

DOI:10.3969/j.issn.1003-5060.2026.03.012

脂肪体特异敲低 *Catsup* 通过调控细胞内锌水平影响肠道发育

陈颖, 肖桂然, 高佳佳

(合肥工业大学 食品与生物工程学院, 安徽 合肥 230601)

摘要: 锌是人体必需的微量营养素之一, 参与人体生长和器官发育中的多数生理过程。研究发现生物体的不同器官之间存在通讯联系, 但具体机制尚不清楚。文章以哺乳动物锌转运蛋白 ZIP7 的果蝇同源物 *Catsup* 为切入点, 发现在脂肪体(相当于哺乳动物肝脏)特异性敲低 *Catsup* 会导致果蝇中肠变短、表面积减少等肠道发育异常问题; 通过膳食手段和遗传手段调控锌水平可以挽救脂肪体 *Catsup* 敲低导致的上述肠道异常表型。研究结果表明, 脂肪体内 *Catsup* 表达调控的锌稳态对于肠道发育是必须的, 并为进一步探究不同器官之间联系的生理机制提供了理论依据。

关键词: 果蝇; 锌; *Catsup*; 脂肪体; 肠道

中图分类号: Q74; Q344

文献标志码: A

文章编号: 1003-5060(2026)03-0360-05

Fat body-specific knockdown of *Catsup* affects intestinal development by regulating intracellular zinc level

CHEN Ying, XIAO Guiran, GAO Jijia

(School of Food and Biological Engineering, Hefei University of Technology, Hefei 230601, China)

Abstract: Zinc is one of the essential micronutrients of human body, and it is involved in many physiological processes of human growth and organ development. Studies have found that there are communication links between different organs of organisms, but the specific mechanism is not clear. Based on *Catsup*, a homolog of mammalian zinc transporter ZIP7 in *Drosophila melanogaster*, it was found that specific knockdown of *Catsup* in the fat body (equivalent to mammalian liver) resulted in intestinal abnormalities, including midgut shortening and surface area reduction. Dietary and genetic regulation of zinc levels can rescue the above intestinal abnormal phenotypes caused by *Catsup* knockdown in fat body. These results suggest that zinc homeostasis regulated by *Catsup* expression in fat body is essential for intestinal development, and provide a theoretical basis for further exploring the physiological mechanism of the links between different organs.

Key words: *Drosophila*; zinc; *Catsup*; fat body; intestines

锌是人体维持功能的必需微量元素之一, 是体内 RNA 聚合酶、碱性磷酸酶等多种酶的组成成分或激活剂, 参与多种代谢的过程, 如蛋白质、糖等许多营养物质的重要代谢过程^[1], 对免疫调

节、抗氧化、生长发育也起着至关重要的作用^[1-3]。锌在体内没有特殊的储存机制, 因此锌在小肠被吸收, 靠粪便、皮肤等多种途径排出以调节体内锌水平。

收稿日期: 2024-03-06; 修回日期: 2024-04-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(32170576)

作者简介: 陈颖(1999—), 女, 安徽凤台人, 合肥工业大学硕士生;

肖桂然(1988—), 女, 山东邹城人, 博士, 合肥工业大学教授, 博士生导师, 通信作者, E-mail: xiaoguiran.101@163.com.

有研究报道,成年果蝇的肠道与血管样气管系统之间存在交流,损伤的肠道细胞内产生活性氧激活果蝇气管内的信号,该信号促使损伤后的肠道可逆性重塑,促进肠道的再生^[4]。在调节肠道稳态和肠道功能方面,肠道菌群发挥至关重要的作用,肠道菌群可以通过肠-脑轴(肠道与大脑之间进行双向交流的神经体液网络)与大脑进行交流^[5],肠道与大脑之间的神经体液网络可能是通过某种神经肽或神经递质来完成响应的^[6-8]。有研究证明肠道菌群失调可导致中枢神经系统疾病^[9]。生物体是一个复杂且综合的对话交流机制,各个器官间的对话交流机制对于维持各个器官甚至整个生物体健康至关重要,各器官间的交流也为疾病的救治提供思路,但关于锌介导不同器官之间交流的研究并不多。

果蝇在研究发育、行为及遗传等生物学方面具有重要意义,作为四大经典模式生物之一,果蝇生命力顽强、繁殖快,对生活环境要求不严格,培养基和培养设备等相对简单,有利于人工培养。在室温条件下,果蝇 10 d 左右就可以繁殖一代,且子代数量多,可获得大量实验样本。果蝇只有 4 对染色体,其中 1 对是性染色体,易于遗传操作。目前研究果蝇的技术非常成熟,有很多突变体可以利用,且突变体都会有对应的可观察性状,利于操作果蝇目的基因^[10]。

果蝇脂肪体在经历变态发育过程中发生显著的重塑过程,幼虫脂肪体会解离成单个脂肪体细胞,再重组为成虫脂肪体^[11]。果蝇脂肪体全身分布广泛,相当于肝脏与脂肪细胞的结合体,对能量储存和利用以及生物合成和代谢活动至关重要,同时整合和协同各种激素和营养信号,从而在整体水平上调控果蝇的生长发育^[11]。

成年果蝇肠道分为前肠、中肠、后肠^[12]。前肠主要起进食作用,中肠消化和吸收营养成分,后肠起吸收水分作用。果蝇中肠与哺乳动物消化系统在遗传、发育、结构功能上具有相似性,因此成年果蝇的中肠被大量应用于人类癌症、肠道相关疾病的研究^[13]。

Catsup 基因是哺乳动物 *ZIP7* 基因的同源物,属于 *ZIP* 家族的锌转运蛋白,定位于高尔基体,负责将高尔基体中的锌运至细胞质^[14]。敲低 *Catsup* 会影响到蛋白的分泌,在内质网高尔基体非正常堆积,产生内质网应激反应和进一步的细胞凋亡^[15]。卵巢敲低 *Catsup* 会影响生殖障碍,并对卵巢干细胞产生影响^[16]。目前,关于在脂肪

体敲低 *Catsup* 如何影响肠道发育机制的研究很少。因此,本研究发现在果蝇脂肪体敲低 *Catsup* 会影响肠道发育,为进一步探索相关的生理机制奠定了基础。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 果蝇品系

本实验所用果蝇品系见表 1 所列。果蝇饲养于 25 ℃、60%湿度、12 h/12 h 白天与黑夜交替光照的培养箱中。

表 1 所用果蝇及来源

果蝇品系	基因说明	来源
ω 1118	对照果蝇	VDRC # 60000
<i>Catsup</i> RNAi	UAS	VDRC # 100095
<i>dZnT7</i> RNAi	UAS	VDRC # 107388
Cg-Gal4	脂肪体特异表达	BDSC # 7011
<i>Catsup</i> RNAi; <i>dZnT7</i> RNAi	UAS	重组果蝇

1.1.2 果蝇标准玉米培养基

果蝇标准玉米培养基的配方如下:玉米粉 100.0 g,大豆粉 10.0 g,红糖 40.0 g,酵母 25.0 g,白糖 14.5 g,琼脂 8.0 g,水 1 000.0 g。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 实验仪器

实验所用仪器如下:SZ660 体视显微镜(重庆奥特光学仪器有限公司);HWS 型恒温恒湿培养箱(宁波江南仪器厂);CO₂ 储气罐(合肥宁特气体经营有限公司);标准级显微镜载玻片、显微镜盖玻片(南通美韦德生命科学有限公司);Nikon 数码相机、Ti2 荧光显微镜(尼康仪器(上海)有限公司)。

1.2.2 实验试剂

实验所用试剂如下:甘油(国药集团化学试剂有限公司);PBS 缓冲液(生工生物工程(上海)股份有限公司);鸡冠花红(上海伊卡生物技术有限公司);ZnCl₂(广州赛国生物科技有限公司);重金属螯合剂 N,N,N',N'-四(2-吡啶基甲基)乙二胺(TPEN)(上海皓元生物医药科技公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 中肠长度的测定

在 25 ℃、60%相对湿度条件下,将 Cg 处女蝇与 *Catsup* RNAi 雄蝇杂交,获得子一代果蝇,收集 1 d 内羽化的雌蝇,饲养 3 d 后解剖果蝇。将果蝇用 CO₂ 迷晕,用镊子在解剖盘中去除头部,

放入已配制好的 $1 \times \text{PBS}$ 中,将镊子从腹部伸进去,另一镊子慢慢的剥开,当腹部肠道全部露出,从尾部掐除,即解剖出完整肠道。把肠道组织放在滴有甘油的载玻片中,放入倒置荧光显微镜下观察、拍摄。利用 ImageJ 软件统计中肠长度。

1.3.2 中肠面积的测定

将 *Cg* 处女蝇与 *Catsup* RNAi 雄蝇杂交,获得子一代的果蝇,收集 1 d 内羽化的雌蝇,饲养 3 d 后解剖果蝇。解剖出的肠道放在载玻片下,用荧光显微镜观察、拍摄。利用 ImageJ 软件处理数据,即可得各组果蝇中肠的面积。

1.3.3 果蝇肠道吸收功能的检测

为了了解脂肪体敲低 *Catsup* 对肠道吸收的影响,使用果蝇培养基添加鸡冠花红 (0.02 g/L) 饲养果蝇,观察果蝇肠道的颜色。将亲本果蝇放在鸡冠花红的培养基中杂交,待长至三龄幼虫时期,在 $1 \times \text{PBS}$ 中解剖幼虫果蝇,观察肠道颜色。肠道组织使用倒置显微镜观察、拍摄。

1.3.4 加减锌食物的配制

待到标准玉米培养基冷却未凝固时,与防腐剂按顺序加入,搅拌均匀,培养基中添加终浓度 2 mmol/L 氯化锌 (ZnCl_2) 或浓度 $25 \mu\text{mol/L}$ 的 TPEN。

1.3.5 数据统计与分析

显著性水平中: NS 表示无显著性差异; * 表示 $P < 0.05$; ** 表示 $P < 0.01$; *** 表示 $P < 0.001$ 。

2 结果与分析

2.1 脂肪体内敲低 *Catsup* 对肠道发育的影响

肠道形态学是能够直观反映肠道发育的指标之一。由于 *Catsup* 是锌转运蛋白,而锌在小肠被转运吸收,为了研究敲低 *Catsup* 对肠道的影 响,本文利用 UAS-Gal4 系统在脂肪体敲低 *Catsup* (*Catsup* RNAi)^[11],并统计了果蝇肠道中肠长度和表面积,结果如图 1 所示,可以看出,与正常的果蝇相比,脂肪体敲低 *Catsup* 的果蝇中肠长度缩短了 20%。

Catsup 表达下调对肠道表面积的影响如图 2 所示。

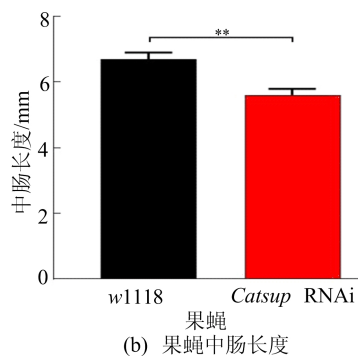
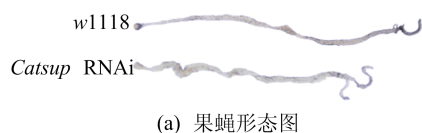


图 1 *Catsup* 表达下调对肠道长度的影响

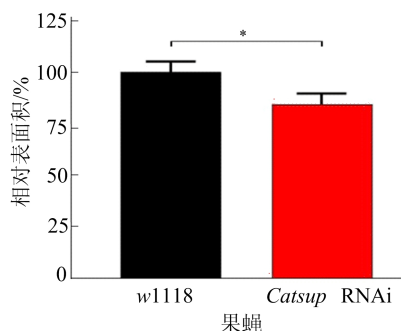


图 2 *Catsup* 表达下调对肠道表面积的影响

从图 2 可以看出,果蝇中肠的表面积也显著减小,与对照 *w1118* 相比,下降了 15.6% 左右。该结果表明脂肪体特异性敲低 *Catsup* 基因影响了果蝇肠道发育。

2.2 脂肪体 *Catsup* 敲低对肠道吸收功能的影响

鸡冠花红是一种不影响果蝇正常生理功能的着色剂,可随机体吸收代谢和排出体外。为了检测果蝇吸收功能是否受脂肪体敲低 *Catsup* 的影响,在果蝇喂养鸡冠花红的期间,观察果蝇肠道的颜色,结果如图 3 所示,可以看出,对照 *w1118* 和 *Catsup* RNAi 的肠道内均存在鸡冠花红,表明肠道的吸收功能没有受到影响。

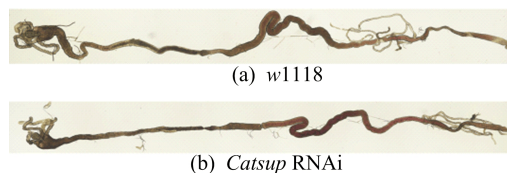


图 3 *Catsup* 表达下调对肠道吸收功能的影响

2.3 膳食加锌挽救 *Catsup* 敲低导致的肠道异常

本课题组前期实验表明,*Catsup* 蛋白属于 ZIP 家族的锌转运蛋白,主要负责将高尔基体内锌转运至细胞质内^[11],*Catsup* 敲低会导致细胞质内缺锌、高尔基体内积锌^[17]。为了探究脂肪体特异性敲低 *Catsup* 导致的肠道发育障碍是否与

锌代谢相关,本文研究膳食中锌水平对果蝇肠道的影响,结果如图4所示。

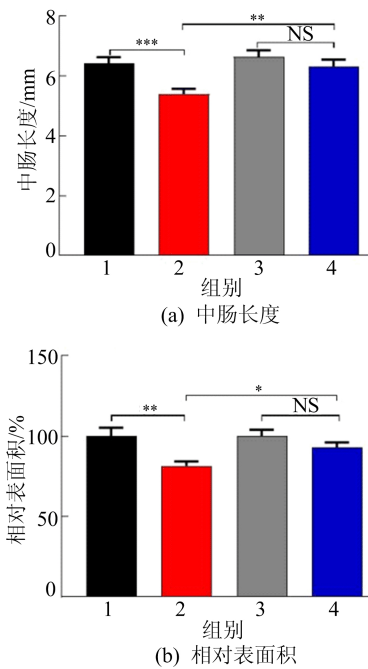


图4 膳食加锌对肠道的影响

图4中:组别1为正常食物对照组(NF ω 1118);组别2为正常食物实验组(NF *Catsup* RNAi);组别3为膳食加锌对照组(2 mmol/L $ZnCl_2$ ω 1118);组别4为膳食加锌实验组(2 mmol/L $ZnCl_2$ *Catsup* RNAi)。

从图4可以看出,膳食加锌实验组的中肠长度比正常食物实验组的长,并且 *Catsup* RNAi 导致的中肠表面积降低在膳食加锌实验组中也有部分改善,说明在膳食中加锌能够在一定程度挽救脂肪体敲低 *Catsup* 导致的果蝇中肠变短和表面积减少。

膳食减锌对肠道的影响如图5所示。图5中:组别1、组别2同图4;组别3为减锌对照组(25 μ mol/L TPEN ω 1118);组别4为膳食减锌实验组(25 μ mol/L TPEN *Catsup* RNAi)。

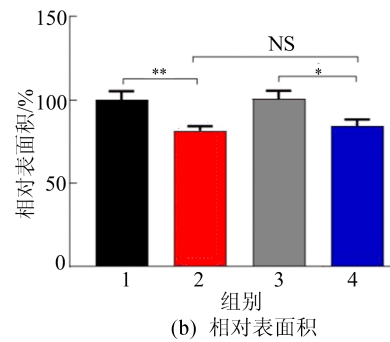
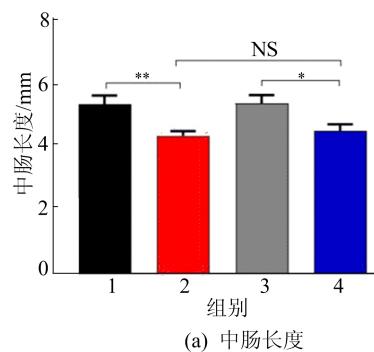


图5 膳食减锌对肠道的影响

从图5可以看出,与正常食物实验组相比,膳食减锌实验组的中肠长度、表面积均没有显著性差异。结果表明,在脂肪体中敲低 *Catsup* 引起的肠道发育缺陷与细胞质内缺锌相关。

2.4 遗传手段改变锌水平对肠道发育的影响

为了进一步证实脂肪体特异性敲低 *Catsup* 导致的肠道发育缺陷与细胞质内锌稳态失衡相关,本文利用遗传重组技术调控细胞内锌水平对肠道的影响。*dZnT7* 蛋白定位于高尔基体上,与 *Catsup* 功能相反,负责将锌从细胞质运往高尔基体内。本研究利用遗传重组技术使得 *Catsup* RNAi 和 *dZnT7* RNAi 共表达,并分析其对果蝇肠道中肠长度、相对表面积的影响,结果如图6所示。

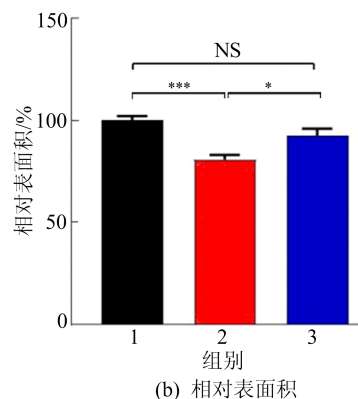
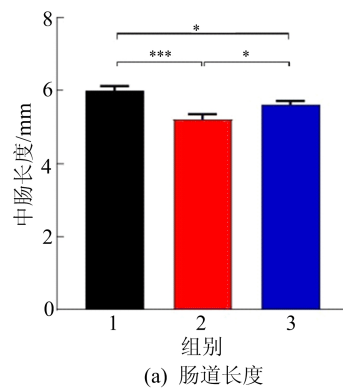


图6 遗传手段改变锌水平对肠道的影响

图 6 中:组别 1 为对照组($w1118$);组别 2 为实验组(*Catsup* RNAi);组别 3 为遗传重组实验组(*Catsup* RNAi;*dZnT7* RNAi)。由图 6 可知,遗传重组实验组的中肠长度和表面积比实验组均有明显增长,说明 *dZnT7* RNAi 可以部分挽救 *Catsup* RNAi 导致的肠道中肠变短、表面积变小的问题。结果表明,脂肪体敲低 *Catsup* 是通过影响细胞质内锌水平导致果蝇的肠道发育缺陷。

3 结 论

Catsup 基因是哺乳动物 ZIP7 的同源物,编码 ZIP 家族的锌转运蛋白,具有调控细胞内锌稳态的作用。研究发现,在脂肪体中特异性敲低 *Catsup* 会导致中肠长度变短、表面积减少等肠道发育异常问题。膳食中增加锌可以挽救脂肪体特异性敲低 *Catsup* 导致的肠道发育缺陷;利用遗传重组技术共表达 *Catsup* RNAi 和 *dZnT7* RNAi,也可以挽救肠道形态异常表型。结果表明,脂肪体特异性敲低 *Catsup* 是通过引起细胞质内锌稳态失衡,进而导致肠道形态缺陷。

本研究发现 *Catsup* 基因通过调控脂肪体内锌水平影响肠道正常发育,研究结果阐述了不同器官脂肪体与肠道之间的联系,也为机体内锌紊乱可能导致的肠道问题诊断和治疗提供理论依据。文献[18]研究发现,锌能够影响胃肠道内菌群活性影响肠道发育,但是目前对于脂肪体特异的基因敲低影响肠道健康的机制还需深入研究。

[参 考 文 献]

- [1] 俞成浩,郭志强,雷岷,等. 锌对畜禽生产性能、血清生化指标和肠道发育影响的研究进展[J]. 饲料研究,2021,44(1): 124-127.
- [2] MARET W, SANDSTEAD H H. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation[J]. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology; Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS), 2006, 20(1): 3-18.
- [3] SKRAJNOWSKA D, BOBROWSKA-KORCZAK B J N. Role of zinc in immune system and anti-cancer defense mechanisms[J]. Nutrients, 2019, 11(10): 2273.
- [4] PEROCHON J, YU Y, AUGHEY G N, et al. Dynamic adult tracheal plasticity drives stem cell adaptation to changes in intestinal homeostasis in *Drosophila*[J]. Nature Cell Biology, 2021, 23(5): 485-496.
- [5] 王姣姣,张瑞光 董晓荣. 肠道菌群与大脑功能相互联系的研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2018, 17(12): 1281-1286.
- [6] KIM B, KANAI M I, OH Y, et al. Response of the microbiome-gut-brain axis in *Drosophila* to amino acid deficit[J]. Nature, 2021, 593(7860): 570-574.
- [7] NAGAI H, KURATA S, YANO T. Immunoglobulin superfamily beat-Ib mediates intestinal regeneration induced by reactive oxygen species in *Drosophila*[J]. Genes to Cells: Devoted to Molecular & Cellular Mechanisms, 2020, 25(5): 343-349.
- [8] SCHRETTTER C E, VIELMETTER J, BARTOS I, et al. A gut microbial factor modulates locomotor behaviour in *Drosophila*[J]. Nature, 2018, 563(7731): 402-406.
- [9] STRANDWITZ P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota[J]. Brain Research, 2018, 1693(Pt B): 128-133.
- [10] XIAO G, ZHOU B. What can flies tell us about zinc homeostasis? [J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2016, 611: 134-141.
- [11] WEI T, JI X W, YU Q H, et al. Fear-of-intimacy-mediated zinc transport controls fat body cell dissociation through modulating Mmp activity in *Drosophila*[J]. Cell Death & Disease, 2021, 12(10): 874.
- [12] 刘强,金丽华. 果蝇肠道干细胞增殖与分化机制及其研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2015, 42(10): 911-919.
- [13] TANG R, QIN P, LIU X, et al. Intravital imaging strategy FlyVAB reveals the dependence of *Drosophila* enteroblast differentiation on the local physiology[J]. Communications Biology, 2021, 4(1): 1223.
- [14] EIDE D J. The SLC39 family of metal ion transporters[J]. Pflügers Archiv: European Journal of Physiology, 2004, 447(5): 796-800.
- [15] GROTH C, SASAMURA T, KHANNA M R, et al. Protein trafficking abnormalities in *Drosophila* tissues with impaired activity of the ZIP7 zinc transporter *Catsup*[J]. Development, 2013, 140(14): 3018-3027.
- [16] GAO J, GAO Y, XIAO G. The expression of *Catsup* in escort cells affects *Drosophila* ovarian stem cell niche establishment and germline stem cells self-renewal via Notch signaling[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2023, 641: 1-9.
- [17] XIAO G, ZHAO M, LIU Z, et al. Zinc antagonizes iron-regulation of tyrosine hydroxylase activity and dopamine production in *Drosophila melanogaster*[J]. BMC Biology, 2021, 19(1): 236.
- [18] 谢正军,刘国花,李云涛,等. 壳聚糖锌对断奶仔猪小肠组织学形态与功能的影响[J]. 中国畜牧杂志, 2012, 48(1): 32-37.

(责任编辑 闫杏丽)