生物物理所等揭示肠道共生菌调控胰岛beta细胞胰岛素的分泌 促进血糖平衡的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/5556.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！

生物物理所等揭示肠道共生菌调控胰岛beta细胞胰岛素的分泌 促进血糖平衡的分子机制。数以百亿计的微生物与宿主构成共生关系，越来越多的证据表明肠道微生物在帮助宿主对食物的消化吸收之外的其它生理活动中也发挥了重要作用，解析肠道微生物与宿主各器官间的互作关系有助于在分子水平理解肠道菌与宿主在长期的共进化过程中演化出的共生机制。

参与代谢调控是肠道菌影响宿主机体健康的重要方面。一方面肠道菌通过其强大的代谢能力以降解肠道中复杂多糖与宿主实现互利互惠，另一方面，肠道菌的定植与胰岛素抵抗密切相关。因此，肠道菌的定植势必增加机体对胰岛素的需求。已有研究发现了肠道菌来源的短链脂肪酸通过激活迷走神经促进胰岛素分泌。而胰岛细胞能否直接感知肠道菌来源的信号而调控胰岛素的分泌目前尚无报道。

6月14日，中国科学院生物物理研究所刘志华课题组与中山大学附属第一医院魏泓课题组在Cell Research上合作发表文章Intestinal Lysozyme Liberates Nod1 Ligands From Microbes to Direct Insulin Trafficking in Pancreatic Beta Cells，该工作入选2019年Cell Research 第七期封面论文。

在该研究中，研究人员发现胰岛beta细胞通过表达胞内细菌肽聚糖受体Nod1来感知肠道菌的配体信号，以协助胰岛素囊泡的顺势转运，促进胰岛素的分泌。同时发现肠道菌的存在影响着胰岛素分泌囊泡在胰岛beta细胞中的分布。在SPF小鼠胰岛beta细胞中，胰岛素弥散分布于整个细胞质，而在失去肠道菌刺激的无菌小鼠(Germ-Free，GF)中胰岛素聚集于近核区，与胰岛素前体共定位。该现象说明肠道菌信号对于胰岛素囊泡的成熟与分泌至关重要。为了进一步解析胰岛beta细胞响应肠道菌信号的分子机制，研究人员对GF小鼠回补了不同肠道菌配体，发现只有激活模式识别受体Nod1的肠道菌肽聚糖组分能够促进胰岛素囊泡向近质膜区的转运。研究者发现，胰岛beta细胞中高表达胞质肽聚糖受体Nod1，当在胰岛beta细胞中特异性敲除Nod1，SPF小鼠可产生与GF小鼠类似的胰岛素转运、分泌障碍，并明显降低了小鼠的糖耐受能力，加剧了高脂饮食诱导的高血糖。

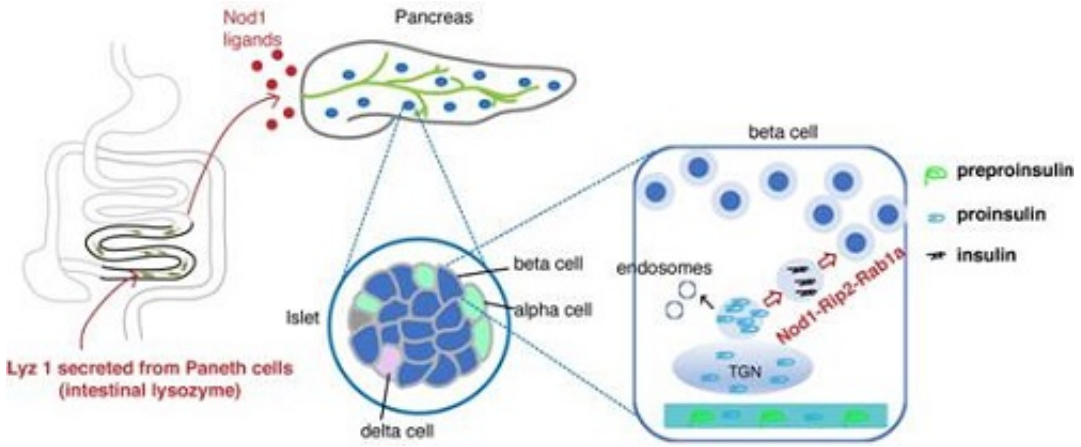
对Nod1促进胰岛素囊泡转运的机制进行深入解析时发现，胰岛beta细胞受肠道菌来源配体直接调控。在Nod1配体刺激下，胰岛beta细胞Nod1转位于胰岛素分泌囊泡表面，招募下游的接头蛋白Rip2及内膜转运关键小GTPase Rab1a至囊泡表面，促进胰岛素分泌囊泡的成熟与顺势转运。有意思的是，该研究发现了肠道溶菌酶是水解肠道菌细胞壁产生Nod1配体的关键蛋白。溶菌酶的缺失导致小鼠血液中Nod1配体含量显著下降，Nod1-Rip2-Rab1a不能定位于胰岛素囊泡，进而阻碍胰岛素分泌。也就是说，肠道菌调控胰岛素分泌的过程依赖于小肠潘氏细胞溶菌酶的释放，而溶菌

酶的敲除切断了肠道菌-胰岛之间信号传递。

该研究工作表明，在常规SPF小鼠中，由肠道来源的nod1配体已经在不断地帮助小鼠分泌胰岛素，维持血糖平衡。缺乏Nod1配体IE-DAP的GF小鼠，及Nod1-Rip2敲除小鼠中，胰岛素分泌均出现障碍。给外周缺乏Nod1配体的溶菌酶敲除小鼠回补IE-DAP可有效而直接地恢复胰岛响应血糖变化分泌胰岛素能力。说明了细菌配体与胰岛beta细胞中Nod1受体，对于胰岛细胞正常响应血糖变化，维持糖耐受，改善高脂饮食造成的高血糖至关重要。

该研究工作发现了肠道菌-溶菌酶-胰岛轴参与机体代谢的新功能及分子机制，提示肠道溶菌酶产生的肠道菌衍生物分子在机体生理活动中发挥重要作用。此外，该研究成果不仅揭示了肠道菌通过影响内膜系统的转运参与代谢的这一更广泛的分子机制，更暗示了肠道溶菌酶在肠道菌与机体互作间的桥梁作用，为肠道菌调控肠外组织生理活动的研究提供了新思路。

以上工作由生物物理所感染与免疫重点实验室研究员刘志华和中山大学附属第一医院研究员魏泓为共同通讯作者，生物物理所感染与免疫重点实验室副研究员张勤、助理研究员潘莹和第三军医大学基础医学院博士曾本华为共同第一作者。该研究经费支持主要来自科技部、国家自然科学基金委和中科院。该研究得到生物物理所感染与免疫重点实验室荧光成像平台、第三军医大学实验动物平台、清华大学动物实验平台、质谱分析平台等的大力支持。



机制示意图：在肠道菌-溶菌酶-胰岛轴中，肠道潘氏细胞分泌的溶菌酶(Lyz1)切割肠道共生菌细胞壁，产生Nod1配体。Nod1配体可通过血液循环转移至胰岛，激活胰岛beta细胞中Nod1。激活的Nod1与其下游的接头蛋白Rip2定位于胰岛素致密核心囊泡，招募Rab1a，促进分泌囊泡的成熟与转运。



期刊封面

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转发