

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Lehrstuhl für Ernährungsphysiologie

Identification of nutrient-specific receptors in the intestine
and their role in signaling

Boris Le Névé

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät Wissenschaftszentrum Weihenstephan für Ernährung, Landnutzung und Umwelt der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. M. Klingenspor

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. H. Daniel

2. Univ.-Prof. Dr. Th. F. Hofmann

3. Univ.-Prof. Dr. Daniel Tomé,

AgroParisTech, Paris / Frankreich

(schriftliche Beurteilung)

Die Dissertation wurde am 09.06.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät Wissenschaftszentrum Weihenstephan für Ernährung, Landnutzung und Umwelt am 21.09.2010 angenommen.

Berichte aus der Ernährungswissenschaft

Boris Le Névé

**Identification of nutrient-specific receptors in
the intestine and their role in signaling**

Shaker Verlag
Aachen 2010

Bibliographic information published by the Deutsche Nationalbibliothek

The Deutsche Nationalbibliothek lists this publication in the Deutsche Nationalbibliografie; detailed bibliographic data are available in the Internet at <http://dnb.d-nb.de>.

Zugl.: München, Techn. Univ., Diss., 2010

Copyright Shaker Verlag 2010

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the publishers.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8322-9755-8

ISSN 0945-0734

Shaker Verlag GmbH • P.O. BOX 101818 • D-52018 Aachen

Phone: 0049/2407/9596-0 • Telefax: 0049/2407/9596-9

Internet: www.shaker.de • e-mail: info@shaker.de

TABLE OF CONTENTS	1
SUMMARY	4
ZUSAMMENFASSUNG	5
INTRODUCTION	7
1. Obesity and overweight: facts and figures	7
2. Gastrointestinal hormones and appetite regulation	7
2.1. Stomach and proximal intestine	9
2.2. Distal intestine	13
3. Receptors and transporters involved in nutrient sensing	17
3.1. Monosaccharide sensing	18
3.2. Sensing of products of luminal proteolysis	22
3.3. Dietary fat sensing	24
3.4. Bitter receptors (T2Rs)	28
MATERIALS AND METHODS	30
1. <i>In vitro</i> models	30
1.1. Cellular models and cell culture conditions	30
1.2. Intracellular free calcium measurement	31
1.3. Membrane potential measurements in NCI-H716 cells	33
1.4. GLP-1 secretion studies from NCI-H716 cells	33
1.5. CCK secretion studies from HuTu-80 cells	34
1.6. CCK receptor-1 (CCK ₁ R) activation assay	34

2. <i>Ex vivo</i> models	35
2.1. Animals and materials	35
2.2. Mouse everted gut sacs	36
2.3. Rat gut rings	38
3. Data processing and statistical analysis	39
RESULTS AND DISCUSSION	40
1. Identification of a novel sensing pathway <i>in vitro</i>	40
1.1. Background and aims of the study	40
1.2. Results	41
1.3. Discussion	47
2. Development of rodent intestinal <i>ex vivo</i> models	52
2.1. Hormone secretion patterns induced by a protein hydrolysate	53
2.2. Effect of aspartame hydrolysis inhibition on hormone secretion	55
2.3. Bitter tastants and hormone secretion from rat ileum rings	58
2.4. Conclusion	59
3. Bitter taste sensing and satiety hormone secretion in the gut	61
3.1. Background and aims of the study	61
3.2. Additional materials and methods	63
3.3. Results	65
3.4. Discussion	74
4. Future perspectives	81

APPENDIX 1	82
APPENDIX 2	83
LIST OF FIGURES AND TABLES	85
ACKNOWLEDGEMENTS	87
LIST OF SCIENTIFIC COMMUNICATIONS	88
REFERENCES	89

Cette thèse est dédiée à ma famille, pour leur amour et leur soutien