

# 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. Schmitt<sup>1</sup>, Thomas Aranas<sup>1</sup>, Thomas Viel<sup>2</sup>, Danielle Chateau<sup>1</sup>, Maude Le Gall<sup>1,8</sup>, Anne-Judith Wallgora-Dupriet<sup>3</sup>, Chloé Melchior<sup>4</sup>, Ophélie Rouxel<sup>5</sup>, Nathalie Kapel<sup>6</sup>, Guillaume Gourcerol<sup>4</sup>, Bertrand Tavilian<sup>2</sup>, Agnès Lehuen<sup>5</sup>, Edith Brot-Laroche<sup>1</sup>, Armelle Leturque<sup>1</sup>, Patricia Serradas<sup>1</sup>, Alexandra Grosfeld<sup>1,\*</sup>

## 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<sup>ΔIEC</sup> 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



**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<sup>tm1a</sup> (KOMP) <sup>Wtsi</sup>小鼠,构建敲除Slc2a2的小鼠 (GLUT2<sup>ΔIEC</sup>) , 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。





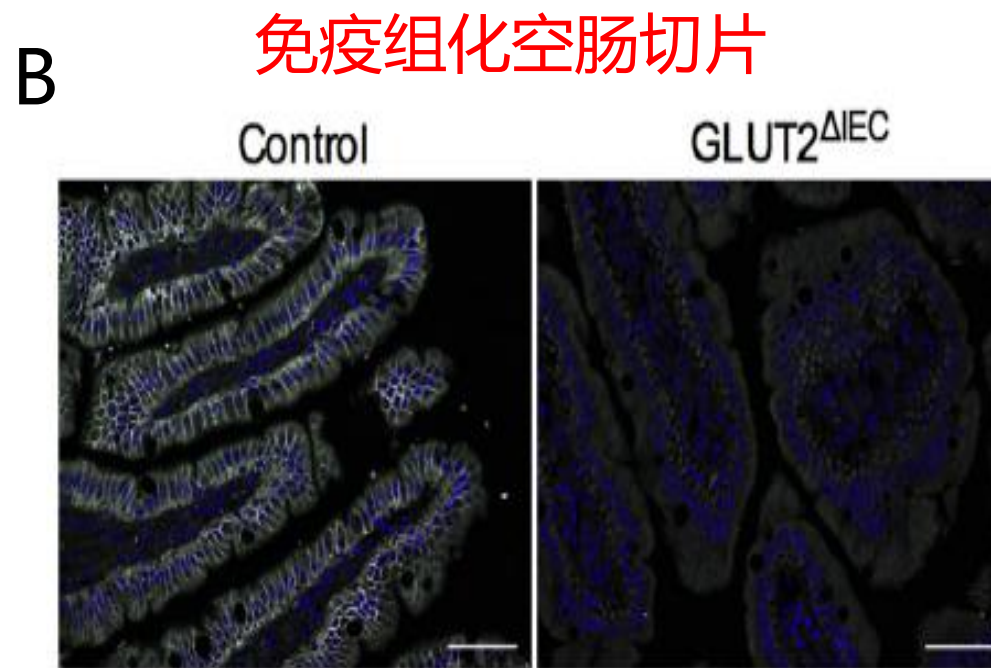
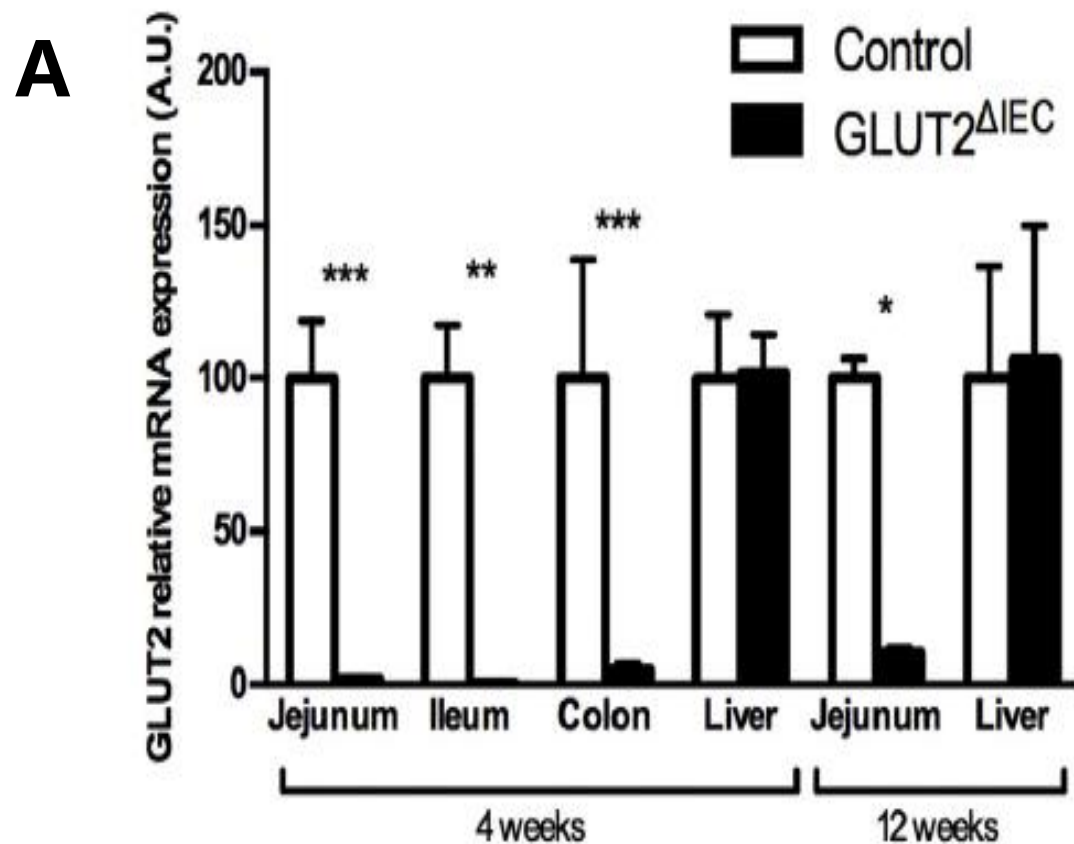
**03**

---

**研究内容与结果**

1

# 诱导肠GLUT2失效

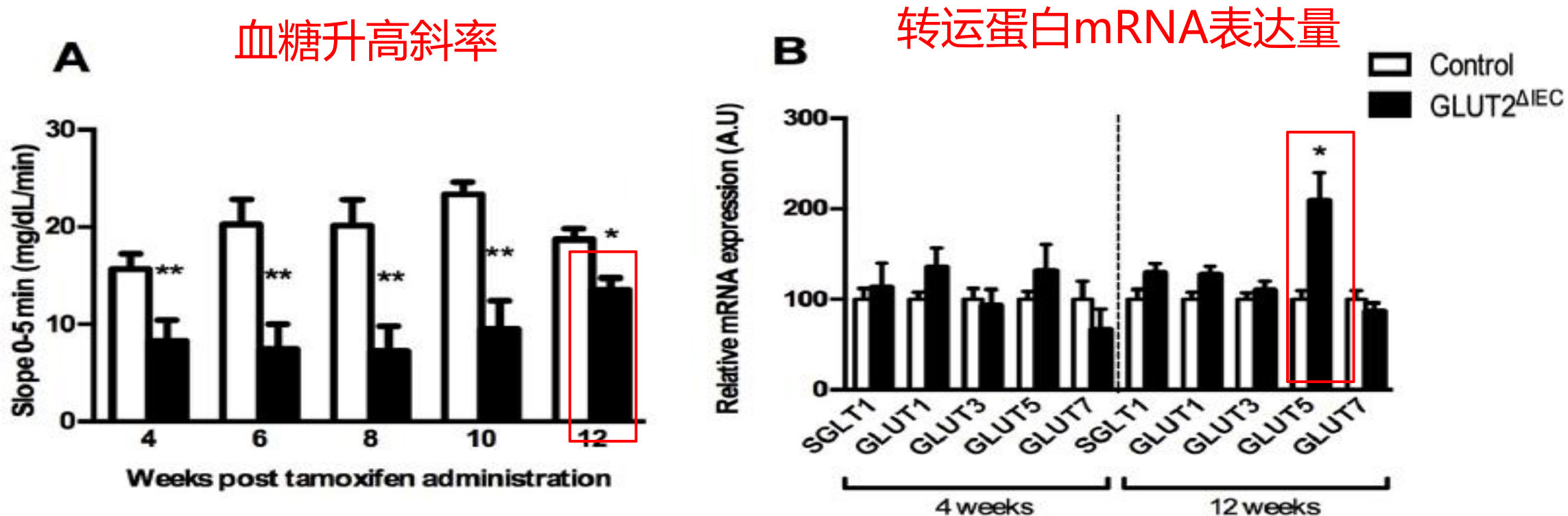


4周后，处理无GLUT2

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

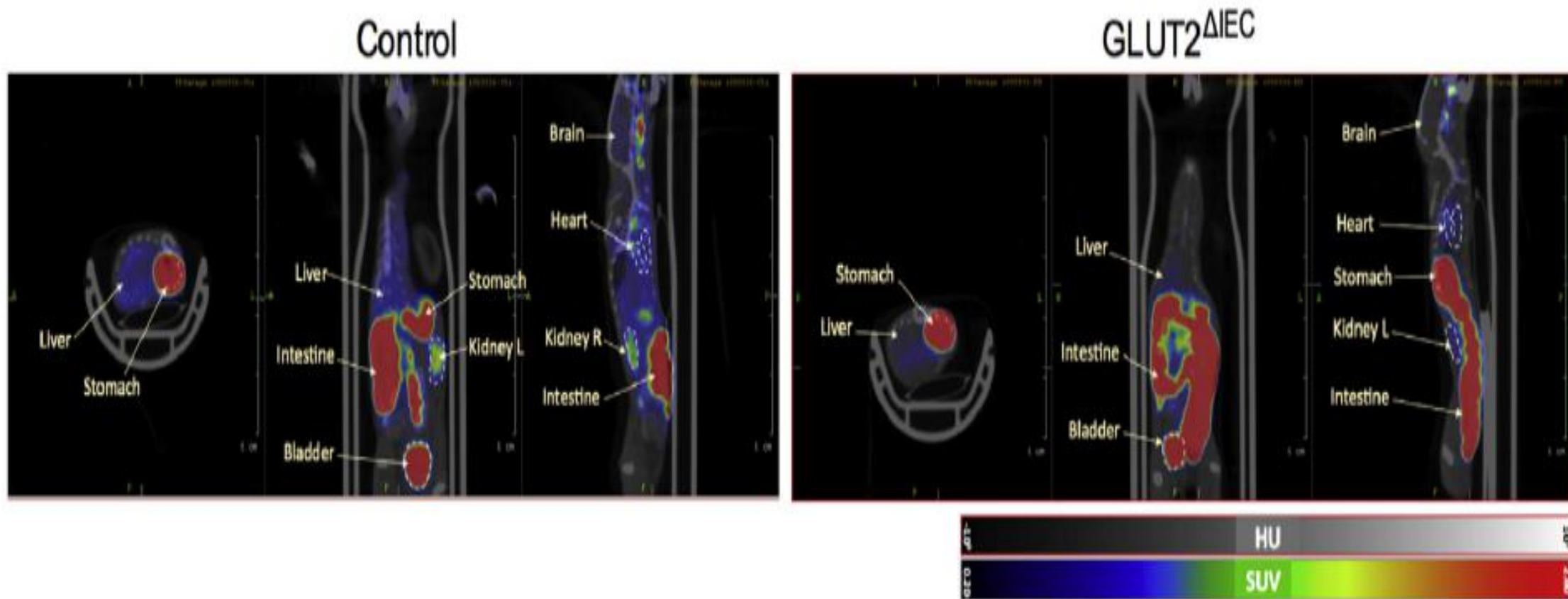
## 肠GLUT2失效减少葡萄糖吸收



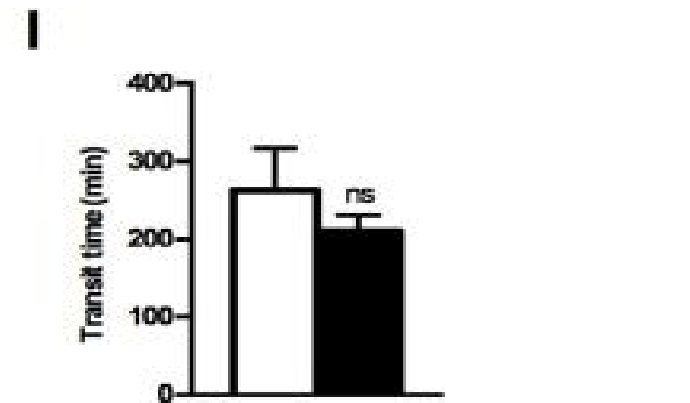
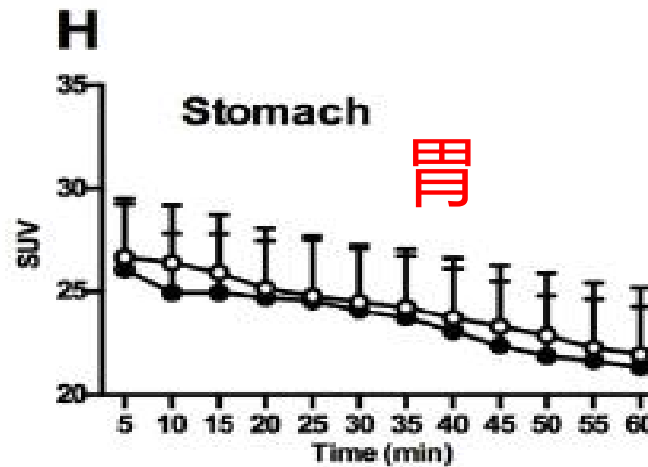
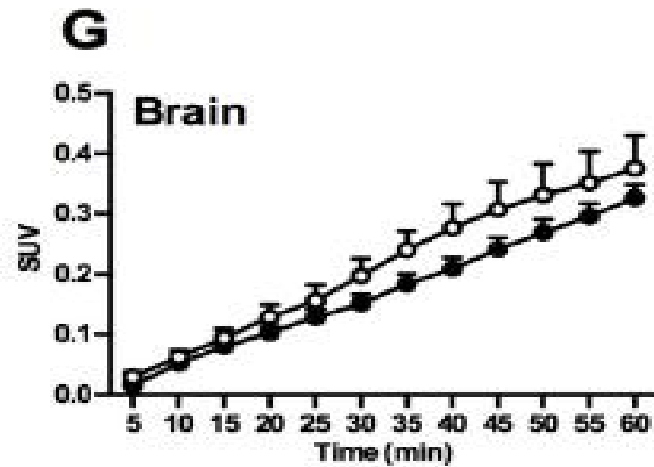
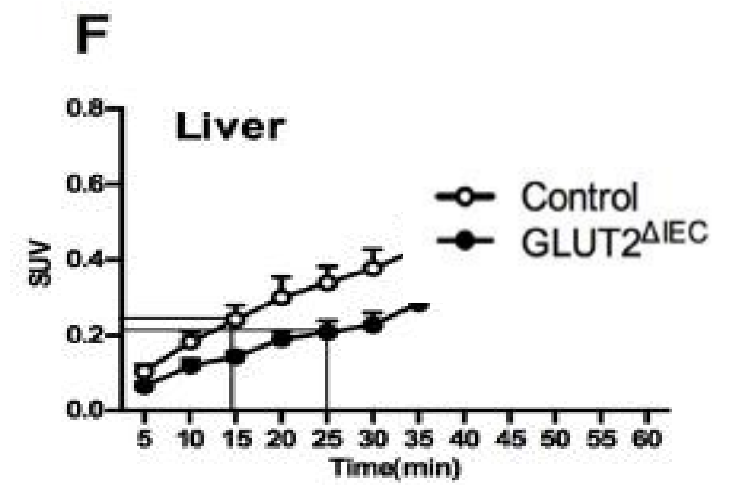
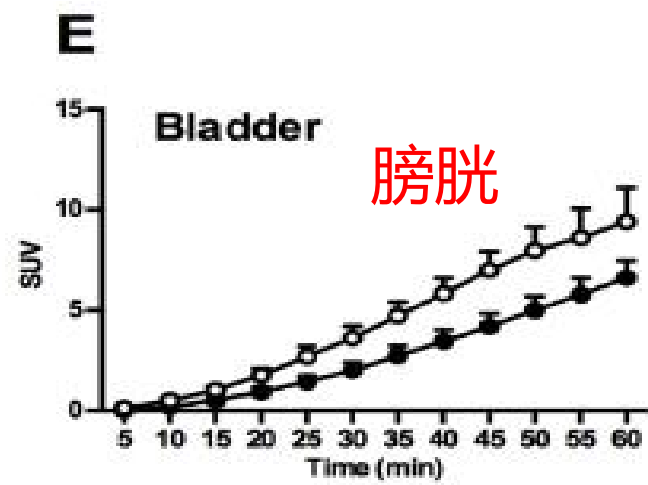
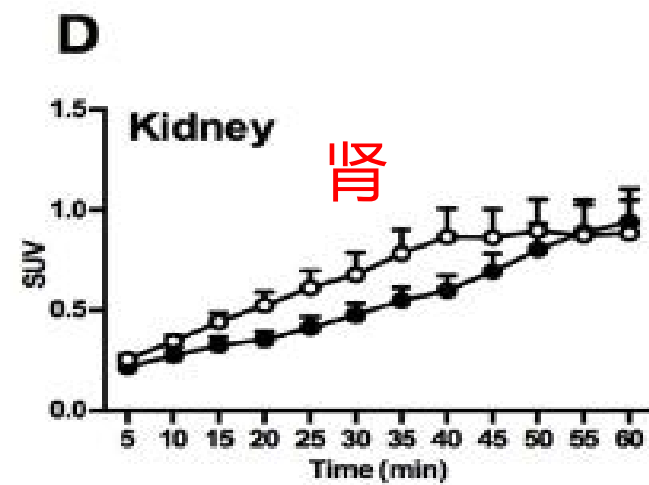
口服糖丸后，处理组血糖升高斜率显著性降低，说明肠道对葡萄糖吸收不良，12周后程度减轻，说明可能存在代偿机制。

# 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



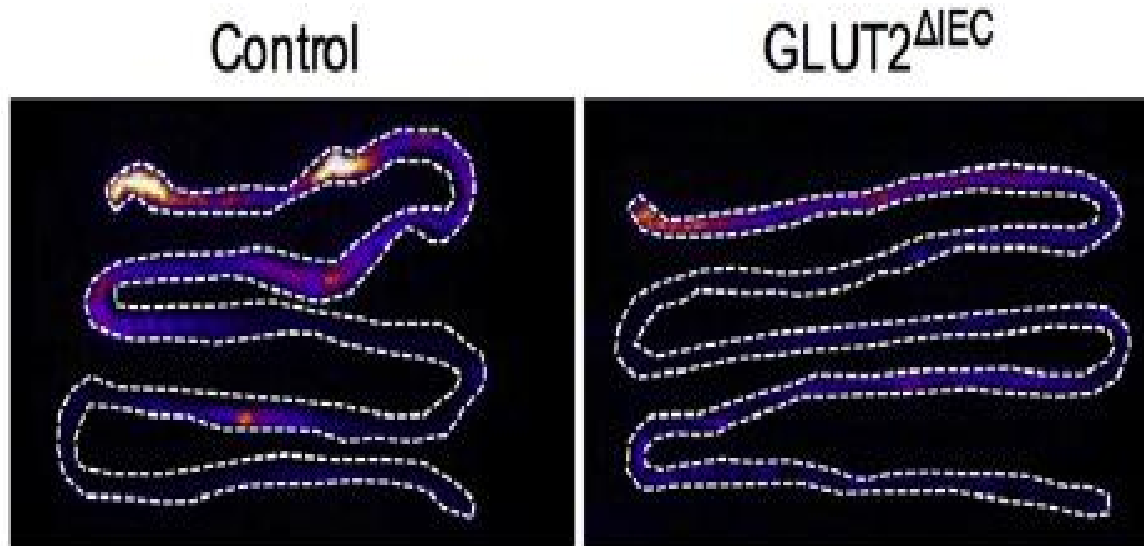
不同组织对2PDF的摄取值

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

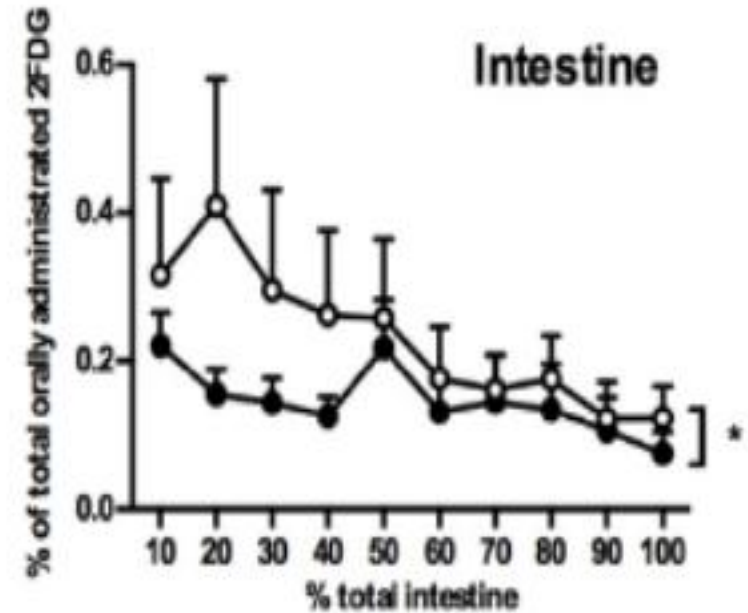
摄取低，说明肠GLUT2失效延迟葡萄糖在组织中的分布

J



2PDF在肠道中积聚图

K

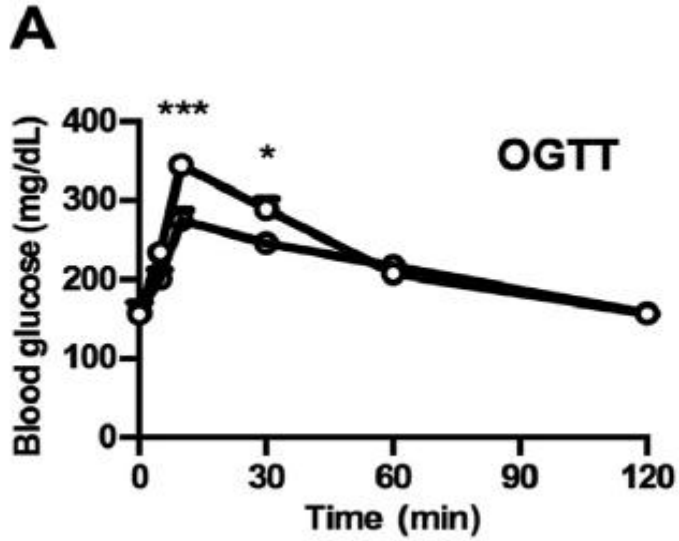


肠道中2PDF占口服2PDF总量的百分数

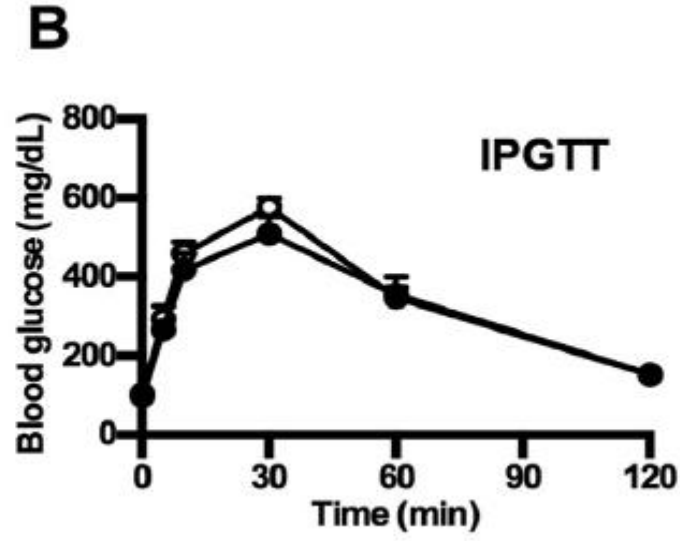
与对照组相比，随时间推移，处理组小鼠肠道2PDF的积聚明显减少

# 4

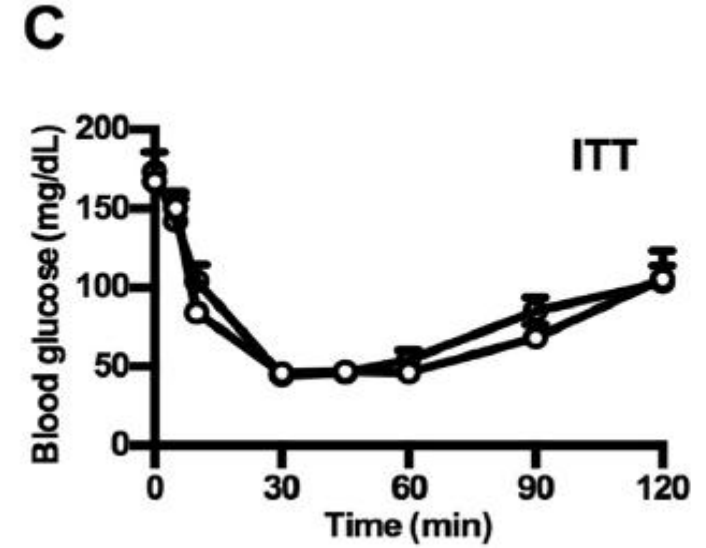
## GLUT2<sup>ΔIEC</sup>小鼠葡萄糖吸收不良



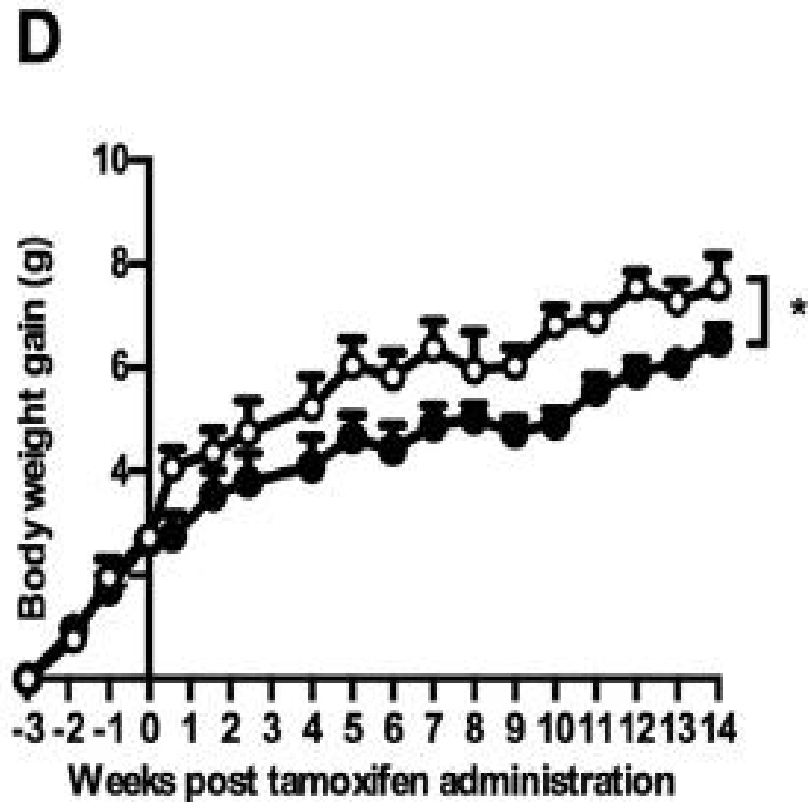
葡萄糖耐量实验



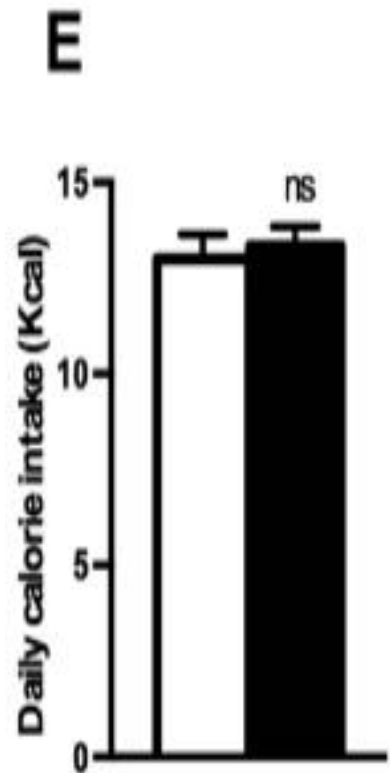
腹腔葡萄糖注射实验



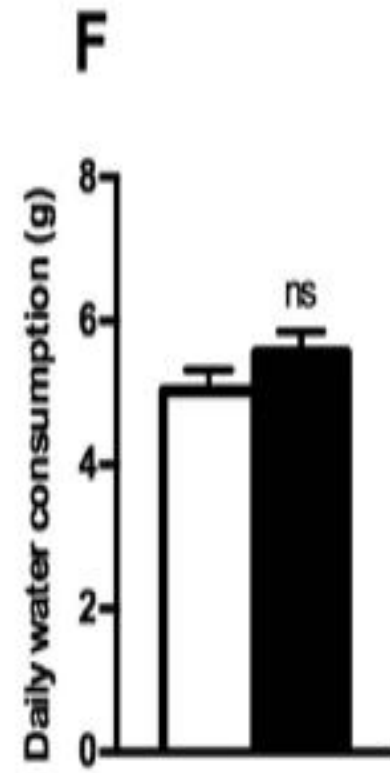
胰岛素注射实验



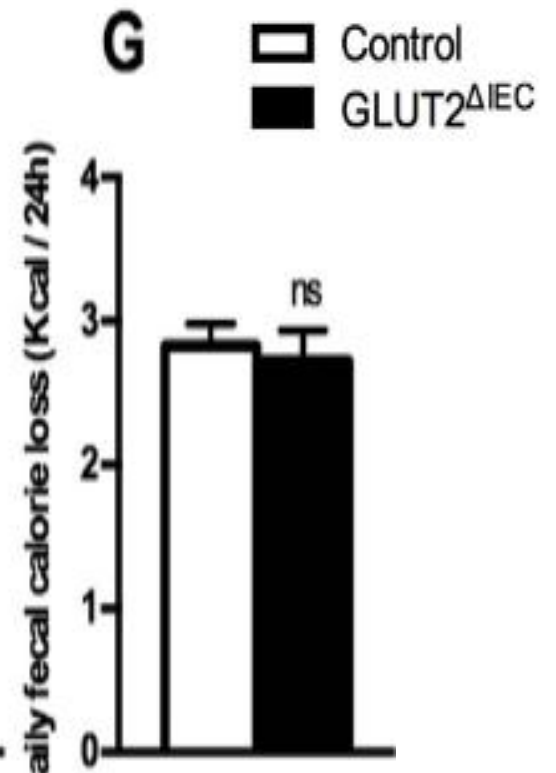
体重增重



食物



水吸收



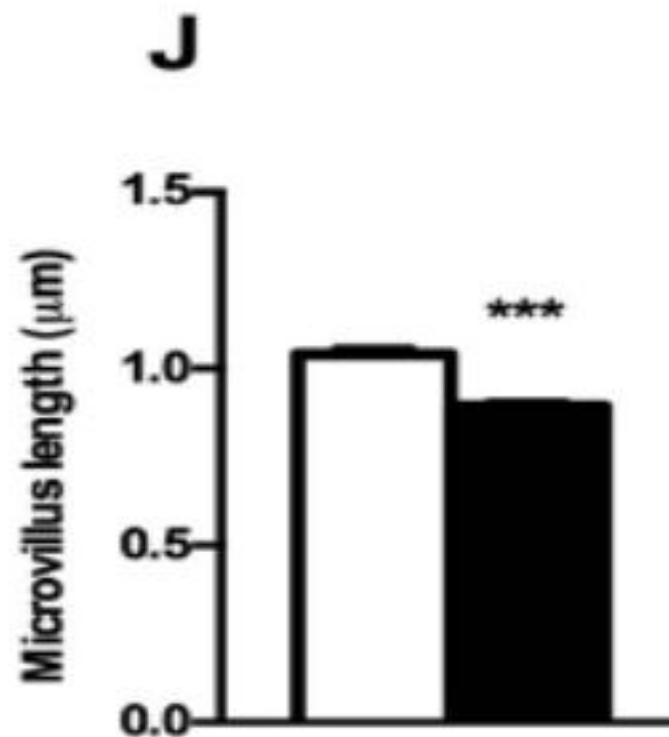
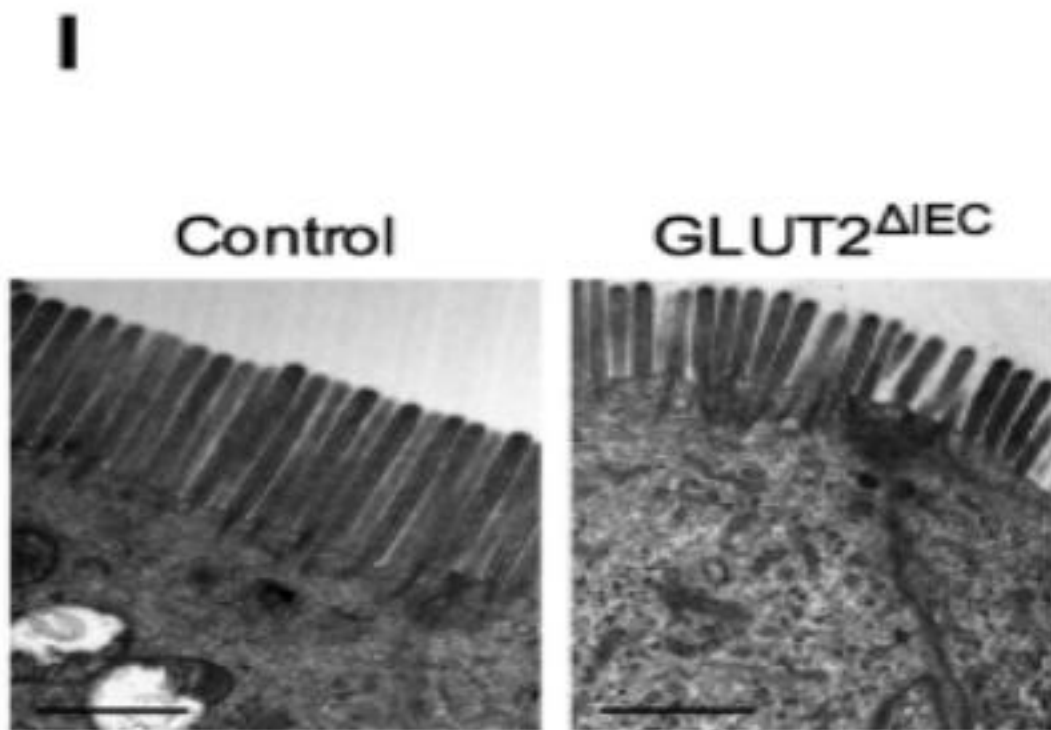
粪便

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<sup>ΔIEC</sup>小鼠肠微绒毛变短

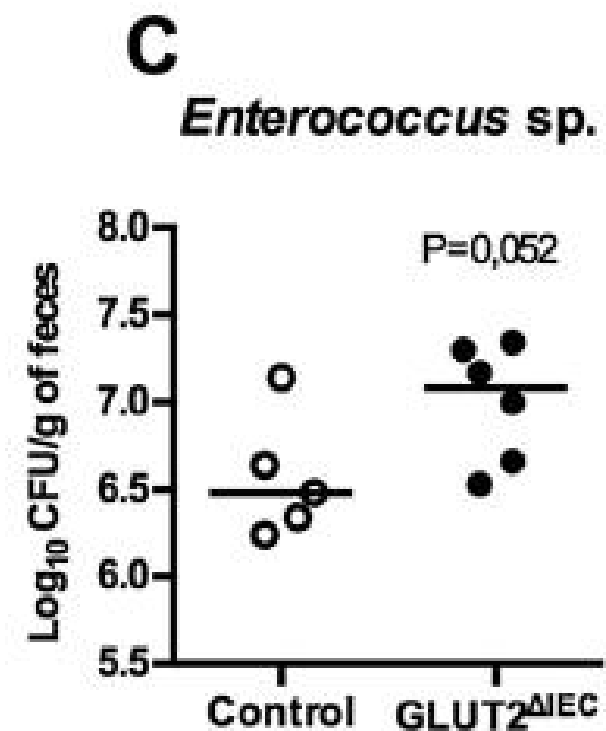
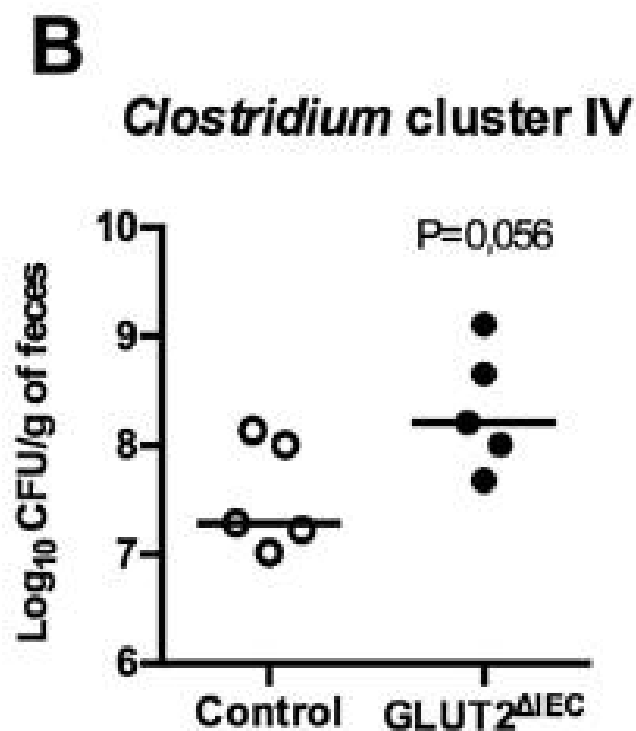
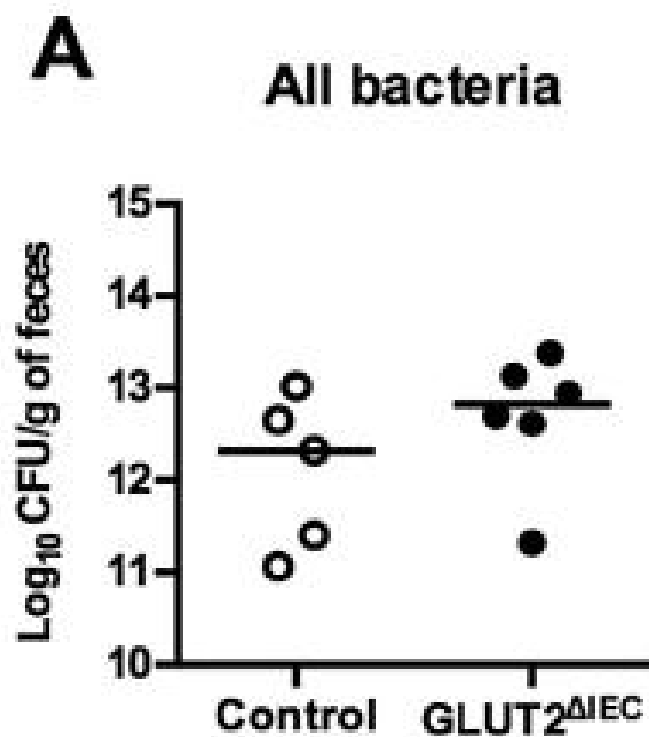


空肠刷状缘微绒毛电镜图

## 6

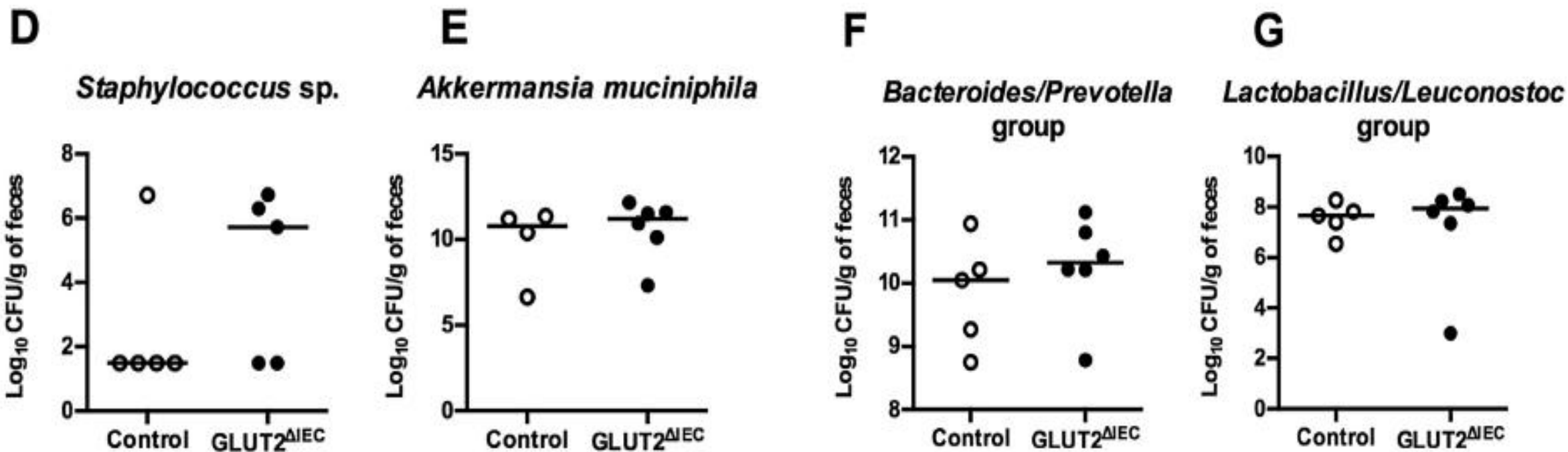
## 肠GLUT2失效改变微生物组成

粪便微生物

○ Control  
● GLUT2 $\Delta$ IEC

梭状芽孢杆菌

肠球菌



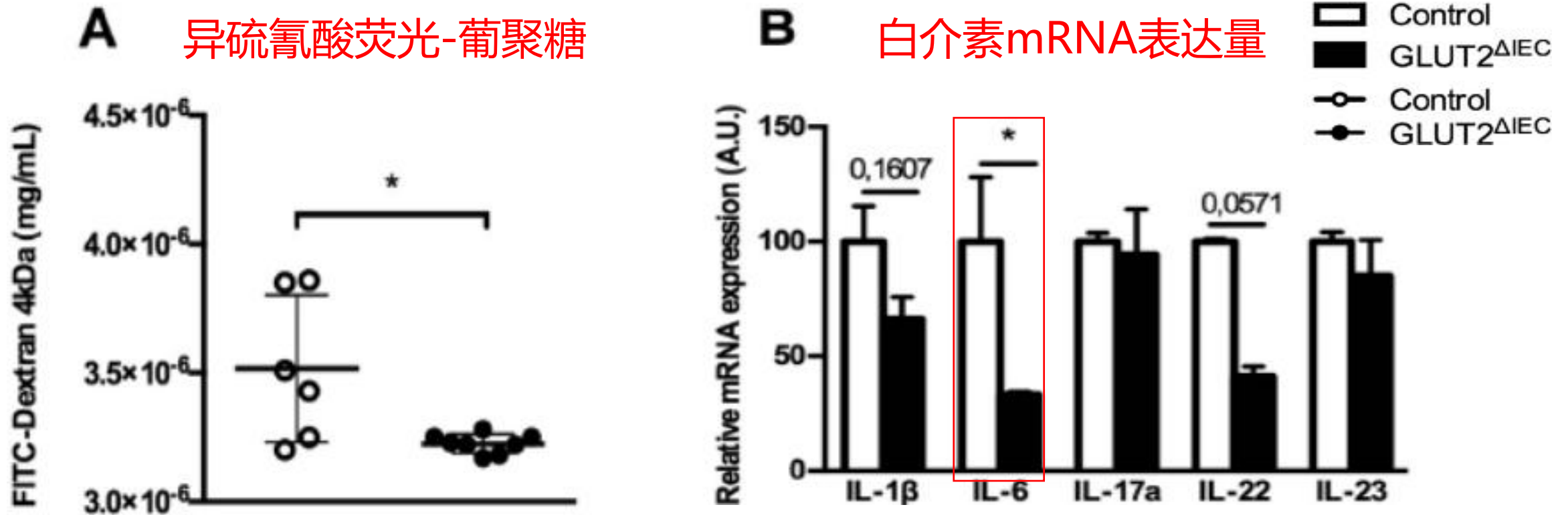
葡萄球菌

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

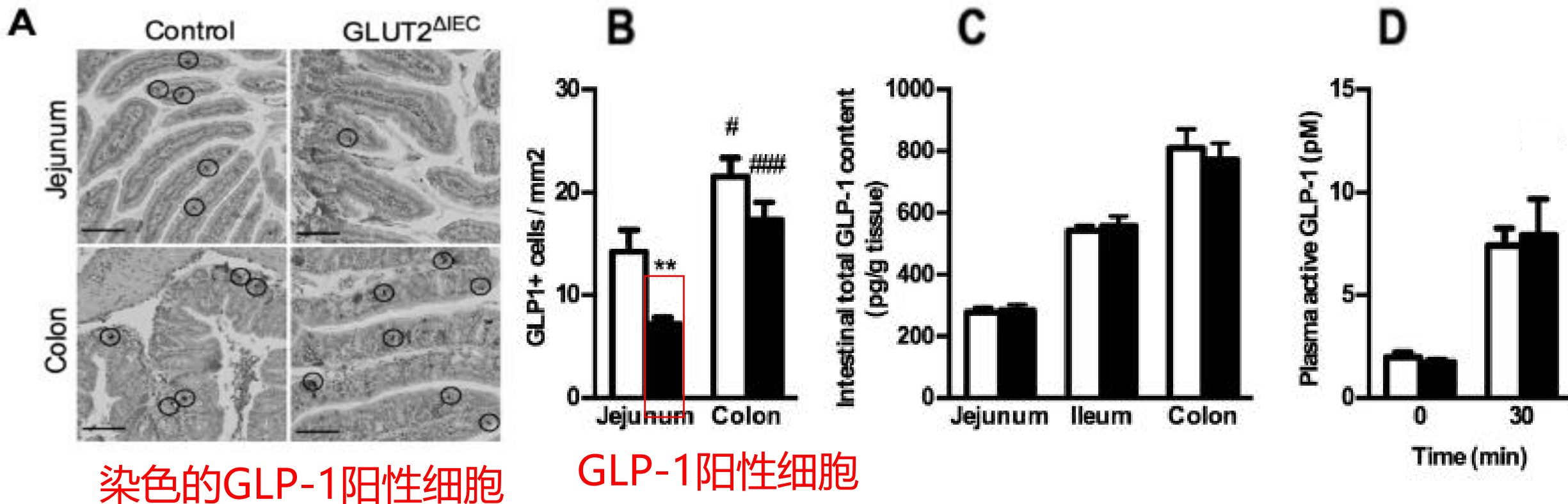
## 肠GLUT2失效降低肠道通透性并减轻炎症



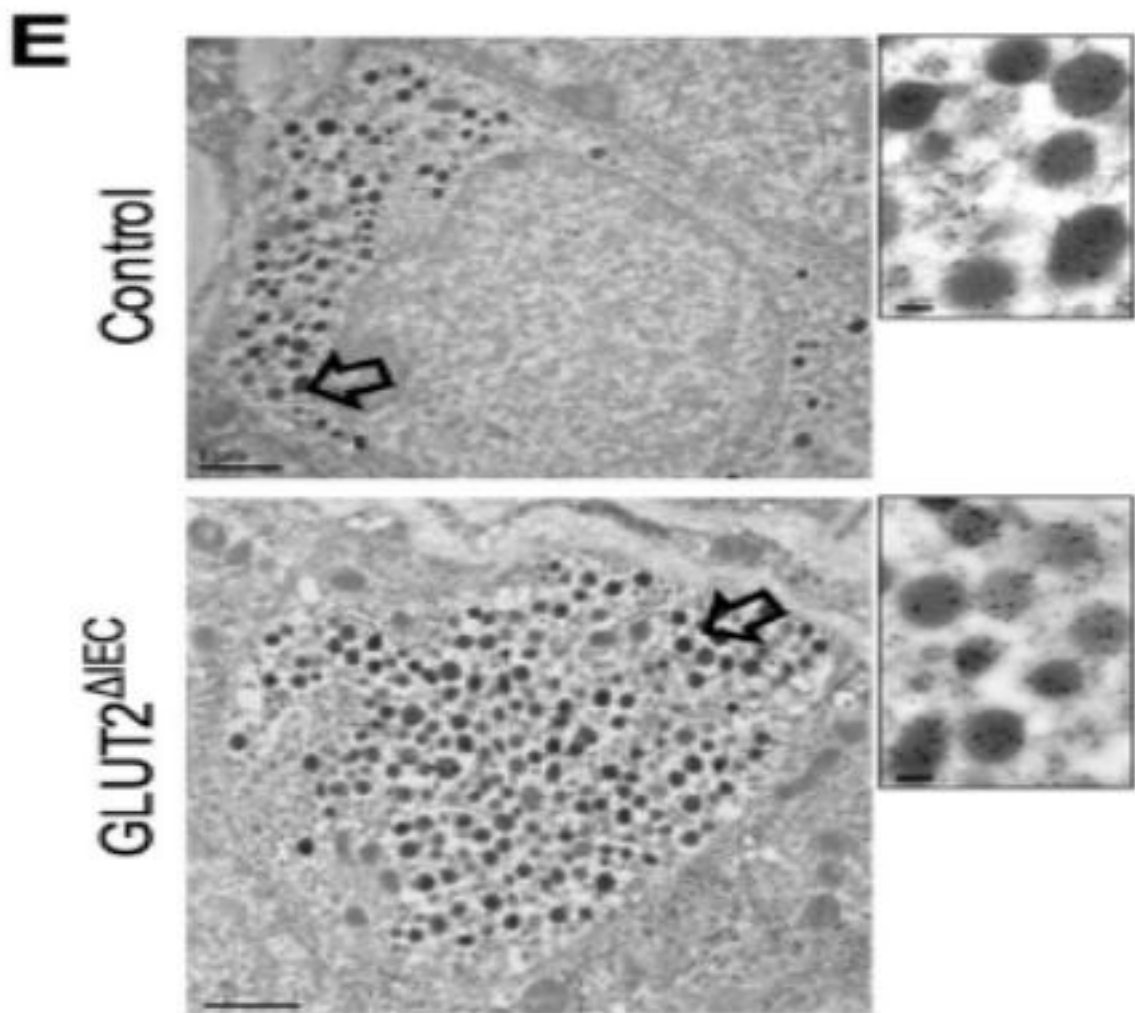
用尤斯室法测荧光葡聚糖通量，与对照组相比较，处理组荧光葡聚糖通量很低，故肠道通透性降低；IL-6 mRNA表达量降低显著，其他白介素 mRNA表达量也呈降低趋势，故GLUT2失效减轻了炎症。

## 8

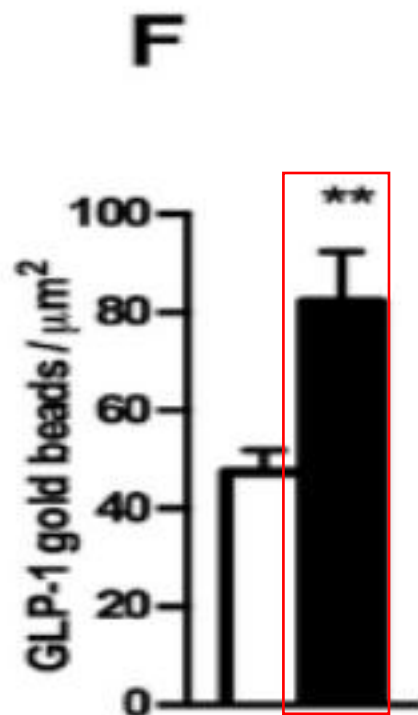
## L细胞密度降低、GLP-1阳性细胞功能改善



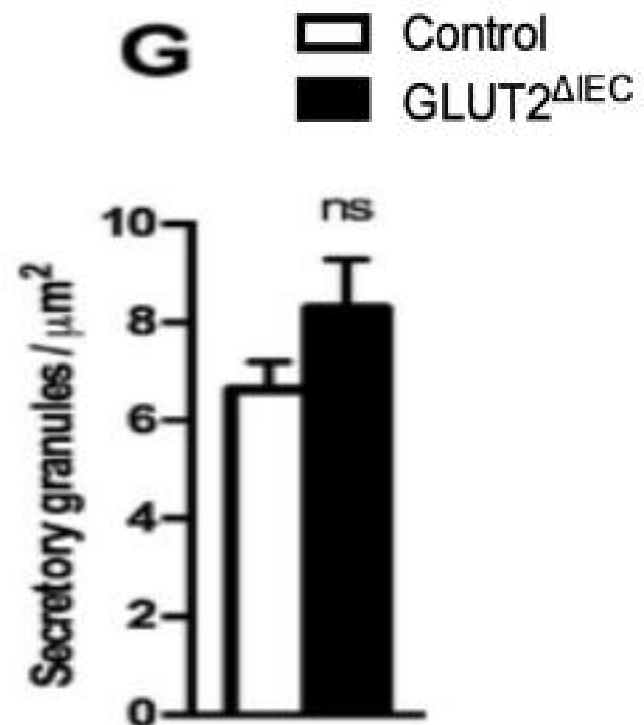
与对照相比，处理组空肠中GLP-1阳性细胞数显著下降，结肠中其数量也有下降趋势，故L细胞密度降低。



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<sup>ΔIEC</sup>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<sup>ΔIEC</sup>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**