

Modulating Enterocyte Metabolism Affects Whole Body Glucose Homeostasis in Mice

Doctoral Thesis

Author(s):

Ramachandran, Deepti

Publication date:

2017

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-b-000245807>

Rights / license:

[Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International](#)

DISS. ETH NO. 24744

**MODULATING ENTEROCYTE METABOLISM AFFECTS
WHOLE BODY GLUCOSE HOMEOSTASIS IN MICE**

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH

(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

DEEPTI RAMACHANDRAN

MSc, Tata Institute of Fundamental Research, Mumbai (India)

born on 29.05.1987

citizen of India

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Wolfgang Langhans, examiner

Dr. Abdelhak Mansouri, co-examiner

Prof. Dr. Christian Wolfrum, co-examiner

Prof. Dr. Carina Prip-Buus, co-examiner

2017

SUMMARY

Obesity and its comorbidities are a growing concern in today's world. Obesity and overweight increase the risk of developing several life threatening diseases, the risks of which are decreased significantly even with a moderate weight loss. The most common comorbidity of obesity is type-2 diabetes which involves a severe dysfunction in glycemic control.

Several studies suggest that gut metabolism plays an important role in whole body energy metabolism. Data from peripheral administration of drugs that reduced food intake in rodents showed that the inhibition of eating was associated with increased fatty acid oxidation (FAO) and ketogenesis in the small intestine, but not in the liver. Gastric bypass studies in humans and rodents indicate that the restructuring of the small intestine leads to morphological and metabolic changes in the gut. These changes are associated with the almost immediate reversal of the diabetic phenotype seen post-surgery, which is absent or less pronounced in surgeries like gastric banding that do not involve these dramatic changes in the small intestine. The intestinal mucosa, or rather the epithelial cells in the small intestine, are the main cells that absorb nutrients from the diet, and redistribute them for storage or to immediately fuel metabolism in the rest of the body. Enteroendocrine cells in the gut epithelium respond to different nutritional and metabolic cues and release gut hormones that also control eating behavior and regulate glucose homeostasis.

All these factors led us to hypothesize that modulating enterocyte metabolism by upregulating FAO in these cells might affect the development of diet-induced obesity (DIO) and impaired glucose homeostasis. To test this we developed two different transgenic mouse models to upregulate enterocyte FAO. Using the *cre-loxP* system, we overexpressed the mitochondrial protein Sirtuin 3 (SIRT3) or expressed a mutant

form of the mitochondrial protein carnitine palmitoyltransferase-1 (CPT1mt) in the enterocytes of mice. We phenotyped these mice under conditions of low-fat control diet (CD) or high-fat diet (HFD) feeding.

Our results show that constitutive (over)expression of SIRT3 or CPT1mt in mouse enterocytes had no effects on body weight gain and the development of DIO. Also, enterocyte SIRT3 expression did not affect glycemic control in CD-fed mice, but improved insulin sensitivity and glucose tolerance in HFD-fed mice, despite the development of DIO. Conversely, enterocyte specific CPT1mt expression led to impaired glucose homeostasis in CD-fed mice, but improved it in HFD-fed mice with DIO. Together our results indicate that modulating enterocyte metabolism can affect whole body glucose homeostasis differentially independent of body weight, but dependent on the nutritional content of the diet.

ZUSAMMENFASSUNG

Übergewicht und die Komorbiditäten der Adipositas erregen weltweit wachsende Besorgnis. Adipositas und Übergewicht sind hohe Risikofaktoren für die Entwicklung einiger lebensbedrohlicher Krankheiten. Schon moderater Gewichtsverlust führt zu einer signifikanten Reduktion dieser Risikofaktoren. Die häufigste Komorbidität der Adipositas ist Typ-2-Diabetes, definiert durch eine unzureichende glykämische Kontrolle.

Einige frühere Studien weisen darauf hin, dass der Darmstoffwechsel eine wichtige Rolle im Energiestoffwechsel des ganzen Körpers spielt. Bei Nagetieren zeigte die periphere Verabreichung von Medikamenten, welche die Futteraufnahme inhibieren auf, dass die resultierende Verzehrdepression mit einer erhöhten Fettsäureoxidation und Ketogenese im Dünndarm, jedoch nicht in der Leber, assoziiert war. Magenbypass-Studien an Menschen und Nagetieren deuten darauf hin, dass die operationsbedingte Umstrukturierung des Dünndarms zu morphologischen und metabolischen Veränderungen im Darm führt. Diese Veränderungen sind mit der fast unmittelbaren Umkehr des Diabetes-Phänotyps nach der Operation assoziiert. Diese Umkehr ist weniger ausgeprägt oder gar ausbleibend bei Operationen wie dem Magenband, welches keine dramatischen Veränderungen im Dünndarm auslöst. Die Darmschleimhaut, oder genauer gesagt die Epithelzellen des Dünndarms, sind die Zellen, die hauptsächlich die Nährstoffe aus der Nahrung absorbieren. Diese Nährstoffe werden dann zur Speicherung oder für den sofortigen Brennstoffverbrauch des Körperstoffwechsels weiterverteilt. Enteroendokrine Zellen im Darmepithel reagieren auf verschiedene Stimuli aus der Nahrung und aus dem Stoffwechsel und setzen Hormone des Darms frei. Diese Hormone kontrollieren das Essverhalten und regulieren die Glukosehomöostase.

All diese Faktoren führten uns zur Hypothese, dass die Modulation des Enterozytenstoffwechsels durch die Hochregulierung der Fettsäureoxidation einen Effekt auf die Entwicklung der diätinduzierten Adipositas und auf die beeinträchtigte Glukosehomöostase haben könnte. Um dies zu untersuchen, haben wir zwei verschiedene transgene Mausmodelle entwickelt, welche die Fettsäureoxidation der Enterozyten hochregulieren. Mittels des Cre-loxP Systems haben wir in den Enterozyten von Mäusen das mitochondriale Protein Sirtuin-3 (SIRT3) überexprimiert oder eine mutante Form des mitochondrialen Proteins Carnitin-Palmitoyltransferase-1 (CPT1mt) exprimiert. Wir phänotypisierten diese Mäuse auf einer fettarmen Kontrolldiät und einer Hochfettdiät.

Unsere Resultate zeigen, dass die konstitutive (Über)expression von SIRT3 oder CPT1mt in den Enterozyten der Mäuse keinen Effekt auf die Körpergewichtszunahme und auf die Entwicklung von diätinduzierter Adipositas hat. Zudem hatte die Expression von SIRT3 in den Enterozyten keine Auswirkung auf die glykämische Kontrolle bei den Mäusen, wenn sie die fettarme Kontrolldiät konsumierten. Die Expression von SIRT3 in den Enterozyten verbesserte jedoch die Insulinsensitivität und Glukosetoleranz der Mäuse auf Hochfettdiät, trotz der Entwicklung einer diätinduzierten Adipositas. Enterozyten-spezifische Expression von CPT1mt beeinträchtigte hingegen die Glukosehomöostase von Mäusen auf der fettarmen Kontrolldiät, verbesserte sie aber, wenn die Mäuse die Hochfettdiät konsumierten. Zusammengefasst weisen unsere Resultate darauf hin, dass das Verändern des Enterozyten-Stoffwechsels die Glukosehomöostase des ganzen Körpers beeinflussen kann, unabhängig vom Körpergewicht, jedoch abhängig vom Nährstoffgehalt der Diät.