Supplementary materials for:

Modulation of the gut microbiota impacts non-alcoholic fatty liver disease:

a potential role for bile acids

Aafke WF Janssen¹, Tom Houben², Saeed Katiraei³, Wieneke Dijk¹, Lily Boutens^{1,4}, Nieke van der Bolt¹, Zeneng Wang⁵, J Mark Brown⁵, Stanley L Hazen⁵, Stéphane Mandard⁶, Ronit Shiri-Sverdlov², Folkert Kuipers⁷, Ko Willems van Dijk^{3,8}, Jacques Vervoort⁹, Rinke Stienstra^{1,4}, Guido JEJ Hooiveld¹, Sander Kersten¹

¹Nutrition, Metabolism and Genomics Group, Wageningen University, 6708 WE Wageningen, The Netherlands

²Department of Molecular Genetics, Maastricht University, 6200 MD Maastricht, The Netherlands

³Department of Human Genetics, Leiden University Medical Center, 2300 RC Leiden, The Netherlands

⁴Department of Medicine, Radboud University Medical Center, 6525 GA Nijmegen, The Netherlands

⁵Department of Cellular and Molecular Medicine, Cleveland Clinic Lerner Research Institute, Cleveland, Ohio 44195, USA

⁶Lipness Team-INSERM Research Center UMR1231 and LabEx LipSTIC, Faculté de Médecine, Université de Bourgogne-Franche Comté, 21079 Dijon CEDEX, France

⁷Department of Pediatrics, University Medical Center Groningen, 9713 GZ Groningen, The Netherlands

⁸Department of Medicine, Leiden University Medical Center, 2300 RC Leiden, The Netherlands

⁹Laboratory of Biochemistry, Wageningen University, 6708 WE Wageningen, The Netherlands

Correspondence should be addressed to: Sander Kersten, PhD, Nutrition, Metabolism and Genomics group, Division of Human Nutrition, Wageningen University, Stippeneng 4, 6708 WE Wageningen, The Netherlands. Phone: +31 317 485787; Email: <u>sander.kersten@wur.nl</u>.



Supplemental figure 1. Guar gum alters IL-8 signaling and complement system activation

(A) Volcano plot displaying relative changes in expression of 21115 genes (x axis) plotted against statistical significance (y axis) upon GG feeding. Dotted line represents cut-off for p<0.01. (B) Heat map showing significant changes in expression of genes involved in IL-8 signaling and complement system activation in the livers of CTRL and GG mice. The Log2 expression signals of the CTRL group was arbitrarily set at 0.





Supplemental figure 2. Effect of cholic acid and deoxycholic acid on hepatic genomewide expression

Heat maps showing changes in expression of genes involved in hepatic fibrosis/hepatic stellate cell activation, IL-8 signaling and acute phase response signalling in the livers of germ-free and conventionalized mice fed either a CTRL diet or supplemented with 0.5% CA or 0.5% DCA for two weeks. The Log2 expression signals of CTRL was arbitrarily set at 0.

	Control		Resistant sta	arch	Guar Gum		
	g%	kcal%	g%	kcal%	g%	kcal%	
Protein	24	20	24	21	24	20	
Carbohydrate	41	35	41	32	41	35	
Fat	24	45	24	47	24	45	
Total		100		100		100	
kcal/g	4.7		4.7		4.7		
Ingredient	g	kcal	g	kcal	g	kcal	
Casein, 30 Mesh	200	800	200	800	200	800	
L-Cystine	3	12	3	12	3	12	
Corn Starch	72.8	291	0	0	0	0	
Resistant Starch	0	0	86.7	173.4	0	0	
Guar Gum	0	0	0	0	86.7	346.8	
Maltodextin 10	100	400	86.1	344.4	86.1	344.4	
Sucrose	172.8	691	172.8	691	172.8	691	
Cellulose, BW200	50	0	50	0	50	0	
Soybean Oil	25	225	25	225	25	225	
Safflower Oil	177.5	1598	177.5	1598	177.5	1598	
Cholesterol	8.66	0	8.66	0	8.66	0	
Mineral Mix S10026	10	0	10	0	10	0	
DiCalcium Phosphate	13	0	13	0	13	0	
Calcium Carbonate	5.5	0	5.5	0	5.5	0	
Patassium Citrate	16.5	0	16.5	0	16.5	0	
Vitamin Mix V10001	10	40	10	40	10	40	
Choline Bitartrate	2	0	2	0	2	0	
Total	866.8	4057	866.8	3884	866.8	4057	

Supplemental Table 1 Macronutrient and ingredient composition of various diets based on formula D12451 st	udv 1
Supplemental rable 1. Macronutrient and ingredient composition of various diets based on formula D12431 S	.uuy i

Supplemental Table 2. Primer sequences used for qPCR

	Primer Sequence							
Name	Forward	Reverse						
m <i>36b4</i>	ATGGGTACAAGCGCGTCCTG	GCCTTGACCTTTTCAGTAAG						
mβ-actin	GATCTGGCACCACACCTTCT	GGGGTGTTGAAGGTCTCAAA						
m <i>Cd68</i>	CCAATTCAGGGTGGAAGAAA	CTCGGGCTCTGATGTAGGTC						
m <i>F4/80</i>	CTTTGGCTATGGGCTTCCAGTC	GCAAGGAGGACAGAGTTTATCGTG						
m <i>Cd11c</i>	CTGGATAGCCTTTCTTCTGCTG	GCACACTGTGTCCGAACTCA						
m <i>Cd206</i>	GCTTCCGTCACCCTGTATGC	GTGTGTCATTCTTACACTCCC						
m <i>Mcp-1</i>	CCCAATGAGTAGGCTGGAGA	TCTGGACCCATTCCTTCTTG						
m <i>Tnfa</i>	CAACCTCCTCTCTGCCGTCAA	TGACTCCAAAGTAGACCTGCCC						
m <i>ll-10</i>	CTGGACAACATACTGCTAACCG	GGGCATCACTTCTACCAGGTAA						
m <i>Col1α1</i>	TGTGTGCGATGACGTGCAAT	GGGTCCCTCGACTCCTACA						
m <i>αSma</i>	GTCCCAGACATCAGGGAGTAA	TCGGATACTTCAGCGTCAGGA						
m <i>Timp1</i>	GCAACTCGGACCTGGTCATAA	CGGCCCGTGATGAGAAACT						
m <i>Cyp7a1</i>	CAGGGAGATGCTCTGTGTTCA	AGGCATACATCCCTTCCGTGA						
m <i>Cyp27a1</i>	GCCTTGCACAAGGAAGTGACT	CGCAGGGTCTCCTTAATCACA						
m <i>Cyp8b1</i>	CCTCTGGACAAGGGTTTTGTG	GCACCGTGAAGACATCCCC						
m <i>Slc51b</i>	AGATGCGGCTCCTTGGAATTA	TGGCTGCTTCTTTCGATTTCTG						
mNtcp	ATGACCACCTGCTCCAGCTT	GCCTTTGTAGGGCACCTTGT						
mBsep	CTGCCAAGGATGCTAATGCA	CGATGGCTACCCTTTGCTTCT						
mFgf15	GCTCTGAAGACGATTGCCATC	TTCCTCCCTGAAGGTACAGTC						
mAsbt	ATGGCGACATGGACCTCAGT	CCCGAGTCAACCCACATCTTG						
mlbabp	CTTCCAGGAGACGTGATTGAAA	CCTCCGAAGTCTGGTGATAGTTG						
mSlc51a	GTTCCAGGTGCTTGTCATCC	CCACTGTTAGCCAAGATGGAGAA						

Actimobacteria 0.28 1.94 1.953 5.9 0.012 1.99.2 p-0.001 Actimobacteria 0.26 1.54 1.553 5.9 0.012 59.2 p-0.001 Bilfdobacteria case 0.26 1.54 1.553 5.9 0.012 59.2 p-0.001 Bidtobacteria case 0.26 1.54 1.563 5.9 0.012 59.2 p-0.001 Bacteroides 4.51 1.71.6 1.44.9 3.8 0.002 3.2 p-0.001 Bacteroides 4.51 1.71.6 1.44.9 3.8 0.002 3.2 p-0.001 Bacteroides 1.21 5.70 0.53 1.5 0.002 3.2 p-0.001 Bacteroides 1.21 0.57 0.003 5.5 p-0.001 Bacteroides 1.21 3.94 7.5 0.001 5.5 p-0.001 Bacteroides 1.21 3.94 7.7 0.003 5.5 p-0.001 Bacteroidesce	Phylum	Class	Order	Family	Genus	Species	CTRL (%)	RS (%)	GG (%)	FC RS*	P-value RS**	FC GG*	P-value GG**
Actinobacteria 0.26 1.54 15.83 5.9 0.021 5.92 p-p0.001 Bildobacteriace 0.26 1.54 15.83 5.9 0.022 5.92 p-p0.001 Bildobacteriace 0.26 1.54 15.83 5.9 0.002 3.2 p-p0.001 Bacteroides 4.51 1.71.6 1.44.9 3.8 0.002 3.2 p-p0.001 Bacteroides 4.51 1.71.6 1.44.9 3.8 0.002 3.2 p-p0.001 Bacteroides 4.51 1.71.6 1.44.9 3.8 0.002 3.2 p-p0.001 Bidobacteria 1.21 0.09 3.24 -1.3 0.066 2.72 p-p0.001 Bidobacteria 1.32 3.94 2.35 0.01 4.5 0.002 Bidobacteria 1.32 3.94 3.54 0.002 5.5 p-p0.001 Bidobacteria 0.99 7.43 5.47 7.5 0.003 4.4 0.0066	Actinoba	cteria		7		• • • • •	0,26	1,54	15,63	5,9	0,012	59,2	p<0,001
Bindbacteriaires 0.26 1.54 1.563 5.39 0.012 59.2 p=0.001 Birdbacteria: 0.26 1.54 1.563 5.39 0.012 59.2 p=0.001 Birdbacteria: 0.51 1.74.6 1.44 3.8 0.002 3.2 p=0.001 Bacteroidia 4.51 1.74.6 1.44 3.8 0.002 3.2 p=0.001 Bacteroidia: 4.51 1.74.6 1.44 3.8 0.002 3.2 p=0.001 Didentified 0.12 0.09 3.24 1.13 0.046 2.7.2 p=0.001 Bacteroidiacce 1.21 3.34 5.7.6 3.2 0.01 4.3 0.002 Bacteroidiacce 1.21 3.94 5.2 0.01 4.3 0.002 Bacteroidiacce 1.21 3.4 5.7 7.3 0.01 4.3 0.002 Bacteroidiacce 1.21 1.32 2.9 0.038 4.44 0.006 D		Actinob	acteria				0.26	1.54	15.63	5.9	0.012	59.2	p<0.001
Bifdobacterizence 0,26 1,54 15,63 5,39 0,012 59,2 perd001 Bacteroidie 4,51 17,16 14,49 3.8 0,002 3.2 perd001 Bacteroidie 4,51 17,16 14,49 3.8 0,002 3.2 perd001 Bacteroidie 5,70 0,52 2.6 0,003 4.4 0,002 Paraprevobilacee 0,12 0,09 3,24 -1,3 0,046 2.7.2 perd0,01 Bacteroidiacea 1,21 3,94 5,26 3.2 0,01 4,3 0,002 Bacteroidiacea 1,21 3,94 5,76 0,301 5,5 ped0,001 S47 0,99 7,43 5,47 7,5 0,001 5,5 ped0,001 Deferibacteracea 4,95 1,71 1,12 2.23 0,038 4.4 0,006 Deferibacteracea 4,95 1,71 1,12 2.23 0,038 4.4 0,006 D			Bifido	bacteriales			0,26	1,54	15,63	5,9	0,012	59,2	p<0,001
Bitdebacterium 0,26 1,54 1,563 5,32 p=0.001 Bacteroidia 4,51 17,46 14,49 3.8 0.002 3.2 p=0.001 Bacteroidia 4,51 17,16 14,49 3.8 0.002 3.2 p=0.001 Bacteroidia 4,51 17,16 14,49 3.8 0.002 3.2 p=0.001 Prozrozelia 0.12 0.09 3.24 -1.3 0.046 2.7.2 p=0.001 Bacteroidaceae 1.21 3.94 5.26 3.2 0.01 4.3 0.002 Bacteroidaceae 1.21 3.94 5.26 3.2 0.01 5.5 p=0.001 Deferibacteres 1.71 1.71 1.72 2.9 0.038 4.4 0.006 Deferibacteres 4.95 1.71 1.71 2.9 0.038 4.4 0.006 Deferibacteres 4.95 1.71 1.71 1.72 2.9 0.38 4.4 0.006				Bifidoba	cteriaceae		0,26	1,54	15,63	5,9	0,012	59,2	p<0,001
Bacterolide 4,51 17,16 14,49 3,8 0,002 3,2 ped,001 Bacterolidales 4,51 17,16 14,49 3,8 0,002 3,2 ped,001 Bacterolidales 4,51 17,16 14,49 3,8 0,002 3,2 ped,001 Paraprevotellaceace 0,12 0,09 3,24 -1,3 0,046 27,2 ped,001 Recterolidaceace 1,21 3,34 5,26 5,2 0,01 4,3 0,002 S24-7 0,99 7,43 5,47 7,5 0,001 5,5 ped,001 Deferribacteres 4,95 1,71 1,12 -2,9 0,318 -4,4 0,066 Deferribacterales 4,95 1,71 1,12 -2,9 0,318 -4,4 0,066 Macipinilum 4,95 1,71 1,12 -2,9 0,338 -4,4 0,066 Deferribacterales 4,95 1,71 1,12 -2,9 0,338 -4,4					Bifidobact	erium	0,26	1,54	15,63	5,9	0,012	59,2	p<0,001
Bacteroidia 4,51 14,49 8,8 0,002 3,2 peq,001 Bacteroidales 4,51 17,16 14,49 8,8 0,002 3,24 0,002 Paraperotellacese 0,12 0,09 3,24 -1,3 0,046 2,72 peq,001 Bacteroides 1,21 3,34 5,26 3,2 0,01 4,3 0,002 Sacteroides 1,21 3,34 5,26 3,2 0,01 4,3 0,002 Sacteroides 1,21 3,44 5,76 7,80 0,01 4,3 0,005 Deferribacteres 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 4,4 0,066 Mucispillom 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 4,4 0,066 Mucispilloms achaedier 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 4,4 0,066 Mucispilloms achaedier 4,95 1,71 1,12 2,9 0,031 0,01 1,5 Po0	Bacteroi	detes					4,51	17,16	14,49	3,8	0,002	3,2	p<0,001
Batteroidales 4,51 14,49 14,49 3,81 0,002 3,81 0,003 3,24 0,003 Paraprecotlaceae 0,12 0,09 3,24 -1,3 0,046 27,2 peq,001 Bacteroifaceae 1,21 3,34 5,26 3,2 0,01 4,3 0,002 Satteroifaceae 1,21 3,34 5,47 0,001 5,5 peq,001 Defernacteres 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 -4,4 0,006 Defernacteres 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 -4,4 0,006 Defernacteres 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 -4,4 0,006 Mucipinilum 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 -4,4 0,006 Mucipinilum schaedleri 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 -4,4 0,006 Mucipinilum schaedleri 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038		Bactero	oidia				4,51	17,16	14,49	3,8	0,002	3,2	p<0,001
Unidentified 1,18 5,70 0.52 0,68 -4,2 0,000 Pervoterio 0,12 0.09 3,24 1,3 0,046 27,2 pe0,001 Biacteroides 1,21 3,34 5,26 3,2 0,01 4,3 0,002 Biacteroides 1,21 3,44 5,26 3,2 0,001 5,5 pe0,001 Deferibacteres 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 -4,4 0,006 Deferibacteres 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 -4,4 0,006 Deferibacteres 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 -4,4 0,006 Micriprillum scheedleri 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 -4,4 0,006 Micriprillum scheedleri 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 -4,4 0,006 Lactobacillace 4,95 1,71 1,12 2,9 0,031 -1,6 0,001 <td></td> <td></td> <td>Bacter</td> <td>oidales</td> <td></td> <td></td> <td>4,51</td> <td>17,16</td> <td>14,49</td> <td>3,8</td> <td>0,002</td> <td>3,2</td> <td>p<0,001</td>			Bacter	oidales			4,51	17,16	14,49	3,8	0,002	3,2	p<0,001
Perapervetilancee 0,12 0,09 3,24 -1,3 0,046 27.2 p=0,001 Bacteroidaceae 1,21 3,34 5,26 3,2 0,01 4,3 0,002 Bacteroidaceae 1,21 3,34 5,27 7,5 0,001 5,5 p=0,001 5,4-7 0,99 7,43 5,47 7,5 0,001 5,5 p=0,001 Defernibacteres 4,95 1,71 1,12 -2,9 0,038 -4,4 0,005 Defernibacteres 4,95 1,71 1,12 -2,9 0,038 -4,4 0,005 Defernibacteres 4,95 1,71 1,12 -2,9 0,038 -4,4 0,005 Mucispirillum schoellei 4,95 1,71 1,12 -2,9 0,038 -4,4 0,005 Firmicuts 4,95 1,71 1,12 -2,9 0,038 -4,4 0,005 Mucispirillum schoellei 4,95 1,71 1,12 -2,9 0,38 0,001 <td></td> <td></td> <td></td> <td>Unidenti</td> <td>ified</td> <td></td> <td>2,18</td> <td>5,70</td> <td>0,52</td> <td>2,6</td> <td>0,038</td> <td>-4,2</td> <td>0,002</td>				Unidenti	ified		2,18	5,70	0,52	2,6	0,038	-4,2	0,002
Provinetin 0,12 0,09 3,24 -1,3 0,046 27,2 peq,001 Bacteroides 1,21 3,34 5,26 3,2 0,01 4,3 0,002 S4,7 0,99 7,43 5,47 7,5 0,001 5,5 peq,001 Deferribacteres 0,99 7,43 5,47 7,5 0,003 4,4 0,006 Deferribacteres 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 4,4 0,006 Deferribacteres 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 4,4 0,006 Mucipinilum 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 4,4 0,006 Mucipinilum scheefler 4,85 1,71 1,12 2,9 0,038 4,4 0,006 Executio 9,99 1,88 0,62 5,3 0,012 1,61 p-0,001 Lactobacillars 9,99 1,88 0,62 5,3 0,012 1,61 p-0,001				Parapre	votellaceae		0,12	0,09	3,24	-1,3	0,046	27,2	p<0,001
Bacteroides 1,1 3,94 5,26 3,2 0,01 4,3 0,002 524-7 0,99 7,43 5,47 7,5 0,001 5,5 p=0,001 Deferribacteres 4,95 1,71 1,12 -2,9 0,038 -4,4 0,005 Deferribacteres 4,95 1,71 1,12 -2,9 0,038 -4,4 0,005 Deferribacterace 4,95 1,71 1,12 -2,9 0,038 -4,4 0,006 Mucispirillum schoedler 4,95 1,71 1,12 -2,9 0,038 -4,4 0,006 Mucispirillum schoedler 4,95 1,71 1,12 -2,9 0,038 -4,4 0,006 Mucispirillum schoedler 4,95 1,71 1,12 -2,9 0,038 -4,4 0,006 Lactobacillaces 9,99 1,88 0,62 -5,3 0,012 -16,1 p=0,001 Lactobacillacea 9,99 1,88 0,62 -5,3 0,012 <					Prevotella		0,12	0,09	3,24	-1,3	0,046	27,2	p<0,001
Bacteroides 1.21 3.94 5.26 3.2 0.01 4.3 0.002 Lindentified 0.99 7.43 5.47 7.5 0.001 5.5 p=0.001 Deferribacters 4.95 1.71 1.12 -2.9 0.038 -4.4 0.006 Deferribacterates 4.95 1.71 1.12 -2.9 0.038 -4.4 0.006 Deferribacterates 4.95 1.71 1.12 -2.9 0.038 -4.4 0.006 Mucispirilum schaedler 4.95 1.71 1.12 -2.9 0.038 -4.4 0.006 Firmicutes 84.63 1.71 1.12 -2.9 0.038 -4.4 0.006 Editionalities 9.99 1.88 0.62 -5.3 0.012 -16.1 p=0.001 Lactobacillace 9.99 1.88 0.62 -5.3 0.012 -16.1 p=0.001 Lactobacillace 9.99 1.88 0.62 -5.3 0.012 -8.006 </td <td></td> <td></td> <td></td> <td>Bacteroi</td> <td>daceae</td> <td></td> <td>1,21</td> <td>3,94</td> <td>5,26</td> <td>3,2</td> <td>0,01</td> <td>4,3</td> <td>0,002</td>				Bacteroi	daceae		1,21	3,94	5,26	3,2	0,01	4,3	0,002
S24-7 0,99 7,43 5,47 7,5 0,001 5,5 p=0,001 Deferribacteres 495 1,71 1,12 -2,9 0,038 -4,4 0,006 Deferribacteres 495 1,71 1,12 -2,9 0,038 -4,4 0,006 Deferribacterales 495 1,71 1,12 -2,9 0,038 -4,4 0,006 Mucspirillum scheedleri 495 1,71 1,12 -2,9 0,038 -4,4 0,006 Mucspirillum scheedleri 495 1,71 1,12 -2,9 0,038 -4,4 0,006 Eaclibi 9,99 1,88 0,62 -5,3 0,012 -16,1 p=0,001 Lactobacillacea 9,99 1,88 0,62 -5,3 0,012 -16,1 p=0,001 Lactobacillaceae 9,99 1,88 0,62 -5,3 0,012 -16,1 p=0,001 Clostridaceae 1,79 1,83 0,00 -1,3 ns<					Bacteroide	25	1,21	3,94	5,26	3,2	0,01	4,3	0,002
Unidentified 0,93 7,43 5,74 7,55 0,001 5,55 p=0,001 Deferibacters 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 4,4 0,006 Deferibacteraters 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 4,4 0,006 Deferibacterateraceae 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 4,4 0,006 Mucispirillum scheedler 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 4,4 0,006 Firmicutes 84,83 74,76 55,43 -1,1 0,012 -16,1 p=0,001 Bacilli 9,99 1,88 0,62 -5,3 0,012 -16,1 p=0,001 Lactobacillaceae 9,99 1,88 0,62 -5,3 0,012 -16,1 p=0,001 Lactobacillaceae 9,99 1,88 0,62 -5,3 0,012 -16,1 p=0,001 Lactobacillaceae 2,65,8 9,61 9,94 -2,8 0,002				S24-7			0,99	7,43	5,47	7,5	0,001	5,5	p<0,001
Deferribacteres 4.95 1.71 1.12 2.9 0.038 4.4 0.006 Deferribacteres 4.95 1.71 1.12 -2.9 0.038 -4.4 0.006 Deferribacteres 4.95 1.71 1.12 -2.9 0.038 -4.4 0.006 Mucispirillum 4.95 1.71 1.12 -2.9 0.038 -4.4 0.006 Mucispirillum 4.95 1.71 1.12 -2.9 0.038 -4.4 0.006 Firmicutes 4.95 1.71 1.12 -2.9 0.038 -4.4 0.006 Bacilli 1.actobacillarcae 9.99 1.88 0.62 -5.3 0.012 -16.1 p=0.001 Lactobacillarcae 9.99 1.88 0.62 -5.3 0.012 -16.1 p=0.001 Lactobacillarcae 4.99 3.03 0.00 -1.3 rs -2.27 0.001 Lactobacillarcae 4.09 3.03 0.00 -1.3 rs					Unidentifi	ed	0,99	7,43	5,47	7,5	0,001	5,5	p<0,001
Deferihacters 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 4,4 0,006 Deferintacteraceae 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 4,4 0,006 Mucispirillum schaedleri 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 4,4 0,006 Mucispirillum schaedleri 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 4,4 0,006 Bacilli 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 4,4 0,006 Bacilli 4,95 1,71 1,12 2,9 0,038 4,4 0,006 Bacilli 4,05 1,71 1,12 2,9 0,038 4,4 0,006 Bacilli 5,99 1,88 0,62 -5,3 0,012 -16,1 p=0,001 Lactobacillaceae 9,99 1,88 0,62 -5,3 0,012 -16,1 p=0,001 Clostridiales 2,658 9,61 9,94 -2,8 0,000 -3 rs<227,9	Deferriba	acteres					4,95	1,71	1,12	-2,9	0,038	-4,4	0,006
Deferribacter ales 4.95 1.71 1.12 -2.9 0.038 -4.4 0.006 Mucispiritum 4.95 1.71 1.12 -2.9 0.038 -4.4 0.006 Mucispiritum schaedleri 4.95 1.71 1.12 -2.9 0.038 -4.4 0.006 Firmicutes Mucispiritum schaedleri 4.95 1.71 1.12 -2.9 0.038 -4.4 0.006 Bacilli Mucispiritum schaedleri 4.95 1.71 1.12 -2.9 0.038 -4.4 0.006 Bacilli 9.99 1.88 0.62 -5.3 0.012 -1.61 pe0.001 Lactobacillaceae 9.99 1.88 0.62 -5.3 0.012 -1.61 pe0.001 Clostridiaes 2.65.8 9.61 9.94 -2.8 0.002 -2.7 0.001 Unidentfied 1.78 3.99 6.34 -4.5 0.001 -2.85 0.001 -2.85 0.001 -2.85 0.001 -2.85<		Deferril	bacteres				4,95	1,71	1,12	-2,9	0,038	-4,4	0,006
Defer Defer 4.95 1.71 1.12 -2.9 0.038 -4.4 0.006 Mucispirillum schaedleri 4.95 1.71 1.12 -2.9 0.038 -4.4 0.006 Firmicutes 84.63 74.76 55.43 0.11 0.016 -1.5 peq.001 Bacilli 2.05 0.012 -16.1 peq.001 Lactobacillaceae 9.99 1.88 0.62 -5.3 0.012 -16.1 peq.001 Lactobacillaceae 9.99 1.88 0.62 -5.3 0.012 -16.1 peq.001 Clostridia Castobacillaceae 9.99 1.88 0.62 -5.3 0.012 -2.7 0.001 Clostridia Clostridiae 26.58 9.61 9.94 -2.8 0.002 -2.7 0.001 Unidentified 17.8 9.30 0.00 -1.3 ns -2275.9 0.001 SM653 0.30 0.02 1.11 ns 3.4 ns			Deferr	ibacterales			4,95	1,71	1,12	-2,9	0,038	-4,4	0,006
Mucispirillum 4,95 1,71 1,12 -2,9 0,038 -4,4 0,006 Mucispirillum schaedleri 4,95 1,71 1,12 -2,9 0,038 -4,4 0,006 Firmicutes 84,63 74,76 55,43 -1,1 0,016 -1,5 ped,001 Bacilli 9,99 1,88 0,62 -5,3 0,012 -16,1 ped,001 Lactobacillaceae 9,99 1,88 0,62 -5,3 0,012 -16,1 ped,001 Lactobacillus 9,99 1,88 0,62 -5,3 0,012 -2,7 0,001 Clostridia 26,58 9,61 9,94 -2,8 0,002 -2,7 0,001 Clostridiacea 4,09 3,03 0,00 -1,3 ns -2275,9 0,001 SMB33 4,09 3,03 0,00 -1,1 ns 1,4 ns 1,5 ns Ruminococcus gnovus 0,30 0,27 1,03 -1,1 ns </td <td></td> <td></td> <td></td> <td>Deferrib</td> <td>acteraceae</td> <td></td> <td>4,95</td> <td>1,71</td> <td>1,12</td> <td>-2,9</td> <td>0,038</td> <td>-4,4</td> <td>0,006</td>				Deferrib	acteraceae		4,95	1,71	1,12	-2,9	0,038	-4,4	0,006
Mucispinilum schaedleri 4,95 1,71 1,12 -2,9 0,038 -4,4 0,006 Firmicutes 84,63 74,76 55,43 1,11 0,016 -1,5 po,001 Bacilli 9,99 1,88 0,62 -5,3 0,012 -16,1 p<0,001					Mucispiril	lum	4,95	1,71	1,12	-2,9	0,038	-4,4	0,006
Firmicutes 84,63 74,7 55,43 -1,1 0,016 -1,5 p-0,001 Bacilli 9,99 1,88 0,62 -5,3 0,012 -16,1 p-0,001 Lactobacillacea 9,99 1,88 0,62 -5,3 0,012 -16,1 p-0,001 Lactobacillacea 9,99 1,88 0,62 -5,3 0,012 -16,1 p-0,001 Clostridia 2,58 9,61 9,94 -2,8 0,002 -2,7 0,001 Unidentified 17,87 3,99 6,34 -4,5 0,001 -2,8 0,006 Clostridiacea 4,09 3,03 0,00 -1,3 ns -2275,9 0,001 Lachospiraceae 1,70 1,28 2,16 -1,1 ns 1,3 ns 1,9 ns Ruminococcus apaws 0,30 0,27 1,03 -1,1 ns 3,4 ns Ruminococcus apaws 0,30 0,27 1,03 -1,1 ns 1,1 ns Erysipelotrichales 4,96 63,27 4,87 <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Mucispirillum schaedleri</td> <td>4,95</td> <td>1,71</td> <td>1,12</td> <td>-2,9</td> <td>0,038</td> <td>-4,4</td> <td>0,006</td>						Mucispirillum schaedleri	4,95	1,71	1,12	-2,9	0,038	-4,4	0,006
Bacilli 9,99 1,88 0,62 -5,3 0,012 -16,1 p<0,001 Lactobacillaceae 9,99 1,88 0,62 -5,3 0,012 -16,1 p<0,001	Firmicut	es					84,63	74,76	55,43	-1,1	0,016	-1,5	p<0,001
Lactobacillaces 9.99 1.88 0.62 -5.3 0.012 -16.1 p<0.001		Bacilli					9,99	1,88	0,62	-5,3	0,012	-16,1	p<0,001
Lactobacillaceae 9,99 1,88 0,62 -5,3 0,012 -16,1 p<0,001			Lactob	acillales			9,99	1,88	0,62	-5,3	0,012	-16,1	p<0,001
Lactobacillus 9,99 1,88 0,62 -5,3 0,012 -1,6,1 pc,001 Clostridia 26,58 9,61 9,94 -2,8 0,002 -2,7 0,001 Lototridiales 26,58 9,61 9,94 -2,8 0,002 -2,7 0,001 Lindentified 17,87 3,99 6,34 -4,5 0,001 -2,8 0,001 SMB53 4,09 3,03 0,00 -1,3 ns -2275,9 0,001 Lachonspiraceae 1,70 1,56 3,19 -1,1 ns 1,5 ns Ruminococcus 0,30 0,27 1,03 -1,1 ns 3,4 ns Ruminococcaceae 2,92 1,04 0,41 -2,8 ns -7,2 pc0,001 Erysipelotrichales 48,06 63,27 44,87 1,3 ns -1,1 ns Erysipelotrichales 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns				Lactoba	cillaceae		9,99	1,88	0,62	-5,3	0,012	-16,1	p<0,001
Clostridia 26,58 9,61 9,94 -2,8 0,002 -2,7 0,001 Clostridiaes 26,58 9,61 9,94 -2,8 0,002 -2,7 0,001 Lindentified 1,77 3,99 6,34 -4,5 0,001 -2,8 0,001 Clostridiaceae 4,09 3,03 0,00 -1,3 ns -2275,9 0,001 SMB53 4,09 3,03 0,00 -1,1 ns 1,9 ns Lachnospiraceae 1,40 1,28 2,16 -1,1 ns 1,5 ns Ruminococcus gnavus 0,30 0,27 1,03 -1,1 ns 3,4 ns Ruminococcaee 2,92 1,04 0,41 -2,8 ns -7,2 p<0,001					Lactobacil	lus	9,99	1,88	0,62	-5,3	0,012	-16,1	p<0,001
Clostridiales 26,58 9,61 9,94 -2,8 0,002 -2,7 0,001 Unidentified 17,87 3,99 6,34 -4,5 0,001 -2,8 0,001 SMB53 4,09 3,03 0,00 -1,3 ns -2275,9 0,001 Lachnospiraceae 1,70 1,56 3,19 -1,1 ns 1,5 ns Unidentified 1,40 1,28 2,16 -1,1 ns 3,4 ns Ruminococcus gnavus 0,30 0,27 1,03 -1,1 ns 3,4 ns Ruminococcus gnavus 0,30 0,27 1,03 -1,1 ns 3,4 ns Ruminococcus gnavus 0,30 0,27 1,03 -1,1 ns 3,4 ns Evsipelotrichi 48,06 63,27 4,487 1,3 ns -1,1 ns Erysipelotrichales 48,06 63,27 44,87 1,3 ns -1,1 ns Desulfovibrionales 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 <td></td> <td>Clostric</td> <td>dia</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>26,58</td> <td>9,61</td> <td>9,94</td> <td>-2,8</td> <td>0,002</td> <td>-2,7</td> <td>0,001</td>		Clostric	dia				26,58	9,61	9,94	-2,8	0,002	-2,7	0,001
Unidentified 17,87 3,99 6,34 -4,5 0,001 -2,8 0,006 Clostridaceae 4,09 3,03 0,00 -1,3 ns -2275,9 0,001 Lachnospiraceae 1,70 1,56 3,19 -1,1 ns 1,9 ns Unidentified 1,40 1,28 2,16 -1,1 ns 1,5 ns Ruminococcus 0,30 0,27 1,03 -1,1 ns 3,4 ns Ruminococcase 2,92 1,04 0,41 -2,8 ns -7,2 p<0,011			Clostr	idiales			26,58	9,61	9,94	-2,8	0,002	-2,7	0,001
Clostridiaceae 4,09 3,03 0,00 -1,3 ns -2275,9 0,001 SMB53 4,09 3,03 0,00 -1,3 ns -2275,9 0,001 Lachonspiraceae 1,70 1,28 2,16 -1,1 ns 1,5 ns Muninococcus gnavus 0,30 0,27 1,03 -1,1 ns 3,4 ns Ruminococcaceae 2,92 1,04 0,41 -2,8 ns -7,2 p<0,011				Unidenti	ified		17,87	3,99	6,34	-4,5	0,001	-2,8	0,006
SMB53 4,09 3,03 0,00 -1,3 ns -2275,9 0,001 Lachnospiraceae 1,70 1,56 3,19 -1,1 ns 1,9 ns Ruminococcus 0,30 0,27 1,03 -1,1 ns 3,4 ns Ruminococcus gnavus 0,30 0,27 1,03 -1,1 ns 3,4 ns Ruminococcae 2,92 1,04 0,41 -2,8 ns -7,2 p<0,001				Clostrid	iaceae		4,09	3,03	0,00	-1,3	ns	-2275,9	0,001
Lachnospiraceae 1,70 1,56 3,19 -1,1 ns 1,9 ns Unidentified 1,40 1,28 2,16 -1,1 ns 3,4 ns Ruminococcus gnavus 0,30 0,27 1,03 -1,1 ns 3,4 ns Ruminococcaceae 2,92 1,04 0,41 -2,8 ns -7,2 p<0,001					SMB53		4,09	3,03	0,00	-1,3	ns	-2275,9	0,001
Unidentified 1,40 1,28 2,16 -1,1 ns 1,5 ns Ruminococcus 0,30 0,27 1,03 -1,1 ns 3,4 ns Ruminococcus gnavus 0,30 0,27 1,03 -1,1 ns 3,4 ns Ruminococcae 2,92 1,04 0,41 -2,8 ns -7,2 p<0,001				Lachnos	piraceae		1,70	1,56	3,19	-1,1	ns	1,9	ns
Ruminococcus 0,30 0,27 1,03 -1,1 ns 3,4 ns Ruminococcaceae 0,30 0,27 1,03 -1,1 ns 3,4 ns Ruminococcaceae 2,92 1,04 0,41 -2,8 ns -7,2 p<0,001					Unidentifi	ed	1,40	1,28	2,16	-1,1	ns	1,5	ns
Ruminococcus gnavus 0,30 0,27 1,03 -1,1 ns 3,4 ns Ruminococcaceae 2,92 1,04 0,41 -2,8 ns -7,2 pc0,001 Oscillospira 2,92 1,04 0,41 -2,8 ns -7,2 pc0,001 Erysipelotrichi 48,06 63,27 44,87 1,3 ns -1,1 ns Erysipelotrichaceae 48,06 63,27 44,87 1,3 ns -1,1 ns Allobaculum 48,06 63,27 44,87 1,3 ns -1,1 ns Proteobacteria 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Desulfovibrionales 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Desulfovibrionales 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Desulfovibrionales 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns 1,1 ns					Ruminoco	ccus	0,30	0,27	1,03	-1,1	ns	3,4	ns
Ruminococcaceae2,921,040,41-2,8ns-7,2p<0,01Oscillospira2,921,040,41-2,8ns-7,2p<0,01						Ruminococcus gnavus	0,30	0,27	1,03	-1,1	ns	3,4	ns
$\begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $				Ruminoo	coccaceae		2,92	1,04	0,41	-2,8	ns	-7,2	p<0,001
Erysipelotrichi 48,06 63,27 44,87 1,3 ns -1,1 ns Erysipelotrichales 48,06 63,27 44,87 1,3 ns -1,1 ns Erysipelotrichales 48,06 63,27 44,87 1,3 ns -1,1 ns Allobaculum 48,06 63,27 44,87 1,3 ns -1,1 ns Proteobacteria 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Desulfovibrionales 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Bilophila 3,08 2,22 1,53 -1,4 ns -1,1 ns Verrucomicrobia 2,42 2,47 1,60 1,0 ns -1,1 ns Verrucomicrobiae 0,14 0,01 8,23 -17,3 ns 60,8 p<0,001					Oscillospii	a	2,92	1,04	0,41	-2,8	ns	-7,2	p<0,001
Erysipelotrichales 48,06 63,27 44,87 1,3 ns -1,1 ns Erysipelotrichaceae 48,06 63,27 44,87 1,3 ns -1,1 ns Allobaculum 48,06 63,27 44,87 1,3 ns -1,1 ns Proteobacteria 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Deltaproteobacteria 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Desulfovibrionales 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Desulfovibrionaceae 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Desulfovibrionaceae 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Desulfovibrio 2,43 2,59 3,56 1,1 ns -1,1 ns Unidentified 2,42 2,47 1,60 1,0 ns -1,5 ns Verrucomicrobia 0,14 0,01 8,23 -17,3 ns 60,8		Erysipe	lotrichi				48,06	63,27	44,87	1,3	ns	-1,1	ns
Erysipelotrichaceae 48,06 63,27 44,87 1,3 ns -1,1 ns Allobaculum 48,06 63,27 44,87 1,3 ns -1,1 ns Proteobacteria 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Deltaproteobacteria 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Desulfovibrionales 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Desulfovibrionales 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Desulfovibrionales 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Desulfovibrio 2,43 2,29 1,53 -1,4 ns -1,20 ns Desulfovibrio 2,43 2,59 3,56 1,1 ns -1,5 ns Unidentified 2,42 2,47 1,60 1,0 ns -1,5 ns			Erysip	elotrichales			48,06	63,27	44,87	1,3	ns	-1,1	ns
Allobaculum 48,06 63,27 44,87 1,3 ns -1,1 ns Proteobacteria 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Deltaproteobacteria 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Desulfovibrionales 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Desulfovibrionaceae 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Bilophila 3,08 2,22 1,53 -1,4 ns -2,0 ns Desulfovibrio 2,43 2,59 3,56 1,1 ns 1,5 ns Unidentified 2,42 2,47 1,60 1,0 ns -1,5 ns Verrucomicrobia 0,14 0,01 8,23 -17,3 ns 60,8 p<0,001				Erysipel	otrichaceae		48,06	63,27	44,87	1,3	ns	-1,1	ns
Proteobacteria 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Deltaproteobacteria 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Desulfovibrionales 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Desulfovibrionaceae 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Bilophila 3,08 2,22 1,53 -1,4 ns -1,5 ns Desulfovibrio 2,43 2,59 3,56 1,1 ns 1,5 ns Unidentified 2,42 2,47 1,60 1,0 ns -1,5 ns Verrucomicrobia 0,14 0,01 8,23 -17,3 ns 60,8 p<0,001					Allobaculu	ım	48,06	63,27	44,87	1,3	ns	-1,1	ns
Deltaproteobacteria 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Desulfovibrionales 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Desulfovibrionaceae 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Bilophila 3,08 2,22 1,53 -1,4 ns -2,0 ns Desulfovibrio 2,43 2,59 3,56 1,1 ns -2,0 ns Unidentified 2,42 2,47 1,60 1,0 ns -1,5 ns Verrucomicrobia 0,00 0,12 1,97 83,2 ns 1308,8 0,002 Verrucomicrobiae 0,14 0,01 8,23 -17,3 ns 60,8 p<0,001	Proteoba	acteria					5,51	4,81	5,10	-1,1	ns	-1,1	ns
Desulfovibrionales 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Desulfovibrionaceae 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Bilophila 3,08 2,22 1,53 -1,4 ns -2,0 ns Desulfovibrio 2,43 2,59 3,56 1,1 ns 1,5 ns Unidentified 2,42 2,47 1,60 1,0 ns -1,5 ns Desulfovibrio C21_c20 0,00 0,12 1,97 83,2 ns 1308,8 0,002 Verrucomicrobia 0,14 0,01 8,23 -17,3 ns 60,8 p<0,001		Deltapr	oteobacte	ria			5,51	4,81	5,10	-1,1	ns	-1,1	ns
Desulfovibrionaceae 5,51 4,81 5,10 -1,1 ns -1,1 ns Bilophila 3,08 2,22 1,53 -1,4 ns -2,0 ns Desulfovibrio 2,43 2,59 3,56 1,1 ns 1,5 ns Unidentified 2,42 2,47 1,60 1,0 ns -1,5 ns Desulfovibrio C21_C20 0,00 0,12 1,97 83,2 ns 1308,8 0,002 Verrucomicrobia 0,14 0,01 8,23 -17,3 ns 60,8 p<0,001			Desult	ovibrionales			5,51	4,81	5,10	-1,1	ns	-1,1	ns
Bilophila 3,08 2,22 1,53 -1,4 ns -2,0 ns Desulfovibrio 2,43 2,59 3,56 1,1 ns 1,5 ns Unidentified 2,42 2,47 1,60 1,0 ns -1,5 ns Desulfovibrio C21_c20 0,00 0,12 1,97 83,2 ns 1308,8 0,002 Verrucomicrobia 0,14 0,01 8,23 -17,3 ns 60,8 p<0,001				Desulfor	vibrionaceae		5,51	4,81	5,10	-1,1	ns	-1,1	ns
Desulfovibrio 2,43 2,59 3,56 1,1 ns 1,5 ns Unidentified 2,42 2,47 1,60 1,0 ns -1,5 ns Desulfovibrio C21_c20 0,00 0,12 1,97 83,2 ns 1308,8 0,002 Verrucomicrobia 0,14 0,01 8,23 -17,3 ns 60,8 p<0,001					Bilophila		3,08	2,22	1,53	-1,4	ns	-2,0	ns
Unidentified 2,42 2,47 1,60 1,0 ns -1,5 ns Desulfovibrio C21_c20 0,00 0,12 1,97 83,2 ns 1308,8 0,002 Verrucomicrobia 0,14 0,01 8,23 -17,3 ns 60,8 p<0,001					Desulfovik	orio	2,43	2,59	3,56	1,1	ns	1,5	ns
Desulfovibrio C21_c20 0,00 0,12 1,97 83,2 ns 1308,8 0,002 Verrucomicrobia 0,14 0,01 8,23 -17,3 ns 60,8 p<0,001					-	Unidentified	2,42	2,47	1,60	1,0	ns	-1,5	ns
Verrucomicrobia 0,14 0,01 8,23 -17,3 ns 60,8 p<0,001 Verrucomicrobiae 0,14 0,01 8,23 -17,3 ns 60,8 p<0,001						Desulfovibrio C21 c20	0,00	0,12	1,97	83,2	ns	1308,8	0,002
Verrucomicrobiae 0,14 0,01 8,23 -17,3 ns 60,8 p<0,01 Verrucomicrobiales 0,14 0,01 8,23 -17,3 ns 60,8 p<0,01	Verrucor	nicrobia				·	0,14	0,01	8,23	-17,3	ns	60,8	p<0,001
Verrucomicrobiales 0,14 0,01 8,23 -17,3 ns 60,8 p<0,01 Verrucomicrobiaceae 0,14 0,01 8,23 -17,3 ns 60,8 p<0,001		Verruco	microbia	5			0,14	0,01	8,23	-17,3	ns	60,8	p<0,001
Verrucomicrobiaceae 0,14 0,01 8,23 -17,3 ns 60,8 p<0,001 Akkermansia 0,14 0,01 8,23 -17,3 ns 60,8 p<0,001			Verruo	omicrobiales	5		0,14	0,01	8,23	-17,3	ns	60,8	p<0,001
Akkermansia 0,14 0,01 8,23 -17,3 ns 60,8 p<0,001 Akkermansia muciniphila 0,14 0,01 8,23 -17,3 ns 60,8 p<0,001				Verruco	microbiaceae	2	0,14	0,01	8,23	-17,3	ns	60,8	p<0,001
Akkermansia muciniphila 0,14 0,01 8,23 -17,3 ns 60.8 p<0,001					Akkerman	sia	0,14	0,01	8,23	-17,3	ns	60,8	p<0,001
						Akkermansia muciniphila	0,14	0,01	8,23	-17,3	ns	60,8	p<0,001

 Abundance treshold for presentation in the table >0.5% in at least one of the three diet groups

 * fold change (FC) compared with CTRL

 ** significance according to Kruskal-Wallis test followed by unpaired Wilcoxon rank-sum test to test significance compared with CTRL