



HAL
open science

Régulation et fonctions du facteur de transcription ChREBP dans l'épithélium intestinal

Wafa Charifi

► **To cite this version:**

Wafa Charifi. Régulation et fonctions du facteur de transcription ChREBP dans l'épithélium intestinal. Physiologie [q-bio.TO]. Université Paris Cité, 2021. Français. NNT : 2021UNIP7111 . tel-03708820

HAL Id: tel-03708820

<https://theses.hal.science/tel-03708820>

Submitted on 29 Jun 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE PARIS

École Doctorale Bio Sorbonne Paris Cité (BioSPC)
ED 562

Département Biologie Cellulaire et Moléculaire,
Physiologie et Physiopathologie (BCMPP)

THÈSE

Pour l'obtention du grade de

**DOCTEUR EN SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ
DE PARIS**

Spécialité : Physiopathologie

Par **Wafa CHARIFI**

**Régulation et fonctions du facteur
de transcription ChREBP dans
l'épithélium intestinal**

Présentée et soutenue publiquement le
Judi 20 Mai 2021

Devant le jury composé de :

Dr. Maude LE GALL	Université de Paris	Présidente du jury
Pr. Patricia SERRADAS	Sorbonne Université	Rapportrice
Dr. Amandine GAUTIER-STEIN	Université Claude Bernard Lyon	Rapportrice
Pr. Guillaume GOURCEROL	Université de Rouen Normandie	Examinateur
Dr. Bertrand BLONDEAU	Sorbonne Université	Examinateur
Dr. Véronique DOUARD	Université Paris-Saclay	Membre invité
Dr. Sandra GUILMEAU	Université de Paris	Directrice de thèse

Travaux réalisés à l'Institut Cochin, INSERM U1016, CNRS UMR 8104
Faculté de Santé Université de Paris
24 Rue du Faubourg St Jacques, 75014 PARIS

« Celui qui ne progresse pas chaque jour, recule chaque jour »

- Confucius

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les membres de mon jury, le Pr **Patricia Serradas** et le Dr **Amandine Gautier-Stein**, d'avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse en qualité de rapportrices. Merci pour vos précieux retours et vos conseils qui m'ont permis d'améliorer ce manuscrit. Je remercie également le Dr **Maude le Gall**, le Dr **Véronique Douard**, le Dr **Bertrand Blondeau** et le Pr **Guillaume Gourcerol**, de m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury.

Je souhaite aussi remercier les membres de mon comité de suivi de thèse : le Dr **Alexandra Grosfeld**, le Dr **Evelyne Bloch-Gallego** et le Dr **Agnès Lehuen**, pour leurs commentaires pertinents pendant ma thèse et leurs encouragements.

Je tiens ensuite à exprimer mes sincères remerciements à ma Directrice de thèse, **Sandra Guilmeau**. Je te remercie pour la confiance que tu m'as témoignée et pour toute l'autonomie dont j'ai bénéficié tout au long de ce travail doctoral. Je te remercie également pour tes conseils avisés, tes remarques constructives et le partage de ton expertise. Merci de m'avoir transmis ton savoir de façon aussi passionnée. Ta rigueur analytique et ton exigence scientifique m'ont hautement stimulé malgré les difficultés rencontrées. J'ai ainsi pu acquérir une nouvelle vision critique et argumenter de manière plus équilibrée avec clarté et précision. Je te souhaite tout le meilleur pour la suite de tes projets.

Je souhaite remercier le Dr **Catherine Postic**, directrice du laboratoire, de m'avoir accueilli au sein de son équipe à l'Institut Cochin. Je tiens à t'adresser mes vifs remerciements pour tes grandes qualités humaines. Merci Catherine pour ta disponibilité et ta bienveillance, qui font de toi une directrice d'équipe exceptionnelle dont je me souviendrai. Je remercie chaleureusement le Dr **Anne-Françoise Burnol**. Merci pour ta sympathie, ton écoute et pour les multiples échanges que nous avons eues. Je remercie aussi le Dr **Tarik Issad**. Merci pour ton enthousiasme et tes conseils scientifiques lors de nos réunions d'équipe. Merci à vous trois pour toutes vos interventions lors de mes différentes présentations (concours, équipe, séminaire, congrès) qui m'ont aidées dans la réflexion et l'avancement de mon travail de recherche.

J'adresse également mes remerciements à toute l'**équipe Postic-Issad** pour leur accueil, leur esprit d'équipe et leur bonne humeur.

Je tiens d'abord à remercier grandement **Véronique Fauveau**. Merci pour ta gentillesse, ta pédagogie et de m'avoir initiée à la microchirurgie. Merci pour ta contribution si précieuse, ton soutien incommensurable et ta générosité.

Je souhaite ensuite remercier le fameux duo : **Michèle-Fadila**. Merci les filles pour le soutien que vous m'avez apportée pendant toute la durée de ma thèse ; votre présence au laboratoire a été essentielle. Merci pour votre support humain. Michèle, je te remercie pour l'intérêt que tu portais envers mon projet de thèse. Fadila, je te remercie pour ta bonne humeur contagieuse.

Mes remerciements vont également à **Paula**, merci d'avoir été une collègue de bureau aussi amicale pendant ces formidables années. Nous sommes arrivées en même temps dans ce laboratoire et nous avons évolué ensemble en se conseillant et en s'entraidant. **Dalale**, collègue de bureau, voisine de paillasse mais aussi une véritable amie! Merci pour ton aide, ta bonne humeur communicative, les nombreux fous rires et les voyages que nous avons réalisés ensemble. Merci pour tous ces moments mémorables. À vous deux, je vous souhaite beaucoup de succès dans votre carrière respective !

Mes sincères remerciements vont aussi à **Aude Pacheco**, que j'ai eu la chance de rencontrer dans l'équipe et qui est devenue une amie avec le temps. Merci pour ta gentillesse, tes nombreux encouragements et ton soutien permanent.

Je remercie aussi **Abdel, Patrick** avec qui j'ai eu le plaisir d'échanger et mes anciennes collègues **Laura, Élodie, Aya** pour leur joie de vivre et les bons moments que nous avons partagés ensemble. Merci à **Lucia**, à qui je souhaite d'excellentes découvertes dans son projet de thèse. Merci aussi aux nouveaux arrivants : **Mélanie, Thaïs, Florian**.

Merci à toutes les personnes que j'ai pu rencontrer à l'Institut Cochin : **Clotilde Alves-Guerra** et **Renaud Dentin**, je vous remercie pour nos nombreuses discussions enrichissantes et vos encouragements. Merci à **Carina Prip-buus** et à **Véronique Lenoir** pour votre sympathie. Mes remerciements vont également à **Emmanuel, Bolaji, Sélin** et à toute personne qui a contribué, de près ou de loin, à l'enrichissement de mon expérience.

Pour finir, je tiens à remercier ma **famille** qui m'ont épaulé et qui ont toujours cru en moi. Merci à vous pour vos encouragements inconditionnels et pour avoir compris mes absences répétées. Merci à toi maman pour tes nombreux sacrifices, c'est à toi que je dédie cette thèse.

Merci à toutes et à tous.

Liste des abréviations

AA : Acides Aminés	GIP : Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide
AGCC : Acides Gras à Chaîne Courtes	GK : Glucokinase
AGCL : Acides Gras à Chaînes Longues	GLP-1 : Glucagon Like Peptide-1
AgRP : Agouti-related protein	GLP-1R : Glucagon-Like Peptide-1 Receptor
AldoA, AldoB : Aldolase A, B	GLUTag : differentiated murine enteroendocrine cell line
AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique	GLUT-2 : Glucose Transporter-2
ATP : Adénosine Tri Phosphate	GP : Glycogène Phosphorylase
CBC : Crypt Base Columnar cells	GRACE : Glucose Response Activation Conserved Element
CCK : Cholécystokinine	GS : Glycogen Synthase
CREB : cAMP-reponse element binding protein	HCl : Chlorure d'Hydrogène
CCK_{A/B} : Cholecystokinin A/B receptor	HF : High Fructose
CEE : Cellules Entéroendocrines	HG : High Glucose
ChoRE : Carbohydrate response element	HNF-1/3 : Hepatocyte Nuclear Factor 1 or 3
ChREBP : Carbohydrate Response Element Binding Protein	HNF4-α : Hepatocyte Nuclear Factor 4- α
DHAP : DiHydroxyAcétone Phosphate	IP3 : Inositol triphosphate
DP : Degré de Polymérisation	KHK : KetoHexoKinase
DPP-IV : Dipeptidyl peptidase-4	LID : Low Glucose Inhibitory domain
DT1/2 : Diabète de type 1/2	LPK : Liver Pyruvate Kinase
FAS : Fatty Acid Synthase	LXR : Liver X Recepteur
FXR : Farnesoid X Receptor	MCR : Mondo Conserved Region
GIP : Glucose-1-Phosphate	MGAM : Maltase Gluco-Amylase
G6P : Glucose-6-Phosphate	MLX : Max-like protein
G6Pase : Glucose-6-Phosphatase	Mlxipl : Mlx interacting protein like
GALT : Gut-Associated Lymphoid Tissue	NCI-H716 : human-derived enteroendocrine L cells
Gcg : Glucagon	NLS : Nuclear Localization Signal
GFP : Green Fluorescent Protein	
GHSR : Growth Hormone Secretagogue Receptor	

OAA : Oxaloacetate
OGA : O-GlcNAcase
OGT : O-GlcNac Transférase
PC : Pyruvate Carboxylase
PEP : Phospho Enol Pyruvate
PEPCK : Phospho Enol Pyruvate Carboxylase
PFK-1 ou **2** : Phospho Fructo Kinase 1 ou 2
PKA : Protein Kinase A
PKC : Protein Kinase C
PP2A : Proteine Phosphatase 2A
PYY : Peptide YY
RCPG : G protein-coupled Receptors
RXR : Retinoid X Receptor
SFA : Saturated Fatty Acid
SCD-1 : Stearoyl CoA Desaturase-1
SGLT-1 : Sodium-coupled Glucose Transporter 1
SI : Saccharase Isomaltase
SIK2 : protéine serine/threonine kinase Salt-Inducible Kinase 2
SREBP-1 : Sterol Response Element-Binding Protein-1
SST : Somatostatine
T1R (2/3) : Taste 1 Receptor family (heterodimer of taste receptor 1 family members 2 and 3)
TXNIP : Thioredoxin Interacting Protein
UFC : Unité Formante Colonie
X5P : Xylulose-5-Phosphate

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	
LISTE DES ABREVIATIONS	
TABLE DES MATIERES	
LISTE DES FIGURES.....	
LISTE DES TABLEAUX	
<i>INTRODUCTION</i>	1
CHAPITRE 1 : LE TRACTUS GASTRO-INTESTINAL	2
I. La description anatomique et histologique de l'intestin	2
1. L'organisation du tractus gastro-intestinal	2
2. L'histologie de la paroi intestinale	2
3. Le renouvellement cellulaire de la muqueuse intestinale.....	4
4. Les cellules épithéliales intestinales différenciées et les fonctions associées	8
a. Les cellules du lignage absorbant	8
b. Les cellules du lignage sécrétoire.....	10
II. Les fonctions associées à l'épithélium intestinal	13
1. La fonction de protection	13
a. Une barrière physique étanche	15
b. Une barrière chimique	16
c. Une barrière immunitaire.....	16
2. La fonction d'absorption	17
3. La fonction neuroendocrine.....	20
a. Les cellules entéroendocrines : des senseurs nutritionnels.....	20
b. Le mode d'action des cellules entéroendocrines	23
c. Les fonctions des hormones gastro-intestinales	23
i. <i>Les fonctions entéroendocrines en période de jeûne</i>	24
ii. <i>Les fonctions entéroendocrines en période prandiale</i>	25
CHAPITRE 2 : LA CONTRIBUTION DE L'INTESTIN A LA REGULATION DE L'EQUILIBRE GLYCEMIQUE	26
I. La régulation de la glycémie par l'organisme	26
1. La glycémie : une constante homéostatique	26
2. Les mécanismes de régulation en situation postprandiale.....	28
3. Les mécanismes de régulation lors du jeûne	32
a. La néoglucogenèse	32
i. <i>À partir du pyruvate</i>	33
ii. <i>À partir du glycérol</i>	35
iii. <i>À partir des acides aminés</i>	35
b. La glycogénolyse.....	35
4. Les diabètes sucrés	37

a.	La définition et le diagnostic du diabète.....	37
b.	L'épidémiologie du diabète de type 1 et 2	38
c.	Le diabète de type 1.....	39
d.	Le diabète de type 2.....	40
II.	La contribution du tractus gastro-intestinal à la régulation de l'équilibre glycémique.....	43
1.	Le transit gastro-intestinal : une motilité neuromusculaire	43
a.	La vidange gastrique.....	43
b.	Les facteurs influençant la vidange gastrique.....	44
2.	L'effet des gluco-incrétones GLP-1 et GIP.....	46
a.	La synthèse et la production du GLP-1	47
b.	La sécrétion du GLP-1	49
c.	Les effets biologiques du GLP-1	54
d.	Le GLP-1 : une cible thérapeutique antidiabétique	57
3.	La production de GIP et les fonctions associées	60
4.	Le comportement alimentaire.....	63
a.	La ghreline : l'hormone de la faim	64
b.	La cholécystokinine : l'hormone de la satiété	65

CHAPITRE 3 : LE DEVENIR METABOLIQUE DES HYDRATES DE CARBONE ALIMENTAIRES..... 67

I.	La composition des glucides et leurs origines	67
1.	La présentation des glucides et leur classification	67
2.	Les sources alimentaires de glucides.....	68
a.	Le saccharose.....	68
b.	Le lactose.....	68
c.	L'amidon	68
II.	La digestion des hydrates de carbone dans l'intestin grêle	69
1.	Le déroulement de la digestion	69
2.	Les enzymes impliquées dans la digestion des hydrates de carbone	71
a.	Les amylases salivaires et pancréatiques.....	71
b.	Les disaccharidases intestinales.....	71
3.	La classification des disaccharidases	71
4.	La distribution intestinale des disaccharidases.....	75
5.	La déficience congénitale en saccharase-isomaltase.....	77
a.	La synthèse de la saccharase-isomaltase	77
b.	La régulation de la saccharase-isomaltase.....	77
c.	La déficience congénitale en saccharase-isomaltase	78
III.	La détection des monosaccharides et leur signalisation dans l'intestin grêle	79
1.	La gustation	79
2.	Les récepteurs gustatifs	80
3.	La transduction gustative <i>via</i> les récepteurs couplés aux protéines G	80
4.	Les rôles des récepteurs gustatifs dans l'intestin.....	81
IV.	L'absorption et le devenir des monosaccharides dans l'intestin grêle	84
1.	La classification des transporteurs des monosaccharides dans l'épithélium intestinal	84
2.	Le devenir du glucose dans l'intestin grêle	86
a.	Le transport du glucose et sa régulation dans l'intestin.....	86
i.	<i>Les mécanismes d'absorption du glucose.....</i>	<i>86</i>
ii.	<i>La régulation lors de la transition allaitement-sevrage</i>	<i>88</i>
iii.	<i>La régulation par les hydrates de carbonés</i>	<i>89</i>
iv.	<i>La régulation transcriptionnelle.....</i>	<i>89</i>
v.	<i>La régulation par les kinases.....</i>	<i>90</i>
b.	Le métabolisme intestinal du glucose.....	90
c.	La malabsorption du glucose et du galactose	92
3.	Le devenir du fructose dans l'intestin grêle	93

a.	Le transport du fructose et sa régulation	93
i.	<i>La régulation lors de la transition allaitement-sevrage</i>	93
ii.	<i>La régulation par les hydrates de carbonés</i>	94
b.	Le métabolisme du fructose et sa régulation	95
c.	L'intolérance au fructose	96
4.	Les glucides et le microbiote intestinal	97
a.	La composition et la répartition du microbiote gastro-intestinal.....	97
b.	Les fonctions du microbiote intestinal.....	101
i.	<i>Un rôle nutritionnel et métabolique</i>	101
ii.	<i>L'influence du microbiote sur l'absorption des monosaccharides</i>	103
iii.	<i>Un rôle de protection et immunitaire</i>	104
c.	L'influence de l'alimentation sur le microbiote intestinal.....	105
d.	La dysbiose intestinale au cours des maladies métaboliques	106
 CHAPITRE 4 : LE FACTEUR DE TRANSCRIPTION CHREBP		108
 I. La structure protéique de ChREBP et ses isoformes.....		108
1.	L'identification de la protéine ChREBP	108
1.	Les structures géniques et protéiques de ChREBP	110
 II. La régulation nutritionnelle de ChREBP : importance des modifications post-traductionnelles et allostériques.....		111
1.	L'activation de ChREBP par les métabolites issus du métabolisme du glucose.....	111
2.	L'activation de ChREBP par le fructose	114
3.	L'acétylation.....	115
4.	L'O-GlcNAcylation.....	115
5.	L'hydroxylation.....	117
6.	Les cofacteurs et partenaires de ChREBP	117
 III. La régulation transcriptionnelle et transactivatrice de ChREBP.....		118
1.	L'autorégulation de ChREBP.....	118
2.	La régulation positive de l'activité de ChREBP par LXR	119
3.	La régulation négative de l'activité de ChREBP par FXR.....	120
 IV. Les fonctions biologiques régulées par ChREBP		120
1.	ChREBP régule la synthèse des acides gras dans le foie	120
a.	Les premières caractérisations phénotypiques des souris ChREBP ^{-/-}	120
b.	Les gènes cibles de ChREBP dans les hépatocytes	122
c.	Le rôle hépatique de ChREBP en condition physiopathologique	123
2.	Le rôle adipocytaire de ChREBP en condition physiopathologique.....	124
3.	Les rôles de ChREBP dans les cellules β pancréatiques	126
a.	ChREBP contrôle la différenciation et la prolifération	126
b.	ChREBP participe aux mécanismes de glucotoxicité.....	126
4.	Les rôles de ChREBP dans l'intestin	127
 OBJECTIFS DU PROJET DE RECHERCHE.....		129
 RÉSULTATS		135
 RESULTATS ANNEXES.....		194
 DISCUSSION ET PERSPECTIVES		206
 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....		224

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie de l'intestin humain.....	3
Figure 2 : Composition de la paroi intestinale	5
Figure 3 : Architecture de la muqueuse intestinale	7
Figure 4 : Principales types cellulaires différenciés de l'épithélium intestinal et fonctions associées.....	9
Figure 5 : Composition et organisation fonctionnelle de la muqueuse intestinale	14
Figure 6 : Les différents stimuli nutritionnels des cellules entéroendocrines	22
Figure 7 : Contrôle de la glycémie au cours du nyctémère chez l'Homme	29
Figure 8 : Régulation de la glycolyse et de la néoglucogenèse hépatique	34
Figure 9 : Régulation hormonale de la glycogénogenèse et de la glycogénolyse dans le foie	36
Figure 10 : Maturation protéolytique du préproglucagon	48
Figure 11 : Les différentes formes moléculaires du GLP-1	50
Figure 12 : Mécanisme de régulation par le glucose de la sécrétion de GLP-1 intestinal	52
Figure 13 : Mécanismes d'action du GLP-1 dans la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques.....	56
Figure 14 : Les fonctions biologiques du GLP-1 et du GIP sur les tissus périphériques.....	58
Figure 15 : Digestion et absorption des sucres.....	70
Figure 16 : Structure protéique des disaccharidases et représentation schématique du profil de leur distribution intestinale chez l'Homme	74
Figure 17 : Représentation schématique de la distribution de l'activité des disaccharidases intestinales en fonction de l'âge chez la souris	76
Figure 18 : Voie de signalisation du récepteur du goût sucré dans la sécrétion d'incrétines par les cellules L et K entéroendocrines.....	82
Figure 19 : Modèle de l'absorption intestinale du glucose	87
Figure 20 : Représentations phylogénétiques des microbiotes intestinaux chez l'Homme et la souris	98
Figure 21 : Développement du microbiote intestinal	100
Figure 22 : Représentation schématique de la distribution et de l'abondance du microbiote intestinale le long du tractus gastro-intestinal.....	102
Figure 23 : Structure et domaines protéiques de ChREBP	109

Figure 24 : Régulation par les métabolites glucidiques et fonctions hépatiques de ChREBP	113
Figure 25 : Mécanismes de régulation de ChREBP en réponse au glucose et au jeûne	116
Figure 26 : Fonctions biologiques médiées par ChREBP en réponse au glucose.....	121

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principales cellules entéroendocrines	11
Tableau 2 : Enzymes impliquées dans la digestion des glucides alimentaires	72
Tableau 3 : Principaux transporteurs des monosaccharides.....	85

Introduction

Chapitre 1 : Le tractus gastro-intestinal

I. La description anatomique et histologique de l'intestin

1. L'organisation du tractus gastro-intestinal

Le tube digestif permet l'ingestion de nourriture, sa dégradation en nutriments, leur absorption dans le sang ainsi que l'élimination des déchets non digérés. Il est divisé en une voie digestive supérieure, qui s'étend de la bouche jusqu'à l'estomac, et une voie inférieure, incluant l'intestin grêle et le gros intestin. Depuis la cavité orale, qui fait office de réceptacle alimentaire, la mastication et les sécrétions salivaires assurent le début de la digestion des aliments qui transitent par la suite, *via* l'œsophage, dans le tractus gastro-intestinal. Tandis que l'estomac permet le mélange et le broyage des aliments sous l'action de la pepsine et de l'acide chlorhydrique (HCl), la digestion se poursuit dans l'intestin grêle. Subdivisé en un segment fixe, le duodénum, suivi de deux segments mobiles, le jéjunum et iléon, l'intestin grêle s'étend du pylore à la jonction iléo-caecal et constitue le principal site d'absorption des nutriments. Le gros intestin est quant à lui composé du cæcum, du côlon proximal et distal et du rectum (**Figure 1**) et garantit l'élimination des déchets alimentaires ainsi que la réabsorption de l'eau, des électrolytes, des vitamines liposolubles et des acides gras à chaîne courtes (AGCC) dérivés du métabolisme bactérien (Lambert et al., 2014).

2. L'histologie de la paroi intestinale

L'intestin grêle et le côlon partagent une structure anatomique semblable caractérisée par une paroi entourant la lumière digestive où transite le chyme et où siège le microbiote intestinal. Cette paroi est constituée de quatre couches concentriques (séreuse, musculuse, sous-muqueuse et muqueuse) à travers lesquelles s'organisent plusieurs réseaux : les plexus myentériques et sous-muqueux composant le système nerveux entérique, les chylifères du système lymphatique et le réseau vasculaire. D'un point de vue anatomique, la **séreuse** (tissu conjonctif dense) est la couche la plus externe et assure une fonction de glissement. La **musculuse** participe quant à elle au péristaltisme, la **sous-muqueuse** (tissu conjonctif lâche)

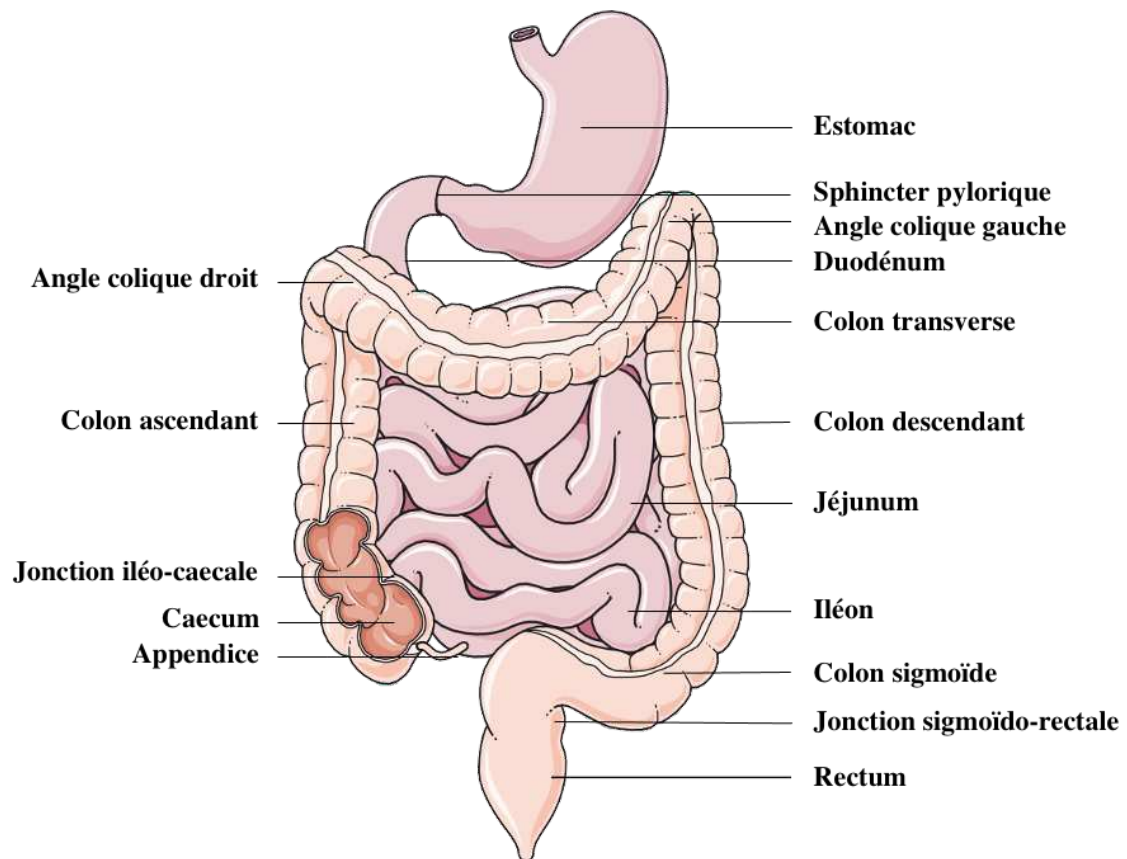


Figure 1 : Anatomie de l'intestin humain

D'après <http://www.servier.fr/smart/banque-dimages-powerpoint>

L'intestin grêle, situé dans la cavité abdominale au centre de l'abdomen, est constitué de trois segments successifs : i) Le **duodénum** prend son origine à la sortie de l'estomac au niveau du sphincter pylorique et se présente sous forme de « C » ; ii) Le **jéjunum** débute au niveau de l'angle duodéno-jéjunal ; iii) L'**iléon** s'étend jusqu'à la jonction iléo-caecale. Le **côlon** fait suite à l'intestin grêle, et se situe entre l'orifice iléo-caecal et la jonction sigmoïdo-rectale formant ainsi un cadre qui entoure le jéjunum et l'iléon.

au soutien mécanique de la muqueuse, et la **muqueuse** (épithélium simple prismatique) à des fonctions variées et détaillées dans le chapitre ci-dessous (**Figure 2**) (Aibe et al., 1986). L'architecture de la muqueuse intestinale est adaptée au rôle qu'elle remplit. En effet, afin d'optimiser ses capacités absorbatives, l'intestin se caractérise par différents niveaux de replis permettant une démultiplication de la surface épithéliale. Celle-ci atteint 400 m² chez l'Homme, lui conférant ainsi la qualité de plus vaste interface de l'organisme entre l'environnement extérieur et le milieu intérieur. Cette organisation anatomique se matérialise dans un premier temps par une variation de l'épaisseur radiale de la sous-muqueuse, permettant la formation des **valvules conniventes** (plis circulaires de l'ordre du cm) dans le jéjunum et l'iléon. À son tour, la *lamina propria* structure l'épithélium intestinal en une succession d'**invaginations** (cryptes de Lieberkühn) et de **protrusions digitiformes** (villosités, de l'ordre du mm). Enfin, les cellules épithéliales présentent à leur pôle apical de fines expansions membranaires structurées par un réseau de filaments d'actine (**microvillosités** de l'ordre du μm) constituant une bordure en brosse. La structure de la muqueuse colique se distingue de celle de l'intestin grêle par une surface plane (absence de villosités) présentant des cryptes plus profondes ($\approx 160\mu\text{m}$ vs $\approx 70\mu\text{m}$) (**Figure 3**) (Baker et al., 2014; Ferguson et al., 1978).

3. Le renouvellement cellulaire de la muqueuse intestinale

L'épithélium intestinal est une couche simple prismatique composée de différents types cellulaires dont la répartition selon l'**axe crypto-villositaire** détermine la régionalisation fonctionnelle du renouvellement intestinal (**Figure 2**). Dans les cryptes, les progéniteurs prolifératifs sont produits à partir des cellules souches par division symétrique ou asymétrique, puis se différencient lors de leur migration le long de cet axe et sont éliminés par anoïkis (détachement des cellules de la matrice extracellulaire) à l'apex des villosités (**Figure 5**) (Potten & Loeffler, 1990). Parmi les types cellulaires différenciés, les cellules de Paneth font cependant exception à cette règle, celles-ci migrant dans le fond des cryptes où elles seront éliminées par phagocytose (Ireland et al., 2005). L'épithélium est ainsi continuellement renouvelé, de manière rapide, en 3 à 5 jours chez l'Homme et la souris (Moore & Lemischka, 2006), ce qui lui confère une grande plasticité et capacité d'adaptation à son environnement. Cependant, la vitesse de renouvellement varie selon les types cellulaires et leur localisation. Chez la souris, les cellules entéroendocrines sont en effet renouvelées tous les 4 jours dans le jéjunum, environ tous les 4 mois dans l'estomac (Lehy & Willems, 1976) et tous les 60 jours dans l'iléon et le côlon (Tsubouchi & Leblond, 1979).

Lumière digestive

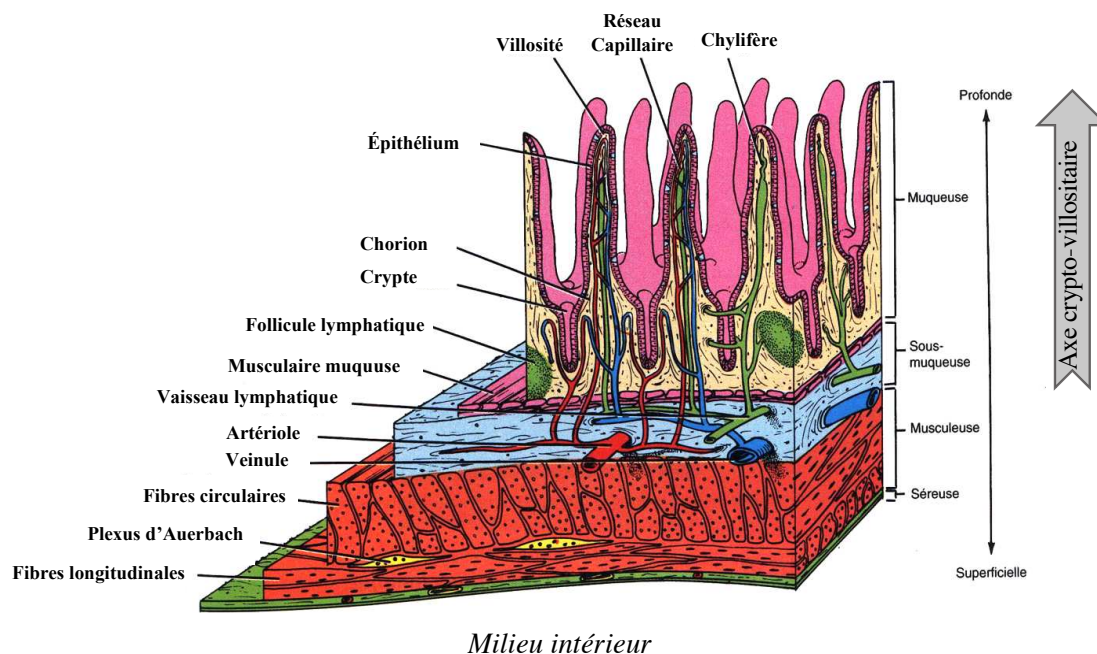


Figure 2 : Composition de la paroi intestinale

D'après <http://clesdesante.com/article-31263230-html/> (adaptée)

La paroi intestinale est constituée de 4 tuniques concentriques. De l'extérieur (milieu intérieur) vers l'intérieur (lumière digestive), on distingue : i) la **séreuse**, un tissu conjonctif ; ii) la **musculaire**, tunique épaisse constituée de deux couches de cellules musculaires lisses (circulaire interne et longitudinale externe) à l'origine de la motilité intestinale, et entre lesquelles se trouve le plexus nerveux myentérique d'Auerbach ; iii) la **sous-muqueuse**, constituée d'un tissu conjonctif lâche assure le glissement de la muqueuse par rapport aux couches musculaires et contient le plexus nerveux sous-muqueux de Meissner ainsi qu'un réseau riche en capillaires sanguins et lymphatiques ; iiiii) la **muqueuse** est composée d'un épithélium prismatique simple, du chorion, d'un tissu conjonctif où les follicules lymphatiques assurant sa protection et d'une musculaire muqueuse (cellules musculaires lisses). La muqueuse est organisée selon un **axe crypto-villositaire**, permettant la régionalisation des différents types cellulaires et de leurs activités.

Les cellules de Paneth se renouvellent quant à elles environ tous les 57 jours (Ireland et al., 2005). Ainsi, la régulation fine de l'ensemble de ces processus (prolifération, différenciation et apoptose) est cruciale dans le maintien de l'homéostasie épithéliale intestinale (Marshman et al., 2002). Bien que les cellules souches intestinales, au nombre de 14 ± 2 par crypte, constituent l'unité de base du renouvellement épithélial, leur identité est restée très longtemps controversée. Des expériences de traçage cellulaire réalisées dans l'intestin de souris adultes ont cependant révélé l'existence dans le fond des cryptes, de deux populations **cellules souches pluripotentes**, capables de donner naissance à tous les types cellulaires de l'épithélium intestinal (Marshman et al., 2002; Snippert et al., 2010).

Parmi celles-ci, les crypt base columnar cells (CBC), originellement identifiées par Leblond et Cheng (Cheng & Leblond, 1974), sont de petites cellules cylindriques prolifératives disposées entre les cellules de Paneth. L'identification d'un gène cible de la voie de signalisation Wnt a permis de révéler que le récepteur orphelin Lgr5 (leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5) à sept domaines transmembranaires était un marqueur moléculaire spécifique des CBC (Barker et al., 2007; Umar, 2010). Ainsi, la mise en culture de CBC Lgr5⁺ isolées dans un milieu contenant des facteurs de croissance permet, en absence d'une niche cellulaire, la formation de structures tridimensionnelles reproduisant l'organisation crypto-villositaire (Sato et al., 2009) et cette capacité à former des organoïdes intestinaux est améliorée par une co-culture avec des cellules de Paneth (Sato et al., 2011). Par la suite, l'analyse transcriptomique des CBC a permis d'identifier d'autres marqueurs spécifiques de cette population cellulaire, parmi lesquels la glycoprotéine Olfm4 (olfactomedin 4) (Van der Flier et al., 2009), le facteur de transcription Ascl2 (achaete-scute complex homolog 2) (Van der Flier et al., 2009) et l'inhibiteur des facteurs BMP, Smoc2 (SPARC related modular calcium binding 2) (Muñoz et al., 2012).

Le deuxième pool de cellules souches intestinales regroupe les cellules **LRC+4**, qui avaient été décrites pour la première fois par Chris Potten et ses collègues (Barker et al., 2008; Potten et al., 1978, 2002). À ce jour, les marqueurs connus de cette population cellulaire sont le répresseur transcriptionnel Bmi1 (B lymphoma Mo-MLV insertion region 1) (Sangiorgi & Capecchi, 2008), le facteur de transcription Hopx (hop homeobox) (Takeda et al., 2011), le régulateur négatif pan-ERBB Lrig1 (leucine-rich repeats and immunoglobuline-like domains 1) (Powell et al., 2012) et la télomérase reverse transcriptase Tert (Montgomery et al., 2011).

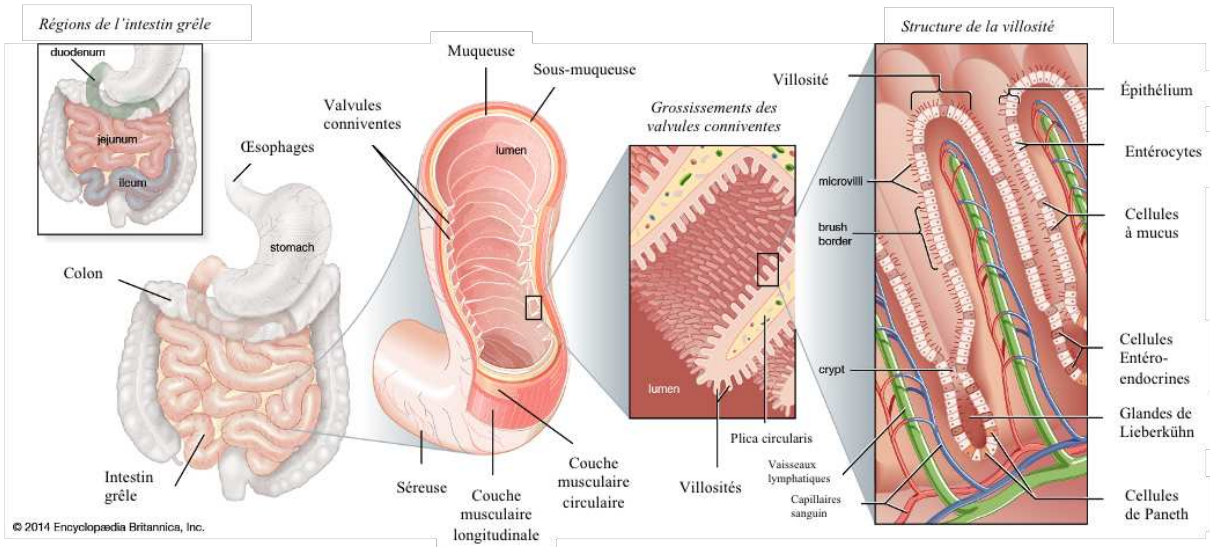


Figure 3 : Architecture de la muqueuse intestinale

D'après Encyclopædia Britannica (adaptée)

La muqueuse et la sous-muqueuse de l'intestin grêle, notamment du duodénum et du jéjunum, forment ensemble des plis circulaires transversaux appelés **valvules conniventes** (ou encore *plicae circulares* ou **valves de Kerckring**). Les **villosités** intestinales, replis de la muqueuse et du tissu conjonctif sous-jacent, forment des projections en doigt de gant dans la lumière intestinale. Les cellules épithéliales présentent des expansions digitiformes de la membrane apicale, ou **microvillosités** (longueur : 1 μm , épaisseur : 0,1 μm) s'organisant de manière parallèle et ordonnée grâce à un réseau de filaments d'actine depuis leur pointe jusqu'à leur base. L'ensemble des microvillosités constitue le **plateau strié**. Ensemble, les villosités et les microvillosités garantissent une amplification de la surface totale d'absorption des nutriments d'environ 400 fois. Les nutriments ainsi absorbés sont transportés le long des filaments d'actine vers les capillaires sanguins et les vaisseaux chylifères du système lymphatique. Le transport des nutriments est également renforcé par des contractions rythmées et continues du cytosquelette.

Bien que les cellules LRC+4 soient capables de générer l'ensemble des types cellulaires différenciés de l'épithélium intestinal, elles se distinguent des CBC par leur très faible activité proliférative. Ces deux pools de cellules souches présentent ainsi deux fonctions distinctes mais complémentaires. Alors que les CBC assurent le renouvellement continu de l'épithélium intestinal, les LCR+4 servent de réserve de cellules souches et sont activées suite à la perte des CBC lors d'une réponse régénérative (Cui & Chang, 2016).

4. Les cellules épithéliales intestinales différenciées et les fonctions associées

Les cellules épithéliales intestinales différenciées sont généralement classifiées selon leur fonction, définissant ainsi un lignage de type absorptif ou sécrétoire (Sancho et al., 2004). Les cellules absorbantes sont ainsi représentées par les entérocytes, les colonocytes, les cellules M et les cellules en coupe (cellules « cup »). Les cellules à activité sécrétoire regroupent quant à elles les cellules caliciformes, les cellules entéroendocrines, les cellules de Paneth et les cellules de touffe (cellules « tuft ») (Figure 4).

a. Les cellules du lignage absorptif

Les **entérocytes** sont des cellules cylindriques qui représentent environ 80% des cellules épithéliales intestinales. Les microvillosités (diamètre ≈ 100 nm, longueur $\approx 1-3$ μm) présentes au pôle apical des entérocytes participent à l'augmentation de la surface d'échange avec la lumière digestive et favorisent l'hydrolyse ainsi que l'absorption sélective des nutriments grâce à l'expression d'enzymes digestives et de transporteurs spécifiques dans leur membrane plasmique (Crawley et al., 2014; Noah et al., 2011). Parmi les marqueurs de différenciation entérocytaire, on peut citer les hydrolases digestives apicales, telles que les glucosidases et la phosphatase alcaline (Dauca et al., 1990) ainsi que la pompe échangeuse sodium-potassium ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase) (Gorvel et al., 1983) et les antigènes d'histocompatibilités basolatéraux. Dans la muqueuse colique, les colonocytes assurent la réabsorption d'eau, de minéraux et de vitamines (Blachier et al., 2018).

Les **cellules M** (« microfold ») représentent 10% des cellules de l'épithélium intestinal et sont spécifiques des tissus lymphoïdes associés au tube digestif (gut-associated lymphoid tissue, ou GALT). Ce tissu lymphoïde est composé des plaques de Peyer, de l'appendice et des follicules lymphoïdes isolés. Les cellules M se caractérisent, au niveau de leur membrane plasmique basolatérale, par la présence d'invaginations formant des poches et assurant le contact avec les cellules immunitaires.

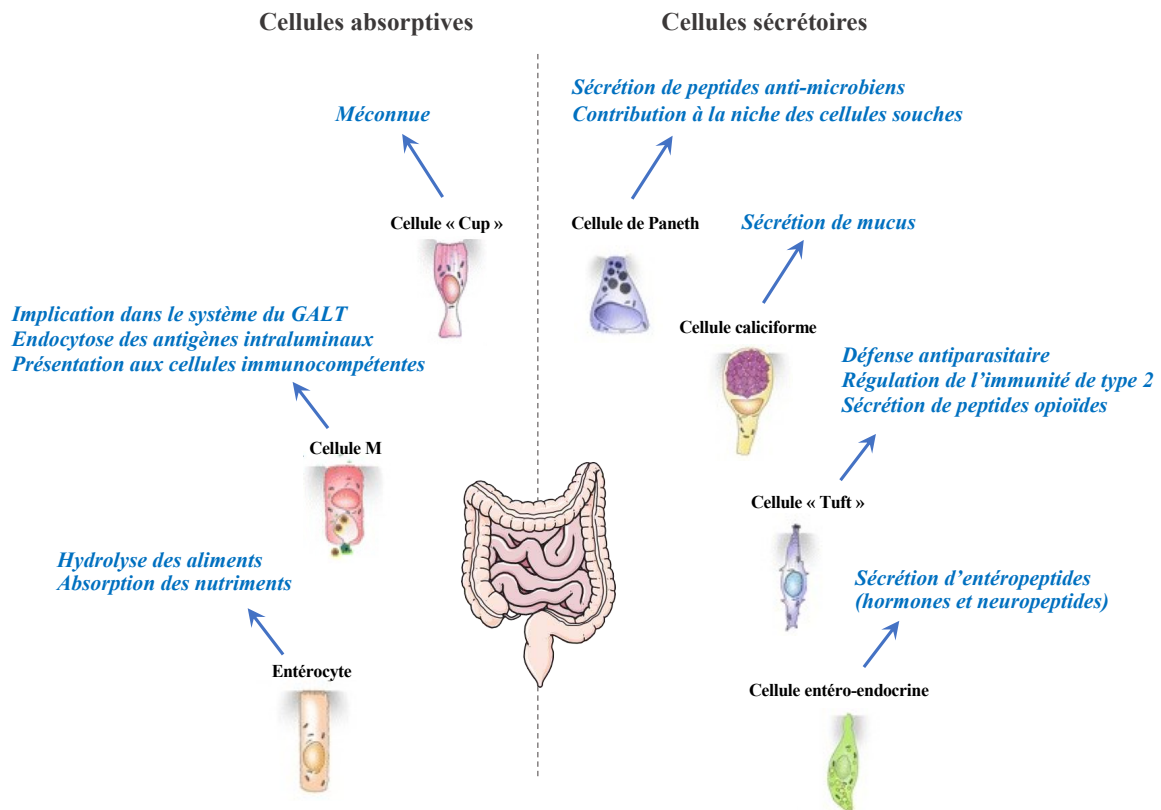


Figure 4 : Principales types cellulaires différenciés de l'épithélium intestinal et fonctions associées

D'après Gerbe et al., 2012 (adaptée)

L'épithélium intestinal est composé de sept types de cellules différenciées qui assurent des fonctions distinctes. 1) Les **entérocytes** permettent l'hydrolyse, l'absorption et le transport sélectif des nutriments ; 2) Les **cellules calciformes** sécrètent un mucus qui assure la lubrification et la protection de l'épithélium ; 3) Les **cellules de Paneth** sécrètent des peptides antimicrobiens (lysozymes, défensines etc) participant ainsi à l'immunité innée de la muqueuse intestinale ; 4) Les **cellules entéroendocrines** assurent la sécrétion de divers entéropeptides qui, en agissant comme des hormones ou des neuropeptides, sont impliqués dans la digestion, la motilité intestinale et la régulation de l'homéostasie glucidique notamment ; 5) Les **cellules M**, situées au niveau des plaques de Peyer, sont capables de capter puis de transporter des antigènes présents dans la lumière intestinale vers les tissus lymphoïdes sous-épithéliaux en vue d'une réponse immunitaire adaptée ; 6) Les **cellules « tuft »** sont impliquées dans la défense antiparasitaire (sécrétion d'IL-25) et participent à la régulation de l'inflammation (synthèse de PGE2) ; elles sont aussi capables de produire des opioïdes tels que la β -endorphine et ; 7) Les **cellules « cup »** ont récemment été identifiées et correspondent donc au type cellulaire le moins bien caractérisé dans la littérature.

Elles permettent ainsi d'échantillonner, d'encapsuler et de délivrer les antigènes luminaux dans des vésicules vers la membrane basolatérale au contact des cellules présentatrices d'antigènes. Elles jouent donc un rôle crucial dans la réponse immunitaire en assurant le maintien de l'immuno-surveillance intestinale (Corr et al., 2008; Miller et al., 2007). À ce jour, différents marqueurs moléculaires spécifiques de ce type cellulaire ont été identifiés (Casteleyn et al., 2013), tels que la protéine Siglec-F (sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin F), qui, exprimée à la surface luminale des cellules M murines, reconnaît les résidus d'acide sialique des glycoprotéines et des glycolipides (Gicheva et al., 2016).

Les **cellules en coupe** (« cup »), tiennent leur nom de leur morphologie particulière en forme de verre à vin. Elles représentent jusqu'à 6% des cellules épithéliales de l'iléon et sont caractérisées par de courtes microvillosités et une activité réduite de la phosphatase alcaline (Gerbe et al., 2012; Madara & Carlson, 1985). Cependant, leur fonction reste à ce jour indéterminée et le seul marqueur moléculaire identifié pour ce type cellulaire dans les villosités de l'épithélium iléal du lapin est la vimentine (Ramirez & Gebert, 2003).

b. Les cellules du lignage sécrétoire

Les **cellules caliciformes**, aussi appelées cellules à mucus ou cellules en gobelet, sont des cellules cylindriques glandulaires simples. Caractérisées par l'accumulation apicale de grains de mucus, leur sécrétion contribue à lubrifier la paroi intestinale et à protéger l'épithélium contre l'érosion mécanique, et constitue la niche écologique du microbiote intestinal. Constituant seulement 4% des cellules épithéliales dans le duodénum, leur nombre croît graduellement selon l'axe antéro-postérieur jusqu'à atteindre 16% dans le côlon (Kim & Ho, 2010). Le marqueur le plus spécifique de ce type cellulaire est la mucine 2 (MUC2) (McIntire et al., 2011).

Les **cellules entéroendocrines** (CEE), disséminées dans la muqueuse, représentent moins de 1% des cellules épithéliales intestinales et coliques et constituent bien que diffus, le plus large système endocrinien de l'organisme (Noah et al., 2011). Elles se caractérisent par leur morphologie singulière en forme de poire et la chromogranine A est le marqueur d'excellence pour l'identification des cellules CEE, comme l'illustre son utilisation en clinique pour la détection des tumeurs neuro-endocrines (Gut et al., 2016).

Sous types cellulaires	Localisation	Produit de sécrétion	Actions principales
Cellule X/A-like	Estomac et duodénum	Ghréline	Stimule la prise alimentaire Augmente la masse grasse Stimule la motricité gastrique
Cellule G	Estomac et duodénum	Gastrine	Stimule la sécrétion d'acide gastrique Augmente la motilité intestinale Ralentit la vidange gastrique
Cellule ECL	Estomac	Histamine	Stimule la sécrétion d'HCl par les cellules pariétales de l'estomac
Cellule M	Estomac et Jéjunum	Motiline, ghréline	Stimule la motilité intestinale Accélère la vidange gastrique
Cellule EC	Duodénum	Sérotonine	Stimule le péristaltisme intestinal
Cellule S	Duodénum	Sécrétine	Stimule la sécrétion du pancréas exocrine et des acides biliaires Stimule la contraction du sphincter pylorique
Cellule K	Duodénum essentiellement	Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP)	Stimule la sécrétion d'insuline (=incrétine) Stimule le métabolisme des acides gras du tissu adipeux Favorise la satiété
Cellule I	Duodénum et Jéjunum essentiellement	Cholecystokinine (CCK)	Inhibe la vidange gastrique Stimule la contraction de la vésicule biliaire Favorise la satiété Inhibe la sécrétion de la gastrine Stimule la motilité gastro-intestinale Stimule la sécrétion pancréatique externe
Cellule L	Jéjunum, Iléon et côlon essentiellement	Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1)	Stimule la sécrétion d'insuline (=incrétine) Inhibe la vidange gastrique Favorise la satiété
Cellule L	Iléon et côlon	Peptide Tyrosine Tyrosine (PYY)	Favorise la satiété Inhibe la vidange gastrique Inhibe la motilité intestinale
Cellule L	Colon	Insulin-Like peptide 5 (INSL5)	Stimule la prise alimentaire
Cellule N	Jéjunum, Iléon et côlon essentiellement	Neurotensine	Favorise la prolifération des cellules intestinales Stimule la motilité intestinale Stimule la sécrétion d'acide gastrique
Cellule P	Tractus gastro-intestinal	Leptine	Inhibe la prise alimentaire
Cellule D	Tractus gastro-intestinal	Somatostatine (SST)	Diminue la vidange gastrique Diminue la sécrétion d'hormones pancréatiques et gastriques Diminue la sécrétion d'acide gastrique

Tableau 1 : Principales cellules entéroendocrines

Informations principales issues de Brierley et al., 2021 ; Adriaenssens et al., 2019 ; Mace et al., 2015 ; Grosse et al., 2014 ; Foxx-Orenstein, 2003 ; P. T. Schmidt et al., 2004 ; Komasa et al., 2002

Liste non exhaustive des principales cellules entéroendocrines, de leur localisation gastro-intestinale, de leur principal produit de sécrétion et de leurs fonctions associées.

Disposant au niveau apical de microvillosités facilitant leur contact avec les nutriments présents dans la lumière digestive, elles présentent en effet un pôle basolatéral élargi par la présence de granules sécrétoires contenant des entéropeptides. L'expression de différents transporteurs et récepteurs, enchâssés dans la membrane plasmique apicale, assurent la détection des nutriments par les CEE, et leur expression au pôle basolatéral permet la détection de signaux hormonaux et nerveux, pour l'induction consécutive d'une sécrétion adaptée d'entéropeptides dans les capillaires sanguins ou au contact des neurones sous-jacents à l'épithélium, agissant ainsi respectivement comme des hormones ou des neuropeptides (Gribble & Reimann, 2016). Dans le tractus gastro-intestinal, une quinzaine de types cellulaires entéroendocrines sécrétant une trentaine de polypeptides régulateurs détaillés dans le **Tableau 1** ont été décrits (Mace et al., 2015). Alors que les CEE étaient originellement classifiées selon l'hormone qu'elles produisent (Roth et al., 1990), de nombreux travaux utilisant notamment des souris transgéniques exprimant des protéines fluorescentes sous contrôle du promoteur de gènes codant ces peptides (proglucagon, glucose-dépendant insulino-tropique polypeptide (GIP), cholecystokinine (CCK)), attestent aujourd'hui qu'un même type cellulaire sécrète plusieurs hormones dont la libération peut s'adapter en fonction des conditions environnementales (Egerod et al., 2012; Habib et al., 2012). Les différents sous-types de CEE se distinguent donc par la combinaison subtile de leurs produits de sécrétion et de leur localisation proximo-distale dans le tractus digestif, définissant ainsi les différents stimuli (nutritionnels, nerveux...) auxquelles elles sont exposées. Ensemble, les CEE contribuent à la régulation de nombreuses fonctions telles que la régulation de l'homéostasie glucidique, de la vidange gastrique, de la motilité intestinale, de la satiété, et de l'immunité (voir chapitre 2).

Les **cellules de Paneth** sont caractérisées par une forme pyramidale et la présence de grains de zymogène cytosoliques apicaux. En sécrétant des peptides antimicrobiens (peptidases, défensines, lysozyme) (Gassler, 2017) et des facteurs de croissance diffusibles paracrines (epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor- α (TGF- α), wnt-3, guanyline) (Koch et al., 2013; Tan & Barker, 2014), elles assurent à la fois un rôle protectif pour la muqueuse intestinale vis-à-vis des micro-organismes pathogènes (immunité innée) notamment en régulant la composition du microbiote intestinal, et un rôle de niche pour les cellules souches intestinales (Elphick, 2005). Ces cellules représentent 8% des cellules de l'épithélium et sont exclusivement présentes dans le fond des cryptes de l'intestin grêle selon un gradient croissant le long de l'axe proximo-distal (Garabedian et al., 1997; Noah et al., 2011). L'un des marqueurs

moléculaires communément utilisé pour la caractérisation de ce type de cellule est le lysozyme 1 (LYZ1) (Treveil et al., 2019). Dans le côlon, une sous-population de cellules sécrétoires « Paneth like cells » c-Kit⁺, Reg4⁺ sécrètent des peptides antimicrobiens ainsi que des facteurs diffusibles (EGF) essentiels au rôle de niche pour les cellules souches coliques (Rothenberg et al., 2012).

Les **cellules de touffe** (« tuft ») ne représentent qu'une très faible proportion des cellules épithéliales intestinales totales (0,4%) et ont été originellement identifiées sur la base d'une particularité morphologique, celle de microvillosités apicales surdéveloppées (Gerbe et al., 2012). L'étude histologique de ces cellules a permis de définir un ensemble de marqueurs spécifiques de ce type cellulaire, tels que les cyclooxygénases COX1 et COX2 (Gerbe et al., 2009) et la protéine DCLK1 (doublecortin like kinase 1) (Chandrakesan et al., 2017). Les cyclooxygénases qu'elles expriment contribueraient à la régulation positive de l'inflammation notamment *via* la production des prostaglandines E2 (PGE2) (Bezençon et al., 2008; Gerbe et al., 2011). Par ailleurs, les cellules de touffe seraient impliquées dans la chémoréception du contenu luminal, notamment grâce à l'expression de protéines impliquées dans la gustation (α -gustducine, transient receptor potential cation channel subfamily M member 5 (TRPM5)) (Bezençon et al., 2008). Elles participeraient aussi à la production et à la sécrétion d'opioïdes en réponse à des stimuli lumineux (Gerbe et al., 2012). Enfin, de nombreuses études suggèrent qu'elles puissent contribuer à la défense contre les infections parasitaires en sécrétant l'interleukine-25 (IL-25) (Banerjee et al., 2018).

II. Les fonctions associées à l'épithélium intestinal

Grâce aux différents types cellulaires qui composent l'épithélium intestinal, l'intestin assure trois fonctions principales : (i) la protection contre les agents pathogènes et les substances toxiques, (ii) la digestion des aliments et l'absorption des nutriments ainsi que (iii) le contrôle neuroendocrine de fonctions périphériques et centrales (**Figure 5**).

1. La fonction de protection

La barrière intestinale est une unité fonctionnelle, organisée comme un système multicouche constitué de deux composants principaux : une barrière physico-chimique de surface, qui empêche l'adhésion bactérienne et régule la diffusion paracellulaire vers les tissus hôtes, et une barrière fonctionnelle plus profonde qui permet d'organiser la tolérance immunitaire et la réponse immunitaire aux pathogènes.

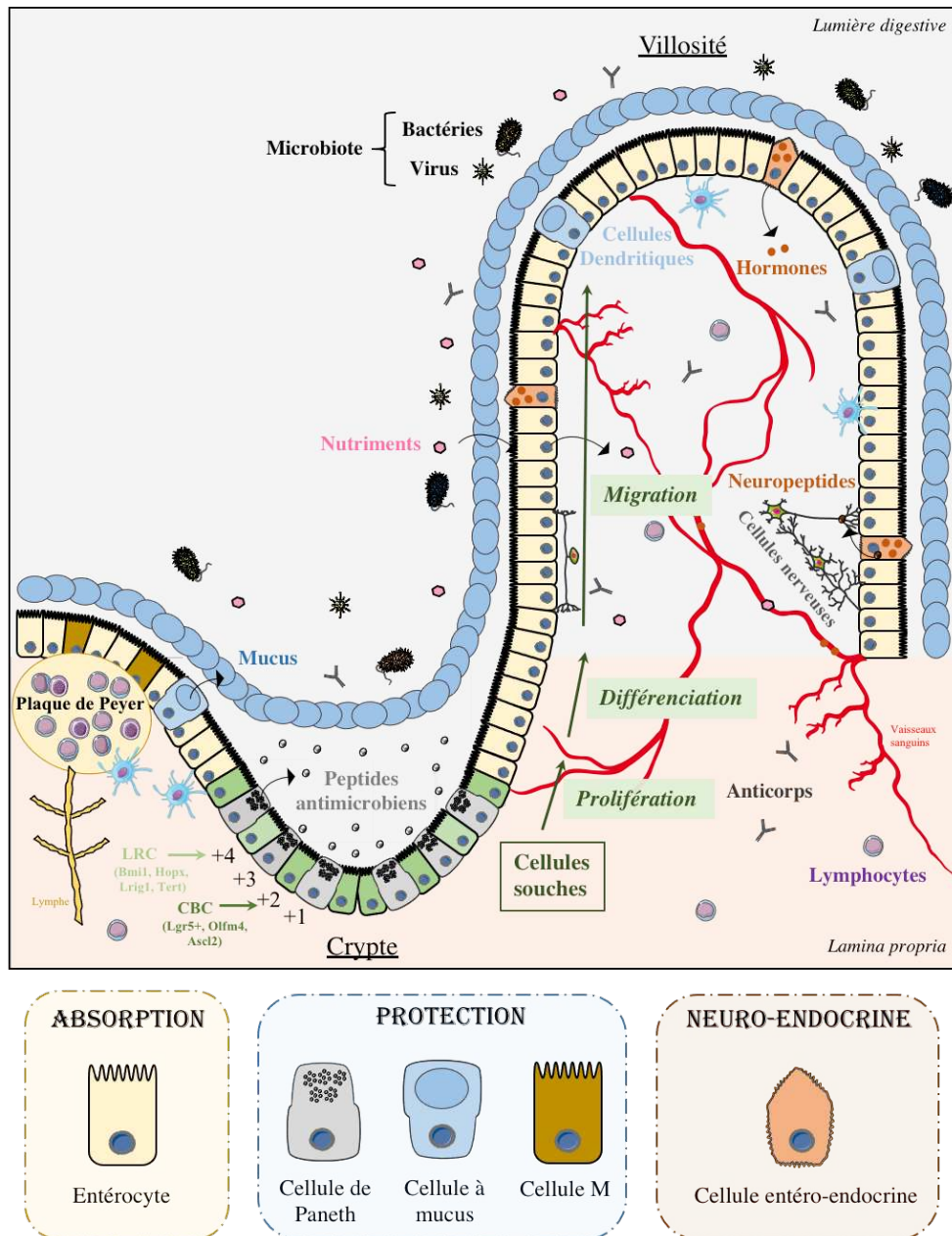


Figure 5 : Composition et organisation fonctionnelle de la muqueuse intestinale

L'épithélium intestinal est constitué d'une monocouche cellulaire et est organisé selon un **axe crypto-villositaire** grâce aux replis qu'il forme dans la lumière digestive (**villosités**) et dans le tissu conjonctif sous-jacent (**cryptes**). Au niveau des villosités, les cellules différenciées assurent des **fonctions spécialisées**, tandis que le compartiment cryptique contenant les cellules souches et les progéniteurs assure principalement le **renouvellement épithélial**. Parmi les cellules différenciées, les **entérocytes** garantissent l'hydrolyse, l'absorption et le transport transépithélial des nutriments. La fonction de protection de l'épithélium est quant à elle assurée par les **cellules de Paneth** produisant des peptides antimicrobiens, par les **cellules à mucus** sécrétant le mucus et, par les **cellules M** permettant l'échantillonnage, la transcytose et la présentation aux cellules immuno-compétentes des antigènes luminaux. La fonction neuroendocrine est assurée par les **cellules entéroendocrines** produisant des entéropeptides qui agissent par voie humorale ou nerveuse. De façon importante, les cellules de Paneth, situées aux côtés des cellules souches dans le fond des cryptes, assurent une fonction de niche pour ces dernières.

a. Une barrière physique étanche

La barrière intestinale se compose d'une monocouche de cellules épithéliales cohésives reposant sur une **lame basale** (protéoglycanes, laminines, glucosaminoglycanes, collagène de type IV) synthétisés par les myofibroblastes sous-jacents. Cette cohésion est garantie par des **complexes jonctionnels intercellulaires**, des structures spécialisées permettant à l'épithélium intestinal d'assurer une perméabilité sélective aux composés luminaux. Au pôle apical, les **jonctions serrées** (ou « zonula occludens »), principalement composées de claudines et d'occludines, bloquent le passage paracellulaire de molécules, à l'exception de celles de faible poids moléculaire, telles que l'eau et les ions (Amasheh et al., 2002) qui diffusent selon un gradient osmotique. En séparant le compartiment membranaire apical du compartiment basolatéral, elles rendent ainsi hermétique l'épithélium intestinal, et en assurent son intégrité physique. Toujours au pôle apical, les **jonctions intermédiaires** (ou « zonula adherens ») sont situées juste en dessous des jonctions serrées. Elles sont composées de cadhérines transmembranaires qui, associées aux microfilaments d'actine du cytosquelette, permettent la formation d'une ceinture adhérente, et contribuent ainsi à renforcer la cohésion épithéliale (Zahraoui, 2004). Les **jonctions communicantes** (ou « gap junctions ») sont constituées d'un hexamère de connexines transmembranaires (ou « connexon »), formant entre cellules voisines un canal hydrophile de 2 nm de diamètre (Söhl & Willecke, 2004). Cette zone d'espace assure le passage intercellulaire de petites molécules (<1 kDa) (Kanno & Loewenstein, 1966) hydrophiles (sucres, acides aminés, nucléotides) et d'ions, permettant ainsi aux cellules épithéliales de communiquer entre elles et d'échanger des molécules cytoplasmiques ; le canal assure notamment un couplage métabolique *via* le transfert de messagers secondaires (adénosine monophosphate cyclique (AMPC), inositol triphosphate (IP3)) entre cellules voisines, permettant ainsi d'équilibrer rapidement les concentrations des ions et des molécules (Meda, 1996). Enfin, les **jonctions d'ancrage** assurent *via* les filaments intermédiaires de cytokératine, l'attachement entre cellules voisines (**desmosomes**), et l'attachement des cellules épithéliales à la lame basale (**hémidesmosomes**). Ces jonctions assurent l'adhésion locale de deux cellules et garantissent une stabilité mécanique pour le maintien de la forme des cellules (Turner, 2009).

b. Une barrière chimique

Cette protection physique est renforcée à la surface de l'épithélium intestinal grâce à la sécrétion continue par les cellules caliciformes d'un **mucus**, où se concentrent des immunoglobulines A sécrétoires (IgA) produit par les plasmocytes (Wells et al., 2017). Le mucus forme en effet une couche épaisse ($\approx 200 \mu\text{m}$ chez l'Homme), visqueuse et dynamique qui assure l'hydratation de l'épithélium intestinal et sa lubrification pour faciliter le transit intestinal et sa protection vis-à-vis des toxines, des substances endogènes (chlorure d'hydrogène (HCl), enzymes digestives ...) et des micro-organismes pathogènes (Boegh & Nielsen, 2015). Le mucus est constitué principalement d'eau ($\sim 95\%$), mais aussi de glycoprotéines (mucines) ($\sim 5\%$) et très minoritairement de lipides, de protéines, et de sels (Bansil & Turner, 2006; Leal et al., 2017). Contrairement à l'intestin grêle où le mucus forme une monocouche, celui-ci s'organise en deux strates distinctes dans le côlon: une couche externe épaisse, constamment renouvelée et colonisée par les bactéries et une couche interne compacte et stérile adhérant aux cellules épithéliales (Johansson et al., 2008, 2011; Kamphuis et al., 2017). De façon intéressante, le mucus joue aussi un rôle régulateur dans la réponse immunitaire, de récentes études démontrant notamment que l'ajout de la mucine 2 dans le milieu de culture augmente la production de cytokines anti-inflammatoires par les cellules dendritiques en réponse aux lipopolysaccharides (Shan et al., 2013),

Cette barrière chimique est renforcée grâce à la sécrétion de **peptides antimicrobiens** (lysozyme, défensines) par les cellules de Paneth qui contribuent à la protection de l'hôte contre les pathogènes entériques tout en régulant la flore commensale (Ganz., 2003). En effet, ces peptides agissent à la fois en déstabilisant les parois et les membranes biologiques des micro-organismes, et en influençant la composition et la maturation du microbiote intestinal (Salzman et al., 2010).

c. Une barrière immunitaire

Les cellules immunitaires innées et adaptatives formant le tissu lymphoïde associé à l'intestin (**GALT**) sont responsables de l'échantillonnage d'antigènes luminaux et assurent la distinction entre les pathogènes et les micro-organismes commensaux. Le GALT regroupe des lymphocytes B et T isolés, des macrophages, des lymphocytes intra-épithéliaux et d'autres lymphocytes logés sous la *lamina propria* dont le contact avec les cellules épithéliales intestinales est facilité grâce à des projections de la membrane du pôle basolatéral (Hershberg

& Mayer, 2000). Le GALT comprend aussi des sites inducteurs au niveau des plaques de Peyer composées de nombreux follicules lymphoïdes où sont stockées les cellules immunitaires. Leur nombre, leur taille et leur localisation varient en fonction des espèces et de leur âge. Les plaques de Peyer sont recouvertes par les cellules absorbantes de type M qui permettent la présentation des antigènes captés depuis le lumen aux cellules présentatrices d'antigènes adjacentes, telles que cellules dendritiques et lymphocytes B (Telemo et al., 2003).

Du côté luminal, les cellules épithéliales intestinales exercent également une fonction immuno-régulatrice. Celle-ci est sous le contrôle de récepteurs pour des motifs microbiens, les PRR (pattern recognition receptor) tels que les TLR (toll-like receptor) (Abreu, 2010), NLR (nod-like receptor) (Chen et al., 2011; Elinav et al., 2013), RLR (RIG-I-like receptor) (Li et al., 2011 ; Broquet et al., 2011) et les CLR (c-type lectin receptor), qui reconnaissent les PAMP (pathogen associated molecular pattern), des motifs structurellement conservés des pathogènes. Dans les cellules épithéliales, l'activation de la voie de signalisation NF- κ B en aval des PRR activés contribue à la production des peptides antimicrobiens (Gallo & Hooper, 2012), à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et au recrutement des macrophages, des cellules dendritiques et des lymphocytes (Goto & Kiyono, 2012).

2. La fonction d'absorption

Outre son rôle de barrière, l'intestin garantit l'absorption adéquate des nutriments et des minéraux alimentaires pour répondre aux besoins énergétiques de l'organisme. Pour ce faire, les **macronutriments** (glucides, lipides et protéines) subissent des étapes de digestion avant d'être absorbés par les entérocytes sous forme simplifiée. Les monosaccharides, les acides gras libres et les acides aminés sont alors transportés dans la circulation sanguine, tandis que les lipides (triglycérides, phospholipides et cholestérol) sont sécrétés sous forme de chylomicrons dans les vaisseaux lymphatiques (chylifères). Les vitamines et les sels minéraux sont quant à eux transportés à la fois par voie sanguine et lymphatique. Tandis que le duodénum et le jéjunum assurent une grande partie de l'absorption efficace des glucides et des lipides, l'iléon favorise quant à lui la réabsorption des sels biliaires en contribuant minoritairement (<5%) à l'absorption des lipides (Stahl et al., 1999). Le côlon permet quant à lui la déshydratation du bol alimentaire (réabsorption de l'eau et des électrolytes), la digestion des glucides complexes (cellulose) par la flore intestinale ainsi que l'évacuation des déchets alimentaires (Goodman, 2010).

Brièvement, les monosaccharides (glucose, fructose, galactose), issus de l'hydrolyse des disaccharides et des polysaccharides alimentaires, sont absorbés soit par transport actif et couplé au Na⁺ *via* le co-transporteur SGLT-1 (sodium glucose transporter-1), soit par transport facilité *via* les transporteurs GLUTs (glucose transporters) (Drozdowski & Thomson, 2006; Manolescu et al., 2007). Les mécanismes d'absorption des sucres et leur régulation sont détaillés par la suite dans le chapitre 3.

Les protéines alimentaires, d'abord hydrolysées par des protéases gastriques (pepsine) pour libérer des polypeptides et oligopeptides, subissent ensuite l'action des endo-peptidases (trypsine, chymotrypsine, élastase) et exo-peptidases pancréatiques (carboxypeptidases A, B) et des peptidases intestinales (aminopeptidases, dipeptidases) ancrées dans la bordure en brosse des entérocytes (Silk et al., 1985). Les acides aminés (AA) et/ou dipeptides et tri-peptides ainsi libérés sont alors absorbés sous cette forme réduite. Cette absorption apicale s'effectue par diffusion passive ou grâce à des co-transporteurs spécifiques d'AA (neutre, anionique, cationique) ou de di/tri-peptides (peptide transporter-1, PepT-1) (Goodman, 2010). Dans les entérocytes, les AA libérés après hydrolyse intracellulaire des di- et tri-peptides sont ensuite transportés au niveau du pôle basolatéral vers la circulation sanguine par des transporteurs d'AA dépendant du transport du Na⁺ ou non. Afin de garantir ce gradient sortant d'ions Na⁺, ceux-ci sont pompés à travers la membrane du pôle basolatéral depuis la séreuse vers l'espace intracellulaire *via* la pompe d'échange Na⁺-K⁺ ATPase (Kiela & Ghishan, 2016).

Les lipides alimentaires (composés à 90% de triglycérides) sont d'abord émulsifiés grâce aux sels biliaires et hydrolysés par les enzymes pancréatiques (triglycéride lipase, phospholipase, cholestérol estérase) dans la lumière intestinale conduisant ainsi à la libération d'acides gras libres, de 2-monoacylglycérol et de cholestérol. Les AGCC émulsionnés sont absorbés par diffusion passive à travers la membrane plasmique des entérocytes. Le cholestérol est absorbé par le transporteur apical NPC1L1 (niemann-pick c1 like 1). Les 2-monoacylglycérol sont absorbés par les transporteurs FABPpm (membrane associated fatty acid binding protein) (Goodman, 2010). Les acides gras à chaînes moyennes (AGCM) et longues (AGCL) sont captés au pôle apical des entérocytes grâce aux transporteurs CD36 (cluster of differentiation 36), FATP4 (fatty acid transport protein 4) et FABPpm (plasma membrane fatty acid binding protein) (Smith & Morton, 2010; Wang et al., 2013). Ils sont ensuite re-synthétisés dans les entérocytes pour être sécrétés par exocytose au pôle basolatéral sous forme de chylomicrons dans les vaisseaux lymphatiques au niveau du jéjunum (Goodman,

2010). Les AGCC, issus de la fermentation des fibres alimentaires par le microbiote intestinal (voir chapitre 3), sont directement absorbés dans les entérocytes par diffusion facilitée selon le gradient de concentration grâce aux transporteurs apicaux SMCT-1 (sodium-coupled monocarboxylate transporter-1) et basolatéraux tel que MCT-1 (monocarboxylate transporter-1) (Kaji et al., 2015). Une étude a cependant rapporté la co-existence des transporteurs MCT-1 et MCT-4 dont leur distribution est plus élevée dans le colon et équivalente au pôle basolatéral des cellules le long des cryptes chez les ruminants. Au pôle apical, la forme prédominante étant MCT-4 (Kirat et al., 2007).

Les vitamines liposolubles (A, D, E, K) sont solubilisées dans l'intestin avec les lipides puis, après émulsification sous forme de micelles, sont absorbées par le même mécanisme que les lipides. Le transport se fait par diffusion passive ou par l'intermédiaire de transporteurs actifs (SR-BI, scavenger receptor class B, type I pour les vitamines D et E, non identifiés pour les vitamines A et K) (Meydani & Martin, 2001; Reboul, 2011). Les vitamines hydrosolubles (B, sauf B12 et C) sont quant à elles dissoutes dans l'eau et leur transport transentérocytaire est assuré par des mécanismes de diffusion active (Said, 2004; 2018).

L'absorption des minéraux est assurée par des transports actifs, par diffusion passive ou par passage paracellulaire (Goff, 2018). Par exemple, le phosphate P_i est pris en charge par NaPi-IIb (sodium phosphate cotransporter) (Kiela & Ghishan, 2018); le Ca^{2+} et le Mg^{2+} au pôle apical par TRPV6 et TRPM6/7 (transient receptor potential) respectivement et par le PMCA1 (plasma membrane calcium ATPase) et l'échangeur (Na^+Mg^{2+}) respectivement au pôle basolatéral (Kiela & Ghishan, 2018). Les ions Ca^{2+} et Mg^{2+} étant transportés majoritairement par diffusion passive et de manière secondaire par la voie transcellulaire (Kiela & Ghishan, 2016). L'entrée des ions Na^+ au pôle apical est assurée par un transport actif, *via* les co-transporteurs Na^+ couplés aux nutriments (sucres, AA) ou par diffusion facilitée selon le gradient de concentration. En effet, ce gradient entrant de Na^+ est maintenu *via* un échangeur sodium proton Na^+/H^+ , indépendant de l'ATP. Une partie est absorbée *via* la voie paracellulaire (Kiela et al., 2006). La perméabilité paracellulaire du Na^+ diminue le long de l'intestin grêle en raison de la diminution progressive de la surface d'échange de la bordure en brosse. Au pôle basolatéral, le Na^+ passe dans la circulation sanguine par un transport actif, la pompe échangeuse Na^+/K^+ ATPase, qui fait simultanément rentrer du K^+ dans la cellule. La force motrice de cette pompe provient de la diffusion du Na^+ de la lumière intestinale vers la cellule à travers la bordure en brosse (Smith & Morton, 2010).

Enfin, aux deux litres d'eau apportés quotidiennement par l'alimentation solide et liquide, s'ajoutent les sept litres issus des sécrétions endogènes (gastriques, pancréatiques et biliaires). L'absorption de l'eau se fait tout le long de l'intestin grâce (i) à un passage paracellulaire au travers les jonctions serrées, ou (ii) à un passage transcellulaire suivant le gradient osmotique généré par les transports actifs d'ions et de soluté et passivement suite à l'absorption de cation, principalement le Na⁺ (Masyuk et al., 2002).

3. La fonction neuroendocrine

a. Les cellules entéroendocrines : des senseurs nutritionnels

Les cellules CEE sont des cellules chimio-sensorielles qui assurent une réponse sécrétoire adaptée à leur environnement par l'exocytose de vésicules basolatérales contenant des entéropeptides variés. Ainsi, l'activité sécrétoire des CEE est déterminée par un **profil spatio-temporel** dépendant de leur distribution le long du tractus gastro-intestinal, de la nature du repas ingéré, de l'état nutritionnel suivant le cycle nyctéméral et du statut physiopathologique (obésité, diabète de type 2) (Gribble & Reimann, 2016).

L'utilisation de lignées cellulaires entéroendocrines (GLUTag, STC-1, NCI-H716), de cultures primaires, d'explants intestinaux ou de modèles murins a notamment permis de rendre compte que les CEE constituaient de véritables senseurs nutritionnels en détectant des variations du contenu luminal, et notamment des concentrations en nutriments (glucose, acides aminés, acides gras) et en sels biliaires (Psichas et al., 2015; Spreckley & Murphy, 2015). D'un point de vue mécanistique, le déclenchement de la réponse sécrétoire des CEE à ces signaux implique systématiquement l'augmentation des concentrations intracellulaires de calcium suite à l'activation de cascades de signalisation en aval de **récepteurs membranaires couplés aux protéines G** (free fatty acid receptor 1-4, FFAR1-4 ; transient receptor potential cation channel A1, TRPA1 ; takeda G protein receptor 5, TGR5 ; taste 1 receptor family, T1R; Ca²⁺-sensing receptor, CaSR ; G protein-coupled bile acid receptor, GPBAR1 ; G protein-coupled receptor 119, GPR119, G protein-coupled receptor family C, group 6, member A, GPRC6A ; lysophosphatidic acid receptor 5, LPAR5/GPR92), ou de **transporteurs membranaires** (sodium-glucose-transporter 1, SGLT-1, glucose transporter-2, GLUT-2 ; neutral amino acid transporter 1, B0AT1, apical sodium-coupled bile acid transporter, ASBT ; peptide transporter-1, PEPT1) (**Figure 6**) (Gribble & Reimann, 2016, 2019; Janssen & Depoortere, 2013; Mace et al., 2015; Spreckley & Murphy, 2015).

Afin d'assurer une réponse sécrétoire adaptée, l'activité des différents types de CEE, et notamment des cellules L et K produisant les hormones incrétines, présente une sélectivité vis-à-vis des **signaux nutritionnels** (Diakogiannaki et al., 2012) (voir chapitre 2, II.2). Ces effets différentiels s'expliquent notamment par la régionalisation des CEE dans le tractus gastro-intestinal, la nature des aliments ingérés et leur degré de digestion luminale et d'absorption intracellulaire. Ainsi, les carbohydrates stimulent plus efficacement la sécrétion de GIP (glucose-dependent insulintropic) et de PYY (peptide YY), que celle de la CCK *in vivo* (Kaunitz & Berg, 2016). L'activité sécrétoire des CEE est aussi fortement influencée par la flore intestinale (Gribble & Reimann, 2019). En effet, *via* la production de nombreux métabolites, tels que les AGCC issus de la **fermentation des fibres** (Tolhurst et al., 2012) (voir chapitre 3, IV.4. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**), l'indole (Chimerel et al., 2014), les acides biliaires (Brighton et al., 2015) mais aussi *via* des **composants de la paroi bactérienne** comme le lipopolysaccharide (Lebrun et al., 2017), le microbiote est capable de réguler l'activité sécrétoire des CEE (Sun et al., 2020). Ainsi, la combinaison d'analyses transcriptomiques et microscopiques de cellules L produisant le GLP-1 et isolées à partir d'iléon de souris axéniques a permis de mettre en évidence une localisation altérée des vésicules sécrétoires, concomitante à une réduction de leur nombre tandis que la culture primaire de ces cellules L a révélé un contenu réduit en GLP-1 comparativement aux cellules provenant de souris conventionnelles (Arora et al., 2018). De plus, l'expression du gène codant le PYY est induite par le butyrate, un AGCC produit par la flore commensale (Larraufie et al., 2018). De manière intéressante, la supplémentation du régime alimentaire en oligofructose (prébiotique) induit une augmentation des concentrations plasmatiques de GLP-1 et de PYY, du nombre de cellules L et de l'expression du gène codant le précurseur du GLP-1 (Cani et al., 2009).

Outre la détection de stimuli apicaux, l'activité sécrétoire des CEE peut être modulée par la détection de **signaux basolatéraux**. Il a, en effet, été suggéré que la présence au pôle basolatéral des récepteurs aux AGCC (GPR41-FFAR3 et GPR43-FFAR2) puisse notamment modifier l'activité sécrétoire des CEE (Blaak et al., 2020; Karaki et al., 2006; Nøhr et al., 2013).

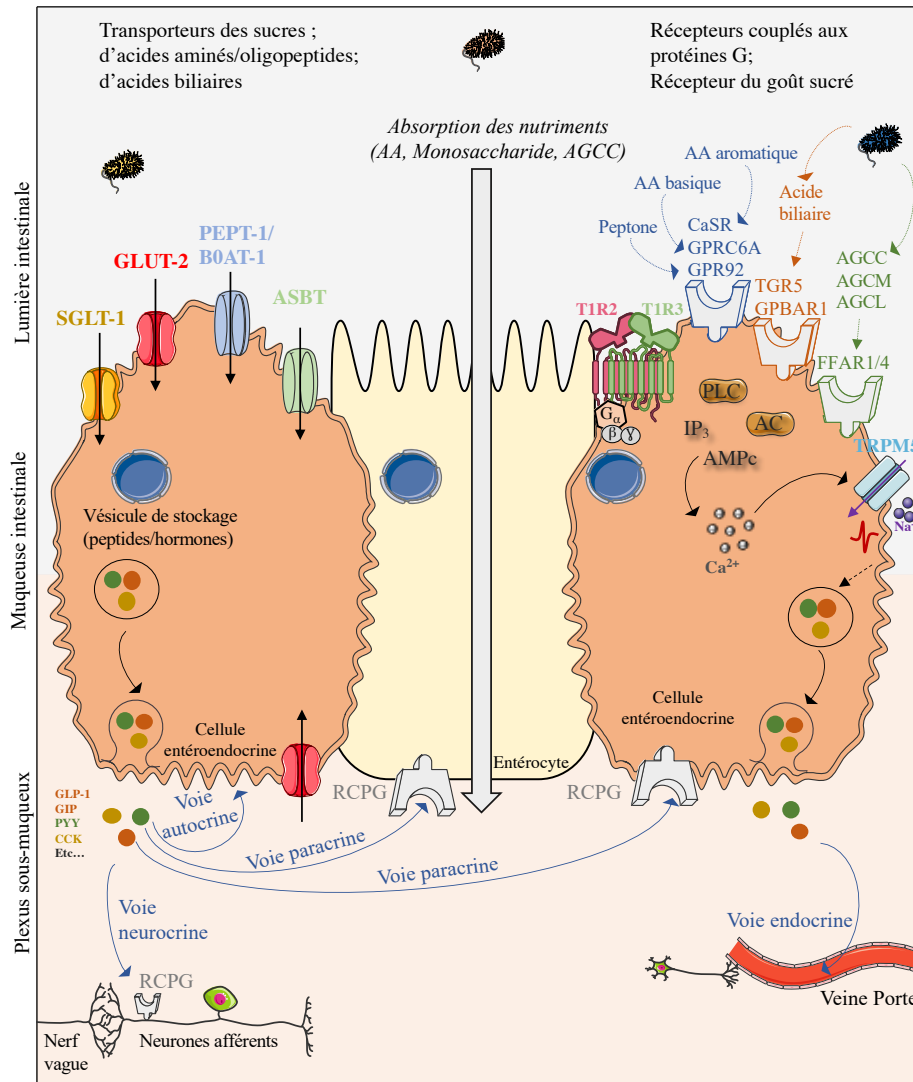


Figure 6 : Les différents stimuli nutritionnels des cellules enteroendocrines

Informations issues de Gribble & Reimann, 2016, 2019; Janssen & Depoortere, 2013; Mace et al., 2015; Spreckley & Murphy, 2015

Les produits luminaux issus de la **digestion alimentaire** (glucose, acides aminés, acides gras) et de la **fermentation bactérienne** (AGCC, indole, acides biliaries) agissent comme des stimuli locaux sur les CEE. La régulation de l'activité sécrétoire des CEE par les nutriments luminaux nécessite l'expression à la membrane plasmique apicale de **transporteurs**, de **canaux** et/ou de **récepteurs** couplés aux protéines G (RCPGs) spécifiques de chaque nutriment. Les RCPG induisent, via l'activation des protéines G, la libération de seconds messagers (AMPc, IP₃) conduisant à la sécrétion des entéropeptides. Après leur sécrétion, les entéropeptides ainsi libérés peuvent agir i) de manière **paracrine** via les RCPG localisés au pôle basolatéral de leurs cellules voisines (entérocytes, CEE, cellules de touffe), ii) par voie **endocrine** sur les tissus périphériques en étant véhiculés par la circulation sanguine, iii) par voie **neurocrine** via les RCPG situés sur les neurones afférents du nerf vague, ou encore iv) de manière **autocrine**.

Acides aminés (AA) ; Acide gras à chaînes courtes/moyennes/longues (AGGC/M/L) ; Transporteur apical des acides biliaries couplé au sodium (ASBT, gène : *Slc10A2*) ; Transporteur neutre des acides aminés 1 (B0AT1, gène : *Slc6A19*) ; Calcium (Ca²⁺) ; Récepteur de détection du Ca²⁺ (CaSR) ; Cholécystokinine (CCK) ; Acide gras libre (FA) ; Récepteur des acides gras libres 1/2/3/4 (FFAR1/2/3/4) ; Peptide insulinothéropé dépendant du glucose (GIP) ; Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) ; Glucose Transporter-2 (GLUT-2) ; Récepteur des acides biliaries couplé aux protéines G (GPBAR1) ; Récepteur 119 couplé aux protéines G (GPR119) ; Récepteur couplé aux protéines G de la famille C groupe 6, membre A (GPRC6A) ; Canaux potassique voltage dépendants (Kv) ; Récepteur de l'acide lysophosphatidique 5 (LPAR5/GPR92) ; Sodium (Na²⁺) ; Récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs) ; Transporteur 1 intestinal dépendant des protons (PEPT1, gène : *Slc15a1*) ; Peptide YY (PYY) ; Transporteur 1 du glucose couplé au sodium (SGLT1, gène : *Slc5a1*) ; Récepteur au goût sucré 1 associés aux hétérodimères 2 et 3 (TIR2/3) ; Récepteur membranaire aux acides biliaries (TGR5) ; Canal à potentiel de récepteur transitoire, sous famille A, membre 1 (TRPA1) ; Canal à potentiel de récepteur transitoire, sous famille M, membre 5 (TRPM5).

De façon intéressante, grâce à l'expression de récepteurs spécifiques, les CEE peuvent répondre à des signaux basolatéraux autres que des nutriments, tels que des neurotransmetteurs, des facteurs de croissance et des cytokines assurant ainsi une communication croisée avec le système nerveux central et le système immunitaire (**Figure 6**) (Cummings & Overduin, 2007). Par ailleurs, les cellules entéro-chromaffines, un sous-type de CEE, sont des cellules excitables électriquement et capables de réguler l'activité des neurones du système nerveux entérique, notamment en produisant plus de 90% de la sérotonine corporelle. Elles expriment des récepteurs sensoriels leur permettant de détecter des métabolites et leur activation conduit à la libération de sérotonine (Bellono et al., 2017).

b. Le mode d'action des cellules entéroendocrines

Les CEE ont des modes d'action variés. En effet, leurs sécrétions leur permettent d'agir (i) par voie **paracrine** sur d'autres cellules de la muqueuse intestinale ou (ii) sur elles-mêmes (voie **autocrine**), (iii) par voie **endocrine** en ciblant *via* la circulation sanguine des organes distants ou (iv) par voie **neurocrine** en ciblant directement les terminaisons nerveuses des neurones entériques (**Figure 6**) (Psichas et al., 2015). Des analyses récentes d'imagerie haute résolution des CEE à partir de souris transgéniques exprimant la GFP (green fluorescent protein) sous le contrôle du promoteur des gènes codant le PYY ou la CCK ont en effet démontré que les CEE établissaient des contacts directs avec les cellules nerveuses. Ainsi, des protrusions, appelées **neuropodes**, émises par la membrane basale des CEE, assurent des transmissions synaptiques afférentes (et efférentes) aux cellules gliales entériques (Bohórquez et al., 2014, 2015). Ces récentes découvertes ont ainsi mis en évidence l'existence d'une signalisation bidirectionnelle entre le système nerveux central et le tractus gastro-intestinal (Furness et al., 2013; Mayer, 2011).

c. Les fonctions des hormones gastro-intestinales

La multiplicité des entéropeptides (>100) produits par les CEE repose sur l'existence de gènes variés s'exprimant sous diverses formes moléculaires grâce à des mécanismes d'épissage alternatif des transcrits et de clivages endoprotéolytiques post-traductionnels (Rehfeld, 1998). L'éventail des actions relayées par les CEE est extrêmement large, chaque entéropeptide possédant souvent plusieurs rôles physiologiques. De façon intéressante, la plupart des fonctions biologiques régulées par les CEE implique l'action coordonnée de plusieurs de ces entéropeptides. Les produits de sécrétion des CEE participent ainsi à la régulation de fonctions

vitales telles que la prise alimentaire, la motilité intestinale, la satiété et la digestion, mais également dans la régulation des processus de sécrétion stomacale, intestinale et pancréatique (Höfer et al., 1999). Les fonctions des principales CEE sont énumérées dans le **Tableau 1**. À noter que la contribution précise de certaines hormones au maintien de la régulation glycémique est détaillée par la suite (voir le chapitre 2, II).

Dans cette partie, nous détaillerons plus particulièrement la réponse sécrétoire adaptative des CEE et leurs fonctions biologiques associées en fonction de l'état nutritionnel.

i. Les fonctions entéroendocrines en période de jeûne

L'état de jeûne est caractérisé par la libération d'hormones gastro-intestinales orexigènes telles que la ghréline produite par les cellules X/A- like gastriques (Müller et al., 2015) et l'INSL5 (insulin-like peptide 5) produite par les cellules L coliques (Billing et al., 2018; Grosse et al., 2014). Toutes deux sont sécrétées en amont de la prise alimentaire (phase pré-ingestive), leur concentration plasmatique diminue rapidement 30 minutes après l'ingestion du repas chez l'Homme (Kazemi et al., 2015; Schüssler et al., 2012). La ghréline stimule la prise alimentaire en activant, *via* le nerf vague, les neurones orexigènes hypothalamiques du noyau arqué produisant le NPY (neuropeptide Y) et l'AGRP (agouti-related protein) (Chen et al., 2004; Goto et al., 2006; Hahn et al., 1998). De façon intéressante, la ghréline agit également sur la motricité gastro-intestinale, favorisant ainsi la progression du bol alimentaire (voir chapitre 2, II4.a) (Inui et al., 2004). L'INSL5 stimule la prise alimentaire en activant le récepteur RXFP4 (relaxin family peptide receptor 4) localisé dans le cerveau (Ang et al., 2017; Ganella et al., 2013; Grosse et al., 2014; Hu et al., 2017).

Par ailleurs, le jeûne stimule en parallèle la sécrétion de somatostatine (SST) par les cellules D gastro-intestinales (**Tableau 1**). Celle-ci contribue entre autres, à diminuer (i) les sécrétions gastriques d'HCl directement en agissant sur les cellules pariétales et indirectement en inhibant la libération de gastrine et d'histamine (Bloom et al., 1974; Komasa et al., 2002; Kondo et al., 1993; Lloyd et al., 1997), (ii) la sécrétion des hormones pancréatiques (insuline et glucagon) (Dollinger et al., 1976; Gerich et al., 1974; Strowski et al., 2000) et (iii) la libération d'hormones intestinales (sécrétine, CCK, motiline, GIP) (Bloom et al., 1975; Hanssen et al., 1977; Pederson et al., 1975; Rivard et al., 1991). La SST diminue aussi l'absorption du glucose, des triglycérides et des acides aminés (Goldberg et al., 1979; Pointner et al., 1977; Wahren & Felig, 1976).

ii. Les fonctions entéroendocrines en période prandiale

À l'état prandial, la leptine, fabriquée notamment par l'estomac, le GLP-1 et le PYY produits par les cellules L intestinales et coliques, et la CCK sécrétée par les cellules I duodéno-jéjunales, exercent un effet anorexigène (Baggio & Drucker, 2007; Batterham et al., 2002; Cawthon & de La Serre, 2021; Sobhani, 2000). En effet, il a été démontré que l'administration intraveineuse ou centrale du GLP-1 conduit à diminuer la prise alimentaire (Chelikani et al., 2005; Tang-Christensen et al., 1996). La leptine et la CCK agissent de manière locale sur leurs récepteurs respectifs situés au niveau des terminaisons nerveuses sensibles pour générer des signaux satiétogènes qui sont ensuite transmis par les afférences vagales et intégrés dans le système nerveux central (Buyse et al., 2001; Cawthon & de La Serre, 2021). Le GLP-1, le PYY et la CCK transportés dans la circulation sanguine, se lient à leurs récepteurs respectifs au niveau central, en particulier dans le noyau paraventriculaire, le noyau dorsomédial et le noyau arqué de l'hypothalamus (Batterham et al., 2002; Van Bloemendaal et al., 2014).

L'induction de la satiété est favorisée par le maintien de concentrations circulantes élevées de ces hormones, à l'exception de la leptine, pendant plusieurs heures après l'ingestion de nourriture (Adriaenssens et al., 2019; Brennan et al., 2012; Gutzwiller et al., 1999; NamKoong et al., 2017). De plus, les sécrétions coordonnées de CCK, de GIP par les cellules K duodénales, de PYY, de GLP-1, contribuent à l'inhibition de la vidange gastrique (Adriaenssens et al., 2019; Foxx-Orenstein, 2003; Wu et al., 2013). L'inhibition de la vidange gastrique a pour conséquence de diminuer la vitesse d'arrivée des nutriments vers le duodénum et par conséquent vers les capillaires sanguins, réduisant ainsi les fluctuations glycémiques postprandiales (Marathe et al., 2013). Les mécanismes et les paramètres précis contribuant à la régulation de la vidange gastrique sont discutés davantage dans le chapitre 2, II.1. De plus, les niveaux circulants de GIP augmentent rapidement après l'ingestion de nourriture et restent élevés pendant toute la durée de la prise alimentaire (Schirra et al., 1996), tandis que le GLP-1 plasmatique augmente dès 15 min suivant la prise alimentaire pour atteindre un pic de concentration à 60 minutes (Holst, 2007). La CCK libérée suite à un repas participe par ailleurs à la stimulation des sécrétions pancréatiques externes, favorisant ainsi la digestion du bol alimentaire (Chandra & Liddle, 2009). En parallèle, la sécrétion prandiale des gluco-incrélines GLP-1 et le GIP potentialise la sécrétion d'insuline induite par le glucose dans les cellules β pancréatiques, permettant ainsi de minimiser les oscillations prandiales de la glycémie (voir chapitre 2, II.2) (Baggio & Drucker, 2007).

Chapitre 2 : La contribution de l'intestin à la régulation de l'équilibre glycémique

La régulation de la concentration plasmatique de glucose (**glycémie**) repose sur une notion fondamentale, celle du maintien de l'**homéostasie glucidique**, c'est à dire la capacité de l'organisme à maintenir la glycémie autour d'une valeur constante. Issu de l'alimentation, le glucose est absorbé dans l'intestin par les entérocytes, libéré dans la circulation portale puis distribué aux organes périphériques pour répondre aux besoins de l'organisme. Le glucose sanguin peut aussi provenir de l'inter-conversion intracellulaire du fructose et du galactose (foie, intestin), de l'hydrolyse du glycogène (foie, muscle) ou de la néoglucogenèse (foie, rein, intestin) (Berg et al., 2002). Tandis qu'il constitue, *via* son métabolisme intracellulaire, une source d'énergie essentielle, il peut également être utilisé dans la composition de certains constituants cellulaires telles que les glycoprotéines, ou être stocké sous forme de glycogène dans le foie et le muscle en vue d'une utilisation ultérieure. Plus récemment, des travaux ont révélé que le glucose pouvait également agir comme une véritable molécule de signalisation et ainsi contrôler l'expression de certains gènes (Breer et al., 2012; Girard et al., 2007). Dans ce chapitre, les mécanismes impliqués dans la régulation de la glycémie seront d'abord détaillés en période de jeûne et postprandiale. Par la suite, seront abordés les mécanismes par lesquels l'intestin contribue au maintien de l'équilibre glycémique.

I. La régulation de la glycémie par l'organisme

Le maintien de l'homéostasie glucidique dépend de l'équilibre entre trois événements physiologiques : (i) l'absorption intestinale du glucose suite à la digestion des carbohydrates alimentaires, (ii) la production hépatique de glucose à partir de composés glucidiques ou non (glycogénolyse, néoglucogenèse) et (iii) l'utilisation extra-hépatique du glucose par l'ensemble des tissus périphériques dont le cerveau, le muscle squelettique et le tissu adipeux.

1. La glycémie : une constante homéostatique

Variant au cours du nyctémère, la glycémie est finement régulée de sorte qu'elle revienne toujours à une valeur d'équilibre (constante) en conditions physiologiques. Ce paramètre dépend en effet à la fois des apports de glucose et/ou des besoins cellulaires. Chez

l'Homme, la glycémie oscille entre 3,5 à 6,1 mmol/L à jeun (soit 0,63 à 1,1 g/L) et 7,8 mmol/L (soit 1,4 g/L) deux heures après l'ingestion de 75 g de glucose.

Une concentration en glucose dans le sang anormalement basse (glycémie < 0,5g/L), ou **hypoglycémie**, peut résulter d'un jeûne prolongé, d'un exercice physique soutenu voire d'un surdosage en insuline dans le cadre d'un traitement antidiabétique. À l'inverse, **l'hyperglycémie** correspond à une glycémie supérieure à 1,26 g/L à jeun et représente un des signes cliniques révélateurs d'un diabète (Gerich, 1988).

Le **pancréas** est un organe central dans le maintien de la glycémie à sa valeur consigne. Situé dans la cavité abdominale à l'arrière de l'estomac, entre l'intestin grêle et la rate, il appartient au système digestif et endocrinien. C'est une glande mixte ou **amphicrine hétérotypique** dont les fonctions endocrines sont assurées par des **îlots de Langerhans**, richement vascularisés et capables de détecter les variations de la glycémie. Les hormones produites par ces amas cellulaires sont sécrétées directement dans la circulation sanguine par différents types de cellules, et notamment par les cellules α et β produisant le **glucagon** et l'**insuline** respectivement. La composition et l'architecture des îlots de Langerhans varient en fonction des espèces. Chez les rongeurs, les cellules β sont en effet situées au cœur de l'îlot (« noyau ») et concernent 60 à 80% des cellules totales de ces îlots tandis que les cellules α , disposées en périphérie (« manteau »), représentent 10 à 20% des cellules totales. Chez l'Homme, les cellules β et α sont estimées autour de 50-70% et 20-40% des cellules totales respectivement. En plus du motif « noyau-manteau » des îlots de petite taille, d'autres organisations ont été décrites pour les plus gros îlots avec une structure tri-laminaire composée de deux couches de cellules α entourant une couche de cellule β . Ainsi, tandis que l'architecture observée chez les rongeurs favorise les contacts homotypiques (cellules du même type) celle des îlots humains privilégie les contacts hétérologues (cellules β/α) (Dolenšek et al., 2015).

Le contrôle de la glycémie nécessite un équilibre constant entre la sécrétion d'insuline, l'hormone **hypoglycémiant** (demi-vie : 5 min) et celle de glucagon, à l'action **hyperglycémiant** (demi-vie : 3-5 min) (Gerich, 1988; Parrilla & Ayuso-Parrilla, 1976). Cette balance est assurée par un système coordonnant des **capteurs** (cellules β et α), des **messagers hormonaux** (insuline et glucagon), et des **organes effecteurs** (foie, muscle et tissu adipeux) contrôlant à la fois le stockage et la libération cellulaire du glucose (**Figure 7**).

Ces deux hormones régulent le métabolisme glucidique : (i) de manière rapide, suite à la modification des propriétés catalytiques de certaines enzymes (LPK; 6-PFK-2/FBPase-2, 6-phosphofructo-kinase-2/fructose-2,6-bisphosphatase), principalement par des mécanismes de phosphorylation/déphosphorylation ou, suite à la modification des concentrations de régulateurs allostériques (6-PFK-1, 6-phosphofructokinase-1; F2,6-BPase-1, fructose-2,6-bisphosphatase-1 ; F2,6-BP, fructose-2,6-bisphosphate); (ii) de manière plus lente, suite à des variations de l'activité transcriptionnelle de gènes codants pour les enzymes du métabolisme intracellulaire (Granner & Pilkis, 1990).

2. Les mécanismes de régulation en situation postprandiale

L'activité insulino-sécrétoire des cellules β pancréatiques s'adapte aux fluctuations de la glycémie ; elle s'ajuste donc principalement en fonction de la prise alimentaire et/ou de l'activité physique de l'individu.

En période prandiale, la sécrétion d'insuline contribue à réduire les excursions glycémiques. Suite à son entrée dans les cellules β pancréatiques *via* le transporteur GLUT-2, le glucose est métabolisé (voie de la glycolyse*) et oxydé, conduisant ainsi, *via* le pyruvate, à la production d'ATP. L'augmentation du rapport ATP/ADP induit la fermeture des canaux potassiques dépendants de l'ATP (ATP-sensitive K_{ATP} channels). La dépolarisation membranaire active les canaux calciques dépendants du voltage (VDCCs) qui favorisent une entrée massive du calcium dans le cytoplasme stimulant ainsi l'exocytose des vésicules d'insuline (Fu et al., 2012).

* La glycolyse débute par la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate (**G6P**), un métabolite incapable d'être transporté hors de la cellule. Cette étape de phosphorylation est assurée par les hexokinases (**HK**) qui sont classées en deux groupes : HK I, II, à faibles K_M (0,1mM) et HK IV à fort K_M (12mM) (Roberts & Miyamoto, 2015; Shakespeare et al., 1969). L'**HK I** présente une expression ubiquitaire (cerveau, muscle, érythrocyte, myocarde, intestin) et est à visée exclusivement catabolique. L'**HK II** est l'isoforme prédominante dans les tissus sensibles à l'insuline (muscle strié, adipocyte, cœur, intestin). L'**HK III** également ubiquitaire reste peu étudiée. L'**HK IV**, aussi appelée glucokinase (**GK**), est exprimée dans les tissus métaboliques (foie, pancréas, cellules endocrines) (Reimann et al., 2008). Dans le foie, l'expression de la GK est induite par l'insuline et dans le pancréas, le métabolisme du glucose par la GK participe à la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques. Le G6P ainsi produit à partir du glucose est ensuite converti successivement en fructose-6-phosphate (**F6P**) puis fructose-1,6-bisphosphate (**F1,6-BP**) suite à une réaction d'isomérisation par l'intermédiaire de la glucose-6-phosphate isomérase (**GPI**) puis de transphosphorylation par la phospho fructo kinase 1 (**PFK1**), respectivement. Sous l'action d'une aldolase, le F1,6-BP est converti sous forme de deux trioses : le dihydroxyAcétone phosphate (**DHAP**) et le glycéraldéhyde-3-phosphate (**GA-3P**). Bien que la GPI catalyse l'isomérisation réversible du DHAP en GA-3P, seul le GA-3P est dégradé par la glycéraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase (**GA-3P-Dase**) pour produire le 1,3 biphosphoglycérate (**1,3BPG**). La déphosphorylation du 1,3-BPG en 3-phosphoglycérate (**3PG**) par la phosphotransférase (**PGK**) est suivie d'une réaction d'isomérisation par la phosphoglycérate mutase (**PGM**), conduisant à la formation de 2-phosphoglycérate (**2PG**), qui subira une étape de déshydratation par une énolase pour libérer le phospho énol pyruvate (**PEP**). La dernière étape de la glycolyse correspond à une deuxième déphosphorylation par la pyruvate kinase (**PK**) dont le produit final est le pyruvate. Cette réaction permet la formation d'ATP à partir d'ADP (**Figure 8**) (Chaudhry & Varacallo, 2018).

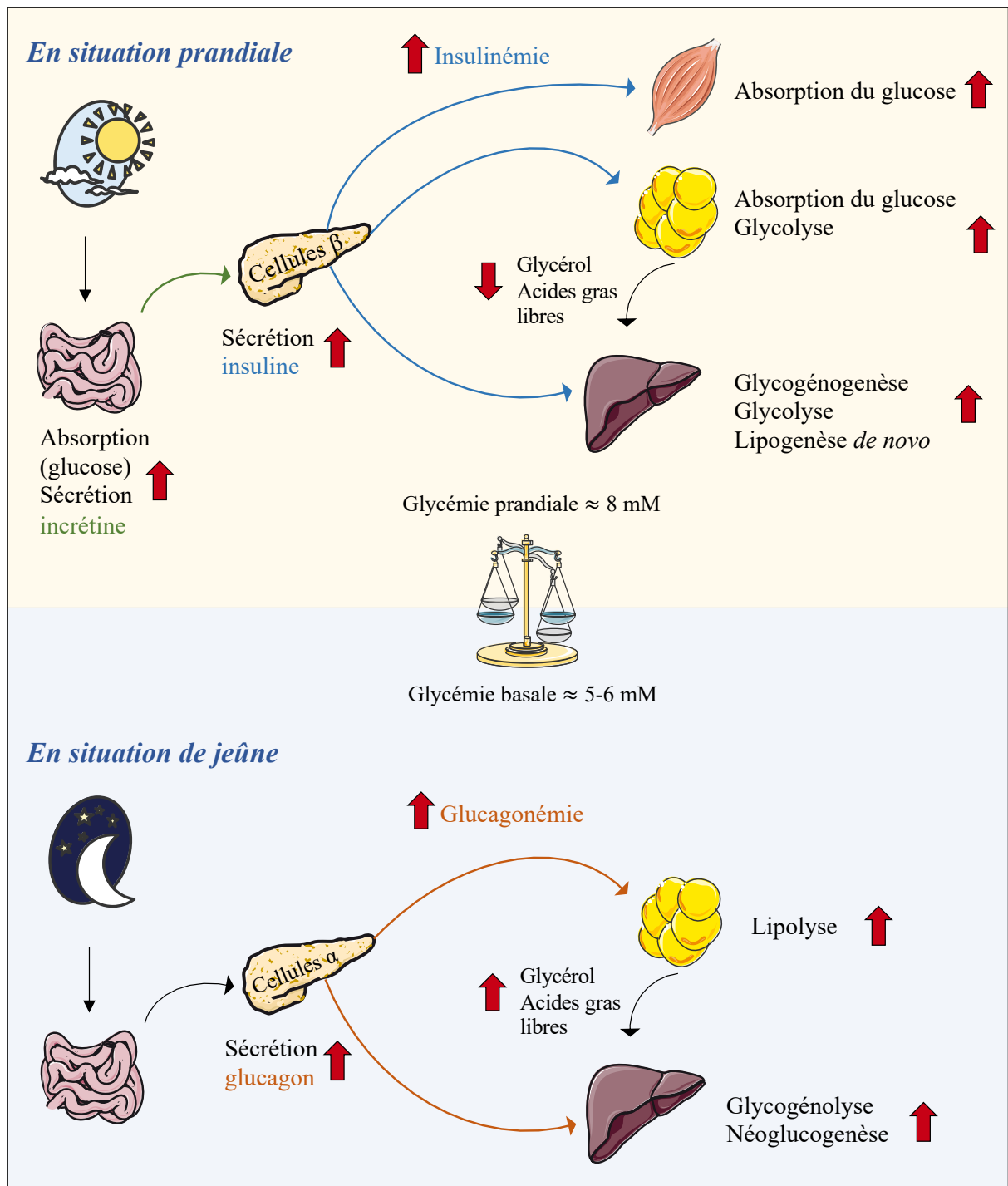


Figure 7 : Contrôle de la glycémie au cours du nyctémère chez l'Homme

Le maintien de la glycémie à une valeur consigne est assuré par l'action conjuguée de l'insuline et du glucagon. Suite à un repas, l'augmentation du glucose circulant stimule la sécrétion d'insuline par le pancréas, favorisant ainsi le captage intracellulaire de glucose dans le muscle et le tissu adipeux, et le stockage hépatique du glucose sous forme de glycogène (glycogénogenèse). En outre, dans le foie, les acides gras peuvent aussi être néosynthétisés au cours de la lipogenèse *de novo* à partir de la dégradation du glucose (glycolyse). À jeun, la sécrétion pancréatique de glucagon contribue à l'augmentation de la glycémie en stimulant la glycogénolyse et la néogluconèse hépatiques. Le pool plasmatique de glycérol issu de la lipolyse adipocytaire sert en effet de substrat à la production de glucose (néogluconèse) dans le foie.

La sécrétion d'insuline induite par l'augmentation du glucose circulant est par ailleurs amplifiée sous l'action des gluco-incréтины intestinales **GLP-1** et **GIP** (voir ce chapitre, II.2).

L'insuline ainsi sécrétée stimule l'entrée de glucose dans les adipocytes et les myocytes en favorisant la translocation à la membrane plasmique de vésicules cytosoliques contenant les transporteurs **GLUT-4**. Dans les mêmes conditions, l'entrée de glucose selon son gradient de concentration *via* les transporteurs **GLUT-2**, insensibles à l'insuline, est augmentée dans les hépatocytes (Chadt & Al-Hasani, 2020). Le glucose ainsi capté par les tissus insulino-sensibles est alors métabolisé *via* la voie de la **glycolyse*** permettant ainsi la production d'ATP et son stockage sous forme de (i) glycogène (**glycogénogenèse**) dans le muscle squelettique (10g/kg de tissu) et le foie (50g/kg de tissu) et (ii) de lipides dans le foie (**lipogenèse *de novo* et estérification des acides gras en triacylglycérols**).

L'insuline stimule la **glycolyse** (**Figure 8**) en augmentant l'expression du gène codant pour la **GK** (glucokinase) dans le foie et le pancréas. Cette augmentation est médiée par le facteur de transcription **SREBP-1c** (sterol response element-binding protein-1) (Foretz et al., 1999) et la diminution d'**AMPc** intracellulaire (Sibrowski & Seitz, 1984). De plus, l'insuline inactive la glycogène phosphorylase (**GP**), responsable de la dégradation du glycogène en G1P, et inhibe *via* l'activation de la protéine kinase B (**PKB/Akt**), la glycogène synthase kinase 3 (**GSK3**), stimulant ainsi la glycogène synthase (**GS**) (Miller & Larner, 1973; Stalmans et al., 1974) et donc la **glycogénogenèse**** hépatique et musculaire (**Figure 9**).

** La **glycogénogenèse** implique une première étape de phosphorylation du glucose en G6P par la GK dans le foie et par l'hexokinase HK dans les cellules musculaires. Le G6P est ensuite isomérisé par la **phosphoglucomutase** en glucose-1-phosphate (**G1P**) qui représente le constituant de base pour la polymérisation du glycogène. Le transfert du résidu glucosyle du G1P sur un UTP par l'**UDP-glucose pyrophosphorylase** permet la formation d'UDP-glucose (Dods, 2013b). La glycogène synthase (**GS**), qui assure la formation de liaisons osidiques $\alpha(1-4)$, est une enzyme d'élongation ne pouvant initier *de novo* la synthèse du glycogène à partir du glucose. Elle nécessite en effet une amorce, qui peut être obtenue (i) soit par l'utilisation d'un fragment de glycogène sous forme de dextrine, formée de 6 unités de glucose, (ii) soit grâce à l'intervention de la **glycogénine**, une enzyme de structure possédant une chaîne latérale capable de lier le premier résidu glucosyle de l'UDP-glucose. La GS, en allongeant la chaîne osidique lorsque celle-ci comporte 8 unités de glucose, produit l'**amylopectine**. L'enzyme **branchante 1,4 α -glucan** (EC 2.4.1.18) permet ensuite la ramification de la chaîne par création de nouveaux branchements sur la molécule de glycogène, puis, transfère des unités de glucose d'une liaison $\alpha(1-4)$ sur une liaison $\alpha(1-6)$ (Bollen et al., 1998).

En parallèle, l'insuline contribue également au blocage de la néoglucogenèse^{***} en réprimant l'expression des gènes *Pepck* et *G6pc*

*** La néoglucogenèse utilise, en sens inverse, les réactions réversibles de la glycolyse et contourne les étapes irréversibles grâce à d'autres enzymes : la pyruvate carboxylase (**PC**), la phosphoenol pyruvate carboxykinase (**PEPCK**), la fructose-1, 6-bis phosphatase (**FBPase**) et la glucose-6-phosphatase (**G6Pase**) (Schury., 2020).

codant respectivement la phosphoenolpyruvate carboxykinase (**PEPCK**) (She et al., 1999) et la glucose-6-phosphatase (**G6Pase**). Cette inhibition fait notamment intervenir le facteur de transcription **FOXO-1** (forkhead box protein O-1), qui coopère avec **PGC-1 α** (peroxisome proliferator activator receptor γ coactivator-1 α) pour réguler l'expression des gènes impliqués dans la néoglucogenèse (Puigserver et al., 2003). En réponse à l'insuline, la phosphorylation de FOXO-1 par Akt favorise son exportation nucléaire, bloquant ainsi la transcription des gènes *Pepck* et *G6pc* (Dickens et al., 1998; Nakae et al., 2001; Schmoll et al., 2000). Pour finir, l'inhibition de l'expression de la PEPCK par l'insuline est aussi médiée par la dissociation de **CBP** (CREB-binding protein) et de l'ARN polymérase II sur le promoteur du gène *Pepck* (Duong et al., 2002).

Lorsque les capacités hépatiques de stockage du glucose sous forme de glycogène sont saturées, l'insuline stimule sa mise en réserve, essentiellement dans le foie chez l'Homme, sous forme de lipides *via* la

**** La lipogenèse de novo requiert la synthèse d'Acétyl-CoA, notamment à partir de la décarboxylation oxydative du pyruvate dans la mitochondrie. Le radical acétyl de ce précurseur est ensuite transporté dans le cytosol pour s'associer au glycérol-3-phosphate issu de la glycolyse ou de la phosphorylation du glycérol, et ainsi former des acides gras correspondant à la forme de réserve des lipides (Lynen & Ochoa, 1953).

lipogenèse de novo^{****}. Celle-ci est assurée par l'activation des facteurs de transcription **SREBP-1c** et **ChREBP** (carbohydrate response element binding protein) qui, tous deux contrôlent l'expression de gènes lipogéniques tels que *fas* (fatty acid synthase), *acc-1* (acetyl coA carboxylase-1) et *scd-1* (stearoyl coA desaturase-1) (Large et al., 2004).

Pour finir, il est important de noter qu'en condition postprandiale d'hyperinsulinémie, l'insuline inhibe de 20% la néoglucogenèse (voir paragraphe suivant) et bloque complètement la glycogénolyse dans le foie (Gastaldelli et al., 2001), tandis que l'hyperglycémie seule diminue la glycogénolyse hépatique sans beaucoup affecter la synthèse de glycogène par le foie. Effectivement, seule la combinaison d'une hyperglycémie et d'une hyper-insulinémie conduit à une inhibition significative de la glycogénolyse hépatique *via* l'inhibition de la GP et la stimulation de la GS (Petersen et al., 1998). Le mécanisme d'inhibition de la néoglucogenèse

par l'insuline reste partiellement compris et impliquerait à la fois une action directe sur le foie et indirecte sur les tissus cibles extra-hépatiques (Girard, 2006; O-Sullivan et al., 2015).

3. Les mécanismes de régulation lors du jeûne

À l'état post-absorptif, la glycémie est maintenue constante grâce à l'augmentation de la production de glucose à partir de composés non glucidiques (pyruvate, lactate, glycérol ; et acides aminés après un jeûne allongé) (**néoglucogénèse**) ou par phosphoryse du glycogène stocké (**glycogénolyse**) (Dods, 2013a). Lors du jeûne, la néoglucogénèse représente ainsi 50%, 40-50% et 80% de la production endogène de glucose chez le rat (après 4h de jeûne), chez la souris (après 7h de jeûne) et chez l'Homme (après 10h à 12h de jeûne) respectivement (Kowalski & Bruce, 2014).

a. La néoglucogénèse

La néoglucogénèse a lieu principalement dans le foie (80-85%), en moindre quantité dans le rein (15%) et, dans l'intestin (0-5%) dans certaines conditions. Cependant, en cas de jeûne prolongé (24h-48h), la contribution de ces trois organes à la néoglucogénèse peut être ainsi modifiée : foie (30-45%), rein (50-55%) et intestin (0-20%) chez le rat (Kida et al., 1978; Mithieux et al., 2006; Pillot et al., 2009). Chez l'Homme, elle resterait minoritaire (5%) dans le rein lors d'une courte période de jeûne, mais s'élèverait à 20-25% lorsque le jeûne est supérieur à 60h (Ekberg et al., 1999; Owen et al., 1969). Les détails concernant la néoglucogénèse intestinale se trouve dans le chapitre 3, IV.2.b.

La néoglucogénèse est une voie endergonique qui consomme de l'ATP provenant principalement de l'oxydation des acides gras. Cette voie repose sur l'activité réversible de plusieurs enzymes de la glycolyse, à l'exception des étapes irréversibles qu'elle contourne grâce à quatre enzymes caractéristiques de cette voie : la pyruvate carboxylase (**PC**), située dans la matrice mitochondriale, la phosphoenolpyruvate carboxykinase (**PEPCK**) mitochondriale et cytosolique, la fructose-1, 6-bis phosphatase (**FBPase**) cytosolique et la **G6Pase** dans le réticulum endoplasmique (ER) (Schury., 2020). La PC et la PEPCK permettent ainsi de contourner la pyruvate kinase (**LPK**), la FBPase assure la réaction inverse à la 6-phosphofructokinase-1 (**6-PFK-1**) et la G6Pase celle à la **GK** (**Figure 8**). L'activation de cette voie métabolique est contrôlée par différentes hormones telles que le glucagon (réponse précoce), l'hormone thyroïdienne T3 (triiodothyronine) et les hormones de stress, cortisol et adrénaline (réponse tardive) et suite à l'augmentation de précurseurs glucoformateurs tels que

le pyruvate/lactate (issus de la glycolyse), le glycérol (issu de la lipolyse adipocytaire), et les acides aminés (issus de la protéolyse) (Brown et al., 1978).

La s cretion du glucagon par les cellules α pancréatiques suit le même principe d'excitabilité que celle des cellules β voisines. Lorsque la glycémie est faible, l'exocytose des vésicules de s cretion contenant le glucagon est en effet médiée par l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants VDCCs (flux entrants) suite à la dépolarisation membranaire induite par l'ouverture des canaux potassiques (ATP-sensitive K_{ATP} channels). L'expression supplémentaire par les cellules α pancréatiques de canaux sodium de type N voltage dépendants aussi activés par la dépolarisation membranaire permet, lorsque les concentrations de glucose extracellulaire s'élèvent, le blocage du processus d'exocytose (Quesada et al., 2008).

i.   partir du pyruvate

Lors du jeûne, le glucagon stimule l'expression des gènes codant la PC (She et al., 1999) et la PEPCK (Cimbala et al., 1981) et augmente en parallèle l'activité de cette dernière (Christ et al., 1988), conduisant ainsi à la production accrue de PEP et de glucose (Jitrapakdee et al., 2008).

La conversion du pyruvate : dans les cellules hépatiques, le pyruvate entrant dans la mitochondrie, est converti en **oxaloacétate** (OAA) par la **PC**, une enzyme activée par l'Acétyl-coA à partir de la β -oxydation et utilisant la biotine comme cofacteur. Cette réaction consomme une molécule d'ATP (dernière étape du cycle de Krebs). L'OAA ainsi formé est transformé en **malate** ou en aspartate, en consommant un $NADH+H^+$ puis, est transporté dans le cytosol par les navettes malate/aspartate où il est retransformé en OAA après génération de $NADH+H^+$. Dès lors, l'OAA pourra être transformé en **PEP** par la PEPCK (Attwood, 1995).

Au niveau mécanistique, l'activation de la protéine kinase A (**PKA**) suite à la fixation du glucagon à son récepteur couplé aux protéines Gs permet la phosphorylation inactivatrice de la **LPK**, l'enzyme convertissant le PEP en pyruvate, une étape irréversible de la glycolyse. Dans ces conditions, le PEP alors converti en **F1,6-BP₂** (fructose-1,6-bisphosphate) favorise ainsi la synthèse du glucose. Parmi les autres cibles en aval du récepteur du glucagon, la phosphorylation de la sérine 32 de la **6-PFK-2/FBPase-2** (6-phosphofructo-kinase-2/ fructose-2,6-bisphosphatase) par la PKA induit une modification de sa conformation, favorisant ainsi sa fonction phosphatase FBPase-2 et la transformation de **F2,6-B₂** (fructose-2,6-bisphosphate) en fructose-6-phosphate (**F6P**). La diminution de F2,6-B₂ a alors plusieurs conséquences : (i) la réduction consécutive de F2,6-BP (Claus et al., 1980; Pilkis et al., 1995), qui bloque l'activation allostérique de la **6-PFK-1** et active la FBPase-1 (Wu et al., 2006),

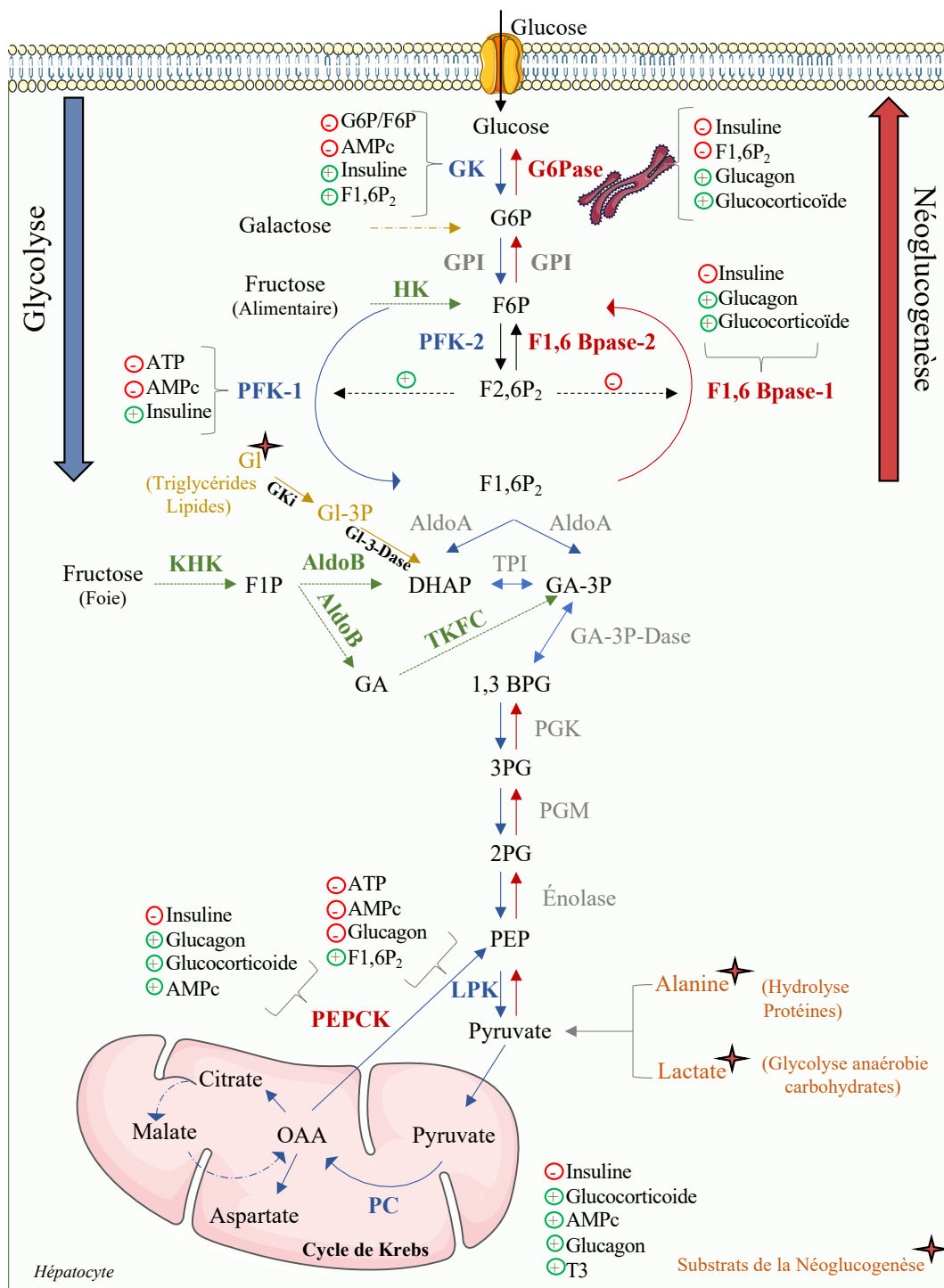


Figure 8 : Régulation de la glycolyse et de la néoglucogénèse hépatique

Glycolyse et Néoglucogénèse : 1,3 BiPhosphoGlycérate (1,3BPG) ; 2-PhosphoGlycérate (2PG) ; 3-PhosphoGlycérate (3PG) ; Adénosine Mono Phosphate (AMPc) ; Adénosine Tri Phosphate (ATP) ; Aldolase A (AldoA) ; DiHydroxyAcétone Phosphate (DHAP) ; Fructose-1,6 BiPhosphatase (F1,6Bpase-1 ou 2) ; Fructose-6-Phosphate (F6P) ; Glucose-6-Phosphate (G6P) ; Glucose-6-Phosphate Isomérase (GPI) ; Glycéraldéhyde 3-Phosphate (GA-3P) ; Glycéraldéhyde 3-Phosphate Déshydrogénase (GA-3P-Dase) ; Liver Pyruvate Kinase (LPK) ; Oxaloacétate (OAA) ; Phospho Énol Pyruvate (PEP) ; Phospho Énol Pyruvate Carboxylase (PEPCK) ; Phospho Fructo Kinase 1 ou 2 (PFK-1 ou 2) ; Fructose-1,6 BiPhosphate (F1,6P₂) ; Fructose-2,6 BiPhosphate (F2,6P₂) ; PhosphoGlycérate Kinase (PGK) ; PhosphoGlycérate Mutase (PGM) ; Pyruvate Carboxylase (PC) ; Triiodothyronine (T3) ; Triose Phosphate Isomérase (TPI).

Fructolyse : Aldolase B (AldoB) ; Fructose-1-Phosphate (F1P) ; Glycéraldéhyde (GA) ; Hexokinase (HK) ; KétoHexoKinase (KHK) ; Triokinase et FMN Cyclase (TKFC).

Hydrolyse du glycérol : Glycérol (GI) ; Glycérol-3-phosphate (GI-3P) ; Glycérol Kinase (GK_i) ; Glycérol-3phosphate Déshydrogénase (GI-3-Dase).

favorisant ainsi la néoglucogénèse, (ii) la diminution de l'expression de la GK et l'augmentation de celle de la G6Pase (**Figure 8**) (Payne et al., 2005; Wu et al., 2006). Par ailleurs, au cours d'un jeûne prolongé, la sécrétion de **cortisol**, un glucocorticoïde naturel, augmente l'activité néoglucogénique (Dods, 2013) notamment par la liaison directe de leur récepteur nucléaire GR (glucocorticoid receptor) activé aux promoteurs des gènes codant la G6Pase et la PEPCK (Stafford et al., 2001).

ii. À partir du glycérol

Au cours du jeûne, le glycérol libéré dans la circulation sanguine à partir de l'hydrolyse des triglycérides adipocytaires, est capté dans le foie, où il est transformé en **GI-3P** (glycérol-3-phosphate) par la **GKi** (glycérol kinase). Le glycérol-3-phosphate ainsi formé est ensuite oxydé par la **GI-3-Dase** (glycérol-3-phosphate déshydrogénase) en **DHAP** (dihydroxyacétone phosphate) entre dans la voie de la néoglucogénèse (Schury., 2020).

iii. À partir des acides aminés

L'utilisation des AA dans la néoglucogénèse est relativement faible et s'effectue principalement dans une situation de jeûne prolongé ou suite à un régime hyperprotéiné. Elle repose sur le clivage de l'azote aminé (NH₂), et son élimination sous forme d'urée en parallèle de la dégradation de la chaîne carbonée (R-CH appelé α -cétonique). L'acide α -cétonique est transformé en pyruvate ou en intermédiaire du cycle du Krebs (oxaloacétate, α -cétoglutarate, fumarate et succinyl CoA). Tous les AA sont glucoformateurs sauf la Leucine et la Lysine qui sont des acides aminés céto-gènes et dont la dégradation du squelette carboné libère l'acétyl-CoA ou l'acétoacétyl-CoA (Schury., 2020).

b. La glycogénolyse

De façon concomitante à une baisse de la glycémie, la stimulation de la glycogénolyse^{****} par le glucagon repose sur l'activation en aval de son récepteur de la cascade de signalisation AMPc/PKA. La PKA ainsi activée conduit alors à : (i) la phosphorylation activatrice de la **PK** (phosphorylase kinase), qui à son tour active la **GP** (glycogène phosphorylase) assurant la dépolymérisation du glycogène en

**** La glycogénolyse fait intervenir la glycogène phosphorylase (**GP**) qui assure la dépolymérisation (phosphorolyse de la liaison osidique α (1-4)) du glycogène en G1P. Le G1P est ensuite transformé par la **Phosphoglucomutase** en G6P, qui, sous l'action de la G6Pase du réticulum endoplasmique (ER), permet la libération de glucose dans la circulation sanguine et son utilisation par les tissus périphériques.

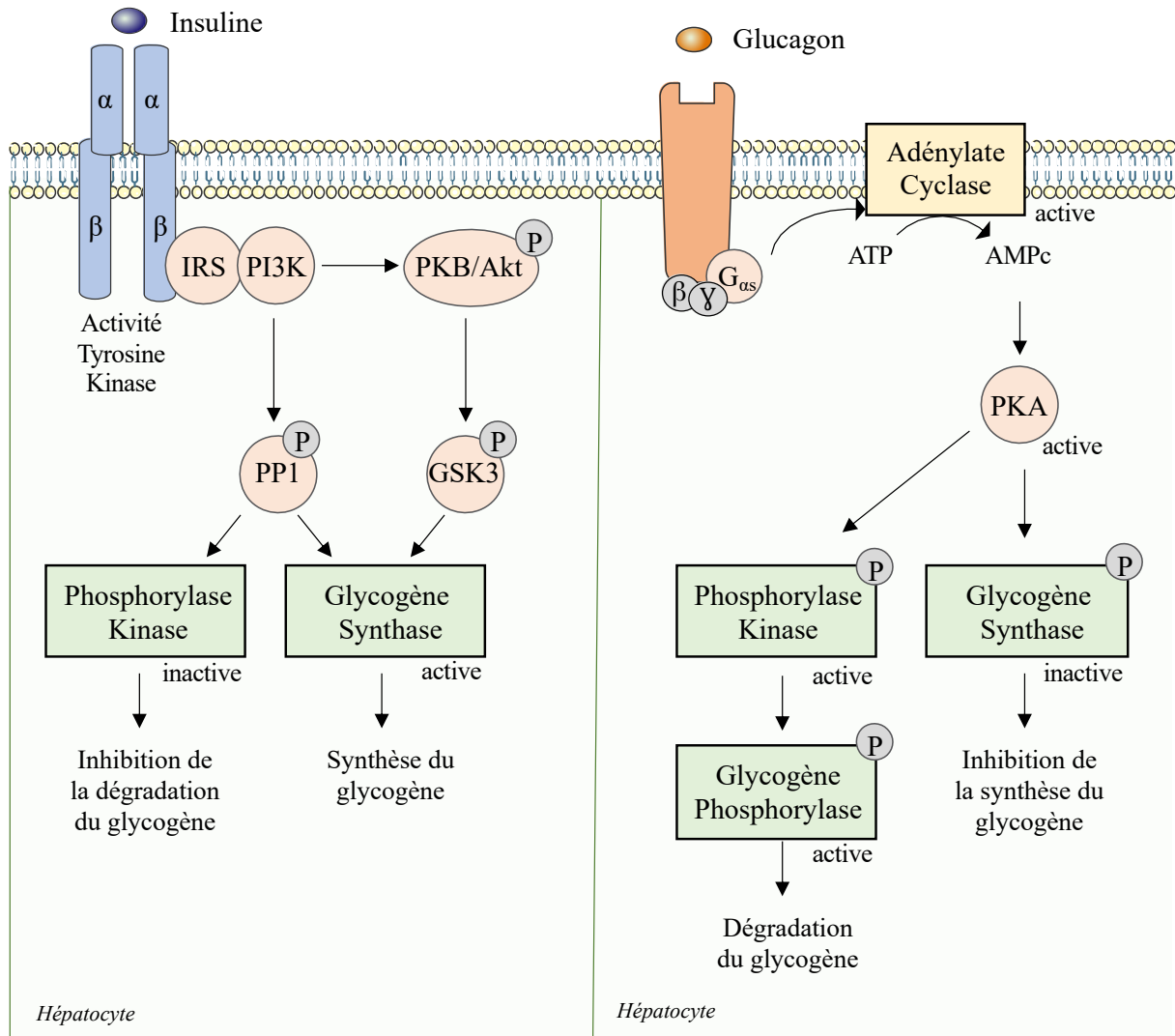


Figure 9 : Régulation hormonale de la glycogénogenèse et de la glycogénolyse dans le foie

- Le récepteur de l'insuline est un dimère présentant plusieurs sites de phosphorylation dans son domaine cytoplasmique. La fixation de l'insuline à son récepteur induit l'autophosphorylation de son domaine tyrosine kinase provoquant ensuite une cascade de phosphorylation sur des protéines cytoplasmiques. La Phosphatidylinositol 3 Kinase (**PI3K**) active par phosphorylation la Protéine Phosphatase 1 (**PP1**) qui active la Glycogène Synthase (**GS**) et inhibe la Phosphorylase Kinase (**PK**), bloquant ainsi la dégradation du glycogène. La Protéine Kinase B Akt (**PKB/Akt**) quant à elle active la Glycogène Synthase Kinase 3 (**GSK3**) qui bloque la Glycogène Synthase.
- Le récepteur du glucagon est couplé à la protéine G_{as} et la fixation du glucagon à son récepteur stimule la voie de l'Adénylate Cyclase, conduisant ainsi à la production d'Adénosine Mono Phosphate cyclique (**AMPc**), et à l'activation de la Protéine Kinase A (**PKA**). La PKA active alors par phosphorylation la PK, qui, en phosphorylant la Glycogène Phosphorylase (**GP**), conduit à l'initiation de la dégradation du glycogène. En outre, l'AMPc inactive par phosphorylation la GS, entraînant alors l'inhibition de la synthèse du glycogène.

G1P, et (ii) la phosphorylation inhibitrice de la GS, empêchant ainsi la resynthèse du glycogène à partir du G1P *via* l'uridine diphosphoglucose (**Figure 9**) (Bollen et al., 1998).

Le G1P est ensuite transformé en G6P, qui, sous l'action de la G6Pase, est converti en glucose puis est libéré dans le sang par le transporteur GLUT-2 selon un gradient de concentration en vue d'une utilisation par les organes gluco-consommateurs. De façon intéressante, le glucagon favorise l'hydrolyse du G6P en glucose *in vitro* dans les cellules hépatiques et *in vivo* chez le rat perfusé avec du glucagon, suivant un mécanisme sensible à la température, et sans modification apparente de l'activité de la G6Pase (Ichai et al., 2001). La G6Pase, n'étant pas exprimée dans le muscle, le glucose ne quitte pas la cellule musculaire et est systématiquement orienté *in situ* vers la voie de la glycolyse pour couvrir ses propres besoins énergétiques notamment en période d'activité ; les réserves de glycogène du muscle sont « privées ».

4. Les diabètes sucrés

a. La définition et le diagnostic du diabète

Le diabète est une **affection chronique évolutive** qui se développe dans le cas d'une production insuffisante d'insuline par le pancréas (**insulinopénie**) et/ou de perturbation anormale de l'action de l'insuline sur ses organes cibles (**insulinorésistance**). Lors d'un diabète, une **hyperglycémie chronique** s'installe alors et peut conduire à long terme à l'apparition de complications cliniques microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et macrovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral etc...) (Kawahito et al., 2009).

On distingue principalement deux grands types de diabètes : le diabète de type 1 (**DT1**) caractérisé par une insulinopénie et le diabète de type 2 (**DT2**) associé à une insulinorésistance. Cependant, la distinction entre ces deux formes n'est pas toujours claire, des formes tardives de DT1, appelées latent autoimmune diabetes in adults (**LADA**), pouvant apparaître chez l'adulte en cas de thérapie hypoglycémiante inefficace (Pozzilli & Pieralice, 2018).

Selon les critères de diagnostic biologique établis par l'organisation mondiale de la santé (OMS) (World Health Organization, 1999), le diabète se caractérise par :

- (i) une glycémie supérieure à **1,26g/L** (7 mM) après un jeûne de 8h et vérifiée à deux reprises
- (ii) une glycémie supérieure à **2g/L** (11,1 mM) 2h après un repas ou une charge orale de glucose
- (iii) un taux d'hémoglobine glyquée (**HbA1c**) supérieur ou égal à 6,5%. Ce paramètre étant le reflet rétroactif de l'équilibre glycémique des trois derniers mois, il est essentiel au suivi d'un patient diabétique (Of & Mellitus, 2014; Tabák et al., 2012).

b. L'épidémiologie du diabète de type 1 et 2

Le diabète est une maladie **multifactorielle et polygénique** dont l'apparition peut être déclenchée par une multitude de facteurs environnementaux et de prédispositions génétiques (Raman, 2016). En 2015, la prévalence du diabète sucré a été estimée à 420 millions dans le monde (Risk & Collaboration, 2016) et celle du diabète traité pharmacologiquement à 5% de la population française, soit 3,3 millions de personnes. Cependant, la proportion mondiale de diabète non diagnostiqué chez l'adulte est estimée à 45,8%, soit 174,8 millions de personnes, dont 83,5% des cas seraient issus de pays à faibles et moyens revenus (Beagley et al., 2014). On qualifie en effet le diabète de **maladie silencieuse**, du fait d'un diagnostic le plus souvent tardif lié à l'apparition généralement insidieuse des premiers signes cliniques au moment des complications.

Une étude réalisée sur la population française à partir des données issues du Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (Sniiram) a permis de déceler que parmi les facteurs pouvant influencer cette prévalence, on distingue: (i) le sexe, la prévalence étant plus élevée chez les hommes (6,1%) que chez les femmes (4,2%) ; (ii) l'âge, la prévalence augmentant avec l'âge pour atteindre un pic entre 70-79 chez les hommes et 80-84 chez les femmes ; (iii) la localisation géographique, la prévalence étant par exemple plus importante dans les régions des Hauts-de-France et du Grand Est en France; et (iiii) le statut socio-économique, la prévalence étant accrue dans les territoires les plus défavorisées et dans certaines catégories socio-professionnelles (Mandereau-Bruno & Fosse-Edorh, 2017).

c. Le diabète de type 1

Le DT1 se déclare brutalement et généralement chez l'individu jeune avant 20 ans. Il concerne 5 à 10% des diabètes sucrés et se caractérise par une production faible voire inexistante d'insuline, exigeant une administration quotidienne d'insuline (Of & Mellitus, 2014). Initialement, une **réaction auto-immune**, caractérisée par l'infiltration de lymphocytes B et T dans les îlots de Langerhans, conduit à la destruction spécifique des cellules β productrices d'insuline, la production de glucagon n'étant pas affectée (Morran et al., 2015).

La destruction des cellules β pancréatiques dépend de facteurs génétiques et environnementaux. Ainsi, les jumeaux monozygotes atteints de DT1 présentent un risque plus élevé de progression vers la maladie et d'exprimer les auto-anticorps contre les cellules β que les jumeaux dizygotes ou des fratries non gémellaires. Tandis que ces observations suggèrent que le développement du DT1 est favorisé par une prédisposition génétique (Redonclo et al., 1999), différents gènes de susceptibilité au DT1 ont été identifiés tels que les allèles Dr3 et Dr4 appartenant au système complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) (MacFarlane et al., 2009; Morran et al., 2015). Parmi les facteurs environnementaux jouant un rôle certain dans le déclenchement de la réaction auto-immune qui détruit les cellules β , des facteurs nutritionnels tels que l'introduction précoce au lait de vache, au gluten ou la carence en vitamine D (Rewers et al., 2016) ont été évoqués. Des facteurs infectieux (microbes, virus) favorisent la reconnaissance, par les lymphocytes B et T, d'antigènes du soi à la surface des cellules β similaires à des protéines virales. Certains virus (coxsackie B, parotite et rubéole) ont ainsi été impliqués dans le déclenchement accéléré du DT1 (Von Herrath et al., 1998). Pour finir, l'exposition à des substances toxiques et l'âge de la mère au moment de la grossesse sont des facteurs supplémentaires prédisposant à l'établissement d'un DT1 (Giwa et al., 2020).

Le traitement préconisé dans le DT1 consiste en une insulinothérapie, associée à un régime alimentaire faible en carbohydrates (Bolla et al., 2019). Dans les cas les plus sévères, une greffe de pancréas ou une transplantation d'îlots de Langerhans peut être envisagée afin de prévenir d'une forte aggravation des complications du DT1 (rétinopathie, atteinte rénale) (Drucker, 2021).

d. Le diabète de type 2

Le DT2 apparaît après 40 ans chez des personnes en surcharge pondérale ou obèses et concerne environ 90 à 95% des patients diabétiques. Il est caractérisé par une **insulinorésistance**, c'est à dire une baisse de sensibilité des cellules effectrices (myocytes, hépatocytes, adipocytes) à l'insuline (Martin et al., 1992; Of & Mellitus, 2014). En condition d'homéostasie, la **sensibilité à l'insuline** assure notamment l'augmentation du captage du glucose par les muscles squelettiques et la réduction de la production hépatique de glucose afin de réduire les taux de glucose circulants (Matthaei et al., 2000; Smith et al., 1999). Parmi les mécanismes sous-jacents à l'apparition d'une insulinorésistance, on peut citer : (i) une diminution de l'affinité des récepteurs de l'insuline pour celle-ci ou, (ii) un nombre insuffisant de récepteurs de l'insuline perturbant la signalisation de l'insuline ou, (iii) un dysfonctionnement dans la voie de signalisation de l'insuline.

La mise en place du DT2 est plus complexe que celle du DT1 et fait intervenir deux phases. Durant la première phase (pré-diabète), l'augmentation de la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques pour compenser l'insulinorésistance naissante (**hyperinsulinémie compensatrice**), permet de maintenir une glycémie constante. Lors de la seconde phase, l'incapacité des cellules β à produire suffisamment d'insuline pour maintenir l'euglycémie conduit à une situation d'**hyperglycémie chronique** (Matthaei et al., 2000). Des études *post mortem* réalisées sur le pancréas de patients ayant des antécédents cliniques d'hyperglycémie à jeun (pré-diabète) a démontré une diminution d'environ 50% de la masse cellulaire β pancréatique causée par l'apoptose (Meier, 2008) associée à une diminution de l'expression des marqueurs de différenciation des cellules β (Kjørholt et al., 2005).

Les mécanismes sous-jacents à l'hyperglycémie des patients atteints de DT2 impliquent : (i) une hyper-glucagonémie due au défaut d'insulinosécrétion (Bansal & Wang, 2008; Jiang & Zhang, 2003) (ii) une augmentation de la production hépatique de glucose (Clore et al., 2000; Haeusler et al., 2015), (iii) une diminution à l'état post-absorptif de l'effet incrétine associée à des niveaux bas de GLP-1 (Drucker & Nauck, 2006) et, (iv) une diminution et un ralentissement du captage musculaire de glucose (Eugenio Cersosimo, 2000). L'une des conséquences de l'hyperglycémie peut être illustré par l'augmentation du seuil rénal de réabsorption de glucose. En effet, en situation normale, le rein filtre approximativement 162 g de glucose par jour. La grande majorité du glucose (90%) est réabsorbée dans le segment initial

du tubule proximal grâce au transporteur de grande capacité SGLT-2. Les 10% restants sont réabsorbés par le transporteur de forte affinité SGLT-1 dans le segment droit du tubule proximal descendant. Cependant, bien que la capacité de réabsorption tubulaire rénale maximale (Tm) du glucose soit plus élevée chez les patients diabétiques (due à l'hyperglycémie) (Mogensen, 1971), le transport du glucose étant limité (nombre de transporteurs) et saturable, l'augmentation de la charge filtrée ne permet pas une réabsorption complète du glucose. Le glucose excédentaire non réabsorbé conduit alors à une glycosurie et à une diurèse osmotique. Ainsi, des inhibiteurs de la réabsorption du glucose par les tubules proximaux du rein sont ainsi utilisés dans le traitement du DT2 (Deshmukh et al., 2013).

Le DT2 est une maladie à forte composante génétique. Dans l'étude Framingham sur la transmission parentale du DT2, il a ainsi été constaté que si l'un des parents était diabétique, le risque relatif sur la descendance était de 3,5 tandis que si les deux parents étaient diabétiques il passait à 6 (Meigs et al., 2000). Par ailleurs, le taux de concordance pour le DT2 chez des jumeaux monozygotes est compris entre 70% et 90% suivant les études et lorsque le recul du suivi est élevé, tandis qu'il n'est que de 40 à 50% dans le cas des jumeaux dizygotes (Committee on Diabetic Twins, 1988; Medici et al., 1999). Bien que plusieurs gènes de susceptibilité au DT2 aient été identifiés, ceux-ci ne suffisent pas à expliquer l'installation définitive de cette pathologie. Il s'agit de gènes codant pour les enzymes du métabolisme du glucose (GK), le facteur de transcription HNF-1, le transporteur de Zinc (SLC30A8) ou le substrat du récepteur de l'insuline-1 (IRS-1) (Bonfond & Froguel, 2015). En effet, des mutations dans le gène de la GK, enzyme clef de la régulation de la glycolyse exprimée dans le foie et le pancréas (Matschinsky, 2002), peuvent être à l'origine aussi bien d'une hyperglycémie que d'une hypoglycémie. Les mutations inactivatrices et hétérozygotes du gène de la GK provoquent l'apparition tardive d'un diabète rare de type **MODY** (maturity onset diabetes of the young), caractérisé par une légère hyperglycémie. Les mutations homozygotes entraînent quant à elles un phénotype plus sévère (Gloyn, 2003).

Les prédispositions génétiques au DT2 s'associent à des facteurs de risque environnementaux, en première ligne desquels figurent une alimentation excessive et déséquilibrée (riche en graisses saturées et sucres) associée à une activité physique insuffisante. Ces facteurs peuvent entraîner une prise de poids, et la surcharge pondérale voire l'obésité, en particulier de type androïde, viennent accroître le risque de développer un DT2. Une méta-analyse d'études de cohortes prospectives aux États-Unis et en Europe, a ainsi démontré que

les hommes obèses avaient un risque 7 fois plus élevé de développer un DT2, et les femmes obèses un risque 12 fois plus élevé, par rapport aux personnes normopondérales (Guh et al., 2009). Une autre étude prospective menée au Royaume-Uni ayant examiné une cohorte de 369 362 participants âgés de 2 à 15 ans a permis de rendre compte que les patients atteints de DT2 étaient pour la plupart obèses (47,1%) comparativement aux diabétiques présentant un indice de masse corporelle (IMC) normal (4,33%) (Abbasi et al., 2017). Les facteurs socio-économiques (stress, ethnicité...) amplifient également les risques de développer cette maladie. Plusieurs études ont également établi une association bidirectionnelle entre la dépression et le développement du DT2 (Carnethon et al., 2007; Tabák et al., 2014).

La prise en charge du DT2 nécessite un contrôle strict de la glycémie et d'autres paramètres physiologiques, tels que l'hypertension artérielle, afin d'éviter les complications cliniques à long terme. Elle commence par des recommandations comportementales : un régime alimentaire de type méditerranéen riche en cholestérol et en acides gras mono/polyinsaturés (Mirmiran et al., 2018) accompagné d'une activité physique régulière aident au maintien d'une euglycémie et améliore la sensibilité à l'insuline (Kearney & P. Thyfault, 2016). Par ailleurs, des études prospectives s'étalant jusqu'à 20 ans chez la femme, ont démontré qu'une supplémentation quotidienne en vitamine D (> 800 UI) et en calcium (>1200mg) diminuait de 33% l'incidence du DT2 comparé aux femmes avec un faible apport en vitamine D (< 400 UI) et en calcium (<600 mg) (Pittas et al., 2007). Parmi les approches pharmacologiques du traitement du DT2, on distingue les thérapies visant (i) à améliorer la sensibilité à l'insuline (metformine, glitazones), (ii) à stimuler la sécrétion d'insuline (sulfamides hypoglycémiantes, glinides, incrétino-mimétiques tels que les analogues du GLP-1 ou les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4), (iii) à réduire l'absorption des sucres (inhibiteurs des alpha-glucosidases) ou (iv) plus récemment, à favoriser l'excrétion urinaire du glucose (inhibiteurs de SGLT-2) (Maggs et al., 2007; Matthaehi et al., 2000; Tabák et al., 2012). Pour finir, lorsque les traitements médicamenteux deviennent insuffisants à compenser l'insulinorésistance des patients diabétiques, suite à la destruction massive des cellules β pancréatiques, des injections d'insuline sont alors préconisées comme dans le cas du DT1 (Tabák et al., 2012).

II. La contribution du tractus gastro-intestinal à la régulation de l'équilibre glycémique

La régulation de la vitesse d'apparition du glucose dans le tractus gastro-intestinal et de sa clairance intestinale et plasmatique figure parmi les principaux mécanismes gastro-intestinaux contribuant au contrôle de la glycémie postprandiale. Tandis que l'apparition du glucose dans la lumière de l'intestin grêle dépend à la fois de la vitesse de la vidange gastrique et de l'efficacité de la digestion enzymatique des sucres alimentaires (voir chapitre 3, II), l'apparition du glucose alimentaire dans le compartiment sanguin implique son absorption transépithéliale (voir chapitre 3, IV). Par ailleurs, l'effet relayé par les hormones incrélines GLP-1 et GIP permet la potentialisation de la sécrétion d'insuline induite par le glucose dans les cellules β pancréatiques, participant ainsi par ce biais à la modulation de la glycémie postprandiale.

1. Le transit gastro-intestinal : une motilité neuromusculaire

a. La vidange gastrique

Le premier paramètre déterminant dans le contrôle de la glycémie postprandiale est le **temps de la vidange gastrique**, qui correspond à la vitesse de la distribution du contenu gastrique dans le duodénum. En effet, l'estomac a pour rôle de décomposer mécaniquement et chimiquement le contenu alimentaire en un chyme fluide ensuite véhiculé vers l'intestin grêle. À distension, l'estomac subit des ondes péristaltiques permettant la propulsion du contenu gastrique vers le sphincter pylorique, dont l'ouverture permet le passage du chyme dans le bulbe duodéal (Heading, 1994).

Chez des sujets sains, la vidange gastrique peut représenter jusqu'à 34% de la variation de l'excursion glycémique après l'administration orale de 75g de glucose (Horowitz et al., 1993). De manière intéressante, les patients atteints de DT2 ont une vidange gastrique significativement plus rapide que les sujets témoins non diabétiques suite à la consommation d'un repas solide riches en glucides (Schwartz et al., 1996) et l'augmentation postprandiale précoce de la glycémie est proportionnelle à la vitesse de la vidange gastrique (Rayner et al., 2001). Enfin, des études cliniques réalisées chez des patients ayant subi une **gastrectomie partielle** (notamment celle incluant le pylore) a mis en évidence une absorption accélérée du

glucose ainsi qu'une excursion glycémique postprandiale excessive comparativement au groupe contrôle (Breuer et al., 1972).

b. Les facteurs influençant la vidange gastrique

La vidange gastrique est un processus complexe, dépendant de facteurs tels que l'activité motrice gastro-duodénale (excitabilité musculaire), la stimulation des mécanorécepteurs (récepteurs de tension) situés dans la paroi de l'estomac, la sécrétion d'hormones gastro-intestinales et la posture. Elle est également largement influencée par la nature (solide ou liquide), le volume et la composition (nutriments) du contenu gastrique. Ainsi, la vidange gastrique des aliments liquides a lieu en une seule phase exponentielle dont la vitesse dépend, en premier lieu du volume puis secondairement de la composition du bol alimentaire (richesse en éléments nutritifs). De grands volumes seront davantage vidangés que de petits volumes tandis qu'un contenu riche en nutriments (hypertonique) sera distribué plus lentement qu'une solution hypotonique telle que l'eau. La vidange gastrique des aliments solides est quant à elle biphasique : une première phase de latence (délai de 20-30 minutes) pendant laquelle la vidange est minimale et où les solides alors décomposés en petites particules pourront ensuite traverser le pylore lors de la seconde phase dite linéaire (Hellström et al., 2006). Tous les aliments provoquent un étirement de l'estomac qui peut atteindre jusqu'à 10 à 15 fois de sa taille initiale. Chez un sujet sain, le volume « vide » de l'estomac est d'environ 100 mL et sa capacité moyenne oscille autour de 1L (Cox, 1945 ; Geliebter, 1988). Dans l'estomac, les liquides ont une demi-vie d'environ 20 minutes et sont vidangés de manière exponentielle, tandis que les solides ont une demi-vie de 2 à 3 heures, avec un temps de séjour d'environ 30 minutes, et sont vidangés de manière linéaire (Goyal et al., 2019).

De nombreuses hormones gastro-intestinales participent à la régulation de la vidange gastrique (**Tableau 1**) :

- La **gastrine** est libérée par les cellules G de la muqueuse de l'antrum gastrique sous l'action de la distension mécanique directement par les neurones efférents vagues et du pH alcalin. Elle stimule la sécrétion d'HCl par activation des récepteurs cholécystokinine B (CCK2) et serait responsable d'au moins 50% de la libération totale d'HCl pendant la phase postprandiale (Schmidt & Schmitz, 2004). Elle induit des effets stimulants légers à modérés sur les fonctions motrices du corps de l'estomac et augmente l'activité de la pompe pylorique (Prosapio et al., 2020). L'action coordonnée

de ces différentes fonctions assurée par la gastrine contribuent au ralentissement de la vidange gastrique (Hunt & Knox, 1969; Verkijk et al., 1998).

- La **motiline**, libérée pendant le jeûne par les CEE de type M (appelées Mo) et les cellules entéro-chromaffines (Pearse et al., 1974; Sakai et al., 1994; Satoh et al., 1995), augmente la force du **complexe moteur migrant (MMC)**, dont l'activité électromécanique répétée toutes les 12 à 15 minutes pendant les périodes interdigestives permet de nettoyer les matières résiduelles non digérées (Deloose et al., 2012). Ces contractions interdigestives sont permises grâce à l'activation dépendante du Ca^{2+} des cellules musculaires lisses (Depoortere, 2001; Thielemans et al., 2001). L'administration exogène de motiline ou de son agoniste accélère ainsi la vidange gastrique (Deloose et al., 2019). Les récepteurs de la motiline ont été identifiés au niveau du tractus gastro-intestinal, notamment dans le muscle lisse duodénal et iléal et le plexus myentérique colique humain (Feighner, 1999; Ter Beek et al., 2008). Ces récepteurs présentant 50% d'homologie avec ceux de la ghréline. De manière intéressante, il a récemment été démontré que la motiline pouvait aussi agir sur les récepteurs de la ghréline et induire une dépolarisation des cellules interstitielles de Cajal, responsables de la contraction du muscle lisse intestinal (Kim & Kim, 2019).
- La **ghréline** produite par les CEE gastriques de type X/A-like (voir chapitre 2, II.4.a), présente 36% d'homologie avec la motiline (Asakawa et al., 2001) et agit sur la vidange gastrique de manière semblable, soit indirectement *via* son récepteur situé au niveau des terminaisons vagues, soit directement au niveau hypothalamique, en particulier l'area postrema *via* la circulation sanguine (Sanger et al., 2017) et concomitante (Wierup et al., 2007).
- Le **GLP-1** produit par les CEE de type L inhibe la vidange gastrique *via* son action sur ses récepteurs GLP-1R localisés sur les fibres afférentes vagues et dans le système nerveux central (Baggio & Drucker, 2007; Spreckley & Murphy, 2015). Le **PYY** aussi produit dans les cellules L, exerce également une action inhibitrice sur la motilité gastro-intestinale *via* des mécanismes qui impliqueraient sa fixation à des récepteurs des neuropeptide Y4 dans les cellules des muscles lisses de la paroi intestinale (Spreckley & Murphy, 2015; Wang et al., 2010).

- La **CCK** libérée par les CEE de type I notamment en réponse à l'activation de **FFA1** (free fatty acid receptor 1), aussi appelé **GPR40**, par les acides gras à chaînes longues (AGCL) (Liou et al., 2011; McLaughlin et al., 1998) (voir chapitre 2, II.4.b). Initialement décrite comme une hormone satiétogène (Gibbs, 1973), ses rôles sont multiples incluant l'inhibition de la sécrétion de la gastrine (Schmidt et al., 2004), de la sécrétion d'HCl par l'activation de fibres afférentes vagues (Beglinger & Degen, 2004) et la stimulation de la motilité gastro-intestinale (Grider, 1994). Elle favorise aussi l'augmentation de la capacité de l'estomac en ralentissant la vidange gastrique (Lal et al., 2004), rôle notamment démontré par l'utilisation de son antagoniste, le loxiglumide, qui provoque une accélération de la vidange gastrique (Meyer et al., 1989).
- Récemment, l'implication d'une nouvelle hormone produite en quantité élevée dans le tube digestif, la **neuromédine U (NMU)**, dans le blocage de la vidange gastrique a été démontrée suite à son administration périphérique. En déclenchant directement la contraction du pylore *via* les afférences vagues, la NMU contribuerait à l'amélioration de la tolérance orale au glucose (Jarry et al., 2019).

2. L'effet des gluco-incrélines **GLP-1** et **GIP**

L'une des contributions centrales du tractus gastro-intestinal au maintien de l'homéostasie glucidique concerne son **effet incréline**, c'est à dire sa capacité à potentialiser la sécrétion pancréatique d'insuline induite par le glucose. Ainsi, au début des années 60, *Elrick et al* démontraient chez le sujet sain que la sécrétion d'insuline après une charge orale en glucose était nettement plus importante qu'après la même charge par voie intraveineuse (Perley & Kipnis, 1967). On estime que 50 à 70% de la réponse insulinaire à une charge orale en glucose est imputable à l'effet incréline, soulignant l'importance de cette fonction intestinale dans le contrôle de la glycémie postprandiale (Nauck et al., 1986). À cette démonstration expérimentale a suivi l'identification de deux peptides responsables de la réponse incréline, le **GIP** et le **GLP-1**, sécrétés respectivement par des CEE de type K et L et présentant des similarités de régulation de mode d'action ou de fonctions (Seino et al., 2010). Dans cette partie, une présentation plus détaillée sera faite du GLP-1, celui-ci ayant fait l'objet d'une étude plus approfondie dans ce travail de recherche.

a. La synthèse et la production du GLP-1

De façon intéressante, le glucagon, hormone hyperglycémisante, et le GLP-1, hormone à action hypoglycémisante sont toutes deux codées par le même gène du glucagon *gcg* (environ 9,4 kb), composé de 6 exons et 5 introns et localisé sur le chromosome 2 au niveau du segment 2q36-q37 chez l'Homme (Baggio & Drucker, 2007; Bell, 1986; Schroeder et al., 1984; White & Saunders, 1986).

Après transcription du gène *gcg*, la traduction de l'ARNm (exon 4) conduit à la synthèse d'un précurseur commun aux deux hormones, le **pré-proglucagon (PPG)** (180 AA, 21 Kd) chez les mammifères (White & Saunders, 1986). Dans le réticulum endoplasmique, le clivage du peptide signal N-terminal assurant l'ancrage du PPG dans ce compartiment permet ensuite la maturation du **proglucagon** (160 AA, 18 Kd) à travers l'appareil de Golgi et son adressage vers des vésicules de sécrétion (Lopez et al., 1983). C'est dans ces vésicules de sécrétion que le proglucagon subit, sous l'action de protéases, une maturation variable selon les tissus, donnant naissance à de nombreux peptides dont les principaux sont répertoriés dans la **Figure 10**. Le clivage protéolytique du proglucagon par les pro-hormones convertases 2 (**PC2**) assure, dans les cellules α pancréatiques, la production de glucagon, et sa maturation post-traductionnelle dans les cellules L intestinales notamment sous l'action des pro-hormones convertases 1/3 (**PC1/3**) permet la production du GLP-1 (37 AA) (**Figure 10**) (Bell, 1986; Drucker et al., 2017; Müller et al., 2019; Sandoval & D'Alessio, 2015). La production de GLP-1 a également été rapportée dans les cellules α pancréatiques et dans les neurones du noyau du tractus solitaire (Müller et al., 2019; Trapp & Richards, 2013). Par ailleurs, il a récemment été rapporté en conditions physio-pathologiques que l'estomac pouvait être une source de GLP-1, comme illustré par la co-localisation du GLP-1 avec la ghréline et la SST dans l'estomac de rats mis sous régime hyperlipidique et d'Humains obèses. De manière intéressante, la densité des cellules gastriques positives au GLP-1 est augmentée après un bypass gastrique chez le rat (Ribeiro-Parenti et al., 2021).

La séquence en acides aminés du GLP-1 est hautement conservée chez les mammifères, soulignant son rôle physiologique majeur (Adelhorst et al., 1994; Drucker et al., 1987). Le GLP-1 est ainsi caractérisé par la présence, à l'extrémité N-terminale, d'un dipeptide histidine-alanine lui conférant sa fonction insulinothrompe. L'exon 4 du gène *gcg* code pour le GLP-1₁₋₃₇, une forme inactive du GLP-1, qui correspond aux résidus d'acides aminés 72-108 du proglucagon.

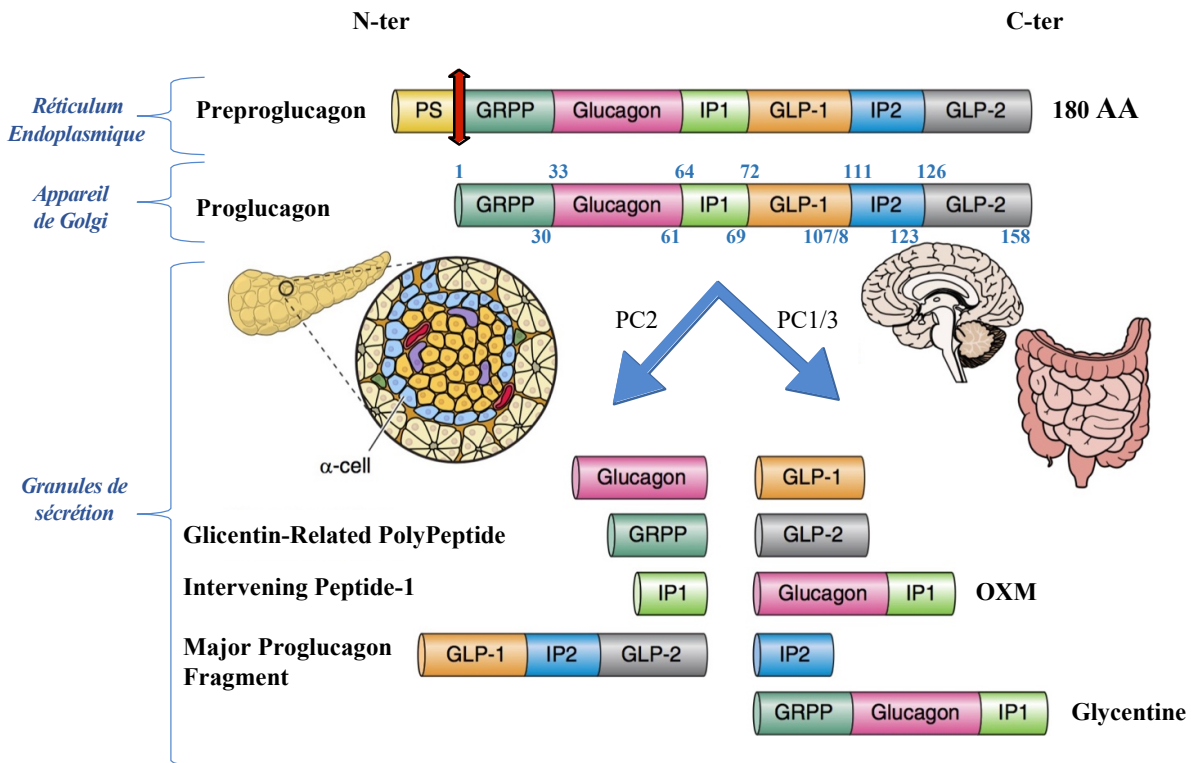


Figure 10 : Maturation protéolytique du préproglucagon

D'après Sandoval et al., 2015 (adaptée)

Le Glucagon-Like-Peptide-1 (**GLP-1**) est un peptide issu d'un précurseur protéique de 180 acides aminés (AA), le préproglucagon (**PPG**). Le PPG possède dans sa partie N-ter une séquence Peptide Signal (**PS**) qui est clivée dans le réticulum endoplasmique pour permettre sa maturation en proglucagon. Le proglucagon subit ensuite dans les granules de sécrétions des modifications post-traductionnelles spécifiques de chaque tissu. Ainsi, l'action de la Pro-hormone Convertase (**PC2**) dans le pancréas conduit à la production de Glicentin-Related PolyPeptide (**GRPP**), de Glucagon, de l'Intervening Peptide-1 (**IP-1**) et de Major Proglucagon Fragment (**MPGF**). Dans certains neurones du noyau du tractus solitaire et dans les CEE de type L, les clivages protéolytiques par les Pro-hormone Convertase (**PC1/3**) assurent la production de la **Glicentine**, de l'**Oxyntomoduline**, de l'Intervening peptide-2 (**IP-2**), de GLP-1 et de GLP-2.

Le clivage protéolytique du GLP-1₁₋₃₇ et son amidation après élimination du résidu glycine C-terminal permet la production de deux formes actives du GLP-1, GLP-1₇₋₃₇ et le GLP-1_{7-36(NH₂)}, dont la capacité à activer le GLP-1R est équivalente (Gallego-Colon et al., 2018). L'ajout du groupement amide (NH₂) est assurée par l'enzyme peptidylglycine α -amidating monooxygenase et accorderait une demi-vie plus longue du GLP-1 dans le sang (Figure 11) (Baggio & Drucker, 2007; Bak et al., 2014; Kuhre et al., 2015). Le GLP-1_{7-36(NH₂)} est l'isoforme sécrétoire principale, représentant ainsi après stimulation 80% du GLP-1 circulant chez l'Homme, tandis que les niveaux de GLP-1₇₋₃₇ reste relativement inchangé (Orskov et al., 1994). Une fois libérées dans la circulation, ces deux isoformes sont inactivées par clivage en position 9 du côté N-terminal par la dipeptidyl peptidase IV (**DPP-IV**).

Outre le GLP-1, l'expression du gène du *gcg* et le clivage protéolytique du proglucagon, permet dans les cellules L la sécrétion de trois autres peptides : le GLP-2 (33 AA), l'oxyntomoduline (37 AA), et la glicentine (69 AA) (Müller et al., 2019) (Figure 10). Le GLP-2 favorise la prolifération des cellules intestinales, inhibe l'apoptose, améliore la fonction barrière, améliore la digestion et l'absorption intestinale (Brubaker et al., 1997; Brubaker, 2018; Dong et al., 2014; Drucker et al., 1996). L'oxyntomoduline réduit la prise alimentaire et favorise la satiété (Cohen et al., 2003). Enfin, la glicentine agit sur la trophicité intestinale, réduit l'internalisation des bactéries, induit la motilité gastro-intestinale et inhibe la sécrétion d'acide gastrique (Raffort et al., 2017).

b. La sécrétion du GLP-1

Comme décrit précédemment, l'ingestion de nutriments représente un stimulus physiologique majeur dans le déclenchement de la sécrétion de GLP-1. Celle-ci se caractérise par une réponse biphasique, avec dans un premier temps, une sécrétion rapide de GLP-1 entre 15 et 30 minutes après l'ingestion d'un repas, suivie d'un pic mineur de libération entre 90 et 120 minutes chez l'Homme (Rask et al., 2001).

Le GLP-1 peut-être sécrété en réponse à la présence de nutriments (acides gras, dérivés protéiques, carbohydrates) dans la lumière intestinale ou suite à une stimulation par le système nerveux autonome. Dans ce manuscrit nous nous focaliserons essentiellement sur la réponse nutritionnelle. Ainsi, la sécrétion de GLP-1 par les cellules L est fortement dépendante de la composition du repas consommé (Reimann et al., 2008).

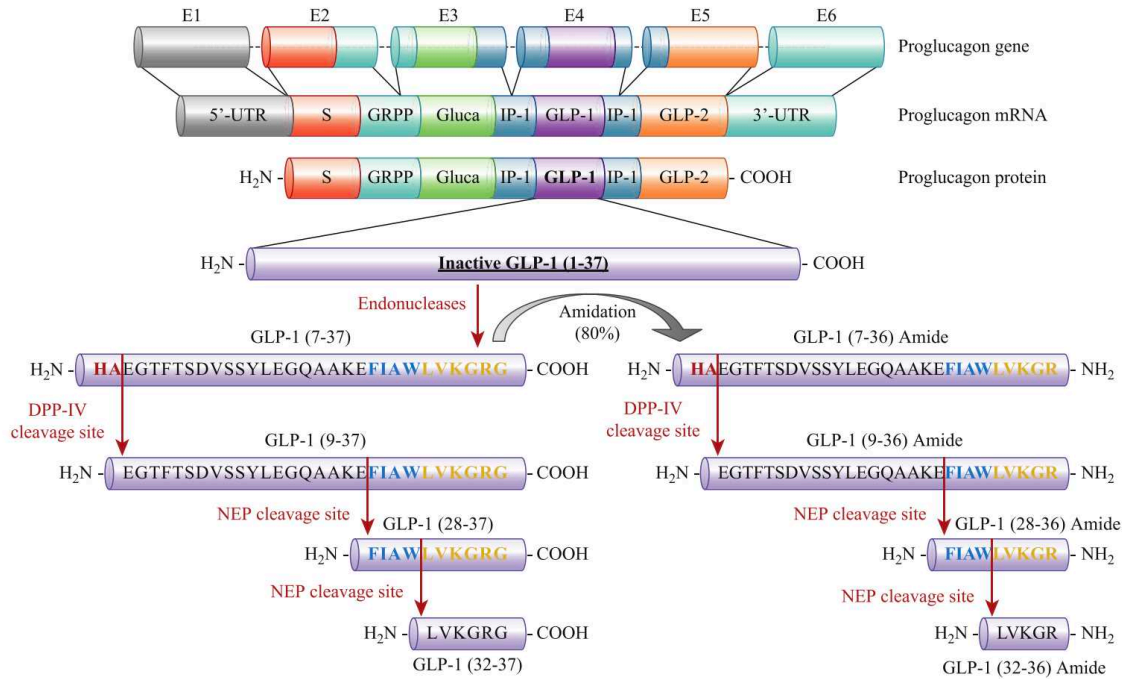


Figure 11 : Les différentes formes moléculaires du GLP-1

D'après Gallego-Colon et al., 2018

Le codon 4 du gène du proglucagon code le GLP-1 sous sa forme peptidique initiale inactive (1-37). Sous l'action de clivage protéolytique et d'amidation, plusieurs formes sont ensuite générées. Le GLP-1 peut être présenté sous 8 formes différentes. Deux formes actives : 7-36^{NH2} et 7-37 et deux formes inactives : 9-36^{NH2} et 9-37. Les formes inactives résultent du clivage par la Dipeptidyl Peptidase IV (DPP-IV) en position 9 du côté N-ter (peptide GLP-1). La forme 9-36^{NH2} peut-être cliver par la néprilysine (NEP) pour produire une forme 28-36^{NH2} et une forme 32-36 tandis que la forme 9-37 permet la production du GLP-1 de formes 28-37 et 32-37. Le GLP-1 total circulant inclut donc l'ensemble de ces différentes formes (actives + inactives).

L'ingestion de glucose ou d'acides gras ou leur administration directe dans la lumière intestinale ou dans des segments intestinaux perfusés constituent de puissants signaux déclencheurs de la sécrétion de GLP-1 (Cordier-Bussat et al., 1998; Roberge & Brubaker, 1993; Rocca & Brubaker, 1999). À l'inverse, bien que les peptides ne semblent pas stimuler la sécrétion de GLP-1 (Elliott et al., 1993), un hydrolysate protéique stimule de manière dose dépendante sa sécrétion tardive dans l'iléon perfusé de rats et dans les cellules L humaines immortalisées NCI-H716 (Cordier-Bussat et al., 1998; Reimer et al., 2001). De manière générale, les acides gras sont de meilleurs stimulateurs de la sécrétion du GLP-1 que ne l'est le glucose (Wu et al., 2017). Les mécanismes sous-jacents à la sécrétion du GLP-1 induite par le glucose sont assez similaires à ceux impliqués dans la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques. Ainsi, dans la lignée cellulaire murine entéroendocrine GLUTag, deux modèles ont été proposés impliquant : (i) une voie électrogénique, indépendante du métabolisme du glucose et, (ii) une voie dépendante de la production d'ATP (Kuhre et al., 2015; Pais et al., 2016).

La voie électrogénique implique l'entrée intracellulaire du glucose *via* SGLT-1, un transporteur actif de haute affinité ($K_m \approx 0,3$ mM) et de faible capacité (transport saturable) (voir chapitre 3, partie IV.2). Dans la lignée murine entéroendocrine GLUTag, ainsi que dans des cultures primaires de cellules L, l'administration de **phlorizine**, un inhibiteur pharmacologique de SGLT-1, abolit la sécrétion du GLP-1 en réponse au glucose alors que l'inhibition des transporteurs GLUTs par la **phlorétine** est sans effet (Parker et al., 2012). *In vivo*, la co-administration de phlorizine et de glucose dans le jéjunum bloque l'absorption du glucose et la sécrétion du GLP-1 tandis que l'activation de SGLT-1 par un analogue du glucose non métabolisable (le méthyl-D-glucopyranoside, MDG) induit une augmentation significative des niveaux plasmatiques du GLP-1, suggérant que le glucose stimule la sécrétion de GLP-1 spécifiquement *via* SGLT-1 et indépendamment de son métabolisme intracellulaire (Moriya et al., 2009). En accord avec ces données, un bolus intra-gastrique de glucose à des souris invalidées pour SGLT-1 entraîne une réduction de la sécrétion de GLP-1 après 15 min, associée à une diminution de l'insulinémie, comparativement à des souris sauvages (Gorboulev et al., 2012). D'un point de vue mécanistique, l'entrée apicale de glucose *via* SGLT-1 dans les cellules L et l'augmentation concomitante du sodium intracellulaire conduisent à une dépolarisation membranaire et à l'ouverture des canaux calciques voltage dépendant VDCCs, à l'origine de l'exocytose des vésicules de GLP-1 (**Figure 12**) (MacDonald et al., 2002; Müller et al., 2019).

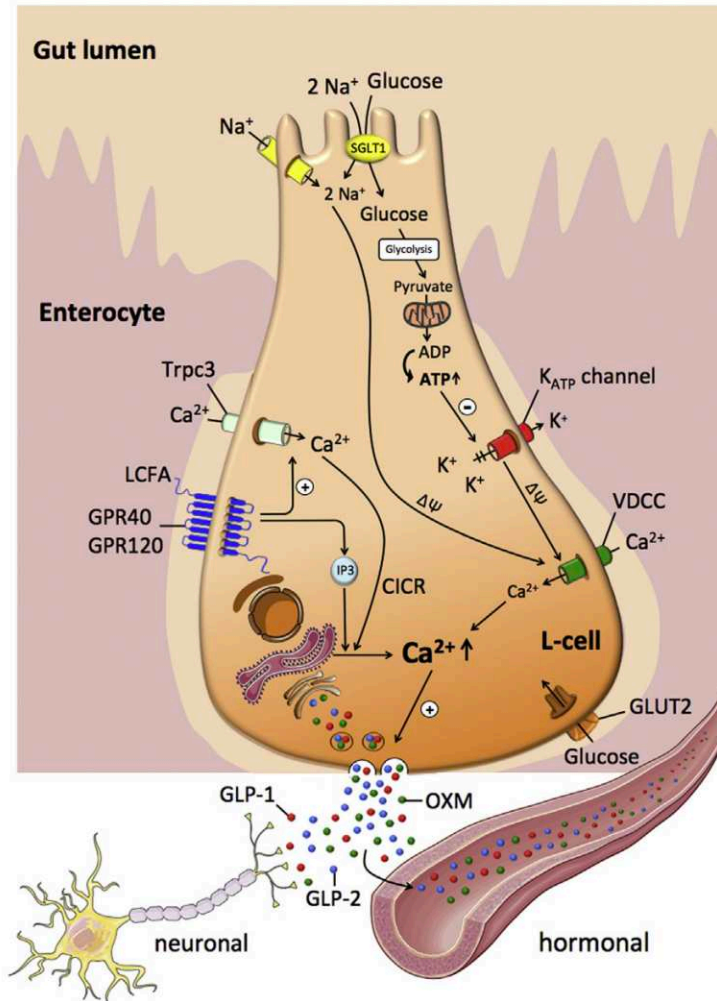


Figure 12 : Mécanisme de régulation par le glucose de la sécrétion de GLP-1 intestinal

D'après Müller et al., 2019

La principale voie de sécrétion du GLP-1 décrite dans les cellules L entéroendocrines en réponse au glucose implique son entrée concomitante avec celle du Na^+ par les transporteurs **SGLT-1**. L'augmentation consécutive des concentrations d'ATP favorise la fermeture des canaux potassiques dépendant de l'ATP (**ATP-sensitive K_{ATP} channels**) et l'accumulation de potassium intracellulaire conduit alors à une dépolarisation membranaire et à l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants **VDCCs**. L'augmentation des concentrations intracytosoliques de Ca^{2+} déclenche par la suite l'exocytose des vésicules sécrétoires contenant le GLP-1, le GLP-2 et l'oxyntomoduline (OXM).

Alors que les cellules L murines expriment GLUT-2, un transporteur de forte capacité et de faible affinité ($K_m \approx 17 \text{ mM}$) permettant le transport du glucose selon son gradient de concentration (voir chapitre 3, partie IV.2) (Reimann et al., 2008; Thorens, 2015), l'utilisation d'une sonde fluorescente sensible aux quantités intracellulaires de G6P et d'inhibiteurs sélectifs des transporteurs SGLT-1 et GLUTs a montré que le métabolisme intracellulaire du glucose dépend exclusivement des GLUTs dans les cellules intestinales L natives (Parker et al., 2012). Dans les cellules entéroendocrines GLUTag celui-ci dépend cependant à la fois de son transport par SGLT-1 et les GLUTs, l'inhibition de SGLT-1 ou des GLUTs entraînant une réduction de 50% du signal de FRET ou une abolition totale respectivement.

Bien que le métabolisme du glucose fût longtemps envisagé comme un signal inducteur de l'exocytose des vésicules de GLP-1, *via* l'activation de la pompe échangeuse Na^+/K^+ ATPase basolatérale, la dépolarisation membranaire et l'augmentation du calcium intracellulaire (Gorboulev et al., 2012; Gribble et al., 2003; Reimann et al., 2008), l'étude de Parker et al. a démontré que le métabolisme du glucose par la GK ne contribuait pas à la sécrétion de GLP-1 dans des cultures primaires de cellules L intestinales (Parker et al., 2012). *In vivo*, bien que les souris GLUT-2^{-/-} surexprimant GLUT-1 dans le pancréas afin d'assurer leur viabilité (Thorens et al., 2000) présentent une diminution des contenus intestinaux et des concentrations plasmatiques de GLP-1 en réponse au glucose (Cani, Holst, et al., 2007), l'invalidation de GLUT-2 spécifiquement dans l'intestin entraîne une réduction de la densité des cellules L mais une augmentation du contenu en GLP-1 par cellule L concourant ainsi au maintien des taux plasmatiques de GLP-1 en réponse à un challenge oral de glucose et de lipides (Schmitt et al., 2017). L'ensemble de ces résultats suggère donc que l'entrée du glucose par les transporteurs GLUT-2 et son métabolisme intracellulaire ne soient pas essentiels à la sécrétion intestinale de GLP-1 par les cellules L.

Une fois sécrétée dans la circulation sanguine, le GLP-1 est rapidement dégradé en produits inactifs tronqués de leur partie N-terminale (GLP-1₉₋₃₇ et le GLP-1₉₋₃₆) par la **DPP-IV** exprimée à la surface des cellules endothéliales, expliquant ainsi la très courte demi-vie du GLP-1 (1-2 min) (Kieffer et al., 1995). On estime en effet que seul 25% du GLP-1 initialement libéré par l'intestin dans la veine porte atteint le foie et qu'une fraction de 10-15% du GLP-1 intestinal peut agir par voie systémique post-hépatique sur les organes périphériques (Holst, 2007). En condition physiologique postprandiale, la concentration plasmatique de GLP-1 actif varie entre 0 et 15 pmol/L tandis que celle de GLP-1 total (formes actives + métabolites

primaires) oscille entre 5 et 80 pmol/L chez l'Homme et la souris (Bak et al., 2014; Kuhre et al., 2015).

c. Les effets biologiques du GLP-1

Pour induire ses effets biologiques, le GLP-1 se fixe sur son récepteur **GLP-1R** (463 AA) membranaire qui appartient à la famille des récepteurs couplés aux protéines $G_{\alpha s}$ et donc à la production d'AMPc. La production de souris transgéniques dans lesquelles le promoteur du GLP-1R contrôle l'expression de la GFP a permis d'identifier la distribution tissulaire précise des récepteurs GLP-1R. L'analyse de ce modèle murin a montré que les récepteurs du GLP-1 sont exprimés dans les cellules β et δ pancréatiques, le muscle lisse vasculaire, l'atrium cardiaque, le pylore gastrique, les neurones entériques et vagues, les ganglions de la racine dorsale (Richards et al., 2014), dans le système nerveux central (Cork et al., 2015) mais aussi dans l'intestin, le foie, les poumons et le rein (Campos et al., 1994), illustrant ainsi des fonctions biologiques variées.

Parmi ses fonctions les mieux documentées, il est largement admis que le GLP-1 exerce sur les cellules β pancréatiques un effet potentialisateur de la sécrétion d'insuline induite par le glucose et qu'il inhibe directement et indirectement (*via* son action insulino-sécrétagogue) la sécrétion de glucagon par les cellules α du pancréas en réponse à un repas (Baggio & Drucker, 2007; Campbell & Drucker, 2013). Ainsi, les souris GLP-1R^{-/-} présentent une modeste hyperglycémie à jeun et une intolérance marquée au glucose accompagnée d'une sécrétion réduite d'insuline 30 minutes après un bolus oral de glucose. Néanmoins, ces souris ont des niveaux de glucagon inchangés et une prise alimentaire comparable aux souris contrôles (Scrocchi et al., 1996, 1998). De manière intéressante, dans des îlots de Langerhans isolés à partir de ce modèle murin, on note des niveaux normaux d'ARNm codant l'insuline et leur capacité à sécréter de l'insuline en réponse au glucose est préservée (Flamez et al., 1998).

Cependant, l'administration intrapéritonéale de glucose chez ces souris GLP-1R^{-/-} entraîne également une altération de la tolérance au glucose (Flamez et al., 1998), soulevant alors la question de la contribution d'une source de GLP-1 alternative à l'intestin dans le contrôle glycémique. C'est dans ce contexte qu'une étude récente a suggéré un rôle essentiel du GLP-1 pancréatique dans l'effet insulino-trope et du GLP-1 intestinal dans la régulation locale de la vidange gastrique (Chambers et al., 2017), la dégradation rapide du GLP-1 intestinal

dans la circulation sanguine limitant son action à distance. Pour ce faire, dans des souris invalidées pour le gène *gcg*, l'expression de celui-ci a été restaurée dans l'intestin ($Gcg^{RA\Delta VilCre}$) ou le pancréas ($Gcg^{RA\Delta PDX1Cre}$) spécifiquement. Ainsi, la réactivation intestinale de *gcg* n'induit aucune modification glycémique suite à l'administration d'un antagoniste du récepteur du GLP-1 (exendine-9), tandis que sa réactivation pancréatique restaure complètement les effets induit par l'exendine-9, à savoir une altération de la tolérance au glucose (Chambers et al., 2017).

Cependant, des travaux ultérieurs par la même équipe de recherche ont démontré que la délétion intestinale ou colique du gène *gcg* diminue drastiquement les concentrations plasmatiques de GLP-1 en réponse à une administration orale de glucose, et conduit à une altération de la tolérance orale au glucose, soulignant ainsi l'importance du GLP-1 intestinal dans le contrôle de l'équilibre glycémique (Song et al., 2019).

D'un point de vue mécanistique, la liaison du GLP-1 au GLP-1R à la surface des cellules β pancréatiques, active les protéines $G_{\alpha s}$, qui stimulent l'adénylate cyclase. L'augmentation consécutive d'AMPc intracellulaire active alors la PKA qui potentialise la fermeture des canaux potassiques sensibles à l'ATP (ATP-sensitive K_{ATP} channels) initiée par le métabolisme du glucose. La dépolarisation membranaire ainsi provoquée conduit alors à l'activation des canaux calciques voltage-dépendants VDCCs et à l'entrée massive de calcium intracellulaire, amplifiant ainsi l'exocytose des vésicules contenant l'insuline stimulée par le glucose (Holz, 2004; MacDonald et al., 2002). Par ailleurs, l'inhibition des canaux potassiques antagonistes (K_v) par la PKA vient renforcer la repolarisation et le prolongement des potentiels d'action. De plus, des réserves de Ca^{2+} intracellulaires $[Ca^{2+}]_i$ peuvent également être mobilisés et libérés dans le cytosol soit directement par la PKA soit par un mécanisme indépendant de la PKA, impliquant l'EPAC2 (exchange protein activated). Le $[Ca^{2+}]_i$, activant le cycle de Krebs et la production de NADH, va stimuler la synthèse d'ATP mitochondriale, renforçant ainsi (i) la dépolarisation membranaire des canaux potassiques sensibles à l'ATP et (ii) la stimulation de l'exocytose des granules contenant l'insuline (**Figure 13**) (Doyle & Egan, 2007; Holst, 2007). Ainsi, le GLP-1, en agissant en aval du signal déclencheur de la sécrétion d'insuline (le Ca^{2+}), n'est pas un stimulateur primaire de la sécrétion de l'insuline, mais un amplificateur de la sécrétion préalablement stimulée par le glucose.

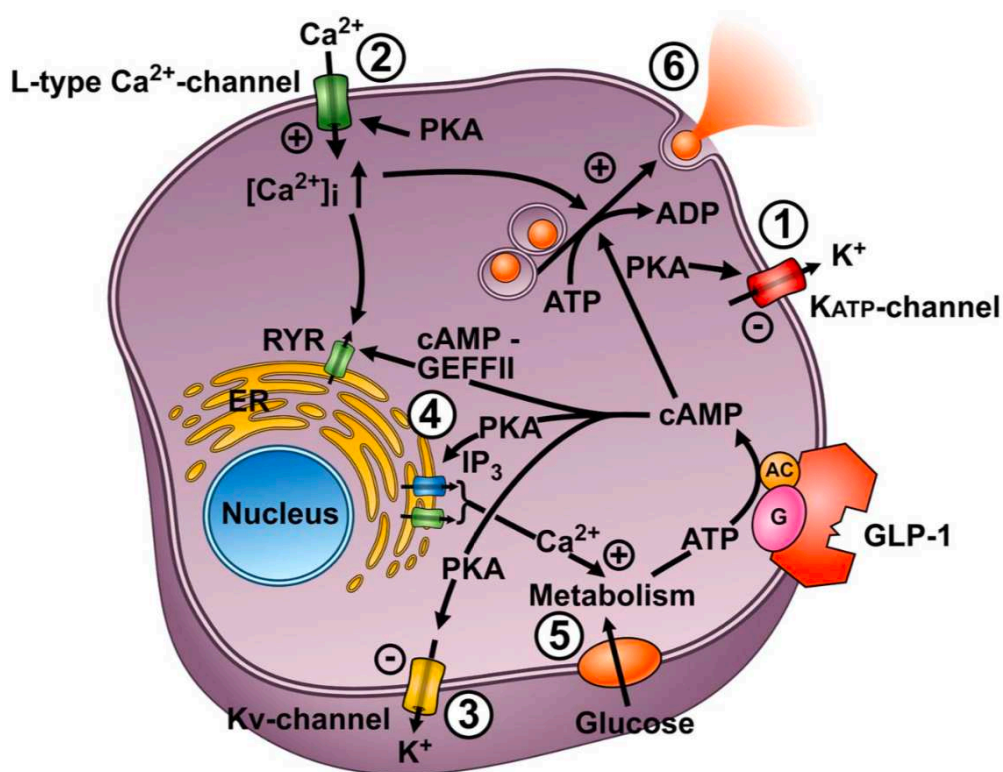


Figure 13 : Mécanismes d'action du GLP-1 dans la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques

D'après Jens Juul Holst, 2007

L'augmentation du glucose circulant est le principal inducteur de l'insulinosécrétion. Le GLP-1, libéré par les CEE de type L lors du repas, potentialise l'effet insulinosécrétagogue médié par le glucose dans les cellules β pancréatiques. La liaison du GLP-1 à son récepteur entraîne l'activation de l'Adénylate Cyclase (AC) et donc l'augmentation des concentrations intracellulaires d'AMPc. L'action de GLP-1 implique alors une voie dépendante de la protéine kinase A (PKA) et une voie indépendante de la PKA impliquant le facteur d'échange guanine nucléotide II régulé par l'AMPc (AMPc-GEFII, appelé Epac2).

Plus précisément, le GLP-1 agit en synergie avec le glucose pour stimuler la fermeture des canaux potassiques sensibles à l'ATP (K_{ATP}) et facilite ainsi la dépolarisation de la membrane plasmique (1). La dépolarisation membranaire provoque l'activation des canaux calciques dépendants du voltage (VDCCs), favorisant ainsi l'entrée massive de Ca^{2+} dans la cellule, et de manière plus lente, des salves prolongées de **potentiels d'action** (2). L'inhibition des canaux potassiques (K_v) par la PKA permet une prolongation de la durée des potentiels d'action (3). Des réserves intracellulaires de Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$) peuvent être mobilisées et libérées dans le cytosol par des mécanismes dépendants de la PKA et de l'Epac2 (4). Cette mobilisation de $[Ca^{2+}]_i$ stimule la synthèse d'ATP mitochondriale, renforçant ainsi la dépolarisation membranaire par la fermeture des canaux K_{ATP} et la stimulation de l'exocytose des granules de sécrétion contenant l'insuline (5). Enfin, l'élévation des concentrations de Ca^{2+} intracellulaire $[Ca^{2+}]_i$, déclenche une exocytose qui est davantage potentialisée par l'augmentation des niveaux d'AMPc (6).

En plus de son activité insulino-sécrétagogue, le GLP-1 agit, en synergie avec le glucose, sur la transcription du gène codant l'insuline et favorise la stabilité de son ARNm dans la lignée cellulaire β pancréatique de rat RIN 1046-38 (**Figure 14**) (Drucker et al., 1987; Wang et al., 1995). De même, chez les rongeurs, son injection répétée pendant 3 jours à des doses croissantes (13 à 53 nmol/Kg de poids corporel) chez la souris (Edvell & Lindström, 1999), son ajout pendant 5 minutes (10 nmol/l) dans le milieu de culture de la lignée INS-1 et *ex vivo* pendant 24h (10 nmol/l) sur des îlots pancréatiques isolés (Buteau et al., 1999), stimule la prolifération des cellules β . D'un point de vue mécanistique, l'augmentation de la production d'AMPc suite à l'activation du GLP-1R par son ligand, induit la translocation nucléaire de la PKA qui, (i) en phosphorylant la protéine CREB (cAMP-response element binding protein), inhibe l'apoptose des cellules β pancréatiques et (ii) en activant l'expression du substrat du récepteur de l'insuline-2 (IRS-2) et l'activation consécutive des voies de signalisation de croissance et de survie cellulaire (PKB/Akt) favorise leur prolifération (**Figure 14**) (Baggio & Drucker, 2007; Dyachok et al., 2006; Shin et al., 2014).

Dans l'estomac, la perfusion intraveineuse de GLP-1 chez l'Homme après une prise alimentaire ralentit la vidange pylorique (Edholm et al., 2010) par des mécanismes dépendant du nerf vague et du système nerveux entérique (Imeryüz et al., 1997) et au niveau central, il participe à l'induction de la satiété en agissant sur les noyaux arqués de l'hypothalamus (**Figure 14**) (Gutzwiller et al., 1999; Prinz & Stengel, 2017).

d. Le GLP-1 : une cible thérapeutique antidiabétique

Les effets du GLP-1 sur l'augmentation de la sécrétion d'insuline en réponse à l'hyperglycémie, sur l'amélioration de la prolifération et de la différenciation des cellules β pancréatiques, sur l'inhibition de la sécrétion de glucagon et de la vidange gastrique, ainsi que sur l'induction de la satiété en ont fait une cible thérapeutique de choix pour le traitement du DT2 (**Figure 14**) (Gribble & Reimann, 2021).

Les effets insulino-sécrétagogues du GLP-1 requérant un métabolisme actif du glucose par les cellules β , celui-ci présente une activité anti-hypoglycémiant marquée chez les diabétiques de type 2 hyperglycémiques (Rotella et al., 2005). Ainsi, l'insulinopénie relative à l'insulinorésistance peut être corrigée par l'administration d'agoniste du récepteur du GLP-1 et l'effet insulino-trope du GLP-1 est également observé suite à une absorption orale de glucose lorsque le GLP-1 est perfusé continuellement par voie intraveineuse ou sous-cutanée

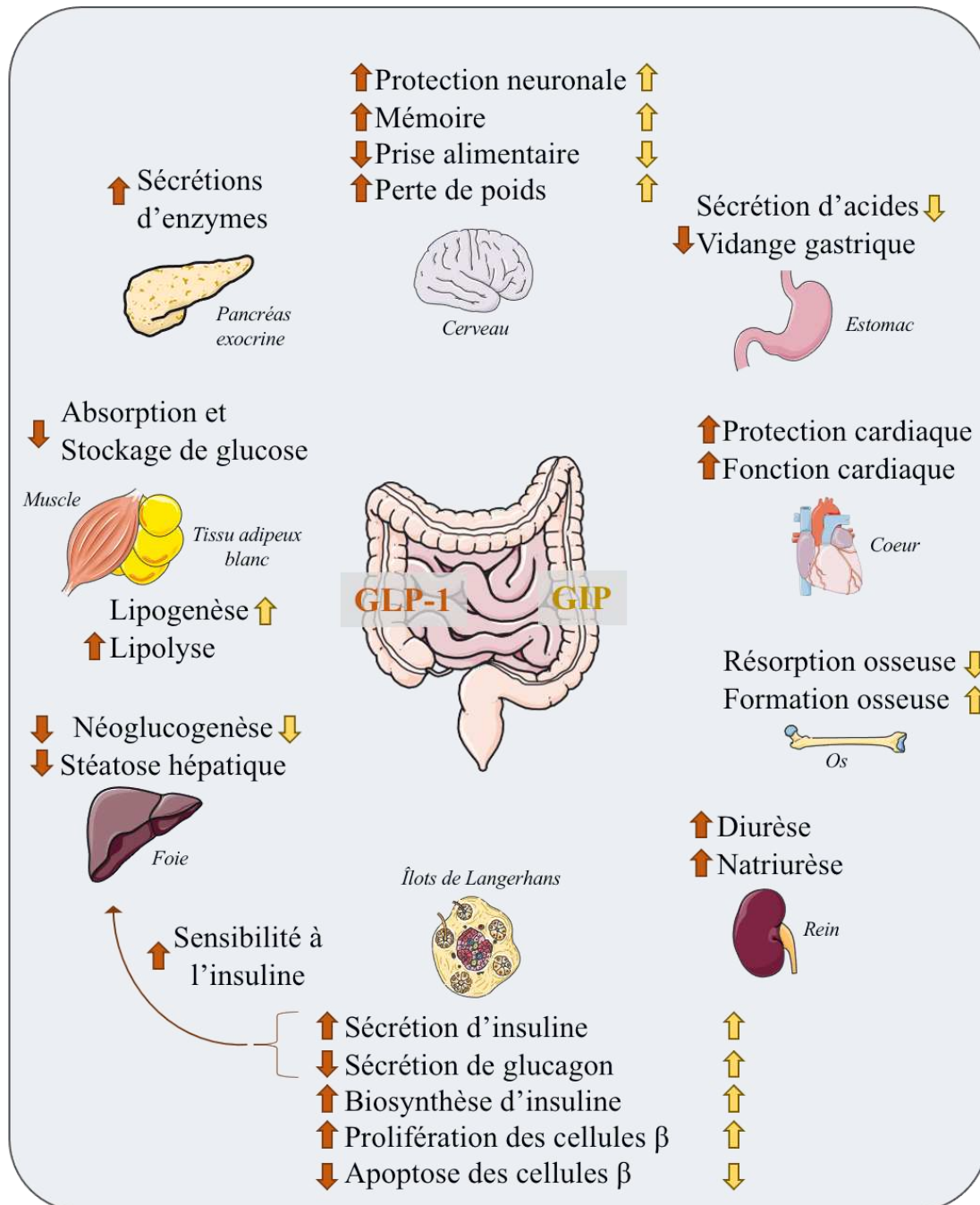


Figure 14 : Les fonctions biologiques du GLP-1 et du GIP sur les tissus périphériques

Informations issues de Baggio & Drucker, 2007, 2020; Brandt et al., 2018; Hou et al., 2016; Katsurada et al., 2019; R. C. W. Ma & Xu, 2015; Müller et al., 2019; Seino et al., 2010

Le **GLP-1** et le **GIP** exercent des fonctions variées sur les tissus périphériques, parmi lesquels celles du GLP-1 en ont fait une cible de choix dans le traitement du diabète de type 2. En effet, l'administration exogène du GLP-1 chez les patients diabétiques diminue la sécrétion de glucagon, améliore la sensibilité à l'insuline, ralentit la vidange gastrique, augmente la satiété, diminue les concentrations d'acides gras libres, et augmente la perte de poids. Le GIP a la particularité d'augmenter la sécrétion du glucagon, la lipogenèse et le remodelage osseux.

(Rachman et al., 1997; Tofte-Nielsen et al., 1999). De plus, l'activité insulino-sécrétoire du GLP-1 peut être maintenue au cours d'une thérapie chronique (Hinnen, 2017; Larsen et al., 2001). Ce traitement permet ainsi la normalisation de l'hyperglycémie à jeun en augmentant transitoirement la sécrétion d'insuline tout en minimisant les risques d'hypoglycémie chez ces patients (Brunton & Wysham, 2020). Bien que la plupart des effets anti-hypoglycémiques du GLP-1 soient attribués à son action insulino-trope, le GLP-1 agit par ailleurs en réduisant la glucagonémie et en ralentissant la vidange gastrique, conduisant ainsi à la diminution de l'amplitude des épisodes hyperglycémiques postprandiaux et à l'induction de la satiété (Drucker, 2007).

Malgré les limitations majeures liées à la demi-vie très courte du peptide et à sa composition qui ne permet pas d'absorption intestinale sous peine d'une dégradation par les enzymes digestives, plusieurs stratégies thérapeutiques sont actuellement proposées dans le cadre du DT2 (Gribble & Reimann, 2021) :

- l'utilisation d'**analogues du GLP-1** résistants à l'action de la DPP-IV mais capables d'activer le GLP-1R. Administrés par voie sous cutanée, les plus utilisés sont l'exénatide (Edwards et al., 2001), dont la demi-vie est de 26 min chez l'Homme et le liraglutide (Crane & McGowan, 2016) dont la stabilité provient de sa liaison avec l'albumine.
- l'utilisation d'**inhibiteurs de la DPP-IV** permettant d'augmenter les quantités circulantes de GLP-1 endogène. Administrés par voie orale, ces inhibiteurs appartiennent à la famille des gliptines. Ils inhibent sélectivement et totalement la DPP-IV, et parviennent ainsi à augmenter jusqu'à 6 fois la concentration circulante de GLP-1 endogène actif (Kushwaha et al., 2014; Kasina & Baradhi., 2020)

De façon intéressante, plusieurs études ont permis de rendre compte que, chez des patients obèses diabétiques, la chirurgie bariatrique (bypass gastrique en Y, gastrectomie partielle) améliore la sécrétion de GLP-1 (Dirksen et al., 2010; Falkén et al., 2011; Korner et al., 2007; Svane et al., 2015) et de PYY (Korner et al., 2005; Morínigo et al., 2008) en réponse au repas. Tandis que l'augmentation du GLP-1 circulant stimule la satiété, favorise la perte pondérale et la libération accrue d'insuline corrigeant ainsi rapidement la sensibilité à l'insuline chez ces patients, l'augmentation des niveaux circulants de PYY permettrait quant à elle de renforcer la chute de poids. Les effets bénéfiques du bypass sur la glycémie postprandiale

pourraient s'expliquer par l'exposition rapide aux nutriments des cellules L situées dans la partie distale de l'intestin grêle. Récemment, il a par ailleurs été démontré que ces patients présentaient une diminution de l'activité de la DPP-IV dans le sérum en amont de la perte de poids (Herz et al., 2021) suggérant une réponse incrétine améliorée.

3. La production de GIP et les fonctions associées

Le GIP (glucose-dépendant insulino-tropique peptide, ou gastric inhibitory peptide), un entéropeptide synthétisé par les cellules K dans le duodénum et le jéjunum principalement, est sécrété en situation postprandiale (Buffa et al., 1975) (**Tableau 1**).

Transcrit à partir du gène *gip*, le GIP₁₋₄₂ (42AA) biologiquement actif est produit sous l'action des enzymes PC1/3 à partir d'un précurseur, le **pro-GIP** (153AA) (Baggio & Drucker, 2007). Le GIP₁₋₄₂, correspondant aux résidus 52 à 93 du pro-GIP, présente une homologie de séquence protéique avec celle du GLP-1, et notamment dans sa partie N-terminale où 8 des 11 résidus d'acides aminés sont identiques (Schmidt et al., 1985). Dans les cellules α du pancréas et dans une petite partie des cellules K intestinales, le clivage par les enzymes PC2 et PC1/3 conduit à la génération de GIP₁₋₃₀ correspondants aux résidus 52 à 81 du pro-GIP.

De la même façon que pour le GLP-1, le GIP est principalement sécrété en réponse aux hydrates de carbone et aux acides gras et, faiblement en réponse aux acides aminés (Lardinois et al., 1988). Ainsi, la sécrétion de GIP est directement corrélée à la concentration en glucose administrée oralement chez l'Homme (Schirra et al., 1996). De plus, la sécrétion du GIP peut être induite par d'autres molécules sucrées telles que le fructose, le galactose et le saccharose (Calanna et al., 2013; Flatt et al., 1989). De façon intéressante chez l'Homme, plus les acides gras sont insaturés et plus la libération du GIP augmente (Lardinois et al., 1988). Par ailleurs, les acides gras stimulent plus efficacement la sécrétion du GIP que le glucose (Wu et al., 2017). En effet, il a été rapporté chez l'Homme, que les acides gras étaient le stimulus nutritionnel du GIP le plus efficace, tandis que chez les rongeurs et le cochon, les hydrates de carbone semblent être de meilleurs sécrétagogues (Carrel et al., 2011; Yip & Wolfe, 1999). Tandis que chez l'Homme l'administration intraduodénale d'une solution d'acides aminés (histidine, arginine, isoleucine, lysine, thréonine) provoque une augmentation accrue des concentrations plasmiqes de GIP (Thomas et al., 1976, 1978), l'administration individuelle d'acides aminés chez la souris conduit à une sécrétion équivalente, légère et transitoire du GIP (Flatt et al.,

1991). Cependant, un repas enrichi en protéine, n'induit aucune modification des niveaux sanguins du GIP (Elliott et al., 1993; Sarson et al., 1980).

Ainsi, l'ingestion d'un repas mixte entraîne l'augmentation des niveaux intracellulaires d'AMPc, l'entrée du Ca^{2+} dans les cellules K, générant une dépolarisation membranaire permettant l'exocytose des granules de GIP (Baggio & Drucker, 2007; Diakogiannaki et al., 2012). Chez l'Homme, les niveaux circulants de GIP varient entre 0,06 et 0,1 nmol/L à jeun et s'élèvent entre 0,2 et 0,5 nmol/L après en conditions postprandiales (Baggio & Drucker, 2007). Comme le GLP-1, l'activité biologique du GIP est aussi régulée par sa dégradation rapide par la DPP-IV (Maggs et al., 2007), lui conférant ainsi une demi vie inférieure à 2 minutes chez les rongeurs et entre 5 à 7 minutes chez l'Homme (Baggio & Drucker, 2007). Le GIP agit *via* son récepteur GIPR couplé aux protéines $G_{\alpha s}$ dont la distribution tissulaire inclut les cellules α et β pancréatiques, le tractus gastro-intestinal, les adipocytes, le cœur, la trachée, les testicules, la rate, les reins, la thyroïde, le thymus, les cellules de l'os et dans différentes régions du cerveau (cervelet, cortex cérébral, bulbe olfactif, hippocampe et hypothalamus) (Adriaenssens et al., 2019; Baggio & Drucker, 2007; Bollag et al., 2000; Faivre et al., 2011; Fujita et al., 2010; Gremlich et al., 1995; McIntosh et al., 1996; Moens et al., 1996; Paratore et al., 2011; Usdin et al., 1993; Yip, 1998). Comme le GLP-1, le GIP potentialise la sécrétion d'insuline induite par le glucose par les cellules β pancréatiques chez l'Homme (Dupre et al., 1973) et favorise la survie des cellules β pancréatiques dans la lignée cellulaire d'insulinome de rat INS-1 (**Figure 14**) (Widenmaier et al., 2009). Chez la souris, l'inactivation du gène codant son récepteur GIPR ($\text{GIPR}^{-/-}$) conduit à une légère altération de l'homéostasie glucidique, comme illustré par une tolérance orale au glucose diminuée en parallèle de la sécrétion d'insuline. Néanmoins, comparé aux souris $\text{GLP-1R}^{-/-}$, les souris $\text{GIPR}^{-/-}$ sont normoglycémiques à jeun et présentent une excursion glycémique normale suite à une administration intrapéritonéale de glucose (Hansotia & Drucker, 2005; Kim & Egan, 2008; Miyawaki et al., 1999; Scrocchi et al., 1996). Par ailleurs, la sécrétion d'insuline en réponse au glucose est maintenue normale dans des îlots de Langerhans isolés à partir de souris $\text{GIPR}^{-/-}$ et de manière intéressante, ces îlots présentent une meilleure réponse sécrétoire au GLP-1 (Pamir et al., 2003).

Dans les cellules β pancréatiques, les mécanismes moléculaires sous-jacents à la signalisation en aval du GIPR, un récepteur couplé aux protéines $G_{\alpha s}$ (Wheeler et al., 1995), impliquent une augmentation des niveaux d'AMPc intracellulaire, l'inhibition des canaux potassiques sensibles à l'ATP (ATP-sensitive K_{ATP} channels) et une élévation des

concentrations de $[Ca^{2+}]_i$ conduisant à l'exocytose des granules contenant l'insuline (Baggio & Drucker, 2007; Yabe & Seino, 2011). Par ailleurs, le GIP favorise l'absorption et le stockage d'acides gras dans les adipocytes (Getty-Kaushik et al., 2006) et préviendrait ainsi du développement de l'obésité induite par un régime riche en graisse (Miyawaki et al., 2002). Plus récemment, sa contribution au contrôle de la prise alimentaire a été mise en évidence *in vivo* chez la souris en démontrant que l'activation du GIPR stimule l'induction de la satiété (Adriaenssens et al., 2019).

Contrairement au GLP-1 qui exerce une action inhibitrice forte sur la vidange gastrique chez l'Homme, le GIP n'est pas impliqué dans la régulation de cette fonction biologique (Edholm et al., 2010). De même, tandis que le GLP-1 supprime la sécrétion de glucagon (Nauck et al., 1993), le GIP la stimule sous certaines conditions chez l'Homme (Meier et al., 2003). Enfin, alors que le GLP-1 stimule la sécrétion de l'insuline chez les patients atteints de DT2, l'effet insulinothéropique du GIP est perdu chez ces patients (Krarup et al., 1987) et cela même lorsque le GIP est administré par voie intraveineuse à des doses supra-physiologiques (**Figure 14**) (Nauck et al., 1993), suggérant une désensibilisation ou une expression réduite des GIPR dans les cellules β pancréatiques (Holst et al., 1997; Tseng et al., 1996; Zhou et al., 2007).

Plusieurs essais précliniques ont montré une amélioration du contrôle glycémique suite à l'administration exogène de GIP : chez les souris *ob/ob* suite à des injections quotidiennes d'un analogue de GIP pendant 14 jours (Irwin et al., 2005), et chez l'Homme suite à des infusions de GIP (Elahi et al., 1982). Cependant, le potentiel thérapeutique d'agonistes du GIP dans le DT2 a été écarté principalement par son absence d'effet insulinothéropique bénéfique chez les patients atteints de DT2 (Krarup et al., 1987) et par la nécessité de son administration par voie intraveineuse (Meier & Nauck, 2004). Par ailleurs, et de manière surprenante, certaines études rapportent une élévation des concentrations de GIP plasmatique chez des patients atteints de DT2 (Theodorakis et al., 2004; Vollmer et al., 2008). Plus récemment, il a été suggéré que le GIP puisse significativement améliorer l'effet incrétine d'un agoniste du GLP-1R, notamment en renforçant la perte de poids et la glycémie postprandiale (Samms et al., 2020). C'est ainsi que plusieurs double agonistes des récepteurs du GIP et du GLP-1 sont en cours de développement (Baggio & Drucker, 2020; Brandt et al., 2018), dont celui conçu par l'entreprise Lilly qui a montré une efficacité supérieure à celle d'un agoniste simple du récepteur du GLP-1 (dulaglutide) chez les patients atteints de DT2 (Frias et al., 2018).

4. Le comportement alimentaire

La régulation du comportement alimentaire joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie glucidique en conditionnant la stabilité du poids corporel. Cet équilibre est assuré par des **signaux neuro-hormonaux** contrôlant la sensation de faim et de satiété, et sa perte peut conduire au développement (i) d'une hyperphagie pouvant mener à des désordres métaboliques (obésité) ou neuropsychiatriques de type boulimique ou (ii) d'une hypophagie pouvant se caractériser par une anorexie (Perello et al., 2010). Le système nerveux central, plus particulièrement l'hypothalamus et le tronc cérébral, en participant à la régulation de la prise alimentaire et de la dépense énergétique, contribue indirectement au contrôle de l'homéostasie glucidique, notamment *via* la traduction de signaux périphériques nerveux ou humoraux (Michalakis & Le Roux, 2012). Le cerveau reçoit en particulier de multiples signaux du tractus gastro-intestinal puis initie en retour une réponse intégrée aux cellules cibles intestinales.

Chez l'Homme, les circuits nerveux entériques sont composés de 200 à 600 millions de neurones disposés en deux **plexus ganglionnaires** répartis tout le long du tube digestif. Tandis que le **plexus myentérique** assure la contractilité de l'intestin, le **plexus sous-muqueux** est impliqué dans des fonctions locales contrôlant la détection du contenu luminal, les sécrétions, l'absorption intestinale et la régulation du flux sanguin (Costa, 2000; Furness et al., 2014; Schemann & Neunlist, 2004). L'information est transmise depuis l'intestin jusqu'au système nerveux central par les fibres afférentes (**neurones sensitifs**) vagues (voie parasympathique) et rachidiens (voie sympathique) tandis que les informations émises par le cerveau vers l'intestin impliquent les fibres efférentes (**neurones moteurs**) du système nerveux autonome (Chen et al., 2017; Furness et al., 2013; Mayer, 2011). En innervant la paroi du tractus gastro-intestinal, les terminaisons vagues permettent en effet un contact étroit avec la muqueuse intestinale (Beyak et al., 2006) et, l'expression de **chémorécepteurs**, de **mécanorécepteurs**, d'**osmorécepteurs** et de **récepteurs des entéropeptides** par les fibres afférentes primaires assure une sensibilité aux stimuli intestinaux. Les terminaisons vagues agissent sur différentes cellules effectrices (cellules musculaires lisses, CEE, cellules immunitaires) et leur stimulation déclenche des réflexes nerveux (motricité) ou la sécrétion d'hormones. Plusieurs peptides, tels que le GIP, le GLP-1, le PYY, et la ghréline, peuvent agir directement sur leur récepteurs respectifs situés sur les neurones du noyau arqué hypothalamique en traversant la barrière hématoencéphalique (Banks et al., 2002; Dogrukol-Ak et al., 2004; Kastin et al., 2002; Nonaka

et al., 2003; Schwartz et al., 2000). Enfin, les fibres efférentes permettent notamment le contrôle central de la motilité intestinale (Migrenne et al., 2006).

Ainsi, plusieurs hormones gastro-intestinales sont impliquées dans la régulation de la prise alimentaire (ghréline, cholécystokinine, PYY, GLP-1 et oxyntomoduline), contribuant ainsi indirectement au contrôle de l'équilibre glycémique (Druce et al., 2004; Michalakis & Le Roux, 2012).

a. La ghréline : l'hormone de la faim

Découverte comme un ligand endogène du récepteur des sécrétagogues de l'hormone de croissance (**GHSR**), la **ghréline** contrôle la libération de l'hormone de croissance (**GH**) par l'hypophyse. Identifiée chez le rat et l'Homme dans tout le tractus gastro-intestinal, l'estomac représente cependant la source majoritaire de ghréline circulante (Date et al., 2000). Quatre types de CEE sécrètent ainsi ce peptide : (i) les cellules ECL produisent 60 à 70% de la totalité de cette hormone chez le rat et 30% chez l'Homme, (ii) les cellules de type X/A assurent 20% de la production dans les deux espèces, (iii) les cellules D sont responsables à hauteur de 2 à 5% chez le rat et 22% chez l'Homme (iv) tandis que 0 à 2% seulement sont produites par les cellules entérochromaffine chez le rat et 7% chez l'Homme (Date et al., 2000). Les niveaux circulants de ghréline sont le reflet direct du statut nutritionnel, augmentant ainsi de 31% après 12 heures de jeûne et diminuant rapidement de 22% après une prise alimentaire chez l'Homme (Ariyasu et al., 2001). Initialement découvert dans l'hypothalamus et la glande pituitaire, le récepteur de la ghréline (**GHSR**) est un récepteur couplé aux protéines G_{α_q} , dont l'expression a été mise en évidence plus largement dans le duodénum, l'iléon, le cæcum, le colon, le pancréas, le rein et le tissu adipeux (Huda et al., 2006).

La ghréline exerce son action hypothalamique de trois manières : (i) transportée dans la circulation sanguine, elle peut agir sur ses récepteurs au niveau des neurones du noyau arqué (Dickson et al., 1993; Zigman et al., 2006); (ii) elle peut stimuler les afférences vagales convergeant vers le noyau du tractus solitaire (Date et al., 2002); (iii) elle pourrait agir localement, sa production hypothalamique ayant été suggérée. Dans l'hypothalamus, la fixation de la ghréline à **GHSR** stimule les **neurones** orexigènes producteurs de **NPY** (neuropeptide Y) et **AgRP** (agouti-related protein) tandis qu'elle inhibe l'activité des neurones anorexigènes à pro-opiomélanocortine (**POMC**). En effet, l'administration intra-cérébroventriculaire de ghréline chez les rongeurs entraîne l'augmentation de la prise alimentaire, l'expression accrue

des gènes codant NPY et AgRP ainsi que du marqueur précoce d'activation neuronal c-fos, spécifiquement dans les cellules positives à l'orexine dans l'hypothalamus latéral (Hoffman et al., 1993; Korbonsits et al., 2004). De plus, de nombreuses études réalisées chez la souris, le rat et l'Homme ont montré que l'administration d'antagonistes des récepteurs GHSR entraînait une diminution de la prise alimentaire suivie d'une perte de poids (Asakawa, 2003; Cummings, 2006; Nakazato et al., 2001). Enfin, des souris déficientes pour la ghréline ou son récepteur sont résistantes au développement d'une obésité induite par un régime riche en graisses et en sucres (Cummings, 2006).

b. La cholécystokinine : l'hormone de la satiété

Chez l'Homme, la cholécystokinine (CCK) est produite par les cellules I intestinales, principalement localisées dans le duodénum et le jéjunum (Buchan et al., 1978) en réponse aux acides gras mais elle est également synthétisée plus largement au niveau du système nerveux central (Rehfeld, 1998). À l'inverse de la ghréline, les concentrations plasmatiques de CCK augmentent suite à une prise alimentaire et diminuent lors d'un jeûne (Lewis & Williams, 1990). Deux sous-types de récepteurs de la CCK ont été identifiés (CCK_A et CCK_B), tous deux appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs). Les récepteurs CCK_A sont exprimés très largement en périphérie (pancréas, estomac, neurones vagues afférents et entériques, et cerveau), tandis que les récepteurs CCK_B sont particulièrement exprimés dans le cerveau, les fibres afférentes vagues et les muscles circulaires de l'estomac (Moran, 2000).

L'infusion intraveineuse de CCK-8 en début de repas, conduit à une diminution dose-dépendante de la portion des repas (Gibbs et al., 1973). Néanmoins, il a été démontré qu'un traitement chronique avec la CCK réduisait la taille des repas mais, de façon compensatoire, augmentait leur fréquence, expliquant ainsi l'échec d'une administration de CCK à long terme sur le poids corporel (Crawley & Beinfeld, 1983; West et al., 1987).

L'action inhibitrice de la CCK sur la prise alimentaire implique principalement les afférences vagues (Zarbin et al., 1981). En effet, l'administration périphérique exogène de CCK chez le rat, induit rapidement une activité électrophysiologique vagale (Schwartz et al., 1995). À partir du noyau du tractus solitaire, les afférences vagues se projettent sur le noyau arqué de l'hypothalamus où le signal de la CCK est intégré en parallèle de celui de la leptine pour réguler ensemble la prise alimentaire (Blevins et al., 2009). En plus de transmettre des

signaux afférents à l'hypothalamus, la CCK conduit à l'activation des neurones anorexigènes à pro-opiomélanocortine (POMC) du noyau du tractus solitaire *via* une signalisation impliquant les récepteurs MCR4 (melanocortin 4 receptor) (Appleyard, 2005) en activant les récepteurs CCK_A localisés sur les terminaisons nerveuses du nerf vague (Bellissimo & Anderson, 2003; Kopin et al., 1999; Moran et al., 1990, 1998) et les récepteurs CCK_B situés au niveau de l'aire postrema dans le noyau du tractus solitarius (Clerc et al., 2007).

Par ailleurs, l'administration intra-péritonéale d'antagonistes des récepteurs CCK_A bloque de manière dose dépendante les effets anorexigènes de la CCK en conditions d'alimentation factice (« sham feeding »), libre (« *ad libitum* feeding »), solide ou liquide (Bi & Moran, 2002; Moran, 2000). Enfin, les rats déficients en récepteurs CCK_A sont hyperphagiques, diabétiques et développent une obésité (Moran, 2000).

Chapitre 3 : Le devenir métabolique des hydrates de carbone alimentaires

I. La composition des glucides et leurs origines

1. La présentation des glucides et leur classification

Les glucides alimentaires, communément appelés « sucres », sont des hydrates de carbone composés d'atomes de carbone, d'hydrogène et d'oxygène et dont la formule chimique est : $C_nH_{2n}O_n$. Classés en fonction de leur devenir, on distingue ainsi les glucides dits « digestibles » (aussi dits disponibles, absorbables ou glycémiant) des glucides « non digestibles », représentés par les fibres alimentaires. Leur classification peut également se faire selon des critères structuraux tels que leur degré de polymérisation (DP). Celui-ci est défini par le nombre d'unités monomériques (les oses) constitutives de la chaîne, par le type de liaison chimique (α ou β) reliant les monomères les uns aux autres et par la nature du ou des monomères dans la molécule. Cette classification structurale divise les glucides en trois groupes principaux : les monosaccharides, les oligosaccharides et les polysaccharides (Cummings & Stephen, 2007).

Les **monosaccharides** correspondent aux sucres simples (oses) tels que le glucose, le fructose, le galactose et possèdent un DP égal à 1. Les **disaccharides**, composés de deux unités de monosaccharides unis par une liaison glycosidique et dont le DP est de 2, sont représentés dans le règne végétal par le saccharose et le maltose et, dans le règne animal par le lactose (Cummings & Stephen, 2007). Les **oligosaccharides**, des glucides à chaîne courte avec un DP compris entre 3 et 9, comptent les maltodextrines, qui proviennent de l'hydrolyse enzymatique ou chimique de l'amidon, et sont rapidement digérées en glucose (Cummings & Stephen, 2007). Les **polysaccharides** sont des glucides complexes qui possède un DP supérieur ou équivalent à 10, dont les principaux sont l'amidon et la cellulose chez les végétaux et, le glycogène dans le monde animal (Cummings & Stephen, 2007).

2. Les sources alimentaires de glucides

Dans un régime équilibré, 50 à 55% des apports énergétiques proviennent des nutriments glucidiques répartis selon les proportions suivantes : 60% sous forme d'amidon, 30% sous forme de saccharose, 10% sous forme de lactose.

a. Le saccharose

Les principales sources de saccharose sont la canne à sucre (*Saccharum officinarum*) et la betterave sucrière (*Beta vulgaris subsp.vulgaris*). On le retrouve également dans les fruits et le miel. Composé d'une molécule de **glucose** et de **fructose**, le nom chimique du saccharose est : D-glucopyranosyl ($\alpha 1 \rightarrow \beta 2$) D-fructofuranoside. La digestion du saccharose peut-être catalysée par deux enzymes : l' α -glucosidase (EC 3.2.120) dans l'intestin chez l'Homme et les rongeurs adultes ou la β -fructosidase (EC 3.2.126) chez la levure *Saccharomyces cerevisiae* (Robayo-Torres et al., 2006).

b. Le lactose

Le lactose est un sucre d'origine animale présent dans le lait de presque tous les mammifères. Il est formé d'une molécule de **glucose** et d'une molécule de **galactose** et son nom chimique est : D-galactopyranosyl ($\beta 1 \rightarrow 4$) D-glucopyranose. Le lactose est hydrolysé par la β -galactosidase, aussi appelée lactase (EC 3.2.123). L'activité intestinale de cette dernière décline après le sevrage pouvant entraîner chez l'adulte des intolérances au lactose, qui se manifestent par des symptômes digestifs tels que ballonnements, diarrhées et flatulences (Robayo-Torres et al., 2006).

c. L'amidon

L'amidon est la principale forme de réserve glucidique utilisée par les végétaux. L'amidon se trouve dans les graines de céréales (maïs, blé), les légumineuses (pois, haricots), les racines, les tubercules, les rhizomes (pomme de terre, patate douce, manioc) et les fruits (banane). L'amidon est un homopolymère formé essentiellement d'une chaîne α -glucosidique et composé de 2 polymères de glucose : l'**amylose** et l'**amylopectine**, dont la répartition est variable selon l'origine de l'amidon. En effet, dans le blé, l'amidon est riche en amylose tandis que dans la pomme de terre, l'amylopectine y est plus abondante (Cornejo-Ramírez et al., 2018).

L'amylose résulte de l'enchaînement non ramifié de molécules de glucose reliées linéairement par des liaisons α (1 \rightarrow 4). L'amylopectine est formée de molécules de glucose liées en α (1 \rightarrow 4) auxquelles s'ajoutent des branchements en α (1 \rightarrow 6). L'hydrolyse enzymatique de l'amidon s'effectue par des amylases et conduit à la formation du **maltose**. Ce dernier est clivé en deux molécules de glucose par la maltase (Cornejo-Ramírez et al., 2018).

II. La digestion des hydrates de carbone dans l'intestin grêle

1. Le déroulement de la digestion

La digestion désigne l'ensemble des **processus mécaniques et chimiques** permettant la transformation des aliments en nutriments simples assimilables par l'organisme. Elle est dite mécanique, grâce aux phénomènes de déglutition, de mastication et de péristaltisme gastro-intestinal permettant la progression du bol alimentaire le long du tube digestif. Enfin, elle est dite chimique grâce à l'action: (i) de l'amylase salivaire, (ii) de l'HCl et la pepsine libérés gastriques, (iii) des sels biliaires produits par le foie et stockés dans la vésicule biliaire, (iv) des hormones gastro-intestinales (gastrine, sécrétine etc...) et (v) d'enzymes pancréatiques (protéases, lipases, amylases, élastases, trypsine, chymotrypsine, carboxypeptidases, ribonucléases et désoxyribonucléases) (Kong & Singh, 2008).

La digestion débute dans la cavité buccale grâce au processus de mastication, qui permet d'une part, la réduction mécanique des aliments en petits morceaux et d'autre part, l'initiation de l'hydrolyse des aliments, leur lubrification et la sécrétion d'histamine, un neurotransmetteur impliqué dans l'induction de la satiété (Pedersen et al., 2002). Après son passage dans l'œsophage, le bol alimentaire est broyé et malaxé dans l'estomac au contact des sécrétions gastriques (HCl, mucus, enzymes hydrolytiques) et produit ainsi un liquide appelé « chyme ». Celui-ci progresse ensuite vers le duodénum où se poursuit l'hydrolyse des aliments *via* l'action conjointe des enzymes pancréatiques et de la bile sécrétée par le foie. Les sucs intestinaux (enzymes hydrolytiques) synthétisés par les entérocytes permettent d'achever la dégradation des nutriments en vue de leur absorption. Enfin, le péristaltisme intestinal assure la propulsion du chyme le long de l'intestin et les éléments non digérés, tels que les fibres, progressent jusqu'au côlon où sont formées les selles (Kong & Singh, 2008).

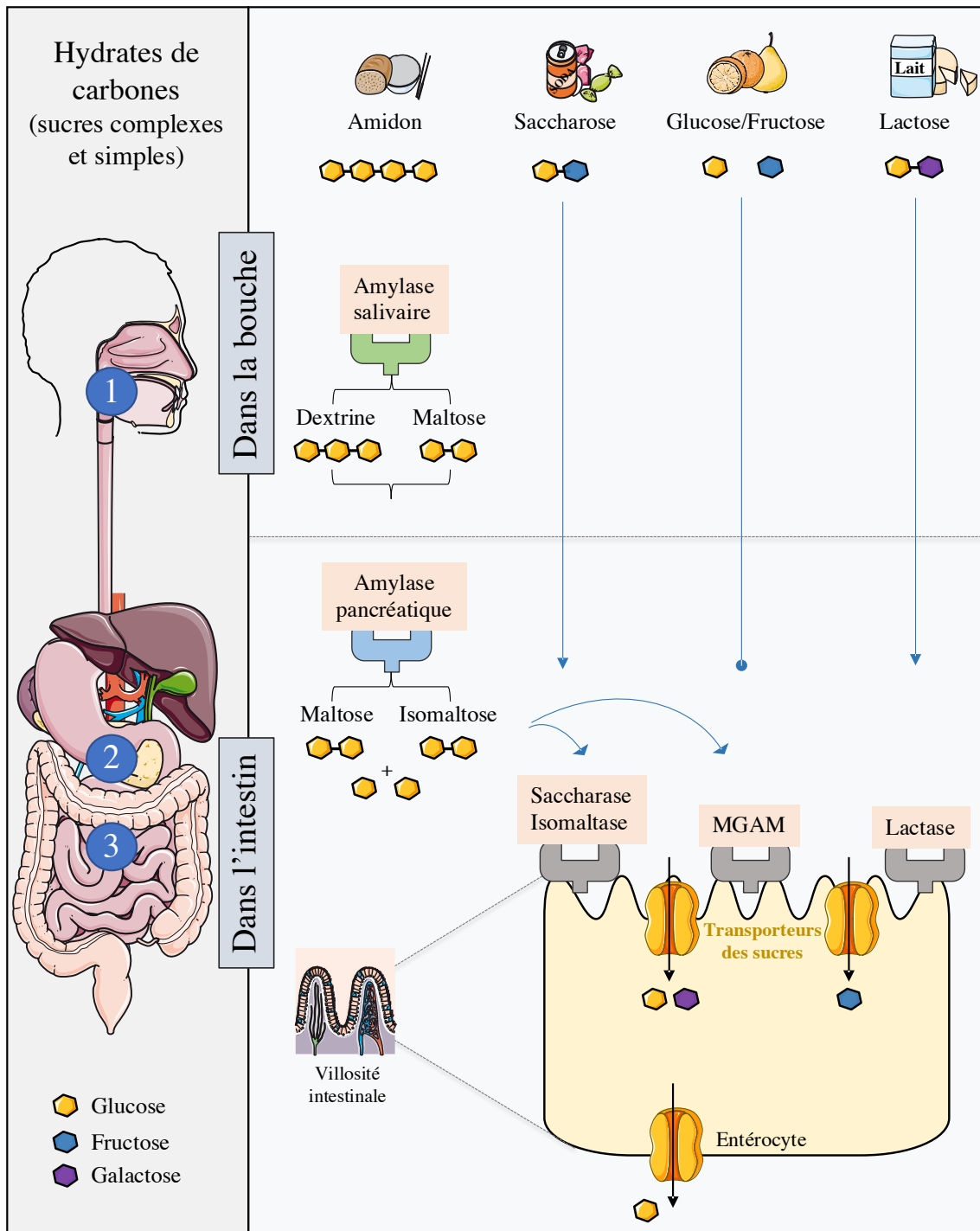


Figure 15 : Digestion et absorption des sucres

La digestion des hydrates de carbones alimentaires s'effectue en plusieurs étapes grâce à l'intervention d'**enzymes hydrolytiques**. Une fois ingérés, les hydrates de carbones subissent un début de digestion par les enzymes salivaires. Leur digestion se poursuit par l'activité des **amylases pancréatiques** puis par les **disaccharidases** de la bordure en brosse. Les sucres, ainsi transformés en nutriments, sont capables d'être absorbés par les transporteurs des monosaccharides.

Maltase Gluco-Amylase (MGAM).

2. Les enzymes impliquées dans la digestion des hydrates de carbone

Les principaux glucides alimentaires sont le glucose, le fructose et le saccharose. Pour être absorbés, les hydrates de carbone alimentaires doivent être hydrolysés sous forme de monosaccharides. L'hydrolyse est rendue possible par deux types d'enzymes : les **amylases** sécrétées par les glandes salivaires et le pancréas exocrine, et les **disaccharidases** présentes dans la muqueuse intestinale. Tandis que les amylases salivaires et pancréatiques agissent sur les glucides à chaîne longue tel que l'amidon, les disaccharidases intestinales agissent sur les chaînes plus courtes formées par la digestion de l'amidon, ou directement sur les disaccharides ingérés (**Figure 15**).

a. Les amylases salivaires et pancréatiques

Les amylases salivaires et pancréatiques sont respectivement codées par les gènes *AMY1* et *AMY2* et assurent l'hydrolyse des liaisons α -(1,4) de l'amidon en maltose. L'action de l'amylase salivaire est de courte durée car, une fois dans l'estomac, celle-ci est en grande partie inactivée par le pH acide. L'amidon est donc majoritairement digéré par l'amylase pancréatique qui est libérée dans le duodénum *via* le canal pancréatique (Peyrot des Gachons & Breslin, 2016). Cependant, moins de 4% de l'amidon est ainsi hydrolysé en glucose par l'amylase pancréatique (Robayo-Torres et al., 2006), la grande majorité de l'amidon étant dégradé par les disaccharidases de l'intestin grêle. L'amidon non digéré transite vers le côlon où il est fermenté par le microbiote (Cerqueira et al., 2020).

b. Les disaccharidases intestinales

Les disaccharidases synthétisées par les entérocytes sont adressées à la membrane plasmique apicale de telle sorte que leurs sites catalytiques soient majoritairement exposés du côté de la lumière intestinale. Les disaccharidases sont classées en fonction des types de liaisons qu'elles hydrolysent (Hooton et al., 2015).

3. La classification des disaccharidases

Les disaccharidases (α -glucosidase et β -galactosidase) regroupent la saccharase isomaltase (SI), la maltase gluco-amylase (MGAM), la lactase et la tréhalase (**Tableau 2**).

	Enzymes	Noms communs	Liaisons hydrolysées	Substrats	Produits
Enzyme extracellulaire	Glucoamylase	• α -glucosidase	• α (1 \rightarrow 4)	• Maltose • Maltotriose • Malto-oligosaccharide	• Glucose • Malto-oligosaccharide
	Saccharase	• α -glucosidase chez les primates • β -fructosidase chez la levure	• α (1 \rightarrow 4) • β (1 \rightarrow 4)	• Saccharose • Isomaltose • Maltose • Maltotriose	• Glucose • Fructose • Malto-oligosaccharide
Enzymes de la muqueuse intestinale	Isomaltase	• α -glucosidase	• α (1 \rightarrow 6) de l'amylopectine • α (1 \rightarrow 4) du maltose	• Maltose • Isomaltose	• Glucose • Malto-oligosaccharide
	Maltase	• α -glucosidase	• α (1 \rightarrow 4) du maltose	• Maltose • Saccharose • Dextrine	• Glucose
	Lactase	• β -galactosidase	• β (1 \rightarrow 4)	• Lactose	• Glucose • Galactose
	Tréhalase	• α - et β -glucosidase	• α (1 \rightarrow 1)	• Tréhalose	• Glucose

Tableau 2 : Enzymes impliquées dans la digestion des glucides alimentaires

Informations issues de Flanagan & Forstner, 1978; Mantei et al., 1988; Nichols et al., 1998; Sjoström et al., 1980; Skovbjerg et al., 1981; Viigand et al., 2016; Woodward & Wiseman, 1982

La digestion des sucres complexes est assurée par diverses réactions reposant sur l'activité d'**enzymes sécrétées** (glucoamylases) et **ancrées** dans la muqueuse intestinale (saccharase, isomaltase, lactase, maltase, tréhalase). Chacune de ces enzymes catalyse l'hydrolyse d'un type de liaison osidique issu de substrats spécifiques, libérant ainsi un ou plusieurs monosaccharides (glucose, fructose, galactose).

La **saccharase isomaltase (SI)** et la **maltase gluco-amylase (MGAM)** assurent la digestion du saccharose et des oligosaccharides générés par la dégradation de l'amidon. La SI est formée de la saccharase (EC 3.2.1.48) et de l'isomaltase (EC 3.2.1.10) tandis que la MGAM est formée de la maltase (EC 3.2.1.20) et de la glucoamylase (EC 3.2.1.3). Les produits issus de l'hydrolyse des hydrates de carbone par les disaccharidases sont des monosaccharides, le glucose et le fructose (Lee et al., 2016). Elles présentent une homologie de séquence protéique d'environ 59%, suggérant que les gènes codant ces enzymes aient évolué par duplication d'un même gène ancestral (Nichols et al., 2003; Pontremoli et al., 2015). De plus, chez l'Homme, l'activité de la maltase est assurée à hauteur de 80% par le complexe SI alors que le complexe MGAM n'y contribue qu'à 20% (Robayo-Torres et al., 2006).

La SI représente 10% des protéines membranaires de la bordure en brosse des entérocytes et possède un domaine cytosolique, un domaine transmembranaire (TMD), un lieu O-glycosylé (O-linker) et deux sous-unités catalytiques homologues : l'isomaltase (NtSI) et la saccharase (CtSI) qui permettent l'hydrolyse du saccharose et du maltose. En plus de cliver les liaisons α (1 \rightarrow 4), le domaine N-terminal (NtSI) clive les liaisons α (1 \rightarrow 6) de l'amylopectine, tandis que le domaine C-terminal (CtSI) est capable de cliver les liaisons α (1 \rightarrow 2) du saccharose (**Figure 16**) (Galand, 1989; Hooton et al., 2015; Lee et al., 2016).

La MGAM représente 2% des protéines membranaires de la bordure en brosse des entérocytes et est composée d'un domaine cytosolique, d'un domaine transmembranaire (TMD), d'un lieu O-glycosylé (O-linker) et de deux sites catalytiques homologues : les domaines amino- et carboxy-terminaux (NtMGAM et CtMGAM) qui assurent l'hydrolyse des liaisons glycosidiques α (1 \rightarrow 4) à partir de maltose ou de maltotriose, générant de l' α -D-glucose (**Figure 16**). Le domaine N-terminal a une meilleure spécificité pour la catalyse du maltose tandis que le domaine C-terminal assure l'hydrolyse des polymères de glucose (Galand, 1989; Lee et al., 2016).

La lactase (β -galactosidase) (EC 3.2.1.108), aussi appelée lactase-phlorizin hydrolase (LPH), est une protéine formée de 4 sous-unités identiques contenant 4 sites catalytiques. Elle hydrolyse la liaison α (1 \rightarrow 4) du lactose et libère ainsi du glucose et du galactose (**Figure 16**) (Juers et al., 2000; Norén & Sjöström, 2001).

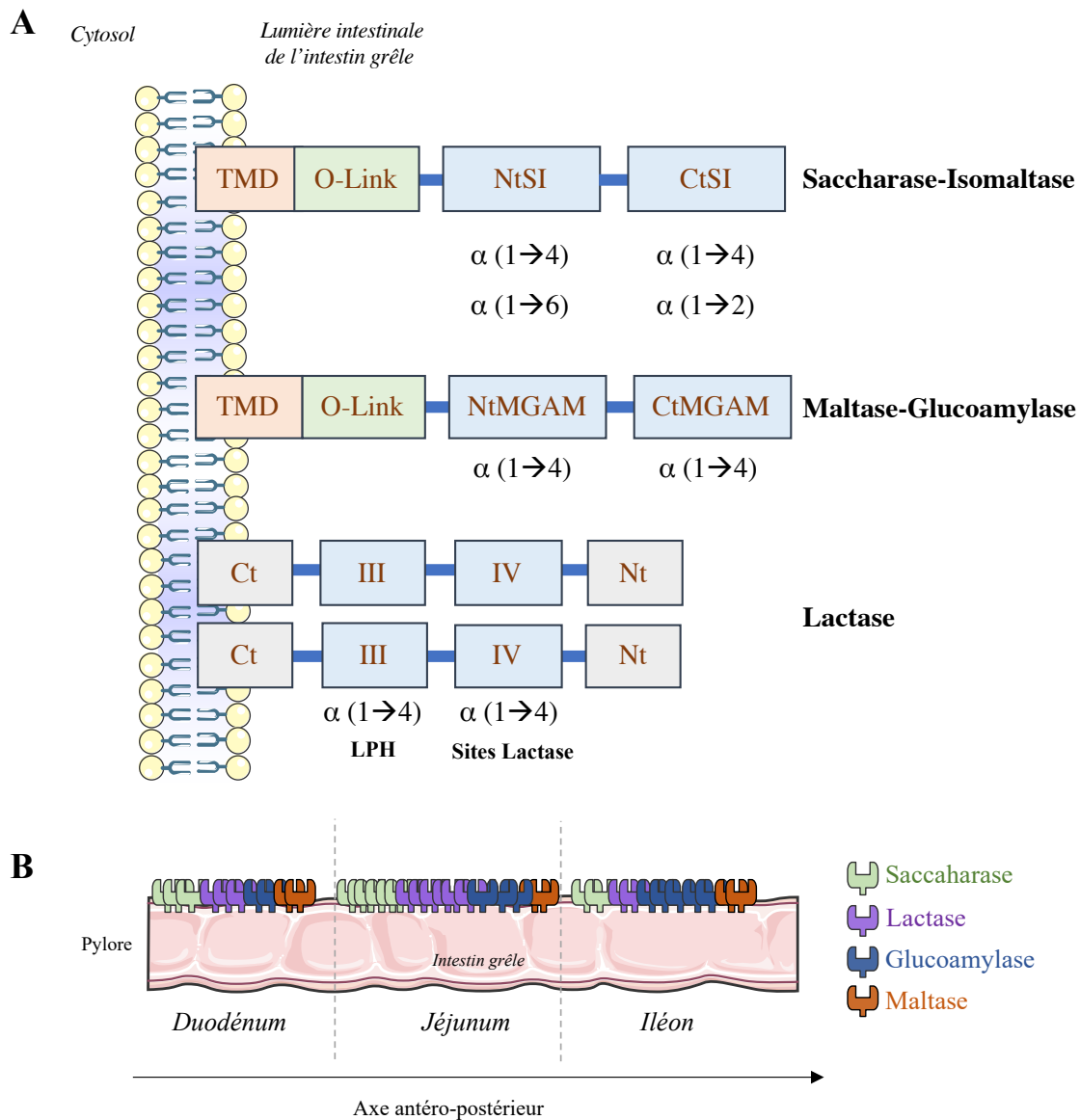


Figure 16 : Structure protéique des disaccharidases et représentation schématique du profil de leur distribution intestinale chez l'Homme

Informations principales issues de Nichols et al., 1998; Quezada-Calvillo et al., 2008; Rodriguez et al., 1984; Triadou et al., 1983

- A) La saccharase-isomaltase (SI) se compose de deux sous-unités : la saccharase du côté C-terminal (**CtSi**) et l'isomaltase du côté N-terminal (**NtSI**). Les sous-unités formant la Maltase-Glucoamylase (MGAM) sont la maltase (**NtMGAM**) et la Glucoamylase (**CtMGAM**) situées du côté N-terminal et C-terminal respectivement. La SI et la MGAM sont ancrées dans la membrane plasmique apicale des entérocytes grâce à leur domaine transmembranaire (**TMD**) hydrophobe et possèdent un lieu O-glycosylé (**O-linker**) situé près du segment N-terminal. Chaque enzyme assure le clivage spécifique d'un type de liaison, comme indiqué. La lactase est composée de deux polypeptides dont les **domaines III et IV** catalysent l'hydrolyse de la **phlorizine** et du **lactose** respectivement. LPH : Phloridzin-hydrolase site.
- B) Représentation schématique des niveaux d'activités des disaccharidases intestinales (saccharase, lactase, glucoamylase, maltase) le long de l'axe antéro-postérieur de l'intestin grêle depuis le pylore (orifice duodénal de l'estomac) jusqu'à la fin de l'iléon.

La tréhalase (α -glucosidase) (EC 3.2.1.28) ne représentent que 0,1% des protéines membranaires de la bordure en brosse des entérocytes et hydrolyse le tréhalose en deux molécules de glucose liées par une liaison α (1 \rightarrow 1) (Galand, 1989). Cette faible expression est corrélée à la part très minoritaire de tréhalose dans notre alimentation celui-ci étant principalement présent dans les champignons, la bière, le vin et le miel (Richards et al., 2002).

4. La distribution intestinale des disaccharidases

Bien que la distribution des disaccharidases semble dépendre de l'espèce animale considérée, elles présentent toutes une localisation exclusive dans l'intestin grêle et sont donc absentes au niveau colique.

Chez l'Homme, l'expression et l'activité des disaccharidases sont plus importantes dans les portions centrales et distales de l'intestin grêle (Hooton et al., 2015). Ainsi, l'expression protéique et l'activité de la SI et de la lactase sont prépondérantes dans le jéjunum et moindres dans le duodénum et l'iléon. De plus, la SI est principalement exprimée dans les cellules différenciées des villosités et quasiment absente dans les cryptes (Weiser & Weiser, 1973). La MGAM a quant à elle une activité maximale dans l'intestin distal tandis que la maltase présente dans l'intestin une activité qui est constante le long de l'axe proximo-distal (Triadou et al., 1983). Enfin, les quantités d'ARNm codant la tréhalase sont plus élevées dans le duodénum et diminuent dans l'intestin distal (**Figure 16**) (Hooton et al., 2015).

Chez la souris, l'activité de la lactase est plus importante dans la partie proximale de l'intestin, celle de la maltase dans la partie distale tandis que celle de la saccharase est constante le long de l'intestin grêle (Moog et al., 1973). Ces enzymes sont exprimées dans les villosités au niveau de la membrane apicale des entérocytes (Kenny & Maroux, 1982). De façon intéressante, l'activité intestinale des trois disaccharidases (lactase, maltase et saccharase) diffère également en fonction de l'âge (**Figure 17**). Chez la souris, l'activité totale de la lactase augmente pendant la période d'allaitement où elle est maximale puis diminue suite au sevrage pour quasiment disparaître à l'âge adulte. Concernant la maltase et la saccharase, on observe l'effet inverse, à savoir que leur activité augmente progressivement à partir de la naissance pour atteindre des taux maximaux à l'âge adulte (Moog et al., 1973).

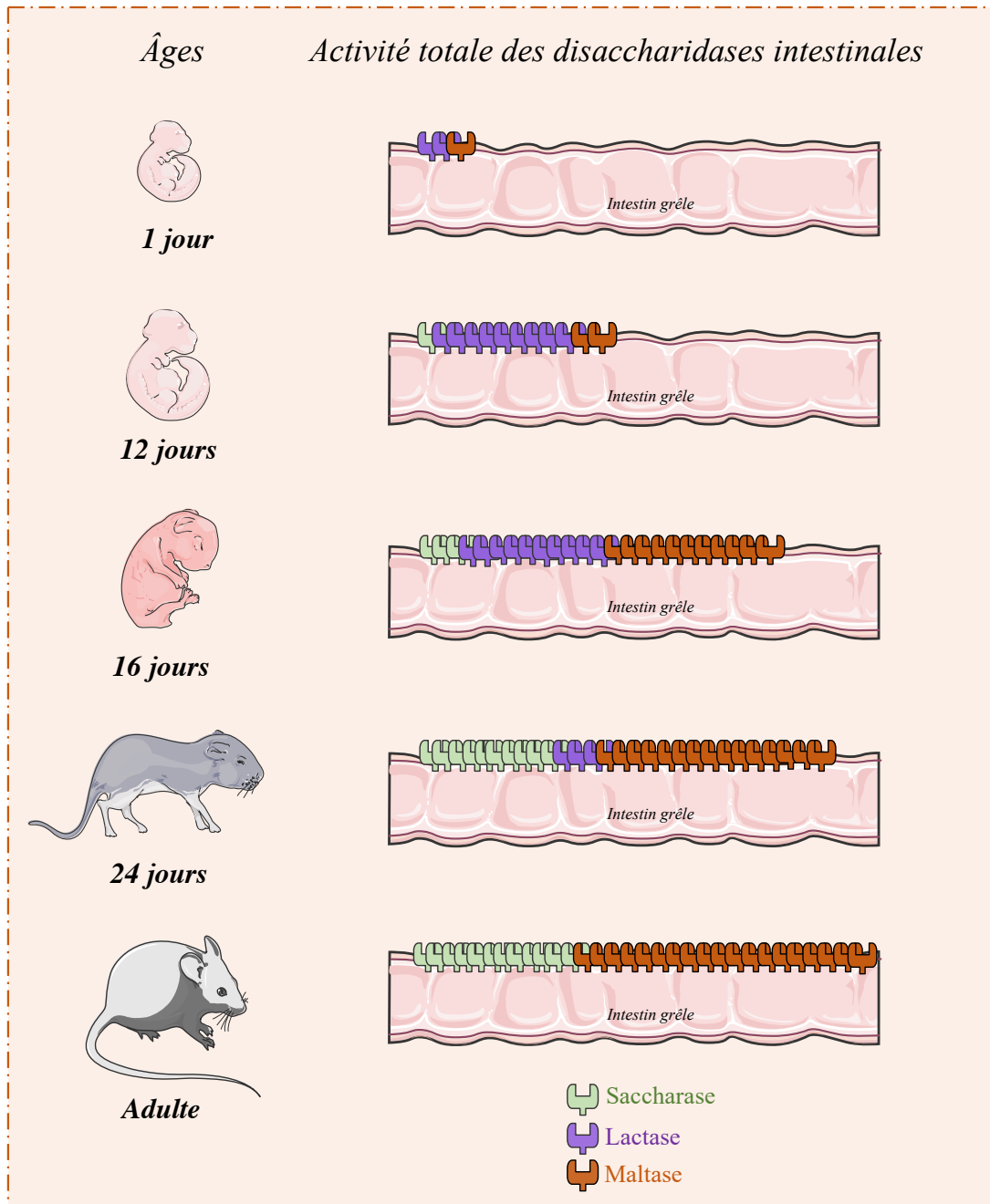


Figure 17 : Représentation schématique de la distribution de l'activité des disaccharidases intestinales en fonction de l'âge chez la souris

Informations issues de Moog et al., 1973

Jusqu'à 12 jours de vie post-natale, l'activité de la **lactase** est prédominante dans l'intestin de souris. A partir de 16 jours, l'activité enzymatique de la **maltase** devient majoritaire et ne cesse de croître jusqu'à l'âge adulte. Enfin, d'abord absente à la naissance, l'activité de la **saccharase** augmente progressivement avec l'âge.

5. La déficience congénitale en saccharase-isomaltase

a. La synthèse de la saccharase-isomaltase

La saccharase-isomaltase (SI) est une glycoprotéine membranaire de type II synthétisée dans le réticulum endoplasmique sous forme d'un précurseur, riche en résidus de mannose appelé « pro-SI » (Naim et al., 1988) qui est ensuite O-glycosylée dans l'appareil de Golgi. Après maturation, le transport vésiculaire médié par les microtubules du précurseur protéique (pro-SI) permet son ancrage par son extrémité N-terminale dans la membrane apicale de l'entérocyte (Brunner et al., 1979). La protéine mature est ensuite rapidement clivée en deux sous-unités dans la lumière intestinale par une protéase pancréatique, la trypsine, permettant ainsi de générer la saccharase et l'isomaltase (Naim et al., 1988).

b. La régulation de la saccharase-isomaltase

La régulation de l'activité de la SI peut se faire à différents niveaux de la synthèse de l'enzyme : la transcription de son gène, sa traduction et sa maturation post-traductionnelle (glycosylation), son adressage à la bordure en brosse de l'entérocyte ou encore son hydrolyse par les enzymes pancréatiques.

o Régulation transcriptionnelle

La transcription du gène de la SI implique différents éléments de régulation situés au niveau proximal et distal de son promoteur (Wu et al., 1992). Trois séquences **saccharase-isomaltase footprint (SF1, SF2, SF3)** de liaison à des protéines nucléaires à homéodomaines assurent ainsi l'activation transcriptionnelle du gène (Traber et al., 1992). HNF-1 α et HNF-1 β stimule notamment sa transcription en se fixant aux éléments de réponse SF1 et SF2 (positions -370 et +30 du promoteur) (Gu et al., 2004; Traber & Silberg, 1996). Cependant, seul HNF-1 α contribue à la régulation de l'expression de la SI en réponse au glucose (Gu et al., 2007). L'expression de la SI est par ailleurs contrôlée par les glucocorticoïdes, en particulier au moment de la transition allaitement-sevrage. En effet, cette période du développement post-natal se caractérise par une modification des fonctions intestinales associée à une augmentation importante de l'expression de la SI (Gericke et al., 2016; Traber, 1998). Même si cette augmentation a été attribuée à l'action des glucocorticoïdes, ces travaux n'ont pas permis pas de conclure à un effet direct du récepteur nucléaire aux glucocorticoïdes (GR) sur le promoteur du gène codant la SI.

- **Régulation post-traductionnelle**

La glycosylation de la SI est une étape cruciale pour l'acquisition d'une activité enzymatique optimale et pour son adressage correct au niveau de la membrane apicale de l'entérocyte (Gericke et al., 2016). L'hydrolyse de la protéine est essentiellement assurée par la trypsine pancréatique mais d'autres enzymes pancréatiques telles que l'élastase ou la chymotrypsine influenceraient également son clivage et joueraient donc un rôle dans sa demi-vie (Shapiro et al., 1991).

- **Régulation nutritionnelle et hormonale**

L'expression et l'activité de la SI peut être influencée par l'alimentation, comme illustré par son augmentation au cours d'un régime riche en glucides chez la souris (Ferraris et al., 1992; Yasutake et al., 1995). De plus, des travaux chez le rat ont mis en évidence qu'un apport de fructose par le régime alimentaire ou par son administration directe dans la lumière jéjunale induisait l'expression du gène codant la SI (Kishi, Tanaka, et al., 1999). De façon intéressante, l'expression et l'activité de la SI sont diminuées par l'insuline dans l'épithélium intestinal de rats (Buts et al., 1998; Takenoshita et al., 1998) et l'insulinorésistance s'accompagne chez le rat d'une augmentation de l'expression et l'activité de la SI (T Adachi, 1999; Hoffman & Chang, 1992) contribuant ainsi à l'hyperglycémie postprandiale observée chez les diabétiques de type 2 (Adachi et al., 2003). Un mécanisme de régulation indirecte de la SI par l'activation de la voie de l'insuline impliquant la voie des MAP Kinases a été suggérée (Liu et al., 2011).

c. La déficience congénitale en saccharase-isomaltase

La **déficience congénitale en saccharase-isomaltase** est un trouble génétique caractérisé par l'incapacité à métaboliser le saccharose et l'amidon. Cette déficience apparaît au moment de la diversification alimentaire lors du passage du lait maternel contenant du lactose, à une alimentation riche en fruits contenant du saccharose et à des préparations à base de céréales enrichies en amidon. L'accumulation de ces hydrates de carbone dans la lumière intestinale et leur malabsorption entraînent des manifestations cliniques caractérisées par une diarrhée osmotique, des gaz, une distension et des douleurs abdominales, s'accompagnant parfois de vomissements.

In fine, ces symptômes peuvent conduire à une déshydratation et à une malnutrition (Gericke et al., 2016). La prévalence de la maladie est variable selon la population. En Europe, elle a été estimée à 1 personne sur 5000 (Puertolas & Fifi, 2018). Le diagnostic est établi par le biais de différentes approches : des tests respiratoires au saccharose (« breath test ») qui mesurent la quantité d'hydrogène émise après l'ingestion d'une charge orale de saccharose, des analyses génétiques et des dosages de l'activité de la saccharase et l'isomaltase à partir de biopsies intestinales (Dahlqvist & Brun, 1962). Les traitements reposent sur un changement de régime alimentaire exempt de saccharose et/ou d'amidon et, par l'administration d'un substitut enzymatique pour compenser la déficience en enzyme (Sucraid®) (Belmont et al., 2002).

L'analyse de plusieurs mutations identifiées chez les patients souffrants de cette déficience congénitale en saccharase-isomaltase (Gly1073Asp, Val577Gly, Phe1745Cys, Arg1124Stop) (Uhrich et al., 2012) a permis leur classification selon la localisation intracellulaire et la fonction des mutants de la SI. Le phénotype de type I est ainsi associé à une accumulation de la SI dans le réticulum endoplasmique, celui de type II à une accumulation dans l'appareil de Golgi, celui de type III à un transport normal de l'enzyme mais une absence d'activité enzymatique. Le phénotype de type IV est quant à lui associé à un mauvais adressage à la membrane basolatérale, celui de type V à une dégradation intracellulaire mais un transport normal assurant une activité partielle, celui de type VI à une dégradation mais une sécrétion avec une activité normale, et celui de type VII à un transport altéré (Gericke et al., 2016).

III. La détection des monosaccharides et leur signalisation dans l'intestin grêle

1. La gustation

Le goût est le sens chargé de détecter et d'identifier le contenu nutritif des aliments. La gustation assure la perception des saveurs par la langue. Celle-ci est une muqueuse dont la surface est tapissée par 3 groupes de papilles sensorielles : (i) les papilles caliciformes présentes à l'arrière de la langue, (ii) les papilles fongiformes situées en avant et (iii) les papilles foliées dans la partie postérieure latérale. Les papilles gustatives reconnaissent cinq saveurs primaires : l'acide, le salé, le sucré, l'amer et l'« umami » (Chandrashekar et al., 2006; Liman et al., 2014).

2. Les récepteurs gustatifs

Les récepteurs gustatifs, initialement identifiés à la surface des cellules sensorielles présentes dans la cavité orale, ont par la suite été mis en évidence dans d'autres types cellulaires (cellules β pancréatiques, CEE, cellules épithéliales tubulaires rénales, cellules musculaires lisses bronchiques) (Deshpande et al., 2010; Laffitte et al., 2014; Liang et al., 2017; Nakagawa et al., 2009).

Il existe deux grands types de détecteurs gustatifs : les récepteurs à canaux ioniques et les récepteurs métabotropiques, pour la plupart des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). Les récepteurs à canaux ioniques assurent la détection des composés acides et salés *via* deux canaux distincts, polycystin 2 like 1 (PKD2L1) et epithelial sodium channels (ENaC) respectivement. Les récepteurs métabotropiques permettent quant à eux de détecter les goûts sucrés, « umami » et amers. Dans cette partie, nous nous intéressons essentiellement à la réponse aux hydrates de carbone et donc nous ne détaillerons que le récepteur du goût sucré.

Les saveurs sucrées sont perçues *via* les **T1R** (taste 1 receptor family), des hétérodimères de RCPG composés de deux sous-unités **T1R2** et **T1R3** (heterodimer of taste 1 receptor family members 2 and 3) (Inge Deipoortere, 2014; Nelson et al., 2001; Xu et al., 2004). Ces RCPG reconnaissent les molécules sucrées organiques tels que le saccharose, le glucose, le fructose mais aussi les édulcorants synthétiques tels que l'aspartame, le cyclamate, la saccharine ou l'acésulfame K. Certains acides aminés comme la D-phénylalanine et la D-sérine sont considérés comme des composants sucrés. De même, plusieurs protéines végétales comme la monelline et la thaumatine ont un goût sucré (Chandrashekar et al., 2006; Zhao et al., 2003).

3. La transduction gustative *via* les récepteurs couplés aux protéines G

Le récepteur du goût sucré est formé de l'association de deux sous unités T1R2 et T1R3, chacune composée de deux lobes extracellulaires (LB1 et LB2 ; ligand binding 1/2) assurant la liaison aux molécules sucrées, et de sept domaines transmembranaires hydrophobes (Nuemket et al., 2017). Le récepteur T1R2/T1R3 est associé à la protéines $G_{\alpha q}$ hétérotrimérique située sur la face interne de la membrane plasmique et formée des sous-unités α -gustducine, β et γ (Treesukosol et al., 2011).

La liaison spécifique du récepteur T1R2/T1R3 à leur ligand entraîne la fermeture de la fente entre les deux sous domaines LB1 et LB2, conduisant à un changement conformationnel et à l'activation consécutive de la protéine $G_{\alpha q}$, dont l'interaction avec la phospholipase C $\beta 2$ (**PLC $\beta 2$**) permet l'hydrolyse du phosphatidyl inositol bis-phosphate (PIP₂) en inositol-3-phosphate (IP₃) et diacylglycérol (DAG) (Nuemket et al., 2017). La fixation de l'IP₃ à des récepteurs situés au niveau du réticulum endoplasmique favorise l'ouverture locale des canaux calciques **IP₃R3**, entraînant ainsi un flux de calcium vers le cytosol. L'augmentation des concentrations de calcium intracellulaire conduit à l'ouverture des canaux **TRPM5** calcium dépendants (transient receptor potential cation channel subfamily M member 5), entraînant une dépolarisation membranaire et l'activation des canaux sodiques voltages dépendants. Consécutivement, la production d'un potentiel d'action permettant la libération d'ATP *via* les canaux **CALMH1** (calcium homeostasis modulator 1), conduit à la libération de vésicules contenant des neurotransmetteurs et/ou des peptides (**Figure 18**) (Calvo & Egan, 2015; Kaunitz & Berg, 2016; Lee & Owyang, 2017; Lee & Cohen, 2015; Taruno et al., 2013).

À titre d'exemple, plusieurs édulcorants artificiels induisent ainsi la libération de GLP-1 : le sucralose chez l'Homme sain (Temizkan et al., 2015) et l'aspartame et l'acésulfame K dans la lignée murine entéroendocrine GLUTag (Mehat & Corpe, 2018). Tandis que la perfusion d'acésulfame K dans l'intestin proximal de rat isolé n'induit que la sécrétion de GLP-1, l'administration vasculaire de sucralose ou de stéviolside stimule la sécrétion de GLP-1 et de GIP (Saltiel et al., 2017).

4. Les rôles des récepteurs gustatifs dans l'intestin

Récemment, l'expression du récepteur T1R2/T1R3 et de l' α -gustducine a pu être mise en évidence dans différents organes tels que le tractus gastrointestinal (CEE en particulier), le pancréas (cellules β), le rein, le muscle squelettique et le cerveau, suggérant des rôles variés en fonction de leur site d'expression (Deshpande et al., 2010; Kojima & Nakagawa, 2011; Liang et al., 2017). Dans l'intestin, la majorité du récepteur du goût sucré est exprimé dans les CEE, et notamment les cellules L (Laffitte et al., 2014). Des études ont ainsi démontré que le glucose induit la sécrétion du GLP-1 par une voie de signalisation couplée aux RCPGs,

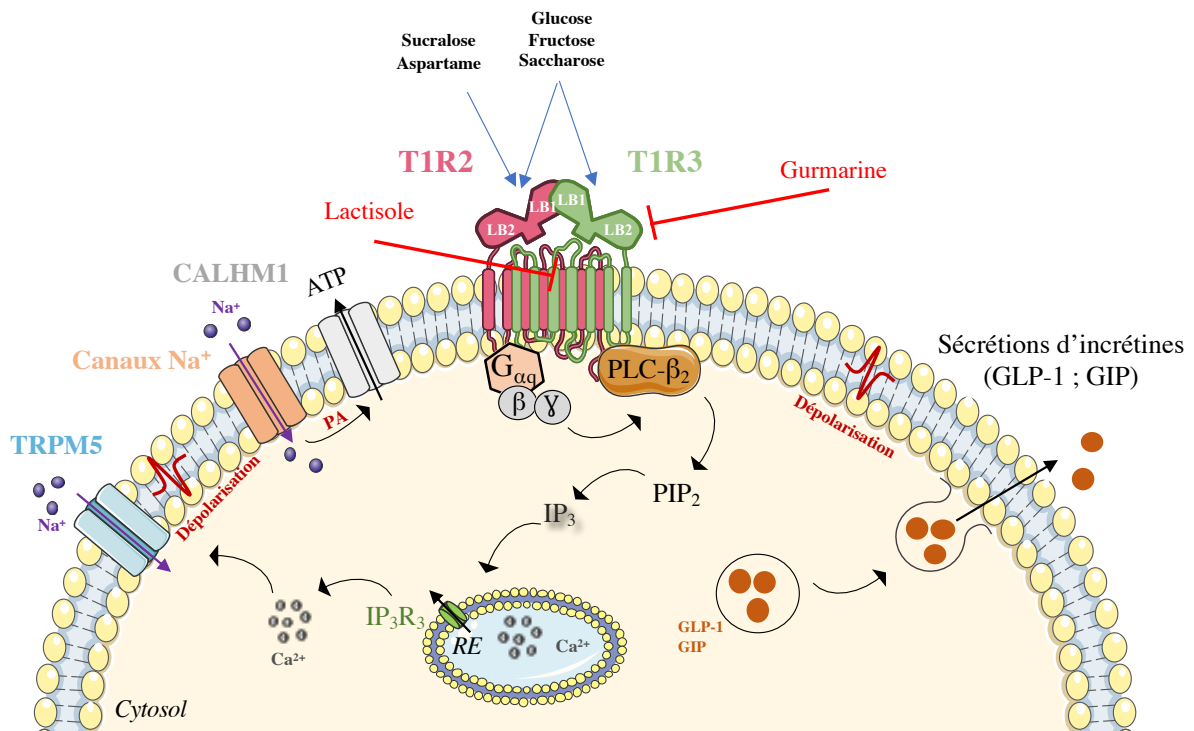


Figure 18 : Voie de signalisation du récepteur du goût sucré dans la sécrétion d'incrétines par les cellules L et K entéroendocrines

Informations principales issues de Calvo & Egan, 2015

Les **récepteurs T1R2 et T1R3**, sont des récepteurs couplés aux protéines G composés de 7 hélices transmembranaires et d'un large domaine extracellulaire favorisant la réponse à une grande variété de composés. En effet, ils possèdent des sites de liaison pour les molécules sucrées dites naturelles (glucose, fructose, saccharose) ainsi que pour certains édulcorants (sucralose et aspartame (uniquement chez l'Homme) et inhibiteurs (lactisole et gurmarine). Le **lactisole** agit au niveau du domaine transmembranaire chez l'Homme tandis que la **gurmarine** serait un ligand direct du récepteur T1R3 en se liant à sa partie extracellulaire chez les rongeurs.

Lors de la liaison d'un ligand aux récepteurs, une cascade de signalisation est initiée par la dissociation des sous unités β et γ de la protéine **Gustducine** $G_{\alpha-gus}$, conduisant à l'activation de la **PLC β 2** (Phospholipase β 2) qui catalyse la formation d'**IP $_3$** (Inositol-3-phosphate) à partir de phospholipides membranaires de type **PIP $_2$** (Phosphatidyl Inositol bis-Phosphate). L'IP $_3$ permet alors le relargage de Ca^{2+} dans le cytosol via les canaux **IP $_3$ R $_3$** du RE, entraînant l'ouverture des canaux dépendant du Ca^{2+} intracellulaire **TRPM5** (Transient Receptor Potential cation channel subfamily M member 5), à l'origine d'une dépolarisation membranaire et la libération consécutive d'ATP via les canaux **CALHM1** (Calcium Homeostasis Modulator 1). Par ailleurs, dans les cellules L et K intestinales, l'augmentation du Ca^{2+} intracellulaires stimule l'exocytose des vésicules sécrétoires contenant les hormones incrétines **GLP-1** (Glucagon-like Peptide-1) et **GIP** (Gastric Inhibitory Polypeptide).

Adénosine Triphosphate (ATP) ; Calcium (Ca^{2+}) ; sous-unités α (α -gustducine), β et γ des protéines G (G_{α} et $G_{\beta\gamma}$) ; Sodium (Na^{2+}) ; Potentiel d'Action (PA) ; Ligand Binding $\frac{1}{2}$ (LB1/2) ; Réticulum Endoplasmique (RE).

de manière comparable à celle observée dans les cellules gustatives de la langue (Jang et al., 2007). Ainsi, les souris déficientes pour le récepteur T1R3 ou l' α -gustducine présentent un défaut de sécrétion du GLP-1 en réponse au glucose luminal, comme illustré par l'absence de pic de sécrétion de GLP-1 dix minutes après une infusion intraduodénale de glucose, comparativement à des souris sauvages (Kokrashvili et al., 2009). De même, un défaut de sécrétion de GLP-1 est observé à partir de fragments duodénaux isolés et issus de souris déficientes pour l' α -gustducine (Jang et al., 2007). *In vitro*, dans la lignée murine entéroendocrine de type L (GLUTag), le sucralose provoque une libération accrue de GLP-1 et de GIP tandis que l'ajout dans le milieu de culture de gurmarine, un inhibiteur du récepteur T1R2/T1R3 chez les rongeurs, bloque cette sécrétion (Margolskee et al., 2007). Enfin, dans une lignée humaine entéroendocrine de type L (NCI-H716), le lactisole, un inhibiteur du récepteur T1R3 chez l'Homme, empêche la libération de GLP-1 stimulée par le sucralose (Jang et al., 2007).

Outre leur action incrétino-sécrétagogue, l'activation du récepteur T1R3, aussi exprimé dans les entérocytes, par le glucose et les édulcorants artificiels présents dans la lumière intestinale favorise l'absorption intestinale des hydrates de carbone. Chez la souris, la déficience pour T1R3 ou pour l' α -gustducine empêche en effet l'augmentation de l'expression du transporteur SGLT-1 induite par le glucose (Margolskee et al., 2007). L'inhibition pharmacologique des T1R3 par le lactisole dans la lignée cellulaire Caco-2/TC7 exposée à des glucides alimentaires pendant 2 jours, bloque l'augmentation de l'expression des gènes codant le transporteur du glucose SGLT-1 et du fructose GLUT-5 (Le Gall et al., 2007). Chez le rat, la perfusion intestinale *in vivo* de glucose, d'édulcorants artificiels avec ou sans phlorétine, un inhibiteur des transporteurs GLUTs, a permis de rendre compte que l'activation de la voie de signalisation des T1R (T1R2, Gt-transducin, PLC β 2) augmente l'absorption du glucose *via* GLUT-2 (Mace et al., 2007).

En conclusion, le récepteur intestinal du goût sucré participe au maintien de l'homéostasie glucidique en régulant à la fois la sécrétion des hormones incrétines et l'absorption des hydrates de carbone luminaux.

IV. L'absorption et le devenir des monosaccharides dans l'intestin grêle

1. La classification des transporteurs des monosaccharides dans l'épithélium intestinal

Après digestion des hydrates de carbone, l'absorption intestinale des monosaccharides nécessite des protéines de transport spécifiques, la membrane plasmique des cellules épithéliales étant imperméable aux molécules polaires telles que le glucose et le fructose. On distingue ainsi deux classes de transporteurs des monosaccharides appartenant d'une part à la famille des protéines transporteuses de soluté (SLC) et d'autre part à celle des protéines de transport indépendant du sodium (SLC2). Les caractéristiques de chacun de ces transporteurs sont détaillées dans le **Tableau 3** (Zhao & Keating, 2007).

Parmi les 12 transporteurs **SGLTs (sodium-glucose transporter)** (Wright, 2013), SGLT-1 est le plus représenté dans l'intestin grêle, son expression étant abondante dans le jéjunum, et plus particulièrement dans la bordure en brosse des entérocytes (Wright et al., 2011), ainsi que dans les CEE (Balen et al., 2008). Codé par le gène *slc5a1*, SGLT-1 est un co-transporteur actif, de faible capacité et de forte affinité pour le glucose ($K_m \approx 0,3$ mM). Il permet le passage d'une molécule de glucose ou de galactose simultanément à deux molécules de sodium (Na^+) au niveau du pôle apical des cellules épithéliales intestinales. Le transport des hydrates de carbone par SGLT-1 contre leur gradient de concentration est assuré grâce à la sortie du Na^+ *via* la pompe échangeuse Na^+/K^+ ATPase située au niveau du pôle basolatéral.

Les transporteurs **GLUTs (glucose transporter)** constituent une superfamille de protéines membranaires assurant le transport des hexoses par diffusion facilitée, des cellules épithéliales vers le compartiment sanguin et inversement. Chez l'Homme, 14 isoformes sont classifiées en 3 sous familles (Classe 1 : GLUTs 1 à 4, et 14 ; Classe 2 : GLUTs 5,7,9 et 11 ; Classe 3 : GLUTs 6,8,10,12 et HMIT (H^+ -myo-inositol transporter)) selon leurs similarités de séquences et leurs caractéristiques fonctionnelles (Scheepers et al., 2004). Ces différentes isoformes présentent en effet des spécificités de substrats, des propriétés cinétiques différentes et des distributions tissulaires spécifiques afin d'assurer des réponses adaptées dans chaque tissu (**Tableau 3**) (Mueckler & Thorens, 2013). Dans les cellules épithéliales intestinales sont exprimés les transporteurs GLUT-2, GLUT-5, GLUT-7, GLUT-9 et GLUT-12,

Nomenclature	Expression tissulaire	Expression cellules L	Km	Substrats prédominant
SGLT-1	Intestin , Rein	USI + LSI ++ COL +	≈ 0,3 mM (Glucose)	Glucose, Galactose
SGLT-2	Rein	ND	≈ 2 mM (Glucose)	Glucose, Galactose
GLUT-1	Cerveau, Sang, Pancréas, Muscle	USI ++ LSI ++ COL ++	≈ 2-3 mM (Glucose)	Glucose, Galactose, Mannose, Glucosamine
GLUT-2	Intestin , Foie, Cerveau, Pancréas, Rein	USI ++ LSI +++ COL +++	≈ 17 mM (Glucose) ≈ 66 mM (Fructose)	Glucose, Galactose, Mannose, Fructose, Glucosamine
GLUT-3	Cerveau, Testicules	USI ++ LSI +++ COL +++	≈ 2 mM (Glucose)	Glucose, Galactose, Mannose, Maltose, Xylose
GLUT-4	Tissu adipeux, Muscle, Cœur	ND	≈ 5 mM (Glucose)	Glucose, Glucosamine
GLUT-5	Intestin , Muscle, Rein, Sperm, Testicules, Tissu adipeux	USI + LSI + COL +	≈ 6-14mM (Fructose)	Fructose
GLUT-6	Cerveau, Rate, Leucocytes périphériques	ND	High	Glucose
GLUT-7	Intestin , Testicules	ND	≈ 0,3 mM	Glucose, Fructose
GLUT-8	Cerveau, Rate, Foie, Tissu adipeux, Testicules, Muscles	ND	≈ 2,4 mM	Glucose, Fructose, Galactose
GLUT-9	Rein, Foie, Poumons, Leucocytes, Intestin	ND	≈ 0,3 mM	Glucose, Fructose
GLUT-10	Cœur, Poumon, Cerveau, Foie, Muscle, Pancréas, Rein	ND	≈ 0,3 mM	Glucose, Galactose
GLUT-12	Tissus sensibles à l'insuline, Intestin	ND	≈ 4-5 mM	Glucose, Fructose, Galactose

Tableau 3 : Principaux transporteurs des monosaccharides

Informations issues de Manolescu et al., 2007 ; Mueckler et Thorens., 2013 ; Reimann et al., 2008

Ce tableau regroupe les principaux transporteurs des monosaccharides, ainsi que leur distribution tissulaire, leur expression dans les cellules L, leur affinité (**Km**) et leur spécificité de substrats. Le niveau d'expression des différents transporteurs du glucose dans les cellules L a été quantifié par RT-qPCR et normalisé par rapport à la β -actine, suite à un tri cellulaire par Fluorescence-Activated Cell Sorting (FACS) à partir d'échantillons intestinaux de souris GLU-Venus (Reimann et al. 2008). Les Km répertoriés correspondent à l'affinité de chaque transporteur pour le glucose, à l'exception de GLUT-5 pour lequel le Km est donné pour le fructose. La valeur du Km est inversement proportionnelle à l'affinité de l'enzyme pour son substrat. Les transporteurs SGLTs appartiennent à la famille des protéines transporteuses de soluté (SLC) tandis que les transporteurs GLUTs font partie de la famille des protéines de transport indépendant du sodium (SLC2).

Non déterminé (ND).

codés respectivement par les gènes *slc2a2*, *slc2a5*, *slc2a7*, *slc2a9* et *slc2a12* (Cheeseman, 2008; Manolescu et al., 2007; Mueckler & Thorens, 2013).

2. Le devenir du glucose dans l'intestin grêle

a. Le transport du glucose et sa régulation dans l'intestin

i. Les mécanismes d'absorption du glucose

L'absorption intestinale du glucose repose sur l'activité conjointe de deux transporteurs membranaires : le co-transporteur SGLT-1 exprimé au pôle apical des cellules épithéliales intestinales et, le transporteur GLUT-2 exprimé constitutivement dans la membrane basolatérale et relocalisé au pôle apical selon la concentration lumineuse de glucose (Ait-Omar et al., 2011). Grâce à sa forte capacité ($K_m \approx 17$ mM), le transporteur GLUT-2 garantit un transport non saturable du glucose vers le système sanguin (Gould et al., 1991).

Kellett et ses collègues ont décrit l'interaction potentielle de ces transporteurs lors de la consommation d'un repas riche en glucose (**Figure 19**) (Kellett, 2001; Kellett & Brot-Laroche, 2005). Selon leur modèle, avant un repas, les faibles concentrations de glucose libre dans la lumière intestinale (<5 mM) sont transportées exclusivement et activement par le transporteur SGLT-1 apical et rejoignent la circulation sanguine grâce au transporteur facilité GLUT-2 basolatéral selon un gradient de concentration. Lors d'un repas, l'accumulation progressive de glucose intraluminal (de 5–30 mM à 30–100 mM en fin de repas) ne permet plus au transporteur SGLT-1 d'assurer l'entrée complète du glucose et entraîne le recrutement et la relocalisation des réserves intracellulaires de GLUT-2 à la membrane apicale. Ainsi mobilisé, GLUT-2 devient la voie dominante pour le transport transépithélial du glucose en conditions prandiales. La translocation transitoire de GLUT2 au pôle apical des entérocytes a en effet été observée dans le jéjunum de rats adultes en réponse à une perfusion lumineuse par de fortes concentrations de glucose (jusqu'à 100mM) (Kellett & Helliwell, 2000; Kellett et al., 2008).

Dans les lignées entérocytaires Caco-2 et RIE-1, il a été établi que la régulation de la quantité de transporteurs GLUT-2 à la membrane apicale est un processus rapide et dynamique, qui implique les microtubules du cytosquelette pour le transport vésiculaire vers la membrane et qui dépend de la concentration de glucose (>10mM) (Zheng et al., 2012).

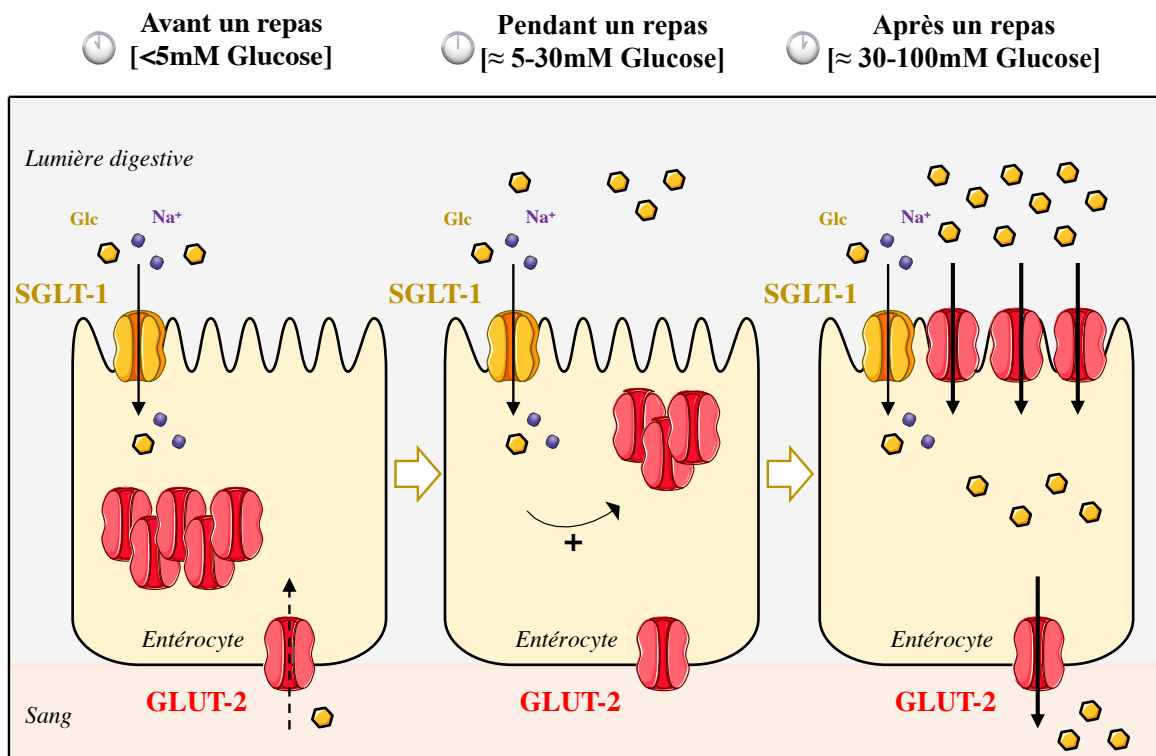


Figure 19 : Modèle de l'absorption intestinale du glucose

Informations issues de Kellett, 2001; Kellett & Brot-Laroche, 2005

En situation préprandiale, la concentration de glucose dans la lumière intestinale est inférieure à la glycémie plasmatique ($\approx 5\text{mM}$) ; le glucose est donc transporté à travers la membrane apicale des entérocytes par le co-transporteur SGLT-1, de faible capacité mais de haute affinité, permettant ainsi d'assurer le transport du glucose contre son gradient de concentration. Le transporteur facilité GLUT-2 participe quant à lui au transport du glucose entre la lumière intestinale et le compartiment sanguin selon son gradient de concentration. GLUT-2 au pôle basolatéral peut aussi participer à l'entrée du glucose dans les entérocytes depuis le sang pour maintenir les besoins énergétiques des cellules.

Lors d'un repas, la concentration luminale de glucose augmente graduellement, dépassant légèrement la glycémie ($>5\text{mM}$). Le transporteur SGLT-1 étant alors saturé, les transporteurs GLUT-2 sont transloqués à la membrane apicale.

En situation postprandiale, la concentration luminale de glucose étant très élevée ($>30\text{mM}$), le glucose est alors absorbé par les transporteurs GLUT-2 apicaux, grâce à leur forte capacité d'absorption. En état d'insulinorésistance, chez les patients obèses diabétiques, les entérocytes sur-expriment continuellement GLUT-2 au pôle apical.

Glucose Transporter-2 (GLUT-2) ; Sodium Glucose Transporter-1 (SGLT-1).

Bien que des interrogations persistent quant à la contribution relative de ces transporteurs à l'absorption intestinale du glucose *in vivo*, l'utilisation de la tomographie par émission de positons a permis de montrer que (i) la vitesse de la vidange gastrique limitait l'absorption intestinale du glucose, (ii) SGLT-1 était primordial dans l'absorption rapide du glucose tandis que (iii) GLUT-2 avait un rôle mineur dans l'absorption totale du glucose pendant la durée d'un OGTT (Sala-Rabanal et al., 2018). Ainsi, GLUT-2 pourrait contribuer majoritairement au transport intestinal du glucose dans le cas d'une insulino-résistance ou d'une alimentation chronique enrichie en sucres (Ait-Omar et al., 2011).

ii. La régulation lors de la transition allaitement-sevrage

L'expression des transporteurs intestinaux des monosaccharides au cours de la transition allaitement-sevrage varie selon les espèces et le type de régime alimentaire. Lors du développement postnatal, le passage progressif du lait maternel à d'autres types d'aliments (riche en hydrates de carbone) s'accompagne d'un changement adaptatif des propriétés de la bordure en brosse (maturation des villosités, polarisation des entérocytes, modification de la surface de la muqueuse, changement de la composition des phospholipides et de la fluidité de la membrane plasmique), des activités enzymatiques et des capacités de transport des entérocytes (densités, affinités, types de transporteurs) (Baba et al., 2005; Pácha, 2000; Schwarz et al., 1984) en parallèle de profonds changements hormonaux (hormone de croissance, hormones thyroïdiennes, hormones gonadotropes, glucocorticoïdes) (Bell, 2018; Toriz et al., 2019).

Chez les rats nouveau-nés, l'expression jéjunale du transporteur SGLT-1 suit un rythme circadien, les niveaux protéiques de SGLT-1 étant augmentés pendant la période d'allaitement (0-14 jours) durant la nuit et en début de journée. Chez les rats sevrés (21 à 28 jours), le passage à une alimentation solide et riche en hydrates de carbone s'accompagne d'une forte expression de SGLT-1 et donc d'une capacité accrue d'absorption du glucose pendant toute la phase diurne, tandis que chez l'adulte (90 jours), l'expression de SGLT-1 est maximale en fin de journée et lors de phase nocturne (Bastón et al., 2019).

De plus, lors de la transition allaitement-sevrage, le transporteur du glucose GLUT-2 est localisé exclusivement dans la membrane basolatérale des entérocytes mais, de manière intéressante, l'expression apicale de GLUT-2 augmente dès le sevrage chez le rat, de façon concomitante à la formation des villosités, et au changement nutritionnel, suggérant une

adaptabilité intestinale (Matsumoto et al., 1993). Pour finir, le transporteur du glucose GLUT-1 est quant à lui fortement exprimé dans l'intestin 10 jours après la naissance et la transition allaitement-sevrage mais s'accompagne d'une diminution progressive de son expression, celle-ci n'étant plus détectable à l'âge adulte (Matsumoto et al., 1993). L'ensemble de ces données suggère donc un rôle spécifique des transporteurs intestinaux des monosaccharides au cours de la croissance.

iii. La régulation par les hydrates de carbonnes

De façon intéressante, l'exposition luminale à des hydrates de carbone augmente les quantités intestinales d'ARNm codant pour SGLT-1 et GLUT-2, comme ceci a été démontré à partir de cultures organotypiques de biopsies intestinales humaines exposées à du glucose (Dyer et al., 1997). Une étude démontre dans les cellules Caco-2/TC7 polarisées, que l'exposition du glucose ou du fructose aux deux pôles de la cellule (luminal et basolatéral) cultivées sur un support poreux uniquement, stimule l'activité du promoteur de GLUT-2 (Le Gall et al., 2007). De plus, un régime enrichi (55%) en glucose, galactose, mannose, xylose ou fructose augmente les quantités d'ARNm codant ces deux transporteurs dans l'intestin grêle de rat (Miyamoto et al., 1993). Bien qu'ils transportent le fructose, l'expression des transporteurs SGLT-1 et GLUT-2 n'est pas modifiée chez des souris soumises à un régime riche en fructose (65%) (Gouyon et al., 2003). De même, deux publications récentes ne montrent aucune modification de l'expression de GLUT-2 et de SGLT-1 chez des souris traitées avec 60% de fructose administré pendant 3 jours ou 36h et 20% de fructose pendant 4h (Kim et al., 2017; Oh et al., 2018), suggérant que ces deux transporteurs ne sont pas régulés par le fructose chez la souris.

iv. La régulation transcriptionnelle

Dans les lignées humaine Caco-2 et murine entéroendocrine STC-1, la liaison du facteur de transcription HNF-1 sur le promoteur (en position : -235 à +22 chez l'Homme) du gène *slc5a1* codant le transporteur SGLT-1 contribue à son activation transcriptionnelle par le glucose (Martín et al., 2000; Vayro et al., 2001). Dans les lignées de hamster HIT-T15 et humaine Hep G2, le promoteur du gène *slc2a2* codant le transporteur GLUT-2 contient des sites de liaison (position : +87 à +132) pour les facteurs de transcription HNF-1 et HNF-3, dont la fixation avec le co-activateur transcriptionnel p300 (Ban et al., 2002) conduit à la transcription de *slc2a2* en réponse au glucose (Cha et al., 2000). La régulation positive de l'expression du gène *slc2a2* par HNF-1 (position : -1000 à +100) a par ailleurs été démontrée dans la lignée intestinale humaine Caco-2 (Lau et al., 2018; Yang et al., 2016). Dans des

hépatocytes primaires murins et dans une lignée cellulaire hépatomateuse humaine (PLC/PRF/5), il a également été établi qu'en réponse au glucose et/ou insuline, le facteur de transcription SREBP-1c se lie à la région promotrice du gène *slc2a2* pour induire sa transcription (Im et al., 2005).

v. *La régulation par les kinases*

Des études réalisées dans des oocytes de *Xenopus laevis* exprimant des clones du transporteur SGLT-1 issus de lapin, de rat ou humain ont mis en évidence que les protéines kinases A (PKA) et C (PKC) régulent l'activité de SGLT-1 en modulant le nombre de transporteurs à la membrane plasmique (exocytose et endocytose). Ainsi, la PKA augmente de 30% l'activité de SGLT-1 quel que soit l'espèce. La PKC, quant à elle, diminue de 60% l'activité des isoformes SGLT-1 de lapin et de rat tandis qu'elle augmente celle de l'isoforme humaine suggérant que la nature de la séquence protéique du transporteur SGLT-1 est déterminante pour l'action des PKA et PKC (Hirsch et al., 1996; Wright et al., 1997).

De même, le transport transentérocytaire *via* GLUT-2 du glucose et du fructose à travers la membrane de la bordure en brosse dans le jéjunum de rats perfusé par de fortes concentrations luminales de ces sucres, est contrôlée négativement par la PKC (Helliwell et al., 2000; Helliwell et al., 2000; Kellett & Helliwell, 2000; Kellett et al., 2008).

b. *Le métabolisme intestinal du glucose*

En condition postprandiale, une petite fraction du glucose capté dans les cellules intestinales est métabolisée *via* la voie de la glycolyse anaérobie afin de produire de l'énergie sous forme d'ATP (voir chapitre 2, partie I.2) (**Figure 7**) tandis que le reste est transporté vers la circulation sanguine pour alimenter les tissus périphériques. En effet, il a été estimé chez le cochon, après une administration orale de glucose (1,5g/Kg de poids corporel), que seul 2% du glucose absorbé serait métabolisé dans l'intestin (Bjorkman et al., 1984).

Alors que la glucokinase (GK) est majoritairement exprimée dans les hépatocytes et dans les cellules β du pancréas, elle est peu exprimée dans l'intestin, son expression étant spécifique à certains types cellulaires tels que les cellules L entéroendocrines (Reimann et al., 2008). La première étape de la glycolyse, c'est à dire la phosphorylation du glucose en G6P, est en effet catalysée majoritairement par l'hexokinase dans l'épithélium intestinal, par les hexokinases entérocytaire 2 (HK2) et 1 (HK1) chez le rat et le cochon respectivement

(Anderson & Tyrrell, 1973; Shakespeare et al., 1969; Sols, 1956; Srivastava et al., 1968; Weiser et al., 1971). Il a été démontré chez le cochon, suite à un fractionnement cellulaire, que l'hexokinase 1 se trouvait principalement dans la fraction mitochondriale et en faible quantité dans le noyau et la bordure en brosse (Srivastava et al., 1968). De plus, l'activation totale des hexokinases 1/2 est strictement dépendante du glucose luminal. En effet, l'injection intraveineuse de glucose ne modifie pas leur activité dans la muqueuse intestinale de rats *in vivo* (Shakespeare et al., 1969). De plus, l'incubation d'anses intestinales de rats préalablement mis à jeun avec du glucose luminal, conduit *ex vivo* à une augmentation de l'activité totale des hexokinases 1/2 (Shakespeare et al., 1969). Par ailleurs, l'activité totale des hexokinases 1/2 varie selon l'âge, leur activité étant indétectable dans l'intestin grêle des rats nouveau-nés, tandis qu'elles sont significativement augmentées dès la transition allaitement-sevrage (18 à 28 jours) (Srivastava & Hübscher, 1968). Enfin, l'activité intracellulaire de l'hexokinase, d'enzymes impliquées dans la voie des pentose phosphate et de l'activité glycolytique permettant la formation du lactate à partir du glucose, sont significativement diminuées dans la muqueuse intestinale chez le rat et le cochon après un jeun tandis qu'elles sont restaurées suite à une réalimentation (Srivastava & Hübscher, 1966; Srivastava et al., 1968). Chez le rat, l'activité des enzymes impliquées dans la voie des pentoses phosphates est plus élevée dans l'intestin grêle proximal, les activités spécifiques de la ribose 5-phosphate, de la transcétolase et transaldolase étant respectivement, 6 fois, 2 fois et 4 fois supérieures à celles du foie (Srivastava & Hübscher, 1966). Pour finir, l'analyse métabolomique à partir de prélèvements de sang portal après l'administration orale de ^{13}C glucose, révèle que le glucose induit une moindre conversion en métabolites que le fructose, suggérant que le métabolisme intestinal du glucose est moins actif que celui du fructose (Jang et al., 2018). Cette étude montre également que le G6P radiomarké, produit de la phosphorylation du ^{13}C glucose, s'accumule de façon importante dans le muscle comparé aux autres organes tandis que le foie en contient 5 fois moins (Jang et al., 2018).

La glutamine, longtemps considérée comme le substrat énergétique exclusif de l'intestin (Kim & Kim, 2017; Newsholme & Carrie, 1994), peut également servir de précurseur majeur à la production intestinale de glucose au cours d'un jeûne prolongé (Croset et al., 2001). En effet, l'identification de la **G6Pase** dans l'intestin de rongeurs et chez l'Homme a permis de mettre en évidence la néogluconéogenèse intestinale, c'est à dire la conversion de composés non glucidiques en glucose afin de maintenir une glycémie constante (Rajas et al., 1999). Ainsi, alors que le foie assure 80% de la production endogène de glucose et le rein 20% lors d'un

jeûne court (5h) chez le rat, cette production atteint jusqu'à 50% dans le rein et 20% dans l'intestin lors d'un jeûne prolongé (24h) (Mithieux et al., 2006). D'un point de vue mécanistique, la transcription des gènes codant la G6Pase et la PEPCK est régulée dans l'épithélium intestinal de façon similaire au foie (Rajas et al., 2000). En effet, l'expression intestinale du gène codant la G6Pase est augmentée par l'AMPc et implique les facteurs de transcription HNF4- α (hepatocyte nuclear factor 4 α), HNF1, C/EBP (CAAT/enhancer-binding protein) et les protéines CREB et CREM (cAMP-reponse element modulator). Cependant dans l'intestin, cette régulation implique des isoformes différentes de C/EBP et HNF1 et est forcément dépendante de HNF4- α (Gautier-Stein et al., 2006). Récemment, une étude rapporte qu'une déficience intestinale pour la G6Pase entraîne une augmentation de 70% des triglycérides hépatiques, associée à une activation de la voie de la lipogenèse sous régime standard, tandis que sa surexpression améliore la tolérance au glucose et prévient du développement d'une stéatose hépatique induite par un régime riche en gras et en hydrates de carbone (Vily-Petit et al., 2020).

c. La malabsorption du glucose et du galactose

La **malabsorption du glucose et du galactose** est une maladie génétique rare à transmission autosomique récessive, due à la mutation du gène *slc5a1* codant SGLT-1, altérant ainsi le mécanisme de transport apical du glucose et du galactose dans l'intestin (Wright, 1998). Cette maladie se caractérise par une diarrhée et une déshydratation sévère chez les nouveaux nés. Seul un régime alimentaire dépourvu en lactose, saccharose, glucose et galactose permet d'éviter les conséquences fatales de la maladie. Ces hydrates de carbone peuvent être substitués par le fructose dont l'absorption n'est pas altérée.

Plusieurs mutations génétiques homozygotes et hétérozygotes du gène *slc5a1* ont ainsi été identifiées (Martín et al., 1996a; Wright et al., 2003). À partir de biopsies intestinales issues d'un patient souffrant de malabsorption du glucose et du galactose, Wright et ses collègues ont mis en évidence un défaut d'adressage de SGLT-1 à la bordure en brosse. De manière intéressante, l'étude dans les ovocytes de *Xenopus laevis* de la protéine SGLT-1 R427A présentant une substitution de l'arginine-427 par une alanine, montre qu'un défaut d'adressage empêche l'insertion de ce mutant dans la membrane plasmique apicale (Lostao et al., 1995; Wright et al., 2011).

3. Le devenir du fructose dans l'intestin grêle

À jeun, les concentrations sanguines de fructose varient entre 0,01 et 0,07 mM chez l'Homme (Patel, Sugimoto, et al., 2015) et augmentent d'environ 10 fois en cas de consommation de régimes riches en fructose (25g de saccharose dans 200mL d'eau). Ces concentrations diminuent rapidement dès deux heures après ingestion, leurs niveaux étant alors comparables à ceux mesurés à jeun (Hannou et al., 2018; Sugimoto et al., 2010).

a. Le transport du fructose et sa régulation

Contrairement au transport du glucose, le processus de transport du fructose ne nécessite pas d'ATP. L'absorption intestinale du fructose luminal est principalement assurée au pôle apical des cellules épithéliales intestinales par le transporteur facilité GLUT-5 et en moindre mesure par les transporteurs GLUT-2, GLUT-8, GLUT-11 et GLUT-12. Au pôle basolatéral, ce transport dépend exclusivement du transporteur GLUT-2 (Patel, Douard, Yu, Gao, et al., 2015). Le Km du transporteur GLUT-5 pour le fructose varie selon les modèles d'étude et les espèces utilisées, oscillant autour de 6 à 14 mM. Celui du transporteur GLUT-2 pour le fructose est plus faible ($K_m \approx 66$ mM), soulignant sa faible contribution à l'absorption intestinale du fructose (Burant & Saxena, 1994; Drozdowski & Thomson, 2006; Hannou et al., 2018).

Les niveaux d'ARNm codant GLUT-5 sont 70 fois supérieurs dans les cellules épithéliales intestinales comparativement aux CEE de type L (Thorens, 1993), indiquant que sa fonction principale est l'absorption du fructose par les entérocytes. Ainsi, les souris invalidées pour GLUT5 (GLUT-5^{-/-}) présentent une diminution de 75% de l'absorption intestinale de fructose et une réduction de 90% des concentrations sériques de fructose en réponse à un régime enrichi en fructose, comparées aux souris témoins (Barone et al., 2009).

i. La régulation lors de la transition allaitement-sevrage

L'expression et l'activité du transporteur intestinal du fructose GLUT-5 sont régulées précocement lors du développement chez les mammifères. Tandis que le lait maternel est exempt de fructose, les niveaux d'ARNm de GLUT-5 dans la muqueuse intestinale sont très faibles pendant l'allaitement (0-14 jours) et le sevrage (14-28 jours) de rats nouveau-nés, sauf dans le cas d'une exposition précoce au fructose. Au sevrage, l'expression et l'activité intestinales de GLUT5 augmentent en corrélation avec la consommation de fructose alimentaire, par un mécanisme qui impliquerait les récepteurs aux glucocorticoïdes (David et al., 1995; Douard & Ferraris, 2008). Chez le rat, GLUT-5 est ainsi exprimé dans les villosités

intestinales, au niveau de la bordure en brosse des entérocytes, dès le 18^{ème} jour post-natal (Matsumoto et al., 1993).

ii. La régulation par les hydrates de carbonnes

L'exposition aiguë ou chronique au fructose alimentaire entraîne une augmentation des quantités d'ARNm de GLUT-5 et de leur traduction *de novo* dans l'intestin proximal chez le rat adulte et chez l'Homme (Douard & Ferraris, 2008, 2013; Jiang & Ferraris, 2001), contribuant ainsi à l'absorption accrue de fructose (Cui et al., 2004; Patel, Douard, Yu, Gao, et al., 2015). Tandis que les rats nouveau-nés n'expriment quasiment pas le transporteur GLUT-5 dans l'intestin pendant l'allaitement et le sevrage, l'introduction précoce au fructose dans la lumière intestinale conduit à l'augmentation de son expression et de son activité (Cui et al., 2005). Les nombreux travaux réalisés par Patel, Douard et al, montrent (i) que GLUT-5 est le principal transporteur responsable de l'absorption du fructose dans l'épithélium intestinal, (ii) que la régulation de l'expression génique/protéique de GLUT-5 est médiée par l'absorption et le métabolisme du fructose, et dépend d'un adressage normal de GLUT-5 vers la membrane apicale et, (iii) que l'expression de GLUT-5 est induite par l'apport de fructose luminal suite à un gavage, un régime alimentaire ou une perfusion *in vivo* dans l'intestin grêle proximal (Douard et al., 2008; Patel, Douard, Yu, Gao, et al., 2015). Enfin, ce processus de régulation est rapide, les quantités d'ARNm codant GLUT-5 augmentant dans les 2h suivant l'exposition du jéjunum au fructose chez le rat adulte perfusé (Kishi, Takase, et al., 1999).

Bien que les mécanismes moléculaires responsables de l'induction de GLUT-5 par le fructose dans les entérocytes restent peu documentés, un élément de réponse au facteur de transcription ChREBP a récemment été identifié sur le promoteur du gène *slc2a5* au niveau d'une région intronique sur le chromosome 2 (Kim et al., 2017; Oh et al., 2018). Par ailleurs, il a été démontré que la dexaméthasone (un analogue des glucocorticoïdes) potentialisait l'expression intestinale de GLUT-5 en réponse à une perfusion de fructose chez les rats nouveau-nés *in vivo* (Douard et al., 2008). Les mécanismes de régulation de l'expression de GLUT-5 par les glucocorticoïdes semblent toutefois indirects et impliquent la translocation nucléaire de leurs récepteurs (GR) (Douard et al., 2008).

b. Le métabolisme du fructose et sa régulation

Tandis que le foie a longtemps été considéré comme le tissu principal du métabolisme du fructose et l'intestin grêle comme un organe transportant passivement le fructose vers la circulation sanguine, une étude récente est venue renverser ce dogme (Jang et al., 2018). Celle-ci démontre en effet par le biais d'une technique de traçage isotopique et de prélèvements sanguins artériel et veineux chez la souris, que le fructose luminal est majoritairement (90%) métabolisé dans l'intestin grêle suite à l'administration orale de doses modérées de fructose ($<0.5\text{g kg}^{-1}$), tandis que des quantités élevées ($\geq 1\text{g kg}^{-1}$) entraînent une saturation de l'absorption et du catabolisme intestinal du fructose, le surplus de fructose non métabolisé étant alors déversé directement par l'intestin dans la veine porte ($>30\%$) (Jang et al., 2018).

Comme l'absorption, le métabolisme du fructose a lieu principalement dans l'épithélium intestinal au niveau du jéjunum où les enzymes fructolytiques sont le plus exprimées (Hannou et al., 2018). Après son captage par les cellules épithéliales intestinales, le fructose intracellulaire est rapidement phosphorylé en fructose-1-phosphate (F1P) par la KHK, aussi appelée fructokinase. La KHK existe sous deux formes : la KHK-A et KHK-C. La KHK-C, principalement exprimé dans le foie, l'intestin et le rein, présente une affinité pour le fructose de 10 fois supérieure à celle de KHK-A (Asipu et al., 2003). Par la suite, l'aldolase B (AldoB) catalyse, à partir de F1P, la formation de deux métabolites intermédiaires : le glycéraldéhyde (GA) et le dihydroxyAcétone phosphate (DHAP). Seul le DHAP peut entrer dans la voie de la glycolyse après isomérisation en glycéraldéhyde-3-phosphate (GA-3P), tandis que le glycéraldéhyde est phosphorylé par la triokinase (TKFC) en GA-3P (Mavrias & Mayer, 1973; Merino et al., 2019). Par ailleurs, le fructose peut être converti en glucose dans l'intestin selon des voies métaboliques identiques à celles du foie (Figure 8) (Ginsburg & Hers, 1960; Rippe & Angelopoulos, 2013). Une conséquence de la fructolyse est donc une déplétion rapide des niveaux intracellulaires d'ATP dans les cellules épithéliales intestinales (Mayes, 1993). Quant au fructose non métabolisé, il est libéré à travers la membrane basolatérale dans la circulation sanguine via son transport par GLUT-2.

Tandis que la vitesse de métabolisation du fructose n'a été que peu documentée dans l'intestin (Hannou et al., 2018; Jang et al., 2018; Tappy & Lê, 2010), celle-ci est supérieure à celle du glucose dans le foie, l'intestin et le pancréas, où l'activité de la KHK est plus importante que celle de l'hexokinase ou de la glucokinase (Giroix et al., 2006). D'autre part, contrairement

à la glycolyse, le catabolisme hépatique du fructose contourne l'un des sites de contrôle le plus important de la glycolyse et de la néoglucogenèse faisant intervenir la phosphofructokinase et la fructose-1,6-bisphosphatase et limitant le flux glycolytique hépatique. La fructolyse ne subissant pas de rétro-inhibition de la phosphofructokinase par l'ATP et le citrate, le catabolisme hépatique du fructose est donc beaucoup plus rapide que celui du glucose.

De façon intéressante, l'expression intestinale en ARNm d'enzymes impliquées dans le métabolisme glycolytique et fructolytique (G6Pase, FBPase-1, KHK, AldoB, TKFC) est significativement augmentée après l'administration orale de fructose chez la souris ou le rat nouveau-né (Cui et al., 2004; Patel, Douard, Yu, Gao, et al., 2015; Patel, Douard, Yu, Tharabenjasin, et al., 2015). De plus, le métabolisme intestinal partiel ou total du fructose est nécessaire à la régulation de l'expression intestinale du transporteur GLUT-5. Ainsi, la perfusion intestinale de 3-O-méthylfructose, un analogue non métabolisable du fructose, est incapable d'induire l'expression et l'activité de GLUT-5 dans l'intestin grêle du rat (Jiang & Ferraris, 2001). De même, le blocage du métabolisme intracellulaire du fructose dans un modèle de souris délétées pour le gène codant la KHK (KHK^{-/-}) inhibe l'expression génique de GLUT-5 induite par le fructose et son absorption intestinale (Patel, Douard, Yu, Tharabenjasin, et al., 2015), prévenant ainsi de l'hyperglycémie induite par le fructose mais conduisant à une hyperfructosémie (>1mM) (Patel, Sugimoto, et al., 2015). Par ailleurs, le glycéraldéhyde, un intermédiaire du métabolisme du fructose, induit une augmentation de l'absorption du fructose mais sans en modifier l'expression de son gène *slc2a5* chez la souris, suggérant une augmentation de l'activité de GLUT-5 (Patel, Douard, Yu, Gao, et al., 2015; Patel, Douard, Yu, Tharabenjasin, et al., 2015).

L'ensemble de ces données indique que l'action coordonnée du transporteur GLUT-5 et de la KHK assure l'optimisation du transport et du métabolisme intestinal du fructose luminal. Ce système étant saturable, il dépend étroitement des quantités de fructose alimentaires.

c. L'intolérance au fructose

En conditions physiologiques, la capacité de l'intestin à absorber le fructose est saturable et varie entre 5 à 50 grammes de fructose ingéré en une seule prise (Groen, 1937) et jusqu'à une totalité d'environ 4800 grammes par jour chez l'Homme (Crane, 1975). En cas de surcharge en fructose alimentaire, l'excédent de fructose non absorbé par l'intestin génère une

charge osmotique dans l'intestin distal et le colon causant des symptômes intestinaux (Major et al., 2017; Rumessen & Gudmand-Hoyer, 1986). De manière intéressante, l'absorption incomplète du fructose est associée à divers symptômes, tels que des crampes abdominales et des diarrhées (Kneepkens et al., 1984; Ravich et al., 1983). Cette malabsorption est particulièrement sévère lorsque le fructose est ingéré seul, sans glucose. En clinique, la malabsorption du fructose est définie par une augmentation des niveaux d'hydrogène et/ou de méthane émis (≥ 20 ppm (parts per million)) par la respiration après l'ingestion d'une charge orale de fructose (Romagnuolo et al., 2002). Chez les patients souffrant d'intolérance au fructose, l'expression intestinale des gènes codant GLUT-5 et GLUT-2 n'est pas altérée (Wilder-Smith et al., 2014). Cependant, plusieurs altérations génétiques à transmissions autosomiques récessives conduisent à une déficience en fructokinase (Essentiel fructosoria), en FBP1-ase (FBP1-ase deficiency) et en AldoB (Hereditary fructose intolerance). Ces maladies sont caractérisées par des symptômes cliniques et des anomalies biochimiques variables suivant le type d'altération mais conduisant toutes à une intolérance héréditaire au fructose (Tran, 2017).

Par ailleurs, une consommation excessive de fructose entraîne une augmentation des concentrations de fructose dans la veine porte, stimulant ainsi la néoglucogenèse et la synthèse de lipides hépatiques, des voies métaboliques associées au syndrome métabolique et au développement de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), à l'obésité et au diabète de type 2 (Dhingra et al., 2007; Jegatheesan & De Bandt, 2017b; Stanhope et al., 2009). Bien qu'il existe de plus en plus de preuves épidémiologiques et expérimentales liant la consommation de fructose aux maladies métaboliques, la contribution relative du fructose à ces pathologies reste controversée (Van Buul et al., 2014), et bien souvent présentée comme une corrélation plutôt qu'une causalité (Cargnin-Carvalho et al., 2020; Chan et al., 2019).

4. Les glucides et le microbiote intestinal

a. La composition et la répartition du microbiote gastro-intestinal

Chez l'Homme, le microbiote intestinal est composé de 10^{14} micro-organismes répartis en 4 phyla bactériens principaux : les **Firmicutes**, les **Bactéroidetes**, les **Actinobacteria** et les **Proteobacteria**, principalement des bactéries anaérobies (**Figure 20**).

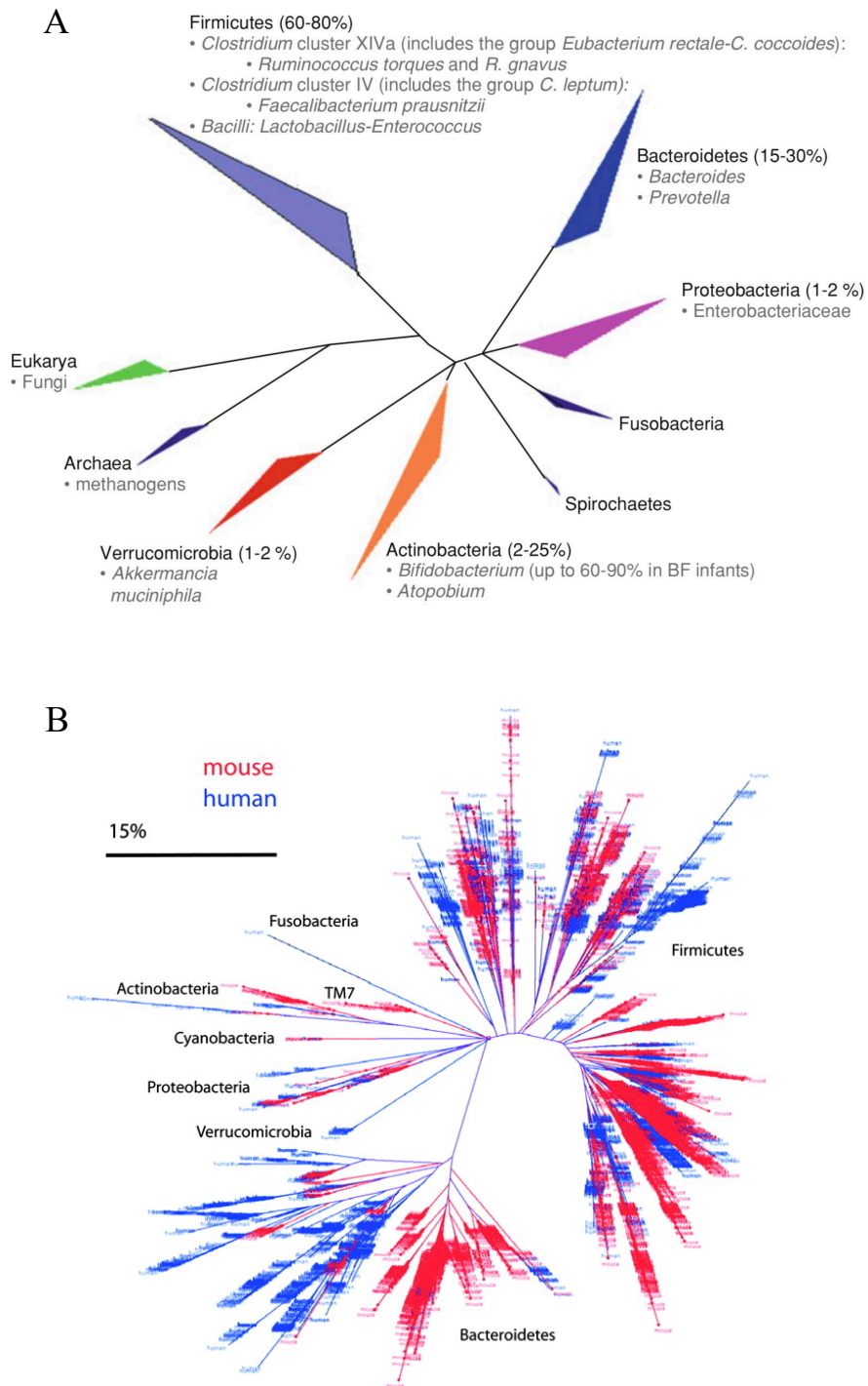


Figure 20 : Représentations phylogénétiques des microbiotes intestinaux chez l’Homme et la souris

D’après et Cheng et al., 2011 et Ley et al., 2005

(A) : Arbre phylogénétique représentant le microbiote intestinal humain composé majoritairement de deux embranchements : les **Firmicutes** (60-80%) et les **Bacteroidetes** (15-30%). Les autres phyla majoritaires sont représentés par les **Proteobacteria** et les **Actinobacteria**. (B) : Arbre phylogénétique comparant les microbiotes fécaux humain et murin, et révélant des proportions similaires dans la répartition des phyla bactériens.

Les deux premiers groupes représentent ensemble 90% de la totalité des bactéries de la flore commensale (Cheng et al., 2011). La métagénomique a permis de dénombrer, à partir d'échantillons fécaux humains, l'existence d'approximativement 1150 espèces bactériennes différentes, chaque individu en hébergeant environ 160 (Qin et al., 2010). Le microbiote est aussi composé de virus, de champignons, d'archées et d'eucaryotes unicellulaires (Gevers et al., 2012). La colonisation bactérienne du tube digestif commence immédiatement après la naissance et dépend du mode d'accouchement, du type d'allaitement (naturel ou artificiel) et de l'environnement (hôpital, personnel soignant, peau). Les caractéristiques maternelles tels que l'âge, l'alimentation, le microbiote vaginal et la prise de médicaments (antibiotiques) ont aussi leur importance (Figure 21) (Albenberg & Wu, 2014; Arrieta et al., 2014).

La répartition du microbiote varie qualitativement et quantitativement le long du tractus gastro-intestinal, notamment en fonction des variations de pH, du péristaltisme intestinal, de la condition médicale et de l'âge de l'hôte (Adak & Khan, 2019) :

- L'estomac est un compartiment très acide (pH=1-2) lui conférant une certaine stérilité à l'exception de quelques bactéries telles que *Helicobacter pylori* capables d'y proliférer. La densité bactérienne dans l'estomac est donc plutôt faible (10^3 Unité Formant Colonie/mL) (UFC/mL).
- Dans l'intestin grêle, le pH variant entre 5,7 dans le duodénum et 7,7 dans l'iléon, la quantité de bactéries suit un gradient croissant (10^{3-9} UFC/mL) suivant l'axe antéro-postérieur. Cependant, les bactéries aérobies diminuent progressivement le long de cet axe au détriment des bactéries anaérobies, en conséquence du transit intestinal qui contribue au ralentissement de la croissance bactérienne. Les formes bactériennes présentes sont les genres *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Clostridium* du phylum Firmicutes et les *Escherichia* du phylum Proteobacteria ainsi que les *Bacteroides* du phylum Bactéroidetes.
- Au niveau du colon, le pH neutre variant entre 5,7 et 6,8, la charge bactérienne y est la plus grande (jusqu'à 10^{12} UFC/mL) et les bactéries qui y résident sont essentiellement anaérobies. On retrouve des bactéries du phylum Firmicute du genre *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Ruminococcus* et *Eubacterium* ; avec des espèces telles que les *Pepstreptococcus*.

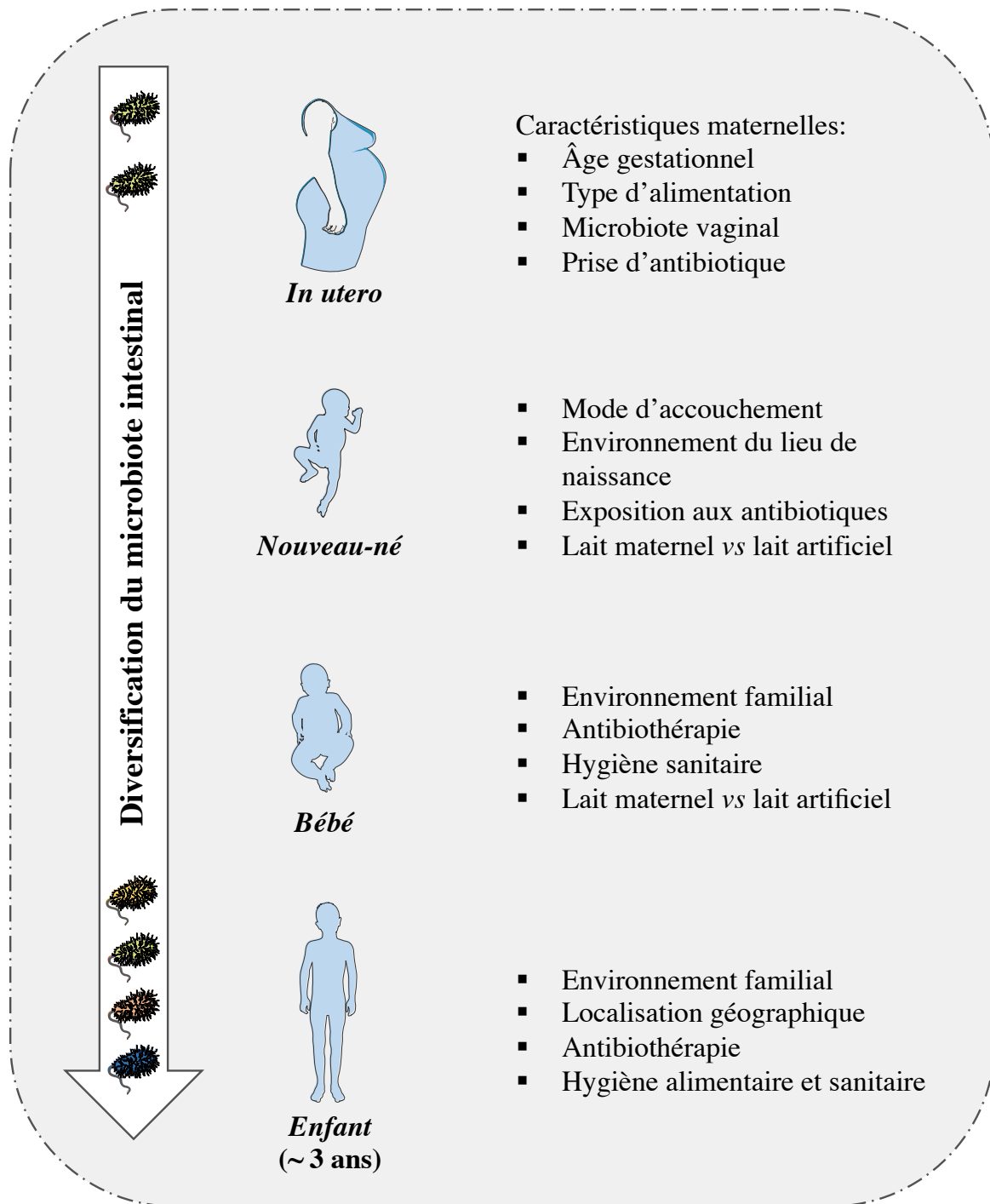


Figure 21 : Développement du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal s'établit dès la naissance. Le nouveau-né est colonisé par le microbiote vaginal et fécal de la mère s'il vient au monde par voie basse ou par celui de la peau maternelle et du personnel hospitalier en cas de césarienne. En fonction du type d'alimentation (lait maternel ou artificiel), de l'environnement familial (gestes affectifs, baisers etc...), de l'hygiène, du lieu de vie, de la prise ou non d'antibiotique, le microbiote du bébé se développe et se stabilise chez l'enfant vers l'âge de 3 ans. Ainsi, depuis la naissance à l'enfance, l'abondance et la diversité du microbiote augmente progressivement.

Y réside aussi des bactéries du genre *Bacteroides* du phylum Bacteroïdetes, et des genres *Bifidobacterium* et *Propionibacterium* du phylum des Actinobactéries (**Figure 22**).

b. Les fonctions du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal exerce de multiples fonctions essentielles au maintien de la santé de l'organisme : i) il assure une fonction métabolique en participant activement au processus de digestion *via* la fermentation d'aliments non digestibles et en produisant certaines vitamines (K, B12...), ii) il protège l'intestin en empêchant sa colonisation par des bactéries pathogènes et enfin, iii) il contribue de près à renforcer le système immunitaire.

i. Un rôle nutritionnel et métabolique

Les fibres alimentaires non digérées par l'intestin grêle sont prises en charge par la flore colique. À la différence des cellules de l'hôte, ces bactéries expriment en effet des enzymes capables de métaboliser et de fermenter ces résidus alimentaires non digestibles, dont les métabolites ainsi générés sont utilisés par l'hôte. Ces enzymes sont regroupées sous le terme de **CAZymes** (enzymes that cleave complex carbohydrates) (Cantarel et al., 2012). Ce processus de fermentation conduit notamment à la production de gaz intestinaux utilisés ou libérés par l'hôte et d'acides gras à chaînes courtes (AGCC) dont les principaux sont l'acétate, le propionate et le butyrate (Flint et al., 2015). L'acétate et le propionate sont principalement transportés vers la circulation sanguine et serviront de précurseurs pour la synthèse du glucose et la synthèse des acides/du cholestérol respectivement par les organes périphériques (Den Besten et al., 2013).

○ Métabolisme des glucides

Le **butyrate** constitue la première source d'énergie des colonocytes et son absence conduit à leur apoptose (Vanhoutvin et al., 2009). Il a en effet été démontré que le butyrate stimule la néoglucogenèse dans l'intestin en augmentant l'expression des gènes codant pour les enzymes de cette voie métabolique (G6Pase, PCK1), influençant ainsi positivement le métabolisme de l'hôte en participant au maintien de l'homéostasie glucidique et énergétique. Chez les souris nourries avec un régime enrichi en butyrate, il a été observé une diminution du poids corporel, de la glycémie basale et une amélioration de la tolérance du glucose et de la sensibilité à l'insuline comparé aux souris contrôles mises sous régime standard (De Vadder et al., 2014).

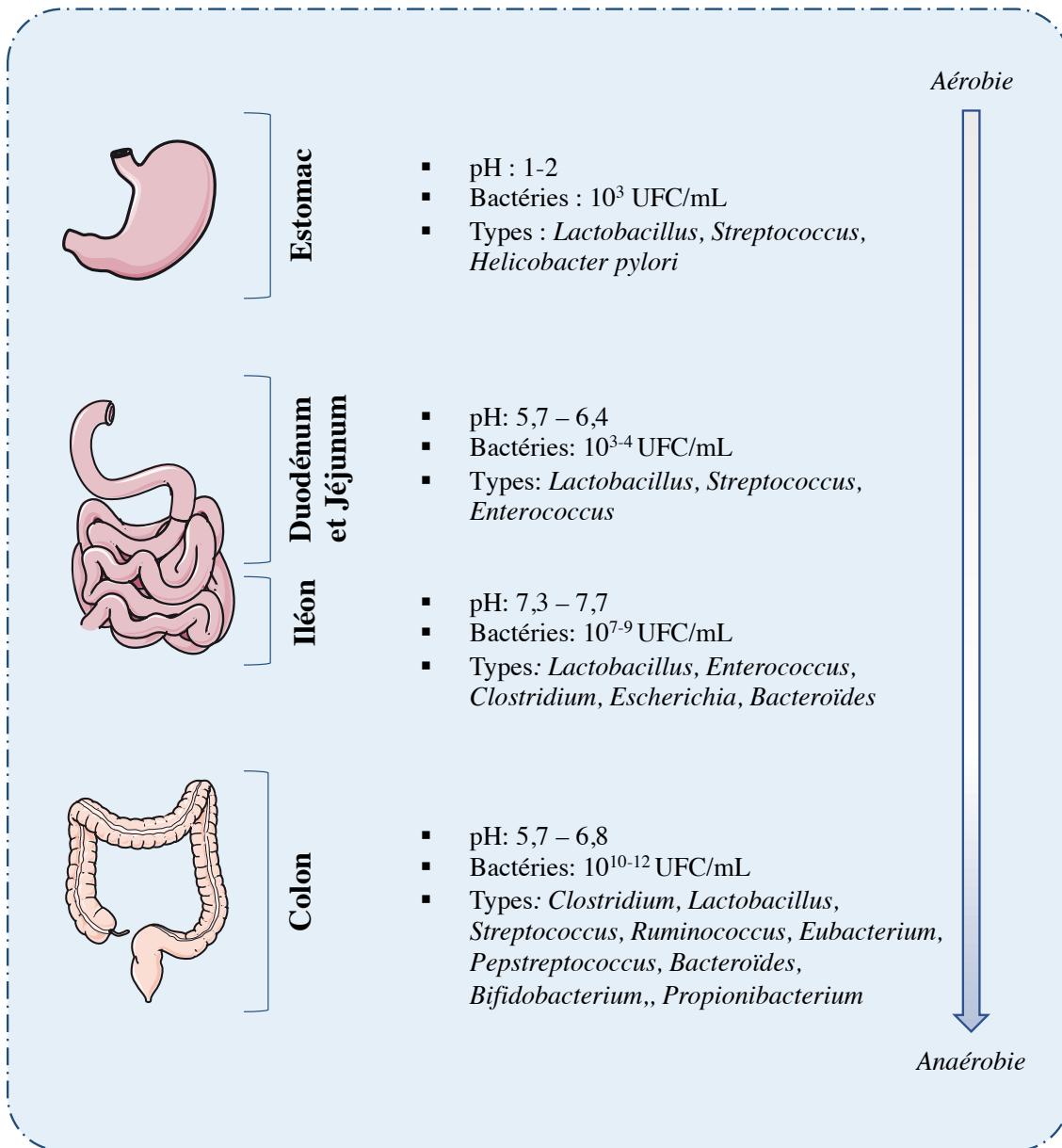


Figure 22 : Représentation schématique de la distribution et de l'abondance du microbiote intestinale le long du tractus gastro-intestinal

Cette figure illustre la composition et la proportion des **bactéries** le long du tractus gastro-intestinal. Dans l'estomac, le milieu est oxygéné et acide, dans l'intestin grêle ces deux paramètres se raréfient, tandis que dans le colon le milieu est exempt d'oxygène et le pH est neutre.

De plus, le butyrate est essentiel à l'oxydation mitochondriale des cellules épithéliales (Byndloss et al., 2017) et il exerce des effets anti-tumoraux en inhibant la prolifération cellulaire et en induisant l'apoptose des cellules cancéreuses (Gonçalves & Martel, 2013; Louis et al., 2014).

- Métabolisme des gaz

L'**hydrogène** est le gaz principalement produit pendant le processus de fermentation colique (Levitt & Bond, 1970). Il peut être excrété par voie pulmonaire *via* la respiration ou par voie rectale mais la majorité est métabolisé par des bactéries anaérobies strictes de la flore intestinale dites hydrogénotrophes (Christl et al., 1992). Il existe ainsi trois types de transformation : les espèces bactériennes méthanogènes qui produisent du méthane, les bactéries acétogènes qui produisent de l'acétate et les bactéries sulfatoréductrices qui produisent des sulfures (Rowland et al., 2018).

- Métabolisme des minéraux et des vitamines

Bien qu'une grande majorité des vitamines proviennent de l'alimentation, le microbiote contribue à la synthèse de certaines **vitamines** parfois déjà abondantes dans l'alimentation telles que les vitamines B1, B2, B5, B8 et B9. Les enzymes nécessaires à la synthèse de la cobalamine (B12) ne sont exprimées que chez les bactéries. Aussi, il a été estimé qu'environ 50% des besoins journaliers requis en vitamine K était fournis par le microbiote intestinal (Hill, 1997). La revue de Katarzyna Skrypnik et Joanna Suliburska regroupe l'ensemble des études réalisées chez l'animal et l'Homme qui démontrent les interactions du microbiote intestinal avec les minéraux (fer, calcium, magnésium, zinc, sélénium, cuivre, argent) et son implication dans leur métabolisme (Skrypnik & Suliburska, 2018). Enfin, le microbiote intestinal, les probiotiques et les prébiotiques facilitent l'absorption des minéraux, notamment du fer (González et al., 2017) et du calcium (Whisner et al., 2014, 2016).

ii. L'influence du microbiote sur l'absorption des monosaccharides

Une étude comparative de souris axéniques et conventionnelles a révélé que la présence du microbiote améliorait l'absorption intestinale du glucose (Backhed et al., 2004). En effet, les souris exemptes de germes ayant subi un transfert de microbiote provenant du cæcum de

souris conventionnelles, présentaient une hyperglycémie associée à une hyperinsulinémie, conduisant à une augmentation de l'activité hépatique des facteurs de transcription lipogéniques ChREBP et SREBP-1c (Backhed et al., 2004). Bien que l'identité des espèces bactériennes responsables de l'augmentation de l'absorption intestinale du glucose n'a pas été démontrée, le mécanisme à l'origine de cette amélioration impliquerait une augmentation de l'expression des transporteurs du glucose. Ainsi, la colonisation de souris exemptes de germes avec *Bacteroides Thetaiotaomicron*, augmente l'expression génique du transporteur SGLT-1 (Hooper, 2001). Enfin, une autre étude chez des souris gnotobiotiques colonisées par *Clostridium Ramosum*, démontre l'augmentation spécifique du transporteur GLUT-2 dans le jéjunum et l'iléon, mais pas de GLUT-5 (Woting et al., 2014).

iii. *Un rôle de protection et immunitaire*

Le microbiote assure la protection de l'intestin *via* la production de composés antimicrobiens tels que les bactériocines, en stimulant la synthèse de **peptides antimicrobiens** par les cellules de l'épithélium intestinal tels que les défensines, les cathélicidines et les lectines de type L. Ces peptides reconnaissent en effet la structure des bactéries pathogènes et conduisent à leur élimination (i) en perméabilisant leur membrane bactérienne, (ii) en inhibant leur capacité d'adhérer et de coloniser les cellules épithéliales intestinales, (iii) en induisant leur phagocytose et, (iiii) en stimulant la production d'IgA sécrétoires et la sécrétion de cytokines par les macrophages (Jandhyala et al., 2015; Sahly et al., 2008). Par ailleurs, il existe une compétition pour l'accès aux nutriments et aux sites d'adhérence des cellules épithéliales entre les organismes pathogènes et les bactéries commensales. Certaines bactéries comme *Escherichia coli* luttent contre ces pathogènes en sécrétant des bactériocines au rôle anti-bactérien et anti-inflammatoire (Zheng et al., 2020).

De façon intéressante, dans l'intestin grêle de souris axéniques, exemptes de micro-organismes, la présence de villosités allongées et amincies est associée à une perméabilité intestinale réduite et des niveaux circulants diminués d'endotoxines bactériennes telles que le lipopolysaccharide comparativement aux souris conventionnelles (Bäckhed, 2012; Cani et al., 2008). Par ailleurs, le microbiote permet le développement et la maturation du système immunitaire et participe à la fois à la régulation de la réponse immunitaire innée et adaptative (Purchiaroni et al., 2013).

c. L'influence de l'alimentation sur le microbiote intestinal

Le régime alimentaire est un régulateur majeur du microbiote intestinal, comme l'illustre la diversification du microbiote suite à un régime riche et varié. Des modifications du régime alimentaire entraînent ainsi un changement rapide et spécifique de la flore intestinale induisant l'apparition de profils fonctionnels bactériens très spécialisés du type de régime alimentaire (Maslowski & MacKay, 2011).

Chez la souris, l'analyse du séquençage du microbiote cæcal de souris nourries avec un régime riche en graisses et en glucides, à l'origine du développement d'une obésité, a mis en évidence une diminution globale de la diversité bactérienne, avec notamment une diminution des *Bacteroidetes* et une augmentation des *Firmicutes* (de classe *Mollicutes*) (Turnbaugh et al., 2008). Enfin, une étude a souligné qu'un régime riche en graisses déterminait la composition du microbiote intestinale indépendamment de l'obésité, soulignant le rôle fondamental de la composition alimentaire dans le déterminisme de la flore commensale (Hildebrandt et al., 2009).

De nombreuses données épidémiologiques et études cliniques ont déjà démontré l'implication d'une consommation excessive d'hydrates de carbone dans le développement de maladies métaboliques (diabète de type 2, obésité etc...) (Stanhope, 2016). Afin de déterminer les conséquences de la consommation d'un régime riche en monosaccharides (glucose ou fructose) sur le microbiote intestinal, des chercheurs ont comparé des souris soumises à un régime contenant 65% d'hydrates de carbone (85% glucose (HG) ou 85% fructose (HF) et 15% de saccharose) à un régime standard (58% carbohydrates). Les résultats obtenus indiquent que les souris des groupes HG et HF présentent une hyperglycémie, une augmentation de la masse du tissu adipeux blanc épидидymal et une dyslipidémie, sans modification du poids corporel comparées aux souris sous régime standard. De façon intéressante, les souris HG et HF ont une perte de la diversité microbienne intestinale similaire avec des proportions réduites de *Bacteroidetes* (en particulier l'espèce *Muribaculum intestinale*) et accrues de *Proteobacteria* (en particulier l'espèce *Desulfovibrio vulgaris*), en parallèle d'une hyperperméabilité intestinale caractérisée par une altération des protéines des jonctions serrées (occludine, ZO1) et d'une inflammation intestinale (interleukine 1 β , IL1- β , tumor necrosis factor- α , TNF- α), tous précurseurs d'une endotoxémie métabolique (Do et al., 2018).

d. La dysbiose intestinale au cours des maladies métaboliques

Une **dysbiose intestinale** peut résulter d'un excès de microorganismes délétères et/ou d'une défaillance en bactéries bénéfiques pour l'organisme. Une altération du microbiote est d'ailleurs souvent associée à l'augmentation des risques cardiométaboliques (Kazemian et al., 2020). De manière intéressante, le séquençage du microbiote caecal de souris obèses *ob/ob* a révélé une nette diminution de l'abondance des Bacteroidetes (50%) et une augmentation proportionnelle des Firmicutes (Ley et al., 2016). Par ailleurs, le transfert de la flore fécale de souris conventionnelles sous régime standard à des souris axéniques entraîne une augmentation de 60% de la masse grasseuse et provoque en 14 jours une insulino-résistance malgré la baisse de la prise alimentaire (Backhed et al., 2004), suggérant que le microbiote intestinal puisse participer au métabolisme de l'hôte. Ainsi, les souris axéniques sont protégées contre le développement d'une obésité lorsqu'elles sont soumises à un régime riche en graisses et en sucres (Bäckhed et al., 2007) et la transplantation de microbiote fécal de souris obèses (donneuses) à des souris maigres axéniques (réceptrices) entraîne l'implantation du phénotype obèse dans ces dernières (Turnbaugh et al., 2006). Tandis que ces données semblaient difficilement reproductibles car étroitement dépendantes de la souche murine utilisée et de la composition des régimes alimentaires, l'influence de différents régimes sur le développement de l'obésité a été étudiée en fonction du microbiote intestinal. Ainsi, l'absence de microbiote ne prédestine pas toujours au développement d'une obésité nutritionnelle (Fleissner et al., 2010). Bien que les souris axéniques nourries avec un régime occidental présentent une masse grasse moins élevée que les souris conventionnelles nourries avec le même régime, l'utilisation d'un régime riche en graisses semi-synthétiques (proportions en macronutriments identiques mais composé d'ingrédients différents) montre que les souris axéniques présentent un phénotype opposé (gain de poids corporel et masse grasse supérieure à celle des souris conventionnelles), indiquant que les souris axéniques ne sont pas protégées de manière absolue contre l'obésité induite par une alimentation riche en graisses et en hydrates de carbone (Fleissner et al., 2010).

Plusieurs études démontrent que l'altération du microbiote intestinal chez les patients obèses est compensée suite à une chirurgie bariatrique, comme en atteste l'abondance réduite des Firmicutes et accrue des Proteobacteria et des Bacteroidetes (Cani et al., 2012). Enfin, la supplémentation en fibres d'oligofructose, en modifiant la composition bactérienne, semble être bénéfique chez des sujets obèses car elle permet d'améliorer la tolérance au glucose, notamment

en modulant la production des entéropeptides (Cani et al., 2004; Delzenne et al., 2005). Chez la souris obèse, l'utilisation de prébiotiques diminue en effet l'hyperperméabilité intestinale, réduit l'inflammation systémique et hépatique et l'insulinorésistance par un mécanisme dépendant du GLP-2 (Cani et al., 2009). Chez des rats nourris avec un régime riche en graisses ou des rats diabétiques traités avec de la streptozotocine, les prébiotiques améliorent la fonction incrétine en augmentant les niveaux d'ARNm codant le proglucagon, les contenus intestinaux et les niveaux circulants de GLP-1, prévenant ainsi l'augmentation de la prise alimentaire et le gain de poids (Cani et al., 2006; Cani et al., 2004, 2005, 2007; Delzenne et al., 2007).

Chapitre 4 : Le facteur de transcription

ChREBP

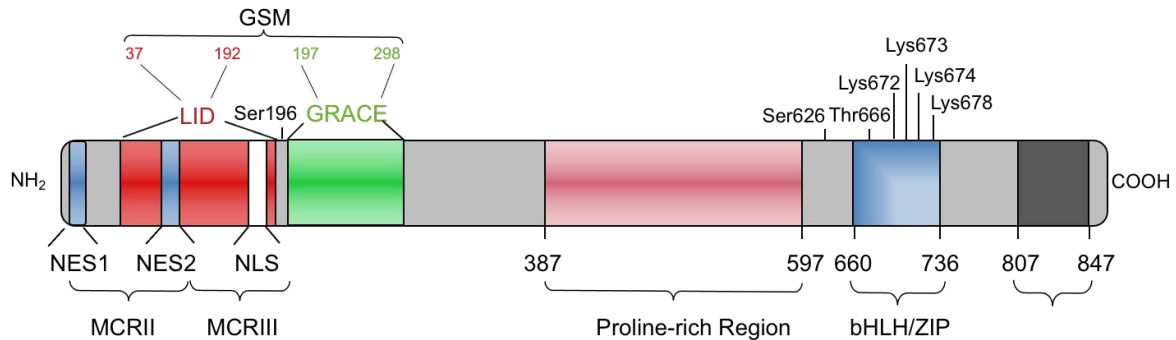
I. La structure protéique de ChREBP et ses isoformes

1. L'identification de la protéine ChREBP

Les effets transcriptionnels induits par le glucose ont longtemps été étudiés et plusieurs éléments de réponse au glucose (**ChoRE**) ont été identifiés dans les promoteurs des gènes de la *lpk* et *fas*. Ces séquences ChoRE sont composées de deux motifs E-box (CACGTG) séparés par 5 nucléotides (Rufo et al., 2001; Shih et al., 1995). Plusieurs facteurs de transcription ont été proposés comme potentiels candidats se liant à ces séquences ChoRE, tels que les membres de la famille USF (upstream stimulatory factors) (Vaulont et al., 2000) ou la protéine COUP-TFII (chicken ovalbumin upstream promotor-transcription factor II) (Lou et al., 1999). Ce n'est qu'en 2001, que le groupe d'Uyeda a purifié une protéine capable de lier en réponse au glucose le ChoRE situé sur le promoteur du gène codant la LPK, à partir d'extraits nucléaires de foie de rats renourris pendant 24h avec un régime riche en hydrates de carbone (suite à un jeûne de 48h). Cette protéine de 864 acides aminées nommée carbohydrate response element binding protein (**ChREBP**) (Yamashita et al., 2001) est un facteur de transcription à motifs basiques hélice-boucle-hélice et à glissière à leucines (**bHLHZip**) appartenant à la **superfamille Myc/Max/Mad** (Grandori et al., 2000). Initialement, ChREBP a été identifié sous deux noms : (i) **MondoB** (Billin et al., 2000), car il contient dans sa partie N-terminale la région conservée mondo-conserved regions (**MCR**) et (ii) williams-beuren syndrome chromosomal region 14 (**WBSR14**) (Cairo et al., 2001), un gène codant un facteur de transcription de la superfamille Myc/Max/Mad et délété dans le syndrome williams-beuren, une maladie génétique rare du développement affectant plusieurs organes (le cœur, le cerveau et la peau) et conduisant à une intolérance au glucose et un diabète (Cherniske et al., 2004; De Luis et al., 2000).

Les homologues de ChREBP appartiennent à la **famille Mondo** et sont présents autant chez les nématodes (*Caenorhabditis. elegans*) que les insectes (*Drosophila. melanogaster*) et les mammifères (*Homo sapiens*).

A-ChREBP protein (ChREBP α)



B-ChREBP variant (ChREBP β)

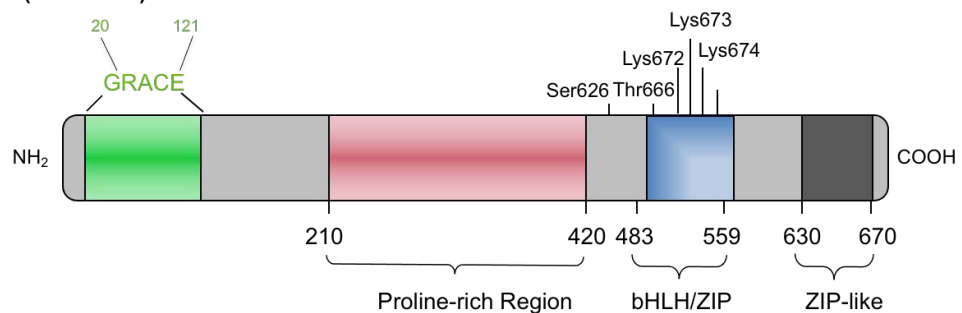


Figure 23 : Structure et domaines protéiques de ChREBP

D'après Gaëlle Filhoulaud et al., 2013

- A. ChREBP- α** est une protéine de 864 AA, appartenant à la famille des facteurs de transcription à domaine b-HLH-LZ permettant leur fixation à l'ADN. ChREBP contient plusieurs domaines fonctionnels : 1) Partie N-ter : un signal de localisation nucléaire **NLS**, un signal d'exportation nucléaire **NES1/2**, permettant son importation vers le noyau en présence de fortes concentrations de glucose ; le tout constitue la région conservée de Mondo (**MCR I-V**), contenant 5 motifs MCR; 2) Partie N-ter : le domaine inhibiteur du glucose (**LID**) et l'élément de réponse conservé en réponse au glucose (**GRACE**), compose le senseur du glucose **GSM** ; L'activité du domaine LID augmentée en condition de fortes concentrations de glucose, assure l'inhibition de l'activité transactivatrice de ChREBP conféré par le domaine GRACE,. 3) Partie C-ter : le **domaine b-HLH** suivi d'un **domaine ZIP-like** permet sa fixation aux promoteurs des gènes cibles possédant la séquence consensus ChoRE ; 4) Partie centrale : un **domaine Polyproline**, 3 sites cibles de phosphorylation (Ser196, Ser626 et Thr666) pour la PKA importants dans l'activation de ChREBP.
- B. ChREBP- β** est une protéine de 687 AA, dépourvue des 196 AA N-terminaux contenant les séquences NLS et NES2 et le domaine LID, est constitutivement active indépendamment de la concentration en glucose.

Nuclear export signals (NES1/2); Nuclear localization signal (NLS); Mondo conserved region (MCR); Low glucose inhibitory domain (LID); Glucose response conserved element (GRACE); basic Helix-Loop-Helix Leucine Zipper (b-HLH-LZ) ; Leucine- zipper like domain (ZIP-like).

Dans cette famille, deux gènes paralogues ont été identifiés chez les vertébrés : *mlx interacting protein like (mlxipl)* localisé sur le chromosome 12, le bras q et dans la région 24.31 (12q24.31) qui code la protéine **MondoB/ChREBP** et *mlx interacting protein (mlxip)* présent sur le chromosome 7, le bras q et dans la région 11.23 (7q11.23) qui code la protéine **MondoA** (919 AA). Un seul gène code la protéine MondoB/ChREBP chez les espèces non vertébrés (Singh & Irwin, 2016). Bien que ces deux protéines possèdent des similarités de structure, l'activité de ChREBP a été principalement impliquée dans l'activation de la lipogenèse *de novo* hépatique et adipocytaire, tandis que MondoA contribue à l'utilisation énergétique du glucose dans le muscle (Davies et al., 2008; Sans et al., 2006).

1. Les structures géniques et protéiques de ChREBP

Structurellement, ChREBP est hautement conservé parmi les espèces. L'analyse fonctionnelle de sa séquence protéique révèle ainsi l'existence à son extrémité N-terminale (entre les nucléotides 1 à 251) d'un domaine **GSM** (glucose sensing module) conservé au sein des membres de la famille **Mondo**. Cette région constitue des **mondo conserved region (MCR I à V)** qui sont des motifs conservés (Singh & Irwin, 2016). Le GSM est divisé en deux domaines : le **low glucose inhibitory domain (LID)** et le **Glucose response activation conserved element (GRACE)** (Li et al., 2006). Tandis que le domaine GRACE confère à ChREBP ses capacités transactivatrices, le LID les bloque en présence de faibles concentrations de glucose extracellulaire. Au sein du domaine LID, une séquence de localisation nucléaire (**NLS**) N-terminale et deux séquences d'export nucléaire (**NES1, NES2**) permettent son interaction avec les importin α et les protéines chromosomal maintenance 1 (**CRM1**), aussi appelées exportin 1 ou protéine 14-3-3, respectivement (Sakiyama et al., 2008). Dans la partie C-terminale, un **domaine b-HLH (b-HLH-LZ)** (entre les nucléotides 660 à 736) assure la fixation de ChREBP à l'ADN au niveau de séquences consensus ChoRE sous forme d'un hétéro-tétramère avec son partenaire max-Like Protein (**MLX**) (Yamashita et al., 2001). La liaison de ChREBP à MLX est indispensable pour médier une réponse transcriptionnelle. Plusieurs modifications post-traductionnelles (phosphorylations, acétylation, O-GlcNAcylation, hydroxylation) participent également à la régulation de son activité transcriptionnelle et de sa localisation subcellulaire. Ce domaine est suivi d'un domaine leucine zipper-like (**Zip-like**) (entre les nucléotides 807 à 847) et dans la partie centrale se trouve un **domaine Polyproline** (entre les nucléotides 387 à 597) permettant à la protéine de s'associer à ses cofacteurs et de se lier à l'ADN (**Figure 23**) (Filhoulaud et al., 2013; Fukasawa et al., 2010). De nouvelles fonctions ont été récemment attribuées au domaine riche en Proline, dont l'hydroxylation du résidu Pro⁵³⁶

contribue à l'activité transactivatrice de ChREBP dans le foie (Heidenreich et al., 2020) (voir ce chapitre, partie II.5).

En 2012, *Herman et al* ont mis en évidence dans le tissu adipeux une isoforme courte de ChREBP, **ChREBP- β** (687 AA). L'isoforme longue (ChREBP), rebaptisée **ChREBP- α** (864 AA), est produite à partir du site d'initiation de la transcription localisé dans l'**exon 1a**. ChREBP- β est quant à lui transcrit à partir de l'**exon 1b** dont le promoteur alternatif est localisé à 17kb en amont de l'exon 1a du gène *mlxipl*. L'ARNm codant ChREBP- β subit **un épissage** de l'exon 1b à l'exon 2 et sa traduction à partir du codon ATG dans l'exon 4 (Herman et al., 2012) produit une protéine ChREBP tronquée du domaine LID, lui conférant ainsi une activité constitutive (Filhoulaud et al., 2013; Li et al., 2006) (voir ce chapitre, partie III.1).

II. La régulation nutritionnelle de ChREBP : importance des modifications post-traductionnelles et allostériques

Bien que la régulation de ChREBP par le glucose ne soit pas complètement élucidée, il a été mis en évidence que celle-ci impliquait une translocation nucléaire, des changements conformationnels induits par les métabolites de la glycolyse et des modifications post-transcriptionnelles.

1. L'activation de ChREBP par les métabolites issus du métabolisme du glucose

L'augmentation postprandiale des concentrations circulantes de glucose conduit, dans le foie, à l'activation de la glycolyse au cours de laquelle sont synthétisés différents métabolites tels que le xylulose-5-phosphate (X5P) et le glucose-6-phosphate (G6P) (voir chapitre 2, partie I.2) (**Figure 8**).

L'un des premiers modèles proposés pour l'activation de ChREBP par le glucose repose sur un mécanisme de régulation de sa **déphosphorylation** par la protéine phosphatase 2A (**PP2A**), qui contrôle sa localisation subcellulaire, sa liaison à l'ADN et donc son activité transcriptionnelle sur ses gènes cibles. En effet, le groupe d'*Uyeda* a observé une activité élevée de protéines phosphatase dans des extraits cytosolique et nucléaire de foie issus de rats nourris avec un régime riche en hydrates de carbone. Dans cette étude, les auteurs ont proposé le xylulose-5-phosphate (**X5P**) comme l'intermédiaire clef de l'activation de ChREBP

(Kabashima et al., 2003). Le X5P est un métabolite de la voie des pentoses phosphates, responsable de l'activation de la PP2A, qui assure la déphosphorylation de ChREBP sur les résidus **Ser¹⁹⁶**, **Ser⁶²⁶** et **Thr⁶⁶⁶**, situés à proximité de la séquence NLS (Kawaguchi et al., 2001). Cette déphosphorylation conduit à sa dissociation avec la **protéine 14-3-3** et favorise ainsi la liaison des facteurs d'importation nucléaire Importin- α à sa séquence NLS et donc sa translocation nucléaire (Li et al., 2008; Sakiyama et al., 2008). À l'inverse, en situation de faible concentration de glucose, la phosphorylation nucléaire de ChREBP par la protéine kinase A (**PKA**) conduit à sa relocalisation dans le cytosol *via* le facteur d'exportation nucléaire CRM1 se liant à la séquence d'export nucléaire NES, inactivant ainsi ChREBP (**Figure 24**) (Burke et al., 2009; Sakiyama et al., 2008).

Au fil des années ce modèle a souvent été remis en question (Kabashima et al., 2003; Tsatsos & Towle, 2006). Une première étude rapporte qu'en réponse au glucose, la triple mutation des résidus de phosphorylation Ser196, Ser626 et Thr666 de la protéine ChREBP n'affecte pas l'activité transactivatrice de ChREBP, suggérant un autre mécanisme d'activation de ChREBP par le glucose (Tsatsos & Towle, 2006). Plus tard, deux autres études ont ainsi démontré que le glucose-6-phosphate (**G6P**) issu de la phosphorylation du glucose par la GK, serait un métabolite signal déterminant dans l'activation de ChREBP (**Figure 24**) (Dentin et al., 2012; Li et al., 2010). En effet, l'inhibition de la PP2A dans la lignée hépatomateuse HepG2 n'affecte pas l'activité de ChREBP en réponse au glucose et, dans les hépatocytes murins, la déphosphorylation de la Ser196 est insuffisante à l'importation nucléaire de ChREBP. Par ailleurs, la surexpression de la G6PDH dans le foie, une enzyme limitante de la voie des pentoses phosphate, en redirigeant le métabolisme du glucose vers la production du X5P au détriment de celle de la G6P, prévient l'activité transcriptionnelle de ChREBP et l'induction de ses gènes cibles *in vivo* et *in vitro* (Dentin et al., 2012).

Enfin, le fructose-2,6-biphosphate (**F2,6P₂**) a été proposé comme un troisième candidat parmi les métabolites du glucose conduisant à l'activation de ChREBP et l'expression de ses gènes cibles (**Figure 24**) (Arden et al., 2012). Dans les cellules d'insulinome de rat INS-1E et les hépatocytes primaires de rats, l'activité transactivatrice de ChREBP induite par le G6P et le X5P est en effet inférieure à celle induite par le glucose.

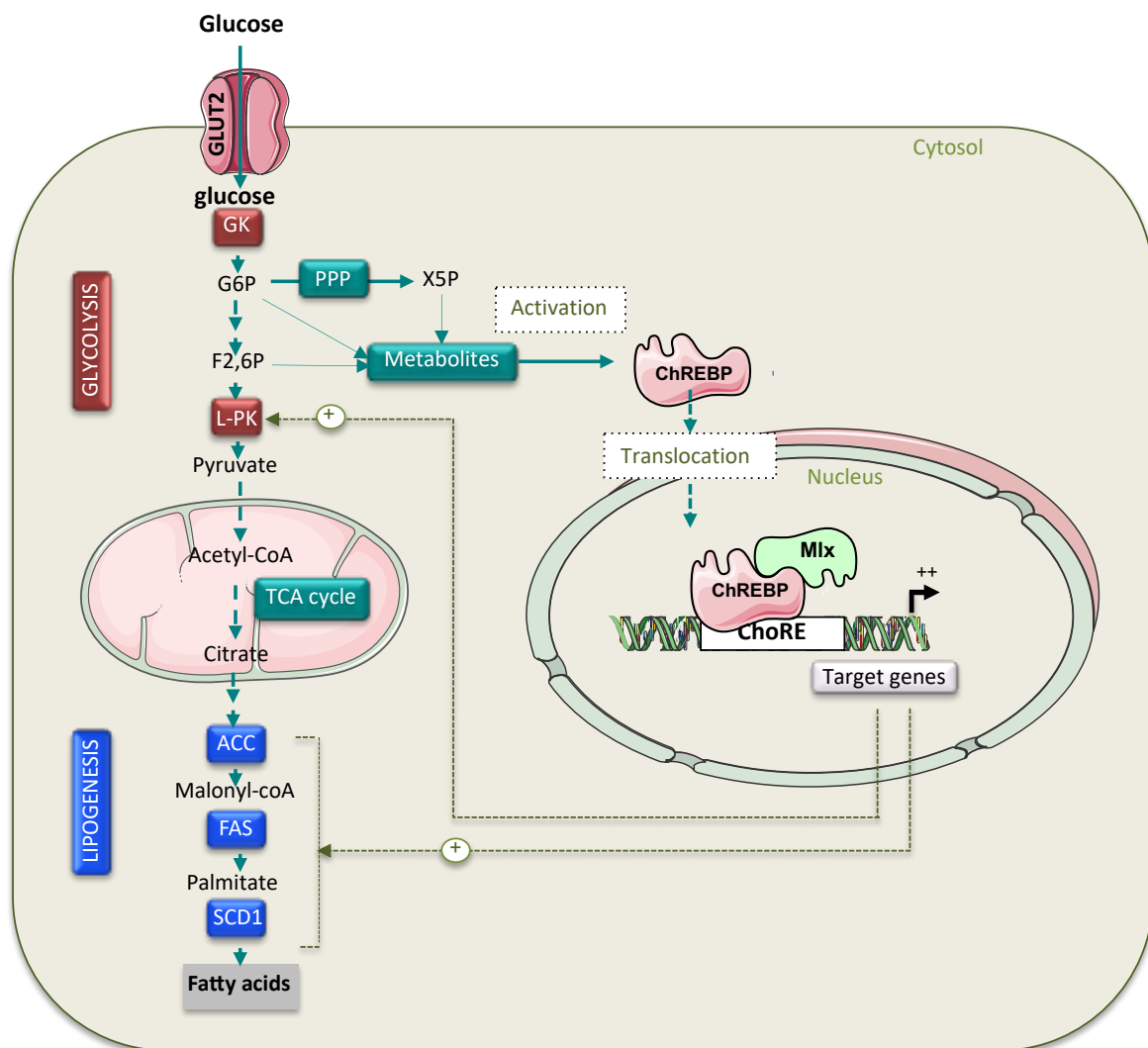


Figure 24 : Régulation par les métabolites glucidiques et fonctions hépatiques de ChREBP

D'après Abdul-Wahed et al., 2017 (adaptée)

Le facteur de transcription ChREBP est un régulateur clef du métabolisme du glucose et de l'homéostasie lipidique. Son activité dans le foie dépend principalement du statut nutritionnel. En présence de glucose, ChREBP peut être activé par trois métabolites (**G6P**, **F1,6P2**, **Xu-5P**). Son activation se traduit par sa translocation vers le noyau et son association avec son partenaire fonctionnel MLX avec lequel il forme un hétérodimère. Ce complexe va ensuite se fixer à des Éléments de Réponse aux Carbohydrates ChoRE du promoteur des gènes cibles de la glycolyse (*lpk*) et de la lipogenèse (*acc*, *fas*, *scd-1*) régulant ainsi l'expression de ces gènes cibles.

L'inhibition sélective de la 6-PFK-2/FBPase-2 conduit à une diminution de l'expression en ARNm de la *g6pase* et une inhibition du recrutement de ChREBP sur le promoteur de ses gènes cibles en réponse au glucose, suggérant que le F2,6P₂ soit impliqué dans l'activation de l'expression des gènes sensibles au glucose (Arden et al., 2012). Néanmoins, des travaux supplémentaires sont nécessaires pour comprendre précisément l'implication et le rôle de chacun de ces trois métabolites dans l'activation transactivatrice de ChREBP.

Le second modèle d'activation de ChREBP impliquerait une ***inhibition intramoléculaire*** entre les deux domaines de régulation GRACE et LID de la protéine ChREBP. En situation de faible concentration de glucose, le domaine LID inhibe l'activité transactivatrice de ChREBP conféré par le domaine GRACE, entraînant un changement conformationnel de la protéine à l'origine de son inactivation. À l'inverse, en présence de forte concentration de glucose, l'inhibition du domaine LID sur le domaine GRACE est levée conduisant à l'activation de ChREBP (Li et al., 2006). En accord avec cette hypothèse, la délétion du domaine LID induit une isoforme de ChREBP constitutivement active dont l'activité est indépendante du glucose (Davies et al., 2010; Li et al., 2008). Par ailleurs, un motif de reconnaissance du G6P a été découvert dans le domaine GRACE, suggérant une liaison directe du G6P sur ChREBP, et renforçant davantage le mode de régulation allostérique de ChREBP par ce métabolite (**Figure 24**) (McFerrin & Atchley, 2012).

2. L'activation de ChREBP par le fructose

La régulation hépatique de ChREBP par le fructose a été mise en évidence chez des rats soumis à un régime riche en fructose (63%) pendant 2 semaines. Ce régime induit dans le foie l'expression de ChREBP et de ses gènes cibles, notamment ceux impliqués dans le métabolisme du fructose (*fructokinase*, *aldoB* et *phosphofructokinase*) (Koo et al., 2008) chez le rat (Mori et al., 2011) et la souris (Kim et al., 2016).

Récemment, une étude chez la souris a rapporté qu'une alimentation riche en fructose augmentait les niveaux de protéines de ChREBP dans l'intestin et que cela s'accompagnait d'une augmentation de l'expression des gènes codant le transporteur GLUT-5 du fructose (*slc2a5*) et les enzymes fructolytiques (*fructokinase*, *aldoB*, *phosphofructokinase* et *triokinase* (*tkfc*) et glycolytiques (*g6pase* et *fl,6f2*), suggérant une activation de ChREBP par le fructose dans l'épithélium intestinal (Oh et al., 2018).

3. L'acétylation

Des travaux de notre équipe ont montré que l'acétylation de ChREBP sur la lysine 672 (**Lys⁶⁷²**) par le co-activateur histone acétyltransférase (HAT) **p300** augmentait son activité transcriptionnelle en favorisant son recrutement sur le promoteur de ses gènes cibles ([Bricambert et al., 2010](#)). Ce mécanisme peut être réprimé par la protéine serine/threonine kinase salt-inducible kinase 2 (**SIK2**) qui, en inhibant p300 par phosphorylation directe sur la sérine 89 (**Ser⁸⁹**), conduit ainsi à une diminution de l'activité transcriptionnelle de ChREBP (**Figure 25**). De manière intéressante, la surexpression hépatique de SIK2 en parallèle de celle de p300, protège le foie d'une accumulation excessive d'acides gras tandis que sa suppression chez des souris invalidées spécifiquement pour SIK2 dans le foie menait au développement d'une stéatose hépatique, d'une insulino-résistance et d'une inflammation. Ils ont aussi démontré que l'activité de SIK2 était inhibée dans un modèle de souris obèse *ob/ob* et dans un modèle de diabète de type 2 induits par un régime riche en gras ([Bricambert et al., 2010](#); [Marmier et al., 2015](#)).

4. L'O-GlcNAcylation

Suite à sa déphosphorylation, ChREBP peut subir un autre type de modification post-traductionnelle : la **O-GlcNAcylation**. Cette réaction est dépendante du glucose et correspond à l'addition de la N-Acétylglucosamine sur les résidus Sérine et Thréonine par l'O-GlcNac transférase (**OGT**) grâce à l'utilisation du substrat uridine diphosphate N-acétylglucosamine (**UDP-GlcNAc**). La réaction est réversible et est assurée par l'enzyme O-GlcNAcase (**OGA**) ([Hart & Akimoto, 2009](#)). Dans la cellule, 2 à 5% du glucose consommé emprunte en effet la voie de biosynthèse des hexosamines qui assure la production de l'**UDP-GlcNAc**. L'étape limitante de cette voie est assurée par la glutamine fructose amidotransférase (**GFAT**), qui convertit le fructose-6-phosphate en glucosamine-6-phosphate (**Figure 25**).

Une étude a montré que le traitement de cellules HEK (human embryonic kidney) par le **PUGNAc**, un inhibiteur de l'OGA favorisant ainsi la O-GlcNAcylation, augmentait l'activité transactivatrice de ChREBP en réponse au glucose. À l'inverse, un traitement par le deoxynorleucine (DON), un inhibiteur de la GFAT limitant donc la O-GlcNAcylation, diminue l'activité transactivatrice de ChREBP en réponse au glucose ([Sakiyama et al., 2010](#)). Par ailleurs, des expériences réalisées sur des cellules hépatiques issues de souris sauvages et stimulées par des concentrations élevées de glucose (25mM) ont montré que ChREBP était

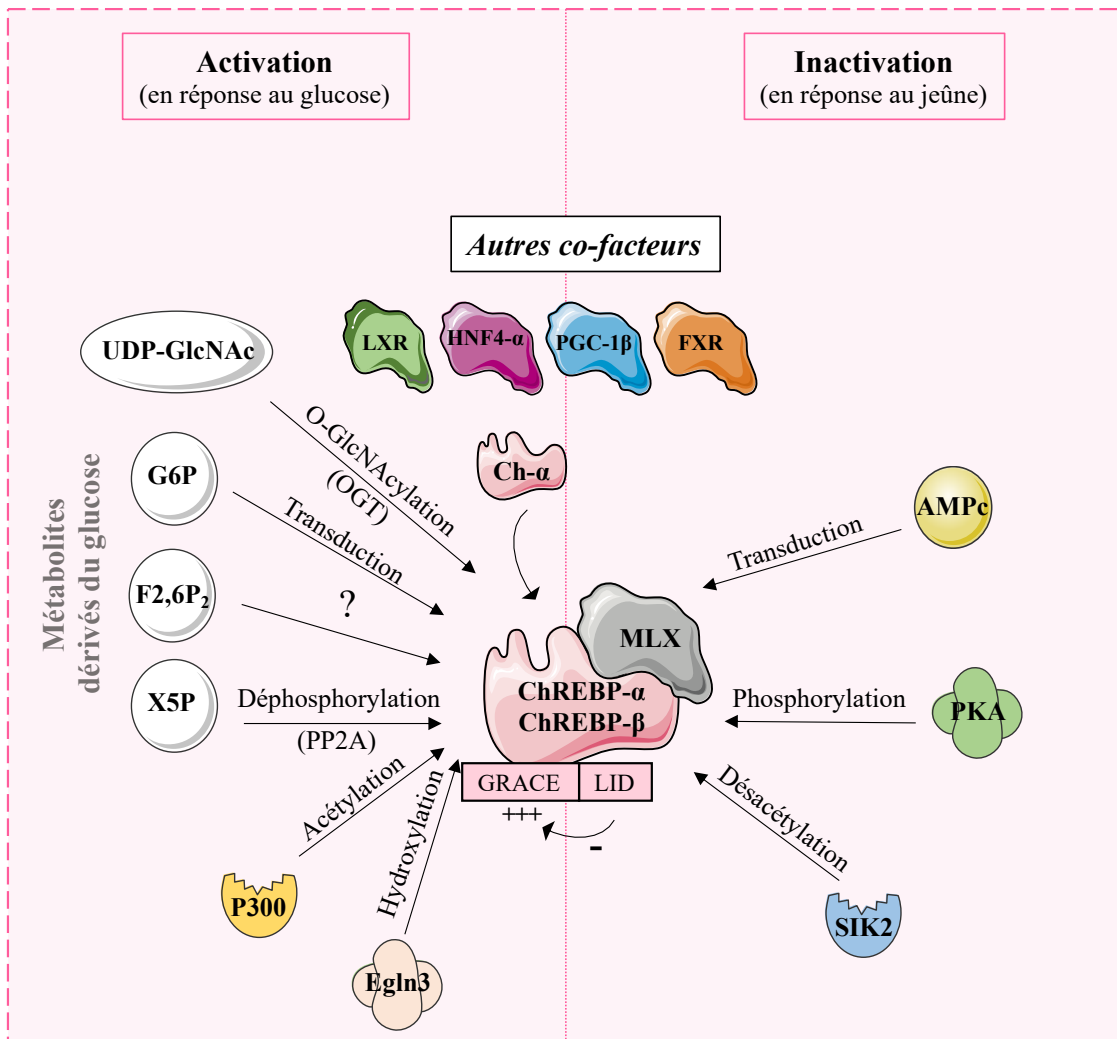


Figure 25 : Mécanismes de régulation de ChREBP en réponse au glucose et au jeûne

L'activité de ChREBP est régulée par :

- des métabolites dérivés du glucose : le **G6P** qui agit de manière allostérique et probablement en se liant au domaine GRACE de la protéine ChREBP, **F2,6P₂** dont le mode d'action reste à être déterminé et le **X5P** qui en activant la **PP2A** conduit à la déphosphorylation de ChREBP sur les résidus Ser¹⁹⁶, Ser⁶²⁶ et Thr⁶⁶⁶, et son activation. L'Histone Acétyltransférase **p300** active, *via* le résidu Lys⁶⁷², la transcription des gènes cibles de ChREBP en augmentant son recrutement sur leur promoteur. L'augmentation de la formation de l'**UDP-GlcNAc** favorise l'O-GlcNAcylation par l'**OGT** et augmente l'activité transcriptionnelle de ChREBP. Les hydroxylases de type **EglN3** induisent l'hydroxylation des résidus proline (Pro⁵³⁶ et Pro¹⁴¹) de ChREBP induisant ainsi son activité. L'isoforme **ChREBP-α** peut induire l'expression de celle de **ChREBP-β**. Enfin, l'action inhibitrice du domaine **LID** sur le **GRACE** est levée en réponse à de forte concentration de glucose favorisant l'activité de ChREBP.
- sa phosphorylation *via* la **PKA**, sa désacétylation *via* **SIK2** en réponse au jeûne. Le domaine **LID** va aussi exercer une action inhibitrice sur le GRACE réduisant ainsi l'activité transactivatrice de ChREBP.

O-GlcNacylé. La surexpression hépatique de l'OGT par des vecteurs adénoviraux stabilise ChREBP et induit une augmentation de son activité transcriptionnelle, comme illustré par l'expression accrue de ses gènes cibles lipogéniques (*acc, fas, scd-1*) et le développement d'une stéatose hépatique. À l'inverse, la surexpression de l'OGA diminue le contenu lipidique des hépatocytes et améliore la stéatose hépatique (Guinez et al., 2011).

Enfin, plusieurs sites de O-GlcNAcylation ont été identifiés à l'extrémité C-terminale de la protéine ChREBP dans les hépatocytes : la sérine 614 (**Ser⁶¹⁴**), la thréonine 517 (**Thr⁵¹⁷**) et la sérine 839 (**Ser⁸³⁹**) (Yang et al., 2017). La O-GlcNAcylation de ChREBP sur la Ser⁸³⁹ a été démontré comme étant particulièrement importante pour assurer son export nucléaire en renforçant son interaction avec la protéine 14-3-3. D'autre part cette modification participe aussi au maintien de l'activité transcriptionnelle de ChREBP en maintenant son hétérodimérisation avec la protéine MLX (Yang et al., 2017).

5. L'hydroxylation

Très récemment, une nouvelle forme de modification post-traductionnelle de ChREBP en réponse au glucose a été décrite : l'hydroxylation de ChREBP- α sur les résidus **Pro⁵³⁶** et **Pro¹⁴¹** situés dans la région riche en proline et dans le domaine LID respectivement. Ceci a été démontré dans le foie de souris après immunoprécipitation de ChREBP et dans des cellules HEK293 après transfection de la protéine murine ChREBP- α . Cette modification, dépendante du glucose, est alors indispensable pour induire l'expression des gènes cibles de ChREBP dans les hépatocytes (Heidenreich et al., 2020).

Contrairement aux modifications précédemment décrites, la modification par hydroxylation est irréversible. Les auteurs ont aussi identifié que les hydroxylases de Proline qui interagissent directement avec ChREBP appartiennent à la famille **Egln** (Egl-9 family hydroxia inducible factor). De manière intéressante, les hépatocytes déficients en Egl-3 présentent une diminution de l'expression de ChREBP et de ses gènes cibles, qui peut être restaurée quand la protéine ChREBP est re-exprimée (Heidenreich et al., 2020).

6. Les cofacteurs et partenaires de ChREBP

L'activation du facteur de transcription ChREBP conduit à la formation d'un hétérodimère ChREBP/MLX se fixant spécifiquement aux séquences ChoRE (Yamashita et al.,

2001) sur les promoteurs des gènes cibles de ChREBP (Stoekman et al., 2004). MLX est un membre de la famille des facteurs de transcription Myc/Mac/Mad impliqués dans la régulation transcriptionnelle de la prolifération, de la différenciation et de l'apoptose (Grandori et al., 2000). En 2004, l'équipe de Howard C. Towle a décrit MLX comme un partenaire obligatoire des fonctions biologiques de ChREBP dans des cultures primaires d'hépatocytes de rat stimulées par des concentrations élevées de glucose (Stoekman et al., 2004). Cette hypothèse a été confortée par l'observation qu'un dominant négatif de MLX inhibe l'expression endogène de *mlxipl* et l'activité transcriptionnelle de ChREBP sur ses gènes cibles (Iizuka et al., 2009) (**Figure 25**).

Plusieurs études ont par la suite démontré que ChREBP interagit dans le foie avec d'autres protéines nucléaires telles que (i) le récepteur nucléaire liver X récepteur (LXR), (Cha & Repa, 2007) et l'hépatocyte nuclear factor4- α (HNF4- α) (Adamson et al., 2006) qui régulent positivement l'activité de ChREBP, ainsi que (ii) le récepteur farnésoid X récepteur (FXR) (Caron et al., 2013) et le peroxisome proliferator-coactivator récepteur γ -1 β (PGC-1 β) (Chambers et al., 2013) qui inhibent l'activité de ChREBP. Dans la prochaine partie, nous ne détaillerons que la régulation de l'activité de ChREBP par LXR et FXR (**Figure 25**).

III. La régulation transcriptionnelle et transactivatrice de ChREBP

1. L'autorégulation de ChREBP

À l'inverse de ChREBP- α , ChREBP- β est uniquement localisé dans le noyau des cellules du tissu adipeux (Herman et al., 2012) et des cellules β -pancréatiques (Katz et al., 2018). Bien que l'expression de ChREBP- β soit plus faible que celle de ChREBP- α dans le foie, le tissu adipeux blanc et les cellules β -pancréatiques, il possède une capacité transactivatrice supérieure à celle de ChREBP- α (Herman et al., 2012; Sae-Lee et al., 2016; Zhang et al., 2015). Dans le tissu adipeux, ChREBP- β est plus finement régulée que ChREBP- α lors de changements nutritionnels (jeûne et réalimentation) et son activité dépend du transport du glucose par GLUT-4 (Herman et al., 2012). Suite à l'identification d'une séquence ChoRE sur le promoteur de *mlxipl* près de l'exon 1b, Herman et al ont émis l'hypothèse que ChREBP- β puisse s'autoréguler par le biais d'une boucle de rétroaction positive. Ainsi, en forte concentration, le glucose induirait l'expression de ChREBP- α qui, en se liant au ChoRE situé sur le promoteur de *mlxipl*, activerait la transcription de l'ARNm codant ChREBP- β (**Figure**

25) (Herman et al., 2012). Plus tard, deux études complémentaires utilisant des siARN dirigés spécifiquement contre les transcrits de ChREBP- β , ont montré que cette isoforme médie la prolifération des cellules β -pancréatiques induite par le glucose (Zhang et al., 2015) et qu'elle exercerait une rétroaction négative sur l'expression de ChREBP- α (Jing et al., 2016). Ces études décrivent une variabilité du ratio d'expression en ARNm ChREBP- β /ChREBP- α , qui est corrélée positivement aux niveaux de concentration extracellulaire de glucose dans des modèles d'îlots de Langerhans et lors d'un prolongement du temps de culture. En guise d'exemple, ce ratio passe rapidement de 1:8 à 1:0,2 dans la lignée cellulaire INS-1E β après 18h de culture en condition élevée de glucose (Zhang et al., 2015).

2. La régulation positive de l'activité de ChREBP par LXR

En complexe avec son partenaire transcriptionnel, le retinoid X receptor (**RXR**), LXR se lie aux éléments de réponse LXR (**LXRE**) situés sur le promoteur de leurs gènes cibles afin de réguler leur expression (Willy et al., 1995). Fortement exprimé dans le foie, LXR participe ainsi à la synthèse du cholestérol, au métabolisme des acides biliaires et favorise la lipogenèse (Wang & Tontonoz, 2018).

En amont du promoteur murin du gène codant ChREBP- α (entre les nucléotides -2566 et -2302), deux sites de liaison à LXR ont été identifiés (LXRE1 et LXRE2), suggérant ainsi que ChREBP puisse être une cible de LXR (**Figure 25**) (Cha & Repa, 2007). De façon intéressante, l'activation de LXR par un agoniste spécifique T0-901317 (50mg/kg de poids corporel) chez des souris nourries avec un régime riche en sucre, augmente la présence d'hétérodimères LXR/RXR sur le promoteur de *mlxipl*, stimulant d'une part sa transcription et d'autre part son activité transactivatrice, comme l'illustre l'augmentation de l'expression en ARNm de la *lpk* (Cha & Repa, 2007). Tandis que cette étude conclut que LXR agirait comme un médiateur central dans l'induction de la lipogenèse hépatique en régulant les facteurs de transcription SREBP-1c et ChREBP (Linden et al., 2018), notre laboratoire a démontré que l'expression de ChREBP et de ses gènes cibles était indépendante de LXR. En effet, l'expression de la *lpk* n'est pas significativement modifiée chez des souris déficientes en LXR^{-/-} nourries par un régime riche en sucres (72% carbohydrates) pendant 18h comparativement aux souris contrôles. De plus, la culture d'hépatocytes primaires à partir de souris LXR^{-/-} démontrent que la quantité d'ARNm de *mlxipl* et de ses gènes cibles reste inchangée (Denechaud et al., 2008).

3. La régulation négative de l'activité de ChREBP par FXR

FXR, un récepteur nucléaire activé par les acides biliaires, se lie à des éléments de réponse FXR (FXRE) et forme un hétérodimère avec le récepteur rétinolique RXR. Très exprimé dans le foie et l'intestin, il régule de nombreuses fonctions biologiques, parmi lesquelles le métabolisme des acides biliaires, du glucose et des lipides. Par ailleurs, il prévient des infections bactériennes intestinales ainsi que la formation des calculs biliaires et module la régénération hépatique (Zhang & Edwards, 2008). En 2005, un lien entre FXR et ChREBP a été proposé, une déficience en FXR entraînant dans le foie l'augmentation de l'expression des gènes cibles de ChREBP (*lpk* et *acc*) (Figure 25) (Duran-Sandoval et al., 2005).

Plus tard, la même équipe a montré *in vivo* chez des souris sauvages réalimentées avec un régime enrichi en hydrates de carbone que l'augmentation des quantités d'ARNm codant la LPK est significativement réduite suite à un traitement par un agoniste synthétique de FXR (INT-747) (Caron et al., 2013). De plus, le traitement de lignées hépatocytaires humaines (IHH et HepaRG) par un agoniste synthétique (GW4064) ou naturel (acide chénodeoxycholique CDCA) de FXR inhibe l'expression de la *lpk* induite par ChREBP. Enfin, des expériences d'immuno-précipitation ont permis de mettre en évidence que FXR interagissait directement avec ChREBP dans les hépatocytes, suggérant une régulation de l'activité de ChREBP par FXR (Caron et al., 2013).

IV. Les fonctions biologiques régulées par ChREBP

Caractérisé comme un médiateur essentiel des effets transcriptionnels du glucose, en condition physiologique, ChREBP est exprimé dans les tissus métaboliques tels que le foie, les tissus adipeux blanc et brun, l'intestin, le muscle, les cellules β -pancréatiques (Iizuka et al., 2004; Yamashita et al., 2001), mais aussi dans la glande mammaire (Osorio et al., 2016) (Figure 26).

1. ChREBP régule la synthèse des acides gras dans le foie

a. Les premières caractérisations phénotypiques des souris ChREBP^{-/-}

L'étude des souris déficientes en *mlxipl* a permis d'élucider le rôle central de ce facteur de transcription dans le contrôle hépatique de la transcription des gènes impliqués dans la

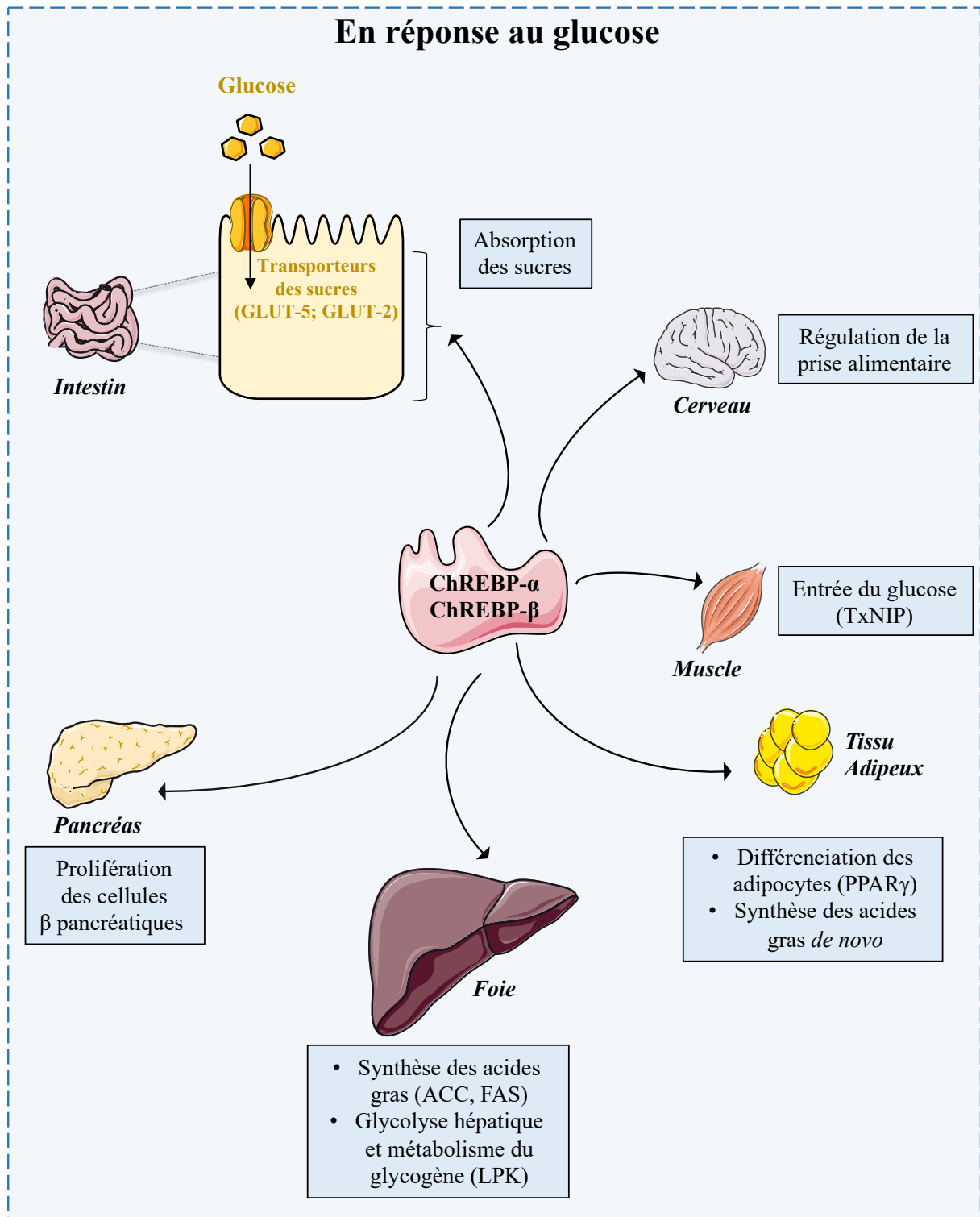


Figure 26 : Fonctions biologiques médiées par ChREBP en réponse au glucose

ChREBP est exprimée dans plusieurs tissus, dont l'intestin, le pancréas, le foie, le tissu adipeux blanc, le muscle (**MondoA**) et le cerveau. Il y régule de multiples voies métaboliques en réponse au glucose. Ses fonctions sont spécifiques du tissu dans lequel il est exprimé.

glycolyse et la lipogénèse.

Sous régime standard, l'invalidation totale de *mlxipl* chez la souris (**ChREBP^{-/-}**) conduit à une diminution de l'expression hépatique des gènes de la glycolyse et de la lipogénèse *de novo*, conduisant à une accumulation locale de glycogène et une diminution des acides gras libres plasmatiques. Soumises à un régime riche en saccharose (70%), les souris ChREBP^{-/-} présentent une hypothermie progressive, signe d'une intolérance au saccharose, qui au bout de 7 jours entraîne une perte de 50% du groupe. Soumises à un régime riche en amidon, les souris invalidées pour *mlxipl* présentent une intolérance au glucose et une insulino-résistance modérée (Iizuka et al., 2004). Par ailleurs, le croisement de souris ChREBP^{-/-} avec des souris obèses *ob/ob* a montré qu'une déficience en ChREBP diminuait la synthèse des triglycérides hépatiques avec une normalisation des niveaux d'acides gras libres plasmatiques et des triglycérides plasmatiques comparés aux souris *ob/ob* (Iizuka et al., 2006). De manière intéressante, les souris doublement déficientes présentent par ailleurs une baisse de la prise alimentaire qui résulterait d'une diminution de l'expression génique de l'AgRP, un neuropeptide orexigène, ayant pour conséquence une réduction du poids corporel, soulignant pour la première fois le lien entre ChREBP et le système nerveux central (Iizuka et al., 2006).

b. Les gènes cibles de ChREBP dans les hépatocytes

Dans des cultures d'hépatocytes primaires, le traitement par de fortes concentrations de glucose stimule l'activité transcriptionnelle de ChREBP et sa fixation sur le promoteur du gène glycolytique (*lpk*) codant la L-pyruvate kinase (Kawaguchi et al., 2001; Yamashita et al., 2001). Par ailleurs, alors que ChREBP se lie directement sur des séquences ChoRE des gènes codant des enzymes lipogéniques (*acc* et *fas*) (Ishii et al., 2004), l'inhibition de son expression par ARN interférence ou son invalidation dans les souris ChREBP^{-/-}, entraîne une diminution de l'expression des gènes *lpk*, *acc* et *fas* dans des cultures d'hépatocytes primaires (Dentin et al., 2004; Ishii et al., 2004). Plus récemment, la production de souris invalidées pour *mlxipl* spécifiquement dans le foie, a montré de façon surprenante que celles-ci présentent une expression augmentée des gènes *lpk*, *acc* et *fas* à jeun comme en condition nourries (Jois et al., 2017). Les auteurs suggèrent qu'une dérégulation de la réponse au glucose, illustrée par une augmentation de l'expression du transporteur GLUT-2, serait à l'origine de cette observation. En effet, les gènes lipogéniques sont significativement diminués chez ces souris soumises à un régime hyperlipidique. Parmi les autres cibles hépatiques directes de ChREBP, on peut également citer le gène codant pour FGF21 (fibroblast growth factor 21), une hépatokine

contribuant à l'amélioration de la dyslipidémie et de l'hyperglycémie chez l'Homme et la souris (Markan & Potthoff, 2016; Reitman, 2013). Connue pour être induite en réponse au jeûne par le récepteur nucléaire PPAR- α , des travaux du laboratoire, ont montré sur des souris invalidées pour PPAR- α spécifiquement dans le foie et dans des cultures primaires d'hépatocytes en réponse au glucose, que la réponse synergique de ChREBP et de PPAR- α était indispensable à l'induction de FGF21 (Iroz et al., 2017). Enfin, l'utilisation d'un dominant négatif de MLX a permis de confirmer que la formation du complexe ChREBP/MLX était nécessaire à l'augmentation des gènes cibles de ChREBP dans des hépatocytes primaires mises en culture en présence de glucose (Ma et al., 2005).

c. Le rôle hépatique de ChREBP en condition physiopathologique

Une dérégulation du métabolisme énergétique, liée à l'obésité et à l'insulinorésistance induite notamment par une alimentation riche en graisses et en sucres et à une sédentarité croissante, peut conduire dans le foie à l'accumulation de triglycérides et au développement d'une stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) (Birkenfeld & Shulman, 2014; Perry et al., 2014). La stéatose hépatique peut ainsi résulter de plusieurs altérations du métabolisme lipidique, à savoir : (i) une augmentation de l'absorption des acides gras et de leur estérification en triglycérides, (ii) une augmentation de la lipogenèse et une altération de la β -oxydation des hépatocytes et, (iii) une réduction de l'exportation des triglycérides (Birkenfeld & Shulman, 2014).

Tandis que les niveaux hépatiques d'ARNm codant ChREBP- α et ChREBP- β sont faibles à jeun, ils sont significativement augmentés (en particulier pour l'isoforme ChREBP- β) lors de la réalimentation avec un régime riche en hydrates de carbone (Stamatikos et al., 2016). En conditions pathologiques, l'expression hépatique de ChREBP- β (mais pas de ChREBP- α) est considérablement augmentée dans le foie de patients obèses, et encore davantage chez les patients obèses diabétiques comparativement aux patients témoins minces (Eissing et al., 2013; Hurtado del Pozo et al., 2011). Par ailleurs, dans les biopsies de foie de patients présentant une stéatose hépatique, l'expression de *mlxipl* est positivement corrélée à celle de ses gènes cibles *lpk*, *fas* et *g6pase* (Kim et al., 2016). Pour finir, l'étude de Eissing et al. rapporte quant à elle une corrélation positive entre la résistance à l'insuline et l'expression de ChREBP- β dans le foie de sujets obèses (indice de poids corporel = 54) (Eissing et al., 2013).

De manière intéressante, notre équipe a montré que la surexpression adénovirale de ChREBP dans le foie de souris induit une stéatose hépatique *via* l'activation transcriptionnelle des gènes de la lipogenèse et de l'estérification des acides gras, sans que celle-ci soit cependant associée au développement d'une résistance à l'insuline (Benhamed et al., 2012). Cet effet protecteur de ChREBP s'expliquerait en effet par une modification de la nature des acides gras hépatiques avec une augmentation sélective des acides gras monoinsaturés (MUFAs) au dépens des acides saturés (SFA) (Benhamed et al., 2012). Des études récentes effectuées sur le foie de patients atteints de stéatose hépatique confirment l'augmentation du rapport MUFA/SFA, comme en témoigne l'augmentation de l'activité de la désaturase SCD-1 (Bricambert et al., 2018). Par ailleurs, la surexpression de ChREBP dans un modèle d'obésité induit par un régime hyperlipidique, exacerbe la stéatose hépatique mais diminue l'insulinorésistance (Benhamed et al., 2012). L'ensemble de ces données met en évidence le rôle fonctionnel de ChREBP dans le développement de la stéatose hépatique bénigne associée à un maintien de la sensibilité à l'insuline hépatique et protégeant ainsi de l'installation du DT2.

2. Le rôle adipocytaire de ChREBP en condition physiopathologique

Dans la lignée adipocytaire 3T3-L1, les niveaux d'ARNm de *mlxipl* sont augmentés au cours de la différenciation en réponse à de forte concentration de glucose (He et al., 2004). De même, une autre étude a rapporté que l'expression de *mlxipl* est augmentée pendant la différenciation des pré-adipocytes sous cutanés (SC) et omental (O) chez l'Homme tandis qu'elle est diminuée dans les tissus adipeux SC et O de patients obèses comparativement à des sujets minces (Hurtado del Pozo et al., 2011). Comme chez la souris, l'expression de ChREBP- β dans le tissu adipeux blanc est positivement corrélée à la sensibilité à l'insuline chez des patients obèses présentant un pré-diabète ou un DT2 (Kursawe et al., 2013). En accord avec ces données, l'expression du gène *slc2a4* codant GLUT-4, des enzymes de la lipogenèse (*fås* et *acc*) et de *chrebp*- β est significativement diminuée dans le tissu adipeux blanc des patients obèses insulinorésistants (Eissing et al., 2013). De manière intéressante, la perte de poids obtenue après une chirurgie bariatrique, conduit à la restauration de l'expression de *slc2a4* et des gènes de la lipogenèse dans le tissu adipeux blanc (Eissing et al., 2013).

Le rôle fonctionnel de ChREBP dans le tissu adipeux blanc a été élucidé *via* l'utilisation de différents modèles murins, à savoir : i) les souris délétées globalement pour le transporteur GLUT-4 (GLUT-4^{-/-}), ii) les souris surexprimant GLUT4 dans le tissu adipeux (AG4OX) et, iii) les souris globalement invalidées pour *mlxipl* (ChREBP^{-/-}) (Herman et al., 2012). Herman

et ses collaborateurs montrent chez les souris AG4OX, que les quantités d'ARNm codant ChREBP- β et l'expression de ses gènes cibles est augmentée dans le tissu adipeux périgonadique. Ces souris, bien qu'obèses, présentent une meilleure tolérance au glucose et une sensibilité améliorée à l'insuline, en accord avec le rôle majeur de GLUT-4 précédemment décrit dans la régulation de la sensibilité à l'insuline (Abel et al., 2001). De manière intéressante, l'inactivation concomitante de ChREBP dans les souris AG4OX (ChREBP^{-/-}/AG4OX), montre que l'expression adipocytaire des gènes de la lipogenèse et de la synthèse des acides gras est diminuée, soulignant que ChREBP est nécessaire à la lipogenèse *de novo* médiée par le transporteur GLUT-4 dans les adipocytes. Par ailleurs, ces souris présentent une diminution de la sensibilité à l'insuline, suggérant un rôle bénéfique de ChREBP dans les adipocytes pour le maintien de l'homéostasie glucidique (Herman et al., 2012). En accord avec ces données, l'inactivation spécifique de ChREBP dans le tissu adipeux blanc (AdChREBP KO) s'accompagne d'une diminution de la lipogenèse *de novo*, des niveaux adipocytaires et sériques de PAHSAs (palmitic acid esters of hydroxy stearic acids), et d'une insulino-résistance associée à une inflammation adipocytaire dans des souris nourries avec un régime standard et la supplémentation en 9-PAHSA suffit à rétablir leur sensibilité à l'insuline (Vijayakumar et al., 2017). Les PAHSAs ont été rapportés comme exerçant des effets bénéfiques sur l'homéostasie du glucose en stimulant la sécrétion de l'insuline par les cellules β pancréatiques, l'absorption du glucose et la diminution de l'inflammation (Yore et al., 2014). L'ensemble de ces données suggèrent que ChREBP médie les effets du glucose transportés par GLUT-4, présentant ChREBP ainsi comme un modulateur important de la sensibilité à l'insuline (Eissing et al., 2013; Herman et al., 2012).

Enfin, un nouveau mécanisme de régulation de ChREBP dans le tissu adipeux a été récemment identifié et implique son interaction avec l'enzyme lipolytique LHS (lipase hormono sensible) (Morigny et al., 2019). L'inhibition de la LHS dans les adipocytes humains et de rongeurs entraîne une amélioration de la signalisation de l'insuline et est associée à une augmentation de l'expression de *chrebp*- β et de son gène cible ELOV16 (elongation of very long chain fatty acids protein 6). En effet, le recrutement de ChREBP sur le promoteur de l'ELOV16 est significativement augmenté dans les adipocytes déficients en HSL (Hormone Sensitive Lipase). Au niveau mécanistique, l'interaction de HSL avec ChREBP altère la translocation nucléaire de ChREBP- α et de manière consécutive l'induction de *chrebp*- β et de ses gènes cibles (Morigny et al., 2019).

3. Les rôles de ChREBP dans les cellules β pancréatiques

a. ChREBP contrôle la différenciation et la prolifération

Dans le pancréas, ChREBP est exprimé dans les cellules embryonnaires progénitrices du lignage endocrine et son expression augmente avec leur différenciation (Soggia et al., 2012). Par ailleurs, la mise en culture de cellules β pancréatiques embryonnaires issues de rattes gestantes en présence de glucose et d'un inhibiteur de ChREBP (inhibiteur de PP2A) ou d'un adénovirus codant un dominant négatif de ChREBP conduit à une réduction de la différenciation cellulaire, suggérant que ChREBP contribue à la différenciation des cellules β pancréatiques (Soggia et al., 2012). Dans une étude concomitante, Metukuri et al. rapportent que l'inhibition de ChREBP par ARN interférence bloque la prolifération cellulaire induite par le glucose dans la lignée d'insulinome de rat INS-1-832/3 et dans des îlots pancréatiques isolés de rat et humains tandis que sa surexpression augmente la prolifération (Metukuri et al., 2012). En accord avec ces données, l'expression en ARNm et protéiques de plusieurs régulateurs du cycle cellulaire (cycline d2, cycline a2, cycline e, cdk4, cdk6) diminuent dans la lignée INS-1-832/3 en absence de ChREBP (siChREBP) (Metukuri et al., 2012). Plus récemment, il a été mis en évidence que l'isoforme ChREBP- α , en augmentant l'expression et l'activité de Nrf2 (nuclear factor erythroid-derived 2-like 2), initie une reprogrammation du métabolisme anabolique favorisant la prolifération des cellules β pancréatiques (Kumar et al., 2018).

b. ChREBP participe aux mécanismes de glucotoxicité

L'hyperglycémie chronique *in vivo* ou l'exposition répétée ou prolongée à des concentrations élevées de glucose *in vitro* peut conduire à des effets délétères ou **glucotoxicité** pour la cellule β pancréatique (Robertson et al., 2003).

De manière intéressante, l'expression de ChREBP et sa localisation nucléaire sont augmentées dans les îlots pancréatiques issus de patients atteints de DT2 (Jing et al., 2016; Pongvarin et al., 2012). De même, une expression accrue de *chrebp*- β a été mise en évidence dans les îlots pancréatiques de modèles murins de DT1 et DT2 (Jing et al., 2016).

Des études démontrent que la surexpression de ChREBP est suffisante pour favoriser le stress oxydant *via* l'activation de la transcription du gène de *txnip* conduisant à l'apoptose des cellules β pancréatiques par les caspases 3/7 et la baisse de la production d'insuline (Pongvarin et al., 2012). En effet, TxNIP est une protéine d'échafaudage qui exerce des effets pro-inflammatoires (Osowski et al., 2013) en induisant l'apoptose des cellules β pancréatiques

induite par l'hyperglycémie et le stress oxydatif (Chen et al., 2008). Par ailleurs, la surexpression de ChREBP dans des îlots pancréatiques murins inhibe l'expression de gènes impliqués dans la différenciation pancréatique (pancreatic and duodenal homeobox, *pdx-1* ; MAF BZIP transcription factor A, *mafA*) et des gènes de l'insuline 1 et 2 (*ins1*, *ins2*) (Da Silva Xavier et al., 2006). Cela est associé à une augmentation de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme (*fas*, *elovl6*, *lpk*, *txnip*) (Sae-Lee et al., 2016) et à une accumulation de lipides. En accord avec ces données, ChREBP se lie directement aux promoteurs des gènes *lpk* et *fas* de manière dépendante du glucose dans la lignée murine d'insulinome MIN6, et son inhibition par siARN conduit à une diminution du contenu en triglycérides et à une potentialisation de la sécrétion de l'insuline stimulée par le glucose (Da Silva Xavier et al., 2006), suggérant que ChREBP puisse contribuer à la physiopathologie pancréatique.

Plus récemment, Chau et al. ont démontré dans la lignée murine INS-1 que mTOR (mammalian target of rapamycin) interagissait avec ChREBP, inhibant ainsi son activité transcriptionnelle et conduisant à une diminution des niveaux d'ARNm codant pour TxNIP. De manière intéressante, des niveaux élevés de TxNIP et de ChREBP ont été observés dans des îlots de patients diabétiques et dans des îlots de souris invalidées pour mTOR spécifiquement dans les cellules β pancréatiques (Chau et al., 2017). Enfin, des séquences ChoRE ont été localisées sur le promoteur de ChREBP- β suggérant son autorégulation dans la lignée d'insulinome de rat 832/13 et sur le promoteur de Rgs16 (regulator of G-protein signaling 16), dont la surexpression conduit à l'accumulation des gouttelettes lipidiques dans cette même lignée (Sae-Lee et al., 2016).

4. Les rôles de ChREBP dans l'intestin

En 2009, Tong et al mettaient en évidence le premier rôle fonctionnel de ChREBP dans l'intestin en tant qu'inhibiteur de la tumorigenèse. En effet, la perte de fonction de ChREBP par ARN interférence dans la lignée de carcinome colique humain HTC116 conduit à une diminution de la glycolyse, une augmentation de la phosphorylation oxydative mitochondriale et une réduction de la prolifération cellulaire. D'un point de vue mécanistique, cette étude démontre l'importance du facteur de transcription p53 comme médiateur des effets anti-prolifératifs induits par l'inhibition de ChREBP (Tong et al., 2009).

Plus récemment, une étude a démontré que la déficience génétique globale de *mlxipl* conduit chez la souris à une intolérance au fructose, parallèlement à une expression intestinale

réduite des gènes impliqués dans le transport et le métabolisme du fructose (Oh et al., 2018). L'induction insuffisante du transporteur GLUT-5 chez les ChREBP^{-/-} en réponse à un régime riche en fructose entraîne en effet l'accumulation luminale, notamment dans l'intestin distal, de fructose non absorbé, à l'origine d'un flux d'eau dans la lumière dû à une élévation de la pression osmotique, comme observé chez les patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable. En parallèle, une étude est venue étayer ces résultats, en montrant que l'intolérance à un régime riche en saccharose (30%) des souris ChREBP^{-/-} est exacerbée suite à un traitement par le miglitol, un inhibiteur des α -glucosidases (Kato et al., 2018). Par ailleurs, l'analyse comparative de souris invalidées constitutivement pour ChREBP spécifiquement dans l'intestin (IChKO) ou dans le foie (LiChREBP) a montré que la perte d'activité intestinale et non hépatique de ChREBP suffit à reproduire le phénotype d'intolérance au fructose des souris ChREBP^{-/-} (Kim et al., 2017). Des expériences d'immunoprécipitation de la chromatine ont permis de mettre en évidence que ChREBP se lie directement sur le promoteur du gène *slc2a5*, réduisant ainsi l'expression intestinale du transporteur GLUT-5 (Kim et al., 2017; Oh et al., 2018). L'inhibition de GLUT-5 par ChREBP permettrait d'expliquer l'intolérance au fructose des souris ChREBP^{-/-} et IChKO, leur phénotype se rapprochant de celui observé chez les souris GLUT-5^{-/-} où l'absorption intestinale de fructose est réduite de 75% en réponse à un régime enrichi en fructose comparativement aux souris sauvages (Barone et al., 2009).

Objectifs du projet de recherche

Contexte et hypothèses du travail

Notre laboratoire de recherche s'intéresse depuis une quinzaine d'année au facteur de transcription ChREBP, qui, activé par le catabolisme intracellulaire des sucres dans le foie et le tissu adipeux, y orchestre en retour, un programme transcriptionnel assurant une réponse métabolique adaptée. De manière intéressante, des résultats préliminaires de mon laboratoire de thèse montraient que les souris déficientes pour ChREBP ($Ch^{-/-}$), bien qu'intolérantes à une injection périphérique de glucose, étaient plus tolérantes au glucose administré oralement, suggérant que l'activité intestinale de ChREBP puisse contrôler des fonctions locales contribuant à la régulation de l'équilibre glycémique. L'intestin constitue en effet un acteur majeur de la régulation de l'homéostasie glucidique, *via* l'absorption trans-épithéliale du glucose alimentaire et la sécrétion des hormones incrétines qui participent pour près de 50-70% à la sécrétion d'insuline suite à une administration orale de glucose. De façon intéressante, des données du laboratoire démontraient également une expression élevée de ChREBP dans les cellules épithéliales de l'intestin proximal, siège de l'absorption des monosaccharides alimentaires et mettaient en évidence un enrichissement de ChREBP dans les cellules L produisant l'hormone incrétine GLP-1.

Objectif du travail

L'ensemble de ce travail de thèse visait donc à caractériser, dans les cellules épithéliales intestinales :

- (1) la régulation de l'expression et de l'activité intestinale de ChREBP par les sucres en conditions physiologiques et pathologiques (**Axe 1**).
- (2) les fonctions intestinales dépendant de l'activité locale de ChREBP et impliquées dans le contrôle de l'équilibre glycémique (**Axe 2**), telles que la réponse incrétine et/ou l'absorption intestinale des sucres.

Le premier volet de mon travail de thèse (Axe 1) a ainsi reposé sur (i) l'exposition à des apports accrus en sucres alimentaires soit chez des souris jeunes au cours de la transition allaitement-sevrage, soit chez des souris adultes soumises à des régimes enrichis en hexoses (glucose, galactose, fructose) ou en disaccharides (saccharose, lactose) ainsi que sur (ii) des

modèles murins d'inactivation génétique des transporteurs ou des enzymes du catabolisme des hexoses. Par ailleurs, l'effet du glucose circulant a été évalué dans des modèles murins diabétiques et/ou obèses hyperglycémiques.

Afin d'aborder le second volet de mon travail de thèse (Axe 2), des souris invalidées constitutivement et globalement pour ChREBP ($Ch^{-/-}$) (modèle déjà disponible à mon arrivée au laboratoire) ou présentant une délétion inductible et spécifique de ChREBP dans l'épithélium intestinal ($Ch^{\Delta GUT}$) (modèle développé au cours de ma thèse) ont été utilisées. La réponse incrétine, les fonctions de digestion et d'absorption des hydrates de carbone alimentaires (glucose, fructose) ont plus particulièrement été explorées dans ces deux modèles murins ainsi que la tolérance à divers régimes en mono- (glucose, galactose, fructose) ou di-saccharides (saccharose, lactose).

Organisation et résumé des résultats obtenus

L'ensemble des données expérimentales issues de mon travail de thèse est présenté d'une part sous forme d'un article scientifique, qui sera soumis prochainement, et d'autre part sous forme de résultats complémentaires présentés en annexe.

Résultats présentés sous forme d'article

Dans l'article inclus ci-après, les figures principales présentent pour la plupart les résultats obtenus sur les souris $Ch^{\Delta GUT}$ tandis que les figures supplémentaires illustrent les analyses parallèles issues des souris $Ch^{-/-}$. L'article débute par la présentation du phénotype de ces deux modèles murins, caractérisé par une amélioration de la tolérance au glucose luminal (**Figures 1 et 2**). Nous y détaillons par ailleurs la distribution tissulaire de ChREBP chez la souris ainsi que la caractérisation de son expression intestinale le long des axes antéro-postérieur et cryptovillositaire (**Figure 1**). Nous démontrons que l'expression intestinale de ChREBP, et de certains de ses gènes cibles prototypiques est induite *ex vivo* par le glucose, suggérant que le pool intestinal de ChREBP soit fonctionnellement actif dans ces conditions (**Figure 1**).

Par la suite (**Figure 3**), nous nous focalisons sur le rôle potentiel de ChREBP dans le contrôle de la fonction incrétine et nous montrons que la synthèse intestinale et la sécrétion portale de GLP-1 en réponse au glucose sont réduites en absence de ChREBP intestinal. Afin de comprendre les mécanismes à l'origine du contrôle de la production de GLP-1 par ChREBP

dans les cellules L intestinales, des souris invalidées pour ChREBP et exprimant la protéine fluorescente Venus dans les cellules L (souris Ch^{-/-} croisées avec des souris GLU-Venus) et la lignée cellulaire murine entéroendocrine GLUTag ont été utilisées. Nos résultats montrent un fort enrichissement de ChREBP dans les cellules L comparativement aux autres cellules composant l'épithélium intestinal. Nous montrons également que l'expression du *gcg* induite par le glucose est diminuée par un inhibiteur pharmacologique de ChREBP (SBI477) ou par l'inhibition de son expression par ARN interférence. De plus, l'induction par le glucose de l'activité transcriptionnelle de ChREBP (vecteur rapporteur ChoRE-luc) et du promoteur du *gcg* (vecteur rapporteur *gcg*-luc) sont perdues suite à l'inhibition ciblée de ChREBP par siRNA. Ensemble, ces données suggèrent donc que l'activité de ChREBP contribue à la transcription du *gcg* induite par le glucose.

L'amélioration de la tolérance orale au glucose chez les souris Ch^{ΔGUT} et Ch^{-/-} ne s'expliquant pas par une fonction incrétine accrue, nous avons par la suite exploré le rôle potentiel de l'activité intestinale de ChREBP dans l'absorption trans-épithéliale locale du glucose (Figure 4). Grâce à l'analyse par PET-scan de la biodistribution tissulaire du glucose alimentaire suite à son administration orale combinée à celle d'un isotope radioactif (2-FDG), nous montrons que l'absence de ChREBP intestinal s'accompagne d'une diminution de l'absorption intestinale de 2-FDG et d'un ralentissement de sa distribution aux organes périphériques. La morphologie de la bordure en brosse étant fortement corrélée à la capacité d'absorption des entérocytes, nous avons analysé par la suite par microscopie électronique l'ultrastructure des microvillosités entérocytaires (Figure 5). Nos résultats montrent une diminution de la longueur et de la densité des microvillosités chez les souris Ch^{ΔGUT}. Cependant, l'analyse moléculaire de marqueurs de la bordure en brosse suggère que leur expression soit spécifiquement réduite pour les acteurs de la digestion et de l'absorption des sucres. Grâce à une analyse transcriptomique à partir de cellules épithéliales intestinales issues de souris Ch^{ΔGUT} traitées avec une eau de boisson à 20% de glucose, nous mettons en exergue les principales voies ou processus biologiques et fonctions moléculaires impactés par la déficience intestinale de ChREBP ainsi que les gènes dont l'expression, induite par le glucose, est dépendante de ChREBP. Nous montrons ainsi que les gènes impliqués dans la digestion des disaccharides, le transport et le métabolisme des monosaccharides dépendent de l'expression intestinale de ChREBP.

Dans ce contexte, nous avons cherché à étudier, sur les souris Ch^{ΔGUT}, les conséquences d'une exposition chronique à des régimes solides enrichis en disaccharides (lactose, saccharose) ou d'un traitement aigu par des monosaccharides alimentaires (glucose, fructose, galactose) (Figure 6). Nous montrons que l'absence intestinale de ChREBP conduit au développement d'une intolérance au saccharose et au lactose parallèlement à une malabsorption du fructose et du galactose. Parallèlement, des analyses non exhaustives du microbiote caecal de ces souris révèle notamment une augmentation de l'abondance du phyla des Actinobacteria et en particulier de l'ordre des Bifidobacteria, capables de métaboliser le saccharose, chez les souris Ch^{ΔGUT} nourries par un régime enrichi en saccharose.

Nous discutons enfin des perspectives que pourrait ouvrir l'ensemble de ce travail sur le rôle de ChREBP intestinal dans un contexte physiologique tel que la transition allaitement-sevrage, et dans un contexte pathologique tel que l'hyperglycémie (Figure S8).

Résultats présentés sous forme d'annexe

Afin de compléter les données illustrées dans l'Article concernant le rôle du glucose *via* ChREBP dans l'épithélium intestinal, nous présentons en Annexe les résultats obtenus sur les effets comparatifs du glucose et du fructose (i) spécifiquement sur l'expression intestinale de ChREBP (Figure Annexe 1), et (ii) plus globalement, grâce à des approches transcriptomiques, sur l'expression génique dans l'épithélium intestinal (Figure Annexe 2). Par la suite, nous avons caractérisé les gènes dont la transcription est induite par le fructose et dépend de l'activité intestinale de ChREBP (Figure Annexe 3, Tableau Annexe 1).

○ *Figure 1*

L'expression de ChREBP dans différents modèles murins (souris sauvages ou déficientes GLUT-2, GLUT-5 ou KHK) a été étudiée. Nous montrons ainsi qu'une stimulation par le glucose et le fructose entraîne une augmentation de l'expression intestinale des isoformes *chrebp-α* et *chrebp-β*, l'induction de *chrebp-β*, un témoin de l'activité transcriptionnelle de ChREBP, étant plus accrue en réponse au fructose. Nos données montrent par ailleurs que l'inactivation spécifique du transport GLUT-2 dans l'épithélium intestinal (souris GLUT-2^{ΔGUT}), augmente l'expression locale de ChREBP en réponse à un challenge aigu de glucose, suggérant que l'absence de GLUT-2 au pôle basolatéral des entérocytes entraîne une accumulation intracellulaire

de glucose métabolisé tandis que l'entrée de glucose au pôle apical soit compensée par d'autres transporteurs. La déficience pour le transporteur du fructose GLUT-5 (GLUT-5^{-/-}) ou pour l'enzyme clef du métabolisme fructolytique, la KHK (KHK^{-/-}), suffit à prévenir l'augmentation des quantités d'ARNm *mxipl* et *chrebp-β* dans les cellules épithéliales intestinales en réponse au fructose, suggérant que le transport et le métabolisme du fructose est nécessaire à l'activation de ChREBP (Figure Annexe 1).

○ *Figures 2 et 3*

Des analyses transcriptomiques complémentaires ont été réalisées à partir de cellules épithéliales isolées du jéjunum de souris sauvages exposées une nuit à 20 % de glucose (CTL-Glc) ou de fructose (CTL-Frc) dans l'eau de boisson et comparées à celles obtenues à partir de cellules jéjunales de souris contrôles non traitées (CTL-Water). Celles-ci ont permis de distinguer les voies biologiques activées dans l'épithélium intestinal murin par le fructose comparativement à celles induites par le glucose. Nous montrons ainsi que le fructose entraîne une reprogrammation transcriptionnelle plus large des cellules épithéliales que le glucose, comme l'illustre le nombre 3 fois plus important de gènes différentiellement exprimés en réponse au fructose comparativement au glucose. Par ailleurs, l'analyse ontologique de ces données montre que le fructose et le glucose régulent, dans les cellules épithéliales intestinales, des processus et des fonctions biologiques majoritairement distincts. Le traitement au glucose est notamment associé à une modulation des voies associées à la dégradation (lysosome, autophagie, endocytose) et au système immunitaire, tandis que la voie dominante activée par le fructose dans l'intestin est celle de la transduction olfactive (Figure Annexe 2).

Parmi les gènes dont l'expression est induite par ces deux monosaccharides, nous caractérisons ensuite ceux qui dépendent de l'activité intestinale de ChREBP. Pour ce faire, nous complétons nos analyses transcriptomiques par celles de cellules jéjunales isolées à partir de de souris Ch^{ΔGUT} stimulées une nuit par 20% de glucose (Ch^{ΔGUT}-Glc) ou de fructose (Ch^{ΔGUT}-Frc). Nous montrons ainsi qu'environ 53% de gènes activés par le fructose dépendent de ChREBP contre seulement 14% dans le cas de l'exposition au glucose. En d'autres termes, la transcription de 40 fois plus de gènes dépend de l'activité intestinale de ChREBP en réponse au fructose comparativement au glucose, suggérant un rôle central de ChREBP dans la réponse

transcriptionnelle des cellules épithéliales intestinales en réponse au fructose alimentaire (Figure Annexe 3).

En complément de l'étude que nous présentons dans l'Article, nous montrons que les gènes impliqués dans la digestion des disaccharides, le transport et le métabolisme des monosaccharides sont significativement diminués chez les souris Ch^{ΔGUT} suite à l'exposition au fructose. L'Enolase (*eno1*) et la Triokinase (*tkfc*) figurent notamment parmi les 50 gènes les plus induits par une stimulation à 20 % de fructose et diminués par la déficience en ChREBP dans l'intestin (Tableau Annexe 1). Pour finir, la caractérisation des voies biologiques régulées *via* ChREBP par le fructose dans l'épithélium intestinal montre que les termes significativement surreprésentés correspondent à ceux impliqués dans la signalisation par les RCPGs ($p = 7,0043e^{-24}$) et les récepteurs olfactifs ($p = 3,7809e^{-12}$) (Figure Annexe 3). En effet, parmi les 50 gènes les plus fortement induits par le fructose et dépendants de ChREBP, 10 d'entre eux sont impliqués dans la perception olfactive (récepteur olfactif) (Tableau Annexe 1), suggérant un rôle nouveau de ChREBP dans le contrôle de cette fonction.

Résultats

**Loss of intestinal ChREBP impairs absorption of dietary sugars
and prevents glycemic excursion curves.**

Charifi W¹, Fauveau V¹, Francese L¹, Grosfeld A¹, Le Gall M¹, Ourabah S¹, Ellero-Simatos S², Viel T³, Cauzac M¹, Gueddouri D¹, Benhamed F¹, Tavitian B³, Dentin R¹, Burnol AF¹, Postic C¹, Guilmeau S^{1*}.

¹ Université de Paris, Institut Cochin, INSERM U1016, CNRS UMR 8104, Paris, France.

² Équipe Toxicologie Intégrative et Métabolisme, UMR1331 INRA Toxalim, Toulouse.

³ Plateforme imagerie du vivant, Centre de Recherche Cardiovasculaire de Paris, INSERM U970, Université Paris Descartes-Sorbonne Paris cité, Paris, France.

* Correspondence should be addressed to: Sandra Guilmeau

Institut Cochin, Department Endocrinology Metabolism & Diabetes, 24 rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris, France

Email: sandra.guilmeau@inserm.fr

ABSTRACT

Increased sugar consumption is a risk factor for features of the metabolic syndrome including obesity, hypertriglyceridemia, insulin resistance, diabetes, and nonalcoholic fatty liver disease. The gut epithelium, which plays a central role in dietary sugar digestion, absorption and metabolism has emerged a key actor of metabolic disorders. While the transcription factor ChREBP (Carbohydrate response element binding protein) has been established as a key player of the adaptive reprogramming of cellular metabolism in various tissues upon glucose or fructose challenge, its specific contribution to the regulation of blood glucose upon dietary sugar intake was not previously addressed.

Interestingly, we demonstrate that ChREBP is abundantly expressed in the proximal gut epithelium, where carbohydrates digestion and absorption primarily occur and in particular L cells, which produce the glucocincretin GLP-1. The inducible deletion of ChREBP specifically in the mouse gut epithelium (Ch^{ΔGUT} mice) resulted in the reduction of early glycemic excursion upon oral glucose load. Surprisingly, despite being associated with reduced GLP-1 production, loss of gut ChREBP activity significantly dampened glucose transepithelial flux, and thereby delayed glucose distribution to peripheral tissues. Among the underlying mechanisms, we unveil that Ch^{ΔGUT} mice show an impaired expression of key intestinal hexose (glucose, galactose, fructose) transporters and metabolic enzymes as well as brush border disaccharidases. In agreement, intestinal ChREBP deficiency was accompanied by a precocious intolerance to both high-lactose and high-sucrose diets concomitant with mild galactose and severe fructose malabsorption syndromes.

Altogether, our study demonstrates that, by transcriptionally orchestrating local digestion and absorption of dietary sugars, ChREBP activity in the mouse gut epithelium controls glucose appearance rate into systemic circulation and prevents against intolerance to mono- and disaccharides.

INTRODUCTION

Prominent dietary sugars include sucrose and lactose, and their constituent monomers, glucose, fructose, and galactose. While the consumption of dietary sugars has tripled worldwide over the last five decades, mostly due to excessive intake of added fructose, global health guidelines are calling for reductions in consumption of dietary sugars due to concerns over their potential role in disease. Epidemiological studies have documented a strong correlation of enhanced sugar intake with numerous pathological conditions associated with impaired glycemic control, such as obesity, diabetes, and non-alcoholic fatty liver disease (Jegatheesan & De Bandt, 2017a; Stanhope, 2012). In this context, the gut occupies a decisive position as it contributes to sweet tasting, to early breakdown and absorption of sugars as well as to incretin response and neural regulation of food intake, which are all key players in the regulation of postprandial glycemia. This is illustrated by blood glucose-lowering approaches of type 2 diabetes treatment targeting either the activity of enterocytes brush border alpha-glucosidases (acarbose, miglitol) (Chiasson et al., 2002; Hanefeld, 2007; Inzucchi et al., 2015; Yang et al., 2014) or the insulin secretagogue action of enteroendocrine L cells-derived GLP1 (GLP1R agonists, DPP4 inhibitors) (Gilbert & Pratley, 2020).

Interestingly, recent evidence support that sugar metabolism represents another important feature of gut epithelial cell potency to control glycemia, in particular upon dietary or blood sugar overload. Thus, while the small intestine was lately identified as the major site of dietary fructose clearance in mice, it was proposed that its metabolic capacity to convert it into glucose determines liver exposure to portal fructose and thereby fructose hepatic toxicity (Jang et al., 2018, 2020). Moreover, gut alterations in intracellular glucose metabolism upon hyperglycemic conditions were reported to interfere with intestinal permeability, a critical player of metabolic low-grade inflammation (Thaiss et al., 2018). In addition, monosaccharide consumption has been shown to enhance intestinal *de novo* lipogenesis, and glucose or fructose were highlighted as substrates for triglycerides synthesis and lipoprotein export in the form of chylomicrons (Hoffman et al., 2019). Of note, the contribution of intestinal sugar metabolism to glycemic control was also reported upon fasting state, as intestinal glucose production is essential to maintain glucose homeostasis in the absence of hepatic glucose production under this condition (Penhoat et al., 2014).

In this context, the transcription factor ChREBP (Carbohydrate response element binding protein), which is encoded by the *mlxipl* gene, was extensively demonstrated to mediate the transcriptional effects of glucose and fructose on genes encoding enzymes of key intracellular metabolic pathways (glycolysis, fructolysis, *de novo* lipogenesis) in the liver or in the white adipose tissue (Abdul-Wahed et al., 2017). Interestingly, whole-body knockout of *mlxipl* was primarily associated with a pronounced intolerance to high-sucrose challenge and

to fructose malabsorption in mice (Iizuka et al., 2004; Oh A et al., 2018; Kato T et al., 2018). Kim et al. further demonstrated that intestinal rather than hepatic ChREBP activity was essential for fructose tolerance and that constitutive invalidation of ChREBP in the gut was sufficient to recapitulate the fructose-mediated toxicity observed in global ChREBP knockout mice (M. Kim et al., 2017). While intestinal epithelial cells are key players in the release of glucose into the portal circulation upon fructose or glucose challenge (Gorboulev et al., 2012; Jang et al., 2018; Schmitt et al., 2017), and reduced expression of hexoses transporters was previously reported in the gut of mouse models with total ChREBP deficiency in response to fructose or sucrose (Kato et al., 2018; Oh et al., 2018), the specific contribution of intestinal ChREBP activity to the regulation of blood glucose upon dietary sugar intake was not previously addressed.

To test this hypothesis, we generated an inducible model of ChREBP invalidation in intestinal epithelial cells (Ch^{ΔGUT} mice). Interestingly, specific gut deletion of ChREBP in adult mice was associated with reduced glycemic excursion upon oral glucose or fructose load. At the mechanistic level, we unveiled that intestinal ChREBP activity controls glucose transepithelial flux and orchestrates the expression of intestinal hexose (glucose, galactose, fructose) transporters and metabolic enzymes as well as brush border disaccharidases. Consequently, Ch^{ΔGUT} mice displayed an early intolerance to both high-lactose and high-sucrose diets concomitant with mild galactose and severe fructose malabsorption syndroms. Altogether, our data pinpoint that intestinal ChREBP activity is a pivotal transcriptional mediator of the adaptive response to luminal dietary sugars in the gut epithelium and of the consecutive glucose appearance rate into systemic circulation.

MATERIEL AND METHODS

Generation of transgenic mice with targeted deletion of *Mlxipl* in the intestine

Heterozygous *mlxipl*^{tm1a(EUCOMM)Wtsi} mice were generated as previously described (Iroz et al., 2017), using a targeting vector with an hygromycin cassette that was inserted between exon 15 and exon 16 of the murine *mlxipl* gene, flanked by two FRT (Flippase Recognition Target) sites and two loxP sites flanked exon 9 and hygromycin cassette. These founder mice were crossed with mice that express the Flippase recombinase to remove the hygromycin cassette, thereby generating *mlxipl*^{fl/fl} mice (Figure S1). *Ch*^{fl/fl} mice were then crossed with *villin-Cre*^{ERT2} mice, which specifically express the Cre recombinase in the gut epithelium (El Marjou et al., 2004) to generate *mlxipl*^{fl/fl;Vil-CreERT2} mice. Intestinal inducible deletion of *mlxipl* (*Ch*^{ΔGUT}) was performed in 8 week old *mlxipl*^{fl/fl;Vil-CreERT2} mice through daily gavage with tamoxifen citrate salt (1mg/mice) (Sigma T9262) diluted in 5% carboxymethylcellulose sodium salt during 5 consecutive days. Similarly, *mlxipl*^{fl/fl} mice were given tamoxifen and were used as controls (CTL mice). Mice were genotyped using the following PCR primers: *Villin-Cre* F: 5' CAG-GGT-ATA-AGC-GTT-ATA-AGC-AAT-CCC 3' and R: 5' CCT-GGA-AAA-TGC-TTC-TGT-CCG 3'; *mlxipl* floxed F: 5' CAC-TGA-GTG-TCC-ACC-TGT-CTC-CCC-CT 3' and R1: 5' GCA-CCC-ATT-TAC-CAA-CTT-AGT-C 3' and R2: 5' TCC-CAC-ATC-TCT-AGG-CTC-AG 3'.

Animals and dietary challenges

Experimental procedures, which were conforming to the French guidelines for animal studies, were approved by the local Animal Care and Use Committee (CEEA Paris Descartes) and, were registered at the National Ethics Committee (CNREEA Ile-de-France no. 34, agreement # 12-129 and 12-162).

8- to 12-week-old C57BL/6J (Janvier Labs), *Ch*^{-/-} (Iizuka et al., 2004), *Ch*^{ΔGUT} mice and their respective control littermates (CTL) were used for all experiments. *Ch*^{-/-} and *Ch*^{+/+} mice as well as *Ch*^{lox/lox} and *Ch*^{ΔGUT} mice were co-housed and maintained in a 12-hr light/dark cycle with free access to water and standard diet (65% carbohydrate, 24% protein and 11% fat) unless otherwise specified. Mice *Ch*^{lox/lox} and *Ch*^{ΔGUT} were sacrificed 4 weeks after the beginning of the tamoxifen treatment. Regarding the high sugar tolerance tests, mice were challenged (i) either with solid diets composed of high-sucrose (60% sucrose, 20% caseine, 7,95% cellulose, 7% soja, mineral, vitamin, cystin and bitartrare choline) or high-lactose (60% lactose, 20% caseine, 7,95% cellulose, 7% soja, mineral, vitamin, cystin and bitartrare choline) (SAFE®) during 4 or 40 days, (ii) or with 60% glucose (G8270, Sigma), 60% fructose (F9048, Sigma) diluted in water or 60% galactose diluted in water and administrated at 1% of body weight

(G5388, Sigma) added in the drinking water for 3 days. Body weight was measured on a daily or weekly basis and mice were sacrificed by cervical dislocation.

In order to obtain a mouse model where enteroendocrine L cells are deficient for ChREBP, the transgenic GLU-Venus mice, expressing Venus yellow fluorescent protein under the control of the proglucagon gene (Reimann et al. 2008), were crossed with Ch^{+/+} or Ch^{-/-} mice.

Male and female C57BL/6J mice of approximately 3 months of age, or 8-week-old *ob/ob* mice purchased from Charles River were used to generate offspring used in this study. Mice were housed on a 12-hour dark-light cycle with free access to water and standard diet. For suckling/weaning transition studies, adult male and female B6 mice were pair housed and females were monitored daily and singly housed within 48 h of parturition. 8-day-old suckling pups and 28 day-old weaned mice were then sacrificed by cervical dislocation before intestine collection. In another set of experiments, type 1 diabetes was induced by a single injection of streptozotocin (Sigma, 101809717) in 8-week-old male C57BL/6J mice. Mice were fasted 6h prior to the STZ i.p. injection and the control mice were injected with citrate buffer. The STZ was dissolved in citrate buffer (pH = 4.5) at a dose of 180mg/kg body weight. Random blood glucose (RBG) was measured before and 7 days after citrate or STZ administration.

Indirect calorimetric measurements

Mice were housed individually in metabolic cages (Labmaster, TSE systems GmbH) with ad libitum access to food and water. They were acclimated four days before monitoring for the next three days. Oxygen consumption, carbon dioxide production (ml/h), energy expenditure (EE; kcal/h) and respiratory exchange ratio (RER; $v\text{CO}_2/v\text{O}_2$) were measured using indirect calorimetry. Subsequently, each value was expressed either by total body weight or whole lean tissue mass determined by TD-NMR (Minispec LF90II, Bruker) Food and water intakes as well as spontaneous locomotor activity were recorded during the entire experiment.

Glucose and insulin tolerance tests

For oral and i.p. glucose tolerance test (OGTT and IPGTT, respectively), overnight fasted (16 h) mice received a 2 g/kg glucose load. For insulin tolerance test (ITT), mice fasted for 6 h were i.p. injected with 1 U/kg insulin. Blood glucose was then measured at the tail vein with an Accu-Check glucometer (Roche Diabetes Care). Intestinal glucose absorption was estimated by calculating the glycemic slope between 0 and 5 min after an oral glucose load.

Gastric emptying measurement

Mice were fasted 24 hours with free access to water until 3 hours before an oral load with 150 μl of prewarmed (37°C) phenol red 0,5% (Sigma) in 1.5 % methylcellulose. Control mice were

sacrificed immediately after the administration (100% phenol red remaining in the stomach 0 min) and the others were sacrificed 5, 30, 60 or 120 minutes after the oral load. A laparotomy was performed to expose the stomach that was ligatured at both extremities (pylorus and esophageal sphincter) before being sampled. The stomach and its content were homogenized in 30 ml NaOH (0.1N). After 1-hour decantation at room temperature, 5 ml of supernatant was added to 0.5 ml trichloroacetic acid solution (20% w/v) to precipitate the proteins. The mixture was centrifugate 10 minutes at 2500 g and the supernatant was added to 4 ml NaOH (0.5 N) to develop the maximum color intensity. The optical density (OD) was measured at 560 nm. The percentage of gastric emptying was calculated as follow: $(1 - \text{phenol red remaining in the stomach} / \text{average of phenol red in the control stomachs}) * 100$.

Intestinal transit time

Carmine red was given by gavage to mice fasted for 6 h (10 mg/mL of water, 10 μ L/g body weight). The total intestinal transit time was measured by determination of time between ingestion of carmine red and first appearance of the dye in feces.

Intestinal permeability analysis in vivo

In vivo intestinal permeability was evaluated by the intestinal permeability of FITC-dextran 4 kDa. Briefly, 6-h water-fasted mice were gavaged with FITC-dextran 4 kDa by gavage (600 mg/kg body weight, 120 mg/ml; Sigma-Aldrich, St Louis, MO). After 4 h, 120 μ l of blood were collected from each mouse from the retro-orbital vein. The blood was centrifuged at 4 °C, 10,000 rpm, for 5 min. Plasma was analyzed for FITC-dextran 4 kDa concentration with a fluorescence spectrophotometer (SPARK 10M, TECAN) at excitation and emission wavelengths of 485 nm and 535 nm, respectively. Standard curves for calculating the FITC-dextran 4 kDa concentration in the samples were obtained by diluting FITC-dextran 4 kDa in PBS.

Imaging intestinal glucose absorption and biodistribution using 2-FDG-PET-CT

CTL and Ch^{AGUT} mice were fasted overnight and subjected to Positron Emission Tomography - Computed Tomography (PET-CT) using the radiotracer 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose (2-FDG) to assess intestinal glucose absorption and biodistribution in peripheral tissues. Mice were anesthetized with 1–2% isoflurane (IsoVet 100%, Centravet) in 100% O₂ during the whole experiment. PET acquisitions were acquired in the PET-CT scanner (nanoScan PET-CT, Mediso) 1 min after oral gavage of 10 MBq [¹⁸F]2-FDG (Gluscan, Advanced Applied Applications) in a saline solution containing 4 g/kg of D-glucose. Body temperature and respiration were registered. List-mode PET data were collected between 1- and 60-min post-

injection, binned using a 5-ns time window, a 400- to 600-keV energy window, and a 1:5 coincidence mode. At the end of the PET acquisitions, CT scans were performed using the following parameters: mode semi-circular, tension of 39 kV, 720 projection full scan, 300 ms per projection, binning 1:4. After the *in vivo* scans, mice were sacrificed and the whole intestine was isolated and flushed to remove intraluminal 2-FDG for *ex vivo* PET-CT acquisition of 5 min. *In vivo* PET acquisitions were reconstructed in 12 frames of 5 min using the Tera-Tomo reconstruction engine (3D-OSEM based manufactured customized algorithm) with expectation maximization iterations, scatter, and attenuation correction. Images were analyzed using the software PMOD (PMOD Technologies LLC). Standardized Volume of Interest (VOI) was drawn in each organ, and Standardized Uptake Values (SUV) were calculated by dividing the mean tissue radioactivity concentration by the total orally administrated 2-FDG and body weight.

Plasma β -hydroxybutyrate and insulin measurement

Plasma β -hydroxybutyrate concentrations were measured at the tail vein of fasted and refed mice with a ketone meter (FreeStyle, Optium Neo). Plasma insulin was assayed using an ultrasensitive insulin ELISA kit (ALPCO). To that end, blood samples were collected by retro-orbital sinus puncture at 0, 15 and 30 min of OGTT and immediately centrifuged (3000g, 4°C, 10min) before storage at -80 ° C for further analysis.

Measurement of portal and gut mucosa GLP-1 or GIP levels

Portal GLP-1 levels were measured before and 15-min after an oral challenge with 2 g/kg glucose in overnight fasted mice. Blood was collected from the portal vein of anesthetized mice (ketamine 100 mg/kg, xylazine 10 mg/kg i.p.) in EDTA-precoated tubes containing DPP-IV inhibitor (DPP4-010, 5mM, Millipore™), aprotinin (5mM, Sigma®) and protease inhibitor cocktail (P8340, Sigma®). Blood samples were then immediately centrifuged (3000g, 4°C, 10min) and stored at -80°C. For GLP-1 and GIP gut content evaluation, jejunum from 16 hours fasted mice was collected and sliced into small pieces. Tissues were homogenized in ethanol/acid (100% ethanol: sterile water: 12N HCl 74:25:1 v/v) solution (5 mL/g tissue) and homogenates were shred (6,5 movements/sec, 60 sec) and incubated overnight at 4°C. The next day, samples were centrifuged (3000g, 20 min, 4°C) and supernatants were collected and stored at -80°C until GLP-1 dosage. Portal and gut mucosa GLP-1 or GIP levels were assayed using high sensitivity GLP-1 total chemiluminescent ELISA kit (K150JVC-1, Meso Scale Discovery®) or GIP total ELISA kit (EZRMGIP-55K, Sigma-Aldrich, Merck).

Ex vivo intestinal glucose absorption

Glucose transport was assayed *ex vivo* using jejunal loop as described previously.¹ Briefly, four 3-cm intestinal segments were filled with Krebs Ringer Bicarbonate Buffer solution containing 30 mM D-glucose with 0.1 mCi/mL [¹⁴C]- glucose (specific activity 49.5 mCi/mmoL) and with or without 100 mM phloretin, a glucose transporter inhibitor. Each segment was ligated at both ends and incubated in a 37°C thermostat-controlled bath of Krebs modified buffer at pH 7.4 continuously gassed with 95% O₂/5% CO₂. Mucosal-to-serosal and serosal-to-mucosal transport of glucose was monitored using everted and noneverted isolated intestinal loops, respectively. Time-dependent [¹⁴C]-glucose transport was determined by sampling from the bath at 0, 5, 10, 20, 30, and 60 minutes. At 60 minutes, isolated intestinal loops were collected, flushed, weighed, and homogenized with Ultra-Turrax (Ika, Wilmington, NC) for quantification of radioactivity. Radioactivity was measured using a beta counter (Beckman LS 6000 TA liquid scintillation counter). Apparent permeability (P_{app}) was used to assess transport according to the following equation $P_{app} = \frac{1}{A} \left(\frac{dQ}{dt} \right) \left(\frac{V}{Q_0} \right)$, where V is the volume of the incubation medium, A is the area of the loop, Q₀ is the total radiolabeled glucose introduced into the loop and dQ/dt is the flux across the intestinal loop.

Isolation of intestinal epithelial cells (IEC).

IEC from 8-week-old C57BL/6J were isolated by incubation of small intestinal or colonic fragments in a PBS chelating buffer containing EDTA (15 mM), Dithiothreitol (DTT, 1M) and protease inhibitors (1 tablet per 50mL extraction solution) (Complete protease inhibitor cocktail tablets in EASYpacks, Roche®) for 30 min at 37°C under gentle shaking at 100 rpm. Cells were pelleted (8000g, 4°C, 5 min) and flash-frozen in liquid nitrogen and stored at -80 °C until further protein and gene expression analyses. The sequential isolation of intestinal and colonic epithelial cells along the crypt-villus axis (CVA) was performed as previously described and validated (Guilmeau et al., 2010). The small and large intestines were dissected, everted, filled to distension with phosphate-buffered saline (PBS), and incubated with shaking at 37°C in 1.5 mM EDTA buffer. Resulting fractions of dissociated epithelial cells were harvested by centrifugation at 1500 rpm at 4°C for 5 minutes, cell pellets were snap frozen in liquid nitrogen, and stored at -80°C.

L cells isolation and flow cytometry analyses.

IEC isolation was carried out from 10- to 12-week-old male GLU-Venus mice. After cervical dislocation, proximal jejunum and colon were collected, washed in PBS and mesenteric adipose tissue and muscular layers were separated from the epithelium. Epithelial tissue were opened longitudinally, cut into 1-2 mm pieces and digested 30 min at 37°C in DMEM containing 25 mM of glucose (G25) and 1M of collagenase (Clostridium, C9407-1G, Sigma®) under repeated

agitation every 10 min. Sedimented cells at the bottom of the tube were placed in a new collagenase solution for a second digestion step while the supernatant was centrifuged (1600 rpm, 10 min). After 30 min epithelial cells suspension were collected by centrifugation (1600 rpm, 10 min), pooled in DMEM (G25) and passed through large (70/100 μm) and then small diameter (40 μm) filters. All isolated epithelial cells were pelleted through centrifugation (1600 rpm, 5 min) and resuspended in DMEM (G25) before Fluorescence-activated cell sorting (FACS, 488 nm excitation) using an ARIA III high flow sorter analyzer (Beckman Coulter®). Single cells were selected by lateral dispersion, direct scattering and pulse width in order to exclude cellular debris and aggregates. L^+ cells expressing the Venus protein (L^+) were discriminated from L^- cells by their relative fluorescence, allowing the collection of isolated L^+ cells at ~ 95% purity. The mixed population of other epithelial L^- cells was also collected apart. Up to 2 000 for L^+ and 50 000 for L^- cells were sorted into 200 μL of TRIzol and frozen at -80°C for subsequent RNA extractions.

GLUTag cell culture and transfections.

The GLUTag mouse enteroendocrine cell line was kindly provided by Daniel J Drucker (Mount Sinai Hospital, Toronto, ON, Canada). GLUTag cells were grown at 37°C under 5% CO_2 at 95% humidity in Modified from Dulbecco Medium (DMEM) plus GlutaMAX™-1 medium containing glucose (5,5mM) with glutamine and sodium pyruvate (Thermo Fisher Scientific), supplemented with fetal bovine serum (10%, FBS), penicillin (1%, 10 000U/ml) and streptomycin (10 000 $\mu\text{g}/\text{ml}$). For glucose challenges experiments, GLUTag cells were starved overnight in a medium containing low glucose (1mM), glutamine but no sodium pyruvate (Thermo Fisher Scientific), supplemented with FBS (1%), and incubated for 24h with either low (5,5mM) or high glucose (25mM), supplemented or not with SBI-477 (10 μM). Supernatants were then collected, centrifuged (5 min, 1000 rpm), transferred to fresh Eppendorf tubes and stored at -80°C for further analysis.

GLUTag cells were plated in 24-well dishes, allowed to recover for 48h before transfection. siRNAs and plasmids transfections were performed using OptiMEM media and Lipofectamine 2000 as instructed by the manufacturer (Invitrogen). The cells were incubated with the transfection mixture for 4 h, washed twice with DMEM containing 5.5 mM glucose supplemented with FBS (1%) and then cultured in regular growth medium for 24, 48 or 72 h, and finally harvested and stored at -80°C . Either non specific siRNA (ns) or siRNA targeting murine ChREBP (siChREBP) (SMARTPool, ON-TARGETplus Mouse Mixipl siRNA, Dharmacon) were used. *Gcg*-Luc luciferase reporter plasmids, in which luciferase activity was placed under the control of -2400 bp of the rat *Gcg* gene promoter, were provided by Dr Tianru Jin (University of Toronto, Toronto, Canada) (Lü et al., 1996). ChoRE-luc reporter, in which luciferase activity was placed under multimeric ChoRE sequences of the rat *L-pk* gene

promoter, was a gift from Dr Mireille Vasseur (Bricambert et al., 2018). The Renilla luciferase reporter pRL-CMV was used as internal control. Dual luciferase reporter assays were performed 48h post transfection. Empty pcDNA3 plasmid, ChREBP-WT and ChREBP-CA, encoding mouse wild type ChREBP or a constitutively active form of ChREBP deleted of the LID domain were previously described (Iroz et al., 2017).

Protein extraction and western blot analyses

IECs from small intestine and colon were solubilized at 4°C in a buffer containing NaCl (150mM), Tris-HCl 1M (50mM, pH 7,5), EDTA 0,5M (5mM), Sodium Pyrophosphate (30mM), NaF (5mM), triton X-100 (1%), PMSF (1mM), Sodium Orthovanadate (2mM) and protease inhibitors tablets (COmplete protease inhibitor cocktail tablets in EASYpacks, Roche). Supernatants were collected after centrifugation (14000g, 4°C, 10 min) and proteins were quantified using the Bradford method (BioRad Protein Assay). Whole-cell lysates (80 microgram) were subjected to SDS-PAGE electrophoresis and immunoblotted with the following primary antibodies: anti-ChREBP (1:1000, #NB-135, Novus Biologicals), anti-PCNA (1: 1000, #13110, Cell Signaling Technology) and anti-β-actin (1:5000, #13E5, Cell Signaling Technology). The immunoreactive bands were revealed using Clarity Western ECL Substrate (BIO-RAD). Chemiluminescence analyses were performed with the ChemiDoc MP Imaging System (BIO-RAD).

Histological analyses and GLP-1 immunostaining

The small intestine and the colon were collected, opened longitudinally, cleaned with PBS (Sigma®), rolled up and then fixed in paraformaldehyde solution (4%, PFA) all night at 4°C. The tissues were embedded in paraffin and cut into 5 µm thick sections before deparaffinization and rehydration. Transversal intestinal sections from CTL and Ch^{ΔGUT} mice were stained with hematoxylin and eosin to visualize crypt and villus morphology. On intestinal sections from Ch^{+/+} and Ch^{-/-} mice, endogenous peroxidase activity was blocked by H₂O₂ (3%, 10 min) (H-1009, Sigma®) and L-cells immunolabelling was performed using anti-GLP-1 antibody (1:200, ab26278, Abcam®), mouse on mouse immuno-detection kit (BMK-2202, M.O.M™, Vector®), ABC HRP kit (PK-6100, The VECTASTAIN® Elite, Vector®) and DAB Peroxidase HRP Substrate kit (SK-4100, Vector®) according to manufacturer's instructions. Following dehydration and counterstaining with hematoxylin, sections were mounted in VectaMount Permanent Mounting Medium (H-5000, Vector®), scanned with the Lamina Multilabel Slide scanner (Perkin Elmer) and analyzed with the "Panoramic Viewer" software. Total GLP-1 positive L cell number was evaluated manually in a blinded way on a single transversal section of intestinal roll from the upper small intestine (USI), the lower small intestine (LSI) and the colon (COL).

Transmission electron microscopy

Samples from jejunum were analyzed under a JEOL 1011 (Tungsten filaments) transmission electron microscope with a charge-coupled device (CCD) digital camera mounted in the 35mm port on the microscope (GATAN Erlangshen). Acquisitions were processed using software « Digital Micrograph » and ImageJ. The quantitative analysis (microvillus length and density) was obtained from 10 cells of each sample (40 cells by group).

Quantitative RT-PCR analyses

Total RNA was extracted from mouse small intestine and/or colon using TRIzol reagent (15596026, Invitrogen™) according to the manufacturer's instructions and RNA purity was verified by spectrophotometry (Nanodrop™ 3300, Thermo Scientific®). cDNA was obtained by retro-transcription of 1µg of purified RNA using Super Script III Reverse Transcriptase kit (Invitrogen™). Quantitative PCR was carried out in duplicate using SYBR Green I Master (Roche®) and LightCycler480 System (Roche®) under following conditions: 15-min denaturation at 95°C, followed by 10 s cycles at 95°C (denaturation), 45 s at 60°C (annealing), and 10 s at 72°C (extension). Primers sequences used are detailed in [Table 1](#). Gene expression was normalized over the expression of *TBP* mRNA levels.

Cecal microbiota analysis

Bacterial DNA was extracted from luminal cecal content samples using the ZR fecal DNA Miniprep kit according to the manufacturer instructions (Zymo Research, USA). Relative abundance of bacterial phyla or species were determined by PCR analysis using the primers indicated in [Table 1](#) and each value was normalized to *UTB* levels. Quantitative PCR was carried out in duplicate using SYBR Green I Master (Roche®) and LightCycler480 System (Roche®) under following conditions: 15-min denaturation at 95°C, followed by 10 s cycles at 95°C (denaturation), 45 s at 60°C (annealing), and 10 s at 72°C (extension).

Transcriptomic analysis

Gene expression profile of jejunum epithelial cells isolated from Ch^{ΔGUT} and CTL mice in response to glucose/fructose challenge were analyzed using Affymetrix Clariom S Mouse microarrays by the "Genomics" platform of the Cochin Institute. Differential expression was measured with moderated t-test (limma R package). The gene set enrichment analyses (GSEA) were performed with these data and with BioCarta and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) gene sets. Genes with a fold change (converted into log₂) ≥ 1,3 or ≤ -1,3 and *P value* (converted into log₁₀) < 0,01 were considered as differentially expressed between CTL vs Ch^{ΔGUT} mice in response to 20%-glucose challenge and were analyzed by Partek Genomics Suite (Version 7-19-1125), to generate volcano plot. Differential gene expressions levels with a fold

change $\geq 1,3$ or $\leq 1,3$ and *P value* $< 0,01$ between CTL untreated (water without sugar) vs CTL treated (20%-glucose challenge mice) and CTL vs Ch^{ΔGUT} mice both in response to 20%-glucose challenge were analyzed using the IPA software (current version 51963813, release 2020-03-11, Ingenuity Systems Inc., QIAGEN, Redwood City, CA, USA) by uploading outcomes from microarray to identify statistically overrepresentation of Gene Ontology (GO) terms in gene sets. VENNY^{2.1} was used to generate Venn diagram by uploading outcomes from RNA sequencing. FunRich (Functional Enrichment analysis tool) software has also been used to create complex venn diagram. Genes were considered as differentially expressed when fold change was $\leq 1,3$ were analyzed by Heatmapper, a web server freely available, to generate a selected heatmap from transcriptomic analysis.

Statistical Analysis

All values are presented as means \pm SEM. Data were analyzed using one-way or two-way analysis of variance (ANOVA) followed by Bonferroni post-test multiple comparisons or Mann-Whitney U test. Data analysis was performed using GraphPad Prism software. Statistical significance was assumed at *P values* < 0.05 .

RESULTS

Tolerance to oral glucose challenge is paradoxically improved in Ch^{-/-} mice.

We first evaluated the metabolic consequence of ChREBP deficiency. We observed that despite high fasting blood glucose, insulin resistance and intolerance to peripheral glucose (Figure 1A-D), Ch^{-/-} mice surprisingly displayed an improved tolerance to oral glucose challenge, as compared to Ch^{+/+} control mice (Figure 1E-F). In agreement with previous publications (Iizuka et al., 2004), ChREBP deficiency was accompanied by a 25% reduction in white adipose tissue weight and a 75% increase in liver mass despite similar body weight and length in Ch^{-/-} and Ch^{+/+} mice (Figure S2A). We next monitored Ch^{-/-} mice in metabolic cages for 5 consecutive days. No significant change in food, water intake, respiratory exchange ratio (RER), oxygen consumption rate (VO₂), carbon dioxide release rate (VCO₂) or body heat production (Figure S2B-G) could be observed. Of note, the locomotor activity of Ch^{-/-} mice was significantly reduced during the nocturnal period when compared to control littermates (Figure S2I-J). We validated that the paradoxical ameliorated response of Ch^{-/-} mice to OGTT did not result from slower gastric emptying upon ChREBP deficiency (Figure S2J). Tissue distribution analysis revealed abundant *mlxipl* gene expression in the upper small intestine, where carbohydrates digestion and absorption primarily occur (Figure 1G). Quantification of *mlxipl* mRNA indeed demonstrated that duodenal expression represented 57% of that in the liver, a major ChREBP expressing tissue (Iizuka et al., 2004). Gut *mlxipl* mRNA levels followed a decreasing gradient along the antero-posterior axis, illustrated by the 9.6 fold drop in the expression of *mlxipl* when comparing the expression in the duodenum and the colon. A smaller range gradient and (3.5 fold difference in duodenum vs colon) and an opposite distribution was observed for *mlx*, the obligatory partner of ChREBP (Stoekman et al., 2004) (Figure 1G). In agreement with mRNA quantifications, western blot analysis revealed that ChREBP protein level was predominant in the duodenum and the jejunum, and less abundant in caecum and colon (Figure 1H). Moreover, epithelial cell fractionation along the crypt-villus axis demonstrated that, despite higher *mlxipl* mRNA levels in jejunal crypts, ChREBP is both expressed in villi differentiated cells and PCNA positive proliferating cells from the crypt compartment (Figure 1J-K). Interestingly, jejunal loops exposure to luminal 25mM glucose resulted in a significant increase of epithelial intestinal *mlxipl* and *mlx* mRNA levels, as well as ChREBP protein levels as compared to those stimulated with 5mM glucose (Figure 1L-N). In parallel, exposure of jejunal loops to 25 mM glucose also led to enhanced expression of prototypic ChREBP target genes such as *txnip* and *lpk* suggesting that ChREBP signaling pathway was fully functional in the gut epithelium (Figure 1O). Of note, intestinal mRNA levels of lipogenic genes (*acc*, *fas*, *scd-1*) that are known to be controlled by ChREBP in the liver, were not modified in response to either high glucose challenge or ChREBP deficiency (Figure

S2K). Finally, we verified that loss of ChREBP in the gut epithelium was not compensated by increased expression of *mondoA*, its paralog protein (**Figure S2L**). Altogether, these data suggest that improved tolerance of Ch^{-/-} mice to oral glucose bolus may result from impaired ChREBP activity in the gut mucosa.

Gut epithelial ChREBP activity contributes to glycemic control.

In order to determine whether intestinal ChREBP activity contributes to the improved oral glucose tolerance observed in Ch^{-/-} mice, we generated a mouse model of inducible deletion of ChREBP in the gut epithelium (Ch^{ΔGUT} mice). Efficient intestinal ChREBP deficiency was validated 4 weeks after tamoxifen administration in 8-week-old mice, as illustrated by the drastic reduction in *mlxipl* mRNA levels in epithelial cells isolated from the upper small intestine (USI), the lower small intestine (LSI) and the colon of Ch^{ΔGUT} mice as compared to CTL mice (**Figure 2A**). Accordingly, ChREBP proteins were undetectable in intestinal and colonic epithelial cells of Ch^{ΔGUT} mice, while ChREBP expression was unchanged in the liver, indicating specific invalidation of *mlxipl* in the gut epithelium (**Figure 2B**). Of note, despite normal body weight, fasted normoglycemia, unchanged tolerance to intraperitoneal glucose challenge and unmodified insulin sensitivity, Ch^{ΔGUT} mice displayed improved tolerance to an oral glucose load compared to CTL mice (**Figure S3A, 2C-E**). A significant and early reduction of glycemic excursion was observed in Ch^{ΔGUT} mice at fifteen minutes of OGTT (**Figure 2F**). Examination of the gut demonstrated no difference in weight or length of the small intestine or the colon in Ch^{ΔGUT} mice compared to CTL littermates, suggesting that loss of local ChREBP activity had no impact on gut epithelium trophicity (**Figure S3B-E**). Moreover, specific inactivation of ChREBP in the gut did not alter intestinal or colonic epithelial histology, as illustrated by proper crypt-villus organization as well as conserved crypt and villus length (**Figure 2G**). However, functional analysis revealed that bowel transit time of Ch^{ΔGUT} mice was faster (13.2% increase in time) and that their relative gut epithelial permeability was reduced (39.5% reduction), compared to CTL mice (**Figure 2H-I**). Altogether, these results highlight that loss of gut epithelial ChREBP activity contributes to glycemic control by reducing blood glucose raise upon glucose luminal challenge specifically.

The loss of intestinal ChREBP impairs GLP-1 production

We next addressed whether the improved OGTT upon gut ChREBP deficiency (**Figure 2D**) could be due to a modification of the incretin response. While intestinal *gip* mRNA levels and mucosal GIP content were not significantly changed upon gut ChREBP deficiency (**Figure 3A-B**), we evidenced that production of GLP-1, another key incretin hormone, was impaired in Ch^{ΔGUT} mice as compared to CTL mice (**Figure 3C, E-F**). Indeed, despite similar fasting portal GLP-1 concentrations both groups of mice, the stimulatory effect of an oral glucose challenge

(15 min time point) on GLP-1 secretion was blunted in Ch^{AGUT} mice (Figure 3C). Of note, plasma insulin concentrations remained however unchanged in Ch^{AGUT} mice as compared to CTL mice (Figure 3D). This altered GLP-1 secretory response to glucose was associated with a marked reduction in total GLP-1 content and a 62.7% decrease in *gcg* mRNA levels in the small intestine (Figure 3E-F), suggesting that ChREBP deletion dampens glucose stimulated GLP-1 secretion, at least partly through the inhibition of *gcg* transcription. These results were also confirmed in Ch^{-/-} mice. Similarly, we observed that Ch^{-/-} mice exhibit decreased portal total GLP-1 concentrations and intestinal total GLP-1 content at 15 min after an oral glucose challenge compared to CTL mice (Figure S4A-B) as well as reduced intestinal *gcg* mRNA levels and L cells number (Figure S4C-E). We next performed GLP-1 producing L cells sorting from GLU-Venus reporter mice, which express the Venus fluorescent protein under the control of the *gcg* gene (Reimann et al., 2008) (Figure 3G). As validated by the specific expression of *gcg* and *pax6* in Venus positive L cells (Figure 3H, S4F), we demonstrated that *mlxipl* expression was enriched by 12 and 5 fold in intestinal L⁺ cells and colonic LC⁺ cells respectively, as compared to L⁻ and LC⁻ cells (Figure 3I). Of note, no significant change in *mlx* and *mondoA* mRNA levels was detected in L cells when compared to other Venus negative epithelial cells (Figure S4G-H). Significant downregulation of *gcg* mRNA levels specifically in jejunal L⁺ cells from Ch^{-/-} mice relative to L⁺ cells from Ch^{+/+} mice, suggested that blunted *gcg* mRNA levels in Ch^{AGUT} mice resulted, besides reduced L cell number, from decreased transcriptional activity of the *gcg* promoter in intestinal but not in colonic L cells (Figure 3J). To confirm that ChREBP is a direct regulator of *gcg* expression, we conducted a series of experiments *in vitro* using the GLP-1 producing GLUTag cell line. Pharmacological inhibition of ChREBP activity by SBI477 treatment (Ahn et al., 2016) in GLUTag cells prevented the glucose-mediated induction of *gcg* expression (Figure 3K). This effect was associated to reduced *mlxipl* expression (Figure S4I), and no change in *mlx* and *mondoA* mRNA levels were observed upon either high glucose concentrations or ChREBP blockade (Figure S4J-K). In addition, ChREBP silencing by siRNA approach in GLUTag cells (Figure 3L) led to 2.9 fold reduction of ChoRE-luc reporter activity (Figure 3N), and was associated with a 51.3% reduction of *gcg* mRNA levels upon high glucose concentrations (25mM) (Figure 3M). Finally, the *gcg* -luciferase reporter activity was significantly repressed upon ChREBP knock down in GLUTag cells at high glucose concentrations (25mM), pinpointing that ChREBP activity contributes to the glucose induced *gcg* transcription (Figure 3N). Conversely, overexpression of a constitutively active form of ChREBP (ChREBP CA) led to a significant increase of *gcg* promoter activity (Figure S4L). Altogether these data indicate that the incretin response is impaired in a ChREBP deficiency context and suggest that other ChREBP intestinal function contributes to the improved oral glucose tolerance in Ch^{AGUT} mice.

Ch^{ΔGUT} mice display delayed intestinal absorption of luminal glucose.

Because intestinal glucose absorption is a key determinant of early glycemic control upon OGTT, we next evaluated functionally whether trans-epithelial glucose transport was altered in Ch^{ΔGUT} mice. Interestingly, the glycemic slope between 0 and 5 minutes after glucose gavage, which reflects the rate of intestinal glucose release into the bloodstream, was reduced by almost 35% in inducible Ch^{ΔGUT} mice, as compared to CTL mice (Figure 4A). Similar results were observed in Ch^{-/-} (Figure S5A) despite no difference in gastric emptying between Ch^{-/-} and Ch^{+/+} mice (Figure S2J). Since this suggested glucose malabsorption in Ch^{ΔGUT} mice, we recorded, though PET-Scan imaging over a 60-min period, the dynamic biodistribution of orally given 2-FDG tracer in CTL and Ch^{ΔGUT} mice. Slopes of bladder 2-FDG accumulation were used as an index of 2-FDG appearance in the bloodstream due to the lack of 2-FDG reabsorption by the kidneys. As illustrated in Figure 4B at 45min after the 2-FDG bolus, we noticed that 2-FDG appearance was significantly slower in bladder and in kidney from Ch^{ΔGUT} mice compared to CTL mice (Figure 4C-D). Interestingly, detection of 2-FDG signal was also delayed in liver, muscle, heart, lung and brain upon intestinal ChREBP deficiency (Figure 4E-I). Indeed, a significant delay was calculated to achieve 50% of maximal 2-FDG incorporation in the heart (30 min), the brain (13 min), the liver (10 min), the muscle (10 min), the lung (10 min), the bladder (10 min) and the kidney (8 min) of Ch^{ΔGUT} mice compared to CTL mice (Figure 4C-I). No difference was observed in the stomach between the 2 groups of mice, suggesting that slower biodistribution of 2-FDG to peripheral tissues was not attributable to a defect in gastric emptying (Figure 4J). Despite 2-FDG gut accumulation slopes revealed *in vivo* no significant increase upon gut ChREBP deficiency, 50% of end point 2-FDG signal was reached 10 min later in the gut of CTL mice as compared to Ch^{ΔGUT} mice (Figure 4K). Moreover, *ex vivo* measurement of 2FDG signal at 60 min after 2-FDG gavage highlighted a significant 1.85 fold raise in small intestinal 2-FDG contents of Ch^{ΔGUT} mice (Figure 4L-M), which was characterized by enhanced 2FDG accumulation in the proximal intestinal mucosa of Ch^{ΔGUT} mice (Figure 4N). Accordingly, measurement of transepithelial flux of ¹⁴C glucose in jejunal loop isolated from Ch^{-/-} mice indicated that apical to basolateral glucose flux was significantly reduced upon ChREBP deficiency, to a similar extend of phloretin treated Ch^{+/+} jejunum (Figure S5B). Altogether, these data pinpoint that, by impairing intestinal glucose absorption, loss of ChREBP activity in the gut epithelium may contribute to improved tolerance to oral glucose (Figure 2F).

ChREBP activity in the gut orchestrates disaccharides digestion and monosaccharides transport

Because the brush border morphology of enterocytes closely correlates with the absorptive capacity of the small intestine, we examined the ultrastructure of jejunum microvilli by transmission electron microscopy (Figure 5A). Ch^{ΔGUT} mice exhibited a drastic shortening

(35%) of brush border microvilli in the jejunum, associated with a discrete reduction of microvilli density (10%) as compared to CTL mice (Figure 5B-C), thereby mimicking a condition of food deprivation. In Ch^{-/-} mice, only microvilli length was also significantly reduced when compared to Ch^{+/+} mice (Figure S6A-C). Surprisingly, concentrations of plasma β -hydroxybutyrate, an alternative energy source during nutrient deprivation, were not modified in random fed and fasted Ch^{ΔGUT} mice compared to CTL mice (Figure 5D) as well as in Ch^{-/-} compared to Ch^{+/+} mice (Figure S6D), suggesting no compensation of impaired intestinal glucose absorption by ketone bodies production upon ChREBP deficiency. To gain further insight into the molecular mechanisms underlying ameliorated glycemic control of Ch^{ΔGUT} upon OGTT, we performed comparative transcriptomic analyses on jejunum epithelial cells isolated from Ch^{ΔGUT} and CLT mice following an overnight 20%-glucose challenge in drinking water. Figure 5E shows that 5 clusters of genes that were differentially regulated between CTL mice receiving water or glucose and Ch^{ΔGUT} mice challenged with glucose, among which clusters 1 & 2 were glucose induced genes downregulated upon intestinal ChREBP deficiency (Figure 5E). A total of 791 genes were upregulated by glucose as compared to water in CTL mice (fold change $\geq 1,3$, *P* value $< 0,01$) but only 21 glucose-controlled genes significantly depended on functional ChREBP activity (fold change $\leq -1,3$, *P* value $< 0,01$) (Figure 5F, Table 2). Among the 52 down-regulated genes in Ch^{ΔGUT} compared to CLT mice in response to glucose (fold change $\leq -1,3$, *P* value $\leq 0,01$), *mlxipl* was the most downregulated gene (Table 3), as confirmed by RT-qPCR analysis (Figure S6A). Further gene ontology analysis of 52 down-regulated genes in Ch^{ΔGUT} demonstrated that intestinal glucosidase, hydrolase, catalytic, and transporter activities were affected by ChREBP loss of function (Figure 5G-I). Moreover, among biological processes and pathways, carbohydrate metabolism, energy pathway and transport were the most altered in the gut of Ch^{ΔGUT} mice in response to 20%-glucose challenge (Figure 5G-I). Of note, intestinal ChREBP deficiency was associated with decreased expression of genes encoding (i) carbohydrate hydrolytic enzymes: *gaa* (-1.65 fold vs CTL, *P* = 0.0031), *lct* (-1.37 fold, *P* = 0.13), *mgam* (-1.3 fold, *P* = 0.0118), *sis* (-1.85 fold, *P* = 0.0019), (ii) hexose transporters: *slc2a2* (-2.74 fold, *P* = 0.0028), *slc2a5* (-2.26 fold, *P* = 0.0614), *slc2a7* (-1.49 fold, *P* = 0.4678), *slc5a1* (-1.45 fold, *P* = 0.0281), (iii) glycolytic enzymes: *eno1* (-1.38 fold, *P* = 0.0041), *pkfr* (-2.07 fold, *P* = 0.0828), (iv) fructolytic enzymes: *aldoA* (-1.5 fold, *P* = 0.1081), *aldoB* (-1.2 fold, *P* = 0.0051), *khk* (-1.69 fold, *P* = 0.0477), *pfkl* (-1.36 fold, *P* = 0.7504), (v) galactolytic enzymes: *galk2* (-1.24 fold, *P* = 0.1210), and (vi) neoglucogenic enzyme: *g6pc* (-1.31 fold, *P* = 0.1148) (Figure 5J). This suggested that intestinal ChREBP activity controls a transcriptional program orchestrating efficient sugar digestion, transport and metabolism. Accordingly, RT-qPCR analyses on jejunal epithelial cells isolated from Ch^{ΔGUT} and Ch^{-/-} mice validated that genes encoding hexose transporters (*slc2a2*, *slc2a5*, *slc2a7*, *slc5a1*) requires ChREBP activity (Figure 5K, S6F). Moreover, mRNA levels of disaccharidase (*sis*, *lct*, *mgam*) or hexose metabolism (*galk2*, *g6pc*, *khk*, *lpc*, *tkfc*) were significantly reduced in the

gut mucosa of Ch^{ΔGUT} or in Ch^{-/-} mice as compared to CTL or Ch^{+/+} mice (Figure 5K, S6G). Of note, intestinal expression of brush border markers (*pept1*, *fabp*, *cd36*), which encode di/tripeptide and lipid transporter respectively, was investigated in Ch^{ΔGUT} or Ch^{-/-} mice (Figure 5L, S6G), and results suggest a specific role of ChREBP in brush border sugar hydrolysis and absorption despite reduced microvilli length in both mice models (Figure 5B, S6C). Collectively, these results emphasized that in addition of dampening sugar transport across the gut epithelium, abrogation of the transcriptional program driven by intestinal ChREBP impairs efficient luminal digestion of carbohydrates.

Intestinal ChREBP deficiency induces early intolerance to high-sucrose and high-lactose diets

Because gene expression of major disaccharidases (sucrase-isomaltase, lactase) was reduced upon intestinal ChREBP deficiency, we next compared the short-term (4 days) and long-term (40 days) consequences of high-sucrose or high-lactose feeding in Ch^{ΔGUT} and CTL mice. As shown in Figure 6A, macroscopic examination of gut from Ch^{ΔGUT} mice fed a 60% sucrose diet revealed exacerbated cecal and intestinal distention, as characterized by enhanced gas and liquid contents, when compared to CTL mice. Accordingly, caecum weight was increased in Ch^{ΔGUT} mice after both 4 days (2.9 fold vs CTL) or 40 days (1.4 fold vs CTL) of high-sucrose feeding, despite similar weight loss in both groups of mice (Figure 6A-C), thereby witnessing enhanced sucrose intolerance upon intestinal ChREBP deficiency. Of note, higher cecal distension was observed in Ch^{-/-} mice fed a high-sucrose during a short time frame, as the caecum weight was increased by 5.5 fold compared to Ch^{+/+} mice (Figure S7A). Compatible with intolerance to sucrose upon gut ChREBP loss, the mean daily food intake was reduced by 43% in Ch^{ΔGUT} mice fed for 4 days with a 60% sucrose diet as compared to the CTL group (Figure 6D). Hyperglycemia and enhanced liver weight induced by a 4 days high-sucrose diet exposure in CTL mice, were totally reversed Ch^{ΔGUT} mice (Figure 6E-F). Analysis of the cecal flora from both groups of mice highlighted that, following short term exposure with high-sucrose, intestinal ChREBP loss of function resulted in higher abundance of the *Actinobacteria* phylum, in particular *Bifidobacterium spp.* (Figure 6G-H). In agreement with previous study on global ChREBP knock-out mice (Kato et al., 2018), this suggested that higher amount of unabsorbed sugars in the distal gut lumen of Ch^{ΔGUT} mice fed a high-sucrose diet favored the growth of bacterial species which can degrade hexose sugars (Devika & Raman, 2019; Pokusaeva et al., 2011). No significant change in *Firmicutes* and *Proteobacteria* phyla and *Bacteroides spp.* was observed in Ch^{ΔGUT} mice fed a 60% sucrose diet (Figure 6I-J). While exposure to 60% lactose for 4 days resulted in an early intolerance to the diet in both CTL and Ch^{ΔGUT} mice, this response was however aggravated Ch^{ΔGUT} mice, as illustrated by enhanced caecum weight (2.3 fold vs CTL) and body weight loss (1.6 fold vs CTL) after 4 days

of diet (Figure 6A-C). Similarly, evaluation of cecal distension in $Ch^{-/-}$ mice fed a high-lactose diet during a short time frame revealed even more pronounced effects, as the caecum weight was increased by 2.3 fold respectively compared to $Ch^{+/+}$ mice (Figure S7A). Of note, no difference in cecal or body weight was observed between $Ch^{\Delta GUT}$ and CTL mice at 40 days of high-lactose challenge, likely due to the concomitant onset of massive lactose intolerance in CTL mice (Figure 6A-C) and consistent with the weak expression of lactase in adult mice (Seetharam et al., 1977). However, examination of bacterial load in the caecum revealed that $Ch^{\Delta GUT}$ mice exhibit a lower cecal abundance of the *Bacteroides* genus and *Prevotella* spp compared to CTL mice with no change in *Bifidobacterium* spp (Figure 6H-J). Of note, we reported no lethality in $Ch^{\Delta GUT}$ mice and $Ch^{-/-}$ mice fed with either a high-sucrose diet or a high-lactose diet. Altogether, these data indicate that intestinal ChREBP deficiency causes an early intolerance to high-disaccharide diets such as sucrose and lactose.

Intestinal ChREBP deficiency triggers both galactose and fructose malabsorption syndroms

We next investigated whether, along with impaired breakdown of disaccharides, monosaccharide malabsorption could participate to the onset of sucrose and lactose intolerance upon intestinal ChREBP deficiency. The relative contribution to this phenotype of the three hexoses, that make up sucrose (glucose-fructose) and lactose (glucose-galactose), was assessed by challenging $Ch^{\Delta GUT}$ and CTL mice with 60% glucose or 60% fructose in drinking water for 3 days (Figure 6L). Because a 60% galactose challenge in drinking water induced lethality in both CTL and $Ch^{\Delta GUT}$ mice (data not shown), we performed daily gavages with a 60% galactose solution (3 gavages/day, 1% BW). While we noticed no statistical change in caecum weight of $Ch^{\Delta GUT}$ mice compared to the CTL group upon a high-glucose challenge, cecal contents were significantly increased in $Ch^{\Delta GUT}$ mice compared to CTL mice in response to both high-galactose and high-fructose exposure (Figure 6K), indicating that intestinal ChREBP deficiency induced galactose as well as fructose malabsorption syndromes. Of note, the intolerance to fructose was more pronounced than that to galactose, as illustrated by the 1.3 and 1.9 fold increase in caecum weight of $Ch^{\Delta GUT}$ respectively when compared to the CTL group. The severe fructose intolerance of $Ch^{\Delta GUT}$ mice was not associated with any lethality, in contrast to previous observations in mice with a constitutive and total deletion of *mlxipl* in the gut (Kim et al., 2017). Because the small intestinal epithelium was recently identified as the main site of dietary fructose clearance in mice (Jang et al., 2018), we next investigated whether intestinal ChREBP deficiency could impact glycemic excursion upon an acute fructose oral challenge. As shown in Figures 6L and 6M, fructose gavage indeed reduced by 40.2% decrease of glycemic excursion in $Ch^{\Delta GUT}$ mice as compared to the CTL group, indicating that

intestinal ChREBP activity is essential for local fructose absorption and metabolism and subsequent elevation of blood glucose concentrations.

DISCUSSION

In the current study, the contribution of the intestinal transcription factor ChREBP to glycemic control was evaluated *in vivo* using both total *mlxipl* knock out mice ($\text{Ch}^{-/}$) and mice with a targeted inducible deletion of *mlxipl* specifically in the gut epithelium ($\text{Ch}^{\Delta\text{GUT}}$). We demonstrate here that improved tolerance to oral glucose challenge upon intestinal ChREBP deficiency is accompanied by a paradoxical decrease of incretin response but impaired transepithelial glucose absorption. Among potential molecular mechanisms underlying intestinal ChREBP functions, we revealed that ChREBP orchestrates the local expression of several hexose transporters as well as disaccharidases. Consequently, ChREBP gut deficiency triggered an early intolerance to dietary lactose and sucrose, mainly due to galactose and fructose malabsorption.

Our data demonstrate that ameliorated tolerance to an oral glucose load upon intestinal ChREBP deficiency was not accompanied by enhanced secretion of incretin hormones, but rather by a reduction of glucose-induced GLP-1 secretion and delayed intestinal glucose absorption. Confirming previous observations (Habib et al., 2012; Trabelsi et al., 2015), we highlight that ChREBP is enriched in intestinal GLP-1 producing L-cells. While specific expression of glucokinase was shown to control intracellular glucose metabolic flux in L cells (Parker et al., 2012; Reimann et al., 2008), this suggests that, like in hepatocytes, ChREBP could be activated by glucose-derived metabolites. We report that loss of ChREBP activity in the intestine induces a potent downregulation of epithelial mRNA levels encoding the Na^{+} -coupled glucose transporter SGLT1, which was previously established as the major glucose-sensing mechanism triggering GLP-1 secretion *in vitro* in primary L cells (Parker et al., 2012), *ex vivo* in perfused intestinal loops (Moriya et al., 2009) and *in vivo* in SGLT-1 knockout mice (Gorboulev et al., 2012). Moreover, the highest expression of SGLT1 in the proximal small intestine (Yoshikawa et al., 2011) indicates overlapping expression patterns of SGLT1 and ChREBP. Therefore, the early decreased portal GLP-1 concentrations in $\text{Ch}^{\Delta\text{GUT}}$ mice in response to luminal glucose challenge could result from impaired electrogenic glucose uptake through SGLT-1 in the gut epithelium. Accordingly, SGLT-1 mRNA levels were significantly reduced in L-cells from $\text{Ch}^{\Delta\text{GUT}}$ mice as well as in GLUTag cells upon ChREBP knock down (data not shown). Of note, Oh A et al. previously reported no significant change in intestinal SGLT-1 expression under basal or oral glucose challenge but reduced *slc5a1* mRNA levels following acute or chronic exposure to dietary fructose upon total ChREBP deficiency (Oh et al., 2018).

Besides its potential contribution to the regulation of L cells granules exocytosis, we report in this study that gut epithelial *gcg* expression is reduced in $\text{Ch}^{\Delta\text{GUT}}$ mice and that the genetic or pharmacological inhibition of ChREBP in GLUTag cells prevents the increase in *gcg* mRNA levels following high glucose challenge. Glucose-induced proglucagon gene expression was previously shown to rely on glucose metabolism and FXR interaction with ChREBP was reported to inhibit

glucose-induced *gcg* expression in the GLUTag cell lines (Trabelsi et al., 2015). Taken together, these data indicate that, beyond GLP-1, ChREBP could regulate the production of other proglucagon-derived enteropeptides, such as GLP-2, glicentin or oxyntomodulin. While our results suggest that ChREBP could transactivate *gcg* promoter, bioinformatic analysis did not reveal ChREBP binding site in the *gcg* promoter (Poungvarin et al., 2015) (data not shown), putative ChoRE consensus sequences were identified *in silico* at -45 and -259 of the *pax6* promoter (data not shown). Pax-6 was demonstrated to bind to *gcg* promoter, and mice homozygous for a dominant negative *pax6* allele exhibit reduced intestinal proglucagon mRNA levels as well as undetectable GLP-1-immunopositive cells in the gut mucosa (Hill et al., 1999; Trinh et al., 2003). Of note, *pax6* expression is induced by glucose in rat insulinoma INS-1E cells (Balakrishnan et al., 2014) and *mlxipl* expression was shown to parallel those of *pax6* and *gcg* upon L-cells adaptation to high fat diet (Dusaulcy et al., 2016). Moreover, our data evidence that *pax6* expression is significantly decreased upon ChREBP knock down in GLUTag cells as well as in the intestinal mucosa of Ch^{ΔGUT} mice (data not shown). Furthermore, L cells number was reduced in small intestinal mucosa of Ch^{-/-} mice, with no alteration in colonic L cells, consistent with ChREBP distribution pattern along the gut and with no significant enrichment in ChREBP expression in colonic L cells. Further investigations will be needed to determine whether ChREBP binds directly on *gcg* promoter or whether it could indirectly stimulate *gcg* transcription through Pax6, thereby affecting L cell differentiation.

Dynamic 2-FDG microPET scan analyses revealed that Ch^{ΔGUT} mice display intestinal glucose malabsorption and delayed glucose uptake by peripheral tissues, with no parallel modification of gastric emptying, a major determinant of glucose absorption kinetic (Heading, 1994). Mechanistically, we show that intestinal ChREBP activity controls the local expression of genes encoding SGLT-1, GLUT-2 and GLUT-7 glucose transporters (Cheeseman, 2008). While apical glucose uptake is predominantly mediated by SGLT1, its passive basolateral release from intestinal epithelial cells involves GLUT2 (Röder et al., 2014). However, adaptive absorption of glucose across the brush-border was reported upon post-prandial or insulin-resistant conditions through apical GLUT2 translocation (Affleck et al., 2003; Ait-Omar et al., 2011; Boudry et al., 2007; Chaudhry et al., 2012; Grefner et al., 2015; Zheng et al., 2012). Moreover, *slc5a1* expression was shown to be upregulated in the proximal gut of diabetic rodent models (Song et al., 2016) and the subsequent enhanced SGLT1-mediated intestinal glucose uptake was proposed to contribute to the rapid post-prandial rise in blood glucose levels observed in diabetes (Powell et al., 2013; Zambrowicz et al., 2012). Therefore, by promoting both *slc5a1* and *slc2a2* expression, ChREBP activity in the gut epithelium might represent a key player of intestinal glucose absorption and its inhibition might have beneficial effects on postprandial glycemic control upon diabetic conditions. Accordingly, we reveal an improved oral glucose tolerance in Ch^{ΔGUT} mice, as observed in SGLT-1 and GLUT2^{ΔGUT} deficient

mice (Gorboulev et al., 2012; Schmitt et al., 2017). Consistent with our data, previous studies documented that reduced gut *slc5a1* and *slc2a2* mRNA levels upon total or constitutive intestinal deletion of ChREBP after feeding with sucrose or fructose (Kato et al., 2018; Kim et al., 2017; Oh et al., 2018). While decreased *slc2a2* expression was also reported in the liver of Ch^{-/-} mice (Iizuka et al., 2004), two independent ChIP sequencing analyses failed to identify *slc2a2* as a direct ChREBP target gene (Jeong et al., 2011; Pongvarin et al., 2015). Interestingly, the PPAR signaling pathway was identified among the top genes with high ChREBP binding peak intensity in both hepatocytes and white adipocytes (Pongvarin et al., 2015) and heterodimers of PPAR α or PPAR γ and RXR α were shown to stimulate *slc2a2* expression through direct binding to PPRE promoter sequences (Cha et al., 2000; Im et al., 2005). Our transcriptomic analyses revealed that genes encoding PPAR γ and PGC1 α were downregulated by 1.4 and 2.7 fold upon intestinal ChREBP deficiency (data note shown). Further investigations will be needed to determine whether ChREBP directly or indirectly controls *slc5a1*, *slc2a2* and *slc2a7* transcription.

Interestingly, we report that lowering effects of intestinal ChREBP deficiency on post-absorptive glycemia is not restricted to glucose consumption but also occurs upon fructose challenge. Recent evidence demonstrate that most of low-dose luminal fructose appears in the portal blood as glucose and lactate, suggesting exposure of the liver to a similar metabolic milieu as does glucose ingestion (Jang et al., 2018). In this context, we demonstrate that inducible deletion of *mlxipl* in the gut prevents the local expression of genes encoding fructose transporters (*slc2a2*, *slc2a5*), fructolytic (*khk*, *aldoA*) and gluconeogenic (*g6pc*) enzymes, which are required for glucose production from fructose. Accordingly *slc2a5* was demonstrated as a direct ChREBP target gene in human Caco-2 cells and in mouse jejunal mucosa (Kim et al., 2017; Oh et al., 2018) and two ChoRE regions were identified in the human *khk* promoter (Lanaspa et al., 2012). Considering that *slc2a5* and *khk* gene deletion both suppress fructose-induced intestinal gene expression of *mlxipl* and *lpk*, a ChREBP prototypic target gene (data not shown), fructose-derived metabolites might regulate fructolytic gene expression through ChREBP activation. Interestingly, several studies indicated that increased intestinal absorption of fructose stimulates local lipid packaging into chylomicrons (Egli et al., 2013; Haidari et al., 2002; Theytaz et al., 2014), suggesting that by curbing intestinal fructose uptake and metabolism, gut ChREBP loss may contribute to reduce fructose-induced dyslipidemia. Moreover, because high doses of fructose were reported to overwhelm fructose metabolic capacities of the small intestine and to spill over to the liver where it stimulates *de novo* lipogenesis (Jang et al., 2018), it is tempting to speculate that upon high-sucrose or -fructose dietary intake, the blockade of intestinal ChREBP-mediated *slc2a5* expression might have beneficial outcomes on hepatic steatosis by curbing both glucose and fructose portal fluxes. Deletion of *slc2a5* in mice fed a high fructose diet indeed resulted in a 90% decrease of serum

fructose levels (Barone et al., 2009). However, improvement of fructose-induced liver steatosis upon intestinal ChREBP deficiency remains uncertain as our results indicate higher abundance of acetate-producing *Bifidobacterium* species in the caecum of Ch^{ΔGUT} mice. While conversion by the gut microbiota of dietary fructose to acetate was previously reported (Jang et al., 2018), microbial derived acetate was shown to feed hepatic lipogenesis (Zhao et al., 2020). Therefore, increased production of microbial acetate upon intestinal ChREBP deficiency may contribute to a raise of lipogenic acetyl-CoA pools in the liver. Consistent with the abrogation of sucrose-enhanced liver weight in Ch^{ΔGUT} mice, Kim et al suggested that the reduction of fructose-mediated accumulation of hepatic cholesterol and triglycerides upon constitutive deletion of ChREBP in the intestine likely results from fructose intolerance and consecutive impairment of food intake and weight loss (Kim et al., 2017).

Besides its implication in hexose absorption, we demonstrate that intestinal ChREBP activity controls gene expression of disaccharidases involved in the hydrolytic step of luminal dietary sugars. Consistent with this, significant diminution of *sis* mRNA levels was previously documented in proximal intestine of Ch^{-/-} mice fed a 30% sucrose diet (Kato et al., 2018). Of note, diabetic conditions have been reported to trigger the increase of disaccharidase activity (sucrase, isomaltase, maltase, lactase) in rodent experimental models and patients (Adachi et al., 1999; Ikeda, Murakami, 1998; Olsen & Korsmo, 1977; Tandon et al., 1975) and α -glucosidase inhibitors are used as an adjunctive type 2 diabetes therapy for their lowering effect on postprandial glycemia and insulin levels (Chiasson et al., 2002; Hanefeld, 2007; Inzucchi et al., 2015; Yang et al., 2014). Moreover, the elevation of disaccharidase activities upon diabetic state was suggested to be independent of enteral factors (luminal nutrients, gastrointestinal hormones) but rather to be directly regulated by hyperglycemia (Schedl et al., 1983). Further analyses will be necessary to determine whether hyperglycemia could stimulate ChREBP activity locally and thereby contribute to exacerbated disaccharides digestion and enhanced sugar absorption upon diabetic conditions.

While the targeting of intestinal ChREBP might display some anti-diabetic effects by hampering dietary sugars breakdown and hexose transport, the blockade of its activity could trigger adverse side effects in case of high-sugar diets. Of note, in the context of the treatment for diabetes, metformin was previously shown to reduce ChREBP activity in hepatocytes (Sato et al., 2016), INS-1E cells (Shaked et al., 2011) and endothelial cells (Li et al., 2015b). Therefore, while treatment with metformin is frequently associated with abdominal discomfort (diarrhea and vomiting) (Sanchez-Rangel & Inzucchi, 2017), parallel inhibition of intestinal ChREBP activity might contribute to abdominal side effects of metformin therapies. Indeed, we show that Ch^{ΔGUT} mice developed an early intolerance to high sucrose challenge due to fructose malabsorption, as characterized by bloating, diarrhea and cecal distension likely due to bacterial fermentation of unabsorbed fructose in the colon. While our results indicate that

intestinal ChREBP activity controls the expression of *sis* and *slc2a5*, similar symptoms were observed in patients with congenital *Sis* deficiency or in *slc2a5*^{-/-} mice fed a high fructose diet (Barone et al., 2009). In contrast to a previous study (Kim et al., 2017), we reported no lethality in high-fructose fed Ch^{ΔGUT} mice, likely due to different nutritional interventions, as mice had free access 60% fructose in drinking water and to chow diet in our study. Despite intestinal fructose intolerance was not associated with intestinal GLUT5 and GLUT2 mRNA and protein levels in patients (Wilder-Smith et al., 2014), future evaluation of gut ChREBP expression and activity might elucidate whether ChREBP-mediated transcription could be one of the mechanisms underlying human fructose malabsorption, which are still largely unknown. Moreover, the prevalence and severity of fructose malabsorption being directly proportional to dietary fructose levels and inversely proportional to age (Gomara et al., 2008; Jones, et al., 2011), further analysis would be of interest in order to determine whether ChREBP activity is mandatory to trigger *slc2a5* expression at the suckling-weaning transition (Davidson et al., 1992; Douard & Ferraris, 2013). In this context, our data indicate that intestinal expression of *mlxipl* and ChREBP prototypic target genes are significantly enhanced in weaned mice upon dietary change from high-fat milk to high-carbohydrate chow (Figure S8A).

Besides intolerance to high-sucrose and high-fructose diets, we report that Ch^{ΔGUT} mice exhibit aggravated intolerance to lactose, in parallel with reduced levels of *Lct* mRNA. While this suggested that, upon ChREBP deficiency, impaired residual activity of lactase contributes at the adult stage to enhanced fermentation of indigestible dietary lactose in the distal gut by the microflora (Van de Heijning et al., 2015), we did not observe significant change in cecal abundance of the lactose-digesting *Bifidobacterium* species. Evaluation of cecal *Lactobacillus* relative abundance in Ch^{ΔGUT} mice will complement these data. Interestingly, the marked lactose intolerance upon loss of ChREBP activity was accompanied by intestinal malabsorption of galactose, consistent with reduced intestinal expression of SGLT-1 in Ch^{ΔGUT} mice. While dietary lactose is normally broken down into glucose and galactose by lactase, hexoses are further transported into intestinal epithelial cells by the Na⁺-glucose cotransporter SGLT1. Thus, *slc5a1* genetic defects are associated with intestinal malabsorption of glucose and galactose in humans (Martín et al., 1996a; Turk et al., 1991) and similar symptoms have been observed in mice lacking *slc5a1* (Gorboulev et al., 2012).

Finally, a poorly understood feature of the metabolic syndrome is its association with leaky gut, which is suggested to nurture a chronic low-grade inflammatory state (Winer et al., 2017). Hyperglycemic high-glucose or -fructose diets were shown to increase gut permeability subsequently to cell-cell junction alterations to the tight junction proteins (Do et al., 2018). In this context, *Thaiss et al.* recently demonstrated that hyperglycemia drives loss of epithelial integrity and higher risk for enteric infection by triggering a retrograde glucose flux into gut epithelial cells and by causing a transcriptional reprogramming subsequent to alterations of

intracellular glucose metabolism (Thaiss et al., 2018). Our data show that mRNA levels of *mlxipl* and *lpk* are enhanced in jejunal epithelial cells of hyperglycemic *ob/ob* or streptozotocin-treated mice (Figure S8C-F), suggesting that hyperglycemia could stimulate intestinal ChREBP activity. While loss of ChREBP in mouse small bowel is sufficient to significantly lower *slc2a2* and *gcg* expression, hyperglycemia-induced intestinal ChREBP activity could deteriorate gut permeability through regulation of GLUT-2-mediated glucose metabolism and proglucagon-derived peptides production. Intestinal GLUT-2 deletion was indeed shown to restore barrier function and bacterial containment in a diabetic mice model despite sustained hyperglycemia (Thaiss et al., 2018). Moreover, pharmacological treatment with GLP-2 decreased gut permeability and systemic inflammation associated with obesity, whereas GLP-2 antagonist abolished most of prebiotic beneficial effects on gut barrier in *ob/ob* mice (Cani et al., 2009). Surprisingly, our data show that gut epithelial permeability is reduced by 40% in Ch^{AGUT} mice under basal conditions, as observed *ex vivo* upon intestinal deficiency on GLUT-2 (Schmitt et al., 2017). Therefore, investigating whether invalidation of ChREBP in the gut epithelium can reverse the intestinal hyperpermeability and ameliorate the systemic inflammation and the risk of enteric infections of diabetic mice models either fed a high-fat diet or treated with streptozotocin would be of great interest.

In summary, our study demonstrates that intestinal ChREBP activity orchestrates a transcriptional program, which is essential for the digestion of dietary sugars and transepithelial absorption and the intracellular metabolism of luminal monosaccharides. We provide new insights into the molecular mechanisms controlling sugar absorption and GLP-1 production in the intestinal epithelium by ChREBP. In a context of type 2 diabetes, targeting ChREBP may be a useful strategy to reduce postprandial glycaemic excursion, as already used in anti-diabetic therapies (alpha-glucosidase inhibitors) but the blockade of intestinal ChREBP activity may be accompanied by an accumulation of undigested sugars in the colon thereby contributing to the development of sugar intolerance.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to Dr Daniel P Kelly (Center for Metabolic Origins of Disease, Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute, Orlando, Florida, USA) for the kind gift of SBI-477, a ChREBP inhibitor. We also thank the RPPA mouse facility and Amélie Lacombe from the PreClinICAN metabolic phenotyping facility (Institute of Cardiometabolism and Nutrition, IHU-ICAN, ANR-10-IAHU-05) at Paris-Sorbonne Université, and HistIM, GENOM'IC and CYBIO core facilities at Institut Cochin. This work was supported by grants from the National Agency for Research (ANR) (ANR-GutBarrIR), the Foundation for Medical Research (FRM), the French Diabetes Society (SFD) and the European Foundation for the study of Diabetes (EFSD).

REFERENCES

- Abdul-Wahed, A., et al.** (2017) 'Sweet Sixteenth for ChREBP: Established Roles and Future Goals', *Cell Metabolism*, 26(2), pp. 324–341.
- Adachi, T. et al.** (1999) 'Disordered expression of the sucrase-isomaltase complex in the small intestine in Otsuka Long-Evans tokushima fatty rats, a model of non-insulin-dependent diabetes mellitus with insulin resistance.', *Biochimica et biophysica acta*, 1426(1), pp. 126–32.
- Affleck, J. A., et al.** (2003) 'Immunocytochemical Detection of GLUT2 at the Rat Intestinal Brush-border Membrane', *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 51(11), pp. 1567–1574.
- Ahn, B. et al.** (2016) 'MondoA coordinately regulates skeletal myocyte lipid homeostasis and insulin signaling', *Journal of Clinical Investigation*, 126(9), pp. 3567–3579.
- Ait-Omar, A. et al.** (2011) 'GLUT2 accumulation in enterocyte apical and intracellular membranes: A study in morbidly obese human subjects and ob/ob and high fat-fed mice', *Diabetes*, 60(10), pp. 2598–2607.
- Balakrishnan, S. et al.** (2014) 'Glucose modulates Pax6 expression through the JNK/p38 MAP kinase pathway in pancreatic beta-cells', *Life Sciences*, 109(1), pp. 1–7.
- Barone, S. et al.** (2009) 'Slc2a5 (Glut5) Is Essential for the Absorption of Fructose in the Intestine and Generation of Fructose-induced Hypertension', *Journal of Biological Chemistry*, 284(8), pp. 5056–5066.
- Boudry, G., et al.** (2007) 'Psychological stress impairs Na⁺-dependent glucose absorption and increases GLUT2 expression in the rat jejunal brush-border membrane', *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 292(2), pp. 862–867.
- Bricambert, J. et al.** (2018) 'The histone demethylase Phf2 acts as a molecular checkpoint to prevent NAFLD progression during obesity', *Nature Communications*, 9(1).
- Cani, P. D. et al.** (2009) 'Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability', *Gut*, 58(8), pp. 1091–1103.
- Cha, J. Y. et al.** (2000) 'Identification of transacting factors responsible for the tissue-specific expression of human glucose transporter type 2 isoform gene: Cooperative role of hepatocyte nuclear factors 1 α and 3 β ', *Journal of Biological Chemistry*, 275(24), pp. 18358–18365.
- Chaudhry, R. M. et al.** (2012) 'Acute Enterocyte Adaptation to Luminal Glucose: A Posttranslational Mechanism for Rapid Apical Recruitment of the Transporter GLUT2', *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 16(2), pp. 312–319.
- Cheeseman, C.** (2008) 'GLUT7: A new intestinal facilitated hexose transporter', *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 295(2), pp. 238–241. doi: 10.1152/ajpendo.90394.2008.
- Chiasson, J.-L. et al.** (2002) 'Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial', *The Lancet*, 359(9323), pp. 2072–2077.
- Davidson, N. O. et al.** (1992) 'Human intestinal glucose transporter expression and localization of GLUT5', *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 262(3), pp. C795–C800.
- Devika, N. T. and Raman, K.** (2019) 'Deciphering the metabolic capabilities of Bifidobacteria using genome-scale metabolic models', *Scientific Reports*, 9(1), p. 18222.

- Do, M. H. et al.** (2018) 'High-glucose or-fructose diet cause changes of the gut microbiota and metabolic disorders in mice without body weight change', *Nutrients*, 10(6), p. 761.
- Douard, V. and Ferraris, R. P.** (2013) 'The role of fructose transporters in diseases linked to excessive fructose intake', *Journal of Physiology*, pp. 401–414.
- Dusaulcy, R. et al.** (2016) 'Functional and molecular adaptations of enteroendocrine L-cells in male obese mice are associated with preservation of pancreatic α -cell function and prevention of hyperglycemia', *Endocrinology*, 157(10), pp. 3832–3843.
- Egli, L. et al.** (2013) 'Exercise prevents fructose-induced hypertriglyceridemia in healthy young subjects', *Diabetes*, 62(7), pp. 2259–2265.
- Gilbert, M. P. and Pratley, R. E.** (2020) 'GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials', *Frontiers in Endocrinology*, 11.
- Gomara, R. E. et al.** (2008) 'Fructose intolerance in children presenting with abdominal pain', *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 47(3), pp. 303–308.
- Gorboulev, V. et al.** (2012) 'Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion', *Diabetes*, 61(1), pp. 187–196.
- Grefner, N. M. et al.** (2015) 'Interaction of glucose transporters SGLT1 and GLUT2 with cytoskeleton in enterocytes and Caco2 cells during hexose absorption', *Cell and Tissue Biology*, 9(1), pp. 45–52.
- Guilmeau, S. et al.** (2010) 'Heterogeneity of Jagged1 expression in human and mouse intestinal tumors: implications for targeting Notch signaling', *Oncogene*, 29(7), pp. 992–1002.
- Habib, A. M. et al.** (2012) 'Overlap of endocrine hormone expression in the mouse intestine revealed by transcriptional profiling and flow cytometry', *Endocrinology*, 153(7), pp. 3054–3065.
- Haidari, M. et al.** (2002) 'Fasting and postprandial overproduction of intestinally derived lipoproteins in an animal model of insulin resistance: Evidence that chronic fructose feeding in the hamster is accompanied by enhanced intestinal de novo lipogenesis and ApoB48-containing lipoproteins', *Journal of Biological Chemistry*, 277(35), pp. 31646–31655.
- Hanefeld, M.** (2007) 'Pioglitazone and sulfonylureas: effectively treating type 2 diabetes', *International Journal of Clinical Practice*, 61, pp. 20–27.
- Heading, R. C.** (1994) 'Role and integration of mechanisms controlling gastric emptying - Moderator's comments', *Digestive Diseases and Sciences*, 39(12 Supplement), pp. 120–123.
- van de Heijning, B. J. M. et al. (2015) 'Acute and chronic effects of dietary lactose in adult rats are not explained by residual intestinal lactase activity', *Nutrients*, 7(7), pp. 5542–5555.
- Hill, M. E., et al.** (1999) 'Essential Requirement for Pax 6 in Control of Enteroendocrine Proglucagon Gene Transcription', *Molecular Endocrinology*, 13(9), pp. 1474–1486.
- Hoffman, S., Alvares, D. and Adeli, K.** (2019) 'Intestinal lipogenesis', *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 22(4), pp. 284–288.
- Iroz, A. et al.** (2017) 'A Specific ChREBP and PPAR α Cross-Talk Is Required for the Glucose-Mediated FGF21 Response', *Cell Reports*, 21(2), pp. 403–416.
- Iizuka, K. et al.** (2004) 'Deficiency of carbohydrate response element-binding protein (ChREBP) reduces lipogenesis as well as glycolysis', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(19), pp. 7281–7286.

- Ikeda, I. Murakami, T.** (1998) 'Effects of Diabetes and Hyperglycemia on Disaccharidase Activities in the Rat', *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 33(10), pp. 1069–1073.
- Im, S. S. et al. (2005) 'Glucose-stimulated upregulation of GLUT2 gene is mediated by sterol response element-binding protein-1c in the hepatocytes', *Diabetes*, 54(6), pp. 1684–1691.
- Inzucchi, S. E. et al.** (2015) 'Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes', *Diabetes Care*, 38(1), pp. 140–149.
- Jang, C. et al.** (2018) 'The Small Intestine Converts Dietary Fructose into Glucose and Organic Acids', *Cell Metabolism*, 27(2), pp. 351-361.e3.
- Jang, C. et al.** (2020) 'The small intestine shields the liver from fructose-induced steatosis', *Nature Metabolism*, 2(7), pp. 586–593.
- Jegatheesan, P. and De Bandt, J. (2017) 'Fructose and NAFLD: The Multifaceted Aspects of Fructose Metabolism', *Nutrients*, 9(3), p. 230.
- Jeong, Y. S. et al.** (2011) 'Integrated expression profiling and Genome-Wide analysis of ChREBP targets reveals the dual role for ChREBP in Glucose-Regulated gene expression', *PLoS ONE*, 6(7).
- Jones, H. F. et al.** (2011) 'Effect of age on fructose malabsorption in children presenting with gastrointestinal symptoms', *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 52(5), pp. 581–584.
- Kato, T. et al.** (2018) 'ChREBP-knockout mice show sucrose intolerance and fructose malabsorption', *Nutrients*, 10(3).
- Kim, M. et al.** (2017) 'Intestinal, but not hepatic, ChREBP is required for fructose tolerance', *JCI Insight*, 2(24), pp. 1–13.
- Lanaspa, M. A. et al.** (2012) 'Uric Acid Stimulates Fructokinase and Accelerates Fructose Metabolism in the Development of Fatty Liver', *PLoS ONE*, 7(10).
- Li, X. et al.** (2015) 'New Insight Into Metformin Action: Regulation of ChREBP and FOXO1 Activities in Endothelial Cells.', *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, 29(8), pp. 1184–94.
- Lü, F., Jin, T. and Drucker, D. J.** (1996) 'Proglucagon gene expression is induced by gastrin-releasing peptide in a mouse enteroendocrine cell line.', *Endocrinology*, 137(9), pp. 3710–3716.
- El Marjou, F. et al.** (2004) 'Tissue-specific and inducible Cre-mediated recombination in the gut epithelium', *genesis*, 39(3), pp. 186–193.
- Martín, M. G. et al.** (1996) 'Defects in Na⁺/glucose cotransporter (SGLT1) trafficking and function cause glucose-galactose malabsorption', *Nature Genetics*, 12(2), pp. 216–220.
- Moriya, R. et al.** (2009) 'Activation of sodium-glucose cotransporter 1 ameliorates hyperglycemia by mediating incretin secretion in mice', *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 297(6), pp. E1358–E1365.
- Oh, A. R. et al.** (2018) 'ChREBP deficiency leads to diarrhea-predominant irritable bowel syndrome', *Metabolism: Clinical and Experimental*, 85, pp. 286–297.
- Olsen, W. A. and Korsmo, H.** (1977) 'The intestinal brush border membrane in diabetes. Studies of sucrase-isomaltase metabolism in rats with streptozotocin diabetes.', *The Journal of clinical investigation*, 60(1), pp. 181–8.

- Parker, H. E. et al.** (2012) 'Predominant role of active versus facilitative glucose transport for glucagon-like peptide-1 secretion', *Diabetologia*, 55(9), pp. 2445–2455.
- Penhoat, A. et al.** (2014) 'Intestinal gluconeogenesis is crucial to maintain a physiological fasting glycemia in the absence of hepatic glucose production in mice', *Metabolism*, 63(1), pp. 104–111.
- Pokusaeva, K., Fitzgerald, G. F. and Van Sinderen, D.** (2011) 'Carbohydrate metabolism in Bifidobacteria', *Genes and Nutrition*, 6(3), pp. 285–306.
- Poungvarin, N. et al.** (2015) 'Genome-Wide Analysis of ChREBP Binding Sites on Male Mouse Liver and White Adipose Chromatin', *Endocrinology*, 156(6), pp. 1982–1994.
- Powell, D. R. et al.** (2013) 'LX4211 Increases Serum Glucagon-Like Peptide 1 and Peptide YY Levels by Reducing Sodium/Glucose Cotransporter 1 (SGLT1)–Mediated Absorption of Intestinal Glucose', *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 345(2), pp. 250–259.
- Reimann, F. et al.** (2008) 'Glucose Sensing in L Cells: A Primary Cell Study', *Cell Metabolism*, 8(6), pp. 532–539.
- Röder, P. V. et al.** (2014) 'The role of SGLT1 and GLUT2 in intestinal glucose transport and sensing', *PLoS ONE*, 9(2), pp. 20–22.
- Sanchez-Rangel, E. and Inzucchi, S. E.** (2017) 'Metformin: clinical use in type 2 diabetes', *Diabetologia*, 60(9), pp. 1586–1593.
- Sato, S. et al.** (2016) 'Metabolite Regulation of Nuclear Localization of Carbohydrate-response Element-binding Protein (ChREBP)', *Journal of Biological Chemistry*, 291(20), pp. 10515–10527.
- Schedl, H. P., Al-Jurf, A. S. and Wilson, H. D.** (1983) 'Elevated Intestinal Disaccharidase Activity in the Streptozotocin-Diabetic Rat Is Independent of Enteral Feeding', *Diabetes*, 32(3), pp. 265–270.
- Schmitt, C. C. et al.** (2017) 'Intestinal invalidation of the glucose transporter GLUT2 delays tissue distribution of glucose and reveals an unexpected role in gut homeostasis', *Molecular Metabolism*, 6(1), pp. 61–72.
- Seetharam, B. et al.** (1977) '470 (1977) 424–436 ©', 470.
- Shaked, M. et al.** (2011) 'AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) Mediates Nutrient Regulation of Thioredoxin-Interacting Protein (TXNIP) in Pancreatic Beta-Cells', *PLoS ONE*. Edited by K. Maedler, 6(12), p. e28804.
- Song, P. et al.** (2016) 'Sodium glucose cotransporter SGLT1 as a therapeutic target in diabetes mellitus', *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 20(9), pp. 1109–1125.
- Stanhope, K. L.** (2012) 'Role of Fructose-Containing Sugars in the Epidemics of Obesity and Metabolic Syndrome', *Annual Review of Medicine*, 63(1), pp. 329–343.
- Stoeckman, A. K., et al.** (2004) 'Mlx Is the Functional Heteromeric Partner of the Carbohydrate Response Element-binding Protein in Glucose Regulation of Lipogenic Enzyme Genes', *Journal of Biological Chemistry*, 279(15), pp. 15662–15669.
- Tandon, R. K., et al.** (1975) 'Increased disaccharidase activity in human diabetics', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 28(6), pp. 621–625.
- Thaiss, C. A. et al.** (2018) 'Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection', *Science*, 359(6382), pp. 1376–1383.

- Theytaz, F. et al.** (2014) 'Metabolic fate of fructose ingested with and without glucose in a mixed meal', *Nutrients*, 6(7), pp. 2632–2649.
- Trabelsi, M. S. et al.** (2015) 'Farnesoid X receptor inhibits glucagon-like peptide-1 production by enteroendocrine L cells', *Nature Communications*, 6(May), pp. 1–13.
- Trinh, D. K. Y. et al.** (2003) 'Pax-6 activates endogenous proglucagon gene expression in the rodent gastrointestinal epithelium', *Diabetes*, 52(2), pp. 425–433.
- Turk, E. et al.** (1991) 'Glucose/galactose malabsorption caused by a defect in the Na⁺/glucose cotransporter', *Nature*, 350(6316), pp. 354–356.
- Wilder-Smith, C. H. et al.** (2014) 'Fructose transporters GLUT5 and GLUT2 expression in adult patients with fructose intolerance', *United European Gastroenterology Journal*, 2(1), pp. 14–21.
- Winer, D. A. et al.** (2017) 'Immunologic impact of the intestine in metabolic disease', *Journal of Clinical Investigation*, 127(1), pp. 33–42.
- Yang, W. et al.** (2014) 'Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial', *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(1), pp. 46–55.
- Yoshikawa, T. et al.** (2011) 'Comparative expression of hexose transporters (SGLT1, GLUT1, GLUT2 and GLUT5) throughout the mouse gastrointestinal tract', *Histochemistry and Cell Biology*, 135(2), pp. 183–194.
- Zambrowicz, B. et al.** (2012) 'LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, improved glycemic control in patients with type 2 diabetes in a Randomized, placebo-controlled trial', *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 92(2), pp. 158–169.
- Zhao, S. et al.** (2020) 'Dietary fructose feeds hepatic lipogenesis via microbiota-derived acetate', *Nature*, 579(7800), pp. 586–591.
- Zheng, Y. et al.** (2012) 'Mechanisms of glucose uptake in intestinal cell lines: Role of GLUT2', *Surgery*, 151(1), pp. 13–25.

FIGURES LEGENDS

Figure 1: Whole body ChREBP deficiency improves oral glucose tolerance

(A) Plasma glucose was measured in overnight-fasted 10- to 12-week-old male wild type ($Ch^{+/+}$) and ChREBP-KO ($Ch^{-/-}$) mice ($n = 10$). **(B)** Insulin tolerance test (insulin i.p. 1U/kg) was performed in 10- to 12-week-old male $Ch^{+/+}$ and $Ch^{-/-}$ mice after 6h of fasting ($n = 11-12$). **(C-F)** Glucose tolerance test was performed following i.p. injection **(C-D)** or an oral bolus of glucose (2g/kg) **(E-F)** in overnight fasted 10- to 12- week-old male $Ch^{+/+}$ and $Ch^{-/-}$ mice and **(D, F)** corresponding area under curves (AUC) was calculated ($n = 10$). **(G)** Relative mRNA levels *mlxipl* and *mlx* (normalized against *TBP*) in isolated epithelial cells from the stomach and the gut and in the liver of 10- to 12-week-old male wild type mice ($n = 4$). **(H-K)** Representative western blot analyses **(H, J)** and corresponding densitometric quantifications **(I, K)** of ChREBP protein levels in epithelial cells isolated from various intestinal segments **(H-I)** or from the jejunum along the crypto-villus axis **(J-K)** of 10- to 12-week-old male wild type mice ($n = 5$). β -actin was used as a loading control and PCNA as a validation of cell fractionation. **(A-K)** Values are means \pm SEM. $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$, $****P < 0.0001$; compared $Ch^{+/+}$ vs $Ch^{-/-}$ mice (Mann Whitney U test). **(L-O)** Epithelial cells isolated from jejunal loops of overnight fasted $Ch^{+/+}$ and $Ch^{-/-}$ mice treated *ex vivo* for 4h with 5mM or 25mM glucose. **(L, O)** Relative mRNA levels of *mlxipl*, *mlx*, *txnip*, and *lpk* (normalized to *TBP*) and **(M)** ChREBP western blot analyses and **(N)** corresponding protein levels quantifications of ChREBP protein levels ($n = 5$). β -actin was used as a loading control. **(L-O)** Values are means \pm SEM. $^{##}P < 0.01$; compared G5 vs G25 and $**P < 0.01$; compared $Ch^{+/+}$ vs $Ch^{-/-}$ mice (Mann Whitney U test).

Figure 2: Intestinal ChREBP activity contributes to glycemic excursion upon an oral glucose load

(A) Relative *mlxipl* mRNA levels in intestinal and colonic epithelial cells isolated from 16-week-old male control (CTL) or gut-specific ChREBP-KO ($Ch^{\Delta GUT}$) mice ($n = 3-4$). Intestinal segments from Upper Small Intestine (USI), Lower Small Intestine (LSI) and Colon (COL) were treated *ex vivo* for 4h with 25mM glucose before epithelial cell isolation. Values were normalized against *TBP* and represent means \pm SEM. $**P < 0.01$; compared CTL vs $Ch^{\Delta GUT}$ mice (two-way ANOVA followed by Bonferroni correction for multiple comparisons). **(B)** Representative western blot analysis of ChREBP protein levels on epithelial cells isolated along the gut and in the liver of 16-week-old male CTL and $Ch^{\Delta GUT}$ mice. β -actin was used as a loading control. **(C)** Plasma glucose of overnight-fasted 16-week-old male CTL and $Ch^{\Delta GUT}$ mice ($n = 4$). **(D)** Insulin tolerance test (i.p. insulin 1U/kg) was performed in 16-week-old male CTL and $Ch^{\Delta GUT}$ mice after 6h of fasting ($n = 15-21$). **(E-F)** Glucose tolerance tests were performed in 16-week-old male CTL and $Ch^{\Delta GUT}$ mice after 16 h of fasting followed by an i.p. injection **(E)** or an oral bolus **(F)** of glucose (2g/kg) ($n = 16-$

23). **(C-F)** Values are means \pm SEM. $***P < 0.001$, $*P < 0.05$, $*P < 0.05$; compared CTL vs Ch^{ΔGUT} mice (Mann Whitney U test). **(G)** Hematoxylin & eosin staining of small intestinal transversal sections of 12-week-old male CTL and Ch^{ΔGUT} mice. **(H)** Total intestinal transit was evaluated by the time required for expelling the first red pellet following oral gavage with carmine red dye (n = 9-10). **(I)** *In vivo* intestinal permeability in 16-week-old male CTL and Ch^{ΔGUT} mice, as quantified by plasma FD4 at 1h and 4h after the oral administration of the tracer (n = 9-10). Data are reported as relative fluorescent units (RFU). **(H-I)** Values are means \pm SEM. $***P < 0.001$, $*P < 0.05$, $*P < 0.05$; compared CTL vs Ch^{ΔGUT} mice (Mann Whitney U test).

Figure 3: GLP-1 production is reduced upon intestinal ChREBP deficiency

(A) Total GIP contents measured in upper small intestinal mucosa of 16-week-old female control (CTL) and Ch^{ΔGUT} mice (n = 8-12). **(B)** Relative mRNA levels of *gip* in gut epithelial cells isolated from 16-week-old female CTL and Ch^{ΔGUT} mice (n = 10). Upper small intestinal segments (USI) were treated *ex vivo* for 4h with 25mM glucose before epithelial cell isolation. **(A-B)** Values are means \pm SEM. *ns*, $****P < 0.0001$, $**P < 0.01$; compared CTL vs Ch^{ΔGUT} mice (Mann Whitney U test). **(C)** Total GLP-1 concentrations measured in portal blood at 0 and 15 min after oral glucose gavage (2g/kg) of 16-week-old female CTL and Ch^{ΔGUT} mice (n = 9-11). Values are means \pm SEM. $## P < 0.01$; compared CTL vs Ch^{ΔGUT} mice; $**P < 0.01$; compared T0 vs T15 for each genotype (two-way ANOVA followed by Bonferroni correction for multiple comparisons). **(D)** Plasma insulin concentrations at 0, 15 and 30 min after an oral challenge of glucose (2g/kg) in 16-week-old female CTL and Ch^{ΔGUT} mice (n = 11-12). **(E)** Total GLP-1 contents were measured in upper small intestinal samples at 15 min after oral glucose gavage (2g/kg) of 16-week-old female control (CTL) (black bars) and Ch^{ΔGUT} (gray bars) mice 15 min after oral glucose gavage (n = 9-10). **(F)** Relative mRNA levels of *gcg* (normalized to *TBP*) in gut epithelial cells isolated from 16-week-old female CTL and Ch^{ΔGUT} mice. Upper small intestine segments (USI) were treated *ex vivo* for 4h with 25mM glucose before epithelial cell isolation (n = 13). **(D-F)** Values are means \pm SEM. *ns*, $****P < 0.0001$, $**P < 0.01$; compared CTL vs Ch^{ΔGUT} mice (Mann Whitney U test). **(G)** Representative FACS analysis of jejunal cells isolated from 10- to 12- week-old male GLU-Venus mice. L+ indicates cells that were positive in the green channel (488 nm excitation laser) detecting Venus. The gated region named L- outlines Venus-negative cells. **(H-I)** Relative mRNA levels of *gcg* and *mlxipl* (normalized to *TBP*) in GLP-1 producing epithelial cells (jejunal L+ and colonic LC+ cells) and in GLP-1 negative epithelial cells (jejunal L- and colonic LC-), of 10- to 12- week-old male GLU-Venus mice (n = 3-4). Values were and represent means \pm SEM. *ns*, $*P < 0.05$, $****P < 0.0001$; compared L⁻ vs L⁺ and LC⁻ vs LC⁺ (one-way ANOVA). **(J)** Relative *gcg* mRNA levels (normalized to *TBP*) in intestine and colon of 10- to 12-week-old male GLU-Venus and GLU-Venus Ch^{-/-} mice (n = 3-4). Values are means \pm SEM. *ns*, $*P < 0.05$; compared GLU-Venus vs GLU-

Venus $Ch^{-/-}$ mice (two-way ANOVA followed by Bonferroni correction for multiple comparisons). **(K)** Relative *gcg* mRNA levels (normalized to *TBP*) in GLUTag cells incubated 24h with 5 (G5) or 25mM glucose (G25) +/- SBI477 (10 μ M) (n = 3). Values are means \pm SEM. *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$; compared high glucose condition to the untreated condition (Vehicle), and SBI477 compared to high glucose condition (Mann Whitney U test). **(L-M)** Relative mRNA levels of *mlxipl* and *gcg* (normalized to *TBP*) in GLUTag cells incubated with 5 (G5) or 25mM glucose (G25) and transfected 48h with non-specific siRNA (ns) or siRNA targeting ChREBP (siChREBP) (n = 7-9). Values are means \pm SEM. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; compared each condition to ns (Mann Whitney U test). **(N)** Relative ChoRE-luciferase and *Gcg*-luciferase reporter activity in GLUTag cell line incubated with 5 (G5) or 25mM glucose (G25) and transfected with non-specific siRNA (ns) or siRNA targeting ChREBP (siChREBP). The Renilla luciferase reporter pRL-CMV was used as internal control. Dual luciferase reporter assays were performed 48h post transfection. Values are means \pm SEM (n = 4). * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; compared G25 ns to G5 ns, and G25 siChREBP compared to G25 ns (Mann–Whitney U test).

Figure 4: ChREBP^{AGUT} mice display delayed intestinal glucose absorption

(A) Glucose absorption index as measured by the glycemic slope between 0 and 5 min after oral glucose gavage (4g/kg) in 16-week-old male CTL and Ch^{AGUT} mice (n = 14). Values are means \pm SEM. * $P < 0.05$; compared CTL vs Ch^{AGUT} mice (Mann–Whitney U tests). **(B)** Representative transversal, coronal, and sagittal PET-Scan images of 2-FDG accumulation in 16-week-old male CTL and Ch^{AGUT} mice, 40 min after gavage of the tracer. **(C-K)** *In vivo* kinetic measure (over 60-min) of 2-FDG activity detected in **(C)** the bladder, **(D)** the kidney, **(E)** the liver, **(F)** the muscle, **(G)** the heart, **(H)** the lung, **(I)** the brain, **(J)** the stomach and **(K)** the intestine in 16-week-old male CTL and Ch^{AGUT} mice (n=4-5). Values are expressed as mean tissue radioactive concentration normalized by total orally administrated 2-FDG and body weight \pm SEM (SUV: standardized uptake values). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$; compared CTL vs Ch^{AGUT} mice two-way ANOVA followed by Bonferroni correction for multiple comparisons). **(L)** Representative PET-Scan images of 2-FDG accumulation in *ex vivo* flushed small intestine of 16-week-old male CTL and Ch^{AGUT} mice, 40 min after gavage of the tracer. PET figures and subsequent ones displayed intensity scale for tracer activity, from red (highest), trough green (intermediate) to blue (lowest). **(M)** *Ex vivo* tissue profiling for 2-FDG contents of non-flushed small intestine of 16-week-old male CTL and Ch^{AGUT} mice, 60 min after gavage of the tracer. Values are expressed as mean tissue radioactive concentration normalized by total orally administrated 2-FDG and body weight \pm SEM (SUV: standardized uptake values) (n = 3-5). * $P < 0.05$; compared CTL vs Ch^{AGUT} mice (two-way ANOVA followed by Bonferroni correction for multiple comparisons). **(N)** *Ex vivo* tissue profiling for 2-FDG contents along the flushed small intestine of

of 16-week-old male CTL and Ch^{ΔGUT} mice, 60 min after gavage with the tracer. Values are means ± SEM. ***P* < 0.01; compared CTL vs Ch^{ΔGUT} mice (Two-way ANOVA).

Figure 5: ChREBP activity controls intestinal expression of disaccharidases and hexose transporters

(A) Representative transmission electron photomicrographs of the jejunal brush border from 16-week-old random fed male CTL and Ch^{ΔGUT} mice (Magnification ×2000). Scale bar: 1 μm. **(B-C)** Length and density of microvilli in the jejunum of 16-week-old random fed male CTL and Ch^{ΔGUT} mice (n = 3). **(D)** Plasma β-hydroxybutyrate levels in fasted and fed 16-week-old male CTL and Ch^{ΔGUT} mice (n = 8-14). **(B-D)** Values are means ± SEM. **P* < 0.05, *****P* < 0.0001; compared CTL vs Ch^{ΔGUT} mice (Mann Whitney U test). **(E-J)** Transcriptomic analyses performed on jejunum epithelial cells isolated from Ch^{ΔGUT} and CTL mice after an overnight with 20%-glucose challenge (Ch^{ΔGUT} Glc, CTL Glc) in drinking water and compared to untreated CTL mice (CTL Water) (n = 4). **(E)** General heatmap of differentially expressed probes. Color bar indicates the range of expression levels in the heatmap (green: downregulation red: upregulation). **(F)** Venn diagram presenting the overlap between genes upregulated in jejunal mucosa of CTL Glc mice compared to CTL Water (fold change ≥ 1,3; *P* value < 0,01) and genes downregulated in Ch^{ΔGUT} Glc mice compared to CTL Glc mice (fold change ≤ -1,3; *P* value < 0,01) performed using Venny^{2.1}. **(G-I)** Gene Ontology (GO) analysis of genes downregulated in jejunal mucosa of Ch^{ΔGUT} Glc mice compared to CTL Glc mice generated through IPA and FunRich softwares (fold change ≥ 1,3; *P* value < 0,01). The x-axis represents the number of differentially expressed genes based on the dataset from FunRich software while the y-axis corresponds at the annotation of molecular function. *P* value (≤0,05) are included in the bar graph. **(J)** Selected heatmap of genes related to sugar digestion, transport and metabolism in jejunal mucosa of CTL water, CTL Glc and Ch^{ΔGUT} Glc mice. Color bar indicates the range of expression levels in the heatmap (green: downregulation red: upregulation). Abbreviations: *slc2a2* for GLUT-2; *slc2a5* for GLUT-5; *slc2a7* for GLUT-7; *slc5a1* for SGLT-1; *gaa* for Maltase; *lctf* for Lactase; *mgam* for Maltase-Glucoamylase; *sis* for Sucrase Isomaltase; *aldoA* for Aldolase A; *eno1* for Enolase 1; *galk2* for Galactokinase 2; *g6pc3* for G6pase 3; *gpd2* for Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase 2; *gpi1* for Glucose-6-phosphate isomerase; *khk* for Ketohexokinase; *pck1* for Phosphoenolpyruvate carboxykinase; *Pklr* for Pyruvate Kinase; *Pfkfb4* for 6-Phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphate 4; *pfkl* for 6-phosphofructokinase; *gls* for Glutaminase; *gls2* for Glutaminase 2; *got2* for Aspartate aminotransferase. **(K, L)** Relative mRNA levels (normalized against *TBP*) in jejunal epithelial cells from 16-week-old male CTL and Ch^{ΔGUT} mice (n = 4-5). Values are means ± SEM. *ns*, **P* < 0.05, ***P* < 0.01; compared CTL vs Ch^{ΔGUT} mice (Mann–Whitney U tests).

Figure 6: Intestinal ChREBP deficiency induces early intolerance to high sucrose and lactose as well as malabsorption of fructose and galactose.

(A-J) 16-week-old male CTL and Ch^{ΔGUT} mice fed either with 60% sucrose or 60% lactose diets for 4 four (D4) or forty days (D40). **(A)** Representative images of cecum *in situ* or *ex vivo*. **(B)** Relative caecum weight (normalized to body weight), **(C)** body weight gain (n = 6-10), **(D)** daily food consumption per mice (over a 4 days period) (n = 5-6) and **(E)** plasma glucose (after 4 days of diet) (n = 5) and **(F)** relative liver weight (normalized to body weight) (after 4 days of diet) (n = 7-14). **(G-J)** Relative abundance of *Actinobacter*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* and *revotella* in cecal feces collected from mice after 40 days of diet (n = 6-8). Values were normalized against *UTB*. **(A-J)** Values are means ± SEM. #*P* < 0.05, ##*P* < 0.01; compared CTL sucrose/lactose diet vs chow diet (Mann–Whitney U test). *ns*, **P* < 0.05, ***P* < 0.01, ****P* < 0.001; compared CTL vs Ch^{ΔGUT} mice (Mann–Whitney U test). **(K)** Relative caecum weight (normalized to body weight) in 16-week-old male CTL and Ch^{ΔGUT} mice which received either water or 60%-glucose, 60%-fructose or 60%-galactose in the drinking water for 3 days. Values are means ± SEM (n = 5-8). *ns*, ***P* < 0.01; compared CTL vs Ch^{ΔGUT} mice (Mann–Whitney U test). **(L)** Kinetic measurement of blood glucose and **(M)** corresponding area under curves (AUC) upon an oral load of fructose (2g/kg) performed in 16-week-old male CTL and Ch^{ΔGUT} mice after an overnight fasting (n = 11). Values are means ± SEM. **P* < 0.05; compared control vs Ch^{ΔGUT} mice (Mann–Whitney U test).

Figure S1: Generation of Ch^{ΔGUT} mice

(a) Vector used to generate founder mice and containing the hygromycin cassette inserted between Exon 15 and Exon 16 of *mlxipl*, which is flanked by FRT (Flippase Recognition Target) sites. Two loxP sites flank exon 9 and hygromycin cassette. **(b)** Founder mice were crossed with mice that express the Flippase recombinase to remove the hygromycin cassette generating *mlxipl*^{fl/fl} mice. **(c)** *mlxipl*^{fl/fl} mice were then crossed with a *Villin-Cre*^{ERT2} mouse line to generate *mlxipl*^{fl/fl} × *Villin-Cre*^{ERT2} mice, in which the Cre recombinase was activated by tamoxifen gavage (1 mg/mouse) for 5 consecutive days to induce a specific *mlxipl* deletion in intestinal epithelial cells (Ch^{ΔGUT} mice).

Figure S2: Phenotypic characteristics of ChREBP^{-/-} mice

(A) Relative tissue weights (normalized to body weight) of random fed 12-20-week-old Ch^{+/+} and Ch^{-/-} mice (n=7-18). **(B)** Food intake, **(C)** water intake, **(D)** respiratory exchange ratio (RER), **(E)** body heat production, **(F)** mean oxygen consumption (VO₂), **(G)** mean carbon dioxide production (VCO₂), **(H)** Horizontal activity (XAYA), and **(I)** vertical activity (ZA), measurements acquired during the day (“D”) and the night (“N”) for both Ch^{+/+} and Ch^{-/-} mice (n = 6). **(J)** Gastric emptying rate

assayed by the phenol red method and expressed as % of T0 (n = 4-6). **(K)** Relative mRNA levels of *fas*, *acc* and *scd-1* (normalized to *TBP*) in gut epithelial cells isolated from 10- to 12- weeks-old male $Ch^{+/+}$ and $Ch^{-/-}$ mice after overnight fasting. Intestinal segments from Upper Small Intestine were treated *ex vivo* for 4h with 5mM or 25mM glucose before epithelial cell isolation (n = 5). Values are means \pm SEM. * $P < 0.05$, **** $P < 0.0001$; compared $Ch^{+/+}$ vs $Ch^{-/-}$ mice (Mann Whitney U test).

Figure S3: Phenotype characteristics of $Ch^{\Delta GUT}$ mice

(A) Body weight of fasted 16-week-old CTL and $Ch^{\Delta GUT}$ mice (n = 4). **(B-E)** Relative weight and length of the small intestine and the colon of fasted 16-week-old CTL and $Ch^{\Delta GUT}$ mice (normalized to body weight) (n = 4). Values are means \pm SEM. ns; compared CTL vs $Ch^{\Delta GUT}$ mice (Mann Whitney U test).

Figure S4: GLP-1 production is reduced upon whole body ChREBP deficiency

(A-B) Total GLP-1 concentrations in the portal blood (A, n = 15) or in the upper small intestinal mucosa (B, n = 8) of 16-week-old female $Ch^{+/+}$ and $Ch^{-/-}$ mice at 15 min after an oral glucose bolus (2g/kg). **(C)** *gcg* relative mRNA levels (normalized to *TBP*) in gut epithelial cells isolated from 10- to 12- week-old male $Ch^{+/+}$ and $Ch^{-/-}$ mice. Segments from upper small intestine were treated *ex vivo* for 4h with 25mM glucose before epithelial cell isolation (n = 4-5). **(D)** Representative images of GLP-1 immunostaining on transversal sections of the upper small intestine (USI), lower small intestine (LSI) and the colon (COL) from $Ch^{+/+}$ vs $Ch^{-/-}$ mice and corresponding quantification of total GLP-1 positive L-cells number per intestinal segment (n = 7-15). **(A-D)** Values are means \pm SEM. * $P < 0.05$; compared $Ch^{+/+}$ vs $Ch^{-/-}$ mice (Mann Whitney U test). **(E-G)** Relative mRNA levels of *pax6*, *mlx* and *mondoA* (normalized to *TBP*) in GLP-1 producing epithelial cells (jejunal L+ and colonic LC+ cells) and in GLP-1 negative epithelial cells (jejunal L- and colonic LC-) of 10- to 12-week-old male GLU-Venus mice (n = 3-4). Values represent means \pm SEM. ns, **** $P < 0.0001$; compared L⁻ vs L⁺ and LC⁻ vs LC⁺ (one-way ANOVA). **(H)** *mlxipl* relative mRNA levels (normalized to *TBP*) in jejunal L+ and colonic LC+ cells of 10- to 12-week-old male GLU-Venus and GLU-Venus $Ch^{-/-}$ mice. Values are means \pm SEM (n = 3-4). ns, ** $P < 0.01$; compared GLU-Venus mice vs GLU-Venus $Ch^{-/-}$ mice (two-way ANOVA followed by Bonferroni correction for multiple comparisons). **(I-K)** Relative mRNA levels of *mlxipl*, *mlx* and *mondoA* (normalized to *TBP*) in GLUTag cells incubated 24h with 5mM or 25mM glucose or SBI477 (10 μ M) in 25mM glucose. Values are means \pm SEM (n = 3). ns, ** $P < 0.01$; compared high glucose condition to the untreated condition (Vehicle), and SBI477 compared to high glucose condition (Mann Whitney U test). **(F)** Relative *Gcg*-luciferase reporter activity in GLUTag cell line transfected with a plasmid encoding a wild type (ChREBP-WT) or a constitutively active form of ChREBP (ChREBP-CA) and,

incubated with 5mM glucose (n = 5). The Renilla luciferase reporter pRL-CMV was used as internal control. Dual luciferase reporter assays were performed 24 h post transfection.

Figure S5: Transepithelial intestinal glucose transport is dampened upon whole body ChREBP deficiency

(A) Glucose absorption index as measured by the glycemic slope between 0 and 5 min after oral glucose gavage (4g/kg) in 10- to 12-week-old male Ch^{+/+} and Ch^{-/-} mice (n = 19-21). **(B)** Transepithelial glucose flux in jejunal loops from 10- to 12-week-old male Ch^{+/+} mice incubated with or without phloretin and from Ch^{-/-} mice (n = 5-6). **(A-B)** Values are means ± SEM. *ns*, **P* < 0.05, ***P* < 0.01; compared Ch^{+/+} vs Ch^{-/-} mice. (Mann Whitney U test).

Figure S6: Decreased sugar digestion and absorption markers upon whole body ChREBP deficiency

(A) Relative *mlxip1* mRNA levels (normalized against *TBP*) in jejunal epithelial cells of 16-week-old male CTL and Ch^{ΔGUT} mice in response to an overnight oral 20%-glucose challenge. Values are means ± SEM (n = 4). **P* < 0.05; compared CTL vs Ch^{ΔGUT} mice (Mann Whitney U test). **(B)** Representative transmission electron photomicrographs of the jejunal brush border from 10- to 12-week-old random fed male Ch^{+/+} and Ch^{-/-} mice (Magnification ×2000). Scale bar = 1μm. **(C-D)** Microvilli length and density in jejunum of 16-week-old male CTL and Ch^{ΔGUT} mice (n = 4). **(E)** β-hydroxybutyrate plasma levels in 10- to 12-week-old fasted or fed male Ch^{+/+} and Ch^{-/-} mice (n = 15). **(F-G)** Relative mRNA levels of hexose transporters and disaccharidases (normalized against *TBP*) in jejunal epithelial cells from 10- to 12-week-old male Ch^{+/+} and Ch^{-/-} mice (n = 5-12). **(C-G)** Values are means ± SEM. *ns*, **P* < 0.05, ***P* < 0.01, *****P* < 0.0001; compared Ch^{+/+} vs Ch^{-/-} mice (Mann Whitney U test).

Figure S7: Total ChREBP deficiency induces early intolerance to high sucrose and lactose diets

(A-B) Relative caecum weight (normalized to body weight) and body weight gain in 10- to 12-week-old male Ch^{+/+} and Ch^{-/-} mice fed either with chow, 60%-sucrose or 60%-lactose diet for four days (D4) (n = 5). Values are means ± SEM. *ns*, ****P* < 0.001; compared Ch^{+/+} vs Ch^{-/-} mice (Mann Whitney U test). Values are means ± SEM. *ns*, ****P* < 0.001; compared Ch^{+/+} vs Ch^{-/-} mice (Mann Whitney U test).

Figure S8: Characterization of ChREBP expression and activity upon weaning or hyperglycemic conditions

(A-B) Relative mRNA levels (normalized to *TBP*) in small intestinal epithelial cells of 8 (suckling) or 28 day-old (weaning) wild type mice. Values are means ± SEM (n = 7-9). *ns*, **P* < 0.05, ***P* <

0.01, *** $P < 0.001$; compared suckling vs weaning mice (Mann Whitney U test). **(C)** Plasma glucose and **(D)** relative mRNA levels (normalized to *TBP*) in jejunal epithelial cells of 12-week-old male wild type (+/+) and obese (*ob/ob*) mice. Values are means \pm SEM (n = 4). *ns*, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; compared wild type vs *ob/ob* mice (Mann Whitney U test). **(E)** Plasma glucose and **(F)** relative mRNA levels (normalized to *TBP*) in jejunal epithelial cells from 10-week-old male mice treated for 5 days with buffer (Citrate) or streptozotocin (STZ). Values are means \pm SEM (n = 5). *ns*, * $P < 0.05$; compared PBS vs STZ mice (Mann Whitney U test). Values are means \pm SEM (n = 4). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; compared PBS vs STZ mice (Mann Whitney U test).

Table 1: Primers sequences used for PCR analysis

Gene	Forward primer	Reverse primer
<i>Chrebp/Mlxipl</i>	GGCGAAGGGAA TTCAGGACA	AATGGGATGGTGTCTACCGC
<i>Mlx</i>	CAGACCATTGTCCCTACCTG	GCGCAGTGTGGATACTTCTT
<i>MondoA</i>	CCAACCCACGAGAAATAGCA	GTCCA TGAAGTCCAGGTTGG
<i>Fas</i>	TTCCAAGACGAAAA TGA TGC	AA TTGTGGGA TCAGGAGAGC
<i>Acc</i>	AGCAGA TCCGCAGCTTG	ACCTCTGCTCGCTGAGTGC
<i>Lpk</i>	CTTGCTCTACCGTGAGCCTC	ACCACAA TCACCAGA TCACC
<i>Txnip</i>	GACTGGAGAGCCCCACCACC	GGACGCAGGGA TCCACCTCA
<i>G6pc</i>	TTACCAGCCTCCTGTCCG	GACACAACCTGAAGCCGGTTAG
<i>Slc2a2</i>	GTCCAGAAAGCCCCAGATACC	GTGACATCCTCAGTTCCTCTTAG
<i>Slc2a5</i>	TCATGACCATCCTCACGATCTTT	GCGGCCGTCAGCACTAAG
<i>Slc2a7</i>	CGAGTGCTGGTGGGAATC	TTCTGGGGAGCCAGTTCT
<i>Slc5a1</i>	TGGTGTACGGATCAGGTCATT	TTCAGATAGCCACACAGGGTA
<i>Tbp</i>	GCAAGGTGAACCTCTCAA TGA	GCAGGAGTGATAGGGGTCAT
<i>Lactase</i>	ACACGGATTTCGTGACAGAAG	GGAGCGGTCTGTAATGGAAG
<i>Sucrase Isomaltase</i>	GCAAGGTGAACCTCTCAATGA	GTGTGGCTTTAAGTCCACTGTT
<i>Gcg</i>	GCACATTCACCAGCGACTACA	CTGGTGGCAAGATTGTCCAGA
<i>Gip</i>	GTGGCTTTGAAGACCTGCTC	TTGTTGTCCGATCTTGTCCA
<i>Utb</i>	ACTCCTACGGGAGGCAGCAG	ATTACCGCGGCTGCTGG
<i>Firmicute</i>	GGAGYATGTGGTTTA ATTCGAAGCA	AGCTGACGACAACCATGCAC
<i>Actinobacteria</i>	CCGTA CTCCCAGGCGGGG	CGCGGCCTATCAGCTTGTTG
<i>Proteobacteria</i>	CMATGCCGCGTGTGTGAA	ACTCCCAGGCGGTCDACTTA
<i>Prevotella</i>	CACRGTA AACGATGGATGCC	GGTCGGGTTGCAGACC
<i>Bifidobacterium</i>	CTCCTGGAAACGGGTGG	GGTGTTCCTCCCGATATCTACA
<i>Bacteroides</i>	GTTTAATTCGATGATACGCGA G	TTAASCCGACACCTCACGG

Table 2: Transcriptomic analysis of the 21 glucose-induced genes (fold change (FC) $\geq 1,3$ with p -value $< 0,01$) down-regulated upon intestinal ChREBP deficiency (fold change (FC) $\leq -1,3$ with p -value $< 0,01$) in jejunal epithelial cells. Fold changes and p -values detailed below compare Ch^{AGUT} mice versus CTRL mice, both upon overnight 20% glucose challenge in the drinking water

Symbol	Entrez Gene Name	FC (CTL-Glc vs CTL-Water)	p -value	FC (Ch ^{AGUT} -Glc vs CTL-Water)	p -value
2610005L07Rik	cadherin 11 pseudogene	1,547	3,56E-03	-1,45	8,90E-03
5031425E22Rik	RIKEN cDNA 5031425E22 gene	1,392	3,38E-03	-1,33	3,40E-03
	adaptor protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper 1	2,042	9,33E-05	-1,6	1,70E-03
APPL1					
CASP2	caspase 2	1,755	8,98E-05	-1,38	7,90E-03
COP1	COP1 E3 ubiquitin ligase	1,462	4,14E-04	-1,35	4,20E-03
CRTC1	CREB regulated transcription coactivator 1	1,346	7,40E-03	-1,47	3,00E-03
	cytochrome P450, family 2, subfamily j, polypeptide 9	2,285	2,82E-03	-2,32	3,10E-03
Cyp2j9					
DOC2B	double C2 domain beta	1,492	7,58E-03	-1,49	1,80E-03
FLCN	folliculin	2,11	3,54E-05	-1,5	2,30E-03
FNIP1	folliculin interacting protein 1	2,28	7,91E-04	-1,83	4,60E-03
GATA6	GATA binding protein 6	2,018	1,94E-03	-2,01	4,30E-03
GPR151	G protein-coupled receptor 151	4,459	5,18E-04	-2,11	7,70E-03
MCOLN3	mucolipin 3	15,188	1,34E-05	-4,24	2,00E-03
NFE2L2	nuclear factor, erythroid 2 like 2	2,474	2,47E-04	-1,48	8,70E-03
	olfactory receptor family 2 subfamily Y member 1	1,381	2,03E-03	-1,46	8,00E-04
OR2Y1					
PAQR9	progesterin and adipoQ receptor family member 9	2,831	1,81E-05	-2,48	3,85E-05
PON3	paraoxonase 3	2,107	1,91E-04	-1,52	8,20E-03
	SEC24 homolog B, COPII coat complex component	2,056	1,59E-04	-1,75	1,90E-03
SEC24B					
UBALD1	UBA like domain containing 1	1,814	1,91E-04	-1,43	4,50E-03
XXYL1	xyloside xylosyltransferase 1	3,123	1,89E-07	-2,1	1,24E-05
Zfp442/Zfp937	zinc finger protein 442	2,01	1,94E-03	-1,61	6,10E-03

Table 3: Transcriptomic analysis of the 52 genes down-regulated upon intestinal ChREBP deficiency (fold change (FC) $\leq -1,3$ with *p-value* $< 0,01$) in jejunal epithelial cells. Fold changes and *p-value* detailed below compare Ch^{ΔGUT} mice versus CTRL mice, both upon overnight 20% glucose challenge in the drinking water.

Symbol	Entrez Gene Name	FC	<i>p-value</i>
2610005L07Rik	cadherin 11 pseudogene	-1.42	0.0310
5031425E22Rik	RIKEN cDNA 5031425E22 gene	-1.33	0.0034
9830147E19Rik	RIKEN cDNA 9830147E19 gene	-1.51	0.0015
Arsg	arylsulfatase G	-1.38	0.0051
Atf7ip	activating transcription factor 7 interacting protein	-1.65	0.0058
BC030336	cDNA sequence BC030336	-1.32	0.0094
Bche	butyrylcholinesterase	-1.98	0.0030
Bivm	basic, immunoglobulin-like variable motif containing	-2.07	0.0052
Casp2	caspase 2	-1.38	0.0079
Crtc1	CREB regulated transcription coactivator 1	-1.47	0.0030
Cyp19a1	cytochrome P450, family 19, subfamily a, polypeptide 1	-1.57	0.0026
Cyp2j6	cytochrome P450, family 2, subfamily j, polypeptide 6	-1.74	0.0050
Cyp2j9	cytochrome P450, family 2, subfamily j, polypeptide 9	-2.32	0.0031
Cyp2u1	cytochrome P450, family 2, subfamily u, polypeptide 1	-3.54	0.0094
Dcaf17	DDB1 and CUL4 associated factor 17	-1.32	0.0003
Doc2b	double C2, beta	-1.49	0.0018
Eno1_Eno1b	enolase 1, alpha non-neuron; enolase 1B, retrotransposed	-1.38	0.0041
Flcn	folliculin	-1.5	0.0023
Fnip1	folliculin interacting protein 1	-1.83	0.0046
Gaa	glucosidase, alpha, acid	-1.65	0.0031
Gls	glutaminase	-1.91	0.0013
Gm12942_Zmym6	predicted gene 12942; zinc finger, MYM-type 6	-1.55	0.0075
Gm21814	predicted gene, 21814 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:5433978]	-1.89	0.0088
Gm5148	predicted gene 5148	-1.35	0.0051
Grn	granulin	-2.06	0.0043
Kdsr	3-ketodihydrospingosine reductase	-1.86	0.0047
Leap2	liver-expressed antimicrobial peptide 2	-2.4	0.0033
Mcoln3	mucolin 3	-4.24	0.0020
Mlxipl	MLX interacting protein-like	-6.21	0.0002
Ndufaf1	NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 alpha subcomplex, assembly factor 1	-1.62	0.0050
Nfe2l2	nuclear factor, erythroid derived 2, like 2	-1.48	0.0087
Nudt6	nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 6	-1.33	0.0066
Nvl	nuclear VCP-like	-1.46	0.0023
Olfir1386	olfactory receptor 1386	-1.46	0.0008
Ovol2	ovo-like 2 (Drosophila)	-1.44	0.0055
Paqr9	progesterin and adipoQ receptor family member IX	-2.48	3.85E-05
Pon3	paraoxonase 3	-1.52	0.0082
Pbx4	pre B cell leukemia homeobox 4	-1.58	0.0011
Pitpnm3	PITPNM family member 3	-1.37	0.0004
Prkaa2	protein kinase, AMP-activated, alpha 2 catalytic subunit	-1.51	0.0074
Prkag2	protein kinase, AMP-activated, gamma 2 non-catalytic subunit	-2.25	0.0027
Qprt	quinolinate phosphoribosyltransferase	-1.55	0.0082
Rfwd2	ring finger and WD repeat domain 2	-1.35	0.0042
Slc2a2	solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 2	-2.74	0.0028
Sec24b	Sec24 related gene family, member B (S. cerevisiae)	-1.75	0.0019
Sis	sucrase isomaltase (alpha-glucosidase)	-1.85	0.0019
St18	suppression of tumorigenicity 18	-1.35	0.0003
Svop	SV2 related protein	-1.37	0.0044
Vmn1r31	vomer nasal 1 receptor 31	-1.48	0.0022
Zfp442	zinc finger protein 442	-1.61	0.0061
Zfp638	zinc finger protein 638	-1.41	0.0045
Zfp93	zinc finger protein 93	-1.83	0.0020

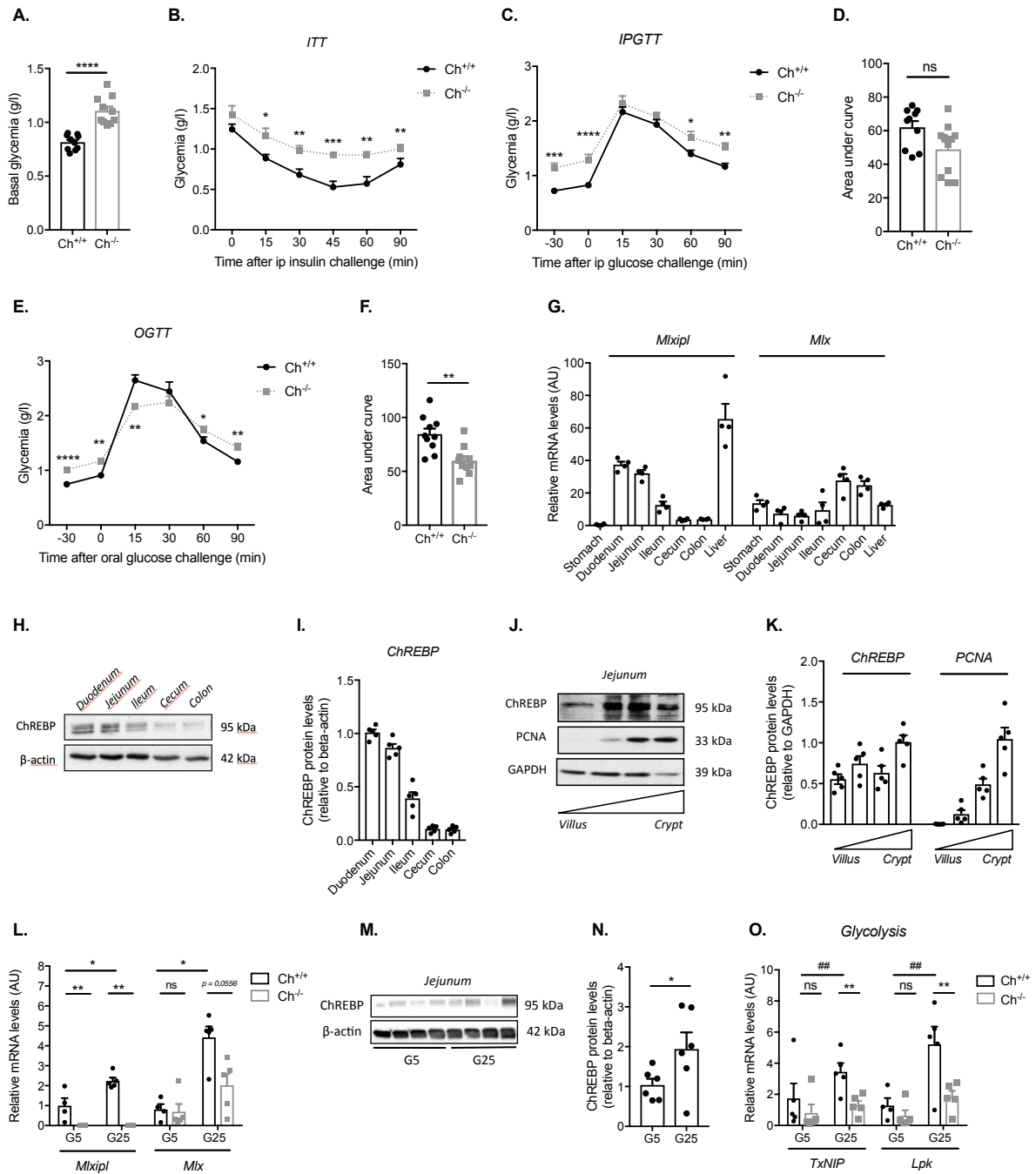


Figure 1

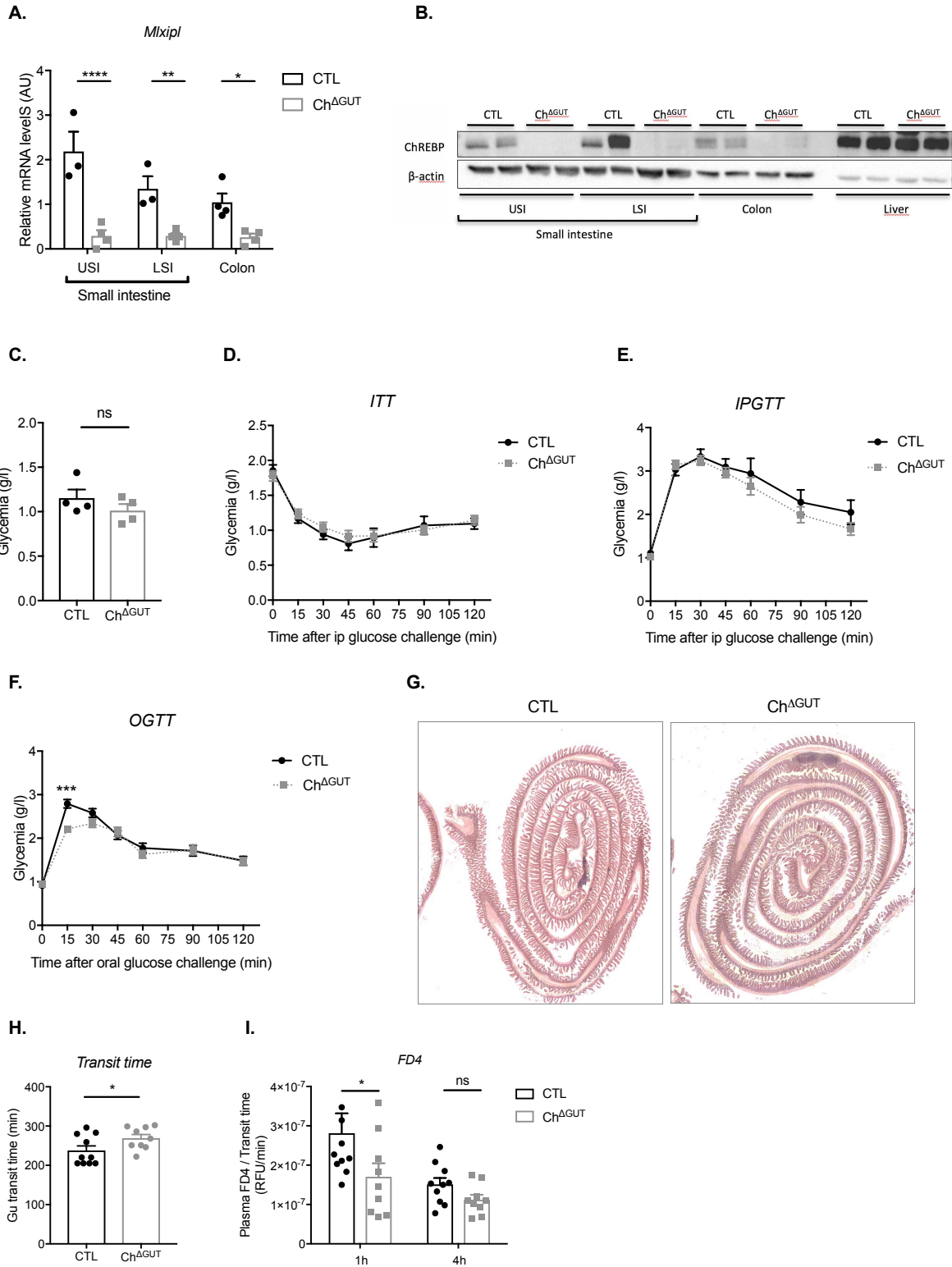


Figure 2

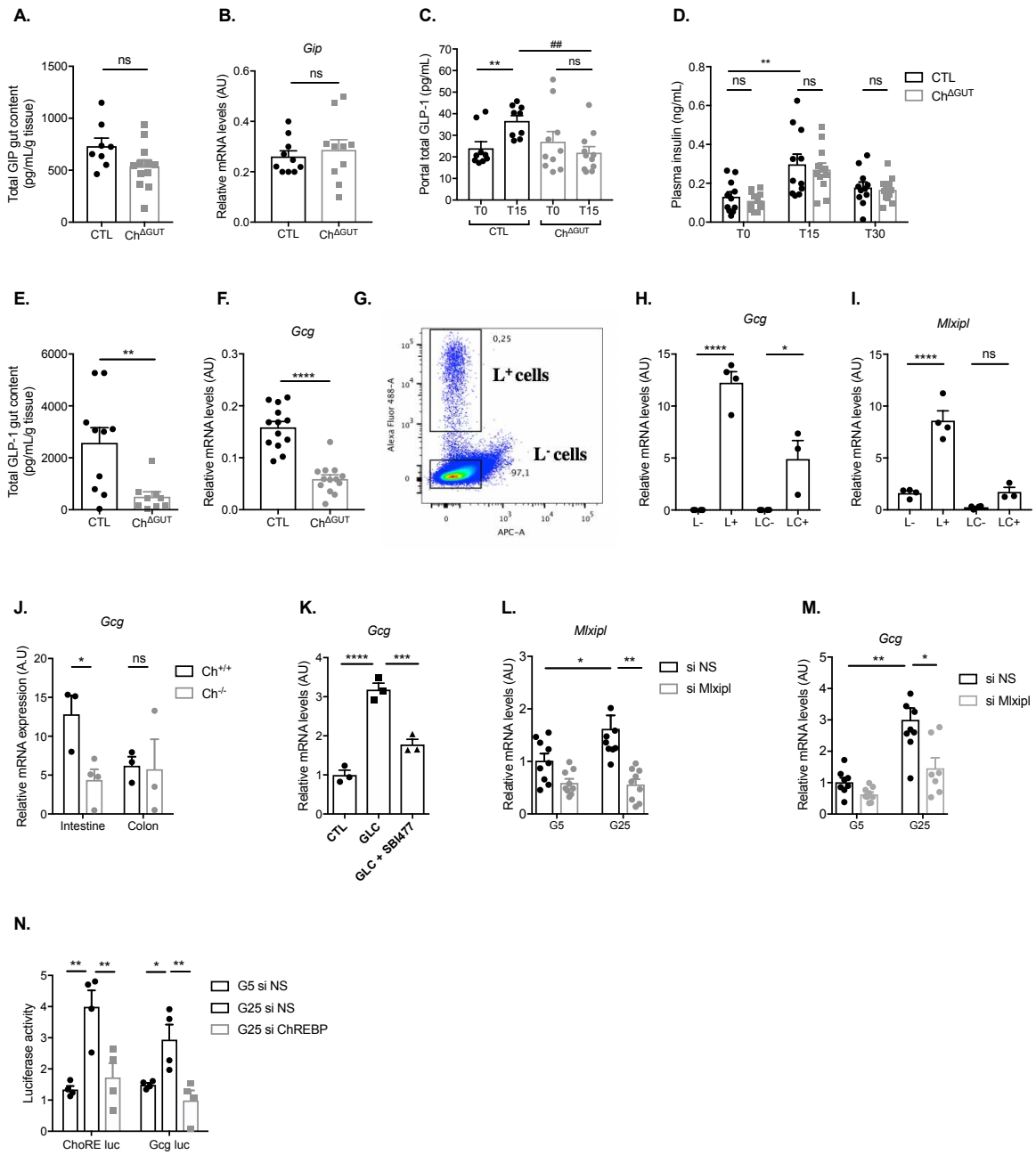


Figure 3

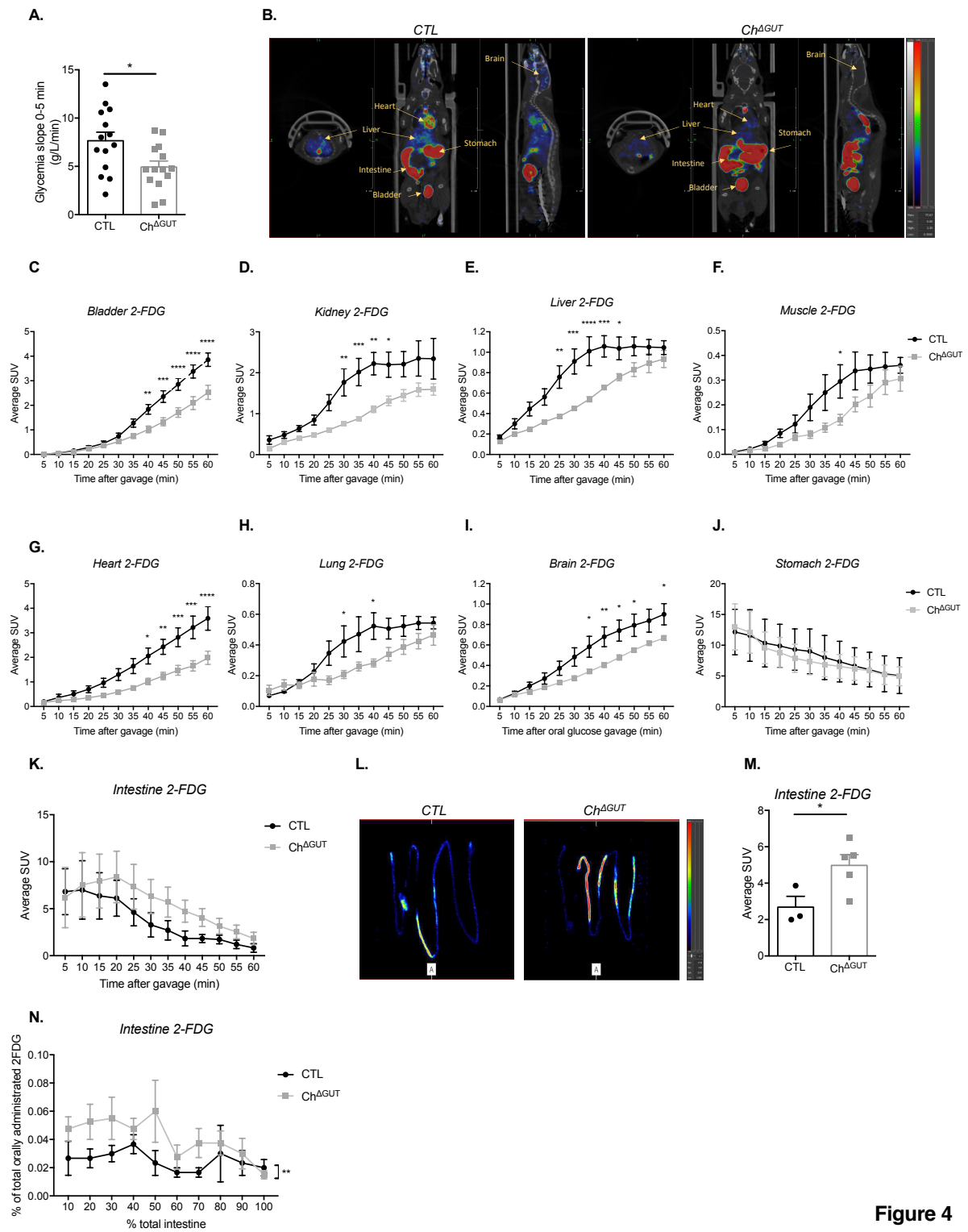


Figure 4

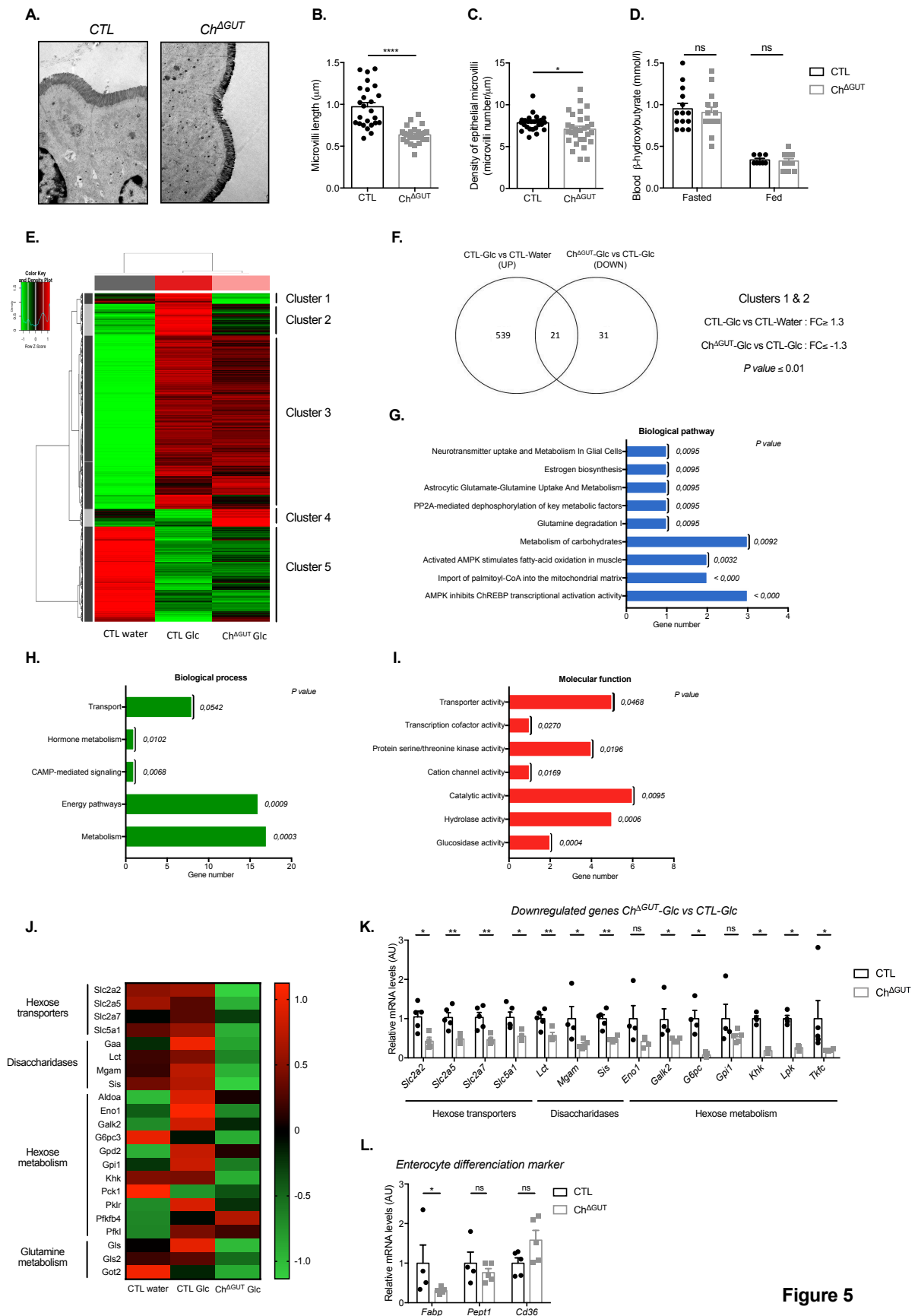


Figure 5

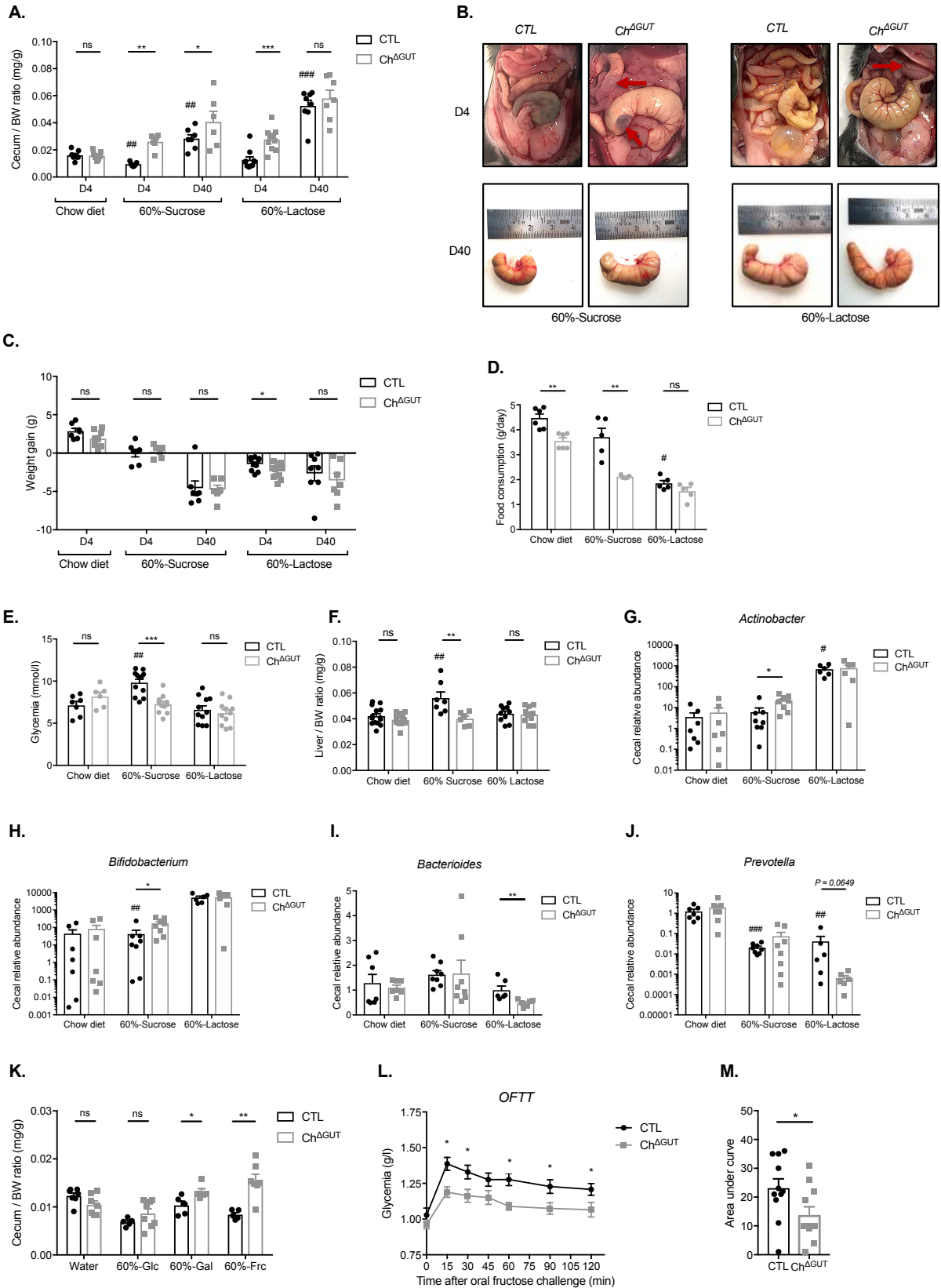


Figure 6

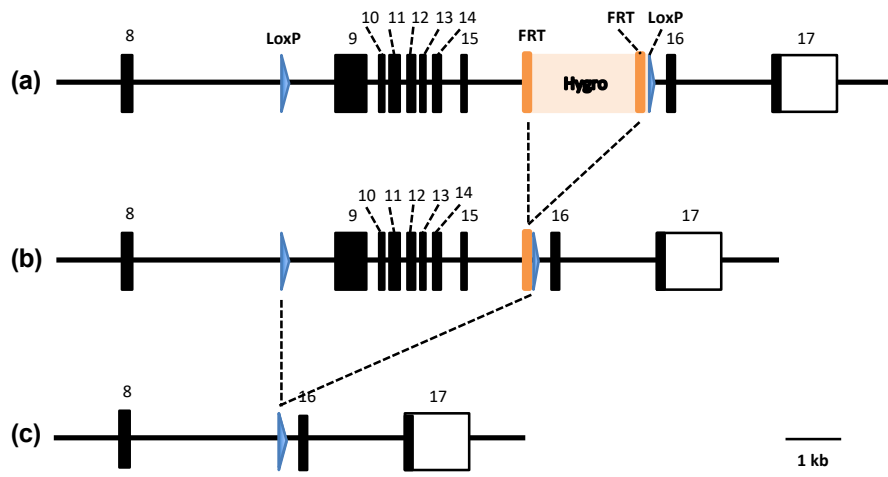


Figure S1

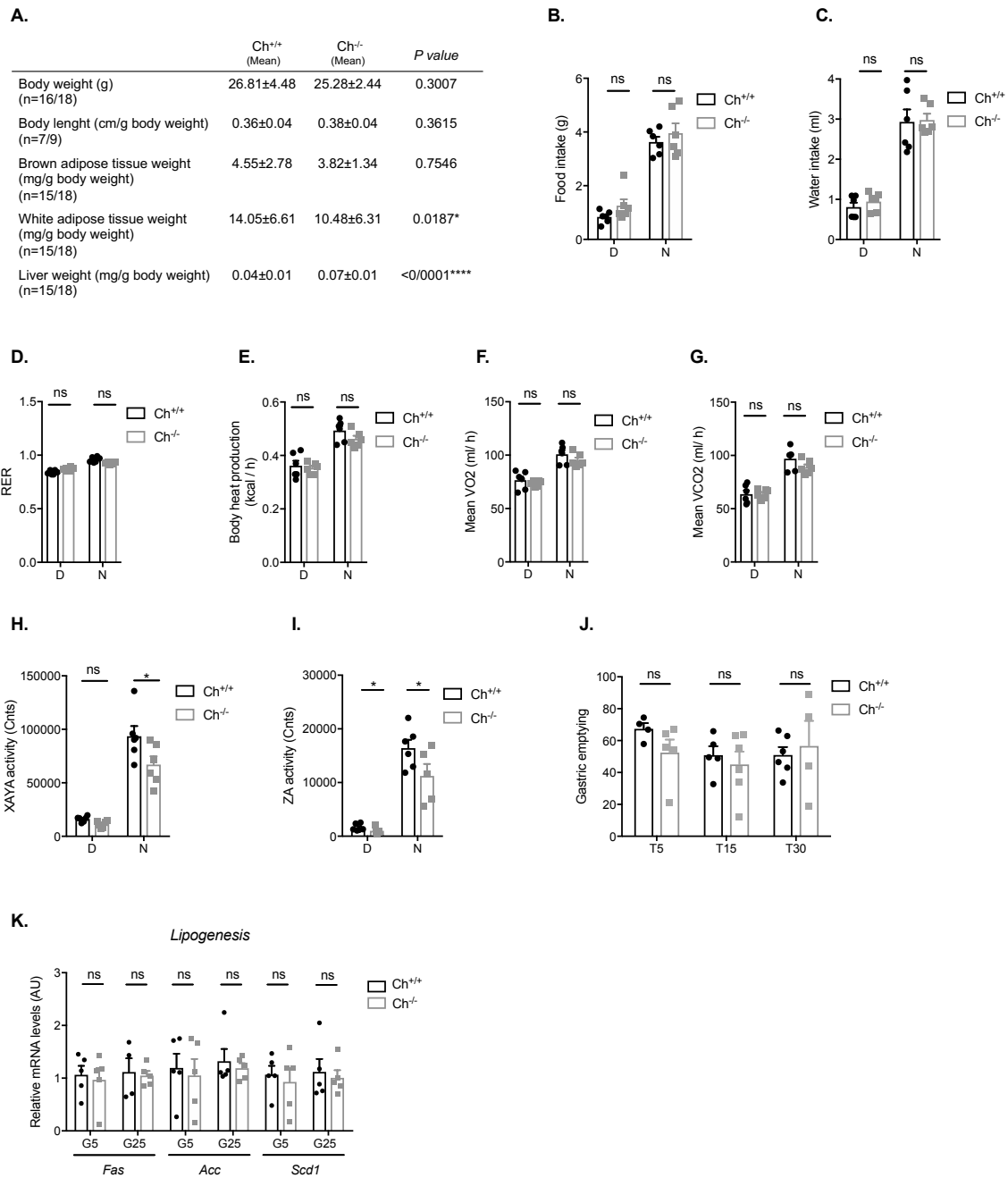


Figure S2

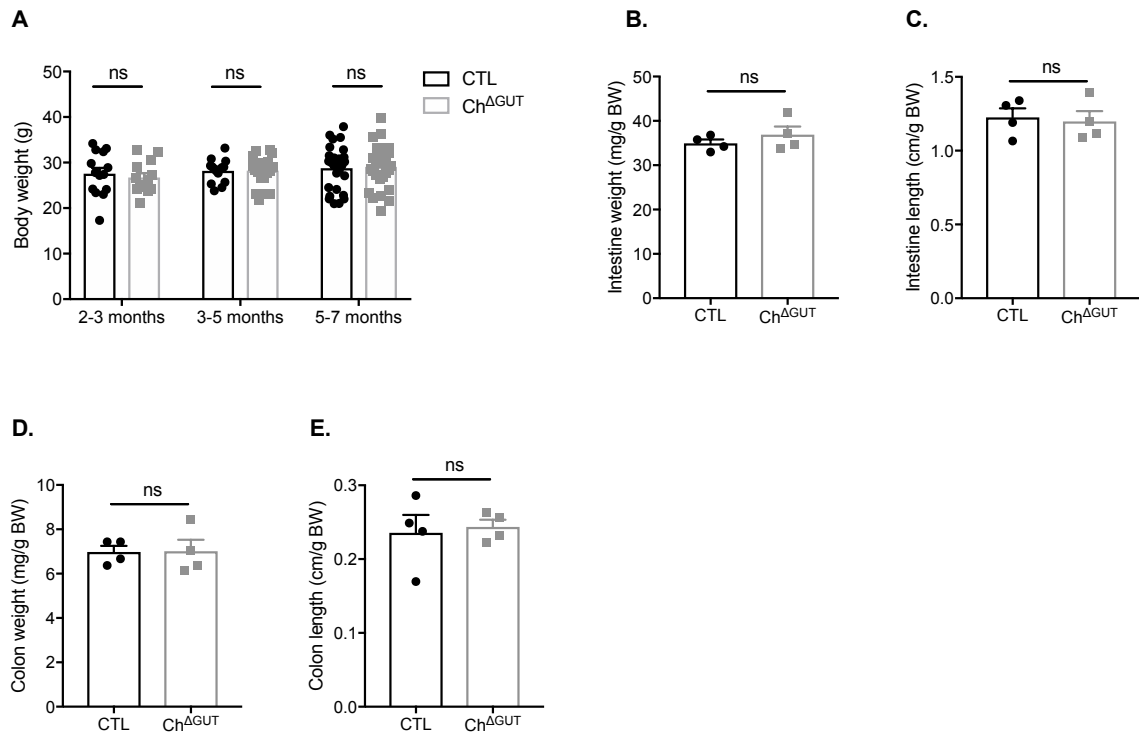


Figure S3

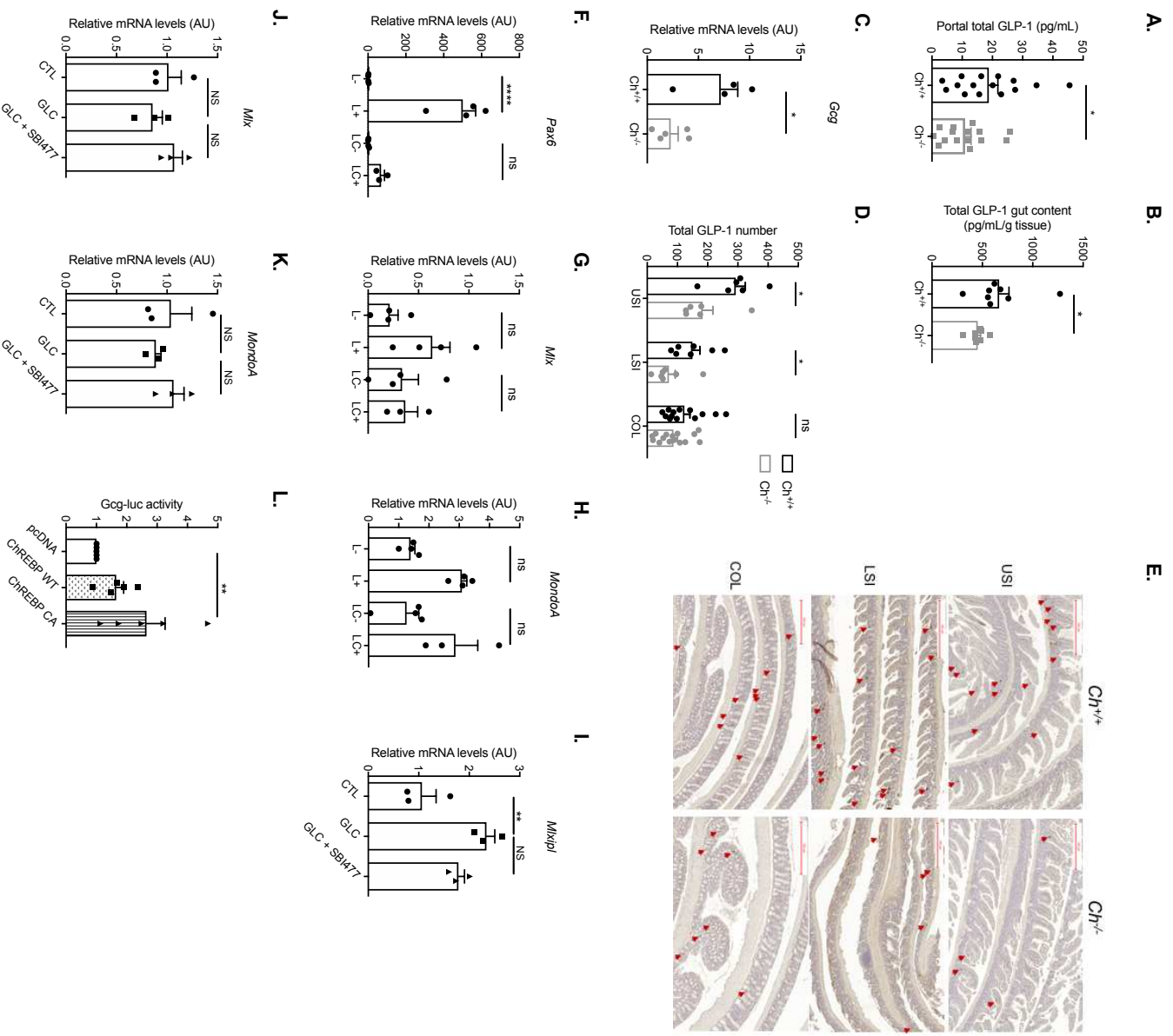


Figure S4

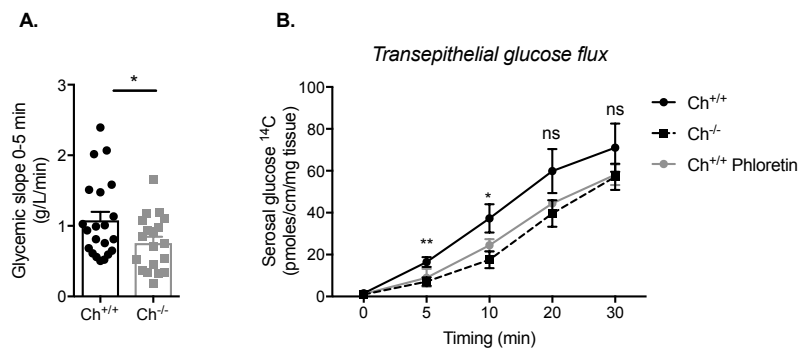


Figure S5

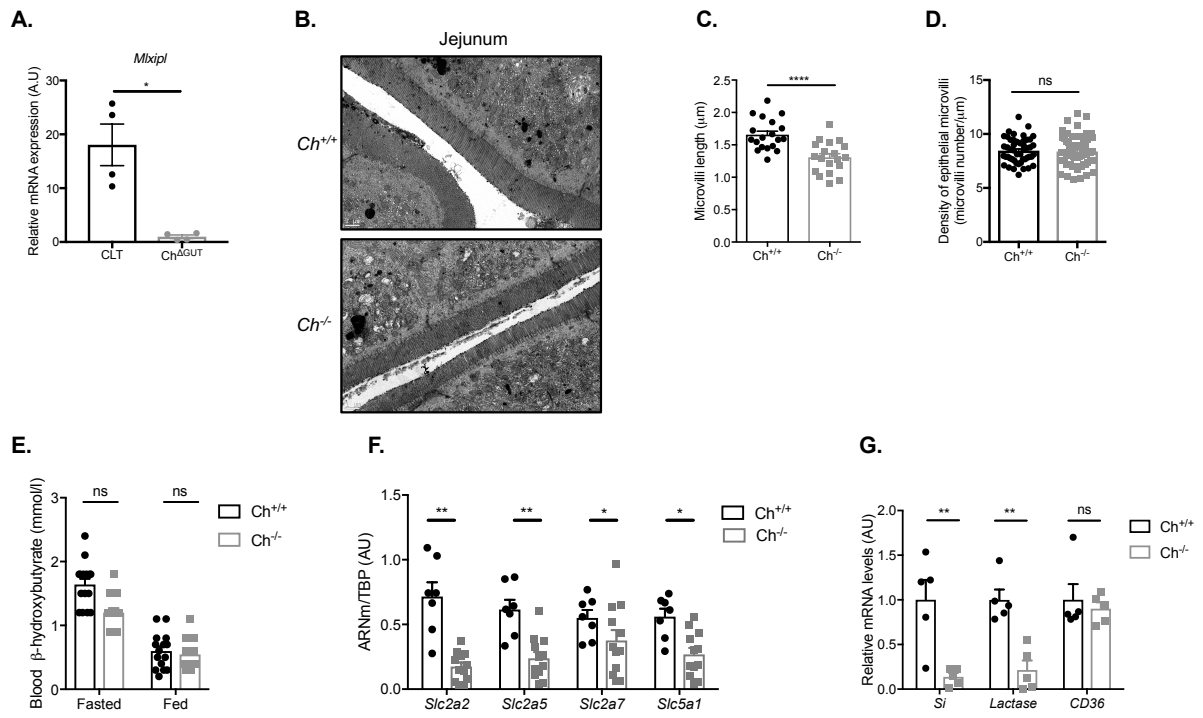


Figure S6

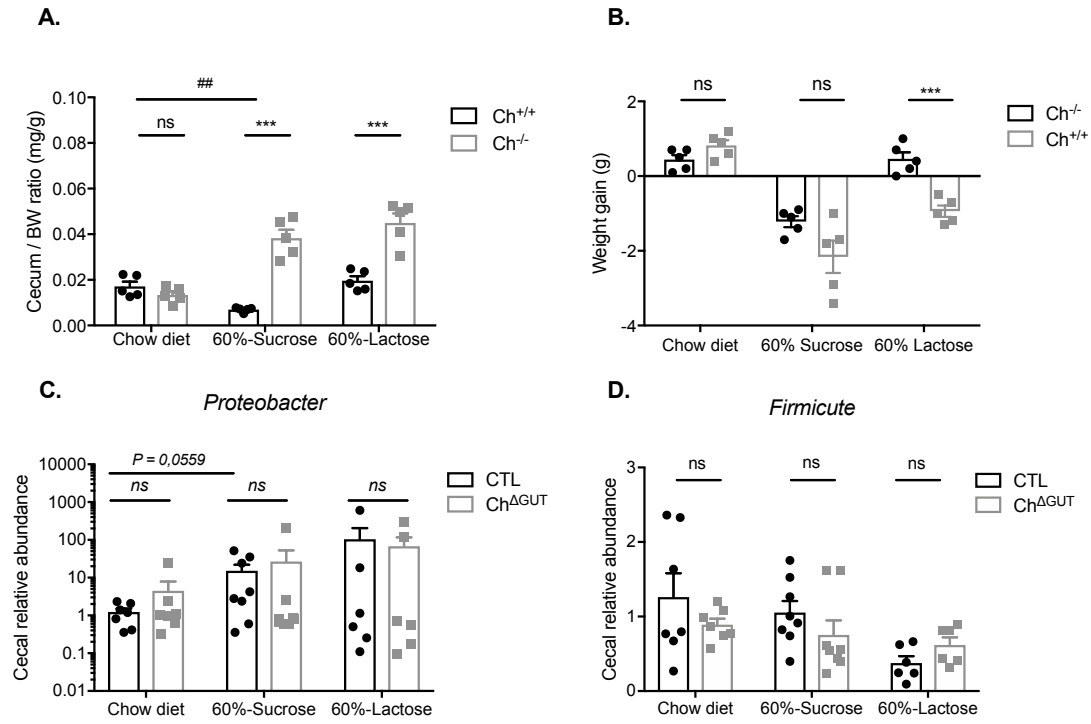


Figure S7

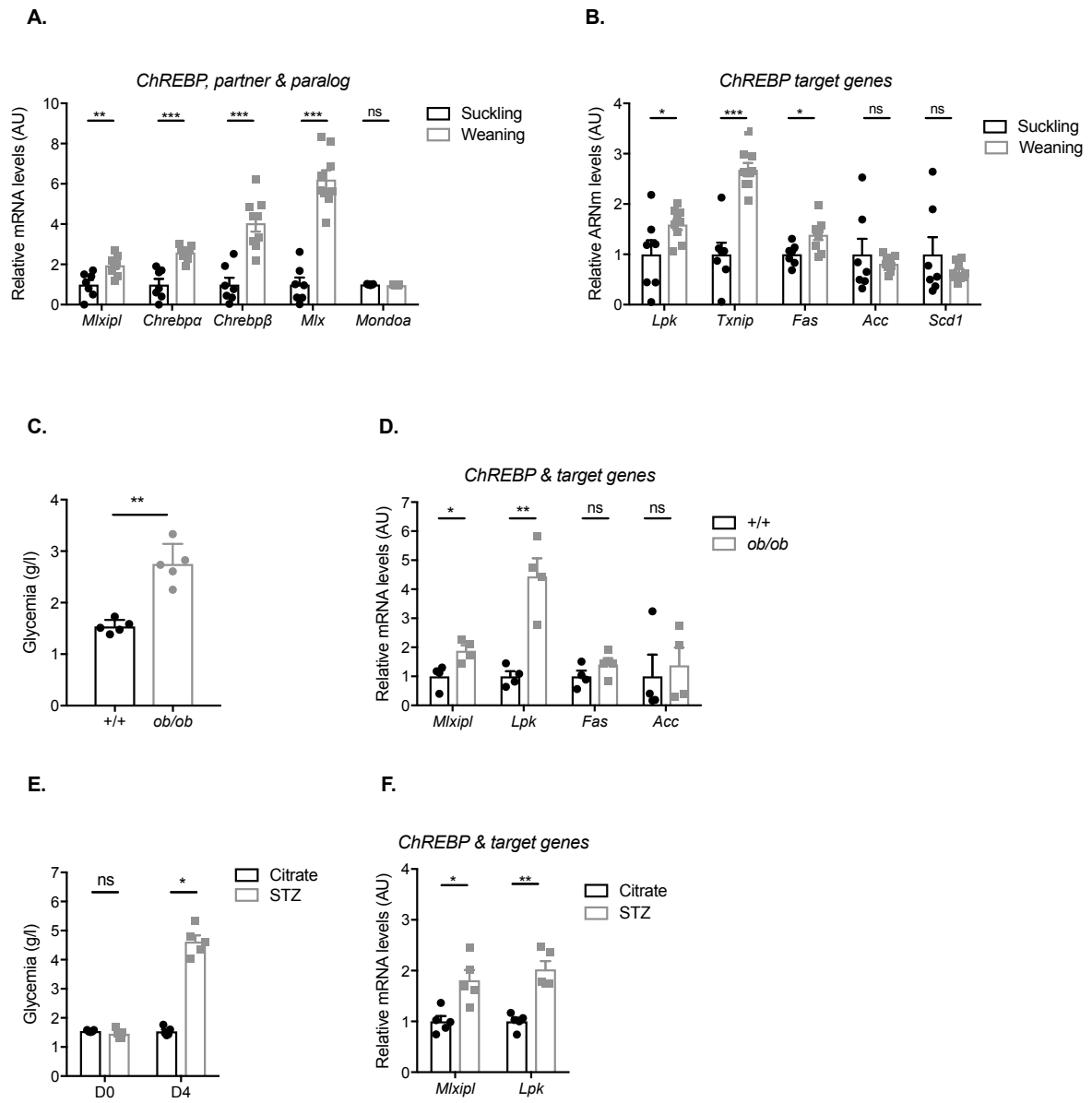


Figure S8

Résultats annexes

Dans cette partie annexe, sont présentés des résultats complémentaires de ceux détaillés précédemment sous forme de publication scientifique. Trois questions sont abordées dans ces résultats annexes : (i) la régulation de l'expression intestinale de ChREBP par le glucose ou le fructose luminal, (ii) la caractérisation des programmes transcriptionnels régulés par le glucose ou le fructose dans l'épithélium intestinal et (iii) l'identification des gènes dont la transcription induite par le fructose dépend de l'activité intestinale de ChREBP.

Régulation de l'expression intestinale de ChREBP par le glucose ou le fructose luminal

Bien que ChREBP soit fortement exprimé dans l'épithélium intestinal, sa régulation dans cet organe était inconnue jusqu'à ce que deux études, publiées au cours de mon travail de thèse, documentent la régulation de l'expression et de l'activité de ChREBP par le saccharose et le fructose *in vivo* chez la souris (Katoh et al, 2018 ; Oh et al, 2018). L'une des parties de mon projet de recherche (Axe 1) consistait ainsi à déterminer, dans l'épithélium intestinal, la régulation de l'expression de ChREBP par le glucose et le fructose, deux signaux inducteurs de sa transcription et/ou activité dans le foie notamment (Kim et al., 2016; Koo et al., 2008, 2009; Mori et al., 2011, Arden et al., 2012; Koo et al., 2009). Dans ce cadre, nous avons analysé l'expression de ChREBP à partir de cellules épithéliales isolées du jéjunum de souris sauvages non traitées (CTL-Water) ou abreuvées avec 20% de glucose (CTL-Glc 20%) ou de fructose (CTL-Frc 20%) pendant une nuit (Figure Annexe 1). Pour cela, les quantités d'ARNm codant ChREBP total (*mxipl*) et son isoforme longue (*chrebp-α*) ont été mesurées, ainsi que celles codant son isoforme courte (*chrebp-β*), un témoin de l'activité transcriptionnelle de ChREBP. Dans le tissu adipeux, le métabolisme du glucose conduit en effet à l'activation de ChREBP-α, qui en retour stimule directement la transcription de *chrebp-β* (Herman et al., 2012). Tandis que l'exposition aigüe au glucose et au fructose entraîne une augmentation significative et comparable de la glycémie sur des groupes de souris au poids corporel homogène (Figure Annexe 1A-B), seule l'expression intestinale de *mxipl* est significativement augmentée par le fructose dans ces conditions expérimentales (Figure Annexe 1C). Par ailleurs, l'expression de *chrebp-β* est plus fortement augmentée suite au traitement par le fructose (9 fold increase) comparativement au glucose (3 fold) tandis que l'expression accrue de *chrebp-α* est comparable en réponse aux deux monosaccharides (2 fold) (Figure Annexe 1C). Tandis qu'une rétroaction négative de ChREBP-β sur l'expression de *chrebp-α* a été rapportée dans les cellules β-pancréatiques (Jing et al., 2016), nos données suggèrent que la modeste augmentation de l'expression de *chrebp-α* par le fructose puisse résulter dans l'intestin de son inhibition par ChREBP-β (Figure Annexe 1C).

De façon surprenante, l'utilisation de souris invalidées dans l'épithélium intestinal pour le transporteur GLUT-2 (GLUT-2^{ΔGUT}) montre que le blocage du transport du glucose *via* GLUT-2 augmente l'expression intestinale de *mlxipl*, de *chrebp-α* (Figure Annexe 1C) et de gènes cibles prototypiques de ChREBP (*lpk*, *txnip*, *g6pc*) (données non montrées), sans modification parallèle de *chrebp-β* en réponse au glucose (Figure Annexe 1C). Ces données suggèrent que l'absence de GLUT-2 au pôle basolatéral des entérocytes pourrait entraîner l'accumulation intracellulaire de glucose (Schmitt et al., 2017) et l'augmentation consécutive de l'expression de ChREBP, l'entrée de glucose au pôle apical pouvant être compensée par d'autres transporteurs. Afin de compléter ces résultats, il serait donc intéressant (i) de doser, dans ces conditions, les concentrations intracellulaires de G6P, un métabolite signal clef dans l'activation de ChREBP (Dentin et al., 2012; M. V. Li et al., 2010) et (ii) d'étudier l'expression de ChREBP dans un modèle de souris invalidées pour le transporteur apical du glucose SGLT-1 (SGLT-1^{-/-}).

Par ailleurs, l'inactivation du transporteur du fructose GLUT-5 (GLUT-5^{-/-}) ou de l'enzyme clef du métabolisme fructolytique KHK (KHK^{-/-}) chez la souris, prévient l'augmentation de l'expression de *mlxipl*, *chrebp-α*, *chrebp-β* (Figure Annexe 1C) et des gènes *lpk*, *txnip*, *g6pc*, cibles de ChREBP (données non montrées) dans l'épithélium intestinal. Ces résultats indiquent donc que la transcription et l'activation de ChREBP induite par le fructose requiert son métabolisme intracellulaire suite à son transport apical *via* GLUT-5 dans l'épithélium intestinal (Figure Annexe 1C).

Caractérisation des programmes transcriptionnels régulés par le glucose ou le fructose dans l'épithélium intestinal

Dans le but de comparer la réponse transcriptionnelle induite par le glucose ou le fructose dans l'intestin, nous avons réalisé une analyse transcriptomique à partir de cellules épithéliales isolées du jéjunum de souris CTL abreuvées normalement (CTL-Water) ou bien avec une solution de glucose (CTL-Glc) ou de fructose 20% (CTL-Frc) pendant une nuit. L'analyse en composantes principales (ACP) (fold change $\geq 1,3$ et $\leq -1,3$ CTL-Glc ou CTL-Frc *versus* CTL-Water, *p* value $\leq 0,01$) des données obtenues révèle un clustering très distinct du groupe CTL-Frc comparativement aux groupes CTL-Water et CTL-Glc, suggérant que le fructose contrôle un programme transcriptionnel assez distinct du glucose, dont l'effet sur l'épithélium intestin semble par ailleurs plus modeste (Figure Annexe 2A).

L'analyse comparative, sous forme d'une heatmap (fold change $\geq 1,3$ et $\leq -1,3$ CTL-Glc ou CTL-Frc *versus* CTL-Water, p value $\leq 0,01$), des données transcriptomiques issues des groupes CTL-Water, CTL-Glc et CTL-Frc met en évidence 5 clusters de gènes différentiellement régulés en réponse au glucose et au fructose. Ainsi, les cluster 1 et 3 correspondent aux gènes dont l'expression est diminuée par le fructose, le cluster 2 aux gènes dont l'expression est diminuée par le glucose, et les cluster 4 et 5 aux gènes dont l'expression est augmentée par le glucose et le fructose respectivement (Figure Annexe 2B). Le diagramme de Venn présenté dans la Figure Annexe 2C montre que 3663 et 2245 gènes sont différentiellement exprimés par le fructose et le glucose respectivement (fold change $\geq 1,3$ et $\leq -1,3$ CTL-Glc ou CTL-Frc *versus* CTL-Water, p value $\leq 0,01$) (Figure Annexe 2C). Dans le cadre du rôle largement documenté de ChREBP en tant qu'activateur transcriptionnel, nous nous sommes par la suite uniquement concentrés sur les gènes dont la transcription était induite par le glucose ou le fructose. Le diagramme de Venn de la Figure Annexe 2D indique que l'exposition au fructose luminal active presque trois fois plus de gènes que celle au glucose (1951 gènes, CTL-Frc vs 772 gènes, CTL-Glc) (Figure Annexe 2D). De façon intéressante, seuls 3 gènes sont communément induits par le glucose et le fructose (*Enolase 1 Eno1*, *N-acetylneuraminate pyruvate lyase NPL* et *glycogen synthase kinase 3 beta GSK3B*) (Figure Annexe 2D), indiquant à nouveau que ces deux monosaccharides régulent des programmes transcriptionnels très distincts. Des analyses d'enrichissement à partir de nos résultats de transcriptomique à l'aide des logiciels IPA et FunRich et leur analyse ontologique (GO) à partir des serveurs Enrichr et KEGG, révèle en condition glucose, des gènes associés aux fonctions lysosomales et immunitaires, et à la voie de l'autophagie (Figure Annexe 2E, F), tandis que la transduction olfactive *via* les RCPG apparaît comme une voie très significativement contrôlée par le fructose dans l'intestin (Figure Annexe 2H, I).

Identification des gènes dont la transcription induite par le fructose dépend de l'activité intestinale de ChREBP

Afin de caractériser les gènes dont la transcription induite par le fructose est dépendante de l'activité intestinale de ChREBP, nous avons réalisé une analyse transcriptomique à partir de cellules épithéliales isolées du jéjunum de souris Ch^{ΔGUT} (Ch^{ΔGUT}-Frc) et CTL (CTL-Frc) exposées une nuit à 20% de fructose dans l'eau de boisson comparativement à des cellules jéjunales issues de souris CTL non traitées (CTL-Water). L'analyse en composante principale des données obtenues des groupes CTL-Water, CTL-Glc, CTL-Frc, Ch^{ΔGUT}-Glc et Ch^{ΔGUT}-Frc met en évidence un clustering très distinct des gènes différentiellement exprimés du groupe Ch^{ΔGUT}-Frc

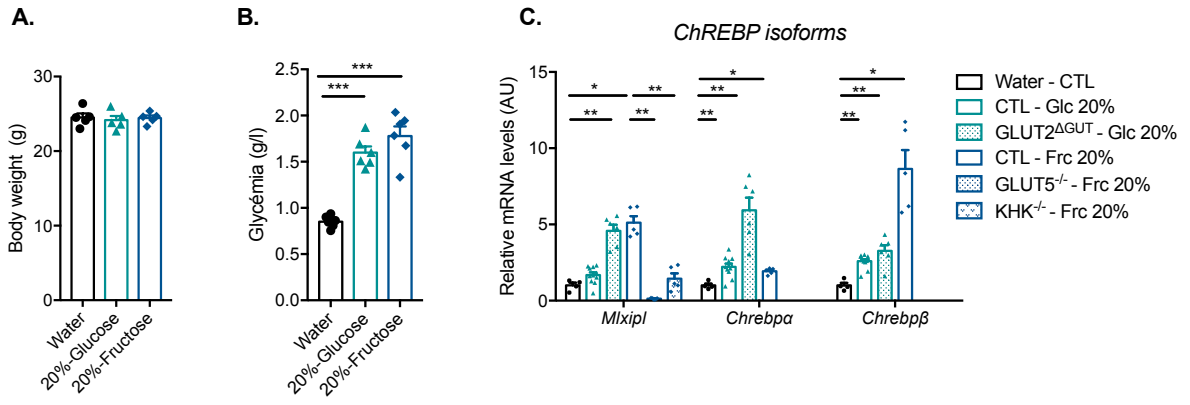
comparativement au groupe Ch^{AGUT}-Glc, suggérant un effet marqué de la perte de ChREBP en condition fructose comparativement à la condition glucose (Figure Annexe 3A). Le diagramme de Venn complexe de la Figure Annexe 3B illustre les gènes induits par le glucose ou le fructose et ceux des gènes dépendants de l'expression intestinale de ChREBP (fold change $\geq 1,3$ Glc ou Frc *versus* Water, ou fold change $\leq -1,3$ Ch^{AGUT} *versus* CTL-Glc ou CTL-Frc, *p value* $\leq 0,01$). Alors que 53% des gènes activés par le fructose dépendent de ChREBP (1116 gènes), seuls 14% (26 gènes) nécessitent l'expression intestinale de ChREBP en réponse au glucose, indiquant que ChREBP constitue un médiateur essentiel des effets transcriptionnels du fructose alimentaire dans l'épithélium intestinal (Figure Annexe 3B).

En complément des analyses du programme transcriptionnel par le glucose *via* ChREBP contrôlé dans l'épithélium intestinal et détaillé dans l'article ci-avant, nous avons caractérisé plus précisément celui régulé par le fructose. La heatmap de la Figure Annexe 3C (fold change $\geq 1,3$ et $\leq -1,3$ CTL- Frc ou Ch^{AGUT}-Frc *versus* CTL-Water, *p value* $\leq 0,01$) réalisées à partir des données obtenues pour les groupes CTL-Water, CTL-Frc et Ch^{AGUT}-Frc (Figure Annexe 3C) met ainsi en évidence 5 clusters de gènes différentiellement régulés en réponse au fructose et en absence de ChREBP. Ainsi, les cluster 1 et 4 correspondent aux gènes dont l'expression est diminuée par le fructose et augmentée en absence de ChREBP, le cluster 2 correspond aux gènes dont l'expression est augmentée à la fois par le fructose et en absence de ChREBP, le cluster 3 correspond aux gènes dont l'expression est diminuée à la fois par le fructose et en absence de ChREBP et, le cluster 5 correspond aux gènes dont l'expression est augmentée par le fructose et diminuée en absence de ChREBP (Figure Annexe 3B). Le diagramme de Venn de la Figure Annexe 3D montre que, parmi les gènes dont la transcription est induite par le fructose, 53% (soit 1116 gènes) dépendent de l'activité intestinale de ChREBP (FC $\geq 1,3$ CTL-Frc *versus* CTL-Water, FC $\leq -1,3$ Ch^{AGUT}-Frc *versus* CTL-Frc, *p value* $\leq 0,01$) (Figure Annexe 3D). L'analyse fonctionnelle (GO) de ces gènes révèle un enrichissement des gènes impliqués dans la communication cellulaire (363 gènes), la transduction du signal (377 gènes), le transport (116 gènes) (Figure Annexe 3E), l'activité des RCPGs (138 gènes), l'activité des canaux ioniques voltage-dépendants (17 gènes) et l'activité des canaux à eau (4 gènes) (Figure Annexe 3F). Ainsi, la caractérisation des voies biologiques montre une variation remarquablement significative de l'expression des gènes impliqués dans la signalisation des récepteurs olfactifs (*p value* = $3,7809e^{-12}$) (Figure Annexe 3H). La caractérisation des 50 gènes les plus fortement induits par le fructose *via* ChREBP, indique que 2 gènes codent des enzymes fructolytiques (l'Enolase, *eno1* et la Triokinase, *tkfc*) (Tableau Annexe 1) et 10 pour des récepteurs olfactifs (Tableau Annexe 1), suggérant un rôle nouveau de ChREBP dans le contrôle de la perception « olfactive ». En complément de l'étude que nous présentons dans

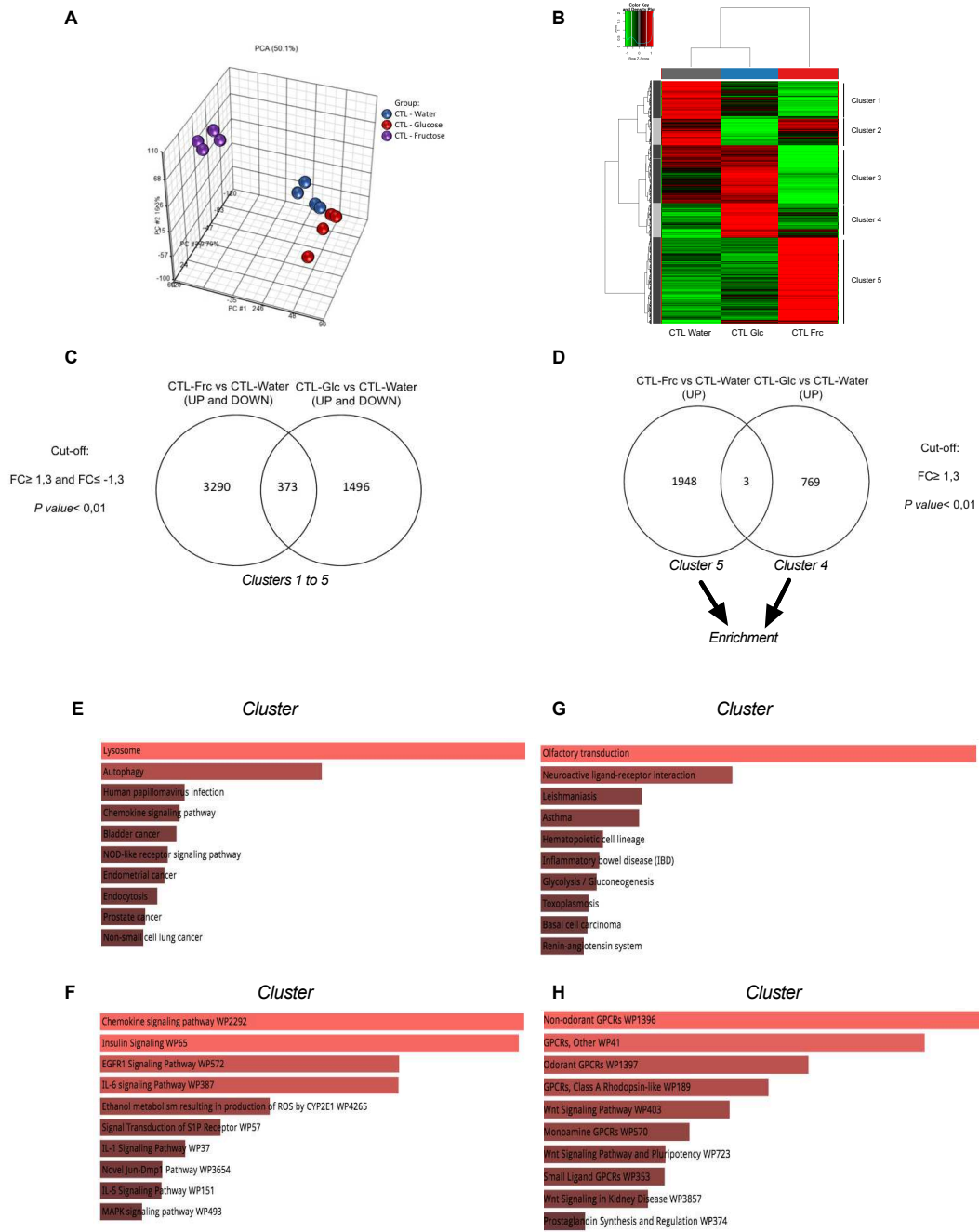
l'article, la heatmap de la Figure Annexe 3H et les validations par RT-qPCR détaillent l'expression gènes inhibés en absence de ChREBP intestinal (Ch^{ΔGUT}-Frc *versus* CTL-Frc) et impliqués dans le transport des monosaccharides (*slc2a2*, *slc2a5*, *slc2a7*), le métabolisme des hexoses (*khk*, *aldoA*, *aldoB*, *eno*, *fbp1*, *lpk*, *g6pc*) et de la glutamine (*gls2*, *got2*) (Figure Annexe 3H-I). En accord avec ces résultats, l'expression des gènes codant le transporteur du fructose GLUT-5 (*slc2a5*) et des enzymes fructolytiques (*fructokinase*, *aldoB*, *phosphofructokinase* et *triokinase (tkfc)* et glycolytiques (*g6pase* et *fl*, *6f2*) sont diminuées chez des souris Ch^{-/-} et Ch^{ΔGUT} exposées à une alimentation riche en fructose comparativement à des souris sauvages (Kim et al., 2017 ; Oh et al., 2018).

En conclusion, l'ensemble de ces résultats annexes montre que le fructose alimentaire, *via* son transport par GLUT5 et son métabolisme intracellulaire par la KHK, représente un signal activateur de l'expression et de l'activité de ChREBP comparativement au glucose. Par ailleurs, nos données révèlent que, dans l'épithélium intestinal, l'exposition au fructose luminal régule *via* ChREBP, un programme transcriptionnel beaucoup plus large que le glucose, les voies et les fonctions biologiques activées par ces deux monosaccharides apparaissant relativement distinctes.

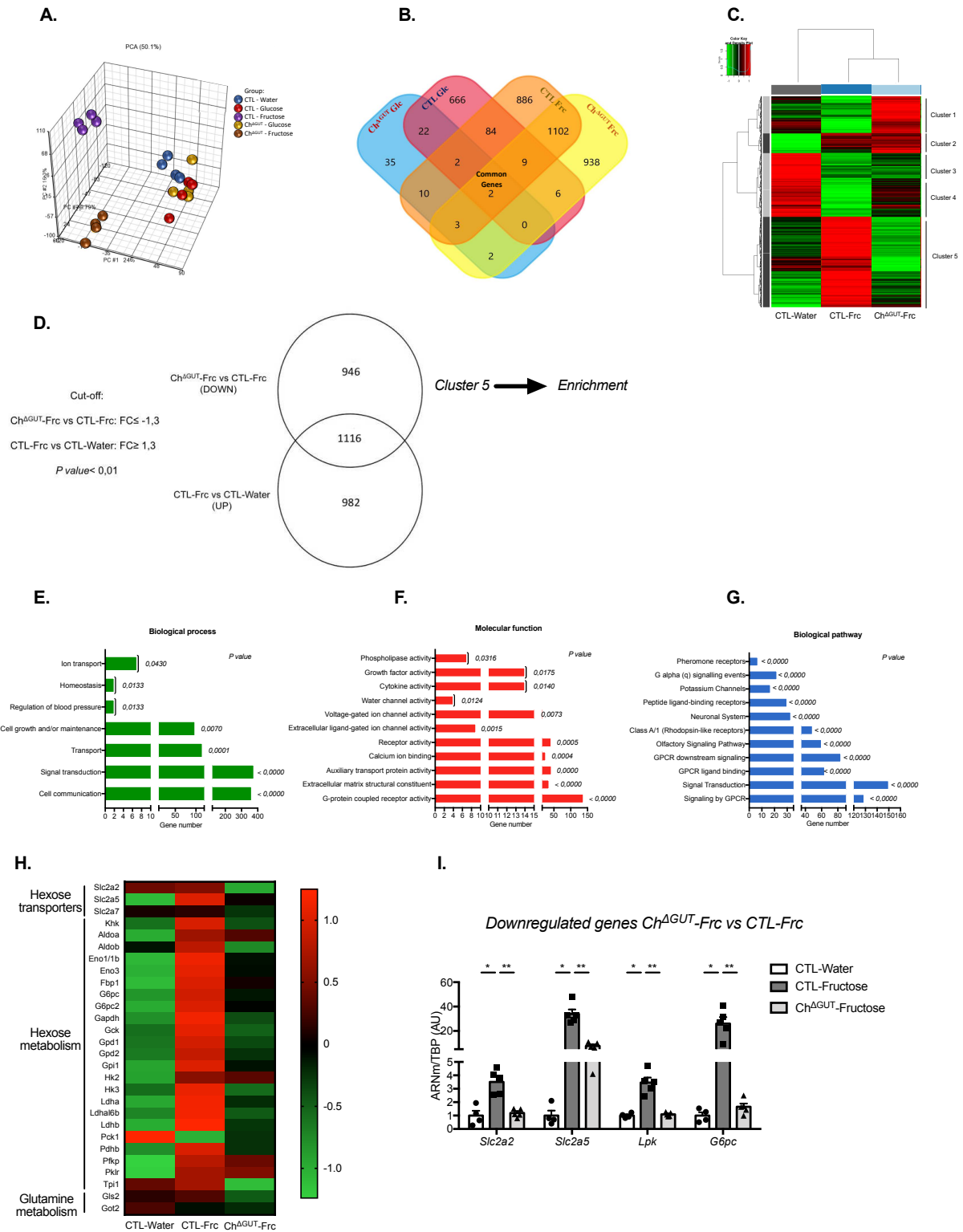
De manière intéressante, l'analyse de nos données de transcriptomique ouvre comme nouvelle perspective, l'étude du récepteur du goût sucré qui est un récepteur couplé aux protéines G et dont l'expression des protéines impliquées dans sa voie de signalisation sont diminuée en absence de ChREBP suite à une exposition luminale de fructose : *t1r1* (-1,43 fold, $P = 0,0377$), *t1r2* (-1,69 fold, $P = 0,0179$), *plcb2* (-1,26 fold, $P = 0,2705$), *plcb4* (-1,53 fold, $P = 0,0188$). En effet, il a été montré que l'activation du récepteur du goût sucré T1R3 dans l'entérocyte favorisait l'absorption intestinale des monosaccharides (Mace et al. 2007; Le Gall et al., 2007, Brien et al., 2016). Il est alors possible que ChREBP puisse jouer un rôle dans la régulation du récepteur du goût sucré.



Annexe Figure 1



Annexe Figure 2



Annexe Figure 3

Annexe Figure 1:

(A) Body weight (n = 5) and (B) plasma glucose (n = 6) of mice untreated (water) or challenged overnight with either 20%-glucose or 20%-fructose in drinking water. (C) Relative mRNA levels of *mxipl*, *ChREBP- α* and *ChREBP- β* in jejunal cells isolated from control mice untreated (CTL-Water), or challenged with either 20%-glucose (CTLGlc-20%) or 20%-fructose in drinking water (CTL-Frc-20%), from mice deleted for intestinal *slc2a2* and challenged with 20%-glucose (Glc 20% - GLUT2^{ΔGUT}), from *slc2a5* or *khk* knock out mice challenged with 20% -fructose (20% - GLUT5^{-/-} and Frc 20% - KHK^{-/-} respectively). Values were normalized against TBP. Values are means \pm SEM (n = 4-11). * $<0,05$, ** $P < 0.01$; compared treated vs untreated mice and GLUT5^{-/-} or KHK^{-/-} vs Frc-20% -WT (Mann–Whitney U test).

Annexe Figure 2:

Transcriptomic analysis was performed on jejunum epithelial cells isolated on Ch^{ΔGUT} (Ch^{ΔGUT}-Glc, Ch^{ΔGUT}-Frc) and CLT mice (CTL-Glc, CTL-Frc) after an overnight 20%-glucose or 20%-fructose challenge in drinking water and untreated CTL mice (CTL-Water) were used as control (n = 4). RNA was subjected to expression profiling using Affymetrix Clariom S Mouse microarrays. (A) Principal Component Analysis (PCA) of microarray data (fold change $\geq 1,3$ or $\leq -1,3$; P value $< 0,01$). The horizontal x-axis represents the principal component 1 (PC#1), the vertical y-axis corresponds to #PC2 and the depth z-axis corresponds to #PC3. Circles represent the different groups of mice: CTL-Water (blue), CTL-Glc (red), CTL-Frc (purple), Ch^{ΔGUT}-Glc (yellow) and Ch^{ΔGUT}-Frc (brown). (B) General heatmap of differentially expressed probes between CTL-Water, CTL-Frc and CTL-Frc mice. Color bar indicates the range of expression levels in the heatmap (green: downregulation, red: upregulation). (C) Venn diagram of all differentiated genes in the jejunal mucosa of CTL-Frc mice compared to CTL Water (fold change $\geq 1,3$ or $\leq -1,3$; P value $< 0,01$) and CTL Glc mice compared to CTL Water (fold change $\geq 1,3$ or $\leq -1,3$; P value $< 0,01$). (D) Venn diagram presenting the overlap between genes upregulated in jejunal mucosa of CTL-Frc mice as compared to CTL Water (Cluster 5) (fold change $\geq 1,3$; P value $< 0,01$) and genes upregulated in jejunal mucosa of CTL-Glc mice as compared to CTL Water (Cluster 4) (fold change $\geq 1,3$; P value $< 0,01$). (E, F, G, H) Enrichment analysis corresponding to main genes upregulated in response to fructose (Cluster 5) and glucose (Cluster 4) generated using Enrichr and KEGG basis. The x-axis represents the number of differentially expressed genes based on the dataset while the y-axis corresponds at the annotation of biological pathway.

Annexe Figure 3:

Transcriptomic analysis was performed on jejunum epithelial cells isolated on Ch^{ΔGUT} (Ch^{ΔGUT}-Frc) and CTL mice (CTL-Frc) after an overnight 20%-fructose challenge in drinking water and untreated CTL mice (CTL-Water) were used as control (n = 4). RNA was subjected to expression profiling using Affymetrix Clariom S Mouse microarrays. **(A)** Principal Component Analysis (PCA) of microarrays data. **(B)** Complex Venn diagram performed using FunRich and presenting the overlap between genes induced by glucose or fructose in CTL mice as compared to untreated CTL mice (fold change $\geq 1,3$ with p -value $< 0,01$) and genes downregulated in Ch^{ΔGUT} mice as compared to CTL mice (fold change $\leq -1,3$; p -value $< 0,01$) (n = 4). **(C)** General heatmap of differentially expressed probes between CTL-Water, CTL-Frc and Ch^{ΔGUT}-Frc mice. Color bar indicates the range of expression levels in the heatmap (green: downregulation, red: upregulation). **(D)** Venn diagram presenting the overlap between genes upregulated in jejunal mucosa of CTL-Frc mice compared to CTL-Water (fold change $\geq 1,3$; P value $< 0,01$) and genes downregulated in Ch^{ΔGUT} Frc mice compared to CTL Frc mice (fold change $\leq -1,3$; P value $< 0,01$). **(E, F, G)** Gene Ontology (GO) analysis corresponding to the main functions impacted by ChREBP deficiency in response to fructose generated manually after using IPA and FunRich softwares. Graph representing main significantly change in in biological processes, molecular functions and in biological pathway. The x-axis represents the number of differentially expressed genes based on the dataset from FunRich software while the y-axis corresponds at the annotation of molecular function. P value are included in the bar graph. **(H)** Selected heatmap of genes related to hexose transport and metabolism in jejunal mucosa of CTL water, CTL-Frc and Ch^{ΔGUT}-Frc mice. **(I)** Relative mRNA levels of *slc2a2*, *slc2a5*, *lpk* and *g6pc* (normalized against *TBP*) in jejunal epithelial cells from 16-week-old male CTL-Frc and Ch^{ΔGUT}-Frc mice (n = 4-5). Values are means \pm SEM. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; compared CTL-Water vs CTL-Frc and CTL-Frc vs Ch^{ΔGUT}-Frc mice (Mann–Whitney U tests).

Annexe Table 1: Transcriptomic analysis of the top 50 genes up-regulated by overnight 20% fructose challenge (fold change $\geq 1,3$, with *p-value* $< 0,01$) and down-regulated upon intestinal ChREBP deficiency in jejunal epithelial cells (fold change $\leq -1,3$ with *p-value* $< 0,01$).

Symbol	Entrez Gene Name	FC(CTL-Frc vs CTL-Water)	p-value(CTL-Frc vs CTL-Water)	FC(ChAGUT-Frc vs CTL-Frc)	p-value(ChAGUT-Frc vs CTL-Frc)
ACCS	1-aminocyclopropane-1-carboxylate synthase homolog (inactive)	2,6	2,00E-04	-3,62	7,94E-05
Adig	adiipogenin	3,34	3,50E-05	-3,51	2,60E-05
Btbd19	BTB (POZ) domain containing 19	1,8	8,00E-04	-3,1	5,26E-06
CAMK1G	calcium/calmodulin dependent protein kinase IG	2,7	2,00E-03	-3,52	1,00E-04
Ccdc7a	coiled-coil domain containing 7A	2,4	1,00E-04	-3,81	3,38E-06
Cd300ld2	CD300 molecule like family member D2	3,11	3,13E-06	-3,35	1,18E-06
CFAP73	cilia and flagella associated protein 73	2,43	2,36E-05	-3,31	3,76E-06
Cldn34b2 (includes others)	claudin 34B2	2,44	4,00E-04	-2,86	9,18E-05
Crisp1/Crisp3	cysteine-rich secretory protein 1	3,25	2,23E-06	-2,91	5,35E-06
Ctsr	cathepsin R	2,93	1,00E-04	-3,1	1,00E-04
Dcp11 (includes others)	demilune cell and parotid protein 1	2,09	2,10E-03	-2,9	4,00E-04
Defb13	defensin beta 13	3,94	9,23E-06	-3	3,67E-05
Defb15	defensin beta 15	4,41	6,35E-05	-4,67	3,44E-05
Defb34	defensin beta 34	2,01	1,10E-03	-3,16	4,03E-05
DIXDC1	DIX domain containing 1	9,06	3,00E-04	-4,73	3,50E-03
ENO1	enolase 1	4,1	2,72E-05	-2,28	2,30E-03
GEMIN8	gem nuclear organelle associated protein 8	3,96	9,20E-05	-4,09	2,00E-04
Gm10619	predicted gene 10619	2,82	2,15E-05	-3,44	7,46E-06
IQCB1	IQ motif containing B1	4,27	1,08E-06	-3,66	1,20E-06
ITGA2B	integrin subunit alpha 2b	2,09	5,20E-03	-2,96	3,00E-04
LCE1E	late cornified envelope 1E	2,33	8,09E-06	-3,2	5,83E-07
MOGAT1	monacylglycerol O-acyltransferase 1	2,42	2,00E-04	-3,6	3,14E-05
MPPED1	metallophosphoesterase domain containing 1	1,59	5,00E-04	-2,89	8,60E-07
Obox1 (includes others)	oocyte specific homeobox 7	2,79	5,47E-05	-3,12	1,00E-04
Olf1199	olfactory receptor 1199	2,82	8,70E-03	-3,49	1,00E-03
Olf1281 (includes others)	olfactory receptor 1281	2,73	1,02E-05	-3,14	3,07E-06
Olf143	olfactory receptor 143	2,99	2,17E-05	-4,02	5,58E-06
Olf1471/Olf1474	olfactory receptor 1471	3	5,25E-06	-3	2,35E-06
Olf298	olfactory receptor 298	4,17	1,26E-06	-4,19	9,56E-07
Olf549	olfactory receptor 549	2,72	1,64E-05	-3,06	5,17E-06
Olf870/Olf871	olfactory receptor 870	2,34	4,35E-06	-3,11	3,39E-07
Olf998	olfactory receptor 998	2,48	1,00E-04	-3,09	4,42E-05
OR2AK2	olfactory receptor family 2 subfamily AK member 2	2,87	9,33E-06	-3,39	4,25E-06
OR8J3	olfactory receptor family 8 subfamily J member 3	2,27	1,00E-05	-2,96	9,13E-07
Pate11/Pate12	prostate and testis expressed 12	2,17	6,00E-04	-3,11	3,96E-05
RNASE9	ribonuclease A family member 9 (inactive)	2,23	1,00E-04	-2,92	4,00E-05
RNFT2	ring finger protein, transmembrane 2	2,17	4,10E-03	-2,99	4,00E-04
Scgb1b27 (includes others)	secretogobin, family 1B, member 27	3,27	2,76E-06	-3,82	1,36E-06
Smr2	submaxillary gland androgen regulated protein 2	2,33	7,00E-04	-2,97	2,00E-04
SPRR1A	small proline rich protein 1A	8,59	1,20E-03	-7,48	2,30E-03
SV2A	synaptic vesicle glycoprotein 2A	1,8	7,00E-04	-2,97	8,51E-06
SYNGR1	synaptogyrin 1	2,31	2,00E-04	-3,19	1,26E-05
SYNGR3	synaptogyrin 3	3,41	2,94E-06	-3,46	2,21E-06
TAAR8	trace amine associated receptor 8	3,01	3,00E-04	-3,62	4,94E-05
TAF41	TAF4 chemokine like family member 1	3,4	9,16E-05	-3,18	1,00E-04
TKFC	triokinase and FMN cyclase	12,95	3,35E-05	-4,75	2,70E-03
Vmn1r168 (includes others)	vomer nasal 1 receptor 90	3,23	1,91E-05	-3,23	1,09E-05
Vmn1r180 (includes others)	vomer nasal 1 receptor 180	4,35	1,55E-05	-4,84	1,20E-05
Vmn1r192 (includes others)	vomer nasal 1 receptor 192	2,7	2,77E-06	-3,07	4,03E-06
ZSCAN2	zinc finger and SCAN domain containing 2	4,2	5,78E-07	-2,89	4,10E-06

Discussion et perspectives

Dans ce travail de thèse, nous avons étudié la régulation de ChREBP dans l'épithélium intestinal en réponse aux sucres alimentaires en conditions physiologiques ou en réponse à l'hyperglycémie en conditions pathologiques. Par ailleurs, nous avons évalué chez la souris, grâce à un modèle d'inactivation inductible de ChREBP dans l'épithélium intestinal (Ch^{AGUT}), si l'activité de ChREBP contrôlait localement les fonctions intestinales participant à la régulation de l'équilibre glycémique, telles que la réponse incrétine, la digestion, et l'absorption des sucres alimentaires. Nos résultats montrent que l'expression intestinale de ChREBP contribue à la réponse adaptative à l'exposition des sucres luminaux, en stimulant un programme transcriptionnel impliqué dans l'hydrolyse luminale et le transport épithélial des sucres. La déficience en ChREBP dans l'épithélium intestinal modifie le flux transépithélial du glucose ainsi que l'absorption et le métabolisme du fructose par l'intestin, réduisant ainsi l'exposition des tissus périphériques à ces hexoses. Tandis que l'inhibition intestinale de ChREBP pourrait permettre d'améliorer les excursions glycémiques prandiales dans le contexte du diabète, nous montrons que l'accumulation luminale de sucres non digérés consécutive au blocage des fonctions dépendants de ChREBP contribue à l'apparition d'une intolérance aux sucres, comme observé au cours des thérapies anti-diabétiques inhibant les alpha-glucosidases.

1. Régulation de ChREBP dans l'épithélium intestinal en réponse aux sucres alimentaires ou circulants

Tandis qu'une seule étude rapportait, grâce à une approche par Northern blot, que l'intestin figurait parmi les tissus exprimant les plus fortes quantités de ChREBP (Iizuka et al., 2004), nous montrons en isolant spécifiquement les cellules épithéliales à partir de différents segments intestinaux que ChREBP est abondamment exprimé dans l'épithélium intestinal, ses niveaux d'ARNm dans le duodénum représentant la moitié de ceux dans le foie. Nos analyses montrent un profil d'expression génique et protéique similaire de ChREBP le long de l'axe antéro-postérieur décroissant, son expression étant prépondérante du côté proximal, dans le duodénum et le jéjunum. Le fractionnement des cellules épithéliales isolées selon l'axe cryptovillositaire révèle par ailleurs que ChREBP est exprimé aussi bien dans le compartiment prolifératif (crypte) que différencié (villosité). Tandis que la régulation nutritionnelle de ChREBP a été bien documentée dans le foie (Abdul-Wahed et al., 2017), nous rapportons dans ce projet de thèse que l'expression de *mlxipl*, *chrebp- α* et *chrebp- β* , est augmentée dans l'épithélium intestinal suite à l'exposition aiguë de souris sauvages à de fortes concentrations

(20%) lumineuses de glucose ou de fructose. Comme observé dans le foie, le tissu adipeux et les cellules β -pancréatiques (Herman et al., 2012; Sae-Lee et al., 2016; Zhang et al., 2015), nos résultats indiquent que, dans l'intestin, l'expression de l'isoforme *chrebp- β* est plus augmentée en réponse aux hexoses que celle de *chrebp- α* (annexe 1), en accord avec une précédente étude (Kim et al., 2017). Par ailleurs, nous montrons que l'augmentation de l'expression de *mlxipl* et *chrebp- β* est plus élevée en réponse au fructose et qu'elle dépend du transport du fructose par GLUT-5 et de son métabolisme intracellulaire par la KHK (annexe 1). En accord avec nos données, le gavage de souris par une solution de glucose ou de fructose (20%), montre que les quantités intestinales d'ARNm *mlxipl* sont plus faiblement augmentées par le glucose que le fructose (Oh et al., 2018). Par ailleurs, l'analyse comparative des effets d'une administration aigüe orale ou intrapéritonéale de fructose sur les quantités intestinales d'ARNm codant ChREBP et son gène prototypique *lpk*, montre que seule l'exposition au fructose luminal induit l'expression de *mlxipl* et de *lpk* (Kato et al., 2018). Cependant, l'exposition chronique de souris à un régime riche en fructose ne modifie pas l'expression intestinale de ChREBP (Oh et al., 2018). Des expériences complémentaires visant à évaluer les quantités totales ou nucléaires de ChREBP ainsi que son activité de liaison sur le promoteur de gènes prototypiques permettront de mieux caractériser l'impact de ces hexoses alimentaires sur l'activité de ChREBP.

De façon surprenante, l'absence de GLUT-2 (GLUT-2^{AGUT}) dans l'épithélium intestinal s'accompagne d'une augmentation exacerbée de l'expression de ChREBP et de ses gènes cibles en réponse au glucose (annexe 1). L'absence du transporteur GLUT-2 au pôle basolatéral empêche le transfert du glucose vers le sang et ralentit ainsi la distribution de glucose aux organes périphériques (Schmitt et al., 2017). Nous suggérons donc que le blocage de l'export basolatéral de glucose via GLUT-2 dans les cellules épithéliales intestinales pourrait entraîner une accumulation intracellulaire de glucose et de ces métabolites et pourrait ainsi expliquer cette observation. Des analyses visant à mesurer le métabolisme intracellulaire du glucose, en mesurant notamment chez les souris GLUT-2^{AGUT} les concentrations intestinales de G6P, un métabolite signal clef dans l'activation de ChREBP (Dentin et al., 2012; Li et al., 2010; McFerrin & Atchley, 2012) ainsi que l'étude de la régulation de ChREBP chez des souris déficientes pour la G6Pase permettraient de compléter ces données.

Dans le cadre de la caractérisation de la régulation de ChREBP par les sucres alimentaires, nous avons également étudié chez la souris, les conséquences d'un changement nutritionnel lors de la transition allaitement-sevrage, c'est à dire du passage d'un régime

alimentaire liquide riche en matières grasses (lait maternel) à une alimentation solide et riche en hydrates de carbone. Cette transition s'accompagne en effet d'un changement adaptatif des propriétés de la bordure en brosse, des capacités digestives et absorbatives des entérocytes (Baba et al., 2005; Pácha, 2000; Schwarz et al., 1984). Ainsi, chez les rats sevrés, l'expression entérocytaire des transporteurs intestinaux du glucose et du fructose (GLUT-2, GLUT-5, SGLT-1) et d'une disaccharidase (saccharase-isomaltase) est augmentée lors de la transition allaitement-sevrage (Bastón et al., 2019; David et al., 1995; Douard & Ferraris, 2008; Gericke et al., 2016; Matsumoto et al., 1993; Traber, 1998). Tandis que nos données montrent une diminution de leur expression chez les souris Ch^{AGUT}, l'expression de *mlxipl*, *chrebp-a* et *chrebp-β*, de son partenaire fonctionnel *mlx* et de ses gènes cibles (*lpk*, *txnip*) sont significativement induits chez les souris sevrées comparativement aux souris allaitées. Ceci suggère que ChREBP pourrait participer à la reprogrammation transcriptionnelle des cellules épithéliales au cours de la réponse adaptative aux sucres alimentaires lors de la transition allaitement-sevrage.

Par ailleurs, nous avons évalué l'effet d'une hyperglycémie chronique sur la régulation intestinale de ChREBP dans des modèles murins diabétiques et/ou obèses. En effet, une étude récente rapporte qu'une hyperglycémie entraîne, *via* l'expression basolatérale de GLUT-2, un flux rétrograde de glucose depuis le compartiment sanguin vers l'épithélium intestinal (Thaiss et al., 2018), suggérant que ChREBP puisse être activé dans ces conditions. En accord avec cette hypothèse, nous montrons ainsi chez des souris *ob/ob* hyperglycémiques, une augmentation de l'expression de *mlxipl* et de la *lpk*. Des résultats similaires sont obtenus dans un modèle de diabète insulino-pénique, induit par un traitement à la streptozotocine. Ces données suggèrent donc que ChREBP puisse participer à la reprogrammation transcriptionnelle dans l'épithélium intestinal en conditions d'hyperglycémie chronique.

Pour finir, il serait intéressant d'évaluer la régulation potentielle de ChREBP par les hexoses *via* le récepteur du goût sucré T1R2/T1R3. Initialement identifié à la surface des cellules sensorielles de la cavité orale, il a par la suite été mis en évidence dans d'autres types cellulaires tels que les cellules β pancréatiques et les CEE intestinales (Kojima & Nakagawa, 2011; Laffitte et al., 2014; Nakagawa et al., 2009). L'activation de ce récepteur couplé à la gustducine, une fois activée par des sucres ou des édulcorants artificiels, conduit à l'augmentation des concentrations intracellulaires de Ca²⁺. De manière intéressante, il a été

démontré que l'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire, *via* la sorcine, stimulait la translocation nucléaire de ChREBP dans les cellules β -pancréatiques (Marmugi et al., 2016).

2. L'activité intestinale de ChREBP contrôle la production de GLP-1

La caractérisation métabolique des souris déficientes pour ChREBP spécifiquement dans l'épithélium intestinal ($\text{Ch}^{\Delta\text{GUT}}$) a montré qu'elles étaient plus tolérantes à un bolus de glucose administré oralement tandis qu'elles présentaient une tolérance à une injection intrapéritonéale de glucose et une sensibilité à l'insuline comparable à celles de souris sauvages. Nous nous sommes donc interrogés sur la contribution éventuelle de la perte d'activité intestinale de ChREBP dans l'amélioration de la réponse incrétine. Parmi les hormones assurant cette fonction, le GLP-1, codé par le gène *gcg* dans les CEE de type L, est sécrété en période prandiale (Tolhurst et al., 2009). Le GLP-1 contribue alors à potentialiser la sécrétion d'insuline induite par le glucose dans les cellules β -pancréatiques et au ralentissement de la vidange gastrique, participant ainsi à l'amélioration de l'homéostasie glucidique. Alors qu'à ce jour peu de facteur de transcription ont été mis en évidence comme participant, *via* le métabolisme cellulaire, à la régulation de la production intestinale de GLP-1 par la modulation de l'expression du gène *gcg*, nous identifions ChREBP comme un nouveau régulateur de la fonction incrétine. En diminuant le flux glycolytique dans les cellules L, l'activation du récepteur nucléaire FXR (farnesoid X receptor) régule ainsi négativement l'expression du gène *gcg* en réponse au glucose et conduit à une diminution de la sécrétion du GLP-1 dans ces conditions (Trabelsi et al., 2015).

L'isolement par cytométrie en flux des cellules L isolées à partir de souris GLU-Venus, exprimant la protéine fluorescente Venus sous contrôle du gène *gcg*, a permis de mettre en évidence un fort enrichissement de ChREBP dans les cellules L intestinales (L+) et coliques (LC+) (environ 12 fois dans l'intestin et 5 fois dans le colon), en accord avec de précédentes études (Habib et al., 2012; Trabelsi et al., 2015). De façon intéressante, l'expression de la glucokinase (GK), l'enzyme catalysant la première étape de la glycolyse, est enrichie dans les cellules L murines, les niveaux d'ARNm *gck* étant comparables à ceux des cellules β pancréatiques. De plus, l'utilisation de sonde fluorescente sensible aux quantités de G6P, a permis de mettre en évidence un métabolisme actif du glucose dans ces cellules et l'activation pharmacologique de la GK par le GKA50 permet de potentialiser la production de NADPH

(Parker et al., 2012; Reimann et al., 2008). Tandis que ces données suggèrent que, comme dans les hépatocytes, le métabolisme du glucose puisse moduler l'activité de ChREBP dans les cellules L, nos résultats montrent dans la lignée murine GLUTag, *via* des vecteurs rapporteurs contenant des sites de liaison à ChREBP (ChoRE-luc), que le glucose stimule de manière dose dépendante l'activité transcriptionnelle de ChREBP.

In vivo, nous montrons que la déficience totale (souris Ch^{-/-}) ou intestinale en ChREBP (souris Ch^{AGUT}) conduit à une diminution des concentrations portales de GLP-1, 15 minutes après une charge orale de glucose. Cette réduction de GLP-1 plasmatique étant sans conséquence sur les concentrations plasmatiques d'insuline, il serait intéressant d'évaluer une potentielle compensation par la sécrétion d'une autre hormone incréline, le GIP, en étudiant ses concentrations portales dans ces conditions chez les souris Ch^{AGUT}. Nos données montrent cependant que, 15 minutes après une charge orale de glucose, les contenus intestinaux de GIP ne sont pas modifiés chez les souris Ch^{AGUT}. Parmi les mécanismes moléculaires qui permettraient d'expliquer la sécrétion réduite de GLP-1 en réponse au glucose en cas de déficience intestinale de ChREBP, nous envisageons que la diminution de l'expression de SGLT-1 chez les souris Ch^{AGUT} puisse être impliquée. En effet, la sécrétion du GLP-1 en réponse au glucose a été décrite comme étant principalement dépendante de son transport électrogénique *via* SGLT-1 dans la lignée GLUTag ainsi que dans des cultures primaires de cellules L murines (Parker et al., 2012). Des résultats similaires ont également été rapportés *ex vivo* sur des anses intestinales perfusées (Moriya et al., 2009) et *in vivo* dans un modèle murin de délétion constitutive de SGLT-1 (Gorboulev et al., 2012). Tandis que le profil d'expression de ChREBP dans l'intestin est corrélé à celui de SGLT-1, leur expression étant prépondérante dans l'intestin grêle proximal (Yoshikawa et al., 2011), nos données montrent que l'absence intestinale de ChREBP induit une diminution de l'expression épithéliale du gène *slc5a1* codant SGLT-1. La diminution des concentrations portales de GLP-1 observé chez les souris Ch^{AGUT} suite à une administration orale de glucose, pourrait donc résulter d'une altération de l'absorption du glucose par le transporteur SGLT-1 dans les cellules L. Ceci est en accord avec l'absorption intestinale réduite de 2-FDG chez les souris Ch^{AGUT} (voir partie suivante). De manière intéressante, l'administration d'un analogue du glucose non métabolisable (methyl-D-glucopyranoside) n'augmente que transitoirement les niveaux plasmatiques du GLP-1 (Moriya et al., 2009). Par ailleurs, la sécrétion de GLP-1 induite par le glucose est complètement bloquée 5 min après la charge de glucose chez les souris déficientes en SGLT-1 (Gorboulev et al., 2012) et chez les souris traitées par un inhibiteur de SGLT-1 et SGLT-2 (Powell et al., 2013).

Cependant, une sécrétion accrue de GLP-1 est observée 1 à 6 h après l'administration de glucose à la fois chez des souris déficientes en SGLT-1 et chez des souris traitées par un double SGLT-1 et un inhibiteur du SGLT-2 (Powell et al., 2013). Alors que ces résultats montrent que la sécrétion de GLP-1 induite par le glucose est biphasique, la phase précoce dépendant de SGLT1, à l'inverse de la phase tardive où il serait intéressant de renseigner les niveaux plasmatiques de GLP-1 dans les souris Ch^{AGUT}. De plus, on considère que le GLP-1 de phase précoce est sécrété par les cellules L dans l'intestin grêle proximal où l'expression de ChREBP est maximale, et que le GLP-1 de phase tardive est sécrété par l'intestin distal. Pour finir, le GLP-1 jouant un rôle primordial dans les fonctions pancréatiques, bien que seule son administration exogène ait été rapportée comme favorisant *in vivo* ou *in vitro* la biosynthèse d'insuline, sa stabilité et la prolifération des cellules β (Buteau et al., 1999; Drucker et al., 1987; Edvell & Lindström, 1999; Wang et al., 1995), il pourrait être intéressant d'évaluer si la réduction de la production de GLP-1 consécutive à la perte intestinale de ChREBP pourrait influencer ces paramètres chez ces souris Ch^{AGUT}.

Parmi les autres mécanismes qui permettraient d'expliquer la sécrétion réduite de GLP-1 en réponse au glucose chez les souris Ch^{AGUT}, nous montrons que les contenus intestinaux de GLP-1 ainsi que l'expression du *gcg* sont réduits en cas de déficience intestinale de ChREBP. L'expression du gène codant le PYY, un peptide co-produit par les cellules L, n'étant pas modifiée dans la muqueuse des souris Ch^{AGUT} indique que la perte d'activité intestinale de ChREBP altère spécifiquement la synthèse de GLP-1 dans les cellules L. De façon intéressante, la perte de fonction de ChREBP par ARN interférence dans la lignée murine entéroendocrine GLUTag est associée à une diminution de l'activité du promoteur du gène *gcg* codant le GLP-1 et de son expression en réponse au glucose, suggérant que ChREBP régule l'expression du *gcg*. Une étude parallèle à mes travaux de thèse a rapporté que l'activation du récepteur nucléaire des acides biliaires FXR diminue l'expression du proglucagon en interférant avec l'activité de ChREBP dans la lignée GLUTag (Trabelsi et al., 2015).

Par ailleurs, la diminution de l'expression du *gcg* en absence de ChREBP intestinal, suppose qu'il puisse aussi réguler outre la synthèse de GLP-1, celle des autres entéropeptides produits à partir du proglucagon tels que la glicentine, le GLP-2 et l'oxyntomoduline. De manière intéressante, le GLP-2 stimule la croissance de la muqueuse intestinale et facilite l'absorption des nutriments (Drucker & Yusta, 2014), sa perfusion *in vivo* sur des anses jéjunales de rat favorise l'absorption de glucose en induisant rapidement (1h après le début de

la perfusion) l'expression et l'activité de SGLT-1 (Cheeseman, 1997) et de GLUT-2 (Au et al., 2002). Dans ce contexte, il serait intéressant de compléter nos résultats en déterminant si les contenus intestinaux et les concentrations portales de GLP-2, de glicentine ou d'oxyntomoduline sont diminués chez les souris Ch^{AGUT}. Bien que les effets trophiques du GLP-2 aient été démontrés uniquement suite à l'administration exogène de GLP-2, nos premières observations histologiques de coupes intestinales de souris déficientes pour ChREBP dans l'épithélium ne nous ont pas permis de mettre en évidence une altération de la trophicité intestinale.

Concernant la régulation du gène *gcg* par ChREBP, nos analyses bio-informatiques par Genomatix n'ont pas permis d'identifier de séquence ChoRE sur le promoteur du *gcg*, suggérant un rôle indirect de ChREBP sur la transcription du *gcg*. Cependant, des séquences ChoRE ont été identifiées *in silico* à -45 et -259 sur le promoteur de *pax6* (données non présentées). De manière intéressante, il a été démontré que le facteur de transcription Pax6 activait la transcription du gène du *gcg* via sa liaison à des éléments G1 et G3 situés dans le promoteur du *gcg* dans les cellules entéroendocrines. De plus, les souris déficientes pour Pax6 présentent des niveaux réduits en ARNm de *gcg* associés à une absence de détection de cellules positives au GLP-1 dans la muqueuse intestinale (Hill et al., 1999; Trinh et al., 2003). Dans la lignée d'insulinome de rat INS-1E, le facteur de transcription Pax6 est induit par le glucose (Balakrishnan et al., 2014), tandis qu'une expression parallèlement augmentée de *mlxipl*, *gcg* et *pax6* a été décrite dans les cellules L intestinales et coliques en réponse à un régime riche en graisse (Dusaulcy et al., 2016). Dans ce contexte, nous montrons que le nombre de cellules L est significativement diminué dans la muqueuse de l'intestin grêle des souris Ch^{-/-}. Ces données devront être confirmées dans le modèle murin souris Ch^{AGUT}. Des études de ChIPseq seront également nécessaires pour déterminer si ChREBP se lie directement au promoteur du gène *gcg* ou s'il pourrait stimuler indirectement la transcription du *gcg* par l'intermédiaire de Pax6. Pour finir, l'étude de souris invalidées pour ChREBP dans les cellules entéroendocrines de type L (croisement de souris ChREBP^{lox/lox} avec des souris Gcg-Cre^{ERT2}) (Shiota et al., 2017), permettrait de déterminer spécifiquement les conséquences de l'absence de ChREBP dans ce type cellulaire, indépendamment de ses autres fonctions dans l'épithélium intestinal.

3. ChREBP contrôle l'absorption intestinale des hexoses

L'utilisation de traceurs radioactifs du glucose (glucose ^{14}C , 2-FDG) dans les souris $\text{Ch}^{-/-}$ ou Ch^{AGUT} montrent que le transport intestinal transépithélial du glucose est significativement diminué suite à l'inactivation de *mlxipl*, et ceci indépendamment d'une altération de la vidange gastrique, un paramètre déterminant dans le contrôle de la glycémie postprandiale (Heading, 1994). Au niveau mécanistique, nous avons montré que l'activité intestinale de ChREBP contrôle l'expression des transporteurs du glucose (SGLT-1, GLUT-2, GLUT-7), comme l'illustre la diminution significative des niveaux en ARNm de *slc5a1*, *slc2a2*, *slc2a7*, dans des anses jéjunales *ex vivo* issues de souris Ch^{AGUT} en conditions basales ou stimulées par de fortes concentrations en glucose. L'absorption apicale du glucose dans les cellules épithéliales intestinales est en effet principalement médiée par SGLT-1, son transport basolatéral dépendant exclusivement de GLUT-2 (Röder et al., 2014). Cependant, une translocation de vésicules cytoplasmiques contenant GLUT-2 vers la membrane apicale a été mise en évidence en conditions postprandiales ou en situation d'insulinorésistance, soulignant le caractère adaptatif de l'absorption intestinale du glucose (Affleck et al., 2003; Ait-Omar et al., 2011; Boudry et al., 2007; Chaudhry et al., 2012; Grefner et al., 2015; Zheng et al., 2012). De manière intéressante, la délétion intestinale du transporteur GLUT-2 entraîne une réduction de l'absorption intestinale du glucose plus modérée (Schmitt et al., 2017) que celle de la délétion intestinale du ChREBP. Ainsi, en régulant conjointement l'expression de *slc5a1* et de *slc2a2*, l'activité de ChREBP dans l'épithélium intestinal représente un acteur clef de l'absorption intestinale du glucose et son inhibition pourrait avoir des effets bénéfiques sur le contrôle de la glycémie postprandiale dans des conditions diabétiques. Dans ce sens, nous montrons que la déficience en ChREBP dans l'intestin est associée à une meilleure tolérance suite à un gavage oral de glucose, comme observé chez les souris $\text{SGLT-1}^{\text{KO}}$ et $\text{GLUT2}^{\text{AGUT}}$ (Gorboulev et al., 2012; Schmitt et al., 2017). En accord avec nos données, plusieurs études publiées parallèlement à mes travaux de thèse rapportent une diminution des niveaux en ARNm de *slc5a1* et *slc2a2* après un gavage oral de fructose chez des souris invalidées pour ChREBP dans l'épithélium intestinal de manière constitutive (Kim et al., 2017) ou suite à un régime enrichi en saccharose ou en fructose chez des souris totalement invalidées pour ChREBP ($\text{Ch}^{-/-}$) (Kato et al., 2018; Oh et al., 2018).

Alors qu'une diminution de l'expression de GLUT-2 a déjà été documentée dans le foie de souris *Ch^{-/-}*, deux analyses indépendantes de ChIP-seq réalisées dans une lignée hépatomateuse HepG2, sur des extraits tissulaires de foie et de tissu adipeux blanc, n'ont pas permis d'identifier *slc2a2* comme un gène cible direct de ChREBP (Jeong et al., 2011; Pongvarin et al., 2015). De manière intéressante, les gènes de la voie de signalisation PPAR ont été identifiés parmi les 3000 gènes présentant un pic de liaison à ChREBP d'intensité élevée dans les hépatocytes et les adipocytes blancs (Pongvarin et al., 2015). Par ailleurs, il a été démontré que les hétérodimères de PPAR α ou PPAR γ et RXR stimulaient l'expression de GLUT-2 en se liant directement à l'élément de réponse PPRE sur le promoteur du gène *slc2a2* (Cha et al., 2000; Im et al., 2005). De plus, nos analyses de transcriptomique ont révélé que les gènes codant pour PPAR γ et PGC-1 α étaient diminués d'un facteur 1,4 et 1,7 par la déficience intestinale de ChREBP en réponse à une administration orale de glucose (données non présentées). Ainsi, des analyses complémentaires de ChipSeq à partir de muqueuse intestinale permettront de déterminer si l'activité de ChREBP contrôle directement ou indirectement la transcription des gènes de *slc5a1*, *slc2a2* et *slc2a7*.

De façon intéressante, la réduction de l'excursion glycémique postprandiale suite à une administration orale de glucose dans les souris *Ch^{AGUT}* est aussi observée suite à un gavage de fructose. Des travaux récents ont en effet identifié l'intestin grêle comme le principal site de clairance du fructose alimentaire chez la souris et démontrent que le fructose luminal, en quantités limitées, est métabolisé dans les cellules épithéliales intestinales, entraînant son transport vers la circulation portale sous forme de glucose et de lactate principalement (Jang et al., 2018). Dans ce contexte, nos données démontrent qu'en réponse au fructose la délétion inducible de ChREBP dans l'épithélium intestinal réduit non seulement l'expression de gènes codant les enzymes fructolytiques (*khk*, *aldoA*, *aldoB*, *triokinase*, *ldh*, *g6pc*) mais également celle des gènes codant pour les transporteurs du fructose (*slc2a2*, *slc2a5*, *slc2a7*), indiquant que l'activité intestinale de ChREBP contribue à la fois au transport transépithélial de fructose et à son métabolisme intracellulaire (annexe 3). En accord avec ces résultats, le gène *slc2a5* a précédemment été identifié comme une cible directe de ChREBP dans la lignée colique humaine Caco-2 et dans la muqueuse jéjunale de souris (Kim et al., 2017; Oh et al., 2018) et, dans les hépatocytes humains, deux régions ChoRE ont été identifiés dans le promoteur de la *khk* (Lanaspa et al., 2012). De manière intéressante, la délétion des gènes *slc2a5* et *khk* inhibe l'expression intestinale de *mlxipl* (annexe 1) et *lpk*, un gène cible prototypique de ChREBP induite par le fructose, démontrant que les métabolites dérivés du fructose régulent l'expression

et l'activité intestinale de ChREBP. Tandis que plusieurs études ont indiqué que l'augmentation de l'absorption intestinale du fructose stimule la sécrétion des chylomicrons (Egli et al., 2013; Haidari et al., 2002; Theytaz et al., 2014), ceci suggère qu'en ralentissant l'absorption et le métabolisme intestinal du fructose, la déficience en ChREBP dans l'intestin pourrait contribuer à réduire la dyslipidémie induite par le fructose. Par ailleurs, tandis que l'exposition à des doses élevées de fructose luminal entraîne une saturation du catabolisme intestinal du fructose, le surplus de fructose non métabolisé se déversant alors directement dans le foie (Jang et al., 2018). Les souris déficientes pour le transporteur GLUT-5, dont l'expression est contrôlée par ChREBP, et nourries par un régime riche en fructose présentent une diminution de 90% des niveaux plasmatiques de fructose (Barone et al., 2009). Ceci suggère donc que l'inhibition de l'activité intestinale de ChREBP pourrait avoir des effets bénéfiques sur la stéatose hépatique en freinant les flux portaux de glucose et de fructose. Cependant, l'amélioration de la stéatose hépatique induite par le fructose lors d'une déficience en ChREBP intestinale reste incertaine. En effet, nous observons dans le contenu cæcal des souris Ch^{AGUT} que l'abondance en *Bifidobacterium*, capables de métaboliser le saccharose grâce à l'expression de l' α -glucosidase (Pokusaeva et al., 2011) est augmentée lorsqu'elles sont nourries avec un régime riche en saccharose. Tandis que ceci suggère une réponse bactérienne adaptative due à l'accumulation luminale de saccharose non digéré dans l'intestin distal, la production accrue d'acétate bactérien pourrait parallèlement contribuer à une augmentation de la lipogénèse hépatique chez les souris Ch^{AGUT} dans ces conditions nutritionnelles. En accord avec nos résultats, une étude a rapporté une augmentation de l'abondance des *Bifidobacterium* chez des souris globalement invalidées pour ChREBP et nourries avec un régime riche en saccharose (Kato et al., 2018). Par ailleurs, alors que le fructose alimentaire est converti en acétate par le microbiote intestinal (Jang et al., 2018), il a été démontré que l'acétate bactérien alimente la lipogénèse hépatique *via* le flux d'acétyl-CoA indépendamment de l'ATP citrate lyase (Zhao et al., 2020). Dans ce contexte, une étude rapporte que la teneur en cholestérol et en triglycérides hépatiques est réduite chez des souris Ch^{AGUT} nourries avec un régime riche en fructose et les auteurs suggèrent que ceci résulterait de l'altération de la prise alimentaire consécutive à l'intolérance au fructose (Kim et al., 2017). En accord avec ces résultats, nos données montrent que l'augmentation du poids du foie de souris soumises pendant 4 jours à un régime enrichi en saccharose est totalement abolie chez les souris Ch^{AGUT}, en parallèle d'une réduction significative de la prise alimentaire en cas de déficience intestinale pour ChREBP.

4. ChREBP contrôle la digestion intestinale des sucres

Nos résultats montrent que l'expression intestinale des gènes *gaa*, *mgam*, *lct* et *sis* qui codent pour des disaccharidases (α -glucosidase, maltase, lactase et saccharose isomaltase respectivement) est significativement diminuée dans les souris Ch^{AGUT}. Tandis que ces données suggèrent que la digestion des disaccharides puisse être affectée en absence de ChREBP intestinal, le dosage de l'activité enzymatique des disaccharidases dans la muqueuse des souris Ch^{AGUT} permettrait de compléter ces résultats. En accord avec nos données, une diminution significative des niveaux d'ARNm *sis* a été précédemment documentée dans l'intestin proximal de souris globalement invalidées pour ChREBP et nourries avec un régime riche en saccharose (30 %) (Kato et al., 2018). De manière intéressante, une élévation de l'activité enzymatique des disaccharidases (saccharase, isomaltase, maltase, lactase) a été rapportée dans des modèles murins de diabète ainsi que chez des patients diabétiques (Caspary et al., 1972; Hattori, 1978; Murakami, 1998; Nashiro et al., 1992; Olsen & Korsmo, 1977; Tandon et al., 1975; Younoszai & Schedl, 1972). Par ailleurs, l'inhibition des α -glucosidases intestinales (maltase, lactase, saccharase) par le miglitol ou l'acarbose, visant à empêcher le clivage des sucres alimentaires en monosaccharides assimilables par l'intestin, a montré des effets bénéfiques dans le cadre du traitement du diabète de type 2 (Chiasson et al., 2002; Hanefeld, 2007; Inzucchi et al., 2015; Yang et al., 2014). Dans ce contexte, nos résultats suggèrent que l'inhibition de l'activité intestinale de ChREBP permettrait de réduire les hyperglycémies postprandiales au cours d'un diabète. De plus, il a été suggéré que l'augmentation de l'activité des disaccharidases en conditions diabétiques serait indépendante de facteurs entériques tels que les nutriments luminaux ou les hormones gastro-intestinales mais qu'elle serait plutôt consécutive à l'hyperglycémie (Schedl et al., 1983). Des analyses complémentaires permettront donc de déterminer si l'hyperglycémie, *via* un flux de glucose rétrograde vers l'épithélium intestinal (Thaiss et al., 2018), pourrait stimuler localement l'activité de ChREBP et ainsi exacerber la digestion des disaccharides et l'absorption des sucres dans des conditions diabétiques. Nos données préliminaires réalisées chez des souris diabétiques traitées à la streptozotocine ou chez des souris *ob/ob* hyperglycémiques, mettent en avant une élévation de l'expression en ARNm des gènes *mxipl* et *lpk*, son gène cible prototypique. Concernant les mécanismes moléculaires sous-jacents à la régulation par ChREBP de l'expression des gènes codant ces disaccharidases, des analyses complémentaires de ChipSeq permettront de déterminer si l'activité intestinale de ChREBP contrôle directement leur transcription. De façon intéressante, un élément de réponse

à PPAR γ , dont l'expression intestinale est diminuée chez les souris Ch^{AGUT}, a été identifié sur le promoteur du gène *lct* humain. De même, l'utilisation d'un agoniste de PPAR γ améliore les symptômes associées à l'intolérance au lactose (diarrhée, perte de poids, élargissement du caecum) induits par un régime enrichi en lactose chez des rats sevrés (Fumery et al., 2017), dans lesquels l'expression de la lactase est diminuée (Moog et al., 1973). Ainsi, outre la possibilité d'une action directe de ChREBP sur la transcription des gènes codant ces enzymes hydrolytiques, une régulation indirecte, notamment pour *lct*, serait envisageable.

Au vu de la diminution de l'expression des transporteurs des hexoses et des enzymes de la digestion des disaccharides, nous avons par la suite cherché à analyser l'intégrité de la bordure en brosse, afin de renseigner si le phénotype des souris Ch^{AGUT} pouvait s'expliquer par une altération de la différenciation entérocytaire. L'analyse ultrastructurale des muqueuses intestinales de souris Ch^{-/-} et Ch^{AGUT} indique une réduction significative de la taille des microvillosités entérocytaires associée à une réduction de leur densité uniquement chez les souris Ch^{AGUT}, soulignant une réponse intestinale adaptative, tel observé lors d'une restriction calorique (Nilaweera & Speakman, 2018; Wang et al., 2006). Cependant, nous n'avons noté aucune modification des niveaux plasmatiques du β -hydroxybutyrate, qui est normalement utilisé comme source d'énergie alternative. Mais, en cohérence avec nos observations, il avait déjà été renseigné que la diminution de l'expression et de l'activité de SGLT-1 et de lactase était associée à une atrophie microvillositaire, à une diminution des microvillosités et des niveaux protéiques en villine dans le jéjunum humain (Dyer & Hosie, 1997). Pour compléter, il serait intéressant de déterminer si les modifications des microvillosités induits par la déficience en ChREBP concernent l'ensemble des marqueurs de la bordure de la brosse. Pour ce faire, il faudrait mesurer l'expression d'autres marqueurs tels que les gènes codant les transporteurs des acides aminés (PepT1) (Goodman, 2010) et des lipides (FABPpm, CD36, FATP4) (Goodman, 2010; Smith & Morton, 2010; T. Y. Wang et al., 2013). En effet, nos données montrent que seuls les gènes de la glycolyse (*lpk*, *g6pase*) sont diminués chez les souris où le gène *mlxipl* est invalidé, contrairement au foie où les gènes de la lipogenèse (*fas*, *acc*) sont aussi des cibles prototypiques (Ishii et al., 2004), soulignant une spécificité d'action de ChREBP dans la régulation du métabolisme glucidique dans l'intestin. Ainsi, nous émettons l'hypothèse qu'il est possible d'observer la même réponse spécifique des sucres pour les marqueurs de différenciation des entérocytes.

Dans ce contexte, il est intéressant de souligner que la metformine, un antidiabétique oral utilisé avec succès pour traiter les patients atteints de diabète de type 2, réduit l'activité de ChREBP dans les hépatocytes (Sato et al., 2016), dans les cellules INS-1E (Shaked et al., 2011) et les cellules endothéliales (Li et al., 2015a). Par conséquent, alors que le traitement par la metformine est fréquemment associé à un inconfort abdominal (diarrhée et vomissements) (Sanchez-Rangel & Inzucchi, 2017), l'inhibition parallèle de l'activité de ChREBP intestinale pourrait contribuer à amplifier les effets secondaires digestifs des traitements par la metformine chez les patients diabétiques. En effet, bien que le ciblage de la protéine ChREBP intestinale pourrait exercer des effets antidiabétiques en bloquant l'hydrolyse des sucres alimentaires (lactose, saccharose) et l'absorption des monosaccharides (glucose, fructose), l'inhibition de son activité pourrait parallèlement induire des effets secondaires indésirables suite à une alimentation enrichie en sucre. Comme observé précédemment dans les souris présentant une invalidation constitutive totale ou intestinale de *mlxipl* (Iizuka et al., 2004; Kato et al., 2018; Kim et al., 2017; Oh et al., 2018), nous montrons que les souris Ch^{AGUT} développent une intolérance précoce et tardive au saccharose associée à une malabsorption du fructose, toutes deux caractérisées par l'apparition de diarrhées, une distension cœcale ainsi qu'une accumulation de liquide et de gaz dans l'intestin distal. De même, en cas de surcharge en fructose alimentaire, l'excédent de fructose non absorbé par l'intestin génère une charge osmotique dans l'intestin distal et le colon, à l'origine de troubles digestifs comme observé chez des souris déficientes pour le transporteur GLUT-5 (Barone et al., 2009) ou chez des patients présentant une malabsorption du fructose (Jones et al., 2011; Major et al., 2017). Tandis que l'étude de Kim et al rapporte que les souris invalidées spécifiquement dans l'épithélium intestinale de manière constitutive (IChKO) ont perdu plus de 20% de leur poids corporel dans les 36 heures suivant un régime riche en fructose (Kim et al., 2017), nous n'avons rapporté aucune modification brutale de poids chez les souris Ch^{AGUT} nourries par un régime riche en saccharose (4 et 40 jours) ou suite à une supplémentation de 60% dans l'eau de boisson (3 jours). En effet, il est bien connu que les effets métaboliques du fructose sont plus lipogéniques que ceux du glucose (Hallfrisch, 1990) et qu'ils induisent plus de dommages que ceux du glucose ou du saccharose (Tappy & Lê, 2010). Ainsi, ces différences de résultats peuvent s'expliquer par les différents types de régime utilisées entre nos études. MiSung Kim et al ont étudié spécifiquement l'effet du fructose en utilisant un régime enrichi composé exclusivement de 60% de fructose (TD.89247), tandis que notre régime alimentaire enrichi à 60% de saccharose était composé de la même quantité de fructose et de glucose (SAFE®). De même, nos souris soumises à 60% de fructose dans l'eau de boisson étaient nourries avec un régime

standard, permettant ainsi d'expliquer les effets moins délétères. De plus, il peut y avoir une différence significative du fait de la génétique entre nos deux modèles car nos souris Ch^{AGUT} sont inductibles alors que les leurs, IChKO, sont constitutives. Bien que l'expression intestinale des gènes codant GLUT-5 et GLUT-2 n'est pas altérée chez les patients souffrant d'intolérance au fructose (Wilder-Smith et al., 2014), une évaluation de l'expression de *mlxipl* et de l'activité de ChREBP dans la muqueuse intestinale de ces patients pourrait permettre d'établir si la réponse transcriptionnelle médiée par ChREBP pourrait être l'un des mécanismes sous-jacents à la malabsorption du fructose chez l'Homme, qui demeurent largement inconnus. De plus, la prévalence et la gravité de la malabsorption du fructose étant directement proportionnelles aux niveaux de fructose alimentaire et inversement proportionnelles à l'âge (Gomara et al., 2008; Jones et al., 2011), il serait intéressant d'effectuer des analyses supplémentaires afin de déterminer si l'activité de ChREBP est indispensable au déclenchement de l'expression de *scl2a5* lors de la transition allaitement-sevrage (Davidson et al., 1992; Douard & Ferraris, 2013).

En plus de l'intolérance au saccharose, nous montrons que les souris Ch^{AGUT} développent une intolérance précoce au lactose mais qui n'est plus visible à 40 jours du régime car les souris contrôles développent elle mêmes une intolérance au lactose, due à la faible quantité de lactase présente dans l'intestin à l'âge adulte (Moog et al., 1973). Alors que ceci suggère que la déficience en ChREBP contribue à amplifier la fermentation du lactose alimentaire non digéré dans le côlon par la microflore intestinale (Van de Heijning et al., 2015), nous n'avons pas observé de changement significatif dans l'abondance cœcale du genre *Bifidobacterium*. Pour compléter, il serait nécessaire d'évaluer l'abondance relative des *Lactobacillus* dans la lumière intestinale distale des souris Ch^{AGUT}. Nous avons montré que cette intolérance au lactose était associée à une malabsorption du galactose, ce qui est cohérent avec la diminution de l'expression intestinale de SGLT-1 chez les souris Ch^{AGUT}. En effet, le lactose alimentaire est normalement digéré en glucose et en galactose par la lactase, et les hexoses générés sont ensuite transportés dans les cellules épithéliales intestinales par le transporteur SGLT-1. Il est important de souligner que des défauts génétiques de *slc5a1* sont associés à une malabsorption intestinale du glucose et du galactose chez l'Homme, caractérisée par l'apparition néonatale d'une diarrhée osmotique (Martín et al., 1996b; Turk et al., 1991) et des symptômes similaires ont été observés chez des souris déficientes en *slc5a1* (Gorboulev et al., 2012). Par ailleurs, afin de mieux distinguer l'impact de la déficience intestinale en ChREBP sur la digestion et l'absorption, il serait intéressant de soumettre les souris Ch^{AGUT} à

un régime enrichi en lactose et supplémenté en lactase, afin de discriminer les effets de ChREBP sur la digestion des sucres de ceux de l'absorption, et observer si les conséquences sont moins aggravantes. En effet, l'utilisation de compléments alimentaires enrichis en lactase sont le seul moyen pour restaurer l'expression et l'activité de la lactase ; ils ont montré une efficacité sur les symptômes induits par l'intolérance au lactose chez l'Homme (Montalto et al., 2005; Portincasa et al., 2008).

5. La déficience en ChREBP intestinale pourrait protéger du développement d'une perméabilité intestinale

L'état inflammatoire chronique de bas grade est une des caractéristiques du syndrome métabolique, et il a été suggéré que l'augmentation de la perméabilité intestinale puisse contribuer à cette métaflammation (Winer DA et al., 2017). Au-delà d'origines alimentaires ou microbiennes (dysbiose) dans l'apparition de cette hyperperméabilité intestinale, une étude récente a mis en lumière le rôle de l'hyperglycémie dans la perte d'intégrité des jonctions intercellulaires dans l'épithélium intestinal et l'augmentation du risque d'infections par des entéropathogènes (Thaiss et al., 2018). De plus, il a été démontré que des régimes hyperglycémiques enrichis en glucose et en fructose conduisaient à l'augmentation de la perméabilité intestinale associée à une altération des protéines des jonctions serrées et à une inflammation locale (Do et al., 2018). Mécanistiquement, l'hyperglycémie provoquerait un flux rétrograde du glucose sanguin vers les cellules épithéliales de l'intestin *via* GLUT-2, et entraînerait une reprogrammation transcriptionnelle consécutive à une altération du métabolisme intracellulaire du glucose qui serait à l'origine d'une translocation bactérienne accrue vers la circulation sanguine (Thaiss et al., 2018). Dans ce contexte, nous montrons que les niveaux d'ARNm de *mlxipl* et de *lpk*, un gène cible de ChREBP, sont augmentés dans les cellules épithéliales jéjunales des souris *ob/ob* hyperglycémiques ou traitées avec la streptozotocine, suggérant que l'hyperglycémie puisse stimuler l'activité intestinale de ChREBP. Des expériences complémentaires, notamment chez des souris sauvages rendues diabétiques par un régime riche en lipides, seront nécessaires pour confirmer ces premières observations. Par ailleurs, l'absence intestinale de ChREBP chez la souris suffit, en réponse au glucose, à réduire de manière significative l'expression de *slc2a2* et *gcg*, qui ont tous deux été impliqués dans la régulation de la perméabilité intestinale. Il a en effet été démontré que la délétion spécifique de GLUT-2 dans les cellules épithéliales intestinales restaurait la fonction de barrière et le contenu bactérien chez des souris traitées par streptozotocine, malgré une

hyperglycémie maintenue (Thaiss et al., 2018). En outre, un traitement pharmacologique par le GLP-2 est accompagné d'une diminution de la perméabilité intestinale et de l'inflammation systémique associée à l'obésité, tandis que l'antagoniste du GLP-2 abolit les effets bénéfiques de l'administration de prébiotiques sur la barrière intestinale chez des souris *ob/ob* hyperglycémiques (Cani et al., 2009). Ainsi, l'activité intestinale de ChREBP induite par l'hyperglycémie pourrait augmenter la perméabilité intestinale en régulant le métabolisme du glucose médié par GLUT-2 et la production de peptides dérivés du proglucagon. Nos données montrent que la perméabilité intestinale, évaluée par le FITC-Dextran, est réduite de 40% chez les souris Ch^{ΔGUT} comparativement aux souris contrôles dans des conditions basales. De façon intéressante, on peut noter que la perméabilité jéjunale, mesurée en chambres de Ussing est également diminuée chez des souris présentant une déficience intestinale pour GLUT-2 (Schmitt et al., 2017). Afin de comprendre le rôle de ChREBP dans la régulation potentielle de la perméabilité intestinale en conditions d'hyperglycémie, il serait donc très intéressant d'évaluer si l'inactivation intestinale de ChREBP pourrait, chez des souris soumises à un régime hyperlipidique, protéger d'une hyperperméabilité intestinale et ainsi améliorer l'inflammation systémique.

En résumé, notre étude démontre que l'activité intestinale de ChREBP régule un programme transcriptionnel, essentiel à la digestion efficace des disaccharides alimentaires et à leur absorption transépithéliale sous forme d'hexoses, participant ainsi à la réduction des excursions glycémiques en réponse à des sucres alimentaires. Par ailleurs, nous apportons de nouvelles connaissances sur les mécanismes moléculaires du contrôle de la production de GLP-1 intestinal par ChREBP. Dans le contexte du diabète, nous proposons que l'inhibition intestinale de ChREBP pourrait permettre d'améliorer les excursions glycémiques prandiales. Cependant, l'accumulation luminale dans l'intestin distal de sucres non digérés et non absorbés, consécutive au blocage de ChREBP pourrait contribuer au développement d'une intolérance, comme observé chez certains patients traités par des inhibiteurs des α -glucosidases, des antidiabétiques oraux inhibant la digestion des sucres. Ainsi, l'exposition de souris Ch^{ΔGUT} à un régime alimentaire hyperlipidique induisant un diabète (Winzell & Ahren, 2004) permettra de déterminer si l'inhibition de l'activité intestinale de ChREBP est bénéfique ou délétère à l'équilibre glycémique au cours du diabète. Outre sa fonction incrétine, le GLP-1 exerce un rôle anorexigène. Nos données montrant une diminution de la prise alimentaire lorsque les souris Ch^{ΔGUT} sont nourries en régime standard et en saccharose, il serait intéressant d'évaluer les paramètres métaboliques par l'utilisation de cages métaboliques (sommeil, rythmes quotidiens,

consommation d'oxygène, le rapport d'échange respiratoire RER, dépense énergétique, fluctuations des taux d'oxydation pendant les phases de lumière et nocturne pour les glucides etc...). De plus, les incrétines pouvant réguler l'adipogenèse, nous pourrions également évaluer si la densité adipeuse est affectée chez nos souris.

Références bibliographiques

A

- Abbasi, A.,** Juszczak, D., van Jaarsveld, C. H. M., & Gulliford, M. C. (2017). Body mass index and incident type 1 and type 2 diabetes in children and young adults: A retrospective cohort study. *Journal of the Endocrine Society*, 1(5), 524–537. <https://doi.org/10.1210/js.2017-00044>
- Abdul-Wahed, A.,** Guilmeau, S., & Postic, C. (2017). Sweet Sixteenth for ChREBP: Established Roles and Future Goals. *Cell Metabolism*, 26(2), 324–341. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.07.004>
- Abel, E. D.,** Peroni, O., Kim, J. K., Kim, Y. B., Boss, O., Hadro, E., Minnemann, T., Shulman, G. I., & Kahn, B. B. (2001). Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature*, 409(6821), 729–733. <https://doi.org/10.1038/35055575>
- Abreu, M. T.** (2010). Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nature Reviews Immunology*, 10(2), 131–144. <https://doi.org/10.1038/nri2707>
- Adachi, T.** (1999). Disordered expression of the sucrase–isomaltase complex in the small intestine in Otsuka Long–Evans Tokushima fatty rats, a model of non-insulin-dependent diabetes mellitus with insulin resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1426(1), 126–132. [https://doi.org/10.1016/S0304-4165\(98\)00150-0](https://doi.org/10.1016/S0304-4165(98)00150-0)
- Adachi, Tetsuya, Mori, C.,** Sakurai, K., Shihara, N., Tsuda, Ki., & Yasuda, K. (2003). Morphological Changes and Increased Sucrase and Isomaltase Activity in Small Intestines of Insulin-Deficient and Type 2 Diabetic Rats. *Endocrine Journal*, 50(3), 271–279. <https://doi.org/10.1507/endocrj.50.271>
- Adak, A., & Khan, M. R.** (2019). An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76(3), 473–493. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>
- Adamson, A. W.,** Suchankova, G., Rufo, C., Nakamura, M. T., Teran-Garcia, M., Clarke, S. D., & Gettys, T. W. (2006). Hepatocyte nuclear factor-4 α contributes to carbohydrate-induced transcriptional activation of hepatic fatty acid synthase. *Biochemical Journal*, 399(2), 285–295. <https://doi.org/10.1042/BJ20060659>
- Adelhorst, K.,** Hedegaard, B. B., Knudsen, L. B., & Kirk, O. (1994). Structure-activity studies of glucagon-like peptide-1. *Journal of Biological Chemistry*, 269(9), 6275–6278. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(17\)37366-0](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(17)37366-0)
- Adriaenssens, A. E.,** Biggs, E. K., Darwish, T., Tadross, J., Sukthankar, T., Girish, M., Poley-Wolf, J., Lam, B. Y., Zvetkova, I., Pan, W., Chiarugi, D., Yeo, G. S. H., Blouet, C., Gribble, F. M., & Reimann, F. (2019). Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor-Expressing Cells in the Hypothalamus Regulate Food Intake. *Cell Metabolism*, 30(5), 987–996.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.07.013>
- Affleck, J. A.,** Helliwell, P. A., & Kellett, G. L. (2003). Immunocytochemical Detection of GLUT2 at the Rat Intestinal Brush-border Membrane. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 51(11), 1567–1574. <https://doi.org/10.1177/002215540305101116>
- Aibe, T., Fuji, T.,** Okita, K., & Takemoto, T. (1986). A fundamental study of normal layer structure of the gastrointestinal wall visualized by endoscopic ultrasonography. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 21(S123), 6–15. <https://doi.org/10.3109/00365528609091857>
- Ait-Omar, A.,** Monteiro-Sepulveda, M., Poitou, C., Le Gall, M., Cotillard, A., Gilet, J., Garbin, K., Houllier, A., Château, D., Lacombe, A., Veyrie, N., Hugol, D., Tordjman, J., Magnan, C., Serradas, P., Clément, K., Leturque, A., & Brot-Laroche, E. (2011). GLUT2 accumulation in enterocyte apical and intracellular membranes: A study in morbidly obese human subjects and ob/ob and high fat-fed mice. *Diabetes*, 60(10), 2598–2607. <https://doi.org/10.2337/db10-1740>
- Albenberg, L. G., & Wu, G. D.** (2014). Diet and the Intestinal Microbiome: Associations, Functions, and Implications for Health and Disease. *Gastroenterology*, 146(6), 1564–1572. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.058>
- Amasheh, S.,** Meiri, N., Gitter, A. H., Schöneberg, T., Mankertz, J., Schulzke, J. D., & Fromm, M. (2002). Claudin-2 expression induces cation-selective channels in tight junctions of epithelial cells. *Journal of Cell Science*, 115(24), 4969–4976. <https://doi.org/10.1242/jcs.00165>
- Anderson, J. W., & Tyrrell, J. B.** (1973). Hexokinase Activity of Rat Intestinal Mucosa: Demonstration of Four Isozymes and of Changes in Subcellular Distribution with Fasting and Refeeding.

- Gastroenterology, 65(1), 69–76. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(19\)33149-X](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(19)33149-X)
- Ang, S. Y.,** Hutchinson, D. S., Patil, N., Evans, B. A., Bathgate, R. A. D., Halls, M. L., Hossain, M. A., Summers, R. J., & Kocan, M. (2017). Signal transduction pathways activated by insulin-like peptide 5 at the relaxin family peptide RXFP4 receptor. *British Journal of Pharmacology*, 174(10), 1077–1089. <https://doi.org/10.1111/bph.13522>
- Appleyard, S. M.** (2005). Proopiomelanocortin Neurons in Nucleus Tractus Solitarius Are Activated by Visceral Afferents: Regulation by Cholecystokinin and Opioids. *Journal of Neuroscience*, 25(14), 3578–3585. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4177-04.2005>
- Arden, C.,** Tudhope, S. J., Petrie, J. L., Al-Oanzi, Z. H., Cullen, K. S., Lange, A. J., Towle, H. C., & Agius, L. (2012). Fructose 2, 6-bisphosphate is essential for glucose-regulated gene transcription of glucose-6-phosphatase and other ChREBP target genes in hepatocytes. *Biochemical Journal*, 443(1), 111–123. <https://doi.org/10.1042/BJ20111280>
- Ariyasu, H.,** Takaya, K., Tagami, T., Ogawa, Y., Hosoda, K., Akamizu, T., Suda, M., Koh, T., Natsui, K., Toyooka, S., Shirakami, G., Usui, T., Shimatsu, A., Doi, K., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K., & Nakao, K. (2001). Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(10), 4753–4758. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7885>
- Arora, T.,** Akrami, R., Pais, R., Bergqvist, L., Johansson, B. R., Schwartz, T. W., Reimann, F., Gribble, F. M., & Bäckhed, F. (2018). Microbial regulation of the L cell transcriptome. *Scientific Reports*, 8(1), 1207. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18079-2>
- Arrieta, M. C.,** Stiemsma, L. T., Amenyogbe, N., Brown, E., & Finlay, B. (2014). The intestinal microbiome in early life: Health and disease. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 5, Issue AUG). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00427>
- Asakawa, A.** (2003). Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut*, 52(7), 947–952. <https://doi.org/10.1136/gut.52.7.947>
- Asakawa, Akihiro, Inui, A.,** Kaga, T., Yuzuriha, H., Nagata, T., Ueno, N., Makino, S., Fujimiya, M., Niijima, A., Fujino, M. A., & Kasuga, M. (2001). Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology*, 120(2), 337–345. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.22158>
- Asipu, A.,** Hayward, B. E., O'Reilly, J., & Bonthron, D. T. (2003). Properties of Normal and Mutant Recombinant Human Ketohexokinases and Implications for the Pathogenesis of Essential Fructosuria. *Diabetes*, 52(9), 2426–2432. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.9.2426>
- Attwood, P. V.** (1995). The structure and the mechanism of action of pyruvate carboxylase. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 27(3), 231–249. [https://doi.org/10.1016/1357-2725\(94\)00087-R](https://doi.org/10.1016/1357-2725(94)00087-R)
- Au, A.,** Gupta, A., Schembri, P., & Cheeseman, C. I. (2002). Rapid insertion of GLUT2 into the rat jejunal brush-border membrane promoted by glucagon-like peptide 2. *Biochemical Journal*, 367(1), 247–254. <https://doi.org/10.1042/BJ20020393>

B

- Baba, R.,** Yamami, M., Sakuma, Y., Fujita, M., & Fujimoto, S. (2005). Relationship between glucose transporter and changes in the absorptive system in small intestinal absorptive cells during the weaning process. *Medical Molecular Morphology*, 38(1), 47–53. <https://doi.org/10.1007/s00795-004-0275-y>
- Bäckhed, F.** (2012). Host responses to the human microbiome. *Nutrition Reviews*, 70(SUPPL. 1), S14–S17. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00496.x>
- Backhed, F.,** Ding, H., Wang, T., Hooper, L. V., Koh, G. Y., Nagy, A., Semenkovich, C. F., & Gordon, J. I. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(44), 15718–15723. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
- Bäckhed, F.,** Manchester, J. K., Semenkovich, C. F., & Gordon, J. I. (2007). Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proceedings of the National Academy of*

- Sciences of the United States of America, 104(3), 979–984. <https://doi.org/10.1073/pnas.0605374104>
- Baggio, L. L., & Drucker, D. J.** (2007). Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, 132(6), 2131–2157. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.054>
- Baggio, L. L., & Drucker, D. J.** (2020). Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. *Molecular Metabolism*, 101090. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101090>
- Bak, M. J., Wewer Albrechtsen, N. J., Pedersen, J., Knop, F. K., Vilsbøll, T., Jørgensen, N. B., Hartmann, B., Deacon, C. F., Dragsted, L. O., & Holst, J. J.** (2014). Specificity and sensitivity of commercially available assays for glucagon-like peptide-1 (GLP-1): implications for GLP-1 measurements in clinical studies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 16(11), 1155–1164. <https://doi.org/10.1111/dom.12352>
- Baker, A. M., Cereser, B., Melton, S., Fletcher, A. G., Rodriguez-Justo, M., Tadrous, P. J., Humphries, A., Elia, G., McDonald, S. A. C., Wright, N. A., Simons, B. D., Jansen, M., & Graham, T. A.** (2014). Quantification of crypt and stem cell evolution in the normal and neoplastic human colon. *Cell Reports*, 8(4), 940–947. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.07.019>
- Balakrishnan, S., Sadasivam, M., Kannan, A., Panneerselvam, A., & Prahalathan, C.** (2014). Glucose modulates Pax6 expression through the JNK/p38 MAP kinase pathway in pancreatic beta-cells. *Life Sciences*, 109(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.06.009>
- Balen, D., Ljubojević, M., Breljak, D., Brzica, H., Žlender, V., Koepsell, H., & Sabolić, I.** (2008). Revised immunolocalization of the Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 in rat organs with an improved antibody. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 295(2). <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00180.2008>
- Ban, N., Yamada, Y., Someya, Y., Miyawaki, K., Ihara, Y., Hosokawa, M., Toyokuni, S., Tsuda, K., & Seino, Y.** (2002). Hepatocyte Nuclear Factor-1 Recruits the Transcriptional Co-Activator p300 on the GLUT2 Gene Promoter. *Diabetes*, 51(5), 1409–1418. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.5.1409>
- Banerjee, A., McKinley, E. T., von Moltke, J., Coffey, R. J., & Lau, K. S.** (2018). Interpreting heterogeneity in intestinal tuft cell structure and function. *Journal of Clinical Investigation*, 128(5), 1711–1719. <https://doi.org/10.1172/JCI120330>
- Banks, W. A., Tschöp, M., Robinson, S. M., & Heiman, M. L.** (2002). Extent and Direction of Ghrelin Transport Across the Blood-Brain Barrier Is Determined by Its Unique Primary Structure. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 302(2), 822–827. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.034827>
- Bansal, P., & Wang, Q.** (2008). Insulin as a physiological modulator of glucagon secretion. In *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* (Vol. 295, Issue 4, pp. E751–E761). <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90295.2008>
- Bansil, R., & Turner, B. S.** (2006). Mucin structure, aggregation, physiological functions and biomedical applications. *Current Opinion in Colloid and Interface Science*, 11(2–3), 164–170. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2005.11.001>
- Barker, N., van de Wetering, M., & Clevers, H.** (2008). The intestinal stem cell. *Genes & Development*, 22(14), 1856–1864. <https://doi.org/10.1101/gad.1674008>
- Barker, Nick, Van Es, J. H., Kuipers, J., Kujala, P., Van Den Born, M., Cozijnsen, M., Haegebarth, A., Korving, J., Begthel, H., Peters, P. J., & Clevers, H.** (2007). Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature*, 449(7165), 1003–1007. <https://doi.org/10.1038/nature06196>
- Barone, S., Fussell, S. L., Singh, A. K., Lucas, F., Xu, J., Kim, C., Wu, X., Yu, Y., Amlal, H., Seidler, U., Zuo, J., & Soleimani, M.** (2009). Slc2a5 (Glut5) Is Essential for the Absorption of Fructose in the Intestine and Generation of Fructose-induced Hypertension. *Journal of Biological Chemistry*, 284(8), 5056–5066. <https://doi.org/10.1074/jbc.M808128200>
- Bastón, J. I., Cid, F. D., Cavedes-Vidal, E., & Chediack, J. G.** (2019). Daily expression of sodium-dependent glucose cotransporter-1 protein in jejunum during rat ontogeny. *Animal Nutrition*, 5(3), 290–296. <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2019.04.001>
- Batterham, R. L., Cowley, M. A., Small, C. J., Herzog, H., Cohen, M. A., Dakin, C. L., Wren, A. M., Brynes, A. E., Low, M. J., Ghatei, M. A., Cone, R. D., & Bloom, S. R.** (2002). Gut hormone PYY₃₋₃₆ physiologically inhibits food intake. *Nature*, 418(6898), 650–654.

- <https://doi.org/10.1038/nature00887>
- Beagley, J.,** Guariguata, L., Weil, C., & Motala, A. A. (2014). Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103(2), 150–160. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.001>
- Beglinger, C.,** & Degen, L. (2004). Fat in the intestine as a regulator of appetite - Role of CCK. *Physiology and Behavior*, 83(4), 617–621. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.07.031>
- Bell, G. I.** (1986). The glucagon superfamily: Precursor structure and gene organization. *Peptides*, 7, 27–36. [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(86\)90160-9](https://doi.org/10.1016/0196-9781(86)90160-9)
- Bell, M. R.** (2018). Comparing Postnatal Development of Gonadal Hormones and Associated Social Behaviors in Rats, Mice, and Humans. *Endocrinology*, 159(7), 2596–2613. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00220>
- Bellissimo, N.,** & Anderson, G. H. (2003). Cholecystokinin-A Receptors Are Involved in Food Intake Suppression in Rats after Intake of all Fats and Carbohydrates Tested. *The Journal of Nutrition*, 133(7), 2319–2325. <https://doi.org/10.1093/jn/133.7.2319>
- Bellono, N. W.,** Bayrer, J. R., Leitch, D. B., Castro, J., Zhang, C., O'Donnell, T. A., Brierley, S. M., Ingraham, H. A., & Julius, D. (2017). Enterochromaffin Cells Are Gut Chemosensors that Couple to Sensory Neural Pathways. *Cell*, 170(1), 185–198.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.034>
- Belmont, J. W.,** Reid, B., Taylor, W., Baker, S. S., Moore, W. H., Morriss, M. C., Podrebarac, S. M., Glass, N., & Schwartz, I. D. (2002). Congenital sucrase-isomaltase deficiency thrive , hypercalcemia ,and nephrocalcinosis. 7, 1–7. <https://europepmc.org/article/PMC/111192>
- Benhamed, F.,** Denechaud, P. D., Lemoine, M., Robichon, C., Moldes, M., Bertrand-Michel, J., Ratziau, V., Serfaty, L., Housset, C., Capeau, J., Girard, J., Guillou, H., & Postic, C. (2012). The lipogenic transcription factor ChREBP dissociates hepatic steatosis from insulin resistance in mice and humans. *Journal of Clinical Investigation*, 122(6), 2176–2194. <https://doi.org/10.1172/JCI41636>
- Berg, J.,** Tymoczko, J., & Stryer, L. (2002). *Biochemistry*, 5th edition. In W. H. Freeman and Company (Ed.), *Biochemistry*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22593/>
- Beyak, M. J.,** Bulmer, D. C. E., Jiang, W., Keating, C., Rong, W., & Grundy, D. (2006). Extrinsic Sensory Afferent Nerves Innervating the Gastrointestinal Tract. In *Physiology of the Gastrointestinal Tract* (pp. 685–725). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-012088394-3/50028-3>
- Bezençon, C.,** Fürholz, A., Raymond, F., Mansourian, R., Métairon, S., Le Coutre, J., & Damak, S. (2008). Murine intestinal cells expressing Trpm5 are mostly brush cells and express markers of neuronal and inflammatory cells. *Journal of Comparative Neurology*, 509(5), 514–525. <https://doi.org/10.1002/cne.21768>
- Bi, S.,** & Moran, T. H. (2002). Actions of CCK in the controls of food intake and body weight: Lessons from the CCK-A receptor deficient OLETF rat. *Neuropeptides*, 36(2–3), 171–181. <https://doi.org/10.1054/npep.2002.0895>
- Billin, A. N.,** Eilers, A. L., Coulter, K. L., Logan, J. S., & Ayer, D. E. (2000). MondoA, a Novel Basic Helix-Loop-Helix–Leucine Zipper Transcriptional Activator That Constitutes a Positive Branch of a Max-Like Network. *Molecular and Cellular Biology*, 20(23), 8845–8854. <https://doi.org/10.1128/mcb.20.23.8845-8854.2000>
- Billing, L. J.,** Smith, C. A., Larraufie, P., Goldspink, D. A., Galvin, S., Kay, R. G., Howe, J. D., Walker, R., Pruna, M., Glass, L., Pais, R., Gribble, F. M., & Reimann, F. (2018). Co-storage and release of insulin-like peptide-5, glucagon-like peptide-1 and peptide YY from murine and human colonic enteroendocrine cells. *Molecular Metabolism*, 16, 65–75. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.07.011>
- Birkenfeld, A. L.,** & Shulman, G. I. (2014). Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 Diabetes. *Hepatology*, 59(2), 713–723. <https://doi.org/10.1002/hep.26672>
- Bjorkman, O.,** Crump, M., & Phillips, R. W. (1984). Intestinal Metabolism of Orally Administered Glucose and Fructose in Yucatan Miniature Swine. *The Journal of Nutrition*, 114(8), 1413–1420. <https://doi.org/10.1093/jn/114.8.1413>
- Blaak, E. E.,** Canfora, E. E., Theis, S., Frost, G., Groen, A. K., Mithieux, G., Nauta, A., Scott, K., Stahl, B., van Harselaar, J., van Tol, R., Vaughan, E. E., & Verbeke, K. (2020). Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Beneficial Microbes*, 11(5), 411–455. <https://doi.org/10.3920/BM2020.0057>

- Blachier, F.**, de Sá Resende, A., da Silva Fogaça Leite, G., Vasques da Costa, A., & Lancha Junior, A. H. (2018). Colon epithelial cells luminal environment and physiopathological consequences: impact of nutrition and exercise. *Nutrire*, 43(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s41110-018-0061-6>
- Blevins, J. E.**, Morton, G. J., Williams, D. L., Caldwell, D. W., Bastian, L. S., Wisse, B. E., Schwartz, M. W., & Baskin, D. G. (2009). Forebrain melanocortin signaling enhances the hindbrain satiety response to CCK-8. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 296(3), R476–R484. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.90544.2008>
- Bloom, S.**, Mortimer, C., Thorner, M., Besser, G., Hall, R., Gomez-Pan, A., Roy, V., Russell, R. C., Coy, D., Kastin, A., & Schally, A. (1974). Inhibition of gastrin and gastric-acid secretion by growth-hormone release-inhibiting hormone. *The Lancet*, 304(7889), 1106–1109. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)90869-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)90869-1)
- Bloom, S. R.**, Ralphs, D. N., Besser, G. M., Hall, R., Coy, D. H., Kastin, A. J., & Schally, A. V. (1975). Proceedings: Effect of somatostatin on motilin levels and gastric emptying. *Gut*, 16(10), 834. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1205307>
- Boegh, M.**, & Nielsen, H. M. (2015). Mucus as a Barrier to Drug Delivery - Understanding and Mimicking the Barrier Properties. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 116(3), 179–186. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12342>
- Bohórquez, D. V.**, Samsa, L. A., Roholt, A., Medicetty, S., Chandra, R., & Liddle, R. A. (2014). An enteroendocrine cell - Enteric glia connection revealed by 3D electron microscopy. *PLoS ONE*, 9(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089881>
- Bohórquez, D. V.**, Shahid, R. A., Erdmann, A., Kreger, A. M., Wang, Y., Calakos, N., Wang, F., & Liddle, R. A. (2015). Neuroepithelial circuit formed by innervation of sensory enteroendocrine cells. *Journal of Clinical Investigation*, 125(2), 782–786. <https://doi.org/10.1172/JCI78361>
- Bolla, A. M.**, Caretto, A., Laurenzi, A., Scavini, M., & Piemonti, L. (2019). Low-carb and ketogenic diets in type 1 and type 2 diabetes. *Nutrients*, 11(5), 1–14. <https://doi.org/10.3390/nu11050962>
- Bollag, R. J.**, Zhong, Q., Phillips, P., Min, L., Zhong, L., Cameron, R., Mulloy, A. L., Rasmussen, H., Qin, F., Ding, K. H., & Isales, C. M. (2000). Osteoblast-Derived Cells Express Functional Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide Receptors 1. *Endocrinology*, 141(3), 1228–1235. <https://doi.org/10.1210/endo.141.3.7366>
- Bollen, M.**, Keppens, S., & Stalmans, W. (1998). Specific features of glycogen metabolism in the liver. *Biochemical Journal*, 336(1), 19–31. <https://doi.org/10.1042/bj3360019>
- Bonnefond, A.**, & Froguel, P. (2015). Rare and common genetic events in type 2 diabetes: What should biologists know? *Cell Metabolism*, 21(3), 357–368. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.12.020>
- Boudry, G.**, Cheeseman, C. I., & Perdue, M. H. (2007). Psychological stress impairs Na⁺-dependent glucose absorption and increases GLUT2 expression in the rat jejunal brush-border membrane. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 292(2), 862–867. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00655.2006>
- Brandt, S. J.**, Müller, T. D., DiMarchi, R. D., Tschöp, M. H., & Stemmer, K. (2018). Peptide-based multi-agonists: a new paradigm in metabolic pharmacology. *Journal of Internal Medicine*, 284(6), 581–602. <https://doi.org/10.1111/joim.12837>
- Breer, H.**, Eberle, J., Frick, C., Haid, D., & Widmayer, P. (2012). Gastrointestinal chemosensation: Chemosensory cells in the alimentary tract. *Histochemistry and Cell Biology*, 138(1), 13–24. <https://doi.org/10.1007/s00418-012-0954-z>
- Brennan, I. M.**, Luscombe-Marsh, N. D., Seimon, R. V., Otto, B., Horowitz, M., Wishart, J. M., & Feinle-Bisset, C. (2012). Effects of fat, protein, and carbohydrate and protein load on appetite, plasma cholecystokinin, peptide YY, and ghrelin, and energy intake in lean and obese men. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 303(1), G129–G140. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00478.2011>
- Breuer, R. I.**, Moses, H., Hagen, T. C., & Zuckerman, L. (1972). Gastric Operations and Glucose Homeostasis. *Gastroenterology*, 62(6), 1109–1119. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(72\)80078-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(72)80078-7)
- Bricambert, J.**, Alves-Guerra, M. C., Esteves, P., Prip-Buus, C., Bertrand-Michel, J., Guillou, H., Chang, C. J., Vander Wal, M. N., Canonne-Hergaux, F., Mathurin, P., Raverdy, V., Pattou, F., Girard, J., Postic, C., & Dentin, R. (2018). The histone demethylase Phf2 acts as a molecular checkpoint to prevent NAFLD progression during obesity. *Nature Communications*, 9(1).

- <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04361-y>
- Bricambert, J.**, Miranda, J., Benhamed, F., Girard, J., Postic, C., & Dentin, R. (2010). Salt-inducible kinase 2 links transcriptional coactivator p300 phosphorylation to the prevention of ChREBP-dependent hepatic steatosis in mice. *Journal of Clinical Investigation*, 120(12), 4316–4331. <https://doi.org/10.1172/JCI41624>
- Brighton, C. A.**, Rievaj, J., Kuhre, R. E., Glass, L. L., Schoonjans, K., Holst, J. J., Gribble, F. M., & Reimann, F. (2015). Bile Acids Trigger GLP-1 Release Predominantly by Accessing Basolaterally Located G Protein–Coupled Bile Acid Receptors. *Endocrinology*, 156(11), 3961–3970. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1321>
- Brown, P. M.**, Gundogdu, S., Wilson, N., & Sonksen, P. H. (1978). Regulation of glucose production in vivo. *Biochemical Society Transactions*, 6(6), 1134–1138. <https://doi.org/10.1042/bst0061134>
- Brubaker, P. L.**, Izzo, A., Hill, M., & Drucker, D. J. (1997). Intestinal function in mice with small bowel growth induced by glucagon-like peptide-2. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 272(6), E1050–E1058. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1997.272.6.E1050>
- Brubaker, Patricia L.** (2018). Glucagon-like Peptide-2 and the Regulation of Intestinal Growth and Function. In *Comprehensive Physiology* (pp. 1185–1210). John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170055>
- Brunner, J.**, Hauser, H., Braun, H., Wilson, K. J., Wacker, H., O’Neill, B., & Semenza, G. (1979). The mode of association of the enzyme complex sucrase isomaltase with the intestinal brush border membrane. *Journal of Biological Chemistry*, 254(6), 1821–1828. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)37729-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)37729-3)
- Brunton, S. A.**, & Wysham, C. H. (2020). GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: role and clinical experience to date. *Postgraduate Medicine*, 132(sup2), 3–14. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1798099>
- Buchan, A. M. J.**, Polak, J. M., Solcia, E., Capella, C., Hudson, D., & Pearse, A. G. (1978). Electron immunohistochemical evidence for the human intestinal I cell as the source of CCK. *Gut*, 19(5), 403–407. <https://doi.org/10.1136/gut.19.5.403>
- Buffa, R.**, Polak, J. M., Pearse, A. G. E., Solcia, E., Grimelius, L., & Capella, C. (1975). Identification of the intestinal cell storing gastric inhibitory peptide. *Histochemistry*, 43(3), 249–255. <https://doi.org/10.1007/BF00499706>
- Burant, C. F.**, & Saxena, M. (1994). Rapid reversible substrate regulation of fructose transporter expression in rat small intestine and kidney. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 267(1), G71–G79. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1994.267.1.G71>
- Burke, S. J.**, Collier, J. J., & Scott, D. K. (2009). cAMP opposes the glucose-mediated induction of the L-PK gene by preventing the recruitment of a complex containing ChREBP, HNF4 α , and CBP. *The FASEB Journal*, 23(9), 2855–2865. <https://doi.org/10.1096/fj.08-126631>
- Buteau, J.**, Roduit, R., Susini, S., & Prentki, M. (1999). Glucagon-like peptide-1 promotes DNA synthesis, activates phosphatidylinositol 3-kinase and increases transcription factor pancreatic and duodenal homeobox gene 1 (PDX-1) DNA binding activity in beta (INS-1)- cells. *Diabetologia*, 42(7), 856–864. <https://doi.org/10.1007/s001250051238>
- Buts, J.-P.**, Durantou, B., De Keyser, N., Sokal, E. M., Maernhout, A.-S., Raul, F., & Marandi, S. (1998). Premature Stimulation of Rat Sucrase-Isomaltase (SI) by Exogenous Insulin and the Analog B-Asp10 Is Regulated by a Receptor-Mediated Signal Triggering SI Gene Transcription. *Pediatric Research*, 43(5), 585–591. <https://doi.org/10.1203/00006450-199805000-00005>
- Buyse, M.**, Ovesjö, M.-L., Goïot, H., Guilmeau, S., Péranzi, G., Moizo, L., Walker, F., Lewin, M. J. M., Meister, B., & Bado, A. (2001). Expression and regulation of leptin receptor proteins in afferent and efferent neurons of the vagus nerve. *European Journal of Neuroscience*, 14(1), 64–72. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01628.x>
- Byndloss, M. X.**, Olsan, E. E., Rivera-Chávez, F., Tiffany, C. R., Cevallos, S. A., Lokken, K. L., Torres, T. P., Byndloss, A. J., Faber, F., Gao, Y., Litvak, Y., Lopez, C. A., Xu, G., Napoli, E., Giulivi, C., Tsohis, R. M., Revzin, A., Lebrilla, C. B., & Bäumlner, A. J. (2017). Microbiota-activated PPAR- γ signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. *Science*, 357(6351), 570–575. <https://doi.org/10.1126/science.aam9949>

C

- Cairo, S., Merla, G., Urbinati, F., Ballabio, A., & Reymond, A.** (2001). WBSR14, a gene mapping to the Williams-Beuren syndrome deleted region, is a new member of the Mlx transcription factor network. *Human Molecular Genetics*, 10(6), 617–627. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.6.617>
- Calanna, S., Christensen, M., Holst, J. J., Laferrere, B., Gluud, L. L., Vilsboll, T., & Knop, F. K.** (2013). Secretion of Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide in Patients With Type 2 Diabetes: Systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care*, 36(10), 3346–3352. <https://doi.org/10.2337/dc13-0465>
- Calvo, S. S. C., & Egan, J. M.** (2015). The endocrinology of taste receptors. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 11, Issue 4, pp. 213–227). <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.7>
- Campbell, J. E., & Drucker, D. J.** (2013). Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Incretin Hormone Action. *Cell Metabolism*, 17(6), 819–837. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.008>
- Campos, R. V, Lee, Y. C., & Drucker, D. J.** (1994). Divergent tissue-specific and developmental expression of receptors for glucagon and glucagon-like peptide-1 in the mouse. *Endocrinology*, 134(5), 2156–2164. <https://doi.org/10.1210/endo.134.5.8156917>
- Cani, P. D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A. M., Delzenne, N. M., & Burcelin, R.** (2008). Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice. *Diabetes*, 57(6), 1470–1481. <https://doi.org/10.2337/db07-1403>
- Cani, P. D., Knauf, C., Iglesias, M. A., Drucker, D. J., Delzenne, N. M., & Burcelin, R.** (2006). Improvement of Glucose Tolerance and Hepatic Insulin Sensitivity by Oligofructose Requires a Functional Glucagon-Like Peptide 1 Receptor. *Diabetes*, 55(5), 1484–1490. <https://doi.org/10.2337/db05-1360>
- Cani, P. D., Possemiers, S., Van de Wiele, T., Guiot, Y., Everard, A., Rottier, O., Geurts, L., Naslain, D., Neyrinck, A., Lambert, D. M., Muccioli, G. G., & Delzenne, N. M.** (2009). Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*, 58(8), 1091–1103. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.165886>
- Cani, Patrice D., Dewever, C., & Delzenne, N. M.** (2004). Inulin-type fructans modulate gastrointestinal peptides involved in appetite regulation (glucagon-like peptide-1 and ghrelin) in rats. *British Journal of Nutrition*, 92(3), 521–526. <https://doi.org/10.1079/BJN20041225>
- Cani, Patrice D., Holst, J. J., Drucker, D. J., Delzenne, N. M., Thorens, B., Burcelin, R., & Knauf, C.** (2007). GLUT2 and the incretin receptors are involved in glucose-induced incretin secretion. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 276(1–2), 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2007.06.003>
- Cani, Patrice D., Hoste, S., Guiot, Y., & Delzenne, N. M.** (2007). Dietary non-digestible carbohydrates promote L-cell differentiation in the proximal colon of rats. *British Journal of Nutrition*, 98(1), 32–37. <https://doi.org/10.1017/S0007114507691648>
- Cani, Patrice D., Neyrinck, A. M., Maton, N., & Delzenne, N. M.** (2005). Oligofructose Promotes Satiety in Rats Fed a High-Fat Diet: Involvement of Glucagon-Like Peptide-1. *Obesity Research*, 13(6), 1000–1007. <https://doi.org/10.1038/oby.2005.117>
- Cani, Patrice D., Osto, M., Geurts, L., & Everard, A.** (2012). Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes*, 3(4), 279–288. <https://doi.org/10.4161/gmic.19625>
- Cani, Patrice D., Lecourt, E., Dewulf, E. M., Sohet, F. M., Pachikian, B. D., Naslain, D., De Backer, F., Neyrinck, A. M., & Delzenne, N. M.** (2009). Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(5), 1236–1243. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28095>
- Cantarel, B. L., Lombard, V., & Henrissat, B.** (2012). Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome. *PLoS ONE*, 7(6), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028742>
- Cargnin-Carvalho, A., de Mello, A. H., Bressan, J. B., Backes, K. M., Uberti, M. F., Fogaça, J. B., da Rosa Turatti, C., Cavalheiro, E. K. F. F., Vilela, T. C., & Rezin, G. T.** (2020). Can fructose

- influence the development of obesity mediated through hypothalamic alterations? In *Journal of Neuroscience Research* (Vol. 98, Issue 8, pp. 1662–1668). <https://doi.org/10.1002/jnr.24628>
- Carnethon, M. R.**, Biggs, M. L., Barzilay, J. I., Smith, N. L., Vaccarino, V., Bertoni, A. G., Arnold, A., & Siscovick, D. (2007). Longitudinal association between depressive symptoms and incident type 2 diabetes mellitus in older adults: The cardiovascular health study. *Archives of Internal Medicine*, 167(8), 802–807. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.8.802>
- Caron, S.**, Huaman Samanez, C., Dehondt, H., Ploton, M., Briand, O., Lien, F., Dorchies, E., Dumont, J., Postic, C., Cariou, B., Lefebvre, P., & Staels, B. (2013). Farnesoid X Receptor Inhibits the Transcriptional Activity of Carbohydrate Response Element Binding Protein in Human Hepatocytes. *Molecular and Cellular Biology*, 33(11), 2202–2211. <https://doi.org/10.1128/mcb.01004-12>
- Carrel, G.**, Egli, L., Tran, C., Schneider, P., Giusti, V., D'Alessio, D., & Tappy, L. (2011). Contributions of fat and protein to the incretin effect of a mixed meal. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 94(4), 997–1003. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.017574>
- Caspary, W. F.**, Rhein, A. M., & Creutzfeldt, W. (1972). Increase of intestinal brush border hydrolases in mucosa of streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*, 8(6), 412–414. <https://doi.org/10.1007/BF01212169>
- Casteleyn, C.**, Van den Broeck, W., Gebert, A., Tambuyzer, B. R., Van Cruchten, S., & Van Ginneken, C. (2013). M cell specific markers in man and domestic animals: Valuable tools in vaccine development. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 36(4), 353–364. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2013.03.002>
- Cawthon, C. R.**, & de La Serre, C. B. (2021). The critical role of CCK in the regulation of food intake and diet-induced obesity. *Peptides*, 138, 170492. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170492>
- Cerqueira, F. M.**, Photenhauer, A. L., Pollet, R. M., Brown, H. A., & Koropatkin, N. M. (2020). Starch Digestion by Gut Bacteria: Crowdsourcing for Carbs. *Trends in Microbiology*, 28(2), 95–108. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.09.004>
- Cha, J. Y.**, Kim, H. Il, Kim, K. S., Hur, M. W., & Ahn, Y. H. (2000). Identification of transacting factors responsible for the tissue-specific expression of human glucose transporter type 2 isoform gene: Cooperative role of hepatocyte nuclear factors 1 α and 3 β . *Journal of Biological Chemistry*, 275(24), 18358–18365. <https://doi.org/10.1074/jbc.M909536199>
- Cha, J. Y.**, & Repa, J. J. (2007). The Liver X Receptor (LXR) and hepatic lipogenesis: The carbohydrate-response element-binding protein is a target gene of LXR. *Journal of Biological Chemistry*, 282(1), 743–751. <https://doi.org/10.1074/jbc.M605023200>
- Chambers, A. P.**, Sorrell, J. E., Haller, A., Roelofs, K., Hutch, C. R., Kim, K.-S., Gutierrez-Aguilar, R., Li, B., Drucker, D. J., D'Alessio, D. A., Seeley, R. J., & Sandoval, D. A. (2017). The Role of Pancreatic Preproglucagon in Glucose Homeostasis in Mice. *Cell Metabolism*, 25(4), 927-934.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.02.008>
- Chambers, K. T.**, Chen, Z., Lai, L., Leone, T. C., Towle, H. C., Kralli, A., Crawford, P. A., & Finck, B. N. (2013). PGC-1 β and ChREBP partner to cooperatively regulate hepatic lipogenesis in a glucose concentration-dependent manner. *Molecular Metabolism*, 2(3), 194–204. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2013.05.001>
- Chan, W.**, **Smith, B.**, Stegall, M., & Borrows, R. (2019). Obesity and Metabolic Syndrome in Kidney Transplantation. *Transplantation*, 103(1), 191–201. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002424>
- Chandra, R.**, & Liddle, R. A. (2009). Neural and hormonal regulation of pancreatic secretion. *Current Opinion in Gastroenterology*, 25(5), 441–446. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32832e9c41>
- Chandrakesan, P.**, Yao, J., Qu, D., May, R., Weygant, N., Ge, Y., Ali, N., Sureban, S. M., Gude, M., Vega, K., Bannerman-Menson, E., Xia, L., Bronze, M., An, G., & Houchen, C. W. (2017). Dcl1, a tumor stem cell marker, regulates pro-survival signaling and self-renewal of intestinal tumor cells. *Molecular Cancer*, 16(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0594-y>
- Chandrashekar, J.**, Hoon, M. A., Ryba, N. J. P., & Zuker, C. S. (2006). The receptors and cells for mammalian taste. *Nature*, 444(7117), 288–294. <https://doi.org/10.1038/nature05401>
- Chau, G. C.**, Im, D. U., Kang, T. M., Bae, J. M., Kim, W., Pyo, S., Moon, E.-Y., & Um, S. H. (2017). mTOR controls ChREBP transcriptional activity and pancreatic β cell survival under diabetic stress. *Journal of Cell Biology*, 216(7), 2091–2105. <https://doi.org/10.1083/jcb.201701085>

- Chaudhry, R. M.**, Scow, J. S., Madhavan, S., Duenes, J. A., & Sarr, M. G. (2012). Acute Enterocyte Adaptation to Luminal Glucose: A Posttranslational Mechanism for Rapid Apical Recruitment of the Transporter GLUT2. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 16(2), 312–319. <https://doi.org/10.1007/s11605-011-1752-y>
- Chaudhry, R.**, & Varacallo, M. (2018). Biochemistry, Glycolysis. In StatPearls.
- Cheeseman, C.** (2008). GLUT7: A new intestinal facilitated hexose transporter. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 295(2), 238–241. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90394.2008>
- Cheeseman, C. I.** (1997). Upregulation of SGLT-1 transport activity in rat jejunum induced by GLP-2 infusion in vivo. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 273(6 42-6), 1965–1971. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1997.273.6.r1965>
- Chelikani, P. K.**, Haver, A. C., & Reidelberger, R. D. (2005). Intravenous infusion of glucagon-like peptide-1 potently inhibits food intake, sham feeding, and gastric emptying in rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 288(6), R1695–R1706. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00870.2004>
- Chen, G. Y.**, Liu, M., Wang, F., Bertin, J., & Núñez, G. (2011). A Functional Role for Nlrp6 in Intestinal Inflammation and Tumorigenesis. *The Journal of Immunology*, 186(12), 7187–7194. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100412>
- Chen, H. Y.**, Trumbauer, M. E., Chen, A. S., Weingarh, D. T., Adams, J. R., Frazier, E. G., Shen, Z., Marsh, D. J., Feighner, S. D., Guan, X.-M., Ye, Z., Nargund, R. P., Smith, R. G., Van der Ploeg, L. H. T., Howard, A. D., MacNeil, D. J., & Qian, S. (2004). Orexigenic Action of Peripheral Ghrelin Is Mediated by Neuropeptide Y and Agouti-Related Protein. *Endocrinology*, 145(6), 2607–2612. <https://doi.org/10.1210/en.2003-1596>
- Chen, J.**, Hui, S. T., Couto, F. M., Mungrue, I. N., Davis, D. B., Attie, A. D., Lusis, A. J., Davis, R. A., & Shalev, A. (2008). Thioredoxin-interacting protein deficiency induces Akt/Bcl-xL signaling and pancreatic beta-cell mass and protects against diabetes. *The FASEB Journal*, 22(10), 3581–3594. <https://doi.org/10.1096/fj.08-111690>
- Chen, X.**, Eslamfam, S., Fang, L., Qiao, S., & Ma, X. (2017). Maintenance of Gastrointestinal Glucose Homeostasis by the Gut-Brain Axis. *Current Protein & Peptide Science*, 18(6), 541–547. <https://doi.org/10.2174/1389203717666160627083604>
- Cheng, H.**, & Leblond, C. P. (1974). Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine V. Unitarian theory of the origin of the four epithelial cell types. *American Journal of Anatomy*, 141(4), 537–561. <https://doi.org/10.1002/aja.1001410407>
- Cheng, J.**, Palva, A. M., de Vos, W. M., & Satokari, R. (2011). Contribution of the Intestinal Microbiota to Human Health: From Birth to 100 Years of Age. In *Assessment & Evaluation in Higher Education* (Vol. 37, Issue October, pp. 323–346). https://doi.org/10.1007/82_2011_189
- Cherniske, E. M.**, Carpenter, T. O., Klaiman, C., Young, E., Bregman, J., Insogna, K., Schultz, R. T., & Pober, B. R. (2004). Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 131(3), 255–264. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30400>
- Chiasson, J.-L.**, Josse, R. G., Gomis, R., Hanefeld, M., Karasik, A., & Laakso, M. (2002). Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *The Lancet*, 359(9323), 2072–2077. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08905-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08905-5)
- Chimerel, C.**, Emery, E., Summers, D. K., Keyser, U., Gribble, F. M., & Reimann, F. (2014). Bacterial Metabolite Indole Modulates Incretin Secretion from Intestinal Enteroendocrine L Cells. *Cell Reports*, 9(4), 1202–1208. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.10.032>
- Christ, B.**, Nath, A., Bastian, H., & Jungermann, K. (1988). Regulation of the expression of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene in cultured rat hepatocytes by glucagon and insulin. *European Journal of Biochemistry*, 178(2), 373–379. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1988.tb14460.x>
- Christl, S. U.**, Murgatroyd, P. R., Gibson, G. R., & Cummings, J. H. (1992). Production, metabolism, and excretion of hydrogen in the large intestine. *Gastroenterology*, 102(4 PART 1), 1269–1277. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)70022-4](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)70022-4)
- Clerc, P.**, Coll Constans, M. G., Lulka, H., Broussaud, S., Guigné, C., Leung-Theung-Long, S., Perrin, C., Knauf, C., Carpené, C., Pénicaud, L., Seva, C., Burcelin, R., Valet, P., Fourmy, D., & Dufresne, M. (2007). Involvement of Cholecystokinin 2 Receptor in Food Intake Regulation: Hyperphagia

- and Increased Fat Deposition in Cholecystokinin 2 Receptor-Deficient Mice. *Endocrinology*, 148(3), 1039–1049. <https://doi.org/10.1210/en.2006-1064>
- Clore, J. N.**, Stillman, J., & Sugerman, H. (2000). Glucose-6-phosphatase flux in vitro is increased in type 2 diabetes. *Diabetes*, 49(6), 969–974. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.6.969>
- Cohen, M. A.**, Ellis, S. M., Le Roux, C. W., Batterham, R. L., Park, A., Patterson, M., Frost, G. S., Ghatei, M. A., & Bloom, S. R. (2003). Oxyntomodulin Suppresses Appetite and Reduces Food Intake in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(10), 4696–4701. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030421>
- Committee on Diabetic Twins.** (1988). Diabetes mellitus in twins: a cooperative study in Japan. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 5(4), 271–280. [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(88\)80062-7](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(88)80062-7)
- Cordier-Bussat, M.**, Bernard, C., Levenez, F., Klages, N., Laser-Ritz, B., Philippe, J., Chayvialle, J. A., & Cuber, J. C. (1998). Peptones stimulate both the secretion of the incretin hormone glucagon-like peptide 1 and the transcription of the proglucagon gene. *Diabetes*, 47(7), 1038–1045. <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.7.1038>
- Cork, S. C.**, Richards, J. E., Holt, M. K., Gribble, F. M., Reimann, F., & Trapp, S. (2015). Distribution and characterisation of Glucagon-like peptide-1 receptor expressing cells in the mouse brain. *Molecular Metabolism*, 4(10), 718–731. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.07.008>
- Cornejo-Ramírez, Y. I.**, Martínez-Cruz, O., Del Toro-Sánchez, C. L., Wong-Corral, F. J., Borboa-Flores, J., & Cinco-Moroyoqui, F. J. (2018). The structural characteristics of starches and their functional properties. *CYTA - Journal of Food*, 16(1), 1003–1017. <https://doi.org/10.1080/19476337.2018.1518343>
- Corr, S. C.**, Gahan, C. C. G. M., & Hill, C. (2008). M-cells: Origin, morphology and role in mucosal immunity and microbial pathogenesis. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 52(1), 2–12. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2007.00359.x>
- Costa, M.** (2000). Anatomy and physiology of the enteric nervous system. *Gut*, 47(90004), 15iv – 19. https://doi.org/10.1136/gut.47.suppl_4.iv15
- Cox, A. J.** (1945). Variations in Size of the Human Stomach. *California and Western Medicine*, 63(6), 267–268. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18747178>
- Crane, J.**, & McGowan, B. (2016). The GLP-1 agonist, liraglutide, as a pharmacotherapy for obesity. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 7(2), 92–107. <https://doi.org/10.1177/2040622315620180>
- Crane, R. K.** (1975). The Physiology of the Intestinal Absorption of Sugars (pp. 2–19). <https://doi.org/10.1021/bk-1975-0015.ch001>
- Crawley, J. N.**, & Beinfeld, M. C. (1983). Rapid development of tolerance to the behavioural actions of cholecystokinin. *Nature*, 302(5910), 703–706. <https://doi.org/10.1038/302703a0>
- Crawley, S. W.**, Mooseker, M. S., & Tyska, M. J. (2014). Shaping the intestinal brush border. *Journal of Cell Biology*, 207(4), 441–451. <https://doi.org/10.1083/jcb.201407015>
- Croset, M.**, Rajas, F., Zitoun, C., Hurot, J. M., Montano, S., & Mithieux, G. (2001). Rat small intestine is an insulin-sensitive gluconeogenic organ. *Diabetes*, 50(4), 740–746. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.4.740>
- Cui, S.**, & Chang, P.-Y. (2016). Current understanding concerning intestinal stem cells. *World Journal of Gastroenterology*, 22(31), 7099. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i31.7099>
- Cui, X.-L.**, Schlesier, A. M., Fisher, E. L., Cerqueira, C., & Ferraris, R. P. (2005). Fructose-induced increases in neonatal rat intestinal fructose transport involve the PI3-kinase/Akt signaling pathway. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 288(6), G1310–G1320. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00550.2004>
- Cui, X. L.**, Soteropoulos, P., Toliás, P., & Ferraris, R. P. (2004). Fructose-responsive genes in the small intestine of neonatal rats. *Physiological Genomics*, 18, 206–217. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00056.2004>
- Cummings, D. E.** (2006). Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiology and Behavior*, 89(1), 71–84. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.05.022>
- Cummings, D. E.**, & Overduin, J. (2007). Gastrointestinal regulation of food intake. *Journal of Clinical Investigation*, 117(1), 13–23. <https://doi.org/10.1172/JCI30227>
- Cummings, J. H.**, & Stephen, A. M. (2007). Carbohydrate terminology and classification. *European*

D

- Da Silva Xavier, G., Rutter, G. A., Diraison, F., Andreolas, C., & Leclerc, I.** (2006). ChREBP binding to fatty acid synthase and L-type pyruvate kinase genes is stimulated by glucose in pancreatic β -cells. *Journal of Lipid Research*, 47(11), 2482–2491. <https://doi.org/10.1194/jlr.M600289-JLR200>
- Da Silva Xavier, G., Sun, G., Qian, Q., Rutter, G. A., & Leclerc, I.** (2010). ChREBP regulates Pdx-1 and other glucose-sensitive genes in pancreatic β -cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 402(2), 252–257. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.10.010>
- Dahlqvist, A., & Brun, A.** (1962). A method for the histochemical demonstration of disaccharidase activities. Application to invertase and trehalase in some animal tissues. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 10(3), 294–302. <https://doi.org/10.1177/10.3.294>
- Date, Y., Kojima, M., Hosoda, H., Sawaguchi, A., Mondal, M. S., Suganuma, T., Matsukura, S., Kangawa, K., & Nakazato, M.** (2000). Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*, 141(11), 4255–4261. <https://doi.org/10.1210/endo.141.11.7757>
- Date, Yukari, Murakami, N., Toshinai, K., Matsukura, S., Nijijima, A., Matsuo, H., Kangawa, K., & Nakazato, M.** (2002). The role of the gastric afferent vagal nerve in Ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*, 123(4), 1120–1128. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.35954>
- Dauca, M., Bouziges, F., Colin, S., Keding, M., Keller, J. M., Schilt, J., Simon-Assmann, P., & Haffen, K.** (1990). Development of the vertebrate small intestine and mechanisms of cell differentiation. *International Journal of Developmental Biology*, 34(1), 205–218. <https://doi.org/10.1387/ijdb.2203458>
- David, E. S., Cingari, D. S., & Ferraris, R. P.** (1995). Dietary induction of intestinal fructose absorption in weaning rats. *Pediatric Research*, 37(6), 777–782. <https://doi.org/10.1203/00006450-199506000-00017>
- Davidson, N. O., Hausman, A. M., Ifkovits, C. A., Buse, J. B., Gould, G. W., Burant, C. F., & Bell, G. I.** (1992). Human intestinal glucose transporter expression and localization of GLUT5. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 262(3), C795–C800. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1992.262.3.C795>
- Davies, M. N., O’Callaghan, B. L., & Towle, H. C.** (2008). Glucose activates ChREBP by increasing its rate of nuclear entry and relieving repression of its transcriptional activity. *Journal of Biological Chemistry*, 283(35), 24029–24038. <https://doi.org/10.1074/jbc.M801539200>
- Davies, M. N., O’Callaghan, B. L., & Towle, H. C.** (2010). Activation and repression of glucose-stimulated ChREBP requires the concerted action of multiple domains within the MondoA conserved region. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 299(4), 665–674. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00349.2010>
- De Luis, O., Valero, M. C., & Pérez Jurado, L. A.** (2000). WBSCR14, a putative transcription factor gene deleted in Williams-Beuren syndrome: Complete characterisation of the human gene and the mouse ortholog. *European Journal of Human Genetics*, 8(3), 215–222. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200435>
- De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., Goncalves, D., Vinera, J., Zitoun, C., Duchamp, A., Bäckhed, F., & Mithieux, G.** (2014). Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell*, 156(1–2), 84–96. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.016>
- Deloose, E., Janssen, P., Depoortere, I., & Tack, J.** (2012). The migrating motor complex: Control mechanisms and its role in health and disease. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 9, Issue 5, pp. 271–285). <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.57>
- Deloose, E., Verbeure, W., Depoortere, I., & Tack, J.** (2019). Motilin: from gastric motility stimulation to hunger signalling. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(4), 238–250. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0155-0>
- Delzenne, N. M., Cani, P. D., Daubioul, C., & Neyrinck, A. M.** (2005). Impact of inulin and

- oligofructose on gastrointestinal peptides. *British Journal of Nutrition*, 93(S1), S157–S161. <https://doi.org/10.1079/BJN20041342>
- Delzenne, N. M.**, Cani, P. D., & Neyrinck, A. M. (2007). Modulation of Glucagon-like Peptide 1 and Energy Metabolism by Inulin and Oligofructose: Experimental Data. *The Journal of Nutrition*, 137(11), 2547S–2551S. <https://doi.org/10.1093/jn/137.11.2547S>
- Den Besten, G.**, van Eunen, K., Groen, A. K., Venema, K., Reijngoud, D.-J., & Bakker, B. M. (2013). The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of Lipid Research*, 54(9), 2325–2340. <https://doi.org/10.1194/jlr.R036012>
- Denechaud, P. D.**, Bossard, P., Lobaccaro, J. M. A., Millatt, L., Staels, B., Girard, J., & Postic, C. (2008). ChREBP, but not LXRs, is required for the induction of glucose-regulated genes in mouse liver. *Journal of Clinical Investigation*, 118(3), 956–964. <https://doi.org/10.1172/JCI34314>
- Dentin, R.**, Pégurier, J. P., Benhamed, F., Foufelle, F., Ferré, P., Fauveau, V., Magnuson, M. A., Girard, J., & Postic, C. (2004). Hepatic Glucokinase Is Required for the Synergistic Action of ChREBP and SREBP-1c on Glycolytic and Lipogenic Gene Expression. *Journal of Biological Chemistry*, 279(19), 20314–20326. <https://doi.org/10.1074/jbc.M312475200>
- Dentin, R.**, Tomas-Cobos, L., Fofelle, F., Leopold, J., Girard, J., Postic, C., & Ferré, P. (2012). Glucose 6-phosphate, rather than xylulose 5-phosphate, is required for the activation of ChREBP in response to glucose in the liver. *Journal of Hepatology*, 56(1), 199–209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.07.019>
- Depoortere, I.** (2001). Motilin and motilin receptors: characterization and functional significance. *Verhandelingen - Koninklijke Academie Voor Geneeskunde van België*, 63(6), 511–529. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11813507>
- Depoortere, Inge.** (2014). Taste receptors of the gut: Emerging roles in health and disease. *Gut*, 63(1), 179–190. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305112>
- Deshmukh, A. B.**, Patel, M. C., & Mishra, B. (2013). SGLT2 inhibition: A novel prospective strategy in treatment of diabetes mellitus. *Renal Failure*, 35(4), 566–572. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.766560>
- Deshpande, D. A.**, Wang, W. C. H., McIlmoyle, E. L., Robinett, K. S., Schillinger, R. M., An, S. S., Sham, J. S. K., & Liggett, S. B. (2010). Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nature Medicine*, 16(11), 1299–1304. <https://doi.org/10.1038/nm.2237>
- Dhingra, R.**, Sullivan, L., Jacques, P. F., Wang, T. J., Fox, C. S., Meigs, J. B., D’Agostino, R. B., Gaziano, J. M., & Vasan, R. S. (2007). Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation*, 116(5), 480–488. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.689935>
- Diakogiannaki, E.**, Gribble, F. M., & Reimann, F. (2012). Nutrient detection by incretin hormone secreting cells. *Physiology and Behavior*, 106(3), 387–393. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.12.001>
- Dickson, S. L.**, Leng, G., & Robinson, I. C. A. F. (1993). Systemic administration of growth hormone-releasing peptide activates hypothalamic arcuate neurons. *Neuroscience*, 53(2), 303–306. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90197-N](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90197-N)
- Dirksen, C.**, Hansen, D. L., Madsbad, S., Hvolris, L. E., Naver, L. S., Holst, J. J., & Worm, D. (2010). Postprandial diabetic glucose tolerance is normalized by gastric bypass feeding as opposed to gastric feeding and is associated with exaggerated GLP-1 secretion: A case report. *Diabetes Care*, 33(2), 375–377. <https://doi.org/10.2337/dc09-1374>
- Do, M. H.**, Lee, E., Oh, M. J., Kim, Y., & Park, H. Y. (2018). High-glucose or-fructose diet cause changes of the gut microbiota and metabolic disorders in mice without body weight change. *Nutrients*, 10(6), 761. <https://doi.org/10.3390/nu10060761>
- Dods, R. F.** (2013a). Regulation of Glucose Metabolism. *Understanding Diabetes*, 113–152. <https://doi.org/10.1002/9781118530665.ch4>
- Dods, R. F.** (2013b). Regulation of Glucose Metabolism. In *Understanding Diabetes* (pp. 113–152). John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/9781118530665.ch4>
- Dogrukol-Ak, D.**, Tore, F., & Tuncel, N. (2004). Passage of VIP / PACAP / Secretin Family Across the Blood-Brain Barrier: Therapeutic Effects. *Current Pharmaceutical Design*, 10(12), 1325–1340. <https://doi.org/10.2174/1381612043384934>

- Dollinger, H., Raptis, S., & Pfeiffer, E.** (1976). Effects of Somatostatin on Exocrine and Endocrine Pancreatic Function Stimulated by Intestinal Hormones in Man. *Hormone and Metabolic Research*, 8(01), 74–78. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1093677>
- Dong, C. X., Zhao, W., Solomon, C., Rowland, K. J., Ackerley, C., Robine, S., Holzenberger, M., Gonska, T., & Brubaker, P. L.** (2014). The Intestinal Epithelial Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor Links Glucagon-Like Peptide-2 Action to Gut Barrier Function. *Endocrinology*, 155(2), 370–379. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1871>
- Douard, V., Cui, X.-L., Soteropoulos, P., & Ferraris, R. P.** (2008). Dexamethasone Sensitizes the Neonatal Intestine to Fructose Induction of Intestinal Fructose Transporter (Slc2A5) Function. *Endocrinology*, 149(1), 409–423. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0906>
- Douard, V., & Ferraris, R. P.** (2008). Regulation of the fructose transporter GLUT5 in health and disease. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 295(2). <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90245.2008>
- Douard, V., & Ferraris, R. P.** (2013). The role of fructose transporters in diseases linked to excessive fructose intake. In *Journal of Physiology* (Vol. 591, Issue 2, pp. 401–414). <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.215731>
- Doyle, M. E., & Egan, J. M.** (2007). Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. *Pharmacology & Therapeutics*, 113(3), 546–593. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.11.007>
- Drozdowski, L., & Thomson, A. B. R.** (2006). Intestinal sugar transport. *World Journal of Gastroenterology*, 12(11), 1657–1670. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i11.1657>
- Druce, M. R., Small, C. J., & Bloom, S. R.** (2004). Minireview: Gut Peptides Regulating Satiety. *Endocrinology*, 145(6), 2660–2665. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0089>
- Drucker, D. J., Erlich, P., Asa, S. L., & Brubaker, P. L.** (1996). Induction of intestinal epithelial proliferation by glucagon-like peptide 2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(15), 7911–7916. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.15.7911>
- Drucker, D. J., Philippe, J., Mojsov, S., Chick, W. L., & Habener, J. F.** (1987). Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(10), 3434–3438. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.10.3434>
- Drucker, Daniel J.** (2021). Transforming type 1 diabetes: the next wave of innovation. *Diabetologia*. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05396-5>
- Drucker, Daniel J., Habener, J. F., & Holst, J. J.** (2017). Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *Journal of Clinical Investigation*, 127(12), 4217–4227. <https://doi.org/10.1172/JCI97233>
- Drucker, Daniel J., & Nauck, M. A.** (2006). The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*, 368(9548), 1696–1705. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69705-5)
- Drucker, Daniel J., & Yusta, B.** (2014). Physiology and Pharmacology of the Enteroendocrine Hormone Glucagon-Like Peptide-2. *Annual Review of Physiology*, 76(1), 561–583. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021113-170317>
- Drucker, Daniel J.** (2007). The role of gut hormones in glucose homeostasis. *Journal of Clinical Investigation*, 117(1), 24–32. <https://doi.org/10.1172/JCI30076>
- Dupre, J., Ross, S. A., Watson, D., & Brown, J. C.** (1973). STIMULATION OF INSULIN SECRETION BY GASTRIC INHIBITORY POLYPEPTIDE IN MAN. 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 37(5), 826–828. <https://doi.org/10.1210/jcem-37-5-826>
- Duran-Sandoval, D., Cariou, B., Percevault, F., Hennuyer, N., Grefhorst, A., Van Dijk, T. H., Gonzalez, F. J., Fruchart, J. C., Kuipers, F., & Staels, B.** (2005). The farnesoid X receptor modulates hepatic carbohydrate metabolism during the fasting-refeeding transition. *Journal of Biological Chemistry*, 280(33), 29971–29979. <https://doi.org/10.1074/jbc.M501931200>
- Dusauley, R., Handgraaf, S., Skarupelova, S., Visentin, F., Vesin, C., Heddad-Masson, M., Reimann, F., Gribble, F., Philippe, J., & Gosmain, Y.** (2016). Functional and molecular adaptations of enteroendocrine L-cells in male obese mice are associated with preservation of pancreatic α -cell function and prevention of hyperglycemia. *Endocrinology*, 157(10), 3832–3843. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1433>

- Dyachok, O.**, Isakov, Y., Sågetorp, J., & Tengholm, A. (2006). Oscillations of cyclic AMP in hormone-stimulated insulin-secreting β -cells. *Nature*, 439(7074), 349–352. <https://doi.org/10.1038/nature04410>
- Dyer, J.**, & Hosie, K. B. (1997). Nutrient regulation of human intestinal sugar. 56–59.
- Dyer, Jane, Barker, P. J.**, & Shirazi-Beechey, S. P. (1997). Nutrient regulation of the intestinal Na⁺/glucose co-transporter (SGLT1) gene expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 230(3), 624–629. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.6018>

E

- Edholm, T.**, Degerblad, M., Grybäck, P., Hilsted, L., Holst, J. J., Jacobsson, H., Efendic, S., Schmidt, P. T., & Hellström, P. M. (2010). Differential incretin effects of GIP and GLP-1 on gastric emptying, appetite, and insulin-glucose homeostasis. *Neurogastroenterology and Motility*, 22(11), 1191–1201. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01554.x>
- Edvell, A.**, & Lindström, P. (1999). Initiation of increased pancreatic islet growth in young normoglycemic mice (Umea +/-). *Endocrinology*, 140(2), 778–783. <https://doi.org/10.1210/endo.140.2.6514>
- Edwards, C. M. B.**, Stanley, S. A., Davis, R., Brynes, A. E., Frost, G. S., Seal, L. J., Ghatei, M. A., & Bloom, S. R. (2001). Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 281(1 44-1), 155–161. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.281.1.e155>
- Egerod, K. L.**, Engelstoft, M. S., Grunddal, K. V., Nøhr, M. K., Secher, A., Sakata, I., Pedersen, J., Windeløv, J. A., Füchtbauer, E.-M., Olsen, J., Sundler, F., Christensen, J. P., Wierup, N., Olsen, J. V., Holst, J. J., Zigman, J. M., Poulsen, S. S., & Schwartz, T. W. (2012). A Major Lineage of Enteroendocrine Cells Coexpress CCK, Secretin, GIP, GLP-1, PYY, and Neurotensin but Not Somatostatin. *Endocrinology*, 153(12), 5782–5795. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1595>
- Egli, L.**, Lecoultré, V., Theytaz, F., Campos, V., Hodson, L., Schneiter, P., Mittendorfer, B., Atterson, B. W., Fielding, B. A., Gerber, P. A., Giusti, V., Berneis, K., & Tappy, L. (2013). Exercise prevents fructose-induced hypertriglyceridemia in healthy young subjects. *Diabetes*, 62(7), 2259–2265. <https://doi.org/10.2337/db12-1651>
- Eissing, L.**, Scherer, T., Tödter, K., Knippschild, U., Greve, J. W., Buurman, W. A., Pinnschmidt, H. O., Rensen, S. S., Wolf, A. M., Bartelt, A., Heeren, J., Buettner, C., & Scheja, L. (2013). De novo lipogenesis in human fat and liver is linked to ChREBP- β and metabolic health. *Nature Communications*, 4(1), 1528. <https://doi.org/10.1038/ncomms2537>
- Ekberg, K.**, Landau, B. R., Wajngot, A., Chandramouli, V., Efendic, S., Brunengraber, H., & Wahren, J. (1999). Contributions by kidney and liver to glucose production in the postabsorptive state and after 60 h of fasting. *Diabetes*, 48(2), 292–298. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.2.292>
- Elahi, D.**, Raizes, G. S., Andres, R., Hershcopf, R. J., Muller, D. C., Tobin, J. D., & Andersen, D. K. (1982). Interaction of arginine and gastric inhibitory polypeptide on insulin release in man. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 242(5), E343–E351. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1982.242.5.E343>
- Elinav, E.**, Nowarski, R., Thaiss, C. A., Hu, B., Jin, C., & Flavell, R. A. (2013). Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nature Reviews Cancer*, 13(11), 759–771. <https://doi.org/10.1038/nrc3611>
- Elliott, R. M.**, Morgan, L. M., Tredger, J. A., Deacon, S., Wright, J., & Marks, V. (1993). Glucagon-like peptide-1(7–36)amide and glucose-dependent insulintropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. *Journal of Endocrinology*, 138(1), 159–166. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1380159>
- Elphick, D. A.** (2005). Paneth cells: their role in innate immunity and inflammatory disease. *Gut*, 54(12), 1802–1809. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.068601>
- Eugenio Cersosimo.** (2000). Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus (Endotext (ed.)). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905339/>

F

- Faivre, E.,** Gault, V. A., Thorens, B., & Hölscher, C. (2011). Glucose-dependent insulintropic polypeptide receptor knockout mice are impaired in learning, synaptic plasticity, and neurogenesis. *Journal of Neurophysiology*, 105(4), 1574–1580. <https://doi.org/10.1152/jn.00866.2010>
- Falkén, Y.,** Hellström, P. M., Holst, J. J., & Näslund, E. (2011). Changes in glucose homeostasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity at day three, two months, and one year after surgery: Role of gut peptides. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(7), 2227–2235. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2876>
- Feighner, S. D.** (1999). Receptor for Motilin Identified in the Human Gastrointestinal System. *Science*, 284(5423), 2184–2188. <https://doi.org/10.1126/science.284.5423.2184>
- Ferguson, A.,** Carr, K. E., MacDonald, T. T., & Watt, C. (1978). Hypersensitivity Reactions in the Small Intestine. *Digestion*, 18(1–2), 56–63. <https://doi.org/10.1159/000198233>
- Ferraris, R. P.,** Villenas, S. A., & Diamond, J. (1992). Regulation of brush-border enzyme activities and enterocyte migration rates in mouse small intestine. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 262(6), 25–6. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1992.262.6.g1047>
- Filhoulaud, G.,** Guilmeau, S., Dentin, R., Girard, J., & Postic, C. (2013). Novel insights into ChREBP regulation and function. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 24(5), 257–268. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.01.003>
- Flamez, D.,** Van Breusegem, A., Scrocchi, L. A., Quartier, E., Pipeleers, D., Drucker, D. J., & Schuit, F. (1998). Mouse pancreatic beta-cells exhibit preserved glucose competence after disruption of the glucagon-like peptide-1 receptor gene. *Diabetes*, 47(4), 646–652. <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.4.646>
- Flanagan, P. R.,** & Forstner, G. G. (1978). Purification of rat intestinal maltase/glucoamylase and its anomalous dissociation either by heat or by low pH. *Biochemical Journal*, 173(2), 553–563. <https://doi.org/10.1042/bj1730553>
- Flatt, P. R.,** Kwasowski, P., & Bailey, C. J. (1989). Stimulation of Gastric Inhibitory Polypeptide Release in ob/ob Mice by Oral Administration of Sugars and Their Analogues. *The Journal of Nutrition*, 119(9), 1300–1303. <https://doi.org/10.1093/jn/119.9.1300>
- Flatt, P. R.,** Kwasowski, P., Howland, R. J., & Bailey, C. J. (1991). Gastric Inhibitory Polypeptide and Insulin Responses to Orally Administered Amino Acids in Genetically Obese Hyperglycemic (ob/ob) Mice. *The Journal of Nutrition*, 121(7), 1123–1128. <https://doi.org/10.1093/jn/121.7.1123>
- Fleissner, C. K.,** Huebel, N., Abd El-Bary, M. M., Loh, G., Klaus, S., & Blaut, M. (2010). Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet-induced obesity. *British Journal of Nutrition*, 104(6), 919–929. <https://doi.org/10.1017/S0007114510001303>
- Flint, H. J.,** Duncan, S. H., Scott, K. P., & Louis, P. (2015). Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society*, 74(1), 13–22. <https://doi.org/10.1017/S0029665114001463>
- Foxx-Orenstein, A.** (2003). Effect of a somatostatin analogue on gastric motor and sensory functions in healthy humans. *Gut*, 52(11), 1555–1561. <https://doi.org/10.1136/gut.52.11.1555>
- Frias, J. P.,** Nauck, M. A., Van, J., Kutner, M. E., Cui, X., Benson, C., Urva, S., Gimeno, R. E., Milicevic, Z., Robins, D., & Haupt, A. (2018). Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *The Lancet*, 392(10160), 2180–2193. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32260-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32260-8)
- Fu, Z.,** R. Gilbert, E., & Liu, D. (2012). Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes. *Current Diabetes Reviews*, 9(1), 25–53. <https://doi.org/10.2174/15733998130104>
- Fujita, Y.,** Wideman, R. D., Asadi, A., Yang, G. K., Baker, R., Webber, T., Zhang, T., Wang, R., Ao, Z., Warnock, G. L., Kwok, Y. N., & Kieffer, T. J. (2010). Glucose-Dependent Insulintropic Polypeptide Is Expressed in Pancreatic Islet α -Cells and Promotes Insulin Secretion. *Gastroenterology*, 138(5), 1966–1975.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.049>
- Fukasawa, M.,** Ge, Q., Wynn, R. M., Ishii, S., & Uyeda, K. (2010). Coordinate regulation/localization

of the carbohydrate responsive binding protein (ChREBP) by two nuclear export signal sites: Discovery of a new leucine-rich nuclear export signal site. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 391(2), 1166–1169. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.11.115>

- Fumery, M.**, Speca, S., Langlois, A., Davila, A., Dubuquoy, C., Grauso, M., Martin Mena, A., Figeac, M., Metzger, D., Rouseaux, C., Colombel, J., Dubuquoy, L., Desreumaux, P., & Bertin, B. (2017). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) regulates lactase expression and activity in the gut. *EMBO Molecular Medicine*, 9(11), 1471–1481. <https://doi.org/10.15252/emmm.201707795>
- Furness, J. B.**, Callaghan, B. P., Rivera, L. R., & Cho, H.-J. (2014). The Enteric Nervous System and Gastrointestinal Innervation: Integrated Local and Central Control (pp. 39–71). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_3
- Furness, J. B.**, Rivera, L. R., Cho, H. J., Bravo, D. M., & Callaghan, B. (2013). The gut as a sensory organ. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 10(12), 729–740. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.180>

G

- Galand, G.** (1989). Brush border membrane sucrase-isomaltase, maltase-glucoamylase and trehalase in mammals. *Comp. Biochem. Physiol. B*, 94(1), 1–11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2513162/>
- Gallego-Colon, E.**, Wojakowski, W., & Francuz, T. (2018). Incretin drugs as modulators of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 278, 29–38. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.011>
- Gallo, R. L.**, & Hooper, L. V. (2012). Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nature Reviews Immunology*, 12(7), 503–516. <https://doi.org/10.1038/nri3228>
- Ganella, D. E.**, Ma, S., & Gundlach, A. L. (2013). Relaxin-3/RXFP3 Signaling and Neuroendocrine Function – A Perspective on Extrinsic Hypothalamic Control. *Frontiers in Endocrinology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00128>
- Garabedian, E. M.**, Roberts, L. J. J., McNevin, M. S., & Gordon, J. I. (1997). Examining the Role of Paneth Cells in the Small Intestine by Lineage Ablation in Transgenic Mice. *Journal of Biological Chemistry*, 272(38), 23729–23740. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.38.23729>
- Gassler, N.** (2017). Paneth cells in intestinal physiology and pathophysiology. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 8(4), 150–160. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v8.i4.150>
- Gastaldelli, A.**, Toschi, E., Pettiti, M., Frascerra, S., Quiñones-Galvan, A., Sironi, A. M., Natali, A., & Ferrannini, E. (2001). Effect of Physiological Hyperinsulinemia on Gluconeogenesis in Nondiabetic Subjects and in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes*, 50(8), 1807–1812. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.8.1807>
- Gautier-Stein, A.**, Zitoun, C., Lalli, E., Mithieux, G., & Rajas, F. (2006). Transcriptional regulation of the glucose-6-phosphatase gene by cAMP/vasoactive intestinal peptide in the intestine: Role of HNF4 α , CREM, HNF1 α , and C/EBP α . *Journal of Biological Chemistry*, 281(42), 31268–31278. <https://doi.org/10.1074/jbc.M603258200>
- Geliebter, A.** (1988). Gastric distension and gastric capacity in relation to food intake in humans. *Physiology & Behavior*, 44(4–5), 665–668. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(88\)90333-2](https://doi.org/10.1016/0031-9384(88)90333-2)
- Gerbe, F.**, Brulin, B., Makrini, L., Legraverend, C., & Jay, P. (2009). DCAMKL-1 Expression Identifies Tuft Cells Rather Than Stem Cells in the Adult Mouse Intestinal Epithelium. *Gastroenterology*, 137(6), 2179–2180. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.072>
- Gerbe, F.**, Legraverend, C., & Jay, P. (2012). The intestinal epithelium tuft cells: Specification and function. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 69(17), 2907–2917. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-0984-7>
- Gerbe, F.**, Van Es, J. H., Makrini, L., Brulin, B., Mellitzer, G., Robine, S., Romagnolo, B., Shroyer, N. F., Bourgaux, J. F., Pignodel, C., Clevers, H., & Jay, P. (2011). Distinct ATOH1 and Neurog3 requirements define tuft cells as a new secretory cell type in the intestinal epithelium. *Journal of Cell Biology*, 192(5), 767–780. <https://doi.org/10.1083/jcb.201010127>

- Gerich, J. E.,** Lorenzi, M., Schneider, V., Kwan, C. W., Karam, J. H., Guillemin, R., & Forsham, P. H. (1974). Inhibition of Pancreatic Glucagon Responses to Arginine by Somatostatin in Normal Man and in Insulin-Dependent Diabetics. *Diabetes*, 23(11), 876–880. <https://doi.org/10.2337/diab.23.11.876>
- Gerich, John E.,** Lorenzi, M., Schneider, V., & Forsham, P. H. (1974). Effect of Somatostatin on Plasma Glucose and Insulin Responses to Glucagon and Tolbutamide in Man. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 39(6), 1057–1060. <https://doi.org/10.1210/jcem-39-6-1057>
- Gericke, B.,** Amiri, M., & Naim, H. Y. (2016). The multiple roles of sucrase-isomaltase in the intestinal physiology. *Molecular and Cellular Pediatrics*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/s40348-016-0033-y>
- Getty-Kaushik, L.,** Song, D. H., Boylan, M. O., Corkey, B. E., & Wolfe, M. M. (2006). Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Modulates Adipocyte Lipolysis and Reesterification*. *Obesity*, 14(7), 1124–1131. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.129>
- Gevers, D.,** Knight, R., Petrosino, J. F., Huang, K., McGuire, A. L., Birren, B. W., Nelson, K. E., White, O., Methé, B. A., & Huttenhower, C. (2012). The Human Microbiome Project: A Community Resource for the Healthy Human Microbiome. *PLoS Biology*, 10(8), e1001377. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001377>
- Gibbs, J.,** Young, R. C., & Smith, G. P. (1973). Cholecystokinin decreases food intake in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 84(3), 488–495. <https://doi.org/10.1037/h0034870>
- Gicheva, N.,** Macauley, M. S., Arlian, B. M., Paulson, J. C., & Kawasaki, N. (2016). Siglec-F is a novel intestinal M cell marker. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 479(1), 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.08.055>
- Ginsburg, V.,** & Hers, H. G. (1960). On the conversion of fructose to glucose by guinea pig intestine. *Biochimica et Biophysica Acta*, 38, 427–434. [https://doi.org/10.1016/0006-3002\(60\)91278-6](https://doi.org/10.1016/0006-3002(60)91278-6)
- Girard, J.** (2006). Insulin’s effect on the liver: “Direct or indirect?” Continues to be the question. *Journal of Clinical Investigation*, 116(2), 302–304. <https://doi.org/10.1172/JCI27743>
- Girard, J.,** Dentin, R., Benhamed, F., Denechaud, P. D., & Postic, C. (2007). Regulation of gene expression by glucose. *Journal de La Societe de Biologie*, 201(2), 159–164. <https://doi.org/10.1051/jbio:2007020>
- Giroix, M. H.,** Jijakli, H., Courtois, P., Zhang, Y., Sener, A., & Malaisse, W. J. (2006). Fructokinase activity in rat liver, ileum, parotid gland, pancreas, pancreatic islet, B and non-B islet cell homogenates. *International Journal of Molecular Medicine*, 17(3), 517–522. <https://doi.org/10.3892/ijmm.17.3.517>
- Giwa, A. M.,** Ahmed, R., Omidian, Z., Majety, N., Karakus, K. E., Omer, S. M., Donner, T., & Hamad, A. R. A. (2020). Current understandings of the pathogenesis of type 1 diabetes: Genetics to environment. *World Journal of Diabetes*, 11(1), 13–25. <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i1.13>
- Gloyn, A. L.** (2003). Glucokinase (GCK) Mutations in Hyper- and Hypoglycemia: Maturity-Onset Diabetes of the Young, Permanent Neonatal Diabetes, and Hyperinsulinemia of Infancy. *Human Mutation*, 22(5), 353–362. <https://doi.org/10.1002/humu.10277>
- Goff, J. P.** (2018). Invited review: Mineral absorption mechanisms, mineral interactions that affect acid–base and antioxidant status, and diet considerations to improve mineral status. *Journal of Dairy Science*, 101(4), 2763–2813. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13112>
- Goldberg, D. J.,** Walesky, M., & Sherwin, R. S. (1979). Effect of somatostatin on the plasma amino acid response to ingested protein in man. *Metabolism*, 28(8), 866–873. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(79\)90214-2](https://doi.org/10.1016/0026-0495(79)90214-2)
- Gomara, R. E.,** Halata, M. S., Newman, L. J., Bostwick, H. E., Berezin, S. H., Cukaj, L., See, M. C., & Medow, M. S. (2008). Fructose intolerance in children presenting with abdominal pain. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 47(3), 303–308. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318166cbe4>
- Gonçalves, P.,** & Martel, F. (2013). Butyrate and Colorectal Cancer: The Role of Butyrate Transport. *Current Drug Metabolism*, 14(9), 994–1008. <https://doi.org/10.2174/1389200211314090006>
- González, A.,** Gálvez, N., Martín, J., Reyes, F., Pérez-Victoria, I., & Dominguez-Vera, J. M. (2017). Identification of the key excreted molecule by *Lactobacillus fermentum* related to host iron absorption. *Food Chemistry*, 228, 374–380. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.02.008>

- Goodman, B. E.** (2010). Insights into digestion and absorption of major nutrients in humans. *American Journal of Physiology - Advances in Physiology Education*, 34(2), 44–53. <https://doi.org/10.1152/advan.00094.2009>
- Gorboulev, V.**, Schürmann, A., Vallon, V., Kipp, H., Jaschke, A., Klessen, D., Friedrich, A., Scherneck, S., Rieg, T., Cunard, R., Veyhl-Wichmann, M., Srinivasan, A., Balen, D., Breljak, D., Rexhepaj, R., Parker, H. E., Gribble, F. M., Reimann, F., Lang, F., ... Koepsell, H. (2012). Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. *Diabetes*, 61(1), 187–196. <https://doi.org/10.2337/db11-1029>
- Gorvel, J. P.**, Liabeuf, A., Massey, D., Liot, D., Goridis, C., & Maroux, S. (1983). Recognition of sodium- and potassium-dependent adenosine triphosphatase in organs of the mouse by means of a monoclonal antibody. *Cell and Tissue Research*, 234(3), 619–632. <https://doi.org/10.1007/BF00218655>
- Goto, M.**, Arima, H., Watanabe, M., Hayashi, M., Banno, R., Sato, I., Nagasaki, H., & Oiso, Y. (2006). Ghrelin Increases Neuropeptide Y and Agouti-Related Peptide Gene Expression in the Arcuate Nucleus in Rat Hypothalamic Organotypic Cultures. *Endocrinology*, 147(11), 5102–5109. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0104>
- Goto, Y.**, & Kiyono, H. (2012). Epithelial barrier: an interface for the cross-communication between gut flora and immune system. *Immunological Reviews*, 245(1), 147–163. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01078.x>
- Gould, G. W.**, Thomas, H. M., Jess, T. J., & Bell, G. I. (1991). Expression of human glucose transporters in *Xenopus* oocytes: kinetic characterization and substrate specificities of the erythrocyte, liver, and brain isoforms. *Biochemistry*, 30(21), 5139–5145. <https://doi.org/10.1021/bi00235a004>
- Gouyon, F.**, Caillaud, L., Carrière, V., Klein, C., Dalet, V., Citadelle, D., Kellett, G. L., Thorens, B., Leturque, A., & Brot-Laroche, E. (2003). Simple-sugar meals target GLUT2 at enterocyte apical membranes to improve sugar absorption: A study in GLUT2-null mice. *Journal of Physiology*, 552(3), 823–832. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049247>
- Goyal, R. K.**, Guo, Y., & Mashimo, H. (2019). Advances in the physiology of gastric emptying. *Neurogastroenterology & Motility*, 31(4), e13546. <https://doi.org/10.1111/nmo.13546>
- Grandori, C.**, Cowley, S. M., James, L. P., & Eisenman, R. N. (2000). The Myc/Max/Mad network and the transcriptional control of cell behavior. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 16(February 2000), 653–699. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.16.1.653>
- Granner, D.**, & Pilkis, S. (1990). The genes of hepatic glucose metabolism. In *Journal of Biological Chemistry* (Vol. 265, Issue 18, pp. 10173–10176). [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)86923-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)86923-X)
- Grefner, N. M.**, Gromova, L. V., Gruzdkov, A. A., & Komissarchik, Y. Y. (2015). Interaction of glucose transporters SGLT1 and GLUT2 with cytoskeleton in enterocytes and Caco2 cells during hexose absorption. *Cell and Tissue Biology*, 9(1), 45–52. <https://doi.org/10.1134/S1990519X15010034>
- Gremlich, S.**, Porret, A., Hani, E. H., Cherif, D., Vionnet, N., Froguel, P., & Thorens, B. (1995). Cloning, Functional Expression, and Chromosomal Localization of the Human Pancreatic Islet Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor. *Diabetes*, 44(10), 1202–1208. <https://doi.org/10.2337/diab.44.10.1202>
- Gribble, F. M.**, Williams, L., Simpson, A. K., & Reimann, F. (2003). A Novel Glucose-Sensing Mechanism Contributing to Glucagon-Like Peptide-1 Secretion From the GLUTag Cell Line. *Diabetes*, 52(5), 1147–1154. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.5.1147>
- Gribble, Fiona M.**, & Reimann, F. (2016). Enteroendocrine Cells: Chemosensors in the Intestinal Epithelium. *Annual Review of Physiology*, 78, 277–299. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105439>
- Gribble, Fiona M.**, & Reimann, F. (2019). Function and mechanisms of enteroendocrine cells and gut hormones in metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(4), 226–237. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0168-8>
- Gribble, Fiona M.**, & Reimann, F. (2021). Metabolic Messengers: glucagon-like peptide 1. *Nature Metabolism*, 1. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00327-x>
- Grider, J. R.** (1994). Role of Cholecystokinin in the Regulation of Gastrointestinal Motility. *The Journal of Nutrition*, 124(suppl_8), 1334S–1339S. https://doi.org/10.1093/jn/124.suppl_8.1334S

- Groen, J.** (1937). The Absorption of Hexoses From the Upper Part of the Small Intestine in Man. *Journal of Clinical Investigation*, 16(2), 245–255. <https://doi.org/10.1172/jci100854>
- Grosse, J., Heffron, H.,** Burling, K., Akhter Hossain, M., Habib, A. M., Rogers, G. J., Richards, P., Larder, R., Rimmington, D., Adriaenssens, A. A., Parton, L., Powell, J., Binda, M., Colledge, W. H., Doran, J., Toyoda, Y., Wade, J. D., Aparicio, S., Carlton, M. B. L., ... Gribble, F. M. (2014). Insulin-like peptide 5 is an orexigenic gastrointestinal hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(30), 11133–11138. <https://doi.org/10.1073/pnas.1411413111>
- Gu, N.,** Adachi, T., Matsunaga, T., Tsujimoto, G., Ishihara, A., Yasuda, K., & Tsuda, K. (2007). HNF-1 α participates in glucose regulation of sucrase-isomaltase gene expression in epithelial intestinal cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 353(3), 617–622. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.12.065>
- Gu, N.,** Suzuki, N., Takeda, J., Adachi, T., Tsujimoto, G., Aoki, N., Ishihara, A., Tsuda, K., & Yasuda, K. (2004). Effect of mutations in HNF-1 α and HNF-1 β on the transcriptional regulation of human sucrase–isomaltase in Caco-2 cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 325(1), 308–313. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.10.027>
- Guh, D. P.,** Zhang, W., Bansback, N., Amarsi, Z., Birmingham, C. L., & Anis, A. H. (2009). The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 9, 1–20. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-88>
- Guinez, C.,** Filhoulaud, G., Rayah-Benhamed, F., Marmier, S., Dubuquoy, C., Dentin, R., Moldes, M., Burnol, A. F., Yang, X., Lefebvre, T., Girard, J., & Postic, C. (2011). O-GlcNAcylation increases ChREBP protein content and transcriptional activity in the liver. *Diabetes*, 60(5), 1399–1413. <https://doi.org/10.2337/db10-0452>
- Gut, P.,** Czarnywojtek, A., Fischbach, J., Baczyk, M., Ziemnicka, K., Wrotkowska, E., Gryczyńska, M., & Ruchala, M. (2016). Chromogranin A - Unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Archives of Medical Science*, 12(1), 1–9. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.57577>
- Gutzwiller, J. P.,** Göke, B., Drewe, J., Hildebrand, P., Ketterer, S., Handschin, D., Winterhalder, R., Conen, D., & Beglinger, C. (1999). Glucagon-like peptide-1: A potent regulator of food intake in humans. *Gut*, 44(1), 81–86. <https://doi.org/10.1136/gut.44.1.81>

H

- Habib, A. M.,** Richards, P., Cairns, L. S., Rogers, G. J., Bannon, C. A. M., Parker, H. E., Morley, T. C. E., Yeo, G. S. H., Reimann, F., & Gribble, F. M. (2012). Overlap of endocrine hormone expression in the mouse intestine revealed by transcriptional profiling and flow cytometry. *Endocrinology*, 153(7), 3054–3065. <https://doi.org/10.1210/en.2011-2170>
- Haessler, R. A.,** Camastra, S., Astiarraga, B., Nannipieri, M., Anselmino, M., & Ferrannini, E. (2015). Decreased expression of hepatic glucokinase in type 2 diabetes. *Molecular Metabolism*, 4(3), 222–226. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.12.007>
- Hahn, T. M.,** Breininger, J. F., Baskin, D. G., & Schwartz, M. W. (1998). Coexpression of *Agrp* and *NPY* in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nature Neuroscience*, 1(4), 271–272. <https://doi.org/10.1038/1082>
- Haidari, M.,** Leung, N., Mahbub, F., Uffelman, K. D., Kohen-Avramoglu, R., Lewis, G. F., & Adeli, K. (2002). Fasting and postprandial overproduction of intestinally derived lipoproteins in an animal model of insulin resistance: Evidence that chronic fructose feeding in the hamster is accompanied by enhanced intestinal de novo lipogenesis and ApoB48-containing li. *Journal of Biological Chemistry*, 277(35), 31646–31655. <https://doi.org/10.1074/jbc.M200544200>
- Hallfrisch, J.** (1990). Metabolic effects of dietary fructose. *The FASEB Journal*, 4(9), 2652–2660. <https://doi.org/10.1096/fasebj.4.9.2189777>
- Hanefeld, M.** (2007). Pioglitazone and sulfonylureas: effectively treating type 2 diabetes. *International Journal of Clinical Practice*, 61, 20–27. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01361.x>
- Hannou, S. A.,** Haslam, D. E., McKeown, N. M., & Herman, M. A. (2018). Fructose metabolism and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*, 128(2), 545–555.

- <https://doi.org/10.1172/JCI96702>
- Hansotia, T.**, & Drucker, D. J. (2005). GIP and GLP-1 as incretin hormones: lessons from single and double incretin receptor knockout mice. *Regulatory Peptides*, 128(2), 125–134. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2004.07.019>
- Hanssen, L. E.**, Hanssen, K. F., & Myren, J. (1977). Inhibition of Secretin Release and Pancreatic Bicarbonate Secretion by Somatostatin Infusion in Man. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 12(4), 391–394. <https://doi.org/10.3109/00365527709181678>
- Hart, G. W.**, & Akimoto, Y. (2009). The O-GlcNAc Modification. In *Essentials of Glycobiology*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301273/>
- Hattori, T.** (1978). Disaccharidase activities in small intestinal mucosa of alloxan-diabetic diabetic mice. *Nagoya Journal of Medical Science*, 40(1–2), 25–35. <https://doi.org/10.18999/nagjms.40.1-2.25>
- He, Z.**, Jiang, T., Wang, Z., Levi, M., & Li, J. (2004). Modulation of carbohydrate response element-binding protein gene expression in 3T3-L1 adipocytes and rat adipose tissue. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 287(3 50-3), 424–430. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00568.2003>
- Heading, R. C.** (1994). Role and integration of mechanisms controlling gastric emptying - Moderator's comments. *Digestive Diseases and Sciences*, 39(12 Supplement), 120–123. <https://doi.org/10.1007/BF02300366>
- Heidenreich, S.**, Weber, P., Stephanowitz, H., Petricek, K. M., Schütte, T., Oster, M., Salo, A. M., Knauer, M., Goehring, I., Yang, N., Witte, N., Schumann, A., Sommerfeld, M., Muenzner, M., Myllyharju, J., Krause, E., & Schupp, M. (2020). The glucose-sensing transcription factor ChREBP is targeted by proline hydroxylation. *Journal of Biological Chemistry*, 295(50), 17158–17168. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.014402>
- Helliwell, Philip A, Richardson, M.**, Affleck, J., & Kellett, G. L. (2000). Stimulation of fructose transport across the intestinal brush-border membrane by PMA is mediated by GLUT2 and dynamically regulated by protein kinase C. *The Biochemical Journal*, 350 Pt 1, 149–154. <https://doi.org/10.1002/9783527615032.ch3>
- Helliwell, Philip A, Richardson, M.**, Affleck, J., & Kellett, G. L. (2000). Regulation of GLUT5, GLUT2 and intestinal brush-border fructose absorption by the extracellular signal-regulated kinase, p38 mitogen-activated kinase and phosphatidylinositol 3-kinase intracellular signalling pathways: implications for adaptation to diabe. *The Biochemical Journal*, 350 Pt 1, 163–169. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10926840>
- Hellström, P. M.**, Grybäck, P., & Jacobsson, H. (2006). The physiology of gastric emptying. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, 20(3), 397–407. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2006.02.002>
- Herman, M. A.**, Peroni, O. D., Villoria, J., Schön, M. R., Abumrad, N. A., Blüher, M., Klein, S., & Kahn, B. B. (2012). A novel ChREBP isoform in adipose tissue regulates systemic glucose metabolism. *Nature*, 484(7394), 333–338. <https://doi.org/10.1038/nature10986>
- Hershberg, R. M.**, & Mayer, L. F. (2000). Antigen processing and presentation by intestinal epithelial cells - Polarity and complexity. In *Immunology Today* (Vol. 21, Issue 3, pp. 123–128). [https://doi.org/10.1016/S0167-5699\(99\)01575-3](https://doi.org/10.1016/S0167-5699(99)01575-3)
- Herz, C. T.**, Brix, J. M., Ludvik, B., Schernthaner, G., & Schernthaner, G.-H. (2021). Decrease of dipeptidyl peptidase 4 activity is associated with weight loss after bariatric surgery. *Obesity Surgery*. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-05200-0>
- Hildebrandt, M. A.**, Hoffmann, C., Sherrill-Mix, S. A., Keilbaugh, S. A., Hamady, M., Chen, Y. Y., Knight, R., Ahima, R. S., Bushman, F., & Wu, G. D. (2009). High-Fat Diet Determines the Composition of the Murine Gut Microbiome Independently of Obesity. *Gastroenterology*, 137(5), 1716–1724.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.042>
- Hill, M. E.**, Asa, S. L., & Drucker, D. J. (1999). Essential Requirement for Pax 6 in Control of Enteroendocrine Proglucagon Gene Transcription. *Molecular Endocrinology*, 13(9), 1474–1486. <https://doi.org/10.1210/mend.13.9.0340>
- Hill, M. J.** (1997). Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *European Journal of Cancer Prevention*, 6, S43–S45. <https://doi.org/10.1097/00008469-199703001-00009>

- Hinnen, D.** (2017). Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectrum*, 30(3), 202–210. <https://doi.org/10.2337/ds16-0026>
- Hirsch, J. R., Loo, D. D. F., & Wright, E. M.** (1996). Regulation of Na⁺/glucose cotransporter expression by protein kinases in *Xenopus laevis* oocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 271(25), 14740–14746. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.25.14740>
- Höfer, D., Asan, E., & Drenckhahn, D.** (1999). Chemosensory perception in the gut. *News in Physiological Sciences*, 14(1), 18–23. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.1999.14.1.18>
- Hoffman, G. E., Smith, M. S., & Verbalis, J. G.** (1993). c-Fos and Related Immediate Early Gene Products as Markers of Activity in Neuroendocrine Systems. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 14(3), 173–213. <https://doi.org/10.1006/frne.1993.1006>
- Hoffman, L. R., & Chang, E. B.** (1992). Altered regulation of regional sucrase-isomaltase expression in diabetic rat intestine. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 262(6), G983–G989. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1992.262.6.G983>
- Holst, J. J., Gromada, J., & Nauck, M. A.** (1997). The pathogenesis of NIDDM involves a defective expression of the GIP receptor. *Diabetologia*, 40(8), 984–986. <https://doi.org/10.1007/s001250050779>
- Holst, Jens Juul.** (2007). The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological Reviews*, 87(4), 1409–1439. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2006>
- Holz, G. G.** (2004). Epac: A New cAMP-Binding Protein in Support of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor-Mediated Signal Transduction in the Pancreatic β -Cell. *Diabetes*, 53(1), 5–13. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.1.5>
- Hooper, L. V.** (2001). Molecular Analysis of Commensal Host-Microbial Relationships in the Intestine. *Science*, 291(5505), 881–884. <https://doi.org/10.1126/science.291.5505.881>
- Hooton, D., Lentle, R., Monro, J., Wickham, M., & Simpson, R.** (2015). The Secretion and Action of Brush Border Enzymes in the Mammalian Small Intestine (pp. 59–118). https://doi.org/10.1007/112_2015_24
- Horowitz, M., Edelbrock, M. A. L., Wishart, J. M., & Straathof, J. W.** (1993). Relationship between oral glucose tolerance and gastric emptying in normal healthy subjects. *Diabetologia*, 36(9), 857–862. <https://doi.org/10.1007/BF00400362>
- Hu, M.-J., Wei, D., Shao, X.-X., Wang, J.-H., Liu, Y.-L., Xu, Z.-G., & Guo, Z.-Y.** (2017). Interaction mechanism of insulin-like peptide 5 with relaxin family peptide receptor 4. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 619, 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2017.03.001>
- Huda, M. S. B., Wilding, J. P. H., & Pinkney, J. H.** (2006). Gut peptides and the regulation of appetite. *Obesity Reviews*, 7(2), 163–182. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00245.x>
- Hunt, J. N., & Knox, M. T.** (1969). The slowing of gastric emptying by nine acids. *The Journal of Physiology*, 201(1), 161–179. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1969.sp008749>
- Hurtado del Pozo, C., Vesperinas-García, G., Rubio, M.-Á., Corripio-Sánchez, R., Torres-García, A. J., Obregon, M.-J., & Calvo, R. M.** (2011). ChREBP expression in the liver, adipose tissue and differentiated preadipocytes in human obesity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1811(12), 1194–1200. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2011.07.016>

I

- İmeryüz, N., Yeğen, B. Ç., Bozkurt, A., Coşkun, T., Villanueva-Peñacarrillo, M. L., & Ulusoy, N. B.** (1997). Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 273(4), G920–G927. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1997.273.4.G920>
- Iizuka, K., Bruick, R. K., Liang, G., Horton, J. D., & Uyeda, K.** (2004). Deficiency of carbohydrate response element-binding protein (ChREBP) reduces lipogenesis as well as glycolysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(19), 7281–7286. <https://doi.org/10.1073/pnas.0401516101>
- Iizuka, K., Miller, B., & Uyeda, K.** (2006). Deficiency of carbohydrate-activated transcription factor ChREBP prevents obesity and improves plasma glucose control in leptin-deficient (ob/ob) mice.

- American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism, 291(2), 358–364. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00027.2006>
- Iizuka, K.**, Takeda, J., & Horikawa, Y. (2009). Hepatic overexpression of dominant negative Mlx improves metabolic profile in diabetes-prone C57BL/6J mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 379(2), 499–504. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.12.100>
- Ikedo, I. Murakami, T.** (1998). Effects of Diabetes and Hyperglycemia on Disaccharidase Activities in the Rat. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 33(10), 1069–1073. <https://doi.org/10.1080/003655298750026778>
- Im, S. S.**, Kang, S. Y., Kim, S. Y., Kim, H. Il, Kim, J. W., Kim, K. S., & Ahn, Y. H. (2005). Glucose-stimulated upregulation of GLUT2 gene is mediated by sterol response element-binding protein-1c in the hepatocytes. *Diabetes*, 54(6), 1684–1691. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1684>
- Inui, A.**, Asakawa, A., Y. Bowers, C., Mantovani, G., Laylano, A., M. Meguid, M., & Fujimiya, M. (2004). Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *The FASEB Journal*, 18(3), 439–456. <https://doi.org/10.1096/fj.03-0641rev>
- Inzucchi, S. E.**, Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., Peters, A. L., Tsapas, A., Wender, R., & Matthews, D. R. (2015). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 38(1), 140–149. <https://doi.org/10.2337/dc.14-2441>
- Ireland, H.**, Houghton, C., Howard, L., & Winton, D. J. (2005). Cellular inheritance of a Cre-activated reporter gene to determine Paneth cell longevity in the murine small intestine. *Developmental Dynamics*, 233(4), 1332–1336. <https://doi.org/10.1002/dvdy.20446>
- Iroz, A.**, Montagner, A., Benhamed, F., Levavasseur, F., Polizzi, A., Anthony, E., Régnier, M., Fouché, E., Lukowicz, C., Cauzac, M., Tournier, E., Do-Cruzeiro, M., Daujat-Chavanieu, M., Gerbal-Chalouin, S., Fauveau, V., Marmier, S., Burnol, A.-F., Guilmeau, S., Lippi, Y., ... Postic, C. (2017). A Specific ChREBP and PPAR α Cross-Talk Is Required for the Glucose-Mediated FGF21 Response. *Cell Reports*, 21(2), 403–416. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.09.065>
- Irwin, N.**, Green, B. D., Mooney, M. H., Greer, B., Harriott, P., Bailey, C. J., Gault, V. A., O'Harte, F. P. M., & Flatt, P. R. (2005). A Novel, Long-Acting Agonist of Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Suitable for Once-Daily Administration in Type 2 Diabetes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 314(3), 1187–1194. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.086082>
- Ishii, S.**, Iizuka, K., Miller, B. C., & Uyeda, K. (2004). Carbohydrate response element binding protein directly promotes lipogenic enzyme gene transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(44), 15597–15602. <https://doi.org/10.1073/pnas.0405238101>

J

- J Gibbs, R C Young, G. P. S.** (1973). Cholecystokinin elicits Satiety in Rats with Open Gastric Fistulas. *Nature*, 245(5424), 323–325. <https://doi.org/10.1038/245323a0>
- Jandhyala, S. M.**, Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Reddy, D. N. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*, 21(29), 8836–8847. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
- Jang, C.**, Hui, S., Lu, W., Cowan, A. J., Morscher, R. J., Lee, G., Liu, W., Tesz, G. J., Birnbaum, M. J., & Rabinowitz, J. D. (2018). The Small Intestine Converts Dietary Fructose into Glucose and Organic Acids. *Cell Metabolism*, 27(2), 351-361.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.12.016>
- Jang, H. J.**, Kokrashvili, Z., Theodorakis, M. J., Carlson, O. D., Kim, B. J., Zhou, J., Hyeon, H. K., Xu, X., Chan, S. L., Juhaszova, M., Bernier, M., Mosinger, B., Margolskee, R. F., & Egan, J. M. (2007). Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(38), 15069–15074. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706890104>
- Janssen, S.**, & Depoortere, I. (2013). Nutrient sensing in the gut: New roads to therapeutics? *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 24(2), 92–100. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.11.006>
- Jarry, A. C.**, Merah, N., Cisse, F., Cayetanot, F., Fiamma, M. N., Willemetz, A., Gueddouri, D., Barka,

- B., Valet, P., Guilmeau, S., Bado, A., Le Beyec, J., Bodineau, L., & Le Gall, M. (2019). Neuromedin U is a gut peptide that alters oral glucose tolerance by delaying gastric emptying via direct contraction of the pylorus and vagal-dependent mechanisms. In *FASEB Journal* (Vol. 33, Issue 4, pp. 5377–5388). <https://doi.org/10.1096/fj.201801718R>
- Jegatheesan, P.**, & De Bandt, J. P. (2017). Fructose and NAFLD: The multifaceted aspects of fructose metabolism. *Nutrients*, 9(3), 1–13. <https://doi.org/10.3390/nu9030230>
- Jeong, Y. S.**, Kim, D., Lee, Y. S., Kim, H. J., Han, J. Y., Im, S. S., Chong, H. K., Kwon, J. K., Cho, Y. H., Kim, W. K., Osborne, T. F., Horton, J. D., Jun, H. S., Ahn, Y. H., Ahn, S. M., & Cha, J. Y. (2011). Integrated expression profiling and Genome-Wide analysis of ChREBP targets reveals the dual role for ChREBP in Glucose-Regulated gene expression. *PLoS ONE*, 6(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022544>
- Jiang, G.**, & Zhang, B. B. (2003). Glucagon and regulation of glucose metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 284(4), E671–E678. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00492.2002>
- Jiang, L.**, & Ferraris, R. P. (2001). Developmental reprogramming of rat GLUT-5 requires de novo mRNA and protein synthesis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 280(1), G113–G120. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2001.280.1.G113>
- Jing, G.**, Chen, J., Xu, G., & Shalev, A. (2016). Islet ChREBP- β is increased in diabetes and controls ChREBP- α and glucose-induced gene expression via a negative feedback loop. *Molecular Metabolism*, 5(12), 1208–1215. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.09.010>
- Jitrapakdee, S.**, St Maurice, M., Rayment, I., Cleland, W. W., Wallace, J. C., & Attwood, P. V. (2008). Structure, mechanism and regulation of pyruvate carboxylase. *Biochemical Journal*, 413(3), 369–387. <https://doi.org/10.1042/BJ20080709>
- Johansson, M. E. V.**, Holmén Larsson, J. M., & Hansson, G. C. (2011). The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(SUPPL. 1), 4659–4665. <https://doi.org/10.1073/pnas.1006451107>
- Johansson, M. E. V.**, Phillipson, M., Petersson, J., Velcich, A., Holm, L., & Hansson, G. C. (2008). The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(39), 15064–15069. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803124105>
- Jois, T.**, Chen, W., Howard, V., Harvey, R., Youngs, K., Thalmann, C., Saha, P., Chan, L., Cowley, M. A., & Sleeman, M. W. (2017). Deletion of hepatic carbohydrate response element binding protein (ChREBP) impairs glucose homeostasis and hepatic insulin sensitivity in mice. *Molecular Metabolism*, 6(11), 1381–1394. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.07.006>
- Jones, H. F.**, Burt, E., Dowling, K., Davidson, G., Brooks, D. A., & Butler, R. N. (2011). Effect of age on fructose malabsorption in children presenting with gastrointestinal symptoms. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 52(5), 581–584. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181fd1315>
- Jones, H. F.**, Butler, R. N., & Brooks, D. A. (2011). Intestinal fructose transport and malabsorption in humans. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 300(2), 202–206. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00457.2010>
- Juurs, D. H.**, Jacobson, R. H., Wigley, D., Zhang, X., Huber, R. E., Tronrud, D. E., & Matthews, B. W. (2000). High resolution refinement of β -galactosidase in a new crystal form reveals multiple metal-binding sites and provides a structural basis for α -complementation. *Protein Science*, 9(9), 1685–1699. <https://doi.org/10.1110/ps.9.9.1685>
- Junqin Chen**, Geetu Saxena, Imran N. Mungrue, Aldons J. Lulis, and A. S. (2008). Thioredoxin-Interacting Protein. *Developments in Water Science*, 57(C), 934–944. <https://doi.org/10.2337/db07-0715.Thioredoxin-Interacting>

K

- Kabashima, T.**, Kawaguchi, T., Wadzinski, B. E., & Uyeda, K. (2003). Xylulose 5-phosphate mediates glucose-induced lipogenesis by xylulose 5-phosphate-activated protein phosphatase in rat liver.

- Proceedings of the National Academy of Sciences, 100(9), 5107–5112. <https://doi.org/10.1073/pnas.0730817100>
- Kabashima, Tsutomu, Kawaguchi, T.**, Wadzinski, B. E., & Uyeda, K. (2003). Xylulose 5-phosphate mediates glucose-induced lipogenesis by xylulose 5-phosphate-activated protein phosphatase in rat liver. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(9), 5107–5112. <https://doi.org/10.1073/pnas.0730817100>
- Kaji, I.**, Iwanaga, T., Watanabe, M., Guth, P. H., Engel, E., Kaunitz, J. D., & Akiba, Y. (2015). SCFA transport in rat duodenum. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 308(3), G188–G197. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00298.2014>
- Kamphuis, J. B. J.**, Mercier-Bonin, M., Eutamène, H., & Theodorou, V. (2017). Mucus organisation is shaped by colonic content; A new view. *Scientific Reports*, 7(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08938-3>
- Kanno, Y.**, & Loewenstein, W. R. (1966). Cell-to-Cell Passage of Large Molecules. *Nature*, 212(5062), 629–630. <https://doi.org/10.1038/212629a0>
- Karaki, S.**, Mitsui, R., Hayashi, H., Kato, I., Sugiya, H., Iwanaga, T., Furness, J. B., & Kuwahara, A. (2006). Short-chain fatty acid receptor, GPR43, is expressed by enteroendocrine cells and mucosal mast cells in rat intestine. *Cell and Tissue Research*, 324(3), 353–360. <https://doi.org/10.1007/s00441-005-0140-x>
- Kasina, SVSK.**, & Baradhi KM. (2020). *Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) Inhibitors* (StatPearls Publishing LLC. (ed.)). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542331/>
- Kastin, A. J.**, Akerstrom, V., & Pan, W. (2002). Interactions of Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) with the Blood-Brain Barrier. *Journal of Molecular Neuroscience*, 18(1–2), 07–13. <https://doi.org/10.1385/JMN:18:1-2:07>
- Kato, T.**, Iizuka, K., Takao, K., Horikawa, Y., Kitamura, T., & Takeda, J. (2018). ChREBP-knockout mice show sucrose intolerance and fructose malabsorption. *Nutrients*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/nu10030340>
- Katz, L. S.**, Laxman, A. K., Zhang, P., & Scott, D. (2018). Localization of ChREBP α and ChREBP β in Pancreatic β Cells. *Diabetes*, 67(Supplement 1), 192-OR. <https://doi.org/10.2337/db18-192-OR>
- Kaunitz, J. D.**, & Berg, C. J. (2016). Gut chemosensing: Implications for disease pathogenesis. *F1000Research*, 5(0), 1–7. <https://doi.org/10.12688/f1000research.9208.1>
- Kawaguchi, T.**, Takenoshita, M., Kabashima, T., & Uyeda, K. (2001). Glucose and cAMP regulate the L-type pyruvate kinase gene by phosphorylation/dephosphorylation of the carbohydrate response element binding protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(24), 13710–13715. <https://doi.org/10.1073/pnas.231370798>
- Kawahito, S.**, Kitahata, H., & Oshita, S. (2009). Problems associated with glucose toxicity: Role of hyperglycemia-induced oxidative stress. *World Journal of Gastroenterology*, 15(33), 4137–4142. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.4137>
- Kazemi, M.**, Eshraghian, A., Hamidpour, L., & Taghavi, S. (2015). Changes in serum ghrelin level in relation to meal-time in patients with functional dyspepsia. *United European Gastroenterology Journal*, 3(1), 11–16. <https://doi.org/10.1177/2050640614563373>
- Kazemian, N.**, Mahmoudi, M., Halperin, F., Wu, J. C., & Pakpour, S. (2020). Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Microbiome*, 8(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00821-0>
- Kellett, G. L.** (2001). The facilitated component of intestinal glucose absorption. *Journal of Physiology*, 531(3), 585–595. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.0585h.x>
- Kellett, G. L.**, & Brot-Laroche, E. (2005). Apical GLUT2: A Major Pathway of Intestinal Sugar Absorption. *Diabetes*, 54(10), 3056–3062. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.10.3056>
- Kellett, G. L.**, & Helliwell, P. A. (2000). The diffusive component of intestinal glucose absorption is mediated by the glucose-induced recruitment of GLUT2 to the brush-border membrane. *Biochemical Journal*, 350(1), 155–162. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3500155>
- Kellett, George L.**, Brot-Laroche, E., Mace, O. J., & Leturque, A. (2008). Sugar absorption in the intestine: The role of GLUT2. In *Annual Review of Nutrition* (Vol. 28, Issue 1, pp. 35–54). <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.28.061807.155518>
- Kenny, A. J.**, & Maroux, S. (1982). Topology of microvillar membrane hydrolases of kidney and

- intestine. *Physiological Reviews*, 62(1), 91–128. <https://doi.org/10.1152/physrev.1982.62.1.91>
- Kida, K.**, Nakajo, S., Kamiya, F., Toyama, Y., Nishio, T., & Nakagawa, H. (1978). Renal net glucose release in vivo and its contribution to blood glucose in rats. *Journal of Clinical Investigation*, 62(4), 721–726. <https://doi.org/10.1172/JCI109182>
- Kieffer, T. J.**, McIntosh, C. H., & Pederson, R. A. (1995). Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology*, 136(8), 3585–3596. <https://doi.org/10.1210/endo.136.8.7628397>
- Kiela, P. R.**, & Ghishan, F. K. (2016). Physiology of intestinal absorption and secretion. In *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology* (Vol. 30, Issue 2, pp. 145–159). <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.007>
- Kiela, P. R.**, & Ghishan, F. K. (2018). Molecular Mechanisms of Intestinal Transport of Calcium, Phosphate, and Magnesium. In *Physiology of the Gastrointestinal Tract* (pp. 1405–1449). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809954-4.00059-1>
- Kiela, P. R.**, Xu, H., & Ghishan, F. K. (2006). Apical NA⁺/H⁺ exchangers in the mammalian gastrointestinal tract. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 57(SUPPL. 7), 51–79.
- Kim, J. N.**, & Kim, B. J. (2019). The Mechanism of Action of Ghrelin and Motilin in the Pacemaker Potentials of Interstitial Cells of Cajal from the Murine Small Intestine. *Molecules and Cells*, 42(6), 470–479. <https://doi.org/10.14348/molcells.2019.0028>
- Kim, K.-S.**, Lee, I.-S., Kim, K.-H., Park, J., Kim, Y., Choi, J.-H., Choi, J.-S., & Jang, H.-J. (2017). Activation of intestinal olfactory receptor stimulates glucagon-like peptide-1 secretion in enteroendocrine cells and attenuates hyperglycemia in type 2 diabetic mice. *Scientific Reports*, 7(1), 13978. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14086-5>
- Kim, M.-H.**, & Kim, H. (2017). The Roles of Glutamine in the Intestine and Its Implication in Intestinal Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(5), 1051. <https://doi.org/10.3390/ijms18051051>
- Kim, M.**, Astapova, I. I., Flier, S. N., Hannou, S. A., Doridot, L., Sargsyan, A., Kou, H. H., Fowler, A. J., Liang, G., & Herman, M. A. (2017). Intestinal, but not hepatic, ChREBP is required for fructose tolerance. *JCI Insight*, 2(24), 1–13. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.96703>
- Kim, M. S.**, Krawczyk, S. A., Doridot, L., Fowler, A. J., Wang, J. X., Trauger, S. A., Noh, H. L., Kang, H. J., Meissen, J. K., Blatnik, M., Kim, J. K., Lai, M., & Herman, M. A. (2016). ChREBP regulates fructose-induced glucose production independently of insulin signaling. *Journal of Clinical Investigation*, 126(11), 4372–4386. <https://doi.org/10.1172/JCI81993>
- Kim, W.**, & Egan, J. M. (2008). The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacological Reviews*, 60(4), 470–512. <https://doi.org/10.1124/pr.108.000604>
- Kim, Y. S.**, & Ho, S. B. (2010). Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: Recent insights and progress. *Current Gastroenterology Reports*, 12(5), 319–330. <https://doi.org/10.1007/s11894-010-0131-2>
- Kirat, D.**, Matsuda, Y., Yamashiki, N., Hayashi, H., & Kato, S. (2007). Expression, cellular localization, and functional role of monocarboxylate transporter 4 (MCT4) in the gastrointestinal tract of ruminants. *Gene*, 391(1–2), 140–149. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2006.12.020>
- Kishi, K.**, Takase, S., & Goda, T. (1999). Enhancement of sucrase-isomaltase gene expression induced by luminally administered fructose in rat jejunum. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 10(1), 8–12. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(98\)00071-0](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(98)00071-0)
- Kishi, K.**, Tanaka, T., Igawa, M., Takase, S., & Goda, T. (1999). Sucrase-isomaltase and hexose transporter gene expressions are coordinately enhanced by dietary fructose in rat jejunum. *Journal of Nutrition*, 129(5), 953–956. <https://doi.org/10.1093/jn/129.5.953>
- Kjørholt, C.**, Åkerfeldt, M. C., Biden, T. J., & Laybutt, D. R. (2005). Chronic hyperglycemia, independent of plasma lipid levels, is sufficient for the loss of β -cell differentiation and secretory function in the db/db mouse model of diabetes. *Diabetes*, 54(9), 2755–2763. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.9.2755>
- Kneepkens, C. M.**, Vonk, R. J., & Fernandes, J. (1984). Incomplete intestinal absorption of fructose. *Archives of Disease in Childhood*, 59(8), 735–738. <https://doi.org/10.1136/adc.59.8.735>
- Koch, U.**, Lehal, R., & Radtke, F. (2013). Stem cells living with a Notch. *Development (Cambridge)*, 140(4), 689–704. <https://doi.org/10.1242/dev.080614>
- Kojima, I.**, & Nakagawa, Y. (2011). The Role of the Sweet Taste Receptor in Enteroendocrine Cells

- and Pancreatic β -Cells. *Diabetes & Metabolism Journal*, 35(5), 451. <https://doi.org/10.4093/dmj.2011.35.5.451>
- Kokrashvili, Z.**, Mosinger, B., & Margolskee, R. F. (2009). T1r3 and α -gustducin in gut regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1170, 91–94. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04485.x>
- Komasaka, M.**, Horie, S., Watanabe, K., & Murayama, T. (2002). Antisecretory effect of somatostatin on gastric acid via inhibition of histamine release in isolated mouse stomach. *European Journal of Pharmacology*, 452(2), 235–243. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)02309-9](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)02309-9)
- Kondo, S.**, Shinomura, Y., Kanayama, S., Kawabata, S., Miyazaki, Y., Imamura, I., Fukui, H., & Matsuzawa, Y. (1993). Somatostatin inhibits gastrin-induced histamine secretion and synthesis in the rat. *Regulatory Peptides*, 48(3), 373–380. [https://doi.org/10.1016/0167-0115\(93\)90166-6](https://doi.org/10.1016/0167-0115(93)90166-6)
- Kong, F.**, & Singh, R. P. (2008). Disintegration of solid foods in human stomach. In *Journal of Food Science* (Vol. 73, Issue 5, pp. R67–R80). <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2008.00766.x>
- Koo, H. Y.**, Wallig, M. A., Chung, B. H., Nara, T. Y., Cho, B. H. S., & Nakamura, M. T. (2008). Dietary fructose induces a wide range of genes with distinct shift in carbohydrate and lipid metabolism in fed and fasted rat liver. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1782(5), 341–348. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2008.02.007>
- Kopin, A. S.**, Mathes, W. F., McBride, E. W., Nguyen, M., Al-Haider, W., Schmitz, F., Bonner-Weir, S., Kanarek, R., & Beinborn, M. (1999). The cholecystokinin-A receptor mediates inhibition of food intake yet is not essential for the maintenance of body weight. *Journal of Clinical Investigation*, 103(3), 383–391. <https://doi.org/10.1172/JCI4901>
- Korbonits, M.**, Goldstone, A. P., Gueorguiev, M., & Grossman, A. B. (2004). Ghrelin - A hormone with multiple functions. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 25(1), 27–68. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2004.03.002>
- Korner, J.**, Bessler, M., Cirilo, L. J., Conwell, I. M., Daud, A., Restuccia, N. L., & Wardlaw, S. L. (2005). Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insulin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(1), 359–365. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1076>
- Korner, J.**, Bessler, M., Inabnet, W., Taveras, C., & Hoist, J. J. (2007). Exaggerated GLP-1 and blunted GIP secretion are associated with Roux-en-Y gastric bypass but not adjustable gastric banding. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 3(6), 597–601.
- Krarup, T.**, Saurbrey, N., Moody, A. J., Kühl, C., & Madsbad, S. (1987). Effect of porcine gastric inhibitory polypeptide on β -cell function in type I and type II diabetes mellitus. *Metabolism*, 36(7), 677–682. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(87\)90153-3](https://doi.org/10.1016/0026-0495(87)90153-3)
- Kuhre, Rune E.**, Frost, C. R., Svendsen, B., & Holst, J. J. (2015). Molecular mechanisms of glucose-stimulated GLP-1 secretion from perfused rat small intestine. *Diabetes*, 64(2), 370–382. <https://doi.org/10.2337/db14-0807>
- Kuhre, Rune Ehrenreich, Wewer Albrechtsen, N. J.**, Hartmann, B., Deacon, C. F., & Holst, J. J. (2015). Measurement of the incretin hormones: Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic peptide. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 29(3), 445–450. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.12.006>
- Kumar, A.**, Katz, L. S., Schulz, A. M., Kim, M., Honig, L. B., Li, L., Davenport, B., Homann, D., Garcia-Ocaña, A., Herman, M. A., Haynes, C. M., Chipuk, J. E., & Scott, D. K. (2018). Activation of Nrf2 Is Required for Normal and ChREBP α -Augmented Glucose-Stimulated β -Cell Proliferation. *Diabetes*, 67(8), 1561–1575. <https://doi.org/10.2337/db17-0943>
- Kursawe, R.**, Caprio, S., Giannini, C., Narayan, D., Lin, A., D'Adamo, E., Shaw, M., Pierpont, B., Cushman, S. W., & Shulman, G. I. (2013). Decreased Transcription of ChREBP- / Isoforms in Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue of Obese Adolescents With Prediabetes or Early Type 2 Diabetes: Associations With Insulin Resistance and Hyperglycemia. *Diabetes*, 62(3), 837–844. <https://doi.org/10.2337/db12-0889>
- Kushwaha, R. N.**, Haq, W., & Katti, S. B. (2014). Sixteen-Years of Clinically Relevant Dipeptidyl Peptidase-IV (DPP-IV) Inhibitors for Treatment of Type-2 Diabetes: A Perspective. *Current Medicinal Chemistry*, 21(35), 4013–4045. <https://doi.org/10.2174/0929867321666140915143309>

L

- L. Kearney, M., & P. Thyfault, J.** (2016). Exercise and Postprandial Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Current Diabetes Reviews*, 12(3), 199–210. <https://doi.org/10.2174/1573399811666150615112441>
- Laffitte, A., Neiers, F., & Briand, L.** (2014). Functional roles of the sweet taste receptor in oral and extraoral tissues. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 17(4), 379–385. <https://doi.org/10.1097/MCO.000000000000058>
- Lal, S., McLaughlin, J., Barlow, J., D'Amato, M., Giacovelli, G., Varro, A., Dockray, G. J., & Thompson, D. G.** (2004). Cholecystokinin pathways modulate sensations induced by gastric distension in humans. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 287(1 50-1), 72–79. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00351.2003>
- Lambert, G. P., Shi, X., & Murray, R.** (2014). The Gastrointestinal System. In P. S. Leung (Ed.), *ACSM's Advanced Exercise Physiology: Second Edition*. Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/978-94-017-8771-0>
- Lanaspa, M. A., Sanchez-Lozada, L. G., Cicerchi, C., Li, N., Roncal-Jimenez, C. A., Ishimoto, T., Le, M., Garcia, G. E., Thomas, J. B., Rivard, C. J., Andres-Hernando, A., Hunter, B., Schreiner, G., Rodriguez-Iturbe, B., Sautin, Y. Y., & Johnson, R. J.** (2012). Uric Acid Stimulates Fructokinase and Accelerates Fructose Metabolism in the Development of Fatty Liver. *PLoS ONE*, 7(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047948>
- Lardinois, C. K., Starich, G. H., & Mazzaferri, E. L.** (1988). The postprandial response of gastric inhibitory polypeptide to various dietary fats in man. *Journal of the American College of Nutrition*, 7(3), 241–247. <https://doi.org/10.1080/07315724.1988.10720241>
- Larrauffie, P., Martin-Gallausiaux, C., Lapaque, N., Dore, J., Gribble, F. M., Reimann, F., & Blottiere, H. M.** (2018). SCFAs strongly stimulate PYY production in human enteroendocrine cells. *Scientific Reports*, 8(1), 74. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18259-0>
- Larsen, J., Hylleberg, B., Ng, K., & Damsbo, P.** (2001). Glucagon-Like Peptide-1 Infusion Must Be Maintained for 24 h/day to Obtain Acceptable Glycemia in Type 2 Diabetic Patients Who Are Poorly Controlled on Sulphonylurea Treatment. *Diabetes Care*, 24(8), 1416–1421. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.8.1416>
- Lau, H. H., Ng, N. H. J., Loo, L. S. W., Jasmen, J. B., & Teo, A. K. K.** (2018). The molecular functions of hepatocyte nuclear factors – In and beyond the liver. *Journal of Hepatology*, 68(5), 1033–1048. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.026>
- Le Gall, M., Tobin, V., Stolarczyk, E., Dalet, V., Leturque, A., & Brot-Laroche, E.** (2007). Sugar sensing by enterocytes combines polarity, membrane bound detectors and sugar metabolism. *Journal of Cellular Physiology*, 213(3), 834–843. <https://doi.org/10.1002/jcp.21245>
- Leal, J., Smyth, H. D. C., & Ghosh, D.** (2017). Physicochemical properties of mucus and their impact on transmucosal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 532(1), 555–572. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.018>
- Lebrun, L. J., Lenaerts, K., Kiers, D., Pais de Barros, J.-P., Le Guern, N., Plesnik, J., Thomas, C., Bourgeois, T., Dejong, C. H. C., Kox, M., Hundscheid, I. H. R., Khan, N. A., Mandard, S., Deckert, V., Pickkers, P., Drucker, D. J., Lagrost, L., & Grober, J.** (2017). Enteroendocrine L Cells Sense LPS after Gut Barrier Injury to Enhance GLP-1 Secretion. *Cell Reports*, 21(5), 1160–1168. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.10.008>
- Lee, A., & Owyang, C.** (2017). Sugars, Sweet Taste Receptors, and Brain Responses. *Nutrients*, 9(7), 653. <https://doi.org/10.3390/nu9070653>
- Lee, B. H., Rose, D. R., Lin, A. H. M., Quezada-Calvillo, R., Nichols, B. L., & Hamaker, B. R.** (2016). Contribution of the Individual Small Intestinal α -Glucosidases to Digestion of Unusual α -Linked Glycemic Disaccharides. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(33), 6487–6494. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b01816>
- Lee, R. J., & Cohen, N. A.** (2015). Taste receptors in innate immunity. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 72(2), 217–236. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1736-7>
- Lehy, T., & Willems, G.** (1976). Population Kinetics of Antral Gastrin Cells in the Mouse.

- Gastroenterology, 71(4), 614–619. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(76\)80552-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(76)80552-5)
- Levitt, M. D.**, & Bond, J. H. (1970). Volume, composition, and source of intestinal gas. *Gastroenterology*, 59(6), 921–929. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(19\)33654-6](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(19)33654-6)
- Lewis, L. D.**, & Williams, J. A. (1990). Regulation of cholecystokinin secretion by food, hormones, and neural pathways in the rat. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 258(4 21-4), G512–G518. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1990.258.4.g512>
- Ley, R. E.**, Bäckhed, F., Turnbaugh, P., Lozupone, C. A., Knight, D., Gordon, J. I., Leyt, R. E., Bäckhed, F., Turnbaugh, P., Lozupone, C. A., Knight, R. D., & Gordont, J. (2016). Linked references are available on JSTOR for this article : Obesity alters gut microbial ecology. 102(31), 11070–11075.
- Li, M. V.**, Chang, B., Imamura, M., Pongvarin, N., & Chan, L. (2006). Glucose-dependent transcriptional regulation by an evolutionarily conserved glucose-sensing module. *Diabetes*, 55(5), 1179–1189. <https://doi.org/10.2337/db05-0822>
- Li, M. V.**, Chen, W., Harmancey, R. N., Nuotio-Antar, A. M., Imamura, M., Saha, P., Taegtmeyer, H., & Chan, L. (2010). Glucose-6-phosphate mediates activation of the carbohydrate responsive binding protein (ChREBP). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 395(3), 395–400. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.04.028>
- Li, M. V.**, Chen, W., Pongvarin, N., Imamura, M., & Chan, L. (2008). Glucose-mediated transactivation of carbohydrate response element-binding protein requires cooperative actions from Mondo conserved regions and essential trans-acting factor 14-3-3. *Molecular Endocrinology*, 22(7), 1658–1672. <https://doi.org/10.1210/me.2007-0560>
- Li, X.**, Kover, K. L., Heruth, D. P., Watkins, D. J., Moore, W. V., Jackson, K., Zang, M., Clements, M. A., & Yan, Y. (2015). New Insight Into Metformin Action: Regulation of ChREBP and FOXO1 Activities in Endothelial Cells. *Molecular Endocrinology*, 29(8), 1184–1194. <https://doi.org/10.1210/ME.2015-1090>
- Liang, J.**, Chen, F., Gu, F., Liu, X., Li, F., & Du, D. (2017). Expression and functional activity of bitter taste receptors in primary renal tubular epithelial cells and M-1 cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 428(1–2), 193–202. <https://doi.org/10.1007/s11010-016-2929-1>
- Liman, E. R.**, Zhang, Y. V., & Montell, C. (2014). Peripheral coding of taste. *Neuron*, 81(5), 984–1000. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.02.022>
- Linden, A. G.**, Li, S., Choi, H. Y., Fang, F., Fukasawa, M., Uyeda, K., Hammer, R. E., Horton, J. D., Engelking, L. J., & Liang, G. (2018). Interplay between ChREBP and SREBP-1c coordinates postprandial glycolysis and lipogenesis in livers of mice. *Journal of Lipid Research*, 59(3), 475–487. <https://doi.org/10.1194/jlr.M081836>
- Liou, A. P.**, Lu, X., Sei, Y., Zhao, X., Pechhold, S., Carrero, R. J., Raybould, H. E., & Wank, S. (2011). The G-Protein-Coupled Receptor GPR40 Directly Mediates Long-Chain Fatty Acid-Induced Secretion of Cholecystokinin. *Gastroenterology*, 140(3), 903-912.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.10.012>
- Liu, L.**, Yu, Y.-L., Liu, C., Wang, X.-T., Liu, X.-D., & Xie, L. (2011). Insulin deficiency induces abnormal increase in intestinal disaccharidase activities and expression under diabetic states, evidences from in vivo and in vitro study. *Biochemical Pharmacology*, 82(12), 1963–1970. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.09.014>
- Lloyd, K. C.**, Amirmoazzami, S., Friedik, F., Chew, P., & Walsh, J. H. (1997). Somatostatin inhibits gastrin release and acid secretion by activating sst2 in dogs. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 272(6), G1481–G1488. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1997.272.6.G1481>
- Lopez, L. C.**, Frazier, M. L., Chung Jey Su, Kumar, A., & Saunders, G. F. (1983). Mammalian pancreatic preproglucagon contains three glucagon-related peptides. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 80(181), 5485–5489. <https://doi.org/10.1073/pnas.80.18.5485>
- Lostao, M. P.**, Hirayama, B. A., Panayotova-Heiermann, M., Sampogna, S. L., Bok, D., & Wright, E. M. (1995). Arginine-427 in the Na⁺/glucose cotransporter (SGLT1) is involved in trafficking to the plasma membrane. *FEBS Letters*, 377(2), 181–184. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(95\)01339-3](https://doi.org/10.1016/0014-5793(95)01339-3)
- Lou, D.-Q.**, Tannour, M., Selig, L., Thomas, D., Kahn, A., & Vasseur-Cognet, M. (1999). Chicken

- Ovalbumin Upstream Promoter-Transcription Factor II, a New Partner of the Glucose Response Element of the L-type Pyruvate Kinase Gene, Acts as an Inhibitor of the Glucose Response. *Journal of Biological Chemistry*, 274(40), 28385–28394. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.40.28385>
- Louis, P.**, Hold, G. L., & Flint, H. J. (2014). The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 12, Issue 10, pp. 661–672). <https://doi.org/10.1038/nrmicro3344>
- Lynen, F.**, & Ochoa, S. (1953). Enzymes of fatty acid metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta*, 12(1–2), 299–314. [https://doi.org/10.1016/0006-3002\(53\)90149-8](https://doi.org/10.1016/0006-3002(53)90149-8)

M

- Ma, L.**, Tsatsos, N. G., & Towle, H. C. (2005). Direct role of ChREBP·Mlx in regulating hepatic glucose-responsive genes. *Journal of Biological Chemistry*, 280(12), 12019–12027. <https://doi.org/10.1074/jbc.M413063200>
- MacDonald, P. E.**, Salapatek, A. M. F., & Wheeler, M. B. (2002). Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Activation Antagonizes Voltage-Dependent Repolarizing K⁺ Currents in β -Cells: A Possible Glucose-Dependent Insulinotropic Mechanism. *Diabetes*, 51(Supplement 3), S443–S447. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.2007.S443>
- MacDonald, Patrick E.**, El-kholy, W., Riedel, M. J., Salapatek, A. M. F., Light, P. E., & Wheeler, M. B. (2002). The multiple actions of GLP-1 on the process of glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes*, 51(SUPPL. 3). <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.2007.s434>
- Mace, O. J.**, Tehan, B., & Marshall, F. (2015). Pharmacology and physiology of gastrointestinal enteroendocrine cells. *Pharmacology Research and Perspectives*, 3(4), 1–26. <https://doi.org/10.1002/prp2.155>
- Mace, Oliver J.**, Affleck, J., Patel, N., & Kellett, G. L. (2007). Sweet taste receptors in rat small intestine stimulate glucose absorption through apical GLUT2. *The Journal of Physiology*, 582(1), 379–392. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.130906>
- MacFarlane, A. J.**, Strom, A., & Scott, F. W. (2009). Epigenetics: Deciphering how environmental factors may modify autoimmune type 1 diabetes. *Mammalian Genome*, 20(9–10), 624–632. <https://doi.org/10.1007/s00335-009-9213-6>
- Madara, J. L.**, & Carlson, S. L. (1985). Cup cells: Further structural characterization of the brush border and the suggestion that they may serve as an attachment site for an unidentified bacillus in guinea pig ileum. *Gastroenterology*, 89(6), 1374–1386. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(85\)90658-4](https://doi.org/10.1016/0016-5085(85)90658-4)
- Maggs, D.**, MacDonald, I., & Nauck, M. A. (2007). Glucose homeostasis and the gastrointestinal tract: insights into the treatment of diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 10(1), 070509203705001-???. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00737.x>
- Major, G.**, Pritchard, S., Murray, K., Alappadan, J. P., Hoad, C. L., Marciani, L., Gowland, P., & Spiller, R. (2017). Colon Hypersensitivity to Distension, Rather Than Excessive Gas Production, Produces Carbohydrate-Related Symptoms in Individuals With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, 152(1), 124-133.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.062>
- Mandereau-Bruno, L.**, & Fosse-Edorh, S. (2017). Prevalence of pharmacologically-treated diabetes (all types) in France in 2015. Territorial and socioeconomic disparities. / Prévalence du diabète traité pharmacologiquement (tous types) en France en 2015. Disparités territoriales et socio-économiques. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 27/28, 586–591. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2017/27-28/2017_27-28_3.html
- Manolescu, A. R.**, Witkowska, K., Kinnaird, A., Cessford, T., & Cheeseman, C. (2007). Facilitated hexose transporters: New perspectives on form and function. *Physiology*, 22(4), 234–240. <https://doi.org/10.1152/physiol.00011.2007>
- Mantei, N.**, Villa, M., Enzler, T., Wacker, H., Boll, W., James, P., Hunziker, W., & Semenza, G. (1988). Complete primary structure of human and rabbit lactase-phlorizin hydrolase: implications for biosynthesis, membrane anchoring and evolution of the enzyme. *The EMBO Journal*, 7(9), 2705–2713. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1988.tb03124.x>

- Marathe, C. S.,** Rayner, C. K., Jones, K. L., & Horowitz, M. (2013). Relationships Between Gastric Emptying, Postprandial Glycemia, and Incretin Hormones. *Diabetes Care*, 36(5), 1396–1405. <https://doi.org/10.2337/dc12-1609>
- Margolskee, R. F.,** Dyer, J., Kokrashvili, Z., Salmon, K. S. H., Ilegems, E., Daly, K., Maillet, E. L., Ninomiya, Y., Mosinger, B., & Shirazi-Beechey, S. P. (2007). T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(38), 15075–15080. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706678104>
- Markan, K. R.,** & Potthoff, M. J. (2016). Metabolic fibroblast growth factors (FGFs): Mediators of energy homeostasis. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 53, 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.09.021>
- Marmier, S.,** Dentin, R., Daujat-Chavanieu, M., Guillou, H., Bertrand-Michel, J., Gerbal-Chaloin, S., Girard, J., Lotersztajn, S., & Postic, C. (2015). Novel role for carbohydrate responsive element binding protein in the control of ethanol metabolism and susceptibility to binge drinking. *Hepatology*, 62(4), 1086–1100. <https://doi.org/10.1002/hep.27778>
- Marmugi, A.,** Parnis, J., Chen, X., Carmichael, L., Hardy, J., Mannan, N., Marchetti, P., Piemonti, L., Bosco, D., Johnson, P., Shapiro, J. A. M., Cruciani-Guglielmacci, C., Magnan, C., Ibberson, M., Thorens, B., Valdivia, H. H., Rutter, G. A., & Leclerc, I. (2016). Sorcin Links Pancreatic β -Cell Lipotoxicity to ER Ca²⁺ Stores. *Diabetes*, 65(4), 1009–1021. <https://doi.org/10.2337/db15-1334>
- Marshman, E.,** Booth, C., & Potten, C. S. (2002). The intestinal epithelial stem cell. *BioEssays*, 24(1), 91–98. <https://doi.org/10.1002/bies.10028>
- Martin, B. C.,** Warram, J. H., Krolewski, A. S., Soeldner, J. S., Kahn, C. R., Martin, B. C., & Bergman, R. N. (1992). Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *The Lancet*, 340(8825), 925–929. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92814-V](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92814-V)
- Martín, M. G.,** Turk, E., Lostao, M. P., Kerner, C., & Wright, E. M. (1996a). Defects in Na⁺/glucose cotransporter (SGLT1) trafficking and function cause glucose-galactose malabsorption. *Nature Genetics*, 12(2), 216–220. <https://doi.org/10.1038/ng0296-216>
- Martín, M. G.,** Turk, E., Lostao, M. P., Kerner, C., & Wright, E. M. (1996b). Defects in Na⁺/glucose cotransporter (SGLT1) trafficking and function cause glucose-galactose malabsorption. *Nature Genetics*, 12(2), 216–220. <https://doi.org/10.1038/ng0296-216>
- Martín, M. G.,** Wang, J., Solorzano-Vargas, R. S., Lam, J. T., Turk, E., & Wright, E. M. (2000). Regulation of the human Na⁺-glucose cotransporter gene, SGLT1, by HNF-1 and Sp1. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 278(4 41-4), 591–603. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2000.278.4.g591>
- Maslowski, K. M.,** & MacKay, C. R. (2011). Diet, gut microbiota and immune responses. *Nature Immunology*, 12(1), 5–9. <https://doi.org/10.1038/ni0111-5>
- Masyuk, A. I.,** Marinelli, R. A., & LaRusso, N. F. (2002). Water transport by epithelia of the digestive tract. *Gastroenterology*, 122(2), 545–562. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.31035>
- Matschinsky, F. M.** (2002). Regulation of pancreatic β -cell glucokinase. *Diabetes*, 51(suppl 3), S394–S404. http://diabetes.diabetesjournals.org/content/51/suppl_3/S394
- Matsumoto, K.,** Takao, Y., Akazawa, S., Yano, M., Uotani, S., Kawasaki, E., Takino, H., Yamasaki, H., Okuno, S., Yamaguchi, Y., & Nagataki, S. (1993). Developmental Change of Facilitative Glucose Transporter Expression in Rat Embryonal and Fetal Intestine. In *Biochemical and Biophysical Research Communications* (Vol. 193, Issue 3, pp. 1275–1282). <https://doi.org/10.1006/bbrc.1993.1763>
- Matthaei, S.,** Stumvoll, M., Kellerer, M., & Häring, H. U. (2000). Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocrine Reviews*, 21(6), 585–618. <https://doi.org/10.1210/er.21.6.585>
- Mavrias, D. A.,** & Mayer, R. J. (1973). Metabolism of fructose in the small intestine I. The effect of fructose feeding on fructose transport and metabolism in rat small intestine. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 291(2), 531–537. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(73\)90504-X](https://doi.org/10.1016/0005-2736(73)90504-X)
- Mayer, E. A.** (2011). Gut feelings: The emerging biology of gut-"brain communication. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(8), 453–466. <https://doi.org/10.1038/nrn3071>

- Mayes, P. A.** (1993). Intermediary metabolism of fructose. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 58(5), 754S-765S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/58.5.754S>
- McFerrin, L. G., & Atchley, W. R.** (2012). A Novel N-Terminal Domain May Dictate the Glucose Response of Mondo Proteins. *PLoS ONE*, 7(4), e34803. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034803>
- McIntire, M. G., Soucy, G., Vaughan, T. L., Shahsafaei, A., & Odze, R. D.** (2011). MUC2 is a highly specific marker of goblet cell metaplasia in the distal esophagus and gastroesophageal junction. *American Journal of Surgical Pathology*, 35(7), 1007–1013. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318218940d>
- McIntosh, C. H. S., Wheeler, M. B., Gelling, R. W., Brown, J. C., & Pederson, R. A.** (1996). GIP receptors and signal-transduction mechanisms. *Acta Physiologica Scandinavica*, 157(3), 361–365. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.1996.44267000.x>
- McLaughlin, J. T., Lomax, R. B., Hall, L., Dockray, G. J., Thompson, D. G., & Warhurst, G.** (1998). Fatty acids stimulate cholecystokinin secretion via an acyl chain length-specific, Ca²⁺-dependent mechanism in the enteroendocrine cell line STC-1. *The Journal of Physiology*, 513(1), 11–18. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1998.011by.x>
- Meda, P.** (1996). Connexines, canaux jonctionnels et communications cellulaires. *Médecine/Sciences*, 12(8–9), 909. <https://doi.org/10.4267/10608/848>
- Medici, F., Hawa, M., Ianari, A., Pyke, D. A., & Leslie, R. D. G.** (1999). Concordance rate for type II diabetes mellitus in monozygotic twins: Actuarial analysis. *Diabetologia*, 42(2), 146–150. <https://doi.org/10.1007/s001250051132>
- Mehat, K., & Corpe, C.** (2018). Effects of artificial sweeteners on glucagon-like peptide 1 secretion in GLUTag cells, an in vitro model of enteroendocrine cells. *Proceedings of the Nutrition Society*, 77(OCE1), E7. <https://doi.org/10.1017/S0029665117004268>
- Meier, J. J.** (2008). Beta cell mass in diabetes: A realistic therapeutic target? *Diabetologia*, 51(5), 703–713. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-0936-9>
- Meier, J. J., Gallwitz, B., Siepmann, N., Holst, J. J., Deacon, C. F., Schmidt, W. E., & Nauck, M. A.** (2003). Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia. *Diabetologia*, 46(6), 798–801. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1103-y>
- Meier, J. J., & Nauck, M. A.** (2004). GIP as a Potential Therapeutic Agent? *Hormone and Metabolic Research*, 36(11/12), 859–866. <https://doi.org/10.1055/s-2004-826176>
- Meigs, J. B., Cupples, L. A., & Wilson, P. W.** (2000). Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*, 49(12), 2201–2207. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.12.2201>
- Merino, B., Fernández-Díaz, C. M., Cózar-Castellano, I., & Perdomo, G.** (2019). Intestinal Fructose and Glucose Metabolism in Health and Disease. *Nutrients*, 12(1), 94. <https://doi.org/10.3390/nu12010094>
- Metukuri, M. R., Zhang, P., Basantani, M. K., Chin, C., Stamateris, R. E., Alonso, L. C., Takane, K. K., Gramignoli, R., Strom, S. C., O'Doherty, R. M., Stewart, A. F., Vasavada, R. C., Garcia-Ocaña, A., & Scott, D. K.** (2012). ChREBP mediates glucose-stimulated pancreatic β -cell proliferation. *Diabetes*, 61(8), 2004–2015. <https://doi.org/10.2337/db11-0802>
- Meydani, M., & Martin, K. R.** (2001). Intestinal Absorption of Fat-Soluble Vitamins. In *Intestinal Lipid Metabolism* (pp. 367–381). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1195-3_20
- Meyer, B. M., Beglinger, C., Jansen, J. A. N. B. M. J., Rovati, L. C., Werth, B. A., Zach, D., Stalder, G. A., & Gastroenterology, D.** (1989). Role of cholecystokinin in regulation of gastrointestinal motor functions. 12–15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)90255-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)90255-9)
- Michalakis, K., & Le Roux, C.** (2012). Gut hormones and leptin: Impact on energy control and changes after bariatric surgery what the future holds. *Obesity Surgery*, 22(10), 1648–1657. <https://doi.org/10.1007/s11695-012-0698-9>
- Migrenne, S., Marsollier, N., Cruciani-Guglielmacci, C., & Magnan, C.** (2006). Importance of the gut-brain axis in the control of glucose homeostasis. *Current Opinion in Pharmacology*, 6(6), 592–597. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2006.08.004>
- Miller, H., Zhang, J., KuoLee, R., Patel, G. B., & Chen, W.** (2007). Intestinal M cells: The fallible sentinels? *World Journal of Gastroenterology*, 13(10), 1477–1486.

- <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i10.1477>
- Mirmiran, P.**, Esfandyari, S., Moghadam, S. K., Bahadoran, Z., & Azizi, F. (2018). Fatty acid quality and quantity of diet and risk of type 2 diabetes in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 32(7), 655–659. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.05.003>
- Mithieux, G.**, Gautier-Stein, A., Rajas, F., & Zitoun, C. (2006). Contribution of intestine and kidney to glucose fluxes in different nutritional states in rat. *Comparative Biochemistry and Physiology - B Biochemistry and Molecular Biology*, 143(2), 195–200. <https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2005.11.007>
- Miyamoto, K.**, Hase, K., Tagagi, T., Fuji, T., Taketani, Y., Minami, H., Oka, T., & Nakabou, Y. (1993). Differential responses of intestinal glucose transporter mRNA transcripts to levels of dietary sugars. *Biochemical Journal*, 295(1), 211–215. <https://doi.org/10.1042/bj2950211>
- Miyawaki, K.**, Yamada, Y., Yano, H., Niwa, H., Ban, N., Ihara, Y., Kubota, A., Fujimoto, S., Kajikawa, M., Kuroe, A., Tsuda, K., Hashimoto, H., Yamashita, T., Jomori, T., Tashiro, F., Miyazaki, J. -i., & Seino, Y. (1999). Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: A study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(26), 14843–14847. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.26.14843>
- Miyawaki, Kazumasa, Yamada, Y.**, Ban, N., Ihara, Y., Tsukiyama, K., Zhou, H., Fujimoto, S., Oku, A., Tsuda, K., Toyokuni, S., Hiai, H., Mizunoya, W., Fushiki, T., Holst, J. J., Makino, M., Tashita, A., Kobara, Y., Tsubamoto, Y., Jinnouchi, T., ... Seino, Y. (2002). Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nature Medicine*, 8(7), 738–742. <https://doi.org/10.1038/nm727>
- Moens, K.**, Heimberg, H., Flamez, D., Huypens, P., Quartier, E., Ling, Z., Pipeleers, D., Gremlich, S., Thorens, B., & Schuit, F. (1996). Expression and Functional Activity of Glucagon, Glucagon-Like Peptide I, and Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide Receptors in Rat Pancreatic Islet Cells. *Diabetes*, 45(2), 257–261. <https://doi.org/10.2337/diab.45.2.257>
- Mogensen, C. E.** (1971). Maximum Tubular Reabsorption Capacity for Glucose and Renal Hemodynamics during Rapid Hypertonic Glucose Infusion in Normal and Diabetic Subjects. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 28(1), 101–109. <https://doi.org/10.3109/00365517109090668>
- Montalto, M.**, Nucera, G., Santoro, L., Curigliano, V., Vastola, M., Covino, M., Cuoco, L., Manna, R., Gasbarrini, A., & Gasbarrini, G. (2005). Effect of exogenous β -galactosidase in patients with lactose malabsorption and intolerance: a crossover double-blind placebo-controlled study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 59(4), 489–493. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602098>
- Montgomery, R. K.**, Carlone, D. L., Richmond, C. A., Farilla, L., Kranendonk, M. E. G., Henderson, D. E., Baffour-Awuah, N. Y., Ambruzs, D. M., Fogli, L. K., Algra, S., & Breault, D. T. (2011). Mouse telomerase reverse transcriptase (mTert) expression marks slowly cycling intestinal stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(1), 179–184. <https://doi.org/10.1073/pnas.1013004108>
- Moog, F., Denes, A. E., & Powell, P. M.** (1973). Disaccharidases in the small intestine of the mouse: Normal development and influence of cortisone, actinomycin D, and cycloheximide. *Developmental Biology*, 35(1), 143–159. [https://doi.org/10.1016/0012-1606\(73\)90012-2](https://doi.org/10.1016/0012-1606(73)90012-2)
- Moore, K. A., & Lemischka, I. R.** (2006). Stem cells and their niches. *Science*, 311(5769), 1880–1885. <https://doi.org/10.1126/science.1110542>
- Moran, T. H.** (2000). Cholecystokinin and satiety: Current perspectives. *Nutrition*, 16(10), 858–865. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(00\)00419-6](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(00)00419-6)
- Moran, T. H.**, Katz, L. F., Plata-Salaman, C. R., & Schwartz, G. J. (1998). Disordered food intake and obesity in rats lacking cholecystokinin A receptors. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 274(3), R618–R625. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1998.274.3.R618>
- Moran, T. H.**, Norgren, R., Crosby, R. J., & McHugh, P. R. (1990). Central and peripheral vagal transport of cholecystokinin binding sites occurs in afferent fibers. *Brain Research*, 526(1), 95–102. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90253-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90253-8)
- Mori, T.**, Kondo, H., Hase, T., & Murase, T. (2011). Dietary phospholipids ameliorate fructose-induced

- hepatic lipid and metabolic abnormalities in rats. *Journal of Nutrition*, 141(11), 2003–2009. <https://doi.org/10.3945/jn.111.143602>
- Morigny, P.**, Houssier, M., Mairal, A., Ghilain, C., Mouisel, E., Benhamed, F., Masri, B., Recazens, E., Denechaud, P. D., Tavernier, G., Caspar-Bauguil, S., Virtue, S., Sramkova, V., Monbrun, L., Mazars, A., Zanoun, M., Guilmeau, S., Barquissau, V., Beuzelin, D., ... Langin, D. (2019). Interaction between hormone-sensitive lipase and ChREBP in fat cells controls insulin sensitivity. *Nature Metabolism*, 1(1), 133–146. <https://doi.org/10.1038/s42255-018-0007-6>
- Morínigo, R.**, Vidal, J., Lacy, A. M., Delgado, S., Casamitjana, R., & Gomis, R. (2008). Circulating peptide YY, weight loss, and glucose homeostasis after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *Annals of Surgery*, 247(2), 270–275. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815f6e77>
- Moriya, R.**, Shirakura, T., Ito, J., Mashiko, S., & Seo, T. (2009). Activation of sodium-glucose cotransporter 1 ameliorates hyperglycemia by mediating incretin secretion in mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 297(6), E1358–E1365. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00412.2009>
- Morran, M. P.**, Vonberg, A., Khadra, A., & Pietropaolo, M. (2015). Immunogenetics of type 1 diabetes mellitus. *Molecular Aspects of Medicine*, 42(11), 42–60. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2014.12.004>
- Mueckler, M.**, & Thorens, B. (2013). The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Molecular Aspects of Medicine*, 34(2–3), 121–138. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.07.001>
- Müller, T. D.**, Finan, B., Bloom, S. R., D'Alessio, D., Drucker, D. J., Flatt, P. R., Fritsche, A., Gribble, F., Grill, H. J., Habener, J. F., Holst, J. J., Langhans, W., Meier, J. J., Nauck, M. A., Perez-Tilve, D., Pocai, A., Reimann, F., Sandoval, D. A., Schwartz, T. W., ... Tschöp, M. H. (2019). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*, 30, 72–130. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>
- Müller, T. D.**, Nogueiras, R., Andermann, M. L., Andrews, Z. B., Anker, S. D., Argente, J., Batterham, R. L., Benoit, S. C., Bowers, C. Y., Broglio, F., Casanueva, F. F., D'Alessio, D., Depoortere, I., Geliebter, A., Ghigo, E., Cole, P. A., Cowley, M., Cummings, D. E., Dagher, A., ... Tschöp, M. H. (2015). Ghrelin. *Molecular Metabolism*, 4(6), 437–460. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.03.005>
- Muñoz, J.**, Stange, D. E., Schepers, A. G., van de Wetering, M., Koo, B.-K., Itzkovitz, S., Volckmann, R., Kung, K. S., Koster, J., Radulescu, S., Myant, K., Versteeg, R., Sansom, O. J., van Es, J. H., Barker, N., van Oudenaarden, A., Mohammed, S., Heck, A. J. R., & Clevers, H. (2012). The Lgr5 intestinal stem cell signature: robust expression of proposed quiescent ‘+4’ cell markers. *The EMBO Journal*, 31(14), 3079–3091. <https://doi.org/10.1038/emboj.2012.166>

N

- Naim, H. Y.**, Sterchi, E. E., & Lentze, M. J. (1988). Biosynthesis of the human sucrase-isomaltase complex. Differential O-glycosylation of the sucrase subunit correlates with its position within the enzyme complex. *Journal of Biological Chemistry*, 263(15), 7242–7253. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)68634-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)68634-X)
- Nakagawa, Y.**, Nagasawa, M., Yamada, S., Hara, A., Mogami, H., Nikolaev, V. O., Lohse, M. J., Shigemura, N., Ninomiya, Y., & Kojima, I. (2009). Sweet Taste Receptor Expressed in Pancreatic β -Cells Activates the Calcium and Cyclic AMP Signaling Systems and Stimulates Insulin Secretion. *PLoS ONE*, 4(4), e5106. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005106>
- Nakazato, M.**, Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., & Matsukura, S. (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 409(6817), 194–198. <https://doi.org/10.1038/35051587>
- NamKoong, C.**, Kim, M. S., Jang, B.-T., Lee, Y. H., Cho, Y.-M., & Choi, H. J. (2017). Central administration of GLP-1 and GIP decreases feeding in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 490(2), 247–252. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.06.031>
- Nashiro, K.**, Murakami, K., & Mimura, G. (1992). Diurnal Variation and Increase of Disaccharidase Activity in Diabetic Rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 38(3), 265–276.

- <https://doi.org/10.3177/jnsv.38.265>
- Nauck, M. A.**, Kleine, N., Orskov, C., Holst, J. J., Willms, B., & Creutzfeldt, W. (1993). Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, 36(8), 741–744. <https://doi.org/10.1007/BF00401145>
- Nauck, M. A., Heimesaat, M. M.**, Orskov, C., Holst, J. J., Ebert, R., & Creutzfeldt, W. (1993). Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation*, 91(1), 301–307. <https://doi.org/10.1172/JCI116186>
- Nauck, Michael A.**, Homberger, E., Siegel, E. G., Allen, R. C., Eaton, R. P., Ebert, R., & Creutzfeldt, W. (1986). Incretin Effects of Increasing Glucose Loads in Man Calculated from Venous Insulin and C-Peptide Responses*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 63(2), 492–498. <https://doi.org/10.1210/jcem-63-2-492>
- Nelson, G.**, Hoon, M. A., Chandrashekar, J., Zhang, Y., Ryba, N. J. P., & Zuker, C. S. (2001). Mammalian Sweet Taste Receptors. *Cell*, 106(3), 381–390. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00451-2](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00451-2)
- Newsholme, E. A.**, & Carrie, A. L. (1994). Quantitative aspects of glucose and glutamine metabolism by intestinal cells. *Gut*, 35(1 Suppl), S13–S17. https://doi.org/10.1136/gut.35.1_Suppl.S13
- Nichols, B. L.**, Avery, S., Sen, P., Swallow, D. M., Hahn, D., & Sterchi, E. (2003). The maltase-glucoamylase gene: Common ancestry to sucrase-isomaltase with complementary starch digestion activities. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(3), 1432–1437. <https://doi.org/10.1073/pnas.0237170100>
- Nichols, B. L.**, Eldering, J., Avery, S., Hahn, D., Quaroni, A., & Sterchi, E. (1998). Human small intestinal maltase-glucoamylase cDNA cloning. Homology to sucrase-isomaltase. *Journal of Biological Chemistry*, 273(5), 3076–3081. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.5.3076>
- Nilaweera, K. N.**, & Speakman, J. R. (2018). Regulation of intestinal growth in response to variations in energy supply and demand. *Obesity Reviews*, 19, 61–72. <https://doi.org/10.1111/obr.12780>
- Noah, T. K.**, Donahue, B., & Shroyer, N. F. (2011). Intestinal development and differentiation. *Experimental Cell Research*, 317(19), 2702–2710. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.09.006>
- Nøhr, M. K.**, Pedersen, M. H., Gille, A., Egerod, K. L., Engelstoft, M. S., Husted, A. S., Sichlau, R. M., Grunddal, K. V., Seier Poulsen, S., Han, S., Jones, R. M., Offermanns, S., & Schwartz, T. W. (2013). GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as Cosensors for Short-Chain Fatty Acids in Enteroendocrine Cells vs FFAR3 in Enteric Neurons and FFAR2 in Enteric Leukocytes. *Endocrinology*, 154(10), 3552–3564. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1142>
- Nonaka, N.**, Shioda, S., Niehoff, M. L., & Banks, W. A. (2003). Characterization of Blood-Brain Barrier Permeability to PYY 3-36 in the Mouse. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 306(3), 948–953. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.051821>
- Norén, O.**, & Sjöström, H. (2001). Structure, biosynthesis and regulation of lactase-phlorizin hydrolase. *Scandinavian Journal of Nutrition/Naringsforskning*, 45(4), 156–160. <https://doi.org/10.3402/fnr.v45i0.1798>
- Nuemket, N.**, Yasui, N., Kusakabe, Y., Nomura, Y., Atsumi, N., Akiyama, S., Nango, E., Kato, Y., Kaneko, M. K., Takagi, J., Hosotani, M., & Yamashita, A. (2017). Structural basis for perception of diverse chemical substances by T1r taste receptors. *Nature Communications*, 8(1), 15530. <https://doi.org/10.1038/ncomms15530>

O

- O-Sullivan, I.**, Zhang, W., Wasserman, D. H., Liew, C. W., Liu, J., Paik, J., Depinho, R. A., Stolz, D. B., Kahn, C. R., Schwartz, M. W., & Unterman, T. G. (2015). FoxO1 integrates direct and indirect effects of insulin on hepatic glucose production and glucose utilization. *Nature Communications*, 6, 7079. <https://doi.org/10.1038/ncomms8079>
- Of, D.**, & Mellitus, D. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 37(SUPPL.1), 81–90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
- Oh, A. R.**, Sohn, S., Lee, J., Park, J. M., Nam, K. T., Hahm, K. B., Kim, Y. B., Lee, H. J., & Cha, J. Y.

- (2018). ChREBP deficiency leads to diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 85, 286–297. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.04.006>
- Olsen, W. A., & Korsmo, H.** (1977). The intestinal brush border membrane in diabetes. Studies of sucrase-isomaltase metabolism in rats with streptozotocin diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*, 60(1), 181–188. <https://doi.org/10.1172/JCI108755>
- Orskov, C., Rabenhøj, L., Wettergren, A., Kofod, H., & Holst, J. J.** (1994). Tissue and Plasma Concentrations of Amidated and Glycine-Extended Glucagon-Like Peptide I in Humans. *Diabetes*, 43(4), 535–539. <https://doi.org/10.2337/diab.43.4.535>
- Osowski, C. M., Hara, T., Sullivan-murphy, B. O., Lu, S., Hara, M., Ishigaki, S., Zhu, L. J., Hui, S. T., Greiner, D., Kaufman, R. J., & Bortell, R.** (2013). NIH Public Access. 16(2), 265–273. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.07.005.Thioredoxin-interacting>
- Osorio, J. S., Lohakare, J., & Bionaz, M.** (2016). Biosynthesis of milk fat, protein, and lactose: Roles of transcriptional and posttranscriptional regulation. *Physiological Genomics*, 48(4), 231–256. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00016.2015>
- Owen, O. E., Felig, P., Morgan, A. P., Wahren, J., & Cahill, G. F.** (1969). Liver and kidney metabolism during prolonged starvation. *The Journal of Clinical Investigation*, 48(3), 574–583. <https://doi.org/10.1172/JCI106016>

P

- Pácha, J.** (2000). Development of intestinal transport function in mammals. In *Physiological Reviews* (Vol. 80, Issue 4, pp. 1633–1667). <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.4.1633>
- Pais, R., Gribble, F. M., & Reimann, F.** (2016). Stimulation of incretin secreting cells. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 7(1), 24–42. <https://doi.org/10.1177/2042018815618177>
- Pamir, N., Lynn, F. C., Buchan, A. M. J., Ehses, J., Hinke, S. A., Pospisilik, J. A., Miyawaki, K., Yamada, Y., Seino, Y., McIntosh, C. H. S., & Pederson, R. A.** (2003). Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor null mice exhibit compensatory changes in the enteroinsular axis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 284(5), E931–E939. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00270.2002>
- Paratore, S., Teresa Ciotti, M., Basille, M., Vaudry, D., Gentile, A., Parenti, R., Calissano, P., & Cavallaro, S.** (2011). Gastric Inhibitory Polypeptide and its Receptor are Expressed in the Central Nervous System and Support Neuronal Survival. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 11(3), 210–222. <https://doi.org/10.2174/187152411798047771>
- Parker, H. E., Adriaenssens, A., Rogers, G., Richards, P., Koepsell, H., Reimann, F., & Gribble, F. M.** (2012). Predominant role of active versus facilitative glucose transport for glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetologia*, 55(9), 2445–2455. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2585-2>
- Patel, C., Douard, V., Yu, S., Gao, N., & Ferraris, R. P.** (2015). Transport, metabolism, and endosomal trafficking-dependent regulation of intestinal fructose absorption. *FASEB Journal*, 29(9), 4046–4058. <https://doi.org/10.1096/fj.15-272195>
- Patel, C., Douard, V., Yu, S., Tharabenjasin, P., Gao, N., & Ferraris, R. P.** (2015). Fructose-induced increases in expression of intestinal fructolytic and gluconeogenic genes are regulated by GLUT5 and KHK. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 309(5), R499–R509. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00128.2015>
- Patel, C., Sugimoto, K., Douard, V., Shah, A., Inui, H., Yamanouchi, T., & Ferraris, R. P.** (2015). Effect of dietary fructose on portal and systemic serum fructose levels in rats and in KHK^{-/-} and GLUT5^{-/-} mice. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 309(9), G779–G790. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00188.2015>
- Payne, V. A., Arden, C., Wu, C., Lange, A. J., & Agius, L.** (2005). Dual role of phosphofructokinase-2/fructose biphosphatase-2 in regulating the compartmentation and expression of glucokinase in hepatocytes. *Diabetes*, 54(7), 1949–1957. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.7.1949>
- Pearse, A. G. E., Polak, J. M., Bloom, S. R., Adams, C., Dryburgh, J. R., & Brown, J. C.** (1974). Enterochromaffin cells of the mammalian small intestine as the source of motilin. *Virchows Archiv*

- B Cell Pathology, 16(1), 111–120. <https://doi.org/10.1007/BF02894069>
- Pedersen, A. M.,** Bardow, A., Jensen, S. B., & Nauntofte, B. (2002). Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. In *Oral Diseases* (Vol. 8, Issue 3, pp. 117–129). <https://doi.org/10.1034/j.1601-0825.2002.02851.x>
- Pederson, R. A.,** Dryburgh, J. R., & Brown, J. C. (1975). The Effect of Somatostatin on Release and Insulinotropic Action of Gastric Inhibitory Polypeptide. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 53(6), 1200–1205. <https://doi.org/10.1139/y75-168>
- Perello, M.,** Chuang, J. -c., Scott, M. M., & Lutter, M. (2010). Translational Neuroscience Approaches to Hyperphagia. *Journal of Neuroscience*, 30(35), 11549–11554. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2578-10.2010>
- Perley, M. J.,** & Kipnis, D. M. (1967). Plasma Insulin Responses to Oral and Intravenous Glucose: Studies in Normal and Diabetic Subjects*. *Journal of Clinical Investigation*, 46(12), 1954–1962. <https://doi.org/10.1172/JCI105685>
- Perry, R. J.,** Samuel, V. T., Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2014). The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 510(7503), 84–91. <https://doi.org/10.1038/nature13478>
- Petersen, K. F.,** Laurent, D., Rothman, D. L., Cline, G. W., & Shulman, G. I. (1998). Mechanism by which glucose and insulin inhibit net hepatic glycogenolysis in humans. *Journal of Clinical Investigation*, 101(6), 1203–1209. <https://doi.org/10.1172/JCI579>
- Peyrot des Gachons, C.,** & Breslin, P. A. S. (2016). Salivary Amylase: Digestion and Metabolic Syndrome. In *Current Diabetes Reports* (Vol. 16, Issue 10, p. 102). <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0794-7>
- Pillot, B., Soty, M.,** Gautier-Stein, A., Zitoun, C., & Mithieux, G. (2009). Protein feeding promotes redistribution of endogenous glucose production to the kidney and potentiates its suppression by insulin. *Endocrinology*, 150(2), 616–624. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0601>
- Pittas, A. G.,** Lau, J., Hu, F. B., & Dawson-Hughes, B. (2007). Review: The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(6), 2017–2029. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0298>
- Pointner, H.,** Hengl, G., Bayer, P. M., & Flegel, U. (1977). [Inhibition of postprandial increase in serum triglycerides by somatostatin in man (author's transl)]. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 89(7), 224–227. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/857430>
- Pokusaeva, K.,** Fitzgerald, G. F., & Van Sinderen, D. (2011). Carbohydrate metabolism in Bifidobacteria. *Genes and Nutrition*, 6(3), 285–306. <https://doi.org/10.1007/s12263-010-0206-6>
- Pontremoli, C.,** Mozzi, A., Forni, D., Cagliani, R., Pozzoli, U., Menozzi, G., Vertemara, J., Bresolin, N., Clerici, M., & Sironi, M. (2015). Natural selection at the brush-border: Adaptations to carbohydrate diets in humans and other mammals. *Genome Biology and Evolution*, 7(9), 2569–2584. <https://doi.org/10.1093/gbe/evv166>
- Portincasa, P.,** Di Ciaula, A., Vacca, M., Montelli, R., Wang, D. Q.-H., & Palasciano, G. (2008). Beneficial effects of oral tilactase on patients with hypolactasia. *European Journal of Clinical Investigation*, 38(11), 835–844. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2008.02035.x>
- Potten, C. S.,** & Loeffler, M. (1990). Stem cells: Attributes, cycles, spirals, pitfalls and uncertainties. Lessons for and from the crypt. *Development*, 110(4), 1001–1020.
- Potten, Christopher S.,** Hume, W. J., Reid, P., & Cairns, J. (1978). The segregation of DNA in epithelial stem cells. *Cell*, 15(3), 899–906. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(78\)90274-X](https://doi.org/10.1016/0092-8674(78)90274-X)
- Potten, Christopher S.,** Owen, G., & Booth, D. (2002). Intestinal stem cells protect their genome by selective segregation of template DNA strands. *Journal of Cell Science*, 115(11), 2381–2388.
- Poungvarin, N.,** Lee, J. K., Yechoor, V. K., Li, M. V., Assavapokee, T., Suksaranjit, P., Thepsongwajja, J. J., Saha, P. K., Oka, K., & Chan, L. (2012). Carbohydrate response element-binding protein (ChREBP) plays a pivotal role in beta cell glucotoxicity. *Diabetologia*, 55(6), 1783–1796. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2506-4>
- Poungvarin, Naravat, Chang, B.,** Imamura, M., Chen, J., Moolsuwan, K., Sae-Lee, C., Li, W., & Chan, L. (2015). Genome-Wide Analysis of ChREBP Binding Sites on Male Mouse Liver and White Adipose Chromatin. *Endocrinology*, 156(6), 1982–1994. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1666>
- Powell, A. E.,** Wang, Y., Li, Y., Poulin, E. J., Means, A. L., Washington, M. K., Higginbotham, J. N., Juchheim, A., Prasad, N., Levy, S. E., Guo, Y., Shyr, Y., Aronow, B. J., Haigis, K. M., Franklin,

- J. L., & Coffey, R. J. (2012). The Pan-ErbB Negative Regulator Lrig1 Is an Intestinal Stem Cell Marker that Functions as a Tumor Suppressor. *Cell*, 149(1), 146–158. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.042>
- Powell, D. R.**, Smith, M., Greer, J., Harris, A., Zhao, S., DaCosta, C., Mseeh, F., Shadoan, M. K., Sands, A., Zambrowicz, B., & Ding, Z.-M. (2013). LX4211 Increases Serum Glucagon-Like Peptide 1 and Peptide YY Levels by Reducing Sodium/Glucose Cotransporter 1 (SGLT1)–Mediated Absorption of Intestinal Glucose. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 345(2), 250–259. <https://doi.org/10.1124/jpet.113.203364>
- Pozzilli, P.**, & Peralice, S. (2018). Latent autoimmune diabetes in adults: Current status and new horizons. *Endocrinology and Metabolism*, 33(2), 147–159. <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.2.147>
- Prinz, P.**, & Stengel, A. (2017). Control of food intake by gastrointestinal peptides: Mechanisms of action and possible modulation in the treatment of obesity. In *Journal of Neurogastroenterology and Motility* (Vol. 23, Issue 2, pp. 180–196). <https://doi.org/10.5056/jnm16194>
- Prosapio, J. G.**, Sankar, P., & Jialal, I. (2020). Physiology, Gastrin (StatPearls (ed.)).
- Psichas, A.**, Reimann, F., & Gribble, F. M. (2015). Gut chemosensing mechanisms. *Journal of Clinical Investigation*, 125(3), 908–917. <https://doi.org/10.1172/JCI76309>
- Puertolas, M. V.**, & Fifi, A. C. (2018). The role of disaccharidase deficiencies in functional abdominal pain disorders—a narrative review. *Nutrients*, 10(12), 1–8. <https://doi.org/10.3390/nu10121835>
- Puigserver, P.**, Rhee, J., Donovan, J., Walkey, C. J., Yoon, J. C., Oriente, F., Kitamura, Y., Altomonte, J., Dong, H., Accili, D., & Spiegelman, B. M. (2003). Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1–PGC-1 α interaction. *Nature*, 423(6939), 550–555. <https://doi.org/10.1038/nature01667>
- Purchiaroni, F.**, Tortora, A., Gabrielli, M., Bertucci, F., Gigante, G., Ianiro, G., Ojetti, V., Scarpellini, E., & Gasbarrini, A. (2013). The role of intestinal microbiota and the immune system. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17(3), 323–333.

Q

- Qin, J.**, Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D. R., Li, J., Xu, J., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., ... Zoetendal, E. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464(7285), 59–65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>
- Quesada, I.**, Tudurí, E., Ripoll, C., & Nadal, Á. (2008). Physiology of the pancreatic α -cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes. *Journal of Endocrinology*, 199(1), 5–19. <https://doi.org/10.1677/JOE-08-0290>

R

- Rachman, J.**, Barrow, B. A., Levy, J. C., & Turner, R. C. (1997). Near-normalisation of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with NIDDM. *Diabetologia*, 40(2), 205–211. <https://doi.org/10.1007/s001250050664>
- Raffort, J.**, Lareyre, F., Massalou, D., Fénichel, P., Panaña-Ferrari, P., & Chinetti, G. (2017). Insights on glicentin, a promising peptide of the proglucagon family. *Biochemia Medica*, 27(2), 308–324. <https://doi.org/10.11613/BM.2017.034>
- Rajas, F.**, Bruni, N., Montano, S., Zitoun, C., & Mithieux, G. (1999). The glucose-6 phosphatase gene is expressed in human and rat small intestine: Regulation of expression in fasted and diabetic rats. *Gastroenterology*, 117(1), 132–139. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(99\)70559-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70559-7)
- Rajas, Fabienne, Croset, M.**, Zitoun, C., Montano, S., & Mithieux, G. (2000). Induction of PEPCK

- gene expression in insulinopenia in rat small intestine. *Diabetes*, 49(7), 1165–1168. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.7.1165>
- Raman, P. G.** (2016). Environmental Factors in Causation of Diabetes Mellitus. Intech, tourism, 13. <https://www.intechopen.com/books/advanced-biometric-technologies/liveness-detection-in-biometrics>
- Ramirez, C.,** & Gebert, A. (2003). Vimentin-positive Cells in the Epithelium of Rabbit Ileal Villi Represent Cup Cells but Not M-cells. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 51(11), 1533–1544. <https://doi.org/10.1177/002215540305101113>
- Rask, E., Olsson, T., Soderberg, S., Johnson, O., Seckl, J., Holst, J. J., & Ahren, B.** (2001). Impaired Incretin Response After a Mixed Meal Is Associated With Insulin Resistance in Nondiabetic Men. *Diabetes Care*, 24(9), 1640–1645. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.9.1640>
- Ravich, W. J., Bayless, T. M., & Thomas, M.** (1983). Fructose: Incomplete Intestinal Absorption in Humans. *Gastroenterology*, 84(1), 26–29. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(83\)80162-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(83)80162-0)
- Rayner, C. K., Samsom, M., Jones, K. L., & Horowitz, M.** (2001). Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care*, 24(2), 371–381. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.2.371>
- Reboul, E.** (2011). Absorption intestinale des vitamines liposolubles. *OCL - Oleagineux Corps Gras Lipides*, 18(2), 53–58. <https://doi.org/10.1684/ocl.2011.0369>
- Redonclo, M. J., Rewers, M., Yu, L., Garg, S., Pilcher, C. C., Elliott, R. B., & Eisenbarth, G. S.** (1999). Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: Prospective twin study. *British Medical Journal*, 318(7185), 698–702. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7185.698>
- Rehfeld, J. F.** (1998). The new biology of gastrointestinal hormones. In *Physiological Reviews* (Vol. 78, Issue 4, pp. 1087–1108). <https://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.4.1087>
- Reimann, F., Habib, A. M., Tolhurst, G., Parker, H. E., Rogers, G. J., & Gribble, F. M.** (2008). Glucose Sensing in L Cells: A Primary Cell Study. *Cell Metabolism*, 8(6), 532–539. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.11.002>
- Reimer, R. A., Darimont, C., Gremlich, S., Nicolas-Métral, V., Rüegg, U. T., & Macé, K.** (2001). A Human Cellular Model for Studying the Regulation of Glucagon-Like Peptide-1 Secretion. *Endocrinology*, 142(10), 4522–4528. <https://doi.org/10.1210/endo.142.10.8415>
- Reitman, M. L.** (2013). FGF21 Mimetic Shows Therapeutic Promise. *Cell Metabolism*, 18(3), 307–309. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.08.014>
- Rewers, M., Davis, B., & Ludvigsson, J.** (2016). Environmental risk factors for type 1 diabetes Marian HHS Public Access. *Lancet.*, 387(10035), 2340–2348. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30507-4.Environmental](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30507-4.Environmental)
- Ribeiro-Parenti, L., Jarry, A.-C., Cavin, J.-B., Willemetz, A., Le Beyec, J., Sannier, A., Benadda, S., Pelletier, A.-L., Hourseau, M., Léger, T., Morlet, B., Couvelard, A., Anini, Y., Msika, S., Marmuse, J.-P., Ledoux, S., Le Gall, M., & Bado, A.** (2021). Bariatric surgery induces a new gastric mucosa phenotype with increased functional glucagon-like peptide-1 expressing cells. *Nature Communications*, 12(1), 110. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20301-1>
- Richards, A., Krakowka, S., Dexter, L. ., Schmid, H., Wolterbeek, A. P. ., Waalkens-Berendsen, D. ., Shigoyuki, A., & Kurimoto, M.** (2002). Trehalose: a review of properties, history of use and human tolerance, and results of multiple safety studies. *Food and Chemical Toxicology*, 40(7), 871–898. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(02\)00011-X](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(02)00011-X)
- Richards, P., Parker, H. E., Adriaenssens, A. E., Hodgson, J. M., Simon, C., Trapp, S., Gribble, F. M., & Reimann, F.** (2014). Identification and characterisation of glucagon-like peptide-1 receptor expressing cells using a new transgenic mouse model. *Diabetes*, 63(4), 1224–1233. <https://doi.org/10.2337/db13-1440.Identification>
- Rippe, J. M., & Angelopoulos, T. J.** (2013). Sucrose, High-Fructose Corn Syrup, and Fructose, Their Metabolism and Potential Health Effects: What Do We Really Know? *Advances in Nutrition*, 4(2), 236–245. <https://doi.org/10.3945/an.112.002824>
- Risk, N. C. D., & Collaboration, F.** (2016). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* (London, England), 387(10027), 1513–1530. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8)
- Rivard, N., Guan, D., Maouyo, D., Grondin, G., Bérubé, F. L., & Morisset, J.** (1991). Endogenous

- Cholecystokinin Release Responsible for Pancreatic Growth Observed after Pancreatic Juice Diversion*. *Endocrinology*, 129(6), 2867–2874. <https://doi.org/10.1210/endo-129-6-2867>
- Robayo-Torres, C. C.,** Quezada-Calvillo, R., & Nichols, B. L. (2006). Disaccharide digestion: Clinical and molecular aspects. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 4(3), 276–287. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2005.12.023>
- Roberge, J. N.,** & Brubaker, P. L. (1993). Regulation of intestinal proglucagon-derived peptide secretion by glucose-dependent insulinotropic peptide in a novel enteroendocrine loop. *Endocrinology*, 133(1), 233–240. <https://doi.org/10.1210/endo.133.1.8319572>
- Roberts, D. J.,** & Miyamoto, S. (2015). Hexokinase II integrates energy metabolism and cellular protection: Acting on mitochondria and TORCing to autophagy. *Cell Death and Differentiation*, 22(2), 248–257. <https://doi.org/10.1038/cdd.2014.173>
- Robertson, R. P.,** Harmon, J., Tran, P. O., Tanaka, Y., & Takahashi, H. (2003). Glucose Toxicity in - Cells: Type 2 Diabetes, Good Radicals Gone Bad, and the Glutathione Connection. *Diabetes*, 52(3), 581–587. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.3.581>
- Rocca, A. S.,** & Brubaker, P. L. (1999). Role of the Vagus Nerve in Mediating Proximal Nutrient-Induced Glucagon-Like Peptide-1 Secretion*. *Endocrinology*, 140(4), 1687–1694. <https://doi.org/10.1210/endo.140.4.6643>
- Röder, P. V.,** Geillinger, K. E., Zietek, T. S., Thorens, B., Koepsell, H., & Daniel, H. (2014). The role of SGLT1 and GLUT2 in intestinal glucose transport and sensing. *PLoS ONE*, 9(2), 20–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089977>
- Romagnuolo, J.,** Schiller, D., & Bailey, R. J. (2002). Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *The American Journal of Gastroenterology*, 97(5), 1113–1126. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05664.x>
- Rotella, C. M.,** Pala, L., & Mannucci, E. (2005). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and metabolic diseases. *Journal of Endocrinological Investigation*, 28(10), 746–758. <https://doi.org/10.1007/BF03347560>
- Roth, K. A.,** Hertz, J. M., & Gordon, J. I. (1990). Mapping enteroendocrine cell populations in transgenic mice reveals an unexpected degree of complexity in cellular differentiation within the gastrointestinal tract. *Journal of Cell Biology*, 110(5), 1791–1801. <https://doi.org/10.1083/jcb.110.5.1791>
- Rothenberg, M. E.,** Nusse, Y., Kalisky, T., Lee, J. J., Dalerba, P., Scheeren, F., Lobo, N., Kulkarni, S., Sim, S., Qian, D., Beachy, P. A., Pasricha, P. J., Quake, S. R., & Clarke, M. F. (2012). Identification of a cKit⁺ Colonic Crypt Base Secretory Cell That Supports Lgr5⁺ Stem Cells in Mice. *Gastroenterology*, 142(5), 1195–1205.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.02.006>
- Rowland, I.,** Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I., & Tuohy, K. (2018). Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European Journal of Nutrition*, 57(1), 1–24. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1445-8>
- Rufo, C.,** Teran-Garcia, M., Nakamura, M. T., Koo, S.-H., Towle, H. C., & Clarke, S. D. (2001). Involvement of a Unique Carbohydrate-responsive Factor in the Glucose Regulation of Rat Liver Fatty-acid Synthase Gene Transcription. *Journal of Biological Chemistry*, 276(24), 21969–21975. <https://doi.org/10.1074/jbc.M100461200>
- Rumessen, J. J.,** & Gudmand-Hoyer, E. (1986). Absorption capacity of fructose in healthy adults. Comparison with sucrose and its constituent monosaccharides. *Gut*, 27(10), 1161–1168. <https://doi.org/10.1136/gut.27.10.1161>

S

- Sae-Lee, C.,** Moolsuwan, K., Chan, L., & Pongvarin, N. (2016). ChREBP Regulates Itself and Metabolic Genes Implicated in Lipid Accumulation in β -Cell Line. *PLoS ONE*, 11(1), e0147411. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147411>
- Sahly, H.,** Keisari, Y., Crouch, E., Sharon, N., & Ofek, I. (2008). Recognition of bacterial surface polysaccharides by lectins of the innate immune system and its contribution to defense against

- infection: The case of pulmonary pathogens. *Infection and Immunity*, 76(4), 1322–1332. <https://doi.org/10.1128/IAI.00910-07>
- Said, H. M.** (2004). Recent advances in carrier-mediated intestinal absorption of water-soluble vitamins. *Annual Review of Physiology*, 66, 419–446. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.66.032102.144611>
- Said, H. M., & Nexo, E.** (2018). Gastrointestinal Handling of Water-Soluble Vitamins. In *Comprehensive Physiology* (Vol. 8, Issue 4, pp. 1291–1311). John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170054>
- Sakai, T., Satoh, M., Koyama, H., Iesaki, K., Umahara, M., Fujikura, K., & Itoh, Z.** (1994). Localization of motilin-immunopositive cells in the rat intestine by light microscopic immunocytochemistry. *Peptides*, 15(6), 987–991. [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(94\)90061-2](https://doi.org/10.1016/0196-9781(94)90061-2)
- Sakiyama, H., Fujiwara, N., Noguchi, T., Eguchi, H., Yoshihara, D., Uyeda, K., & Suzuki, K.** (2010). The role of O-linked GlcNAc modification on the glucose response of ChREBP. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 402(4), 784–789. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.10.113>
- Sakiyama, H., Wynn, R. M., Lee, W.-R., Fukasawa, M., Mizuguchi, H., Gardner, K. H., Repa, J. J., & Uyeda, K.** (2008). Regulation of Nuclear Import/Export of Carbohydrate Response Element-binding Protein (ChREBP). *Journal of Biological Chemistry*, 283(36), 24899–24908. <https://doi.org/10.1074/jbc.M804308200>
- Sala-Rabanal, M., Ghezzi, C., Hirayama, B. A., Kepe, V., Liu, J., Barrio, J. R., & Wright, E. M.** (2018). Intestinal absorption of glucose in mice as determined by positron emission tomography. *Journal of Physiology*, 596(13), 2473–2489. <https://doi.org/10.1113/JP275934>
- Saltiel, M., Kuhre, R., Christiansen, C., Eliassen, R., Conde-Frieboes, K., Rosenkilde, M., & Holst, J.** (2017). Sweet Taste Receptor Activation in the Gut Is of Limited Importance for Glucose-Stimulated GLP-1 and GIP Secretion. *Nutrients*, 9(4), 418. <https://doi.org/10.3390/nu9040418>
- Samms, R. J., Coghlan, M. P., & Sloop, K. W.** (2020). How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 31(6), 410–421. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.02.006>
- Sanchez-Rangel, E., & Inzucchi, S. E.** (2017). Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 60(9), 1586–1593. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4336-x>
- Sancho, E., Battle, E., & Clevers, H.** (2004). Signaling pathways in intestinal development and cancer. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 20, 695–723. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.20.010403.092805>
- Sandoval, D. A., & D'Alessio, D. A.** (2015). Physiology of proglucagon peptides: Role of glucagon and GLP-1 in health and disease. *Physiological Reviews*, 95(2), 513–548. <https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2014>
- Sanger, G. J., Broad, J., Callaghan, B., & Furness, J. B.** (2017). Ghrelin and motilin control systems in GI physiology and therapeutics. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 239, 379–416. https://doi.org/10.1007/164_2016_104
- Sangiorgi, E., & Capecchi, M. R.** (2008). *Bmi1* is expressed in vivo in intestinal stem cells. *Nature Genetics*, 40(7), 915–920. <https://doi.org/10.1038/ng.165>
- Sans, C. L., Satterwhite, D. J., Stoltzman, C. A., Breen, K. T., & Ayer, D. E.** (2006). MondoA-Mlx Heterodimers Are Candidate Sensors of Cellular Energy Status: Mitochondrial Localization and Direct Regulation of Glycolysis. *Molecular and Cellular Biology*, 26(13), 4863–4871. <https://doi.org/10.1128/mcb.00657-05>
- Sarson, D. L., Bryant, M. G., & Bloom, S. R.** (1980). A RADIOIMMUNOASSAY OF GASTRIC INHIBITORY POLYPEPTIDE IN HUMAN PLASMA. *Journal of Endocrinology*, 85(3), 487–496. <https://doi.org/10.1677/joe.0.0850487>
- Sato, S., Jung, H., Nakagawa, T., Pawlosky, R., Takeshima, T., Lee, W.-R., Sakiyama, H., Laxman, S., Wynn, R. M., Tu, B. P., MacMillan, J. B., De Brabander, J. K., Veech, R. L., & Uyeda, K.** (2016). Metabolite Regulation of Nuclear Localization of Carbohydrate-response Element-binding Protein (ChREBP). *Journal of Biological Chemistry*, 291(20), 10515–10527. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.708982>
- Sato, T., Van Es, J. H., Snippert, H. J., Stange, D. E., Vries, R. G., Van Den Born, M., Barker, N., Shroyer, N. F., Van De Wetering, M., & Clevers, H.** (2011). Paneth cells constitute the niche for

- Lgr5 stem cells in intestinal crypts. *Nature*, 469(7330), 415–418. <https://doi.org/10.1038/nature09637>
- Sato, T.**, Vries, R. G., Snippert, H. J., Van De Wetering, M., Barker, N., Stange, D. E., Van Es, J. H., Abo, A., Kujala, P., Peters, P. J., & Clevers, H. (2009). Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature*, 459(7244), 262–265. <https://doi.org/10.1038/nature07935>
- Satoh, M.**, Sakai, T., Koyama, H., Shiba, Y., & Itoh, Z. (1995). Immunocytochemical localization of motilin-containing cells in the rabbit gastrointestinal tract. *Peptides*, 16(5), 883–887. [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(95\)00046-M](https://doi.org/10.1016/0196-9781(95)00046-M)
- Schedl, H. P.**, Al-Jurf, A. S., & Wilson, H. D. (1983). Elevated Intestinal Disaccharidase Activity in the Streptozotocin-Diabetic Rat Is Independent of Enteral Feeding. *Diabetes*, 32(3), 265–270. <https://doi.org/10.2337/diab.32.3.265>
- Scheepers, A.**, Joost, H. G., & Schürmann, A. (2004). The glucose transporter families SGLT and GLUT: Molecular basis of normal and aberrant function. In *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* (Vol. 28, Issue 5, pp. 364–371). <https://doi.org/10.1177/0148607104028005364>
- Schemann, M.**, & Neunlist, M. (2004). The human enteric nervous system. *Neurogastroenterology and Motility*, 16(s1), 55–59. <https://doi.org/10.1111/j.1743-3150.2004.00476.x>
- Schirra, J.**, Katschinski, M., Weidmann, C., Schäfer, T., Wank, U., Arnold, R., & Göke, B. (1996). Gastric emptying and release of incretin hormones after glucose ingestion in humans. *Journal of Clinical Investigation*, 97(1), 92–103. <https://doi.org/10.1172/JCI118411>
- Schmidt, P. T.**, Hansen, L., Hilsted, L., & Holst, J. J. (2004). Cholecystokinin inhibits gastrin secretion independently of paracrine somatostatin secretion in the pig. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 39(3), 217–221. <https://doi.org/10.1080/00365520310007602>
- Schmidt, W. E.**, Siegel, E. G., & Creutzfeldt, W. (1985). Glucagon-like peptide-1 but not glucagon-like peptide-2 stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets. *Diabetologia*, 28(9), 704–707. <https://doi.org/10.1007/BF00291980>
- Schmidt, Wolfgang E.**, & Schmitz, F. (2004). Genetic Dissection of the Secretory Machinery in the Stomach. *Gastroenterology*, 126(2), 606–609. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.12.017>
- Schmitt, C. C.**, Aranas, T., Viel, T., Chateau, D., Le Gall, M., Waligora-Dupriet, A. J., Melchior, C., Rouxel, O., Kapel, N., Gourcerol, G., Tavitian, B., Lehuen, A., Brot-Laroche, E., Leturque, A., Serradas, P., & Grosfeld, A. (2017). Intestinal invalidation of the glucose transporter GLUT2 delays tissue distribution of glucose and reveals an unexpected role in gut homeostasis. *Molecular Metabolism*, 6(1), 61–72. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.10.008>
- Schroeder, W. T.**, Lopez, L. C., Harper, M. E., & Saunders, G. F. (1984). Localization of the human glucagon gene (GCG) to chromosome segment 2q36→37. *Cytogenetic and Genome Research*, 38(1), 76–79. <https://doi.org/10.1159/000132034>
- Schüssler, P.**, Kluge, M., Yassouridis, A., Dresler, M., Uhr, M., & Steiger, A. (2012). Ghrelin Levels Increase After Pictures Showing Food. *Obesity*, 20(6), 1212–1217. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.385>
- Schwartz, G. J.**, Tougas, G., & Moran, T. H. (1995). Integration of vagal afferent responses to duodenal loads and exogenous CCK in rats. *Peptides*, 16(4), 707–711. [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(95\)00033-G](https://doi.org/10.1016/0196-9781(95)00033-G)
- Schwartz, J. G.**, Green, G. M., Guan, D., McMahan, C. A., & Phillips, W. T. (1996). Rapid gastric emptying of a solid pancake meal in type II diabetic patients. *Diabetes Care*, 19(5), 468–471. <https://doi.org/10.2337/diacare.19.5.468>
- Schwartz, M. W.**, Woods, S. C., Porte, D., Seeley, R. J., & Baskin, D. G. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404(6778), 661–671. <https://doi.org/10.1038/35007534>
- Schwarz, S. M.**, Ling, S. D., Hostetler, B., Draper, J. P., & Watkins, J. B. (1984). Lipid composition and membrane fluidity in the small intestine of the developing rabbit. *Gastroenterology*, 86(6), 1544–1551. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6714577>
- Scrocchi, L. A.**, Brown, T. J., Maclusky, N., Brubaker, P. L., Auerbach, A. B., Joyner, A. L., & Drucker, D. J. (1996). Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene. *Nature Medicine*, 2(11), 1254–1258. <https://doi.org/10.1038/nm1196-1254>
- Scrocchi, L. A.**, Marshall, B. A., Cook, S. M., Brubaker, P. L., & Drucker, D. J. (1998). Identification

- of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) actions essential for glucose homeostasis in mice with disruption of GLP-1 receptor signaling. *Diabetes*, 47(4), 632–639. <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.4.632>
- Seino, Y.**, Fukushima, M., & Yabe, D. (2010). GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *Journal of Diabetes Investigation*, 1(1–2), 8–23. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00022.x>
- Shaked, M.**, Ketzinel-Gilad, M., Cerasi, E., Kaiser, N., & Leibowitz, G. (2011). AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) Mediates Nutrient Regulation of Thioredoxin-Interacting Protein (TXNIP) in Pancreatic Beta-Cells. *PLoS ONE*, 6(12), e28804. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028804>
- Shakespeare, P.**, Srivastava, L. M., & Hübscher, G. (1969). Glucose metabolism in the mucosa of the small intestine. The effect of glucose on hexokinase activity. *Biochemical Journal*, 111(1), 63–67. <https://doi.org/10.1042/bj1110063>
- Shan, M.**, Gentile, M., Yeiser, J. R., Walland, A. C., Bornstein, V. U., Chen, K., He, B., Cassis, L., Bigas, A., Cols, M., Comerma, L., Huang, B., Blander, J. M., Xiong, H., Mayer, L., Berin, C., Augenlicht, L. H., Velcich, A., & Cerutti, A. (2013). Mucus enhances gut homeostasis and oral tolerance by delivering immunoregulatory signals. *Science*, 342(6157), 447–453. <https://doi.org/10.1126/science.1237910>
- Shapiro, G. L.**, Bulow, S. D., Conklin, K. A., Scheving, L. A., & Gray, G. M. (1991). Postinsertional processing of sucrase- α -dextrinase precursor to authentic subunits: Multiple step cleavage by trypsin. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 261(5 24-5). <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1991.261.5.g847>
- Shih, H.-M.**, Liu, Z., & Towle, H. C. (1995). Two CACGTG Motifs with Proper Spacing Dictate the Carbohydrate Regulation of Hepatic Gene Transcription. *Journal of Biological Chemistry*, 270(37), 21991–21997. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.37.21991>
- Shin, S.**, Le Lay, J., Everett, L. J., Gupta, R., Rafiq, K., & Kaestner, K. H. (2014). CREB mediates the insulinotropic and anti-apoptotic effects of GLP-1 signaling in adult mouse β -cells. *Molecular Metabolism*, 3(8), 803–812. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.08.001>
- Shiota, C.**, Prasadani, K., Guo, P., Fusco, J., Xiao, X., & Gittes, G. K. (2017). Gcg CreERT2 knockin mice as a tool for genetic manipulation in pancreatic alpha cells. *Diabetologia*, 60(12), 2399–2408. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4425-x>
- Silk, D. B. A.**, Grimble, G. K., & Rees, R. G. (1985). Protein digestion and amino acid and peptide absorption. *Proceedings of the Nutrition Society*, 44(1), 63–72. <https://doi.org/10.1079/pns19850011>
- Singh, P.**, & Irwin, D. M. (2016). Contrasting patterns in the evolution of vertebrate MLX Interacting Protein (MLXIP) and MLX Interacting Protein-Like (MLXIPL) genes. *PLoS ONE*, 11(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149682>
- Sjostrom, H.**, Noren, O., Christiansen, L., Wacker, H., & Semenza, G. (1980). A fully active, two-active-site, single-chain sucrase.isomaltase from pig small intestine. Implications for the biosynthesis of a mammalian integral stalked membrane protein. *Journal of Biological Chemistry*, 255(23), 11332–11338. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)70296-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)70296-8)
- Skovbjerg, H.**, Sjöström, H., & Norén, O. (1981). Purification and Characterisation of Amphiphilic Lactase/Phlorizin Hydrolase from Human Small Intestine. *European Journal of Biochemistry*, 114(3), 653–661. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1981.tb05193.x>
- Skrypnik, K.**, & Suliburska, J. (2018). Association between the gut microbiota and mineral metabolism. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 98(7), 2449–2460. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8724>
- Smith, M. E.**, & Morton, D. G. (2010). The Digestive System. In *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* (Vol. 308, Issue 3). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-51554-1>
- Smith, U.**, Axelsen, M., Carvalho, E., Eliasson, B., Jansson, P. A., & Wesslau, C. (1999). Insulin signaling and action in fat cells: Associations with insulin resistance and Type 2 diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 892, 119–126. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07790.x>
- Snippert, H. J.**, van der Flier, L. G., Sato, T., van Es, J. H., van den Born, M., Kroon-Veenboer, C., Barker, N., Klein, A. M., van Rheenen, J., Simons, B. D., & Clevers, H. (2010). Intestinal Crypt

- Homeostasis Results from Neutral Competition between Symmetrically Dividing Lgr5 Stem Cells. *Cell*, 143(1), 134–144. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.09.016>
- Sobhani, I.** (2000). Leptin secretion and leptin receptor in the human stomach. *Gut*, 47(2), 178–183. <https://doi.org/10.1136/gut.47.2.178>
- Soggia, A.**, Flosseau, K., Ravassard, P., Szinnai, G., Scharfmann, R., & Guillemain, G. (2012). Activation of the transcription factor carbohydrate-responsive element-binding protein by glucose leads to increased pancreatic beta cell differentiation in rats. *Diabetologia*, 55(10), 2713–2722. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2623-0>
- Söhl, G.**, & Willecke, K. (2004). Gap junctions and the connexin protein family. *Cardiovascular Research*, 62(2), 228–232. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2003.11.013>
- Sols, A.** (1956). The hexokinase activity of the intestinal mucosa. *Biochimica et Biophysica Acta*, 19, 144–152. [https://doi.org/10.1016/0006-3002\(56\)90396-1](https://doi.org/10.1016/0006-3002(56)90396-1)
- Song, Y.**, Koehler, J. A., Baggio, L. L., Powers, A. C., Sandoval, D. A., & Drucker, D. J. (2019). Gut-Proglucagon-Derived Peptides Are Essential for Regulating Glucose Homeostasis in Mice. *Cell Metabolism*, 30(5), 976-986.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.08.009>
- Spreckley, E.**, & Murphy, K. G. (2015). The L-Cell in Nutritional Sensing and the Regulation of Appetite. In *Frontiers in Nutrition* (Vol. 2). <https://doi.org/10.3389/fnut.2015.00023>
- Srivastava, L.**, & Hübscher, G. (1966). Glucose metabolism in the mucosa of the small intestine. Glycolysis in subcellular preparations from the cat and rat. *Biochemical Journal*, 100(2), 458–466. <https://doi.org/10.1042/bj1000458>
- Srivastava, L.**, & Hübscher, G. (1966). Glucose metabolism in the mucosa of the small intestine. Enzymes of the pentose phosphate pathway. *Biochemical Journal*, 101(1), 48–55. <https://doi.org/10.1042/bj1010048>
- Srivastava, L. M.**, & Hübscher, G. (1968). The effect of age on glycolytic and hexokinase activities in the mucosa of rat small intestine. *Biochemical Journal*, 110(3), 607–608. <https://doi.org/10.1042/bj1100607>
- Srivastava, L. M.**, Shakespeare, P., & Hübscher, G. (1968). Glucose metabolism in the mucosa of the small intestine. A study of hexokinase activity. *Biochemical Journal*, 109(1), 35–42. <https://doi.org/10.1042/bj1090035>
- Stahl, A.**, Hirsch, D. J., Gimeno, R. E., Punreddy, S., Ge, P., Watson, N., Patel, S., Kotler, M., Raimondi, A., Tartaglia, L. A., & Lodish, H. F. (1999). Identification of the Major Intestinal Fatty Acid Transport Protein. *Molecular Cell*, 4(3), 299–308. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)80332-9](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80332-9)
- Stamatikos, A. D.**, Da Silva, R. P., Lewis, J. T., Douglas, D. N., Kneteman, N. M., Jacobs, R. L., & Paton, C. M. (2016). Tissue Specific Effects of Dietary Carbohydrates and Obesity on ChREBP α and ChREBP β Expression. *Lipids*, 51(1), 95–104. <https://doi.org/10.1007/s11745-015-4090-0>
- Stanhope, K. L.** (2016). Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. In *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* (Vol. 53, Issue 1, pp. 52–67). <https://doi.org/10.3109/10408363.2015.1084990>
- Stanhope, K. L.**, Schwarz, J. M., Keim, N. L., Griffen, S. C., Bremer, A. A., Graham, J. L., Hatcher, B., Cox, C. L., Dyachenko, A., Zhang, W., McGahan, J. P., Seibert, A., Krauss, R. M., Chiu, S., Schaefer, E. J., Ai, M., Otokozawa, S., Nakajima, K., Nakano, T., ... Havel, P. J. (2009). Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *Journal of Clinical Investigation*, 119(5), 1322–1334. <https://doi.org/10.1172/JCI37385>
- Stoekman, A. K.**, Ma, L., & Towle, H. C. (2004). Mlx Is the Functional Heteromeric Partner of the Carbohydrate Response Element-binding Protein in Glucose Regulation of Lipogenic Enzyme Genes. *Journal of Biological Chemistry*, 279(15), 15662–15669. <https://doi.org/10.1074/jbc.M311301200>
- Strowski, M. Z.**, Parmar, R. M., Blake, A. D., & Schaeffer, J. M. (2000). Somatostatin Inhibits Insulin and Glucagon Secretion via Two Receptor Subtypes: An in Vitro Study of Pancreatic Islets from Somatostatin Receptor 2 Knockout Mice*. *Endocrinology*, 141(1), 111–117. <https://doi.org/10.1210/endo.141.1.7263>
- Sugimoto, K.**, Kawasaki, T., Tomoda, M., Nakagawa, K., Hayashi, S., Inui, H., Kajimoto, Y., & Yamanouchi, T. (2010). Lowering of postprandial hyperfructosemia in humans by eucalyptus leaf

- extract: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Food Science and Technology Research*, 16(5), 509–512. <https://doi.org/10.3136/fstr.16.509>
- Sun, L. J.**, Li, J. N., & Nie, Y. Z. (2020). Gut hormones in microbiota-gut-brain cross-talk. *Chinese Medical Journal*, 133(7), 826–833. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000706>
- Svane, M. S.**, Bojsen-Møller, K. N., Madsbad, S., & Holst, J. J. (2015). Updates in weight loss surgery and gastrointestinal peptides. In *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* (Vol. 22, Issue 1, pp. 21–28). <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000131>

T

- Tabák, A. G.**, Akbaraly, T. N., Batty, G. D., & Kivimäki, M. (2014). Depression and type 2 diabetes: A causal association? *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 2(3), 236–245. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70139-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70139-6)
- Tabák, A. G.**, Herder, C., Rathmann, W., Brunner, E. J., & Kivimäki, M. (2012). Prediabetes: A high-risk state for developing diabetes. *The Lancet*, 379(9833), 2279–2290. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60283-9.Prediabetes](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60283-9.Prediabetes)
- Takeda, N.**, Jain, R., LeBoeuf, M. R., Wang, Q., Lu, M. M., & Epstein, J. A. (2011). Interconversion Between Intestinal Stem Cell Populations in Distinct Niches. *Science*, 334(6061), 1420–1424. <https://doi.org/10.1126/science.1213214>
- Takenoshita, M.**, Yamaji, R., Inui, H., Miyatake, K., & Nakano, Y. (1998). Suppressive effect of insulin on the synthesis of sucrase-isomaltase complex in small intestinal epithelial cells, and abnormal increase in the complex under diabetic conditions. *Biochemical Journal*, 329(3), 597–600. <https://doi.org/10.1042/bj3290597>
- Tan, D. W. M.**, & Barker, N. (2014). Intestinal Stem Cells and Their Defining Niche. In *Current Topics in Developmental Biology* (1st ed., Vol. 107). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416022-4.00003-2>
- Tandon, R. K.**, Srivastava, L. M., & Pandey, S. C. (1975). Increased disaccharidase activity in human diabetics. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 28(6), 621–625. <https://doi.org/10.1093/ajcn/28.6.621>
- Tang-Christensen, M.**, Larsen, P. J., Goke, R., Fink-Jensen, A., Jessop, D. S., Moller, M., & Sheikh, S. P. (1996). Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 271(4), R848–R856. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1996.271.4.R848>
- Tappy, L.**, & Lê, K.-A. (2010). Metabolic Effects of Fructose and the Worldwide Increase in Obesity. *Physiological Reviews*, 90(1), 23–46. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2009>
- Taruno, A.**, Vingtdeux, V., Ohmoto, M., Ma, Z., Dvoryanchikov, G., Li, A., Adrien, L., Zhao, H., Leung, S., Abernethy, M., Koppel, J., Davies, P., Civan, M. M., Chaudhari, N., Matsumoto, I., Hellekant, G., Tordoff, M. G., Marambaud, P., & Foskett, J. K. (2013). CALHM1 ion channel mediates purinergic neurotransmission of sweet, bitter and umami tastes. *Nature*, 495(7440), 223–226. <https://doi.org/10.1038/nature11906>
- Telemo, E.**, Korotkova, M., & Hanson, L. Å. (2003). Antigen presentation and processing in the intestinal mucosa and lymphocyte homing. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 90(SUPPL.), 28–33. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)61657-2](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)61657-2)
- Temizkan, S.**, Deyneli, O., Yasar, M., Arpa, M., Gunes, M., Yazici, D., Sirikci, O., Haklar, G., Imeryuz, N., & Yavuz, D. G. (2015). Sucralose enhances GLP-1 release and lowers blood glucose in the presence of carbohydrate in healthy subjects but not in patients with type 2 diabetes. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(2), 162–166. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.208>
- Ter Beek, P. W.**, Muller, E. S. M., Van Den Berg, M., Meijer, M. J., Biemond, I., & Lamers, C. B. H. W. (2008). Motilin receptor expression in smooth muscle, myenteric plexus, and mucosa of human inflamed and noninflamed intestine. *Inflammatory Bowel Diseases*, 14(5), 612–619. <https://doi.org/10.1002/ibd.20364>
- Thaiss, C. A.**, Levy, M., Grosheva, I., Zheng, D., Soffer, E., Blacher, E., Braverman, S., Tengeler, A.

- C., Barak, O., Elazar, M., Ben-Zeev, R., Lehavi-Regev, D., Katz, M. N., Pevsner-Fischer, M., Gertler, A., Halpern, Z., Harmelin, A., Aamar, S., Serradas, P., Elinav, E. (2018). Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. *Science*, 359(6382), 1376–1383. <https://doi.org/10.1126/science.aar3318>
- Theodorakis, M. J.**, Carlson, O., Muller, D. C., & Egan, J. M. (2004). Elevated Plasma Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Associates With Hyperinsulinemia in Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care*, 27(7), 1692–1698. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.7.1692>
- Theytaz, F.**, de Giorgi, S., Hodson, L., Stefanoni, N., Rey, V., Schneider, P., Giusti, V., & Tappy, L. (2014). Metabolic fate of fructose ingested with and without glucose in a mixed meal. *Nutrients*, 6(7), 2632–2649. <https://doi.org/10.3390/nu6072632>
- Thielemans, L.**, Depoortere, I., Van Assche, G., Bender, E., & Peeters, T. L. (2001). Demonstration of a functional motilin receptor in TE671 cells from human cerebellum. *Brain Research*, 895(1–2), 119–128. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)02055-8](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)02055-8)
- Thomas, F. B.**, Mazzaferri, E. L., Crockett, S. E., Mekhjian, H. S., Gruemer, H. D., & Cataland, S. (1976). Stimulation of secretion of gastric inhibitory polypeptide and insulin by intraduodenal amino acid perfusion. *Gastroenterology*, 70(4), 523–527. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/815125>
- Thomas, F. B.**, Sinar, D., Mazzaferri, E. L., Cataland, S., Mekhjian, H. S., Caldwell, J. H., & Fromkes, J. J. (1978). Selective release of gastric inhibitory polypeptide by intraduodenal amino acid perfusion in man. *Gastroenterology*, 74(6), 1261–1265. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(78\)90703-5](https://doi.org/10.1016/0016-5085(78)90703-5)
- Thorens, B.** (1993). Facilitated Glucose Transporters in Epithelial Cells. *Annual Review of Physiology*, 55(1), 591–608. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.55.030193.003111>
- Thorens, B.** (2015). GLUT2, glucose sensing and glucose homeostasis. *Diabetologia*, 58(2), 221–232. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3451-1>
- Thorens, B.**, Guillam, M.-T., Beermann, F., Burcelin, R., & Jaquet, M. (2000). Transgenic Reexpression of GLUT1 or GLUT2 in Pancreatic β Cells Rescues GLUT2-null Mice from Early Death and Restores Normal Glucose-stimulated Insulin Secretion. *Journal of Biological Chemistry*, 275(31), 23751–23758. <https://doi.org/10.1074/jbc.M002908200>
- Toft-Nielsen, M. B.**, Madsbad, S., & Holst, J. J. (1999). Continuous subcutaneous infusion of glucagon-like peptide 1 lowers plasma glucose and reduces appetite in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 22(7), 1137–1143. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.7.1137>
- Tolhurst, G.**, Heffron, H., Lam, Y. S., Parker, H. E., Habib, A. M., Diakogiannaki, E., Cameron, J., Grosse, J., Reimann, F., & Gribble, F. M. (2012). Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein-Coupled Receptor FFAR2. *Diabetes*, 61(2), 364–371. <https://doi.org/10.2337/db11-1019>
- Tolhurst, Gwen, Reimann, F.**, & Gribble, F. M. (2009). Nutritional regulation of glucagon-like peptide-1 secretion. *Journal of Physiology*, 587(1), 27–32. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.164012>
- Tong, X., Zhao, F.**, Mancuso, A., Gruber, J. J., & Thompson, C. B. (2009). The glucose-responsive transcription factor ChREBP contributes to glucose-dependent anabolic synthesis and cell proliferation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(51), 21660–21665. <https://doi.org/10.1073/pnas.0911316106>
- Toriz, C. G.**, Melo, A. I., Solano-Agama, C., Gómez-Domínguez, E. G., Martínez-Muñoz, M. de los A., Castañeda-Obeso, J., Vera-Aguilar, E., Aguirre-Benítez, E. L., Romero-Aguilar, L., González-del Pliego, M., Jiménez-Estrada, I., Luna, M., Pardo, J. P., Camacho, J., & Mendoza-Garrido, M. E. (2019). Physiological changes of growth hormone during lactation in pup rats artificially reared. *PLOS ONE*, 14(8), e0220853. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220853>
- Trabelsi, M. S.**, Daoudi, M., Prawitt, J., Ducastel, S., Touche, V., Sayin, S. I., Perino, A., Brighton, C. A., Sebti, Y., Kluza, J., Briand, O., Dehondt, H., Vallez, E., Dorchies, E., Baud, G., Spinelli, V., Hennuyer, N., Caron, S., Bantubungi, K., Lestavel, S. (2015). Farnesoid X receptor inhibits glucagon-like peptide-1 production by enteroendocrine L cells. *Nature Communications*, 6(May), 1–13. <https://doi.org/10.1038/ncomms8629>
- Traber, P G.**, & **Silberg, D. G.** (1996). Intestine-Specific Gene Transcription. *Annual Review of Physiology*, 58(1), 275–297. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.58.030196.001423>

- Traber, P G, Wu, G. D., & Wang, W.** (1992). Novel DNA-binding proteins regulate intestine-specific transcription of the sucrase-isomaltase gene. *Molecular and Cellular Biology*, 12(8), 3614–3627. <https://doi.org/10.1128/mcb.12.8.3614>
- Traber, Peter G.** (1998). Control of gene expression in intestinal epithelial cells. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 353(1370), 911–914. <https://doi.org/10.1098/rstb.1998.0255>
- Tran, C.** (2017). Inborn errors of fructose metabolism. What can we learn from them? *Nutrients*, 9(4), 1–8. <https://doi.org/10.3390/nu9040356>
- Trapp, S., & Richards, J. E.** (2013). The gut hormone glucagon-like peptide-1 produced in brain: is this physiologically relevant? *Current Opinion in Pharmacology*, 13(6), 964–969. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.09.006>
- Treesukosol, Y., Smith, K. R., & Spector, A. C.** (2011). The functional role of the T1R family of receptors in sweet taste and feeding. *Physiology & Behavior*, 105(1), 14–26. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.02.030>
- Treveil, A., Sudhakar, P., Matthews, Z. J., Wrzesinski, T., Jones, E. J., Brooks, J., Olbei, M., Hautefort, I., Hall, L. J., Carding, S. R., Mayer, U., Powell, P. P., Wileman, T., Palma, F. Di, Haerty, W., & Korcsmáros, T.** (2019). Identification of master regulators in goblet cells and Paneth cells using transcriptomics profiling of gut organoids and multi-layered networks. *BioRxiv*, 575845. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/575845v2.full>
- Triadou, N., Bataille, J., & Schmitz, J.** (1983). Longitudinal Study of the Human Intestinal Brush Border Membrane Proteins: Distribution of the Main Disaccharidases and Peptidases. *Gastroenterology*, 85(6), 1326–1332. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(83\)80014-6](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(83)80014-6)
- Trinh, D. K. Y., Zhang, K., Hossain, M., Brubaker, P. L., & Drucker, D. J.** (2003). Pax-6 Activates Endogenous Proglucagon Gene Expression in the Rodent Gastrointestinal Epithelium. *Diabetes*, 52(2), 425–433. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.2.425>
- Tsatsos, N. G., & Towle, H. C.** (2006). Glucose activation of ChREBP in hepatocytes occurs via a two-step mechanism. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 340(2), 449–456. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.12.029>
- Tseng, C. C., Boylan, M. O., Jarboe, L. A., Usdin, T. B., & Wolfe, M. M.** (1996). Chronic desensitization of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor in diabetic rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 270(4), E661–E666. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1996.270.4.E661>
- Tsubouchi, S., & Leblond, C. P.** (1979). Migration and turnover of entero-endocrine and caveolated cells in the epithelium of the descending colon, as shown by radioautography after continuous infusion of 3H-thymidine into mice. *American Journal of Anatomy*, 156(4), 431–451. <https://doi.org/10.1002/aja.1001560403>
- Turk, E., Zabel, B., Mundlos, S., Dyer, J., & Wright, E. M.** (1991). Glucose/galactose malabsorption caused by a defect in the Na⁺/glucose cotransporter. *Nature*, 350(6316), 354–356. <https://doi.org/10.1038/350354a0>
- Turnbaugh, P. J., Bäckhed, F., Fulton, L., & Gordon, J. I.** (2008). Diet-Induced Obesity Is Linked to Marked but Reversible Alterations in the Mouse Distal Gut Microbiome. *Cell Host and Microbe*, 3(4), 213–223. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2008.02.015>
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I.** (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444(7122), 1027–1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>
- Turner, J. R.** (2009). Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 9(11), 799–809. <https://doi.org/10.1038/nri2653>

U

- Uhrich, S., Wu, Z., Huang, J. Y., & Scott, C. R.** (2012). Four mutations in the SI gene are responsible for the majority of clinical symptoms of CSID. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 55(SUPPL.2), 34–35. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000421408.65257.b5>

- Umar, S.** (2010). Intestinal Stem Cells. *Current Gastroenterology Reports*, 12(5), 340–348. <https://doi.org/10.1007/s11894-010-0130-3>
- Usdin, T. B.,** Mezey, E., Button, D. C., Brownstein, M. J., & Bonner, T. I. (1993). Gastric inhibitory polypeptide receptor, a member of the secretin-vasoactive intestinal peptide receptor family, is widely distributed in peripheral organs and the brain. *Endocrinology*, 133(6), 2861–2870. <https://doi.org/10.1210/endo.133.6.8243312>

V

- Van Bloemendaal, L.,** IJzerman, R. G., ten Kulve, J. S., Barkhof, F., Konrad, R. J., Drent, M. L., Veltman, D. J., & Diamant, M. (2014). GLP-1 Receptor Activation Modulates Appetite- and Reward-Related Brain Areas in Humans. *Diabetes*, 63(12), 4186–4196. <https://doi.org/10.2337/db14-0849>
- Van Buul, V. J.,** Tappy, L., & Brouns, F. J. P. H. (2014). Misconceptions about fructose-containing sugars and their role in the obesity epidemic. *Nutrition Research Reviews*, 27(1), 119–130. <https://doi.org/10.1017/S0954422414000067>
- Van de Heijning, B. J. M.,** Kegler, D., Schipper, L., Voogd, E., Oosting, A., & van der Beek, E. M. (2015). Acute and chronic effects of dietary lactose in adult rats are not explained by residual intestinal lactase activity. *Nutrients*, 7(7), 5542–5555. <https://doi.org/10.3390/nu7075237>
- Van der Flier, L. G.,** Haegerbarth, A., Stange, D. E., van de Wetering, M., & Clevers, H. (2009). OLFM4 Is a Robust Marker for Stem Cells in Human Intestine and Marks a Subset of Colorectal Cancer Cells. *Gastroenterology*, 137(1), 15–17. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.05.035>
- Van der Flier, L. G.,** van Gijn, M. E., Hatzis, P., Kujala, P., Haegerbarth, A., Stange, D. E., Begthel, H., van den Born, M., Guryev, V., Oving, I., van Es, J. H., Barker, N., Peters, P. J., van de Wetering, M., & Clevers, H. (2009). Transcription Factor Achaete Scute-Like 2 Controls Intestinal Stem Cell Fate. *Cell*, 136(5), 903–912. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.01.031>
- Vanhoutvin, S. A. L. W.,** Troost, F. J., Hamer, H. M., Lindsey, P. J., Koek, G. H., Jonkers, D. M. A. E., Kodde, A., Venema, K., & Brummer, R. J. M. (2009). Butyrate-induced transcriptional changes in human colonic mucosa. *PLoS ONE*, 4(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006759>
- Vaulont, S.,** Vasseur-Cognet, M., & Kahn, A. (2000). Glucose regulation of gene transcription. *Journal of Biological Chemistry*, 275(41), 31555–31558. <https://doi.org/10.1074/jbc.R000016200>
- Vayro, S.,** Wood, I. S., Dyer, J., & Shirazi-Beechey, S. P. (2001). Transcriptional regulation of the ovine intestinal Na⁺/glucose cotransporter SGLT1 gene. *European Journal of Biochemistry*, 268(20), 5460–5470. <https://doi.org/10.1046/j.0014-2956.2001.02488.x>
- Verkijk, M.,** Gielkens, H. A. J., Lamers, C. B. H. W., & Masclee, A. A. M. (1998). Effect of gastrin on antroduodenal motility: role of intraluminal acidity. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 275(5), G1209–G1216. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1998.275.5.G1209>
- Vüigand, K.,** Visnapuu, T., Mardo, K., Aasamets, A., & Alamäe, T. (2016). Maltase protein of *Ogataea* (Hansenula) polymorpha is a counterpart to the resurrected ancestor protein ancMALS of yeast maltases and isomaltases. *Yeast*, 33(8), 415–432. <https://doi.org/10.1002/yea.3157>
- Vijayakumar, A.,** Aryal, P., Wen, J., Syed, I., Vazirani, R. P., Moraes-Vieira, P. M., Camporez, J. P., Gallop, M. R., Perry, R. J., Peroni, O. D., Shulman, G. I., Saghatelian, A., McGraw, T. E., & Kahn, B. B. (2017). Absence of Carbohydrate Response Element Binding Protein in Adipocytes Causes Systemic Insulin Resistance and Impairs Glucose Transport. *Cell Reports*, 21(4), 1021–1035. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.09.091>
- Vily-Petit, J.,** Soty-Roca, M., Silva, M., Raffin, M., Gautier-Stein, A., Rajas, F., & Mithieux, G. (2020). Intestinal gluconeogenesis prevents obesity-linked liver steatosis and non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*, 69(12), 2193–2202. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319745>
- Vollmer, K.,** Holst, J. J., Baller, B., Ellrichmann, M., Nauck, M. A., Schmidt, W. E., & Meier, J. J. (2008). Predictors of Incretin Concentrations in Subjects With Normal, Impaired, and Diabetic Glucose Tolerance. *Diabetes*, 57(3), 678–687. <https://doi.org/10.2337/db07-1124>
- Von Herrath, M. G.,** Holz, A., Homann, D., & Oldstone, M. B. A. (1998). Role of viruses in type I

diabetes. *Seminars in Immunology*, 10(1), 87–100. <https://doi.org/10.1006/smim.1997.0108>

W

- Wahren, J., & Felig, P.** (1976). Influence of somatostatin on carbohydrate disposal and absorption in diabetes mellitus. *The Lancet*, 308(7997), 1213–1216. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(76\)91142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(76)91142-9)
- Wang, B., & Tontonoz, P.** (2018). Liver X receptors in lipid signalling and membrane homeostasis. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(8), 452–463. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0037-x>
- Wang, L., Gourcerol, G., Yuan, P.-Q., Wu, S. V., Million, M., Larauche, M., & Taché, Y.** (2010). Peripheral peptide YY inhibits propulsive colonic motor function through Y 2 receptor in conscious mice. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 298(1), G45–G56. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00349.2009>
- Wang, T., Hung, C. C. Y., & Randall, D. J.** (2006). THE COMPARATIVE PHYSIOLOGY OF FOOD DEPRIVATION: From Feast to Famine. *Annual Review of Physiology*, 68(1), 223–251. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.68.040104.105739>
- Wang, T. Y., Liu, M., Portincasa, P., & Wang, D. Q.-H.** (2013). New insights into the molecular mechanism of intestinal fatty acid absorption. *European Journal of Clinical Investigation*, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/eci.12161>
- Wang, Y., Egan, J. M., Raygada, M., Nativ, O., Roth, J., & Montrose-Rafizadeh, C.** (1995). Glucagon-like peptide-1 affects gene transcription and messenger ribonucleic acid stability of components of the insulin secretory system in RIN 1046-38 cells. *Endocrinology*, 136(11), 4910–4917. <https://doi.org/10.1210/endo.136.11.7588224>
- Weiser, M. M., Quill, H., & Isselbacher, K. J.** (1971). Isolation and properties of intestinal hexokinases, fructokinase, and N-acetylglucosamine kinase. *Journal of Biological Chemistry*, 246(8), 2331–2337. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)62297-5](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)62297-5)
- Weiser, M., & Weiser, M.** (1973). Intestinal Epithelial Cell Surface Membrane Glycoprotein Synthesis. *J. Biol. Chem*, 248(7), 2536–2541. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)44141-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)44141-0)
- Wells, J. M., Brummer, R. J., Derrien, M., MacDonald, T. T., Troost, F., Cani, P. D., Theodorou, V., Dekker, J., Méheust, A., de Vos, W. M., Mercenier, A., Nauta, A., & Garcia-Rodenas, C. L.** (2017). Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 312(3), G171–G193. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00048.2015>
- West, D. B., Greenwood, M. R. C., Marshall, K. A., & Woods, S. C.** (1987). Lithium chloride, cholecystokinin and meal patterns: Evidence that cholecystokinin suppresses meal size in rats without causing malaise. *Appetite*, 8(3), 221–227. [https://doi.org/10.1016/0195-6663\(87\)90021-3](https://doi.org/10.1016/0195-6663(87)90021-3)
- Wheeler, M. B., Gelling, R. W., McIntosh, C. H., Georgiou, J., Brown, J. C., & Pederson, R. A.** (1995). Functional expression of the rat pancreatic islet glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor: ligand binding and intracellular signaling properties. *Endocrinology*, 136(10), 4629–4639. <https://doi.org/10.1210/endo.136.10.7664683>
- Whisner, C. M., Martin, B. R., Nakatsu, C. H., McCabe, G. P., McCabe, L. D., Peacock, M., & Weaver, C. M.** (2014). Soluble maize fibre affects short-term calcium absorption in adolescent boys and girls: A randomised controlled trial using dual stable isotopic tracers. *British Journal of Nutrition*, 112(3), 446–456. <https://doi.org/10.1017/S0007114514000981>
- Whisner, C. M., Martin, B. R., Nakatsu, C. H., Story, J. A., MacDonald-Clarke, C. J., McCabe, L. D., McCabe, G. P., & Weaver, C. M.** (2016). Soluble corn fiber increases calcium absorption associated with shifts in the gut microbiome: A randomized dose-response trial in free-living pubertal females. *Journal of Nutrition*, 146(7), 1298–1306. <https://doi.org/10.3945/jn.115.227256>
- White, J. W., & Saunders, G. F.** (1986). Structure of the human ghicagon gene. *Nucleic Acids Research*, 14(12), 4719–4730. <https://doi.org/10.1093/nar/14.12.4719>
- Widenmaier, S. B., Ao, Z., Kim, S.-J., Warnock, G., & McIntosh, C. H. S.** (2009). Suppression of p38 MAPK and JNK via Akt-mediated Inhibition of Apoptosis Signal-regulating Kinase 1 Constitutes

- a Core Component of the β -Cell Pro-survival Effects of Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide. *Journal of Biological Chemistry*, 284(44), 30372–30382. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.060178>
- Wierup, N.**, Björkqvist, M., Weström, B., Pierzynowski, S., Sundler, F., & Sjölund, K. (2007). Ghrelin and Motilin Are Cosecreted from a Prominent Endocrine Cell Population in the Small Intestine. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(9), 3573–3581. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2756>
- Wilder-Smith, C. H.**, Li, X., Ho, S. S., Leong, S. M., Wong, R. K., Koay, E. S. C., & Ferraris, R. P. (2014). Fructose transporters GLUT5 and GLUT2 expression in adult patients with fructose intolerance. *United European Gastroenterology Journal*, 2(1), 14–21. <https://doi.org/10.1177/2050640613505279>
- Willy, P. J.**, Umesono, K., Ong, E. S., Evans, R. M., Heyman, R. A., & Mangelsdorf, D. J. (1995). LXR, a nuclear receptor that defines a distinct retinoid response pathway. *Genes & Development*, 9(9), 1033–1045. <https://doi.org/10.1101/gad.9.9.1033>
- Winer, Daniel A.**, Shawn Winer, Helen J. Dranse, and Tony K.T. Lam. (2017). Immunologic Impact of the Intestine in Metabolic Disease. *Journal of Clinical Investigation* 127(1): 33–42. <https://www.jci.org/articles/view/88879>
- Winzell, M. S.**, & Ahren, B. (2004). The High-Fat Diet-Fed Mouse: A Model for Studying Mechanisms and Treatment of Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 53(Supplement 3), S215–S219. https://doi.org/10.2337/diabetes.53.suppl_3.S215
- Woodward, J.**, & Wiseman, A. (1982). Fungal and other β -d-glucosidases - Their properties and applications. *Enzyme and Microbial Technology*, 4(2), 73–79. [https://doi.org/10.1016/0141-0229\(82\)90084-9](https://doi.org/10.1016/0141-0229(82)90084-9)
- World Health Organization.** (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>
- Woting, A.**, Pfeiffer, N., Loh, G., Klaus, S., & Blaut, M. (2014). Clostridium ramosum promotes High-Fat diet-induced obesity in Gnotobiotic Mouse Models. *MBio*, 5(5), 1–10. <https://doi.org/10.1128/mBio.01530-14>
- Wright, E. M.** (1998). Genetic disorders of membrane transport I. Glucose galactose malabsorption. *American Journal of Physiology*, 275(5 PART 1), 879–882. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1998.275.5.G879>
- Wright, E. M.** (2013). Glucose transport families SLC5 and SLC50. In *Molecular Aspects of Medicine* (Vol. 34, Issues 2–3, pp. 183–196). <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.11.002>
- Wright, E. M.**, Hirsch, J. R., Loo, D. D. F., & Zampighi, G. A. (1997). Regulation of Na⁺/glucose cotransporters. *Journal of Experimental Biology*, 200(2), 287–293. <https://jeb.biologists.org/content/200/2/287>
- Wright, E. M.**, LOO, D. D. F. L., & Hirayama, B. A. (2011). Biology of human sodium glucose transporters. *Physiological Reviews*, 91(2), 733–794. <https://doi.org/10.1152/physrev.00055.2009>
- Wright, E. M.**, Martin, M. G., & Turk, E. (2003). Intestinal absorption in health and disease—sugars. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 17(6), 943–956. [https://doi.org/10.1016/S1521-6918\(03\)00107-0](https://doi.org/10.1016/S1521-6918(03)00107-0)
- Wu, C.**, Khan, S. A., Peng, L. J., & Lange, A. J. (2006). Roles for fructose-2,6-bisphosphate in the control of fuel metabolism: Beyond its allosteric effects on glycolytic and gluconeogenic enzymes. *Advances in Enzyme Regulation*, 46(1), 72–88. <https://doi.org/10.1016/j.advenzreg.2006.01.010>
- Wu, G. D.**, Wang, W., & Traber, P. G. (1992). Isolation and characterization of the human sucrase-isomaltase gene and demonstration of intestine-specific transcriptional elements. *Journal of Biological Chemistry*, 267(11), 7863–7870. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)42593-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)42593-8)
- Wu, T.**, Rayner, C. K., Watson, L. E., Jones, K. L., Horowitz, M., & Little, T. J. (2017). Comparative effects of intraduodenal fat and glucose on the gut-incretin axis in healthy males. *Peptides*, 95, 124–127. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.08.001>
- Wu, T.**, Rayner, C. K., Young, R. L., & Horowitz, M. (2013). Gut motility and enteroendocrine secretion. *Current Opinion in Pharmacology*, 13(6), 928–934. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.09.002>

X

Xu, H., Staszewski, L., Tang, H., Adler, E., Zoller, M., & Li, X. (2004). Different functional roles of T1R subunits in the heteromeric taste receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(39), 14258–14263. <https://doi.org/10.1073/pnas.0404384101>

Y

Yabe, D., & Seino, Y. (2011). Two incretin hormones GLP-1 and GIP: Comparison of their actions in insulin secretion and β cell preservation. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 107(2), 248–256. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2011.07.010>

Yamashita, H., Takenoshita, M., Sakurai, M., Bruick, R. K., Henzel, W. J., Shillinglaw, W., Arnot, D., & Uyeda, K. (2001). A glucose-responsive transcription factor that regulates carbohydrate metabolism in the liver. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(16), 9116–9121. <https://doi.org/10.1073/pnas.161284298>

Yang, A. Q., Li, D., Chi, L., & Ye, X. S. (2017). Validation, identification, and biological consequences of the site-specific O-GlcNAcylation dynamics of carbohydrateresponsive element-binding protein (ChREBP). *Molecular and Cellular Proteomics*, 16(7), 1233–1243. <https://doi.org/10.1074/mcp.M116.061416>

Yang, R., Kerschner, J. L., & Harris, A. (2016). Hepatocyte nuclear factor 1 coordinates multiple processes in a model of intestinal epithelial cell function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*, 1859(4), 591–598. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2016.02.005>

Yang, W., Liu, J., Shan, Z., Tian, H., Zhou, Z., Ji, Q., Weng, J., Jia, W., Lu, J., Liu, J., Xu, Y., Yang, Z., & Chen, W. (2014). Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(1), 46–55. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70021-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70021-4)

Yasutake, H., Goda, T., & Takase, S. (1995). Dietary regulation of sucrase-isomaltase gene expression in rat jejunum. *BBA - General Subjects*, 1243(2), 270–276. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(94\)00143-L](https://doi.org/10.1016/0304-4165(94)00143-L)

Yip, R. G.-C. (1998). Functional GIP Receptors Are Present on Adipocytes. *Endocrinology*, 139(9), 4004–4007. <https://doi.org/10.1210/en.139.9.4004>

Yip, R. G. C., & Wolfe, M. M. (1999). GIP biology and fat metabolism. *Life Sciences*, 66(2), 91–103. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(99\)00314-8](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(99)00314-8)

Yore, M. M., Syed, I., Moraes-Vieira, P. M., Zhang, T., Herman, M. A., Homan, E. A., Patel, R. T., Lee, J., Chen, S., Peroni, O. D., Dhaneshwar, A. S., Hammarstedt, A., Smith, U., McGraw, T. E., Saghatelian, A., & Kahn, B. B. (2014). Discovery of a Class of Endogenous Mammalian Lipids with Anti-Diabetic and Anti-inflammatory Effects. *Cell*, 159(2), 318–332. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.035>

Yoshikawa, T., Inoue, R., Matsumoto, M., Yajima, T., Ushida, K., & Iwanaga, T. (2011). Comparative expression of hexose transporters (SGLT1, GLUT1, GLUT2 and GLUT5) throughout the mouse gastrointestinal tract. *Histochemistry and Cell Biology*, 135(2), 183–194. <https://doi.org/10.1007/s00418-011-0779-1>

Younoszai, M. K., & Schedl, H. P. (1972). Effect of diabetes on intestinal disaccharidase activities. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 79(4), 579–586. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5021299>

Z

Zahraoui, A. (2004). Les jonctions serrées. <https://www.erudit.org/fr/revues/ms/2004-v20-n5-ms735/008427ar/>

Zarbin, M. A., Wamsley, J. K., Innis, R. B., & Kuhar, M. J. (1981). Cholecystokinin receptors: Presence and axonal flow in the rat vagus nerve. *Life Sciences*, 29(7), 697–705.

- [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(81\)90022-9](https://doi.org/10.1016/0024-3205(81)90022-9)
- Zhang, P.**, Kumar, A., Katz, L. S., Li, L., Paulynice, M., Herman, M. A., & Scott, D. K. (2015). Induction of the ChREBP β isoform is essential for glucose-stimulated β -cell proliferation. *Diabetes*, 64(12), 4158–4170. <https://doi.org/10.2337/db15-0239>
- Zhang, Y.**, & Edwards, P. A. (2008). FXR signaling in metabolic disease. *FEBS Letters*, 582(1), 10–18. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.11.015>
- Zhao, F.-Q.**, & Keating, A. (2007). Functional Properties and Genomics of Glucose Transporters. *Current Genomics*, 8(2), 113–128. <https://doi.org/10.2174/138920207780368187>
- Zhao, G. Q.**, Zhang, Y., Hoon, M. A., Chandrashekar, J., Erlenbach, I., Ryba, N. J. P., & Zuker, C. S. (2003). The Receptors for Mammalian Sweet and Umami Taste. *Cell*, 115(3), 255–266. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00844-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00844-4)
- Zhao, S.**, Jang, C., Liu, J., Uehara, K., Gilbert, M., Izzo, L., Zeng, X., Trefely, S., Fernandez, S., Carrer, A., Miller, K. D., Schug, Z. T., Snyder, N. W., Gade, T. P., Titchenell, P. M., Rabinowitz, J. D., & Wellen, K. E. (2020). Dietary fructose feeds hepatic lipogenesis via microbiota-derived acetate. *Nature*, 579(7800), 586–591. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2101-7>
- Zheng, D.**, Liwinski, T., & Elinav, E. (2020). Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research*, 30(6), 492–506. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7>
- Zheng, Y.**, Scow, J. S., Duenes, J. A., & Sarr, M. G. (2012). Mechanisms of glucose uptake in intestinal cell lines: Role of GLUT2. *Surgery*, 151(1), 13–25. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.07.010>
- Zhou, J.**, Livak, M. F. A., Bernier, M., Muller, D. C., Carlson, O. D., Elahi, D., Maudsley, S., & Egan, J. M. (2007). Ubiquitination is involved in glucose-mediated downregulation of GIP receptors in islets. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 293(2), E538–E547. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00070.2007>
- Zigman, J. M.**, Jones, J. E., Lee, C. E., Saper, C. B., & Elmquist, J. K. (2006). Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. *The Journal of Comparative Neurology*, 494(3), 528–548. <https://doi.org/10.1002/cne.20823>

Abstract

The transcription factor ChREBP (Carbohydrate response element binding protein) has been reported as a key player of glucose intracellular signaling in the liver and the adipose tissue. ChREBP is indeed activated in those tissues by glucose metabolites and regulate the expression of genes involved in glycolysis and *de novo* lipogenesis. Interestingly, ChREBP knockout mice, although intolerant to a peripheral glucose injection, are more tolerant to an oral glucose administration, suggesting an alteration of the incretin response and thus impaired potentiation of glucose induced insulin secretion. Therefore, the objectives of my thesis were to characterize the regulation of ChREBP by dietary sugars in the gut, and to identify ChREBP intestinal functions contributing to glycemic control.

We first demonstrated that ChREBP is abundantly expressed in the proximal gut epithelium. Exposure to glucose and fructose stimulates ChREBP intestinal expression *via* GLUT-2 and GLUT-5 transporters respectively, as compared to normal diet. Interestingly, the use of non-metabolizable glucose and fructose analogues, or pharmacological and genetic inhibition of glycolytic or fructolytic metabolism lead to a drastic reduction of *ChREBP* mRNA levels and its prototypic target genes. Altogether, these data therefore highlight that absorption and intracellular metabolism of glucose and fructose are required for the activation of ChREBP in the intestinal epithelium. In mice, total ($Ch^{-/-}$) or intestinal (Ch^{AGUT}) ChREBP deficiency is associated with decreased GLP-1 portal concentrations and intestinal content in response to oral glucose challenge and reduced gut *gcg* gene (encoding GLP-1 precursor) expression levels without concomitant alteration of insulinemia. Interestingly, ChREBP expression is enriched in GLP-1 producing L cells and its pharmacological inhibition in the GLUTag entero-endocrine cell line or its genetic invalidation in isolated L cells leads to the downregulation of *gcg* gene expression, underlying the role of ChREBP in GLP-1 production. Taken together, these data demonstrate that improved oral glucose tolerance in $Ch^{-/-}$ mice is independent of an increased incretin response. Therefore, we next evaluated the contribution of ChREBP to intestinal glucose absorption, another gut function contributing to glycemic control. By using radioactive tracers, we show that the glucose transepithelial intestinal transport is significantly decreased in $Ch^{-/-}$ or Ch^{AGUT} mice and triggers gut glucose malabsorption. This is associated with a decrease in the expression of hexose transporters and disaccharide hydrolytic enzymes, suggesting that intestinal sugar digestion is also affected upon local ChREBP deficiency. Furthermore, ultrastructural analyses of intestinal mucosa from $Ch^{-/-}$ and Ch^{AGUT} mice demonstrate a significant reduction in microvilli length, as commonly observed during caloric restriction. Consistent with these results, intestinal ChREBP deficiency is accompanied by an early intolerance to dietary disaccharides (lactose, sucrose) and impaired gut capacities to properly absorb luminal galactose or to transport and metabolize dietary fructose.

In conclusion, our results show that loss of ChREBP in the intestinal epithelium alters both glucose transepithelial flux as well as fructose uptake and metabolism by the gut, thereby dampening their portal flow to peripheral tissues and ameliorating glycemic control. However, the blockade of intestinal ChREBP activity in the context of type 2 diabetes may lead to the colonic accumulation of undigested and unabsorbed sugars, which contribute to the development of digestive symptoms due to sugar intolerance, as already observed upon anti-diabetic therapies (alpha-glucosidase inhibitors).

Key words : Sugar, Absorption, Metabolism, ChREBP, GLP-1, Intolerance, Diabete

Résumé

Jusqu' alors décrit principalement pour ses fonctions hépatiques et adipocytaires, le facteur de transcription ChREBP (Carbohydrate response element binding protein) est dans ces tissus activé par le glucose afin d'y adapter en réponse le métabolisme cellulaire en induisant notamment l'expression des gènes de la lipogenèse et de la glycolyse. De façon intéressante, les souris déficientes pour ChREBP, bien qu'intolérantes à une injection périphérique de glucose, présentent une meilleure tolérance au glucose administré oralement, suggérant que son expression intestinale puisse contribuer à l'amélioration de l'homéostasie glucidique. Les objectifs de ma thèse ont donc été de caractériser la régulation de ChREBP par les sucres alimentaires dans l'intestin et les fonctions intestinales dépendant de ChREBP et participant à la régulation de l'équilibre glycémique.

Nos résultats montrent que le facteur de transcription ChREBP est abondamment exprimé dans l'épithélium de l'intestin proximal. L'exposition au glucose et au fructose augmente l'expression intestinale de ChREBP *via* leur transport par GLUT-2 et GLUT-5 respectivement. De façon intéressante, l'utilisation d'analogues non métabolisables du glucose et du fructose, ainsi que l'inhibition des enzymes du métabolisme glucidique et fructolytique conduisent à une réduction drastique des quantités d'ARNm de *ChREBP* et de ses gènes cibles, soulignant donc que l'absorption et le métabolisme intracellulaire du glucose et du fructose sont nécessaires à l'activation de ChREBP dans l'épithélium intestinal. Chez la souris, la déficience totale ($Ch^{-/-}$) ou intestinale ($Ch^{ΔGUT}$) de ChREBP s'accompagne d'une diminution des quantités plasmatiques et intestinales de GLP-1, et de la transcription de son gène (*gcg*) en réponse à un bolus oral de glucose. De façon intéressante, l'expression de ChREBP est enrichie dans les cellules L produisant le GLP-1 et l'inhibition de ChREBP dans la lignée entero-endocrine GLUTag ou dans les cellules L, conduit à la diminution de l'expression de *gcg*. L'amélioration de la tolérance au glucose en absence de ChREBP intestinal ne résultant pas d'une réponse incrétine augmentée, la contribution de ChREBP à l'absorption intestinale de glucose, une autre fonction de l'intestin dans la régulation glycémique a été étudiée. Ainsi, l'utilisation de traceurs radioactifs montrent que le transport transépithélial du glucose et l'expression des transporteurs des hexoses est significativement diminuée dans les souris $Ch^{-/-}$ et $Ch^{ΔGUT}$. Nos résultats suggèrent par ailleurs que l'expression des gènes codant les disaccharidases intestinales est affectée en absence de ChREBP intestinal. En accord avec ces résultats, la déficience en ChREBP intestinal s'accompagne d'une intolérance aux disaccharides (lactose et saccharose) associée à une malabsorption du fructose et du galactose.

En conclusion, nos résultats montrent que l'expression intestinale de ChREBP contribue à la réponse adaptative à l'exposition des sucres luminaux, en régulant leur digestion et leur absorption. Ainsi, la déficience en ChREBP dans l'épithélium intestinal modifie le transport transépithélial du glucose ainsi que l'absorption et le métabolisme du fructose par l'intestin, réduisant ainsi l'exposition des tissus périphériques à ces hexoses. Tandis que l'inhibition intestinale de ChREBP pourrait permettre d'améliorer les excursions glycémiques prandiales dans le contexte du diabète, l'accumulation luminale de sucres non digérés consécutive au blocage des fonctions dépendant de ChREBP pourrait contribuer à l'apparition d'une intolérance aux sucres, comme observé dans les thérapies anti-diabétiques inhibant les alpha-glucosidases.

Mots clés : Sucre, Absorption, Métabolisme, ChREBP, GLP-1, Intolérance, Diabète.