄糖代谢。



Mark J. Smith

CEO & Founder



结果和讨论



Results and discussion

一站式服务流程

This is a subtitle for your presentation



TOPIC HEADER HERE

膳食干预，特别是通过补充可溶性纤维，对调节肠道微生物群和改善宿主生理有效。



TOPIC HEADER HERE

肠道微生物群使盲肠中
产生了大量琥珀酸盐。





TOPIC HEADER HERE

通过使用 *I-G6pc*^{-/-} 小鼠，证实了来自琥珀酸的改善的葡萄糖代谢只能在IGN存在下发生。同时，抑制肝葡萄糖的产生，改善机体糖代谢稳态。



*P. copri*定殖实验，证实了补充产生琥珀酸的益生菌如*P. copri*可以通过增加琥珀酸的产生，抑制肝葡萄糖的产生。

但普氏菌还具有额外的不依赖于琥珀酸的作用，可以改善葡萄糖代谢。





总结和思考 ▶

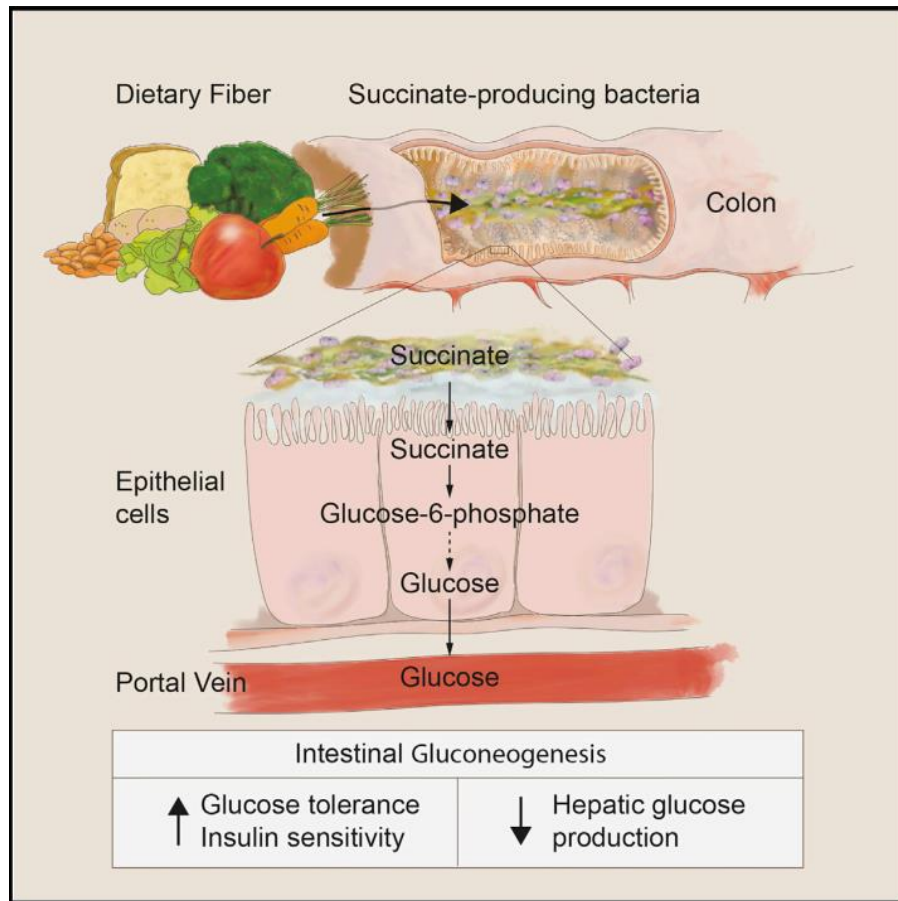
Summary and thinking

总结和思考

Summary and thinking



- 微生物群响应膳食纤维产生大量的琥珀酸盐
- 琥珀酸盐通过用作葡萄糖前体来激活肠道糖异生
- 补充琥珀酸有助于改善血浆葡萄糖和体重
- 琥珀酸盐是一种微生物产品，具有以前未曾预料到的代谢益处



- 尽管普遍接受的教条是中间代谢物不太可能发挥调节作用，



A

B



- 但本文在此解读了以前未预料到的微生物群衍生代谢物：琥珀酸的有益效果。

- 琥珀酸充当IGN的底物，并且抑制肝葡萄糖输出，显著改善血糖和能量代谢。



A

B



- 肝脏葡萄糖释放的增加被认为是胰岛素抵抗和2型糖尿病的致病因素，而其抑制可预防肥胖和糖尿病。

本文确认了，微生物响应益生元饮食产生的代谢物发挥代谢益处的过程中，IGN是必不可少的，从而提供了关于微生物群功能如何影响宿主代谢的机制见解。



A

B

PRESENT



■ 这进一步强调了可以靶向治疗和/或预防葡萄糖代谢受损的机制，为未来饮食和/或益生菌干预的创新方法铺平了道路，以治疗诸如肥胖和糖尿病的代谢疾病。

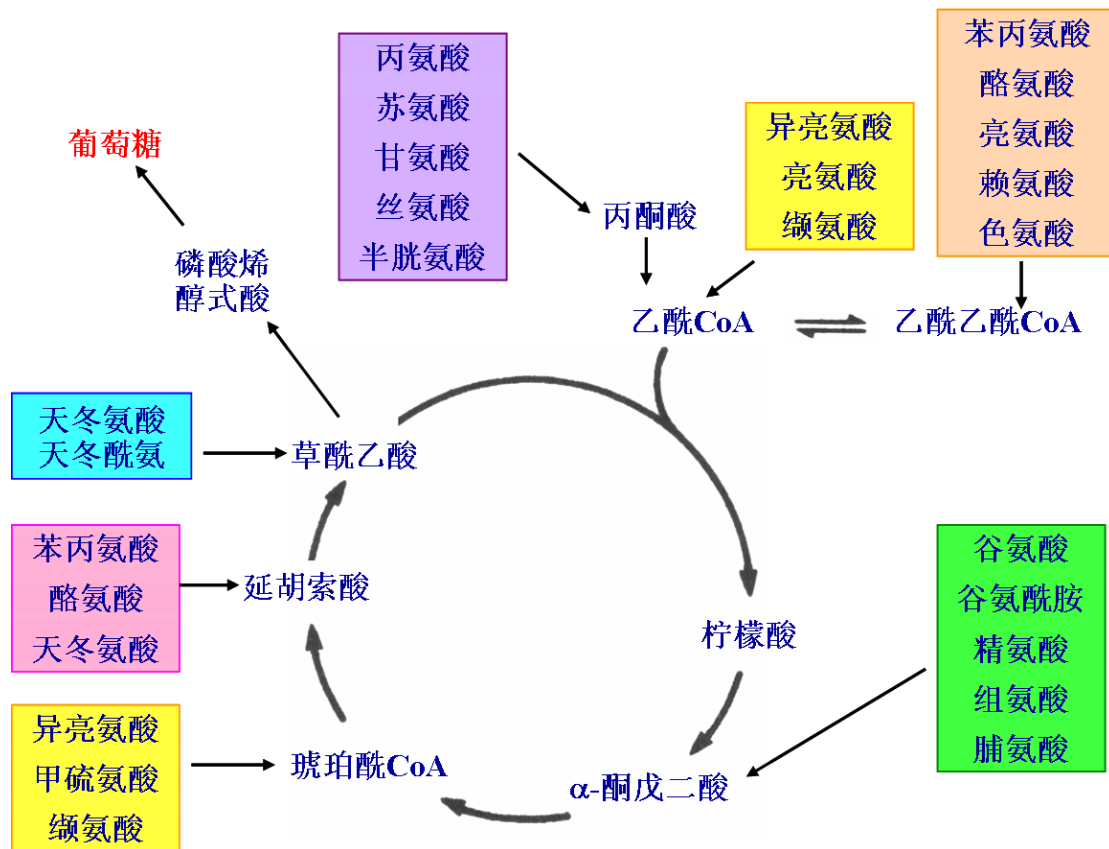


YOURLOGO

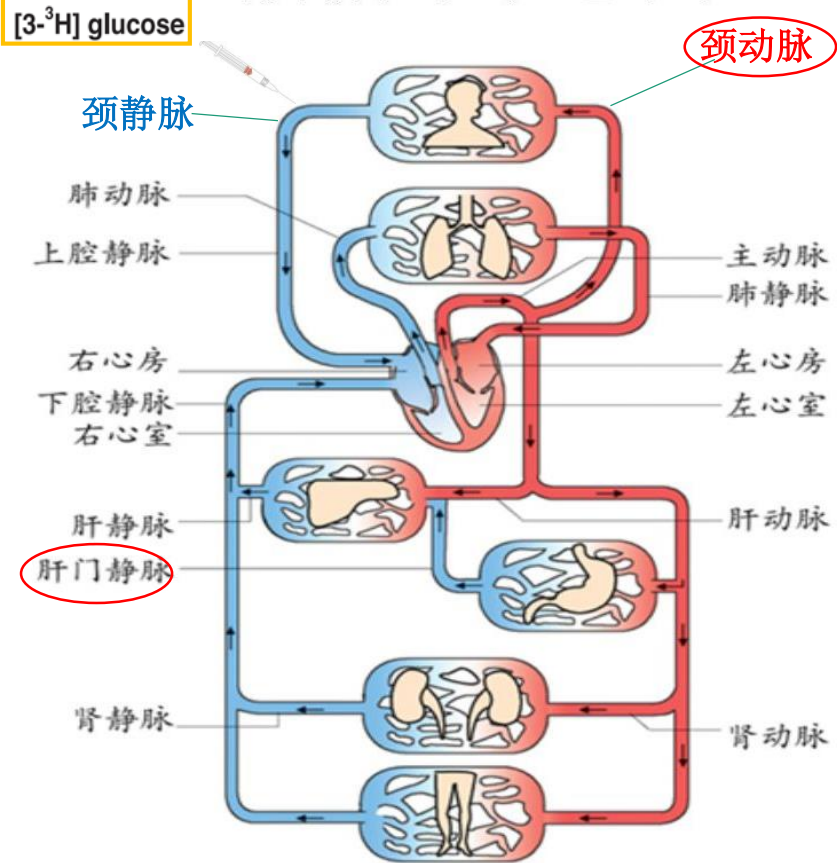
感谢各位观看

研究背景

Research Background

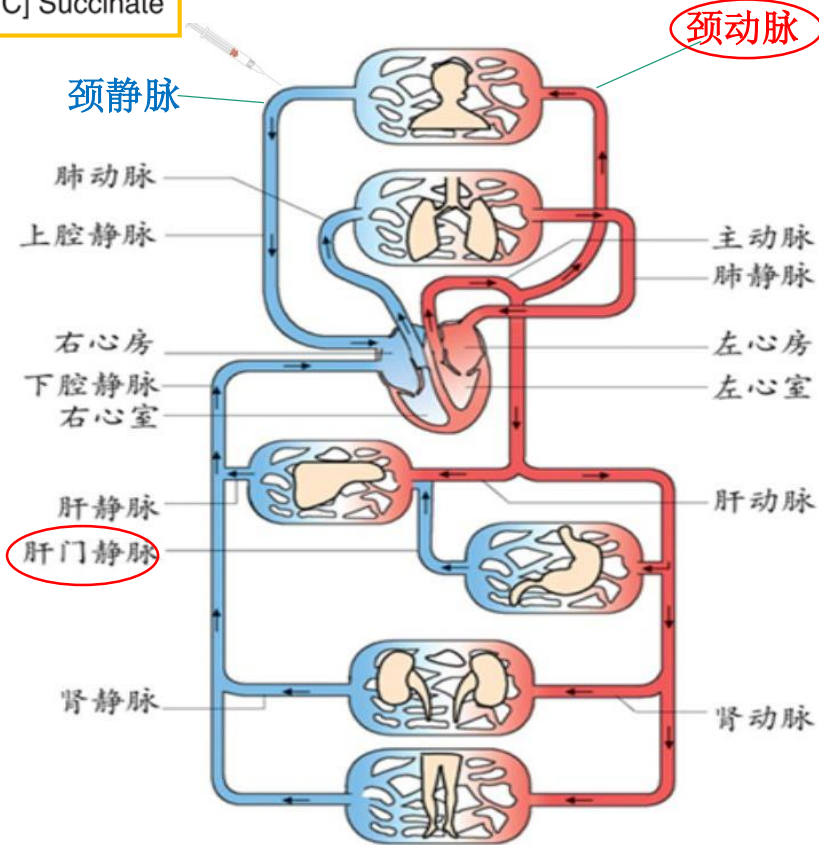


血液循环示意图



血液循环示意图

[U-¹⁴C] Succinate



$$(FX) = \frac{([3\text{-}^3\text{H}]\text{glucose SA}_{\text{artery}} \times \text{glucose concentration}_{\text{artery}}) - ([^3\text{H}]\text{glucose SA}_{\text{vein}} \times \text{glucose concentration}_{\text{vein}})}{([^3\text{H}]\text{glucose SA}_{\text{artery}} \times \text{glucose concentration}_{\text{artery}})}$$

$$\text{小肠葡萄糖百分数}(FX) = \frac{([3\text{-}^3\text{H}]\text{葡萄糖 SA}_{\text{动脉}} \times \text{葡萄糖浓度}_{\text{动脉}}) - ([^3\text{H}]\text{葡萄糖 SA}_{\text{静脉}} \times \text{葡萄糖浓度}_{\text{静脉}})}{([3\text{-}^3\text{H}]\text{葡萄糖 SA}_{\text{动脉}} \times \text{葡萄糖 SA}_{\text{动脉}})}$$

$$\text{肠道葡萄糖摄取 (IGU)} = \text{IBF (肠道血流)} \times [3\text{-}^3\text{H}]\text{葡萄糖 SA}_{\text{动脉}} \times FX$$

$$\text{肠道葡萄糖平衡 (IGB)} = \text{IBF} \times (\text{葡萄糖浓度}_{\text{动脉}} - \text{葡萄糖 SA}_{\text{静脉}})$$

$$\text{肠道葡萄糖释放 (IGR)} = \text{IGU} - \text{IGB}$$

$$\text{总内源葡萄糖释放 (EGP)} = [([3\text{-}^3\text{H}]\text{葡萄糖 输注速率} \times \text{葡萄糖浓度}_{\text{动脉}}]$$

$$\text{小肠糖异生流量(IGP)} = \text{IBF} \times \frac{([3\text{-}^3\text{H}]\text{葡萄糖 SA}_{\text{动脉}} \times \text{葡萄糖浓度}_{\text{动脉}}) - [(1-FX) \times [^3\text{H}]\text{葡萄糖 SA}_{\text{静脉}} \times \text{葡萄糖浓度}_{\text{静脉}}]}{[1.2 \times \text{葡萄糖 SA}_{\text{静脉}}]}$$