

读书报告

报告人：邓大鹏

时 间：2018.4.14

Intestinal invalidation of the glucose transporter GLUT2 delays tissue distribution of glucose and reveals an unexpected role in gut homeostasis



Charlotte C. Schmitt¹, Thomas Aranas¹, Thomas Viel², Danielle Chateau¹, Maude Le Gall^{1,8}, Anne-Judith Wallgora-Dupriet³, Chloé Melchior⁴, Ophélie Rouxel⁵, Nathalie Kapel⁶, Guillaume Gourcerol⁴, Bertrand Tavilian², Agnès Lehuen⁵, Edith Brot-Laroche¹, Armelle Leturque¹, Patricia Serradas¹, Alexandra Grosfeld^{1,*}

ABSTRACT

Objective: Intestinal glucose absorption is orchestrated by specialized glucose transporters such as SGLT1 and GLUT2. However, the role of GLUT2 in the regulation of glucose absorption remains to be fully elucidated.

Methods: We wanted to evaluate the role of GLUT2 on glucose absorption and glucose homeostasis after intestinal-specific deletion of GLUT2 in mice (GLUT2^{ΔIEC} mice).



1

背景介绍

2

材料与amp;方法

3

研究内容与amp;结果

4

讨论与分析

5

思考

A pink watercolor splash graphic with irregular, feathered edges, centered behind the number 01.

01

背景介绍

1

背景介绍

葡萄糖转运蛋白2 (glucose transporters type2, GLUT2) 是细胞膜上的跨膜糖蛋白，它以易化扩散的方式介导细胞内外葡萄糖的相互转运。

它是Glut 家族成员之一，由 524 个氨基酸组成，对葡萄糖、果糖及半乳糖亲和力不高，在肝脏、肾脏、胰腺、大脑和小肠上皮细胞内均有表达，参与葡萄糖的吸收释放或重吸收过程。

在肠上皮细胞中，GLUT2位于基底外侧膜，主要在肠内分泌细胞L-细胞中表达。L-细胞产生肠促胰岛素，如胰高血糖素样肽-1（GLP-1），GLP-1是葡萄糖诱导的胰岛素分泌的有效激活剂。

肠内葡萄糖的吸收由专门的葡萄糖转运蛋白来调节，如SGLT1、GLUT2等，本文旨在探讨GLUT2在调节葡萄糖吸收方面的作用。



02

材料与amp;方法

用tamoxifen诱导杂合Slc2a2^{tm1a} (KOMP) ^{Wtsi}小鼠,构建敲除Slc2a2的小鼠 (GLUT2^{ΔIEC}) , 同窝正常小鼠作为对照, 光照周期L:12-N:12h, 标准食物饮食 (SAFE R03) 喂养, 给水量无要求。

每周进行体重测量和口服葡萄糖耐量 (禁食16h) 测试、胰岛素耐量 (禁食6h) 实验, 直到tamoxifen给药后第12周, 其他实验在给药后4周或12周进行。

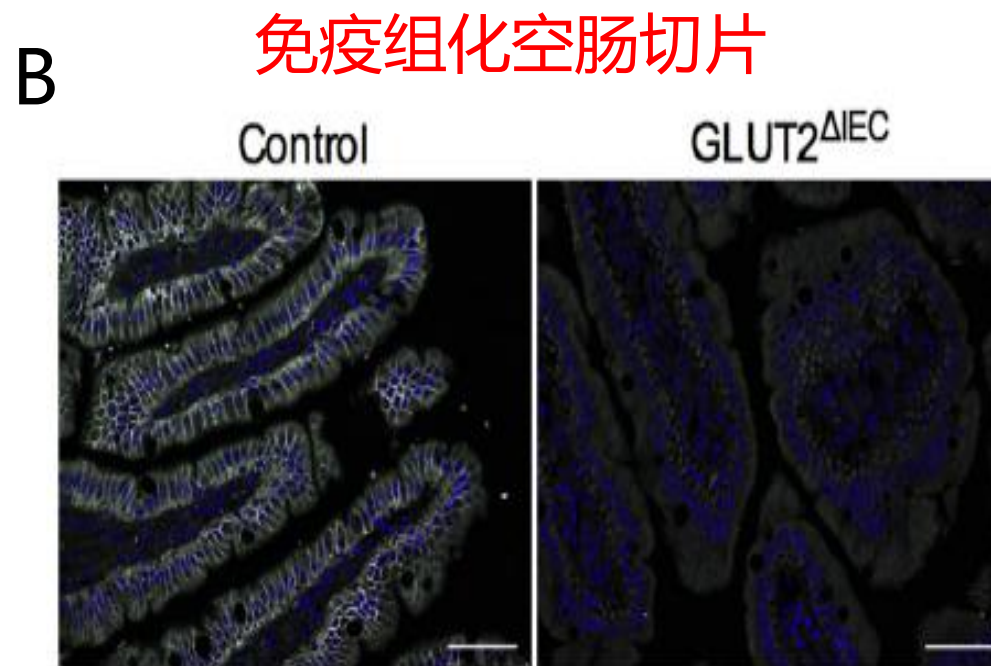
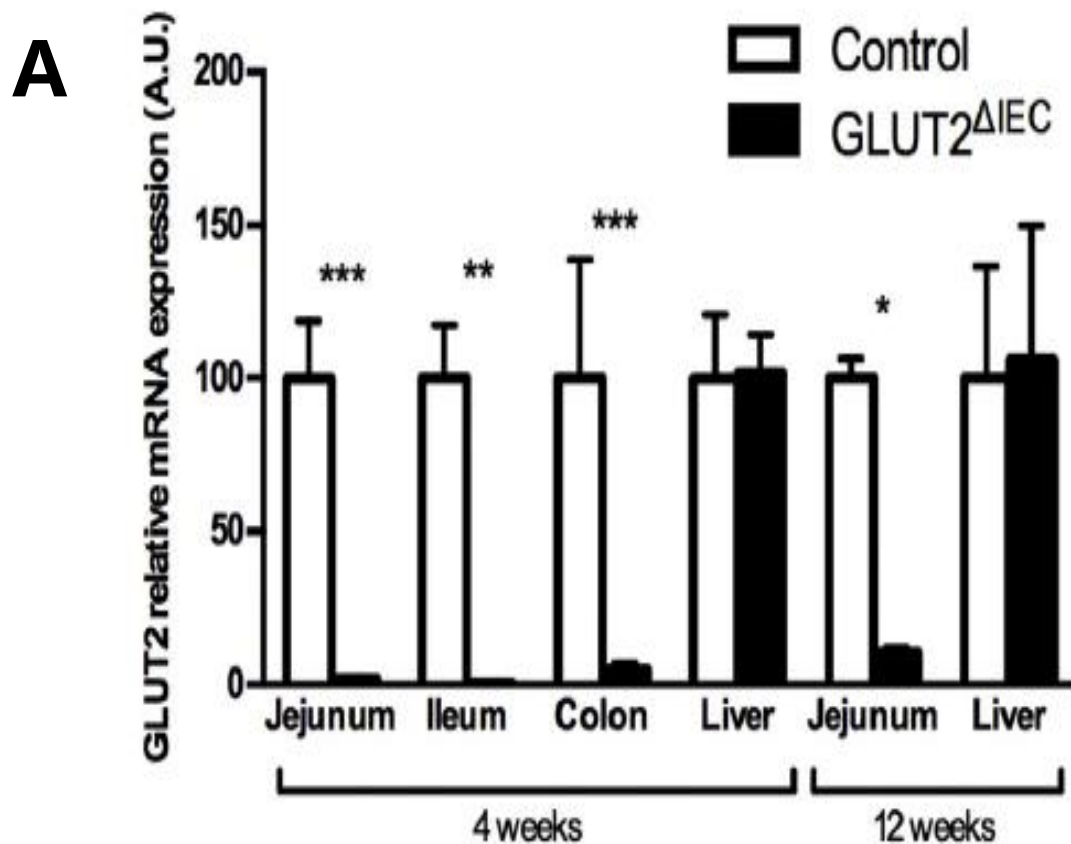


03

研究内容与结果

1

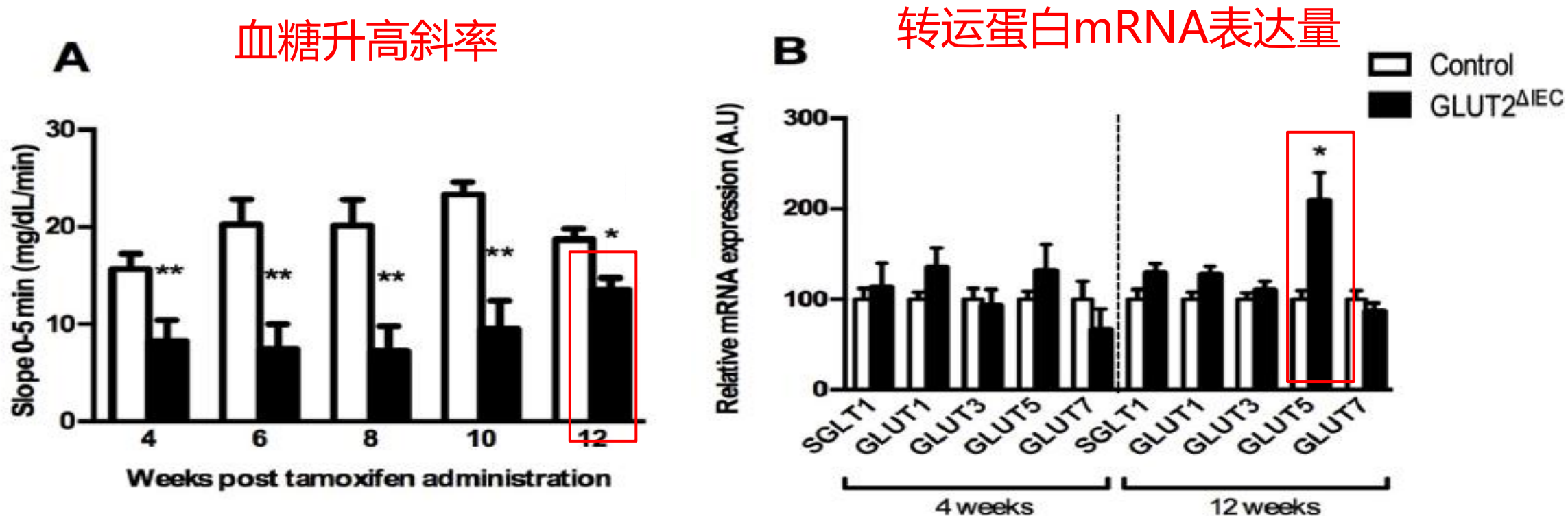
诱导肠GLUT2失效



给药4周和12周后，肝脏中GLUT2 mRNA表达水平不变，但肠道中其表达水平受抑制，说明Slc2a2缺失使GLUT2蛋白减少。

2

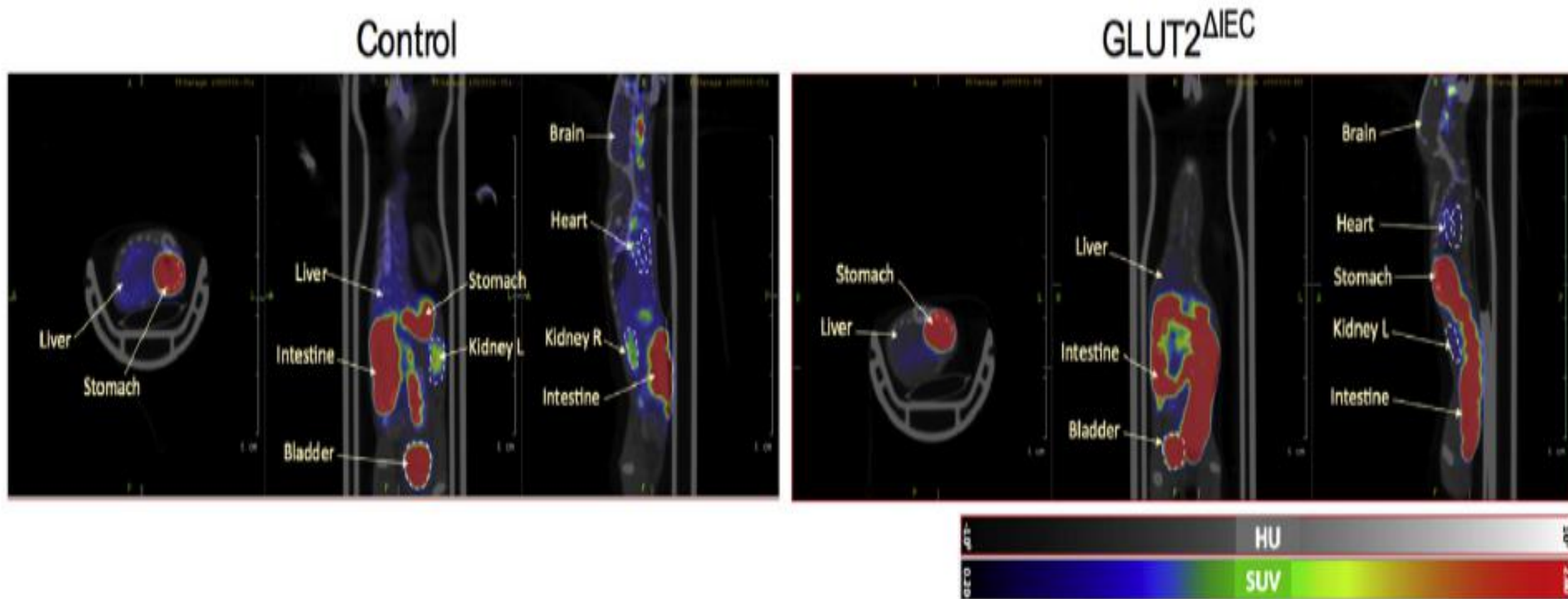
肠GLUT2失效减少葡萄糖吸收



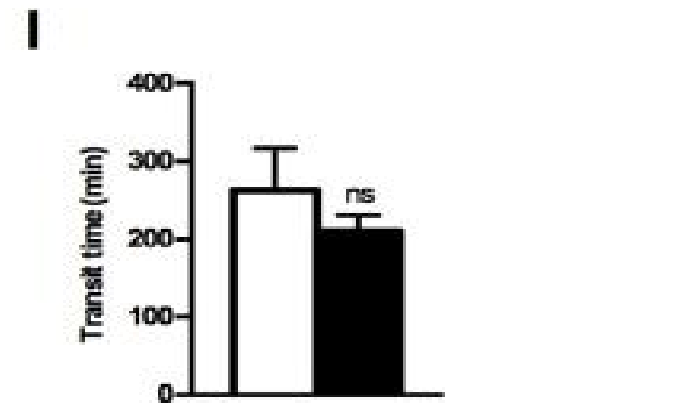
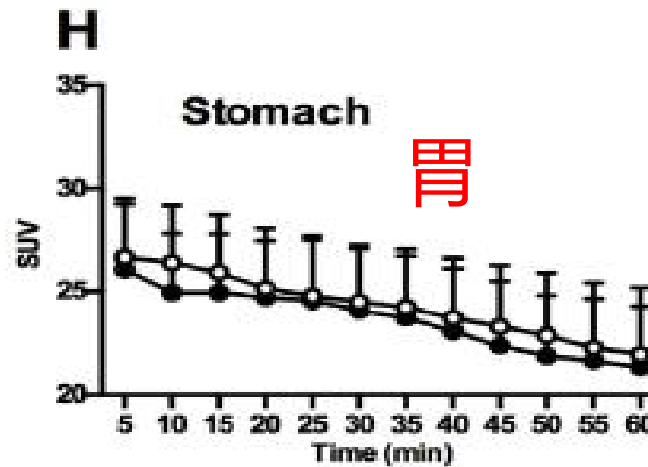
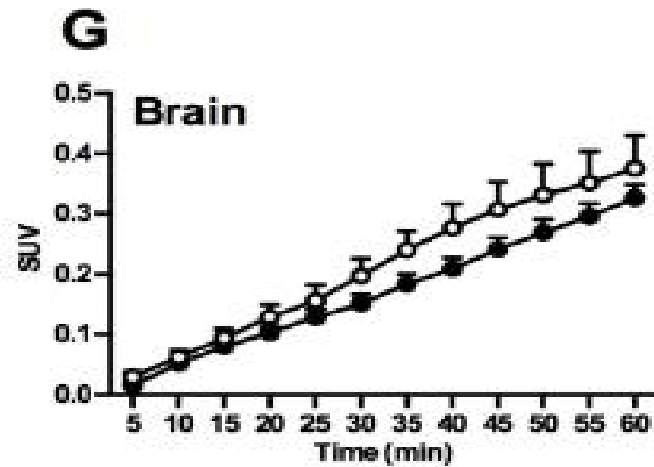
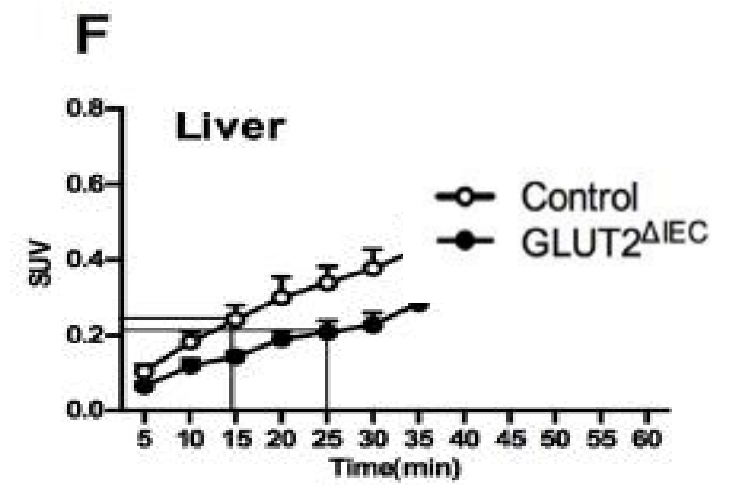
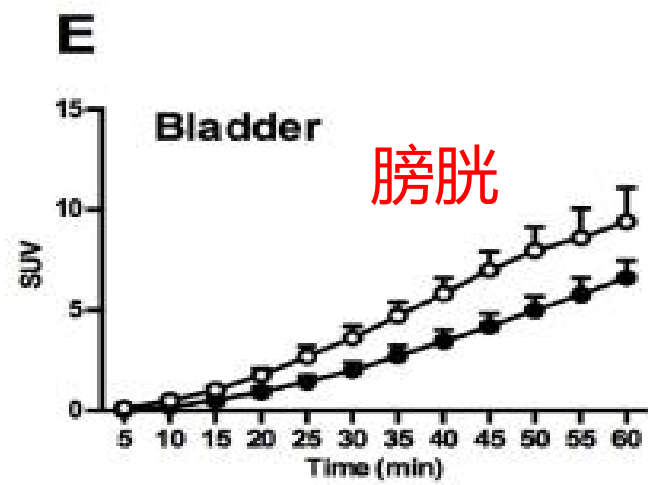
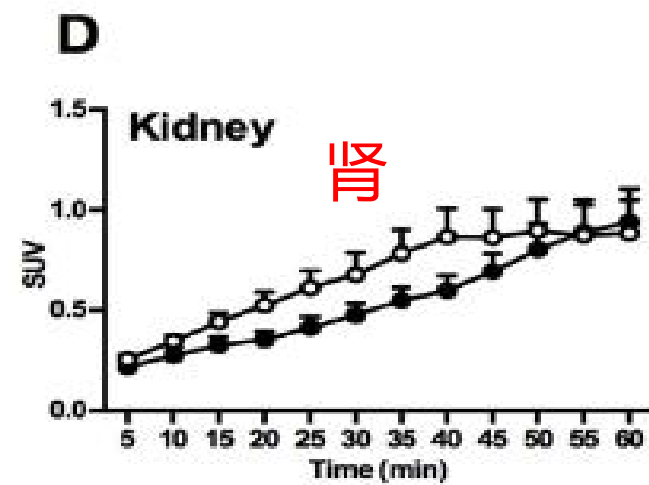
口服糖丸后，处理组血糖升高斜率显著性降低，说明肠道对葡萄糖吸收不良，12周后程度减轻，说明可能存在代偿机制。

3

肠GLUT2失效延迟糖在组织中的分布



强饲2PDF (2-脱氧-18F-D葡萄糖) 一天后
2PDF的组织分布图



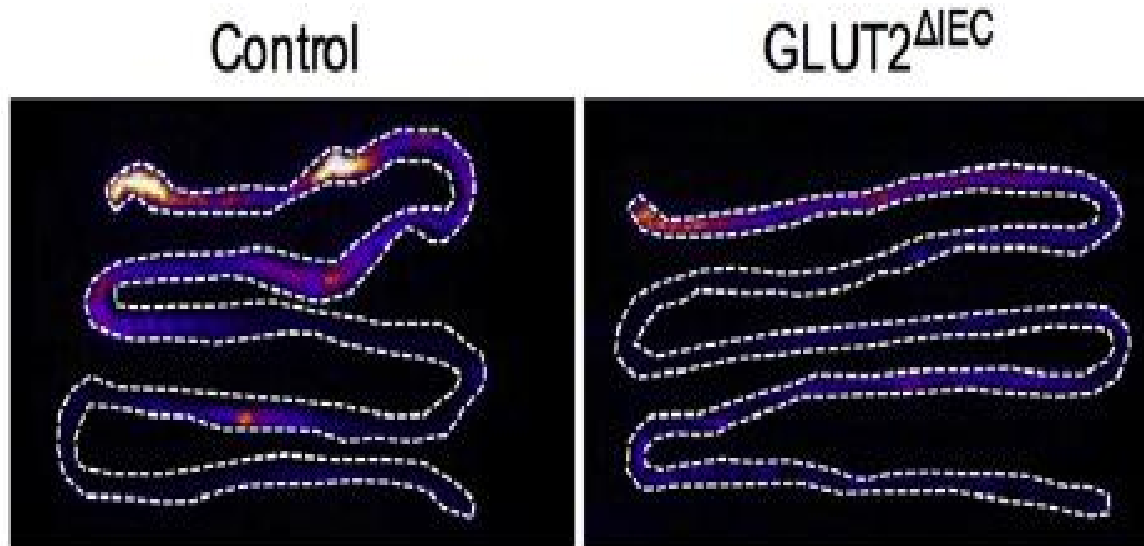
不同组织对2PDF的摄取值

2PDF在肠道中
转运时间

与对照组相比，在相同时间，处理组小鼠各组织对2PDF的

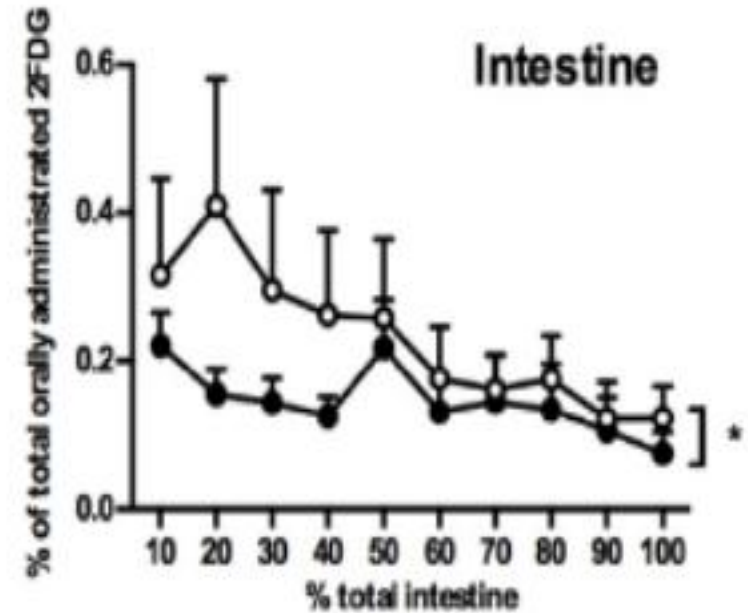
摄取低，说明肠GLUT2失效延迟葡萄糖在组织中的分布

J



2PDF在肠道中积聚图

K

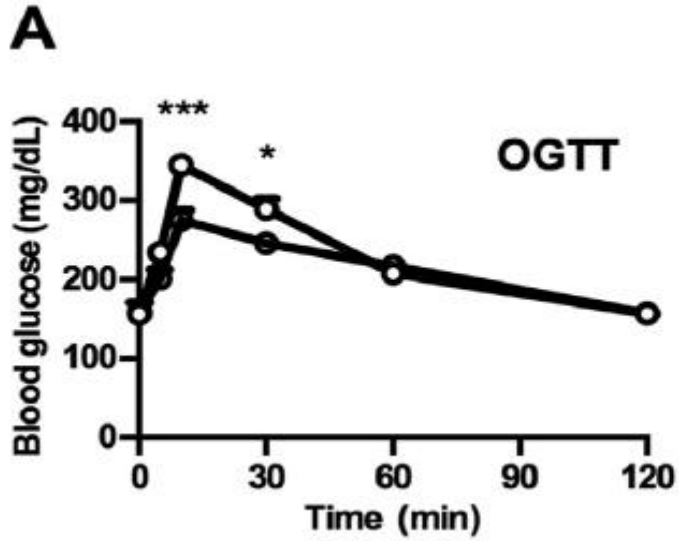


肠道中2PDF占口服2PDF总量的百分数

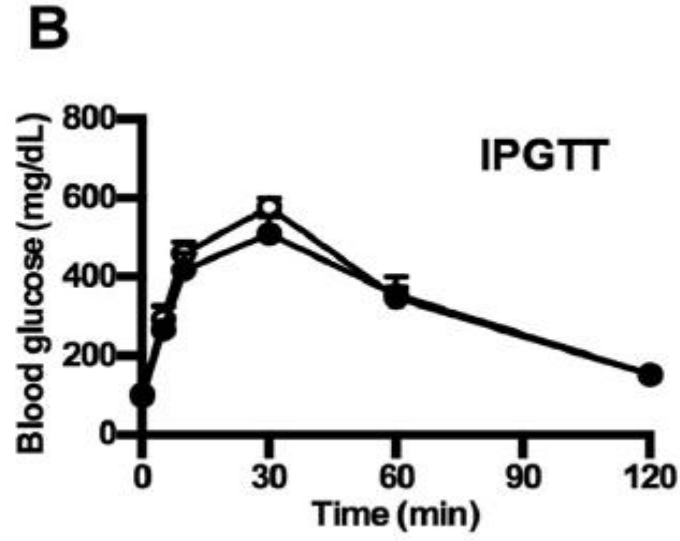
与对照组相比，随时间推移，处理组小鼠肠道2PDF的积聚明显减少

4

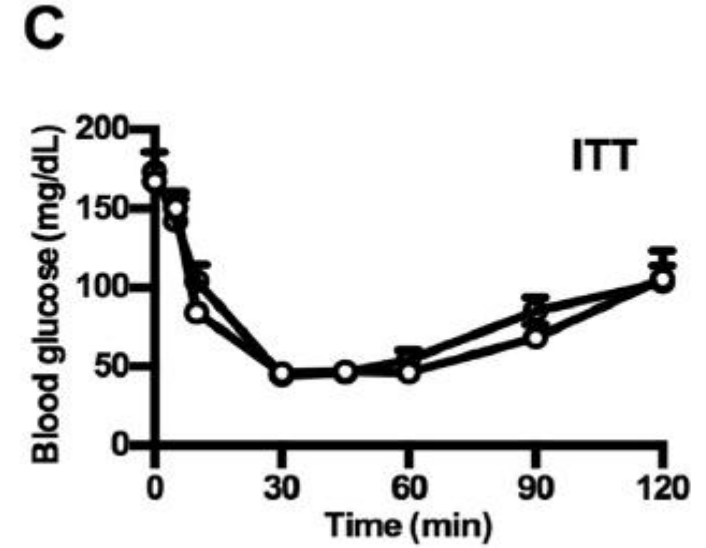
GLUT2^{ΔIEC}小鼠葡萄糖吸收不良



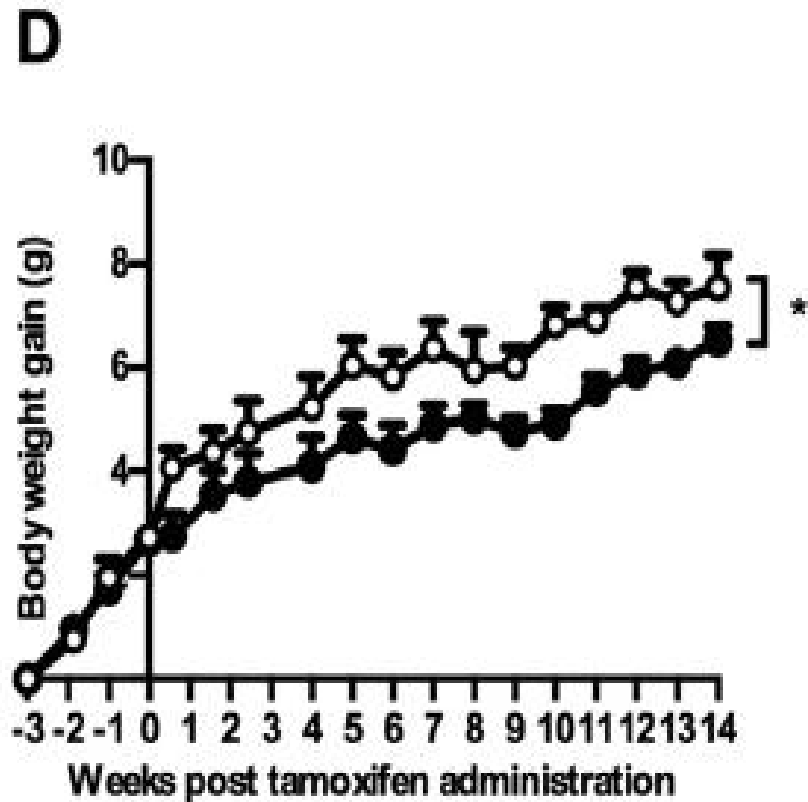
葡萄糖耐量实验



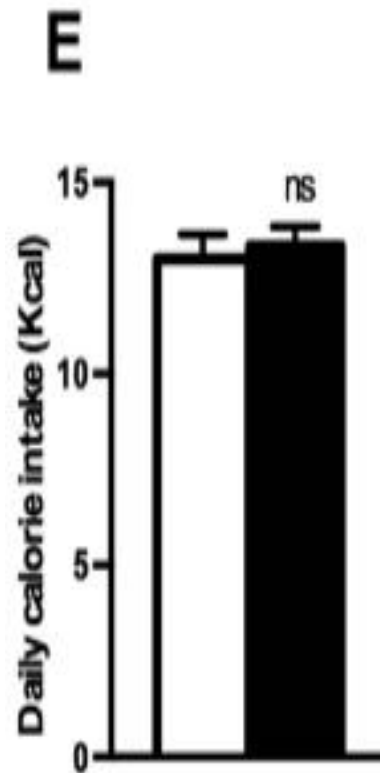
腹腔葡萄糖注射实验



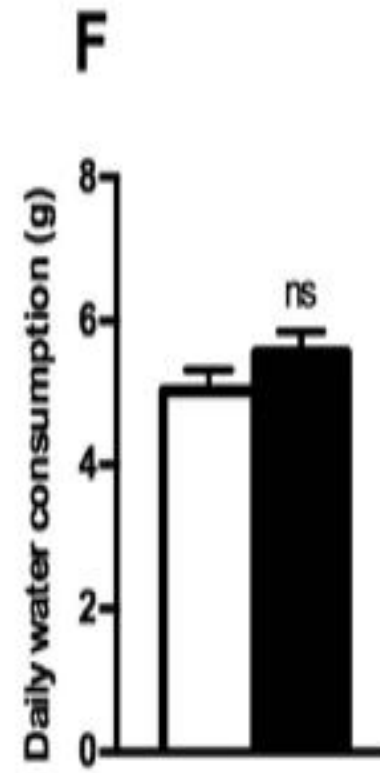
胰岛素注射实验



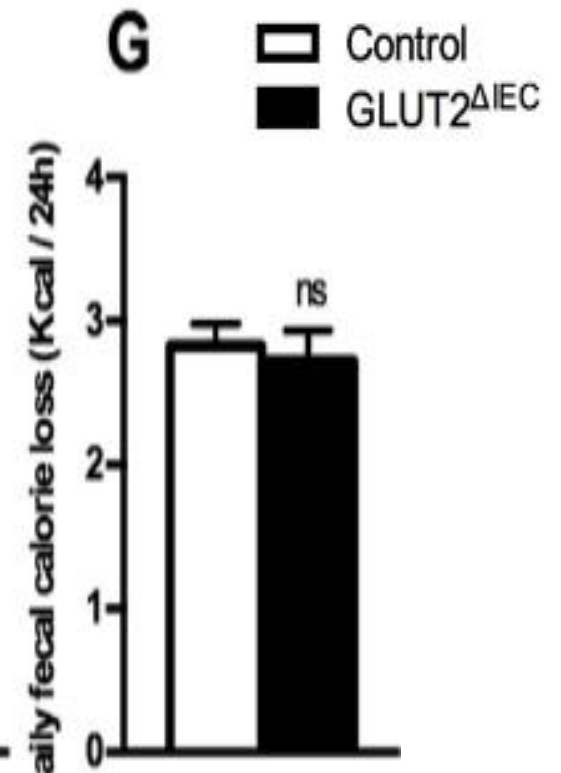
体重增重



食物



水吸收

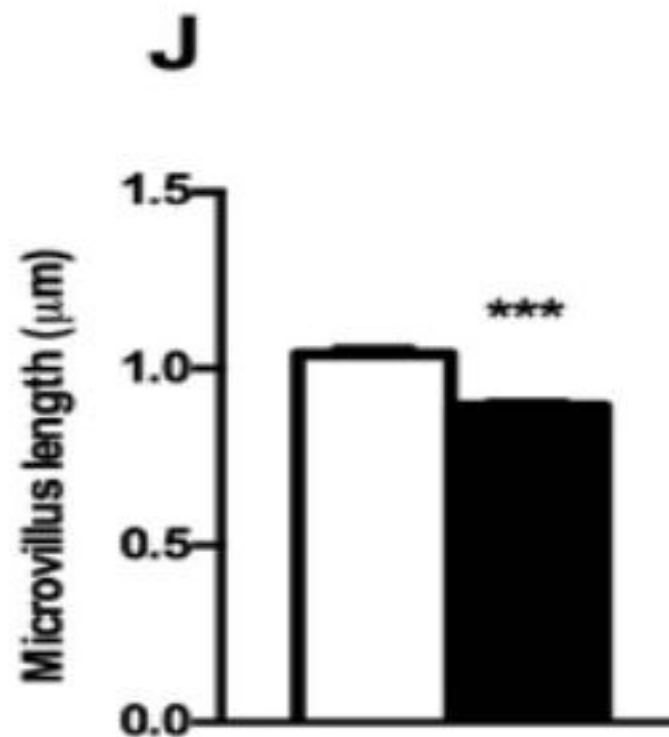
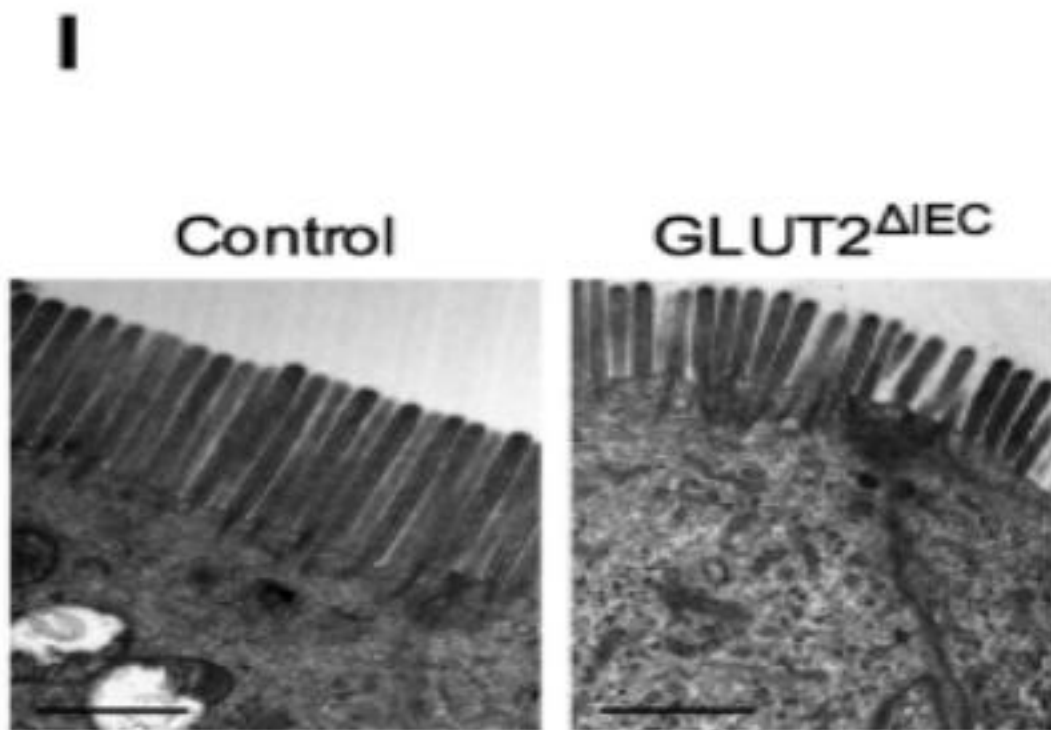


粪便

组间相比较，体重增重有显著性差异，从食物、水获得的能量与粪便中损耗能无差异，说明增重减少与葡萄糖吸收不良有关。

5

GLUT2^{ΔIEC}小鼠肠微绒毛变短



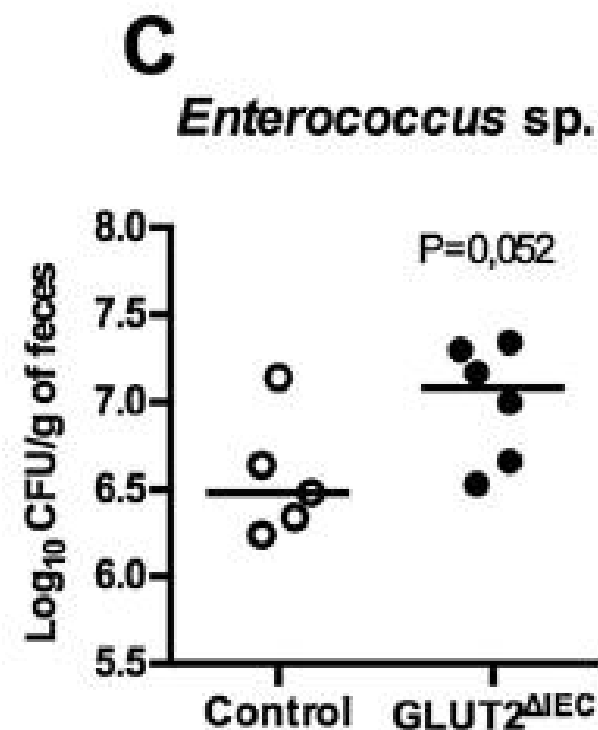
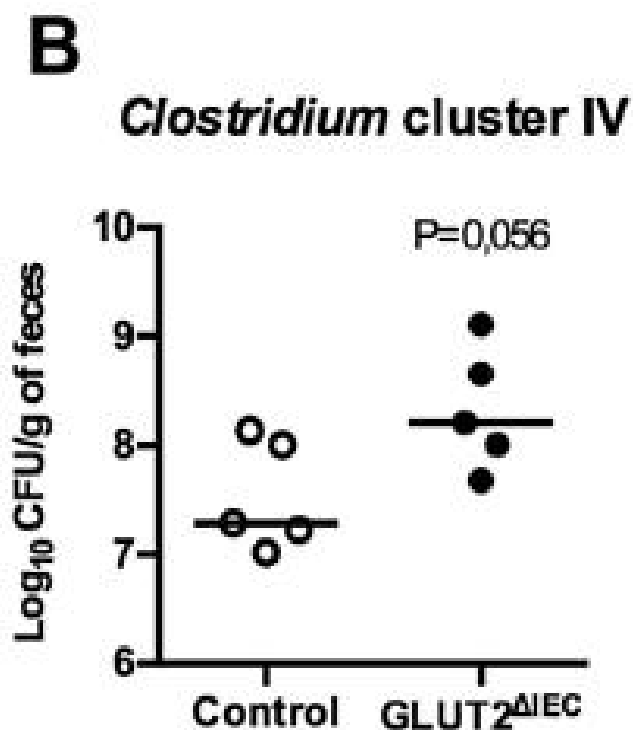
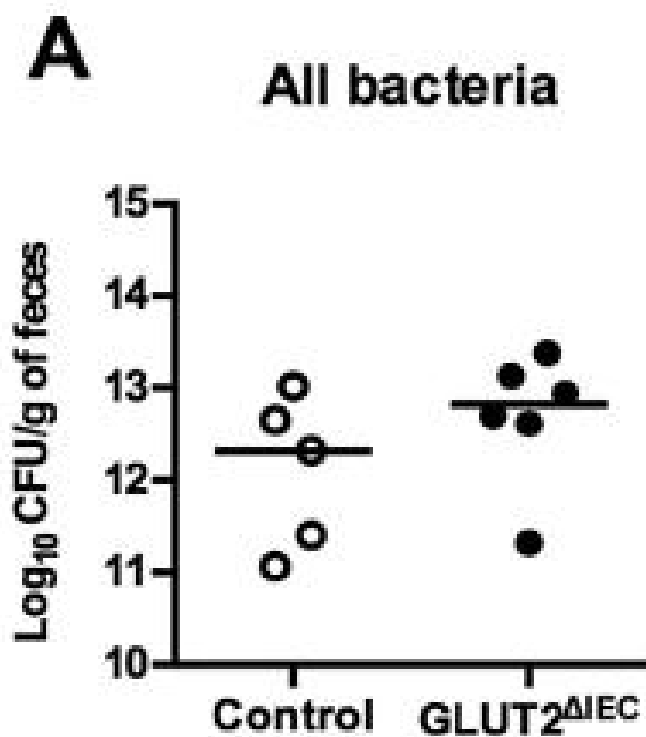
空肠刷状缘微绒毛电镜图

6

肠GLUT2失效改变微生物组成

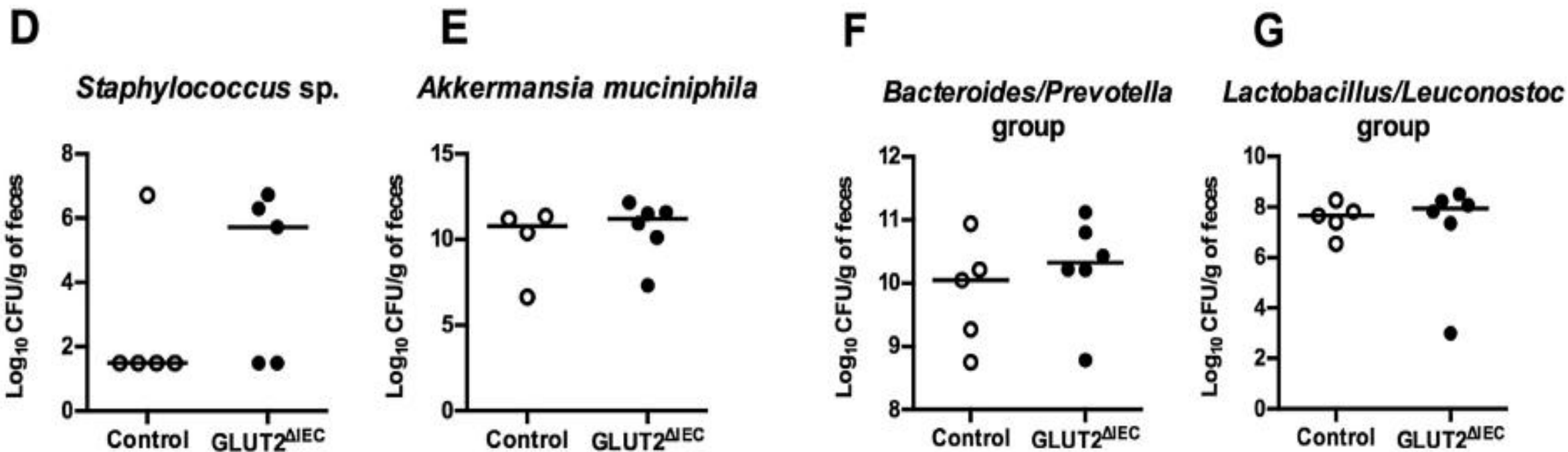
粪便微生物

○ Control
● GLUT2 Δ IEC



梭状芽孢杆菌

肠球菌



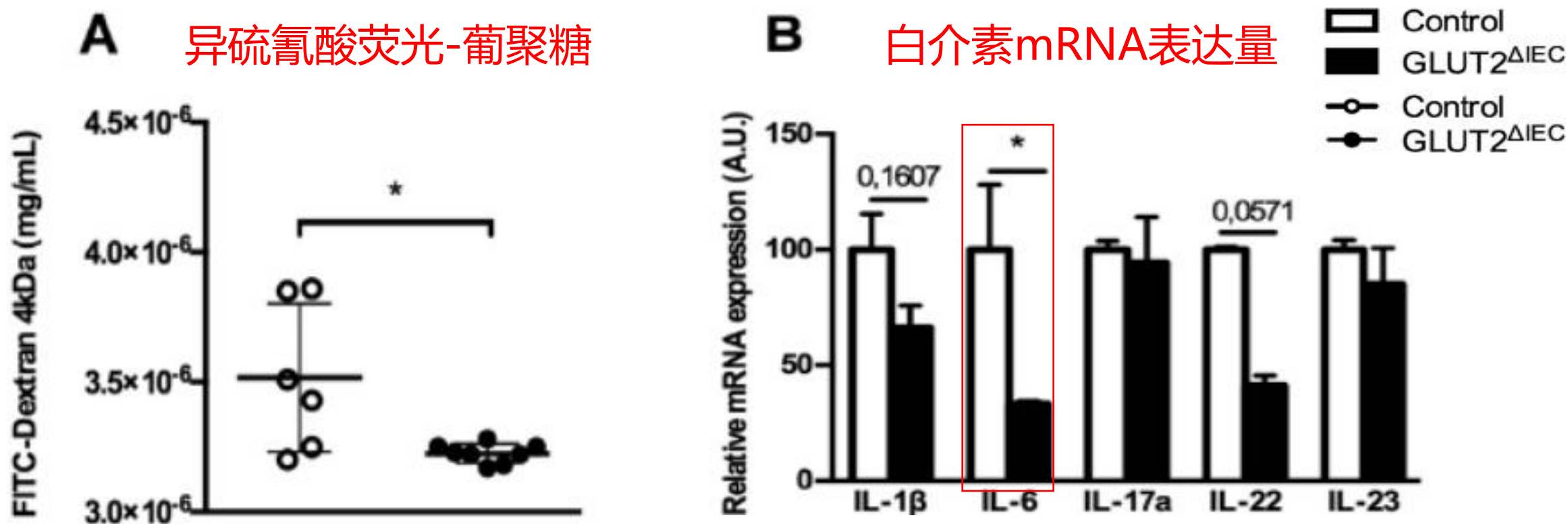
葡萄球菌

拟杆菌/普氏菌群 乳酸菌/明串珠菌群

组间相比较，细菌总数无显著性差异，但处理组梭状芽孢杆菌、肠球菌有增长。

7

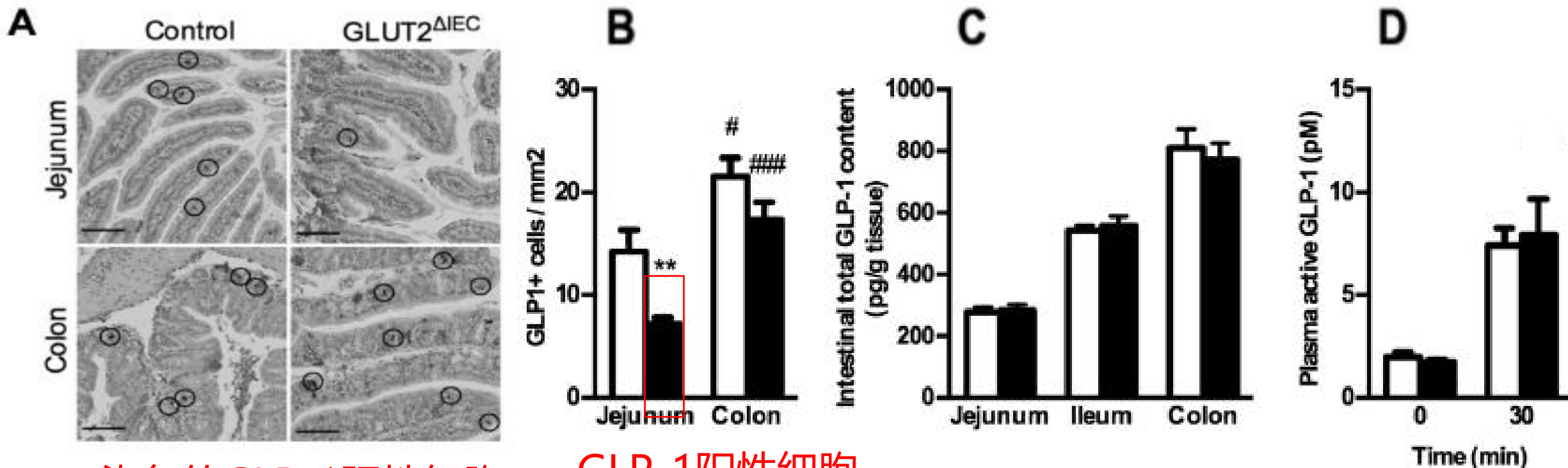
肠GLUT2失效降低肠道通透性并减轻炎症



用尤斯室法测荧光葡聚糖通量，与对照组相比较，处理组荧光葡聚糖通量很低，故肠道通透性降低；IL-6 mRNA表达量降低显著，其他白介素 mRNA表达量也呈降低趋势，故GLUT2失效减轻了炎症。

8

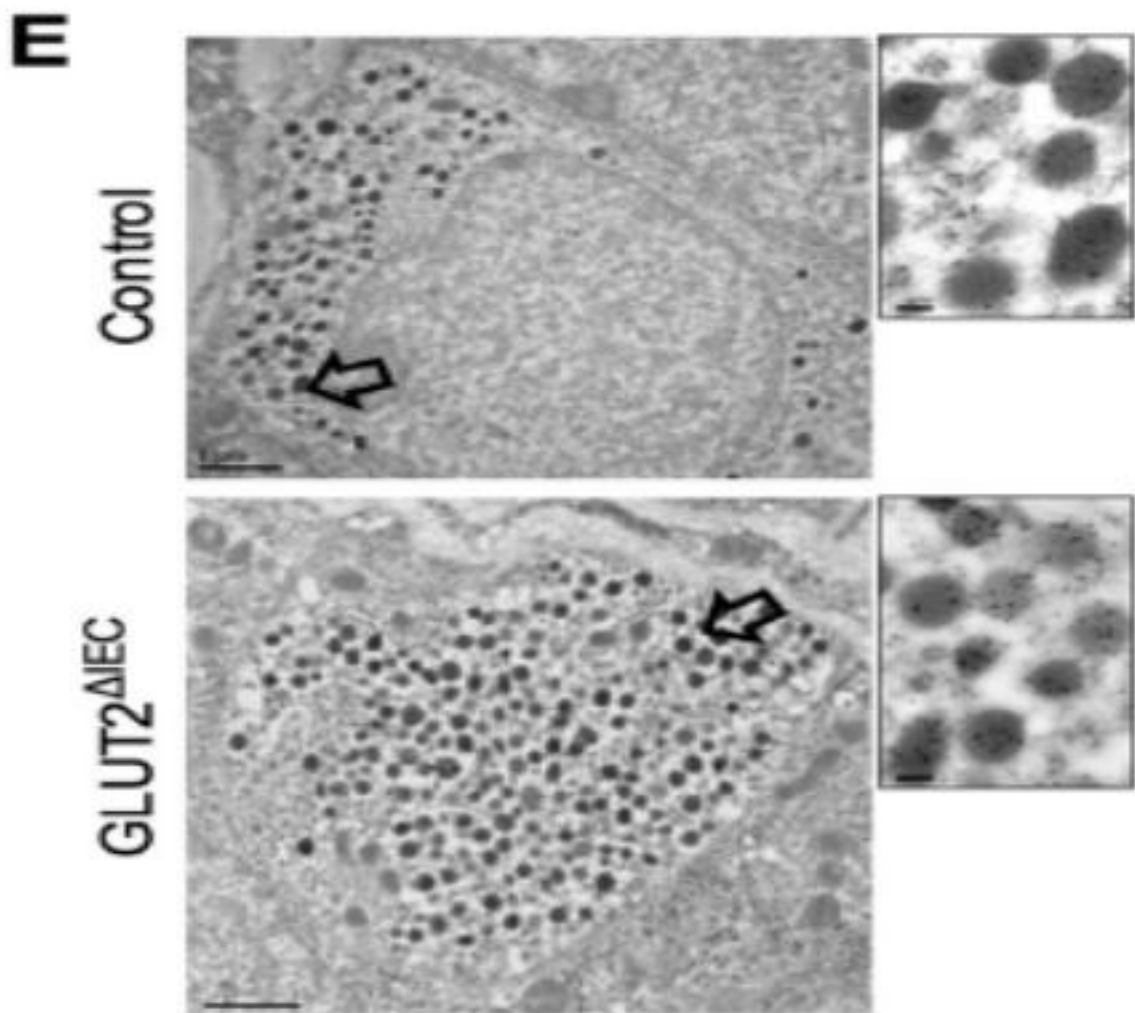
L细胞密度降低、GLP-1阳性细胞功能改善



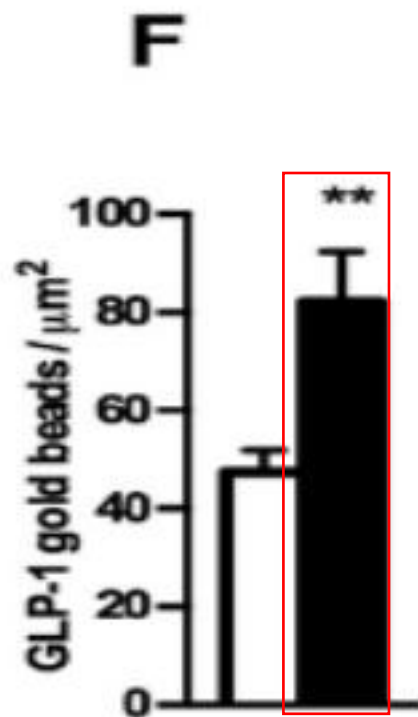
染色的GLP-1阳性细胞

GLP-1阳性细胞

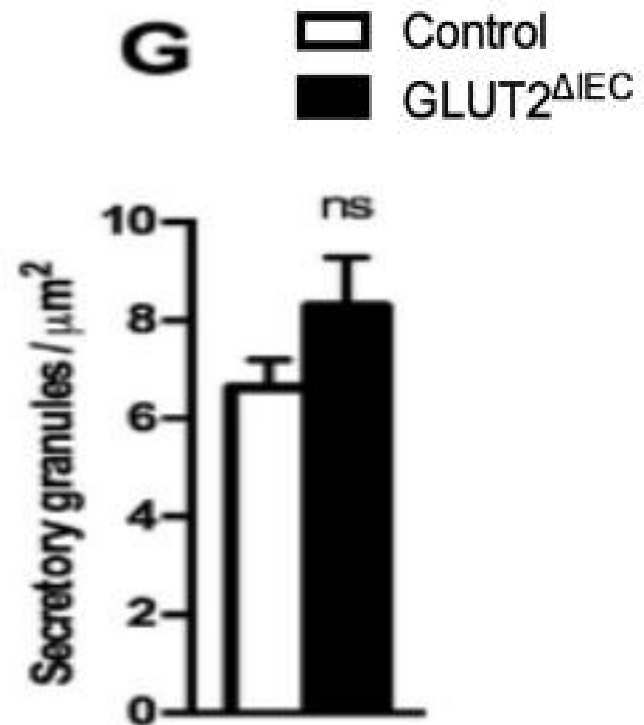
与对照相比，处理组空肠中GLP-1阳性细胞数显著下降，结肠中其数量也有下降趋势，故L细胞密度降低。



抗GLP-1偶联免疫球蛋白
白标记的L细胞



抗GLP-1偶联免疫球蛋白



分泌颗粒

与对照相比，处理组单个L细胞GLP-1分泌量显著增加，而单个L细胞分泌颗粒密度相似，说明处理组单个分泌颗粒包裹的GLP-1量高，而对照组和处理组小鼠肠道GLP-1总量无差异，且处理组肠道L细胞密度小，说明在处理小鼠肠上皮细胞中的残余L-细胞产生了更多的GLP-1以补足GLP-1分泌量。

与对照相比，在口服一定量D-葡萄糖和橄榄油30min后，血浆中活性GLP-1和胰岛素含量均无显著性变化，说明血浆中活性GLP-1的保留使胰岛素浓度无明显变化。



04

讨论与分析

1. 肠道GLUT2失效导致机体对葡萄糖吸收不良，并使葡萄糖在组织中的生物分布延迟，体重增重被限制，但其却改善了葡萄糖耐受性和肠道屏障功能。

2. GLUT2^{ΔIEC}小鼠表现出微绒毛长度变短和炎症减少的现象，这可能是由于内腔葡萄糖丰度紊乱导致微生物组成变化所致，肠内有些共生菌增长，这表明菌的增加与肠道动态平衡相关联。

3. 在肠道GLUT2失效情况下，处理组小鼠肠内分泌L-细胞密度降低，而处理组和对照组小鼠肠道中GLP-1总量无差异，说明处理组小鼠肠上皮细胞中L-细胞产生了更多的GLP-1以补足GLP-1分泌量，这一结果表明GLUT2失效对肠上皮细胞稳态有调节作用。

4. 给药12周后，GLUT5 mRNA表达量加倍，支持了GLUT2^{ΔIEC}小鼠中存在代偿机制这一猜想，但在实验结果中却未发现其他转运载体的过表达，说明这种代偿机制还不足以消除因肠道GLUT2失效所造成的葡萄糖吸收不良和增重减少的不利影响。

综上所述，GLUT2的失效揭示了其在调节肠内平衡中的意外功能，如降低肠内分泌L-细胞密度、微绒毛长度变短、降低肠道通透性和减少炎症等。因此，通过药物特异性阻断肠GLUT2活性可能是防止体重增加和代谢紊乱的一种策略。



05

思 考

通过本实验，我们对GLUT2在肠吸收葡萄糖和肠内稳态所起的作用有了一定认识，那么，与哺乳动物相比，鱼类肠道中GLUT2是否也具同样的功能，这有待验证，而本实验为其验证提供了一个思路。

请各位老师批评指正