

肝脏特异性 *LCMT1* 基因敲除对小鼠 糖脂代谢和学习记忆的影响

陈思宏¹, 唐婷婷¹, 蔡海青¹, 王新航², 王名鸿¹, 彭 阳¹, 张敏华¹,

韦美方¹, 朱聪睿¹, 张 静¹, 李晓莹¹, 陆彩玲¹, 唐 深², 李习艺¹

(1. 广西医科大学公共卫生学院, 南宁 530021; 2. 广西医科大学基础医学院, 南宁 530021)

摘要 目的:探讨肝脏特异性亮氨酸羧基甲基转移酶 1 (*LCMT1*) 基因敲除对小鼠糖脂代谢和学习记忆的影响及可能机制。**方法:**选取 8 周龄的雄性野生型 (WT) 小鼠和肝脏特异性 *LCMT1* 基因敲除 (L-*LCMT1*KO) 小鼠, 普食饲养至 16 周龄, 每组 10 只, 记录小鼠的饮食情况和体重变化。通过实时定量逆转录聚合酶链式反应 (RT-qPCR)、蛋白免疫印迹 (western blotting) 实验比较两组小鼠肝脏 *LCMT1* 基因和蛋白的表达情况; 收集小鼠肝脏组织, 苏木精-伊红染色 (HE 染色) 观察肝脏组织形态。在 16 周龄时用疲劳转棒实验和 Morris 水迷宫实验分析两组小鼠的运动能力和空间学习记忆能力。检测空腹血糖水平, 葡萄糖耐量实验观察糖代谢情况; 称量小鼠的皮下脂肪和内脏脂肪, 比较两组小鼠的脂肪重量; 全自动生化分析仪检测血清天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-c) 水平, 比较两组小鼠的血脂代谢情况; RT-qPCR 检测肝脏 *PPAR-α*、*SREBP-1c*、*Abca1*、*LDLR* 基因表达。**结果:**与 WT 小鼠相比, L-*LCMT1*KO 小鼠的饮水量、进食量、能量摄入及体重差异无统计学意义 ($P>0.05$)。L-*LCMT1*KO 小鼠肝脏 *LCMT1* 的 mRNA 和蛋白水平显著降低 ($P<0.05$)。肝脏 HE 染色和血清肝功能结果显示, 与 WT 小鼠相比, 肝脏 *LCMT1* 敲除对肝脏组织形态和血清 AST、ALT 水平无影响 ($P>0.05$), 不损害肝功能。行为学结果显示, 与 WT 小鼠相比, 肝脏 *LCMT1* 敲除不会引起小鼠运动 and 平衡能力的障碍 ($P>0.05$), 且可增强学习记忆能力 ($P<0.05$)。糖代谢结果显示, L-*LCMT1*KO 小鼠保持正常血糖水平和葡萄糖耐量 ($P>0.05$); 脂代谢结果显示, 与 WT 小鼠相比, L-*LCMT1*KO 小鼠皮下脂肪含量、内脏脂肪含量、TG 水平及 LDL-c 水平无变化 ($P>0.05$), 而 TC 水平和 HDL-c 水平升高 ($P<0.05$), TG/HDL-c 比值降低 ($P<0.05$), 脂肪生成因子 *SREBP-1c* 表达下降 ($P<0.05$)。**结论:**L-*LCMT1*KO 对小鼠的血糖调节和脂肪含量没有显著影响, 但可增强其学习记忆能力, 肝脏特异性 *LCMT1* 基因敲除可能通过上调 HDL-c 水平并下调肝脏 *SREBP-1c* 表达, 从而调控胆固醇代谢途径, 进而影响学习记忆能力。

关键词 肝; *LCMT1*; 基因敲除; 糖脂代谢; 学习记忆

中图分类号: R151 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2025)01-0023-08

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.01.004

Effects of liver-specific *LCMT1* gene knockout on glycolipid metabolism, learning and memory in mice

CHEN Sihong¹, TANG Tingting¹, CAI Haiqing¹, WANG Xinhang², WANG Minghong¹, PENG Yang¹, ZHANG Minhua¹, WEI Meifang¹, ZHU Congrui¹, ZHANG Jing¹, LI Xiaoying¹, LU Cailing¹, TANG Shen², LI Xiyi¹. (1. School of Public Health, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. School of Basic Medical Sciences, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of liver-specific leucine carboxyl methyltransferase 1 (*LCMT1*) gene knockout on glycolipid metabolism, learning and memory in mice and the possible mechanism. **Methods:** Eight-week-old male wild-type (WT) mice and mice with liver-specific *LCMT1* gene knockout (L-*LCMT1*KO) were selected and fed with a standard diet until they reached 16 weeks of age, with 10 mice in each group. The diet and weight changes of the mice were recorded. Reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No.82160612; No.82460638)

[通信作者] 李习艺, E-mail: xiyi.li2017@hotmail.com

[收稿日期] 2024-11-19

(RT-qPCR) and western blotting were used to compare the expression levels of the *LCMT1* gene and protein in the liver of the two groups of mice. The liver tissues from the mice were collected for hematoxylin-eosin (HE) staining to observe the histopathological changes in the liver. At 16 weeks of age, the motor ability and spatial learning and memory abilities of the two groups of mice were assessed using the fatigue rotating rod test and the Morris water maze test, respectively. Fasting blood glucose levels were detected, and a glucose tolerance test was performed to assess glucose metabolism. The subcutaneous and visceral fat of the mice were measured, and the fat weights between the two groups were compared. The serum levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) were measured using an automatic biochemical analyzer, and the lipid metabolism between the two groups of mice was compared. The expression of *PPAR- α* , *SREBP-1c*, *Abca1*, and *LDLR* genes in the liver was quantified using RT-qPCR. **Results:** There was no significant difference in water intake, food intake, energy intake, and body weight between the L-*LCMT1*KO mice and the WT mice ($P > 0.05$). The mRNA and protein levels of *LCMT1* in the liver of L-*LCMT1*KO mice were significantly decreased ($P < 0.05$). HE staining of the liver tissue and serum liver function tests showed that, compared with WT mice, the liver-specific *LCMT1* knockout had no effect on liver tissue morphology, serum AST and ALT levels ($P > 0.05$), and did not impair liver function. Behavioral tests indicated that, compared with WT mice, the liver-specific *LCMT1* knockout did not result in motor and balance disorders ($P > 0.05$) and could enhance their learning and memory abilities ($P < 0.05$). The results of glucose metabolism tests showed that the L-*LCMT1*KO mice maintained normal blood glucose levels and glucose tolerance ($P > 0.05$). The lipid metabolism results indicated that, compared with WT mice, L-*LCMT1*KO mice exhibited no changes in subcutaneous and visceral fat content, TG level, and LDL-c level ($P > 0.05$). However, the TC level and HDL-c level were increased ($P < 0.05$), the TG/HDL-c ratio was decreased ($P < 0.05$), and the expression of the lipogenic factor *SREBP-1c* was also decreased ($P < 0.05$). **Conclusion:** Liver-specific *LCMT1* gene knockout has no significant effect on blood glucose regulation and fat content in mice, but it can enhance their learning and memory abilities. This knockout may regulate cholesterol metabolism pathway by up-regulating HDL-c level and down-regulating liver *SREBP-1c* expression, thereby affecting learning and memory abilities.

Keywords liver; leucine carboxyl methyltransferase 1; gene knockout; glycolipid metabolism; learning and memory

亮氨酸羧基甲基转移酶 1 (leucine carboxyl methyltransferase 1, *LCMT1*) 是一种重要的蛋白质甲基转移酶, 它催化甲基从 S-腺苷蛋氨酸 (S-adenosylmethionine, SAM) 转移到蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A), 调节细胞分裂^[1-2]。PP2A 是丝氨酸/苏氨酸磷酸酶的主要成员, 其活性对肝脏功能、糖耐量和脂肪代谢至关重要, 而 *LCMT1* 是 PP2A 唯一甲基化酶^[3-6]。我们的前期研究发现, *LCMT1* 表达与肝糖调节和脂质沉积紧密相关^[4, 7]。由于全身性 *LCMT1* 敲除小鼠模型存在存活率低和造血受损的问题, 我们采用 Cre/LoxP 技术构建了肝脏特异性 *LCMT1* 敲除小鼠, 基因测序确认无脱靶, 且仅肝脏 *LCMT1* 表达下降, 利于研究肝脏

LCMT1 对糖脂代谢的影响^[8-9]。

糖脂代谢失调与多种疾病密切相关, 尤其是神经退行性疾病的影响日益受到关注^[10-11]。动物研究显示糖尿病患者认知能力较差与高血糖导致的神经元密度降低有关^[12]。人体研究也发现, 高血糖水平与海马体萎缩、脑灰质和白质减少及认知下降相关^[13]。胆固醇也对大脑和神经元至关重要, 可维持神经系统功能, 但高胆固醇导致神经炎症和神经元凋亡; 而降胆固醇药物可降低痴呆风险^[14-16]。本研究通过肝脏特异性 *LCMT1* 基因敲除 (L-*LCMT1*KO) 小鼠模型, 探讨 *LCMT1* 对糖脂代谢及学习记忆的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物 遗传背景为C57BL/6N的雄性野生型(WT)小鼠和雄性(L-LCMT1KO)小鼠,每组10只,8周龄时入组,饲养至16周龄。动物饲养在广西医科大学实验动物中心SPF级屏障系统中,光暗周期12 h,自由饮水和进食,环境温度20~26℃,相对湿度40%~70%。所有操作符合实验动物伦理学要求。

1.2 主要试剂及仪器 多聚甲醛固定液、TBST缓冲液(北京索莱宝科技有限公司);葡萄糖注射液(湖北科伦药业有限公司,货号:No.C230706J1);TRIzol(天根生化科技有限公司,货号:No.A0305A01);逆转录试剂、BCA法蛋白定量检测试剂盒(宝生物工程(大连)有限公司);SYBR Green Master(ROX)(Roche公司,货号:No.05256502);引物序列、PVDF膜(Thermo Fisher Scientific公司);Anti-Tubulin(上海碧云天生物技术有限公司,货号:No.AF2835);Anti-LCMT1(圣克鲁斯生物技术有限公司,货号:No.sc-81609)。血糖仪(Roche公司);Morris水迷宫(博之远生物科技发展有限公司);小鼠转棒仪(意大利Ugo Basile公司);高速冷冻离心机(德国艾本德股份公司);iBright凝胶成像系统(Thermo Fisher Scientific公司);电泳仪(伯乐生命医学产品有限公司);摇床(上海智城分析仪器制造有限公司);超纯水仪(美国密理博公司);超净工作台(苏州净化设备有限公司)。

1.3 记录小鼠的基本情况 记录两组小鼠的饮水、进食、总能量摄入和体重变化等。

1.4 腹腔注射葡萄糖耐量实验(IPGTT) 小鼠过夜禁食不禁水12 h,第2天进行IPGTT实验,首先检测小鼠空腹血糖,然后腹腔注射20%葡萄糖(100 μL/10 g),分别在注射后30 min、60 min、90 min和

120 min检测血糖值并记录。

1.5 疲劳转棒实验 进行转棒实验时,室内保持安静,室温控制在(22±1)℃。小鼠站在转棒上以4 r/min的转速适应10 s后,加速至40 r/min,持续时间为300 s,记录小鼠从转棒上掉落的时间,超过300 s仍未掉落的记为300 s,每只小鼠测3次,取平均值,每次测试间隔10 min。

1.6 Morris水迷宫实验 每天固定时间进行Morris水迷宫实验,水温控制在20~22℃。放置好隐匿平台后,记录小鼠在1 min内找到平台的时间,连续训练5 d。第6天撤去隐匿平台,进行空间探索实验,记录小鼠在目标象限的探索时间及平均泳速。

1.7 血清及组织样本收集 麻醉小鼠后摘眼球取血,静置后3 000 r/min离心15 min,收集血清样本冻存。取皮下脂肪和内脏脂肪称重后,放置-80℃冰箱备用。使用手术剪和镊子小心取出肝脏,经生理盐水冲洗后用滤纸吸干水分,剪取肝中叶同一部位的肝组织块,放入4%多聚甲醛组织固定液中固定,剩余肝组织剪成小块,放置-80℃冰箱备用。

1.8 肝脏苏木精-伊红染色(HE染色) 固定好的肝组织块用石蜡包埋、切片、染色,制作好的切片放置于显微镜下观察肝脏组织病理形态。

1.9 血清生化指标检测 采用全自动生化检测仪检测血清中天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)水平,委托广西医科大学第一附属医院检验科完成。

1.10 实时定量逆转录聚合酶链式反应(RT-qPCR)

按说明书提取肝脏RNA,经逆转录步骤后进行扩增,将条件设置为:95℃预变性1 min,95℃变性20 s,60℃退火、延伸1 min,共40个循环。PCR引物序列见表1。

表1 PCR引物序列

基因	上游引物(5'~3')	下游引物(5'~3')
<i>β-actin</i>	GTGACGTTGACATCCGTAAAGA	GCCGGACTCATCGTACTCC
<i>LCMT1</i>	TCCTCTCCCAAGTCCACACAGG	GGGCACGAAGGCTCATCATTC
<i>PPAR-α</i>	CACGAAGCCTACCTGAAG	GTGGAAGAATCGGACCTC
<i>SREBP-1c</i>	TGACCCGGCTATTCCGTGA	CTGGGCTGAGCAATACAGTTC
<i>Abca1</i>	GAGACCAACCAGGCAATCCA	AACTTCCTCGCATCCAATAGGT
<i>LDLR</i>	CCAATCGACTCACGGGTTC	ACAGTGTCGACTTCTCTAGGC

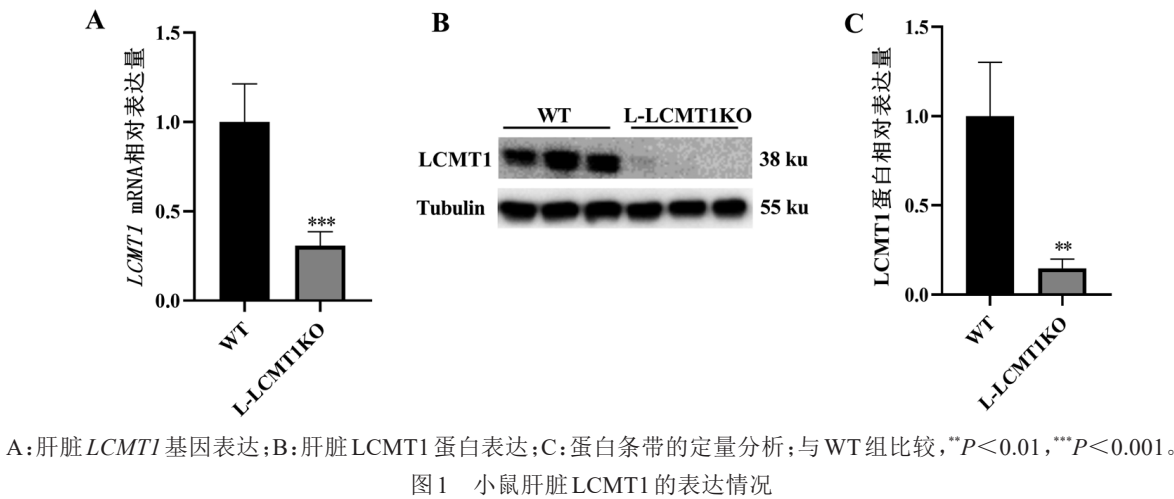
1.11 蛋白免疫印迹(western blotting)实验 先使用裂解液提取肝脏总蛋白,随后进行蛋白定量,加入上样缓冲液后,95 ℃煮沸 5 min 后分装存于-20 ℃冰箱中。采用10%的SDS-PAGE凝胶,按照每孔16 μg蛋白吸取上样量后进行电泳、转膜、封闭、孵育LCMT1一抗,然后用TBST清洗;再加入二抗孵育后,用TBST清洗。最后将化学发光剂A液和B液按1:1配置,向PVDF膜均匀加发光液后用iBright凝胶成像系统显影。

1.12 统计学方法 所有实验数据采用SPSS 26.0软件进行统计分析,统计图表均采用GraphPrism8软件制作。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,

比较两组间计量资料的差异使用*t*检验,体重变化数据和行为学的逃避潜伏期数据使用重复测量方差分析。以*P*<0.05为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 WT小鼠和L-LCMT1KO小鼠的肝脏LCMT1表达情况 与WT小鼠相比较,L-LCMT1KO小鼠的肝脏*LCMT1* mRNA水平显著降低(*P*<0.001),见图1A;L-LCMT1KO小鼠的肝脏LCMT1蛋白表达水平显著降低(*P*<0.01),见图1B、图1C。以上结果表明*LCMT1*基因敲除效率高,成功构建*LCMT1*基因敲除的小鼠模型。



2.2 WT小鼠和L-LCMT1KO小鼠的肝脏组织形态学和功能比较 肝脏HE染色结果显示,在整体形态上,两组小鼠肝组织结构完整,肝小叶规则;肝细胞索以小叶中央静脉为中心排列整齐,细胞质着色均匀,见图2。肝功能结果显示,与WT小鼠相比较,L-LCMT1KO小鼠的肝脏损伤指标AST、ALT差异无统计学意义(*P*>0.05),见表2。上述结果表明L-LCMT1KO小鼠的肝脏组织形态和肝功能正常,与WT小鼠无明显区别。

2.3 WT小鼠和L-LCMT1KO小鼠一般情况比较

两组小鼠的饮水量、进食量和能量摄入差异无统计学意义(*P*>0.05);体重随着时间的推移而增加,但两组小鼠间体重差异无统计学意义(*P*>0.05),见图3。上述结果表明*LCMT1*敲除对小鼠的一般情况无影响。

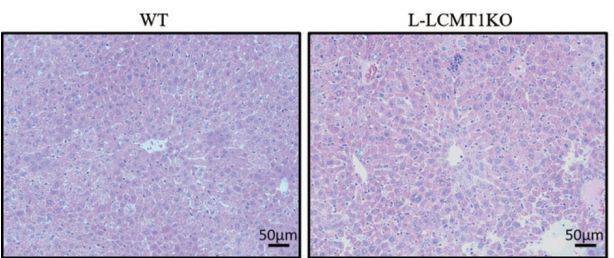
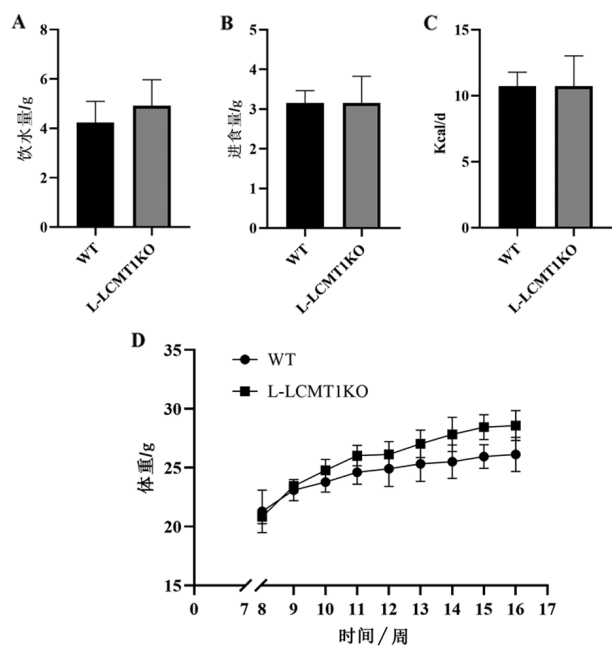


图2 小鼠的肝脏组织形态

表2 小鼠的血清AST、ALT水平比较

指标	$\bar{x} \pm s$	
	WT	L-LCMT1KO
AST/(U/L)	124.50±0.71	108.33±27.30
ALT/(U/L)	48.50±4.95	43.67±8.50
AST/ALT	2.23±0.67	2.53±0.70



A:每日饮水量;B:每日进食量;C:每日总摄入量;D:小鼠的体重变化。

图3 小鼠的一般情况

2.4 WT小鼠和L-LCMT1KO小鼠的疲劳转棒实验 WT小鼠和L-LCMT1KO小鼠在转棒上停留的时间相比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见图4。表明LCMT1敲除不会引起小鼠的运动和平衡能力障碍。

2.5 WT小鼠和L-LCMT1KO小鼠的水迷宫实验

随着训练期的增加,WT小鼠和L-LCMT1KO小鼠的逃避潜伏期均呈下降趋势($P<0.05$),其中,

L-LCMT1KO小鼠在第5天的逃避潜伏期较WT小鼠显著缩短($P<0.05$),见图5A;提示LCMT1敲除有助于增强学习记忆能力。在空间探索阶段,两组小鼠在目标象限活动时间和平均泳速差异无统计学意义($P>0.05$),见图5B、图5C。

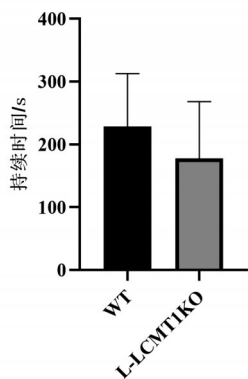
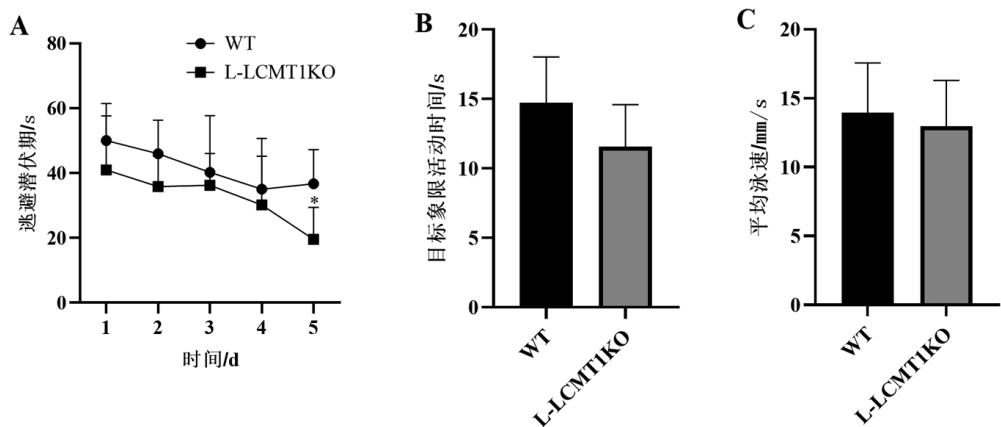


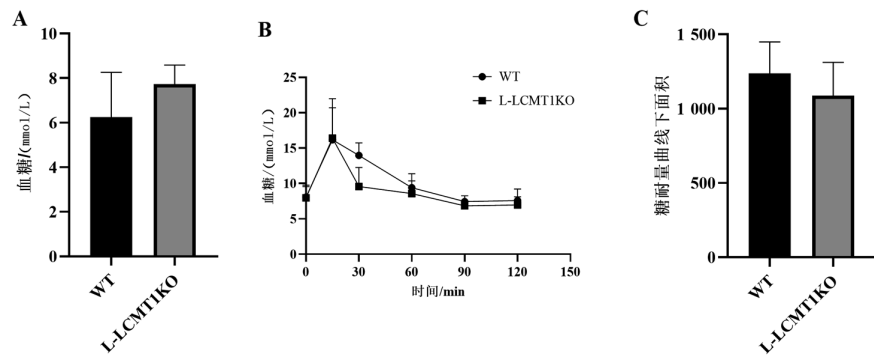
图4 两组小鼠在转棒上停留的时间比较

2.6 WT小鼠和L-LCMT1KO小鼠的血糖、葡萄糖耐量比较 WT小鼠和L-LCMT1KO小鼠的空腹血糖差异无统计学意义($P>0.05$),见图6A;注射葡萄糖后,两组小鼠的血糖变化差异无统计学意义($P>0.05$),见图6B;计算葡萄糖耐量曲线下面积,结果显示,WT小鼠和L-LCMT1KO小鼠的葡萄糖耐量差异无统计学意义($P>0.05$),见图6C。上述结果表明L-LCMT1KO小鼠维持正常的血糖水平和葡萄糖耐受能力。



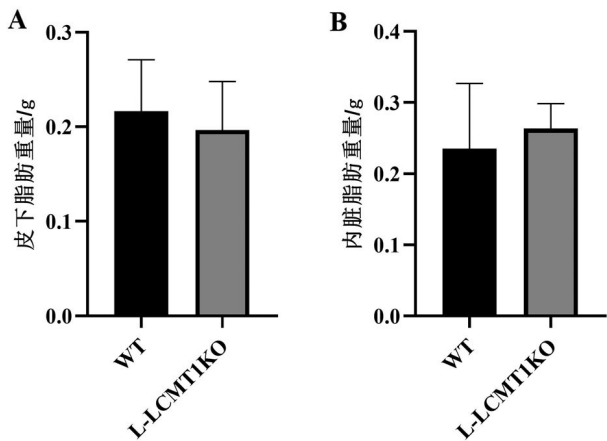
A:逃避潜伏期;B:目标象限活动时间;C:平均泳速;与WT比较,* $P<0.05$ 。

图5 两组小鼠的学习记忆能力比较



A:空腹血糖水平;B:葡萄糖耐量实验的血糖变化;C:葡萄糖耐量曲线下面积。
图6 小鼠的血糖水平和葡萄糖耐量

2.7 WT小鼠和L-LCMT1KO小鼠的脂肪含量比较 两组小鼠的皮下脂肪重量和内脏脂肪重量差异无统计学意义($P>0.05$),见图7,表明 *LCMT1* 敲除不引起小鼠脂肪量的变化。



A:小鼠的皮下脂肪重量;B:小鼠的内脏脂肪重量。
图7 小鼠的脂肪含量

2.8 WT小鼠和L-LCMT1KO小鼠血脂水平的比较 WT小鼠和L-LCMT1KO小鼠的血清TG、LDL-c

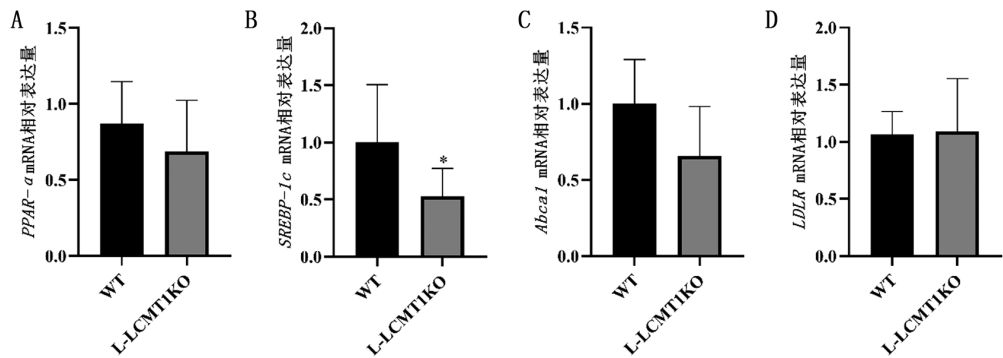
水平差异无统计学意义($P>0.05$),而TC、HDL-c水平升高($P<0.05$),TG/HDL-c比值降低($P<0.05$),见表3。上述结果表明,*LCMT1*敲除能够促进HDL-c水平的提高,进而影响小鼠的脂质代谢过程。

2.9 WT小鼠和L-LCMT1KO小鼠肝脏脂肪合成情况比较 与WT小鼠相比较,L-LCMT1KO小鼠的脂肪合成相关基因 *SREBP-1c* 表达下降,差异有统计学意义($P<0.05$),而两组小鼠脂肪氧化相关基因 *PPAR-α* 和负责转运脂质的 *Abca1* 和 *LDLR* 的表达比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见图8。

表3 两组小鼠的血脂水平比较

指标	$\bar{x} \pm s$	
	WT	L-LCMT1KO
TC/(mmol/L)	2.38±0.42	3.90±0.55*
TG/(mmol/L)	1.32±0.27	1.05±0.06
HDL-c/(mmol/L)	1.64±0.39	2.80±0.46*
LDL-c/(mmol/L)	0.27±0.07	0.38±0.02
TC/HDL-c	1.36±0.21	1.25±0.18
TG/HDL-c	0.81±0.11	0.38±0.04*

与WT组比较,* $P<0.05$ 。



A:肝脏 *PPAR-α* 表达量;B:肝脏 *SREBP-1c* 表达量;C:肝脏 *Abca1* 表达量;D:肝脏 *LDLR* 表达量;与WT组比较,* $P<0.05$ 。

图8 小鼠肝脏的脂肪代谢相关基因的表达

3 讨 论

PP2A 在肝糖脂代谢发挥重要作用,有研究表明 *PP2A α* 敲除可增强小鼠葡萄糖稳态并降低肝脏 TG 水平^[6]。而 *LCMT1* 作为唯一催化 PP2Ac 甲基化的酶,通过将活性甲基供体转移至 PP2Ac 的 309 位点,调节 PP2A 的活性^[17]。既往研究表明,PP2A 过表达通过抑制 Akt 信号传导而诱导高血糖和胰岛素抵抗^[18]。而课题组前期发现 *LCMT1* 敲除可降低高脂饮食小鼠的血糖水平^[7]。本研究中,L-*LCMT1*KO 小鼠的空腹血糖与 WT 小鼠无显著差异,表明肝脏 *LCMT1* 敲除在正常代谢状态下可维持血糖稳定。然而,在高脂饮食条件下,L-*LCMT1*KO 小鼠的血糖水平低于 WT 小鼠,可能机制与肝脏 *LCMT1* 敲除通过调控 PP2A,改善高脂饮食引起的胰岛素抵抗有关,从而在高脂饮食的代谢压力下更好地维持了血糖稳态^[7]。

血液中的脂质含量是反映机体脂质代谢的重要指标^[19]。本研究发现,*LCMT1* 敲除小鼠的 TG 含量保持正常,但 HDL-c 水平升高,导致 TG/HDL-c 比值降低。低 TG/HDL-c 比值可降低动脉粥样硬化的风险,因为较高的比值提示削弱逆向胆固醇运输途径,损害 HDL-c 的抗动脉粥样硬化功能^[20]。此外,LDL-c 是心血管风险因素,但 *LCMT1* 敲除未导致 LDL-c 水平上升,负责清除 LDL-c 的低密度脂蛋白受体(LDLR)表达也未发生变化,表明 *LCMT1* 敲除不影响 LDL-c 代谢。TC/HDL-c 比值是冠心病的可靠预测指标,升高的比值可能提示胆固醇代谢异常^[20]。尽管 L-*LCMT1*KO 小鼠 TC 水平略有升高,但其 TC/HDL-c 比值未受影响,提示胆固醇代谢正常。SREBP 通路在胆固醇合成中起关键作用,升高的胆固醇通过胰岛素诱导基因(*INSIGs*)结合 SREBP 裂解激活蛋白(SCAP),从而抑制 SREBP 通路,阻止胆固醇生物合成基因转录^[21]。L-*LCMT1*KO 小鼠肝脏中固醇调节元件结合蛋白 1c(SREBP-1c)表达降低,表明 *LCMT1* 敲除可抑制胆固醇生物合成。上述研究表明,*LCMT1* 敲除可提高 HDL-c 水平,并降低 TG/HDL-c 比值,提示 *LCMT1* 可能是改善脂质代谢、预防心血管疾病的新靶点。

在认知功能测试中,L-*LCMT1*KO 小鼠在第 5 天表现出更短的寻找平台时间,提示 *LCMT1* 敲除可能对学习记忆能力有改善作用。越来越多的证据表明,大脑脂质代谢异常在认知障碍中扮演关键角

色,而脂质主要来源于局部合成和血液摄取^[22]。HDL-c 作为脂质代谢的关键环节,负责将胆固醇运送至肝脏代谢,从而维持血脂水平稳定,研究表明,HDL-c 水平的增加与认知障碍风险的降低有关^[23-25]。载脂蛋白 E(apoE)是中枢神经系统脂质代谢的关键蛋白,存在 apoE2、apoE3 和 apoE4 3 种亚型^[26]。脑中的 HDL-c 主要由 apoE2 和 apoE3 组成,这些蛋白质有助于清除 β -淀粉样蛋白(A β),并发挥神经保护作用;而 apoE4 通常与 LDL-c 相关,可能损害突触可塑性和认知行为^[22, 27]。本研究发现,*LCMT1* 敲除小鼠的逃避潜伏期更短,这可能是由于 *LCMT1* 敲除导致 HDL-c 水平升高,从而增强了 A β 的清除能力。本研究的一个局限是未检测脑中 A β 的含量,未来研究将着重关注 *LCMT1* 敲除对 A β 清除的具体机制,从而更深入地揭示其对认知功能的影响。

综上所述,本研究探讨了肝脏特异性 *LCMT1* 基因敲除对小鼠糖脂代谢及学习记忆功能的影响。结果显示,*LCMT1* 敲除能够稳定小鼠的血糖水平,并显著影响脂质代谢,特别是提高 HDL-c 水平。此外,*LCMT1* 敲除还增强了小鼠的学习记忆能力。这一发现提示 *LCMT1* 可能与大脑功能相关,特别是在认知和记忆方面。这些发现为将肝脏 *LCMT1* 基因作为靶点,治疗脂质代谢异常和认知障碍相关疾病提供了重要的实验依据和支持。

参考文献:

- [1] STANEVICH V, JIANG L, SATYSHUR K A, et al. The structural basis for tight control of PP2A methylation and function by LCMT-1 [J]. *Molecular cell*, 2011, 41(3): 331-42.
- [2] RASOOL R U, O'CONNOR C M, DAS C K, et al. Loss of LCMT1 and biased protein phosphatase 2A heterotrimerization drive prostate cancer progression and therapy resistance[J]. *Nature communications*, 2023, 14(1): 5253.
- [3] 刘彧冰,蓝春花,卢娜,等.成脂诱导剂通过 PP2Ac 调控人肝星状细胞活化的体外研究[J]. *广西医科大学学报*, 2023, 40(9): 1433-1439.
- [4] LI Y, LIANG N, TANG T, et al. Low-dose benzo[a]pyrene exposure induces hepatic lipid deposition through LCMT1/PP2Ac-mediated autophagy inhibition [J]. *Food and chemical toxicology*, 2023, 179: 113986.
- [5] MO J, WANG X, LIANG N, et al. Hepatic leucine car-

- boxyl methyltransferase 1 (LCMT1) contributes to high fat diet-induced glucose intolerance through regulation of glycogen metabolism [J]. Journal of nutritional biochemistry, 2023, 117: 109321.
- [6] XIAN L, HOU S, HUANG Z, et al. Liver-specific deletion of Ppp2calpha enhances glucose metabolism and insulin sensitivity [J]. Aging, 2015, 7(4): 223-232.
- [7] 莫 娇. 肝特异性 *LCMT1* 基因敲除改善高脂饮食诱导的糖调节受损及其机制研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2022.
- [8] LEE J A, WANG Z, SAMBO D, et al. Global loss of leucine carboxyl methyltransferase-1 causes severe defects in fetal liver hematopoiesis [J]. Journal of biological chemistry, 2018, 293(25): 9636-9650.
- [9] 莫 娇, 敖青青, 郑志坚, 等. 肝特异性 *LCMT1* 基因敲除小鼠模型的制备及鉴定 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(1): 17-22.
- [10] SPITLER K M, DAVIES B S J. Aging and plasma triglyceride metabolism [J]. Journal of lipid research, 2020, 61(8): 1161-1167.
- [11] SMAJIS S, GAJDOSIK M, PFLEGER L, et al. Metabolic effects of a prolonged, very-high-dose dietary fructose challenge in healthy subjects [J]. American journal of clinical nutrition, 2020, 111(2): 369-377.
- [12] GEIJSELAERS S L C, SEP S J S, CLAESSENS D, et al. The role of hyperglycemia, insulin resistance, and blood pressure in diabetes-associated differences in cognitive performance-the maastricht study [J]. Diabetes care, 2017, 40(11): 1537-1547.
- [13] LIVINGSTON J M, MCDONALD M W, GAGNON T, et al. Influence of metabolic syndrome on cerebral perfusion and cognition [J]. Neurobiology of disease, 2020, 137: 104756.
- [14] LU J, WU D M, ZHENG Z H, et al. Troxerutin protects against high cholesterol-induced cognitive deficits in mice [J]. Brain, 2011, 134(Pt 3): 783-797.
- [15] KAO Y C, HO P C, TU Y K, et al. Lipids and Alzheimer's disease [J]. International journal of molecular sciences, 2020, 21(4): 1505.
- [16] KIM J, LEE H, AN J, et al. Alterations in gut microbiota by statin therapy and possible intermediate effects on hyperglycemia and hyperlipidemia [J]. Frontiers in microbiology, 2019, 10: 1947.
- [17] GNANAPRAKASH M, STANISZEWSKI A, ZHANG H, et al. Leucine carboxyl methyltransferase 1 overexpression protects against cognitive and electrophysiological impairments in Tg2576 APP transgenic mice [J]. Journal of Alzheimer's disease, 2021, 79(4): 1813-1829.
- [18] BERNISMEIER C, CALABRESE D, HEIM M H, et al. Hepatitis C virus dysregulates glucose homeostasis by a dual mechanism involving induction of PGC1alpha and dephosphorylation of FoxO1 [J]. Journal of viral hepatitis, 2014, 21(1): 9-18.
- [19] 侯红平, 罗 倩, 王彩霞, 等. 阿托伐他汀联合臻通集胶囊治疗高脂血症模型大鼠的代谢组学研究 [J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(10): 1682-1691.
- [20] 耿秋伦, 曾自三, 许 华, 等. 冠状动脉粥样硬化斑块分布与危险因素的关系 [J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(2): 230-234.
- [21] LUO J, YANG H, SONG B L. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis [J]. Nature reviews molecular cell biology, 2020, 21(4): 225-245.
- [22] VITALI C, WELLINGTON C L, CALABRESI L. HDL and cholesterol handling in the brain [J]. Cardiovascular research, 2014, 103(3): 405-413.
- [23] MARSILLACH J, ADORNI M P, ZIMETTI F, et al. HDL proteome and Alzheimer's disease: evidence of a link [J]. Antioxidants, 2020, 9(12): 1224.
- [24] ZHOU A L, SWAMINATHAN S K, CURRAN G L, et al. Apolipoprotein A-I crosses the blood-brain barrier through clathrin-independent and cholesterol-mediated endocytosis [J]. Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 2019, 369(3): 481-488.
- [25] FUNG K Y, WANG C, NYEGAARD S, et al. SR-BI mediated transcytosis of HDL in brain microvascular endothelial cells is independent of caveolin, clathrin, and PDZK1 [J]. Frontiers in physiology, 2017, 8: 841.
- [26] HUANG Y, MAHLEY R W. Apolipoprotein E: structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases [J]. Neurobiology of disease, 2014, 72: 3-12.
- [27] BONFILI L, CUCCIOLONI M, GONG C, et al. Gut microbiota modulation in Alzheimer's disease: focus on lipid metabolism [J]. Clinical nutrition, 2022, 41(3): 698-708.

本文引用格式:

陈思宏, 唐婷婷, 蔡海青, 等. 肝脏特异性 *LCMT1* 基因敲除对小鼠糖脂代谢和学习记忆的影响 [J]. 广西医科大学学报, 2025, 42(1): 23-30. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.01.004

CHEN S H, TANG T T, CAI H Q, et al. Effects of liver-specific *LCMT1* gene knockout on glycolipid metabolism, learning and memory in mice [J]. Journal of Guangxi medical university, 2025, 42(1): 23-30. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.01.004