

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

ÉCOLE DOCTORALE Gc2iD

(Génétique-Cellule-Immunologie-Infectiologie-Développement)

Spécialité : Biologie Cellulaire

Thèse de Doctorat

Pour obtenir le grade de Docteur de l'Université Paris Descartes

Présentée par

Régine CABRAE

Sujet de Thèse

Influence de l'insuline et des lipides sur l'activité de la voie Wnt/ β -caténine dans le foie.

Soutenue publiquement le 4 Novembre 2014

Devant le jury composé de

Dr. Richard MOREAU

Dr. Fabienne RAJAS

Dr. Philippe GUAL

Pr. Jamileh MOVASSAT

Dr. Marthe MOLDES

Président du jury

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Directrice de Thèse

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier les membres de mon jury qui ont accepté de poursuivre l'aventure de la soutenance de thèse avec moi ... de Juin à Novembre. Vous avez tous été très compréhensifs et m'avez gentiment encouragée. Merci à mes deux rapporteurs, les Dr Fabienne Rajas et Philippe Gual, qui ont pris le temps de corriger mon manuscrit de thèse et d'en discuter avec moi lors d'échanges très agréables et enthousiastes. Je remercie le Pr Jamileh Movassat d'avoir accepté le rôle d'examinatrice de mon travail de thèse et le Dr Richard Moreau celui de président.

Mercis au pluriel au Dr Marthe Moldes qui m'a encadrée pendant ces trois ans. Merci à toi qui a porté de multiples casquettes pendant ma thèse et le master 2 : celui de transmetteur de connaissances scientifiques, celui de confidente, celui de supportrice toujours présente pour m'encourager et me redonner confiance. Tu as passé des heures interminables à corriger mes présentations, mes posters, mon manuscrit. Tu t'es investie plus-que-beaucoup à mes côtés dans ce travail de thèse. Je me souviens de ces mails qu'on s'envoyait à des heures qu'on ne peut même plus qualifier de tardives tellement c'était tard, pour finaliser les choses. Je retiendrai ta persévérance à vouloir faire de moi quelqu'un d'optimiste ... J'y travaille encore. Ça n'a pas été facile pour toi, je n'ai pas été facile. Il a fallu composer avec mon caractère... Merci d'avoir continué de croire en moi. Je te souhaite le meilleur pour la suite !

Merci au Dr Anne-Françoise Burnol d'avoir co-encadré ma thèse. Tu as toujours pris soin de savoir comment avançaient mes résultats. Toujours là pour revoir mes topos, mes posters, mon manuscrit ... Tu étais l'une des initiatrices du projet « Wnt et métabolisme » et c'était toujours agréable d'avoir une interlocutrice comme toi pour discuter des résultats, de l'orientation à donner au projet ... Merci pour tes conseils, ton aide tout au long de ma thèse et ton soutien, surtout sur la fin.

Merci à Catherine Postic de m'avoir accueillie dans son laboratoire. Tu as toujours su soulever les bonnes critiques lors de mes différentes présentations dans le souci d'améliorer les topos. Même si la beta-caténine est loin de ChREBP (quoique pas tant finalement), tu arrivais toujours à poser des questions qui nous ont aidées à voir les choses différemment afin de renforcer notre message. Nous n'avons pas passé beaucoup de temps ensemble mais les rares conversations que l'on a pu partager m'ont toujours fait plaisir.

Je tiens à remercier Sandra Guilmeau pour son amitié. Scientifiquement parlant, nous n'avons pas travaillé ensemble (sauf une fois et j'ai fait râter ta manip ☹) mais nous avons partagé beaucoup. D'abord, je te suis reconnaissante de t'être toujours intéressée à mon projet de thèse, me demander comment ça avançait, me proposer ton aide, donner des conseils bien que nos projets soient très éloignés. D'un point de vue personnel, je te dois beaucoup, y compris mon appartement (lol !) puisque tu es quelqu'un qui fait toujours tout pour aider les autres. Tu as souvent été là pour

m'écouter, me donner des conseils, me redonner le moral... Je retiendrai, notamment, nos petits déjeuners du samedi matin quand j'écrivais ma thèse ! Bref, tant de choses ...

Merci à Renaud pour les multiples fois où j'ai demandé ton aide pour les cultures primaires. Je ne sais plus combien de fois tu as perfusé pour moi de bon matin. Merci pour tes conseils pour la mise au point du Biospace. Tu as plusieurs fois pris le temps de nous expliquer comment ça fonctionnait. Cette technique nous a beaucoup aidées. Merci aussi pour ton soutien, tu as été l'un des premiers à savoir que je voulais me réorienter vers l'enseignement, tu m'as comprise et toujours encouragée à faire ce que j'avais vraiment envie de faire.

Un grand merci à tous mes co-équipiers de l'équipe : mes Choupinous ! Ne voyez pas là de classement par ordre d'affinité, vous comptez tous énormément et avez été les auteurs de mes plus beaux moments passés au laboratoire.

Un grand merci à Céline, qui a été ma première co-équipière. Je dirais même ma mini-chef. Je suis arrivée au laboratoire alors que c'était la fin de ta thèse, tu avais beaucoup de boulot mais tu t'es toujours rendue disponible pour me montrer les manips, les protocoles, tout, tout, tout. Tu m'as tout appris ! Et toujours avec le sourire et une efficacité hors-norme. J'ai essayé d'être aussi rapide et efficace que toi mais même à la fin de ma thèse, je n'y suis pas parvenu. Super Céline !! C'était très agréable de bosser avec toi. Ton départ du labo a laissé un grand vide. Aujourd'hui, plus qu'une relation Jedi-Padawan, nous sommes devenues amies et tu demeures l'une de mes plus belles rencontres de ces trois dernières années. Merci pour ton soutien même à distance, tes conseils, et tes blagues parfois grinçantes mais tu les fais si bien.

Merci à Fadila pour tout. Je t'ai longtemps appelée Fadilator tellement j'admirais ton efficacité à la paillasse : capable d'extraire des ARNs tout en passant ses cellules dans 2 pièces différentes (☺) ... et tout ça en distillant ses conseils. Parce que c'est vrai qu'on vient tous souvent te voir quand on a une question. D'un point de vue personnel, tu es ma Fadilouche. On discute beaucoup toutes les deux et tu es une oreille très attentive qui donne de très bons conseils. Etant quelqu'un de stressée tu as toujours le mot pour encourager et surtout pour faire relativiser. Tu ne te plains jamais et c'est un morceau de caractère que vais essayer de te piquer. Merci pour le soutien que tu m'apportes chaque jour par texto, au téléphone aussi souvent que ton emploi du temps de super maman te le permet. Tu es géniale ma Fadila, ne change surtout pas. Nous avons le reste de la vie pour y veiller ...

Je remercie Yoann d'avoir été l'ami et le soutien sans faille qu'il a été et que j'espère il restera (t'as intérêt). Yoann, mon Choupinou, tu es une superbe personne. J'ai toujours admiré ton engagement dans ta thèse, ta force de travail et ta facilité à tout intégrer rapidement. Je ne saurais compter le nombre de fois où tu m'as remonté le moral, où on a éclaté en fous rires tous les deux. Nous étions quasi inséparables. A côté de ça, tu m'as introduite à beaucoup d'univers musicaux et cinématographiques puisqu'en plus d'être un super mini-chercheur, tu es aussi Mr Cinéma, Mr Musique et Mr Culture G. Comment fais-tu pour savoir autant de choses ? On apprend beaucoup à

tes côtés. Merci d'avoir été là, d'avoir été si bon public à toutes mes blagues pourries ... Merci d'avoir été un ami si exceptionnel ! Le petit mot de la fin, tu le connais, je te le dis souvent ☺

Merci à Pauline, ma sista ! On a pris du temps à s'approprier. Enfin, je dirais plutôt qu'il m'a fallu du temps avant de parvenir à t'approprier mais quelle découverte j'ai fait !! J'ai trouvé un trésor, une amie géniale. On s'entend sur quasiment tout sauf sur tes gilets Lady D et tes sandales de Marie-Thérèse lol ! Merci pour ton soutien permanent. Tu prends toujours de ton temps pour venir me voir et me donner des conseils. Tu as une belle force de caractère, tu es quelqu'un qui fonce sans avoir peur et c'est admirable. Je sais qu'on ne se perdra pas de vue, compte sur moi pour venir squatter à Bordeaux. Je te souhaite le meilleur pour ta nouvelle aventure de post-doc, tu vas tout déchirer comme toute sista qui se respecte !! Notre histoire ne fait que commencer ...

Merci à mon autre Choupinou : Julien Bricambert ! Merci à toi de nous avoir montré l'exemple ! Quand nous sommes arrivés au laboratoire, tu étais de ceux qui bossaient le plus. Et c'est peu dire. On a pu avoir un exemple de quelqu'un de super motivé et persévérant. Ça nous a tout de suite mis dans le bain. D'un point de vue plus personnel, merci de t'être ouvert à moi, de m'avoir fait bénéficier de ta générosité et de beauté intérieure. Il faut de nombreuses heures de discussions pour découvrir le vrai Julien et j'ai trouvé une superbe personnalité. Tu connais plein de choses, tu t'intéresses à tout et c'est toujours super enrichissant de parler avec toi ! Avec Yoann et toi, nous avons nos rituels du Mac Do du lundi, ces moments font partie des meilleurs : ils me manqueront ! En tous cas, une page se tourne pour toi à Cochin, mais tu en ouvres une autre à Lille et j'espère que tu t'épanouiras comme tu le mérites ! Bonne chance pour ton nouveau post-doc. Ils vont avoir la chance d'entendre ton rire improbable tous les jours ! Quelque chose me dit qu'on ne manquera pas de venir te voir là-bas !

Merci à Julien Planchais, mon Choupinou aussi ! Une découverte tardive puisque nous n'étions pas proches au début de ma thèse lorsque tu étais de l'autre côté du couloir mais j'ai toujours pu compter sur toi pour tout ! Tout le monde te qualifie de Mac Gyver tellement tu es ingénieux et capable de tout réparer mais ça va bien au-delà de ça : je te qualifierais plutôt de Générosité à l'état pur. Tu es quelqu'un de très disponible, toujours le premier à aider, à écouter, à donner de son temps sans rien attendre en retour ! Avec le temps, nous sommes devenus de véritables amis et ça me fait toujours plaisir de recevoir un message de toi qui te soucies de juste savoir comment je vais. Tu es toujours très positif à mon égard, souvent trop mais ça fait toujours du bien d'entendre des compliments venant de toi. De plus ça fait plaisir que tu t'intéresses à ce que je fais aujourd'hui, j'ai souvent peur de te saouler quand je te parle de mes séances d'EPS et d'art visuel mais non !

Je tiens aussi à remercier Lucille, notre commandant-en-chef du laboratoire. Tu es quelqu'un de déterminé avec une force de caractère hors-du-commun. Tu sais ce que tu veux et tu sais l'exprimer si bien que souvent tu as raison, et tout le monde suit ! J'apprécie ta rigueur et ton professionnalisme. Mais ta plus grande qualité, c'est ta générosité ! Tu es toujours là pour proposer ton aide même si tu as déjà plein de choses à faire ! Tu penses toujours aux autres avant de penser à

toi. Merci pour tous les coups de main que tu m'as apporté surtout à la fin de ma thèse : les cassages de foies, l'extraction des ARN, l'intégration des références dans le manuscrit etc ... Y'a une grosse carapace autour de Lucille Morzyglod « avec un z, un y et un g » comme tu le dis souvent mais quand on arrive à gratter un peu, il y'a une personne avec une grande sensibilité et une amie adorable ! Très discrète, tu es souvent celle qui dirige les choses en arrière-plan, pour surtout, surtout, qu'on te remarque pas ... mais ON TE DOIT TOUS BEAUCOUP ! Je sais que tu n'aimes pas les effusions de sentiments mais merci pour tout, tu apportes beaucoup au laboratoire. En tant que future prof, je te donne des devoirs : accepte l'aide des autres ☺, on te la propose avec plaisir !

Merci à Eliska pour son naturel. Tu es super discrète mais avec toi les choses sont claires et j'adore ça. Quand tu aimes, ça se voit mais quand ça n'est pas le cas, ça se voit tout autant. Il n'y a pas de demi-mesure, tu es quelqu'un de vrai, sans détours ! Je te remercie de t'être ouverte à nous au fur et à mesure. Là encore, on a découvert quelqu'un de super ! Nous n'avons pas beaucoup parlé toutes les deux, mais le peu de fois où on a pu partager un moment c'était toujours très agréable. Tu fais souvent de très bonnes remarques auxquelles on ne pense pas ! Merci pour tous ces après-midis où tu embaumais la pièce des étudiants avec l'odeur de tes thés au parfum souvent surprenant (un thé aux pétales de pivoines ? Sérieusement ? ☺) ... J'ai déjà une idée pour ton cadeau de thèse.

Merci à ma Michèle ! A ce moment-là, précis, il faudrait une ola ! Parce que Michèle, tu es fantastique ! Tu sais tout le bien que je pense de toi ! Tu es l'une des personnes les plus indispensables de ce laboratoire ! Oui, on peut le dire : que ferions-nous sans toi ? Tu sais tout, tu prévois tout, tu t'intéresses à tout et surtout tu t'intéresses à nous ! Même si on ne le perçoit pas les premiers mois, tu es en fait comme une louve et ses petits : l'œil partout pour veiller au bien de tous, et quand ça ne se passe pas comme prévu, tu sais aussi nous le faire comprendre ! Ça peut rugir avec Michèle ! Et tu as bien raison ! Tout ce que tu fais, tu prends le temps de le faire au mieux et pour tout le monde ! Avec le temps, tu t'es ouverte à nous, on a appris à mieux te connaître, et surtout à rire avec toi ! Et sans demi-mesure : j'en ai eu des fous rires grâce à toi ! Comme les fois où on improvisait une chorégraphie dans la pièce de manip' ! Imprévisible Michèle : il y a encore beaucoup de choses à connaître. J'ai adoré nos conversations autour de la Guadeloupe, de tes lectures, de ton goût pour la musique Réunionnaise, de la céramique et j'en passe ! Tu es un diamant brut ma Michèle : ils ont de la chance ces doctorants qui vont nous succéder au laboratoire ! Tout comme moi, il va aussi falloir que tu travailles sur le POSITIVISME ☺ !

Je tiens à remercier ma petite Solenne alias soso ! Je t'admire pour plein de choses : tu as une capacité de travail impressionnante. La seule capable de faire un Chip sur 45 points (☺) en une journée ... et qui marche en plus ! Trop forte ! Tu es très pointilleuse et c'est aussi une belle qualité. Je me souviens des fois où on passait 5 minutes à prendre UNE photo de souris tellement tu souhaitais qu'elle soit parfaite ... sauf que ce n'était que la première d'une série de 20 ☺ ! Autre chose : ton rire inimitable et très communicatif qui met une bonne ambiance dans l'équipe. Je te remercie également pour tous les moments que nous avons passés hors du labo et où j'ai récemment endossé le rôle de tata Ginette. Tu es une super amie de confiance et grâce à qui j'ai

passé des moments très agréables au laboratoire ! Merci d'ailleurs d'avoir été notre DJ dans la pièce de manip'. Travailler en musique avec quelques chorégraphies improvisées c'est tout nous !

Merci à Alison pour sa bonne humeur et son naturel. Tu as toujours des anecdotes à mourir de rire qui mettent une bonne ambiance dans le labo. Tu es d'une gentillesse pure et c'est très agréable de te côtoyer. On peut souvent se demander comment tu fais pour avoir des idées aussi farfelues et avoir tant d'histoires drôles à raconter. Je pense que tu dois tout ça à ton côté étourdi mais pas moins touchant ! A côté de ça, tu sais ce que tu veux, tu fonces et ça donne envie de suivre ton pas de femme déterminée !

Un grand merci aux anciennes du laboratoire que sont Julia, Lucie, Audrey et Gaëlle. Vous avez fait partie des raisons pour lesquelles j'ai voulu continuer en thèse après le master. L'idée de passer encore trois années supplémentaires avec vous était agréable. Vous avez toujours le sourire, le mot pour rire, le mot pour reconforter et surtout relativiser. C'est grâce à vous que Yoann et moi nous sommes tout de suite sentis bien au laboratoire car vous avez su nous mettre à l'aise et nous intégrer au groupe. Merci encore les filles !

Merci à Bénédicte pour ton aide tout au long de la thèse. Tout comme Lucille, tu es toujours là pour proposer ton aide et c'est toujours très appréciable. Toi aussi, tu fais partie de ces personnes rigoureuses avec qui il est agréable de travailler et discuter. Merci pour tes encouragements à chaque fois que tu en as l'occasion.

Merci à Sandra Hernandez pour son optimisme. Ça m'a fait bizarre de te voir arriver au laboratoire, toi, mon ancienne prof de TD à la fac. Tu m'avais laissé de très bons souvenirs en tant que prof et tu m'en as laissé d'aussi bons après ton passage au laboratoire. Je me souviens que tu venais tout le temps me complimenter après mes présentations en me disant que mon projet était super, que je m'exprimais super bien ... ☺ Tout est toujours au superlatif avec toi mais c'était toujours très agréable de discuter avec quelqu'un de positif comme toi.

Merci à Floriane. On ne s'est pas beaucoup parlé mais tu m'as laissé l'impression de quelqu'un de déterminé et en ça je suis sûre que tu parviendras à atteindre les nouveaux objectifs que tu t'es fixé. En tous cas, tu as la tchatche, ça devrait le faire ☺. Merci de m'avoir encouragée quand tu as su mes projets de réorientation.

Françoise et Sara, les dernières arrivées dans l'équipe. Je vous souhaite de vous faire plaisir au sein de cette équipe et de vous y épanouir. Merci à toi Françoise pour tes encouragements quand tu as su que je voulais devenir prof. Bon courage à vous deux pour la suite.

Je tiens également à remercier les autres membres de l'équipe du groupe du Dr Tarik Issad. Merci pour vos interventions et votre intérêt lors de mes présentations en réunions d'équipe. Un merci tout spécial à Yann pour son optimisme. Toujours le mot pour rire pendant les réunions de labo, tu es

un super scientifique et j'adore ta façon de présenter en grand pro. De plus, même si tu n'es plus au labo, tu prends le temps de prendre de mes nouvelles et de m'insuffler ta bonne humeur. Je te souhaite tout le meilleur pour la suite.

Merci à Maryline Favier pour son amitié. Notre histoire a commencé autour de la micro dissection laser, domaine dans lequel tu m'as tout appris et m'as donné plein de conseils. Et puis au fur et à mesure des heures à voir tourner ce laser, nous avons fini par nous lier d'amitié et nous trouver plein de points communs. Je te souhaite de belles choses dans le futur rôle qui t'attend.

Merci aux membres des équipes de l'autre côté du couloir, l'équipe « Bouillaud » et l'équipe « Bertherat » pour toutes les fois où nous avons gentiment pu utiliser votre matériel et bénéficier de vos conseils. Merci à Anne pour les anecdotes que tu nous racontais, à Pauline et moi, les matins où je venais prendre mon petit-déjeuner dans votre laboratoire. Merci à Carina pour tes remarques et critiques constructives lors de nos différentes préparations aux oraux. Merci à Clotilde qui a toujours le mot pour essayer de nous motiver. On a passé de bons moments à préparer les cadeaux de Pauline, merci à toi de t'être autant investie. Merci tout particulier à Bruno, mon sauveur. Merci pour ta disponibilité, tes encouragements, ton soutien. Nous avons beaucoup pu discuter ensemble et c'est toujours très constructif. Merci pour ce fameux samedi où tu m'as sauvé alors que souffrais d'une intoxication alimentaire seule devant ma paillasse☺. En trois ans, tu m'as aidé tant de fois, merci pour tout.

Merci à Marie-Ange, le pivot des doctorants. Merci d'être là pour nous, de t'investir autant, de t'intéresser autant à nous. Tu es généreuse, tu fais les choses avec cœur, détermination et avec tout le naturel qui te caractérise. Tu prends tellement les choses à cœur que tu as été même plus heureuse que moi lorsque je t'ai appris que ma soutenance de thèse avait été autorisée. Je me souviendrais de cette accolade dont mes côtes se souviennent encore tellement elle était puissante. Tu es indispensable pour les doctorants, nous avons beaucoup de chance de t'avoir.

Enfin, toute cette thèse n'aurait pas été possible sans les personnes qui comptent le plus au monde pour moi : ma famille et ma moitié. Vous êtes la meilleure partie de moi, vous avez été ma motivation. J'avais tellement envie de vous rendre fiers. Vous m'avez portée, soutenue, aidée, aimée plus que de raison. Même si l'univers de la thèse vous est inconnu, vous avez su trouver les mots justes pour me reconforter quand j'avais des baisses de moral, pour me pousser à me battre et continuer à avancer. Quand vous avez appris que ma soutenance avait été reportée, vous m'avez adressé les attentions les plus belles au monde, les plus parfaites. Vous êtes parfaits. J'ai une chance folle de vous avoir. Je remercie profondément mes parents et ma petite sœur. Maman, même à 8000 kms, tu m'as tenue à bouts de bras pendant trois ans, tu es la femme forte que j'aimerais devenir un jour. Merci pour ton soutien sans failles. Papa, les mots, ce n'est pas ton truc mais tu m'as tant donné tout au long de ma vie et en particulier pendant ces trois ans. Quel père est capable de venir à 20h au laboratoire de sa fille pour lui amener son repas ? Le mien. Tu es le meilleur. Merci pour tout.

Ma petite sœur, ma protégée, même si elle ne le sait pas. Je sais que tu t'inquiètes pour moi surtout quand tu sais que je termine tard au labo. Je sais que depuis trois ans, nous n'avons pas passé beaucoup de temps ensemble (« Tu travailles tout le temps » ...) mais je te promets que l'on se rattrapera. Tu es la meilleure sœur qu'on puisse avoir. *Mwen inmé zot !*

Merci à Cédric, ma moitié. Je pense que je n'aurai pas assez de place pour te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi. Tous tes encouragements, ton soutien, tes conseils, ton amour sans faille. Ça a été dur pour toi, mais tu es resté fort et m'as fait comprendre que je pouvais compter sur toi à tout moment du jour et de la nuit. Merci toutes les fois où tu es venu dans mon univers pour me soutenir : ma présentation aux séminaires de Cochin, pendant un TD que je donnais à la fac, de nombreux week-ends au laboratoire. Je me souviendrais de cette soirée où tu es venu me soutenir au laboratoire jusqu'à 2h du matin. J'ai de la chance de t'avoir. Au-delà de tout ça, tu t'es intéressé à mon projet, tu me posais des questions très pertinentes d'ailleurs. Je crois que dorénavant tu t'y connais autant que moi en western-blot ☺ *Mwen inmé'w !*

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
TABLE DES MATIERES	11
ABREVIATIONS	14
FIGURES ILLUSTRATIVES	20
INTRODUCTION	22
PARTIE I – LE FOIE : UN ORGANE POUR DES FONCTIONS METABOLIQUES OPPOSEES	22
I. Métabolisme à jeun.....	22
1. Glycogénolyse hépatique	22
2. Néoglucogenèse.....	26
3. Captage des acides gras issus de la lipolyse du tissu adipeux	29
4. Activation des acides gras en acyl-CoA.....	29
5. Synthèse et sécrétion des VLDLs.....	29
6. Oxydation des acides gras et cétogenèse.....	30
II. Homéostasie post-prandiale	32
1. La glycolyse	32
2. Glycogénogenèse.....	34
3. Voie des pentoses phosphates.....	36
4. La synthèse <i>de novo</i> des acides gras ou lipogenèse.....	36
5. Captage des AG issus de l'alimentation	38
6. Elongation et désaturation.....	38
6.1. Elongation par les élongases	40
6.2. Désaturation par les SCDs	40
7. Estérification des acides gras	41
III. Régulation moléculaire de l'homéostasie énergétique hépatique.....	42
1. Le rôle de l'insuline	42
1.1. Le récepteur à activité tyrosine kinase	42
1.1. Les substrats du récepteur à l'insuline.....	43
1.2. Les voies de signalisation.....	43
1.3. SREBP-1c et FoxO1, des facteurs de transcription relais des effets de l'insuline.	48
2. ChREBP, relais des effets du glucose	52
3. Le glucagon	54
IV. Dérégulation du métabolisme glucido-lipidique.....	56
1. La stéatose hépatique non alcoolique	56
2. Développement de la stéatose hépatique.....	58
2.1. Captage des acides gras Issus de la Lipolyse du tissu adipeux et de l'alimentation	58
2.2. La Lipogenèse <i>de novo</i>	59
2.3. La β -oxydation des AG	60
2.4. La sécrétion des TG sous forme de vldl.....	60
3. Deregulation de la sensibilité à l'insuline	60
3.1. Altération de la signalisation insulinique	61
3.2. Lipotoxicité	61
3.3. Le stress du réticulum endoplasmique	63
3.4. Glucotoxicité	63

3.5. L'inflammation	64
PARTIE II – ORGANISATION STRUCTURALE ET FONCTIONNELLE DU FOIE : INTRODUCTION A LA ZONATION HEPATIQUE	68
I. Structure et organisation du foie.....	68
1. Le lobule hépatique ou acinus	68
2. Les différents types cellulaires	69
2.1. L'hépatocyte.....	69
2.2. Les cellules épithéliales biliaires ou cholangiocytes	69
2.3. Les cellules endothéliales sinusoidales (CES).....	70
2.4. Les cellules de Küpffer	70
2.5. Les cellules étoilées	70
II. Des fonctions métaboliques zonées	72
1. Zonation du métabolisme glucidique	72
1.1. Métabolisme du glycogène	72
1.2. La néoglucogenèse.....	74
1.3. La glycolyse.....	74
2. Zonation du métabolisme lipidique	76
3. Métabolisme du cholestérol	78
4. Zonation du métabolisme de l'ammonium	78
5. Métabolisme des xénobiotiques.....	80
III. Les signaux qui contrôlent la zonation	80
1. Gradient Sinusoidal.....	81
1.1. Gradient hormonal	81
1.1.1. L'insuline	81
1.1.2. Le glucagon	81
1.2. Gradient d'oxygène.....	82
2. Gradient de la capacité de transport	84
3. Gradient de la densité d'innervation	84
4. Importance de la matrice extracellulaire.....	86
5. Implication des cellules non parenchymateuses.....	88
6. Le facteur de transcription HNF4 α	88
7. La voie de signalisation RAS-MAPK	90
8. Les mi-ARNs.....	90
9. Le facteur de transcription PPAR α	90
10. La voie Wnt/ β -caténine	91
PARTIE III – IMPLICATION DE LA VOIE WNT/β-CATENINE DANS L'HOMEOSTASIE HEPATIQUE	94
IV. Transduction du signal Wnt par la voie « canonique ».....	94
1. Sécrétion et transport des ligands Wnts.....	95
1.1. Les ligands Wnts : description	95
1.2. Modifications post-traductionnelles des Wnts	96
1.2.1. La Porcupine, une acyltransferase pour les Wnts.....	98
1.3. Sécrétion des Wnts	100
1.4. Les Wnts dans leur environnement extracellulaire.....	102
2. Action des ligands Wnts sur leurs cellules cibles : Conséquence sur la β -caténine.....	102
2.1. En absence de Wnt : signalisation cytoplasmique de la β -caténine	104
2.1.1. La β -caténine membranaire	104
2.1.2. La β -caténine dans le complexe de dégradation	104
2.2. En présence de Wnt : localisation nucléaire de la β -caténine	105

2.2.1.	Activation des récepteurs de Wnt	105
2.2.1.	Modifications post-traductionnelles de la β -caténine.....	106
2.2.2.	Translocation nucléaire de la β -caténine	108
2.2.3.	Transcription des gènes médiée par la β -caténine	110
3.	Les activateurs et inhibiteurs de la voie Wnt	114
V.	<i>Implication de la voie Wnt/β-caténine dans la zonation métabolique hépatique</i>	<i>116</i>
VI.	<i>Implication de la voie Wnt dans le métabolisme glucido-lipidique.....</i>	<i>118</i>
1.	SNP TCF7L2.....	118
1.1.	Effet du SNP rs7903146 sur l'expression du gène	119
1.2.	Observations controversées du rôle de TCF7L2 dans les cellules β -pancréatiques (Figure 41).....	120
1.1.	La signalisation Wnt et rôle de TCF7L2 dans l'intestin (Figure 41)	122
1.2.	La signalisation Wnt et rôle de TCF7L2 dans le cerveau (Figure 41).....	124
1.3.	Signalisation Wnt et TCF7L2 dans la régulation de la néoglucogenèse hépatique.....	124
1.3.1.	TCF7L2.....	124
1.3.2.	β -caténine.....	125
2.	SNP LRP6	126
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	131

ABREVIATIONS

4EBP1	<i>4E-binding protein 1</i>
AA	<i>acide arachidonique</i>
ABHD5	<i>a/b hydrolase domain containing-5</i>
ACC1/2	<i>Acetyl-CoA Carboxylase-1/2</i>
ACS	<i>Acyl CoA Synthetase</i>
ADN	<i>Acide Désoxyribonucléique</i>
ADPN	<i>Adiponutrine</i>
ADRP	<i>Adipose differentiation-related protein</i>
AG	<i>Acide Gras</i>
AGCL	<i>Acides gras à chaîne longue</i>
AGL	<i>Acides gras libres</i>
AGLC	<i>Acide Gras à longue Chaîne</i>
AGNE	<i>Acides gras non estérifiés</i>
AGPAT	<i>AcylGlycerol Phosphate AcylTransferase</i>
AGPI	<i>Acides gras polyinsaturés</i>
AL	<i>Acide linoléique</i>
ALA	<i>Acide α-linolénique</i>
AMPc	<i>Adénosine Monophosphate cyclique</i>
AMPK	<i>AMP activated protein kinase</i>
APC	<i>Adenomatous Polyposis Coli</i>
aPKC	<i>Protéine kinase C atypique</i>
ApoB	<i>Apolipoprotéine B</i>
ARF-1	<i>ADP Ribosylayion factor-1</i>
Arg1	<i>Arginase 1</i>
ARM	<i>Armadillo</i>
ARN	<i>Acide Ribonucléique</i>
ATGL	<i>Adipose Triglyceride Lipase</i>
ATP	<i>Adénosine triphosphate</i>
bHLH-LZ	<i>Basic helix-loop-helix-leucine zipper</i>
BIO	<i>6-bromoindirubin-3'oxime</i>
Car	<i>Constitutive androstane receptor</i>
CBP	<i>CREB-binding protein</i>
CES	<i>Cellule endothéliale sinusoïdale</i>
CHOP	<i>C/EBP Homologous Protein</i>
ChoRE	<i>Carbohydrate response element</i>
ChREBP	<i>Carbohydrate Response Element Binding Protein</i>
CK1	<i>Caseine kinase 1</i>
CoA	<i>Co enzyme A</i>
CPS1	<i>Carbamoyl-Phosphate Synthase 1</i>
CPT-1/2	<i>Carnitine palmitoyltransféase ½</i>
CRD	<i>Cysteine rich domain</i>
CREB	<i>CRE Binding Protein</i>
CRTC2/TORC2	<i>CREB Regulated Transcription Coactivator 2 / Tranducer of Regulated CREB activity 2</i>

Cyp7α-1	<i>cholesterol 7α –hydroxylase</i>
Cyp8b1	<i>Sterol 12α-hydroxylase</i>
DG	<i>Dilycéride</i>
DGAT	<i>DiacylGlycérol AcylTransférase</i>
DHA	<i>Acide docosahexanoïque</i>
Dlat	<i>Dihydrolipoamide S-acetyltransferase</i>
DR1	<i>Direct repeat 1</i>
Dsh	<i>Dishevelled</i>
eIF2α	<i>Eukaryotic Initiation Factor 2α</i>
Elovl	<i>Elongation of Very Long Chain Fatty Acid</i>
EPA	<i>Acide eicosapentanoïque</i>
ERK	<i>Extracellular signal-Regulated Kinase</i>
F2,6P2	<i>Fructose 2,6-diphosphate</i>
F6P	<i>Fructose 6-phosphate</i>
FABP	<i>Fatty acid binding protein</i>
FADS	<i>Fatty Acid Desaturases</i>
FAS	<i>Fatty acid synthase</i>
FAT	<i>Fatty Acid Translocase</i>
FATP	<i>Fatty Acid Transport Protein</i>
FBP2	<i>Fructose 2,6-diphosphatase</i>
FBPase	<i>Fructose-1,6-bisphosphatase</i>
FDH	<i>Focal dermal hypoplasia</i>
FGF	<i>Fibroblast growth factor</i>
FOX	<i>Forkhead box</i>
Fzd	<i>Frizzled</i>
G6P	<i>Glucose 6-phosphate</i>
G6Pase	<i>Glucose 6-phosphatase</i>
G6PDH	<i>Glucose 6-phosphate déshydrogénase</i>
GCGR	<i>Glucagon receptor</i>
GFP	<i>Green fluorescent protein</i>
GK	<i>Glucokinase</i>
GKRP	<i>Glucokinase regulatory protein</i>
GLP1	<i>Glucagon-Like Peptide 1</i>
GIS	<i>Glycogène Synthase</i>
Gls2	<i>Glutaminase 2</i>
Glt1	<i>Glutamate transporter-1</i>
GLUT2	<i>Glucose transporter 2</i>
GP	<i>Glycogène Phosphorylase</i>
GPAT	<i>Glycérol 3-phosphate acyltransférase</i>
Gro/TLE	<i>Groucho/transducin-like enhancer</i>
GS	<i>Glutamine Synthetase</i>
GSK3	<i>Glycogen synthase kinase-3</i>
HAT	<i>Histones acétyltransférase</i>
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HIF	<i>Hypoxia-inducible factor</i>
HMG-CoA	<i>3-hydroxy-3-methylglutarate-CoA</i>
HNF4	<i>Hepatocyte nuclear factor 4</i>

HSL	<i>Lipase hormono-sensible</i>
HSPG	<i>heparan sulfate proteoglycans</i>
Idh3a	<i>Isocitrate dehydrogenase 3a</i>
IKK	<i>I KappaB kinase</i>
IL	<i>Interleukin</i>
iLIRKO	<i>Inducible liver insulin receptor Knock-out</i>
IMC	<i>Indice de masse corporelle</i>
Insig	<i>Insulin induced gene</i>
IR	<i>Récepteur de l'insuline</i>
IRE	<i>Insulin response element</i>
IRS	<i>Insulin receptor substrat</i>
IWP	<i>Inhibitor of Wnt production</i>
IWR	<i>Inhibitor of Wnt response</i>
JNK	<i>c-Jun NH2-terminal kinase</i>
Km	<i>constante de Michaelis</i>
LA	<i>Acide linoléique</i>
Ldhd	<i>Lactate dehydrogenase</i>
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
Lect2	<i>Leucocyte cell-derived chemotaxine-2</i>
Lef/Tcf	<i>Lymhoid enhancer factor/T-cell factor</i>
L-FABP	<i>Liver-Fatty Acid Binding Protein</i>
LIRKO	<i>Liver insulin receptor Knock-out</i>
LPA	<i>Acide lysophosphatidique</i>
L-PK	<i>Liver-Pyruvate kinase</i>
LPL	<i>Lipoprotein Lipase</i>
LPS	<i>Lipopolysaccharide</i>
LRP	<i>Lipoprotein Receptor-related protein</i>
LXR	<i>Liver X receptor</i>
LXRE	<i>LXR response element</i>
MAG	<i>Monoacylglycérol</i>
MAPK	<i>Mitogen activated protein kinase</i>
MBOAT	<i>Membrane-bound-O-acyl transferase</i>
MCD	<i>Methionine and chline deficient diet</i>
MCP	<i>Methylclofenapate</i>
MEK	<i>MAP Kinase Kinase</i>
MGAT	<i>Monoacylglycérol acyltransferase</i>
mLST8	<i>Mammalian lethal with sec-13 protein 8</i>
MIx	<i>Max like protein X</i>
MME/I	<i>Membrane mitochondriale externe/interne</i>
MSC	<i>Cellules souches mésenchymateuses</i>
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
mTORC1/2	<i>Mammalian target of rapamycine complex</i>
MTTP	<i>Microsomal Transfert Protein</i>
NADPH	<i>Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate</i>
NAFLD	<i>Non-alcoholic Fatty Liver Disease</i>
NASH	<i>Non-alcoholic SteatoHepatite</i>
NES	<i>Nuclear export signal</i>

NF-κB	<i>Nuclear Factor-Kappa B</i>
NLS	<i>Nuclear localization signal</i>
NRE	<i>NTE like</i>
NRE	<i>Normoxie response element</i>
OAT	<i>Ornithine aminotransferase</i>
OGT	<i>O-GlcNAc transférase</i>
PA	<i>Phosphatidic Acid</i>
PAP	<i>Phosphatidic Acid PhosphoHydrolase</i>
PAS	<i>Per-ARNT-SIM</i>
PAT	<i>Palmitoyl Acyltransferase</i>
PC	<i>Pyruvate carboxylase</i>
PC	<i>Phosphatidylcholine</i>
PDH	<i>Pyruvate déshydrogénase</i>
PDK	<i>Phosphoinositide-dependent protein kinase</i>
PDK	<i>3-phosphoinositide-dependent protein kinase</i>
PE	<i>Phosphatidyléthanolamines</i>
PE	<i>Phosphatidyléthanolamine</i>
PEMT	<i>Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase</i>
PEPCK	<i>Phosphoénolpyruvate carboxykinase</i>
PERK	<i>PKR-like Endoplasmic –Reticulum Kinase</i>
PFK1	<i>6-phosphofructo 1-kinase</i>
PFK2	<i>6-phosphofructo 2-kinase</i>
PG	<i>Phosphatidylglycérol</i>
PGC-1	<i>PPARγ Coactivator 1</i>
PH	<i>Plekstrin homology</i>
PI	<i>Phosphatidylinositol</i>
PI3K	<i>Phosphatidylinositol-3-kinase</i>
PIP2	<i>Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate</i>
PIP3	<i>Phosphatidylinositol (3,4,5)-triphosphate</i>
PKA	<i>AMP-activated protein kinase</i>
PKC	<i>Protéine kinase C</i>
PLA	<i>Phospholipase A2</i>
PNPLA	<i>Patatin-like phospholipase domain containing protein</i>
PP	<i>Pentoses phosphates</i>
PP	<i>Périportal</i>
PP1	<i>Protein Phosphatase 1</i>
PP1	<i>Phosphorylase Phosphatase 1</i>
PP2A	<i>Protéine phosphatase 2A</i>
PPAR	<i>Peroxisome proliferator activated receptor</i>
PPRE	<i>Peroxisome proliferator response element</i>
PS	<i>Phosphatidylsérine</i>
PTB	<i>Phosphotyrosine binding</i>
PV	<i>Périveineux</i>
Raf	<i>Rapidly Accelerated Fibrosarcoma</i>
Raf	<i>Rapidly Accelerated Fibrosarcoma</i>
Raptor	<i>Regulatory-associated protein of mTOR</i>
Ras	<i>Rat Sarcoma</i>

RE	<i>Reticulum endoplasmique</i>
RhBg	<i>Rhesus B glycoprotein</i>
RI	<i>Récepteur de l'insuline</i>
Rictor	<i>Rapamycin-insensitive companion of mTOR</i>
ROS	<i>Espèces réactives de l'oxygène</i>
RXR	<i>Retinoid X receptor</i>
S1P	<i>Site 1 protease</i>
S2P	<i>Site 2 protease</i>
S6K	<i>S6 kinase</i>
SCAP	<i>SREBP cleavage activating protein</i>
SCD-1	<i>Stearoyl-CoA desaturase</i>
SIK	<i>Salt inducible kinase</i>
SIN	<i>Stress-activated protein kinase-interaction protein</i>
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SOCS	<i>Suppressor of Cytokine Signaling</i>
SOS	<i>Son-of-sevenless</i>
SRE	<i>Sterol response element</i>
SREBP-1c	<i>Sterol Regulatory Element Binding Protein</i>
TCF4	<i>T-cell Factor 4</i>
TG	<i>Triglycéride</i>
TGH	<i>Triglycéride hydrolase hépatique</i>
THR	<i>Thyroid Hormone Receptor</i>
TLR4	<i>Toll-like receptor -4</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
TTR	<i>Transthyréline</i>
UPR	<i>Unfolded Protein Response</i>
USF	<i>Upstream stimulatory factor</i>
UTR	<i>Untranslated region</i>
VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i>
WRE	<i>Wnt Responsive element</i>
X5P	<i>Xylulose 5-phosphate</i>
XBP-1	<i>X-box-Binding Protein 1</i>
β-TRCP	<i>β-transducin repeat containing protein</i>

FIGURES ILLUSTRATIVES

Figure 1 : L'environnement du foie	23
Figure 2 : Le métabolisme hépatique en fonction de l'état nutritionnel	24
Figure 3 : Régulation du métabolisme du glycogène dans le foie.....	25
Figure 4 : La néoglucogenèse hépatique	27
Figure 5 : Régulation transcriptionnelle de la néoglucogenèse	28
Figure 6 : Oxydation mitochondriale des AG et céto-genèse.....	31
Figure 7 : Glycolyse et voie des pentoses phosphates.....	33
Figure 8 : Représentation schématique de la lipogenèse dans le foie.....	35
Figure 9 : Voies de synthèse et d'utilisation des lipides dans le foie	37
Figure 10 : Structure et nomenclature des acides gras	39
Figure 11 : Activation de la voie ERK1/2	45
Figure 12 : Voie PI3K et rôle central d'Akt	46
Figure 13 : Effets métaboliques de la voie PI3K.....	47
Figure 14 : Maturation et régulations post-traductionnelles de SREBP-1c.....	49
Figure 15 : Régulation transcriptionnelle des gènes du métabolisme glucido-lipidique par l'insuline et le glucose	51
Figure 16 : Etiologie de la NAFLD.....	55
Figure 17 : Développement de la stéatose hépatique non alcoolique	57
Figure 18 : Inflammation et résistance à l'insuline	65
Figure 19 : le lobule hépatique, les sinusoides et les différentes cellules du foie	67
Figure 20 : Zonation le long de l'axe porto-central.....	71
Figure 21 : Modèle de zonation du métabolisme glucidique	73
Figure 22 : Schéma hypothétique de la zonation lipidique	75
Figure 23 : Zonation du métabolisme du cholestérol	77
Figure 24 : Zonation du métabolisme des acides aminés et de l'ammoniac	79
Figure 25 : Anatomie du système nerveux hépatique	83
Figure 26 : Anatomie intrinsèque des fibres nerveuses sympathiques et para-sympathiques.....	83
Figure 27 : Conséquences métaboliques de l'activation des fibres nerveuses sympathiques et para-sympathiques.....	85
Figure 28 : Mode d'action d'HNF4 dans la zonation hépatique.....	87
Figure 29 : Acteurs moléculaires de la zonation métabolique.....	89
Figure 30 : Signalisation Wnt/ β -caténine	93
Figure 31 : Structure du ligand Wnt.	97
Figure 32 : Spécificité des MBOAT.....	99
Figure 33 : Voie de sécrétion des Wnts	101
Figure 34 : Transport des ligands Wnt.....	103
Figure 35 : Modifications post-traductionnelles de la β -caténine	107
Figure 36 : Représentation du facteur de transcription TCF.....	109

Figure 37 : Partenaires transcriptionnels de la β -caténine	111
Figure 38 : Les activateurs et les inhibiteurs de la signalisation Wnt	113
Figure 39 : Effet de la modulation de l'activité de la β -caténine sur la zonation métabolique.....	115
Figure 40 : Structure du gène TCF7L2, localisation des SNP associés au DT2	117
Figure 41 : Action métabolique tissu-spécifique de TCF7L2	121
Figure 42 : Modèles alternatifs des mécanismes liant TCF7L2 au DT2	123
Figure 43 : Rôle de la voie Wnt/LRP6 dans la régulation du récepteur à l'insuline et de l'IGF	127

INTRODUCTION

PARTIE I – LE FOIE : UN ORGANE POUR DES FONCTIONS METABOLIQUES OPPOSEES

A l'échelle de l'organisme entier, le foie possède une place particulière qui lui décerne un rôle essentiel dans la régulation de l'homéostasie énergétique (**Figure 1**). En effet, il est irrigué, d'une part, par l'artère hépatique qui apporte du sang riche en oxygène provenant du cœur et, d'autre part, par la veine porte qui apporte du sang dans lequel ont été sécrétés des nutriments (provenant de l'intestin) et les hormones pancréatiques (glucagon et insuline, synthétisés respectivement par les cellules α et β pancréatiques des îlots de Langerhans). Cette position particulière lui permet d'être le premier organe alerte des modifications métaboliques subies par l'organisme et d'y répondre par sa capacité à métaboliser le glucose et les acides gras (**Figure 2**). Dans cette partie, nous détaillerons dans un premier temps les voies du métabolisme énergétique hépatique à jeun et à l'état postprandial. Puis, nous nous intéresserons plus particulièrement à la dérégulation du métabolisme glucido-lipidique conduisant à des situations pathologiques telles que le diabète de type 2.

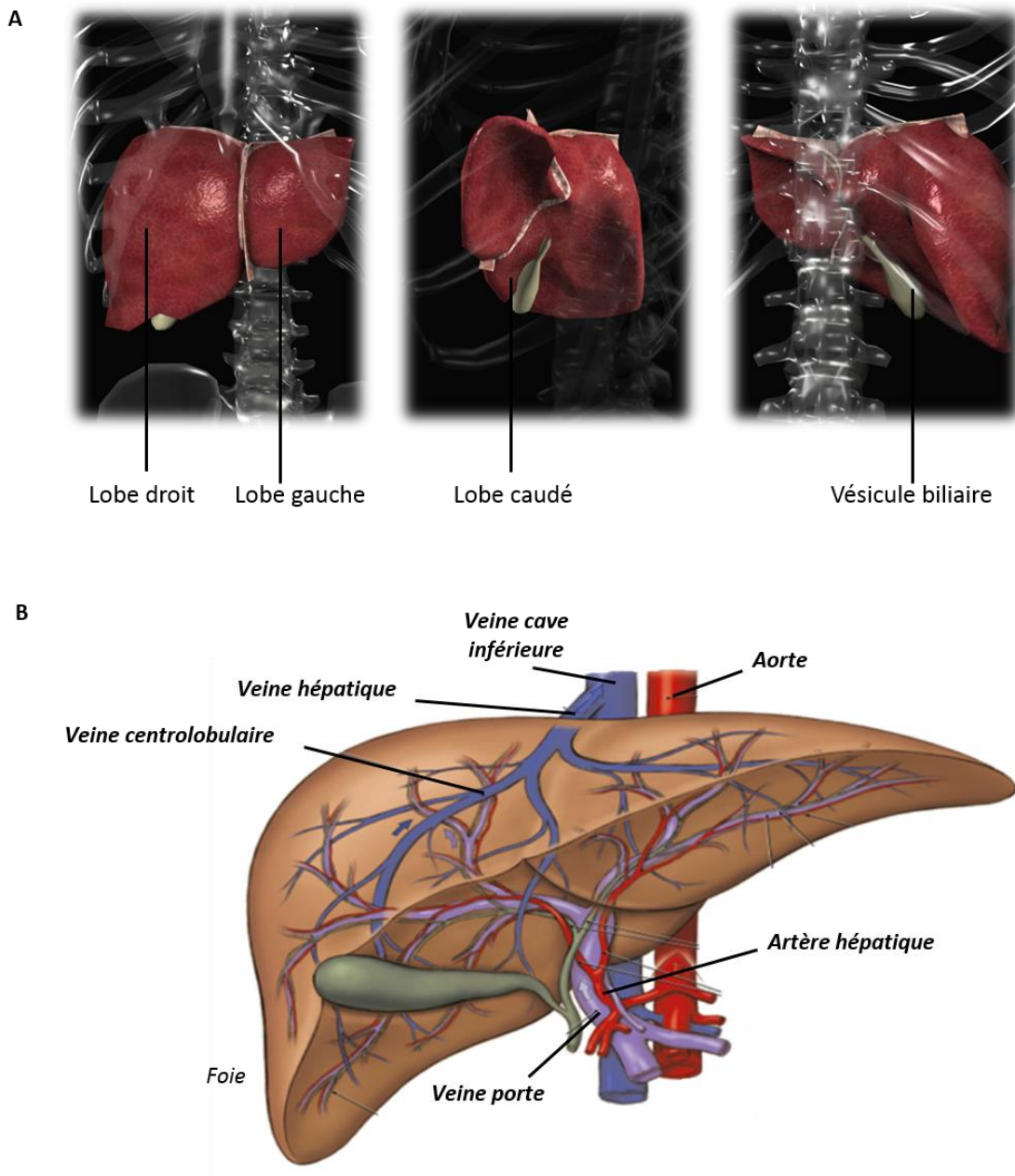
I. METABOLISME A JEUN.

Le jeûne est la privation, volontaire ou non, de nourriture, accompagnée ou non d'une consommation d'eau. La période de jeûne se caractérise par une diminution de la glycémie comprise entre 0,70 et 1,10 g/L chez l'Homme. Le jeûne met en marche des mécanismes d'adaptation physiologiques qui sont l'héritage du lent processus de l'évolution. En effet, le foie maintient ainsi une glycémie constante grâce aux voies de la glycogénolyse et/ou de la néoglucogenèse, deux voies de production de glucose. De plus, il capte les acides gras libres issus de la lipolyse du tissu adipeux qui seront soit utilisés pour la synthèse de VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) à destination des tissus périphériques, soit oxydés *via* la β -oxydation pour synthétiser des corps cétoniques qui se substitueront au glucose lors d'un jeûne prolongé (**Figure 2**).

1. GLYCOGENOLYSE HEPATIQUE

Au cours du jeûne, le foie mobilise ses réserves de glycogène afin de libérer du glucose. La glycogénolyse représente la première voie métabolique utilisée par le foie pour maintenir la concentration plasmatique en glucose. La fonction des enzymes impliquées dans la glycogénolyse est décrite dans la **figure 3**. Cependant, les réserves en glycogène étant limitées, la glycogénolyse est très vite relayée par la néoglucogenèse lors d'un jeûne plus long.

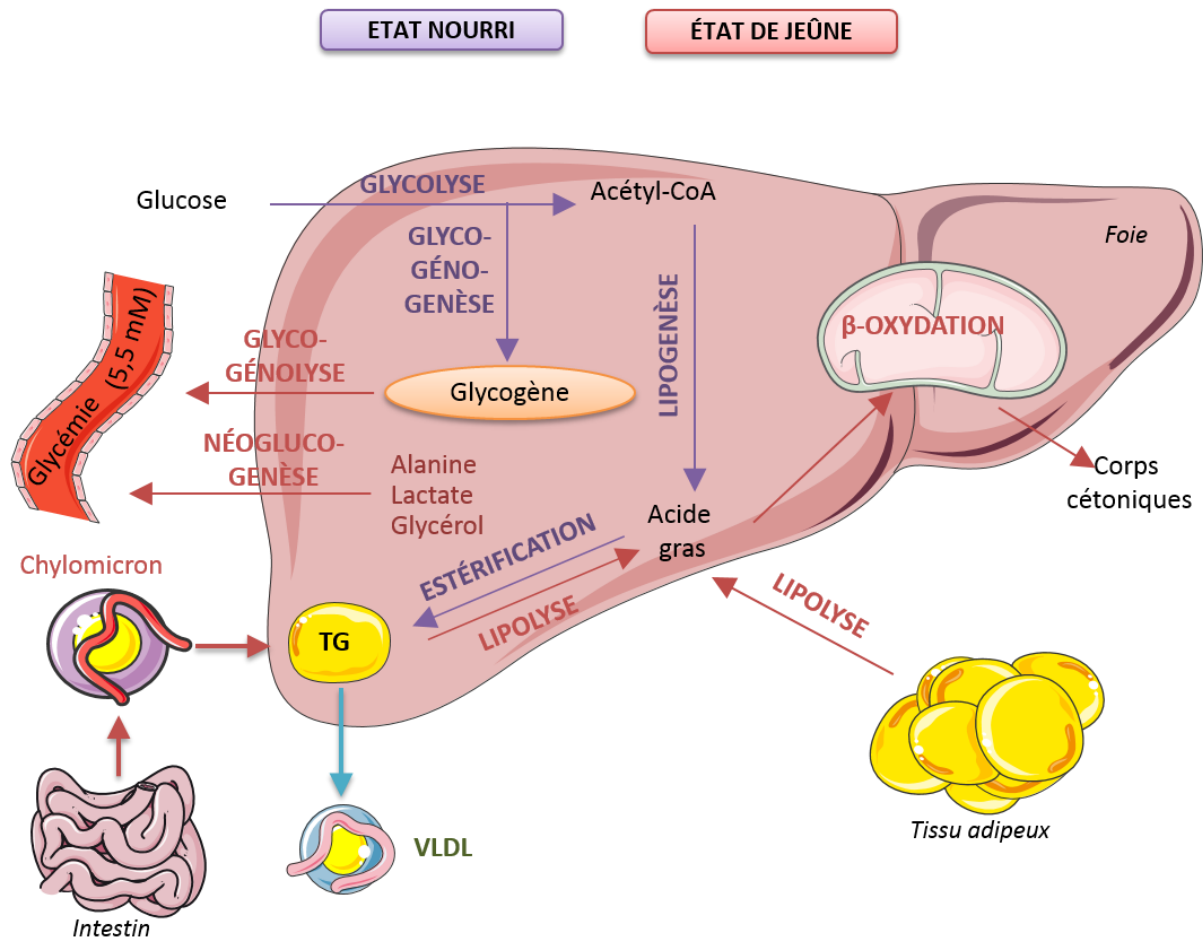
Figure 1 : L'environnement du foie



A : Le foie est l'organe le plus volumineux du corps humain. Il est localisé dans la partie droite juste en dessous des côtes et sous le diaphragme. Le foie est raccordé à la vésicule biliaire au niveau de son lobe droit.

B : Le foie est un organe richement vascularisé. Il est irrigué, *via* l'artère hépatique, par du sang riche en oxygène provenant du cœur et *via* la veine porte, par du sang riche en nutriments provenant de l'intestin. Les hépatocytes sécrètent la bile dans les canalicules biliaires qui sera ensuite stockée dans la vésicule biliaire.

Figure 2 : Le métabolisme hépatique en fonction de l'état nutritionnel



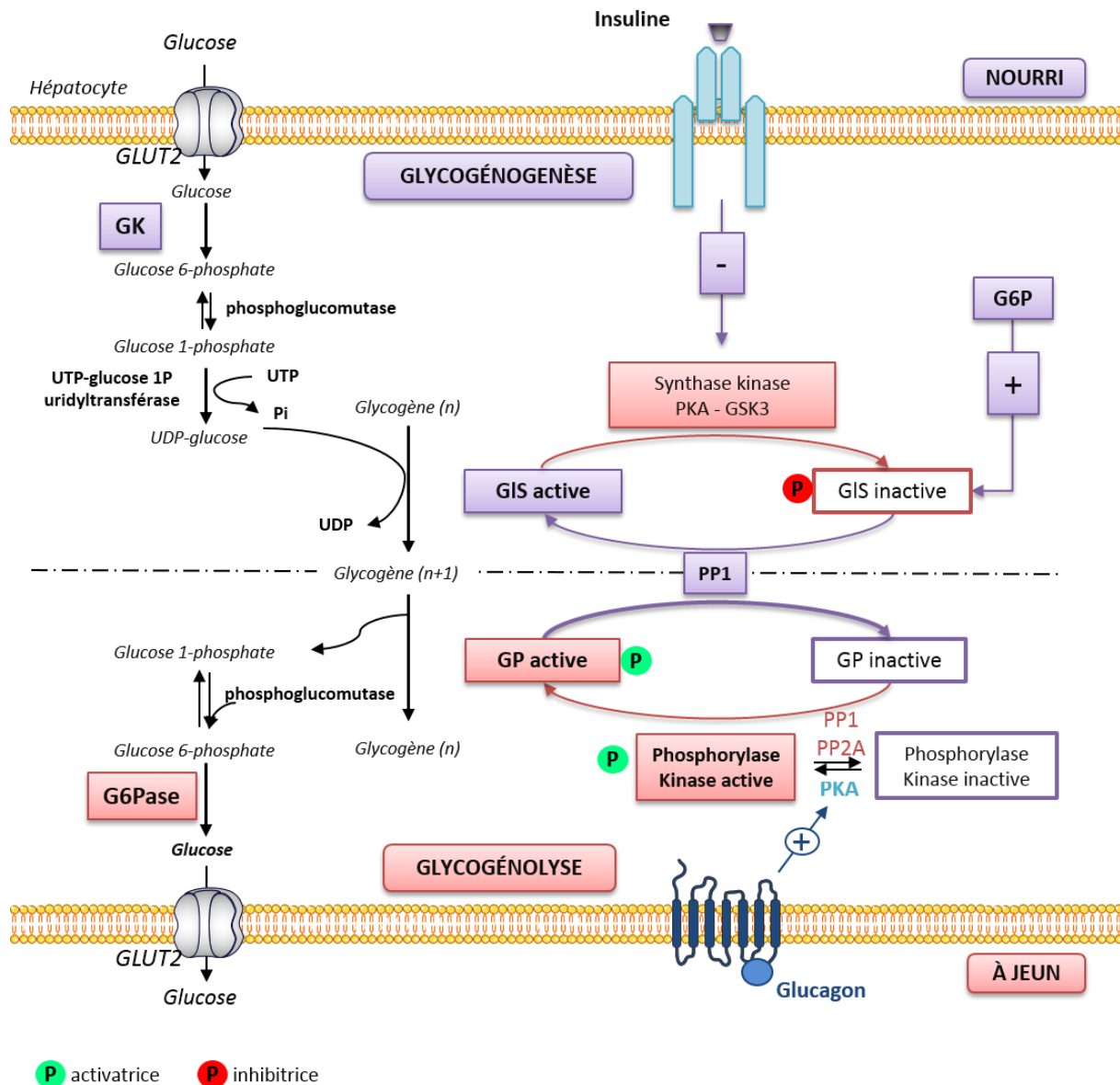
Le foie joue un rôle central dans le maintien de l'homéostasie glucido-lipidique de l'organisme, par sa capacité à stocker ou de libérer des nutriments pour les organes périphériques en fonction des conditions nutritionnelles.

À l'état nourri, le glucose est capté pour être stocké sous forme de glycogène via la glycogénogenèse ou sous forme de triglycérides via la lipogénèse et l'estérification. Les acides gras proviennent également de l'alimentation et sont transportés jusqu'au foie par les chylomicrons. Ils sont estérifiés et stockés dans les gouttelettes lipidiques.

À l'inverse, au cours du jeûne, le foie produit du glucose pour maintenir une glycémie à 5,5mM soit par la mobilisation de ses réserves de glycogène, soit par la production de glucose *de novo* (gluconéogenèse). Les acides gras provenant de l'hydrolyse des triglycérides hépatiques ou ceux libérés par la lipolyse du tissu adipeux et captés par le foie sont utilisés d'une part, pour fournir des corps cétoniques aux organes gluco-dépendants via la β-oxydation, et d'autre part, pour la synthèse des VLDL qui transportent les TG vers les organes périphériques.

TG : Triglycérides ; VLDL : Very Low Density Lipoprotein

Figure 3 : Régulation du métabolisme du glycogène dans le foie



Le contrôle des activités de la **GIS** et de la **GP** dépend principalement de leur état de phosphorylation. La **GIS** est active sous forme déphosphorylée et inactive sous forme phosphorylée. À l'inverse, la **GP**, qui dégrade le glycogène, est activée sous forme phosphorylée et inactivée par déphosphorylation. Les réactions de phosphorylation et déphosphorylation sont contrôlées par des protéines kinases et phosphatases spécifiques dont les activités sont modulées par l'insuline ou le glucagon. Au cours du jeûne, la **GIS** est inactivée par différentes kinases dont la PKA ou la GSK3 β . À l'inverse, à l'état nourri, l'insuline régule positivement la synthèse de glycogène en induisant la déphosphorylation de la GIS par l'activation d'une isoforme de la PP1 et par l'inactivation des kinases PKA et GSK3 β .

GP : Glycogène Phosphorylase ; Glut2 : Glucose Transporter 2 ; GIS : Glycogène Synthase ; GSK3 β : Glycogène Synthase Kinase 3 β ; PKA : Protéine Kinase A ; PP1 : Protéine Phosphatase 1

2. NEOGLUCOGENESE

Certains organes (cerveau, globules rouges, muscle en contraction) ont besoin d'un approvisionnement continu en glucose pour leur fonctionnement optimal. Le foie est capable d'assurer cette fonction *via* la néoglucogenèse. La néoglucogenèse est l'ensemble des voies métaboliques permettant la synthèse de glucose à partir d'éléments non-glucidiques (pyruvate, lactate, glycérol, acides aminés). Chez l'Homme, ces réactions se produisent essentiellement dans le foie (Mithieux, 1997). Toutefois, de récentes études montrent que le rein et l'intestin participent de façon non négligeable à la production endogène de glucose pendant le jeûne (Gerich et al., 2001; Penhoat et al., 2014).

Les étapes clés de la néoglucogenèse requièrent quatre enzymes importantes : la pyruvate carboxylase (PC), la phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK), la fructose-1,6-bisphosphatase (FBPase) et la glucose-6-phosphatase (G6Pase). Ces étapes sont décrites dans la **figure 4**.

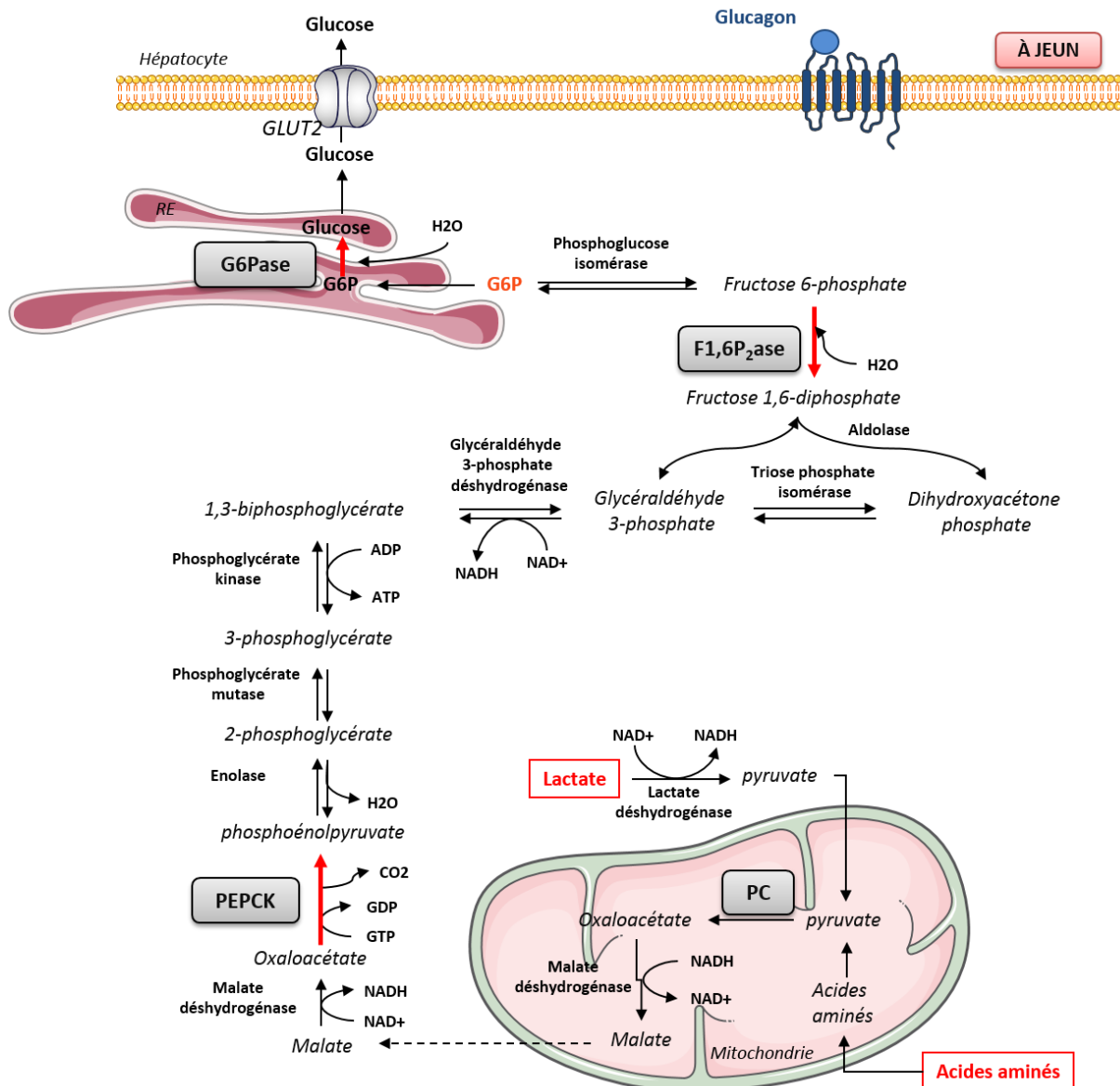
La régulation de la néoglucogenèse est post-traductionnelle ou transcriptionnelle. La régulation post-traductionnelle repose sur la quantité de substrat en réserve ainsi que sur la régulation allostérique des activités des enzymes (Jitrapakdee, 2012; O'Brien and Granner, 1996). La régulation transcriptionnelle est médiée par des facteurs de transcription régulés au niveau de leur expression et de leur activité par les hormones (Jitrapakdee, 2012). La PEPCK n'est pas sujette à des régulations allostériques ou post-traductionnelles mais est en revanche contrôlée par plusieurs hormones au niveau transcriptionnel (Hanson and Reshef, 1997). De façon générale, les multiples sites de liaison pour des facteurs de transcription, localisés dans les promoteurs des gènes codant les enzymes néoglucogéniques, suggèrent une coopération entre différents facteurs de transcription dans la régulation des gènes néoglucogéniques.

Ainsi à jeun, les glucocorticoïdes et le glucagon activent la néoglucogenèse. Les glucocorticoïdes induisent l'expression des gènes codant la G6PC et la PEPCK *via* la fixation du récepteur aux glucocorticoïdes (GR) sur leurs promoteurs (**Figure 4**). Le glucagon, en stimulant la PKA, phosphoryle CREB (*cAMP-responsive element binding protein*) lui permettant d'interagir avec son coactivateur CRTC2 (*CREB regulated transcription co-activator 2*) afin d'activer la transcription de la G6Pase, la PEPCK et la PC (Koo et al., 2005; Mayr and Montminy, 2001). Enfin, FoxO1 (*Forkhead box O1*) seul ou en interaction avec le facteur PGC-1 α (*PPAR γ co-activator 1 α*), se lie aux éléments de réponse à l'insuline (IRS) présents dans les promoteurs des gènes néoglucogéniques et active leur expression (Barthel et al., 2005; Puigserver et al., 2003).

A l'état nourri, l'insuline inhibe la néoglucogenèse. Cette action passe par la phosphorylation et inhibition du facteur FoxO1 et par l'activation de la kinase SIK2 (Salt inducible kinase 2), entraînant également l'inhibition de CRTC2 (Puigserver et al., 2003) (**Figure 5**).

Le métabolisme énergétique d'une cellule repose en partie sur les glucides mais aussi sur les lipides qui contiennent, à masse identique, deux fois plus de calories (9kcal/g pour les lipides contre 4 kcal/g pour les glucides). Les lipides constituent une réserve importante d'énergie au niveau des organismes car ils sont plus facilement stockés que les glucides grâce à leur propriété hydrophobe.

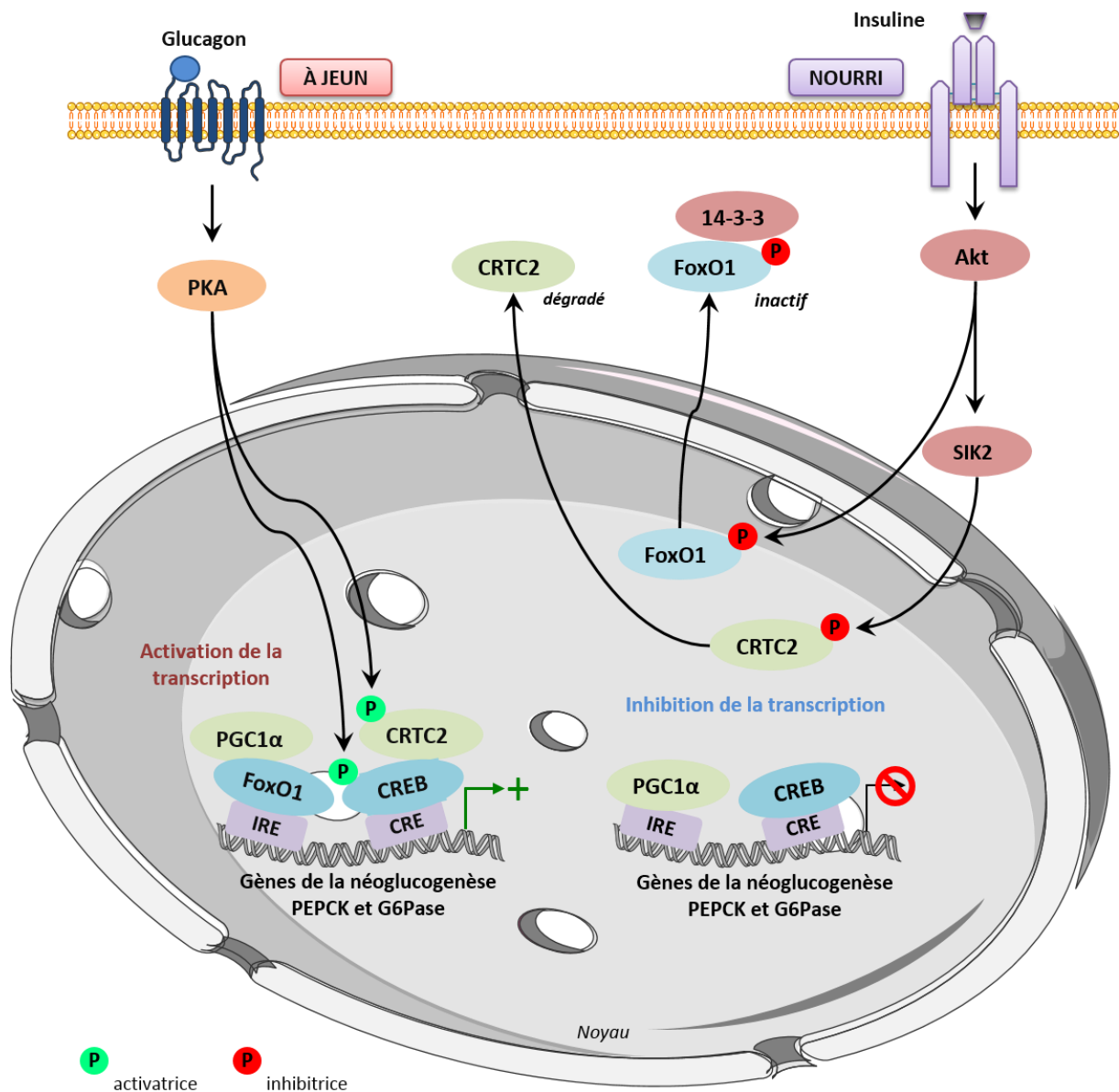
Figure 4 : La néoglucogenèse hépatique



La **PC** catalyse la première étape de la néoglucogenèse en convertissant le pyruvate (dérivé du lactate) en oxaloacétate. La **PEPCK** catalyse la conversion de l'oxaloacétate en phosphoénolpyruvate. Pour permettre la sortie de l'oxaloacétate vers le cytosol, l'oxaloacétate est converti en malate par la malate deshydrogénase mitochondriale. Le malate est exporté hors de la mitochondrie *via* la navette Malate/Aspartate (représentée par les pointillés) puis est reconverti en oxaloacétate par la malate deshydrogénase cytosolique. La deuxième étape est catalysée par la **FBPase** (ou F1,6P2ase) qui hydrolyse le fructose 1,6-bisphosphate en fructose-6-phosphate. Enfin, la G6Pase est localisée au niveau du RE. Elle catalyse l'hydrolyse du glucose-6-phosphate en glucose et phosphate inorganique. C'est la dernière étape de la néoglucogenèse Le glucose est ensuite transporté à travers le RE puis la membrane plasmique puis relargué dans la circulation. Enfin le glucose est sécrété dans la circulation *via* le transporteur GLUT2 qui, grâce à son Km élevé, peut laisser passer le glucose selon le gradient de concentration.

F1,6P₂ase : Fructose 1,6-diphosphatase ; G6P : Glucose-6-phosphate ; G6Pase : Glucose-6-phosphatase ; Glut2 : Glucose Transporter 2 ; PC : Pyruvate Carboxylase ; PEPCK : Phosphoenolpyruvate Carboxykinase ; RE : Réticulum Endoplasmique

Figure 5 : Régulation transcriptionnelle de la néoglucogenèse



À l'état de jeûne, en présence de glucagon, les facteurs de transcription FoxO1 et CREB lient leurs éléments de réponse respectifs en collaboration avec les co-activateurs PGC1α et CRTc2. Ainsi, les enzymes clefs de la gluconéogenèse sont transcrites. **Au cours de l'alimentation**, en présence d'insuline, Akt phosphoryle FoxO1 et entraîne sa translocation vers le cytoplasme. L'insuline *via* SIK2 permet également la phosphorylation de CRTc2 et sa dégradation inhibant ainsi la transcription de la **PEPCK** et de la **G6Pase**.

CRE : cAMP Responsive Element ; CRTc2 : CREB regulated transcription coactivator 2 ; FoxO1 : Forkhead box O1 ; IRE : Insulin Responsive Element ; PGC1α : PPAR γ co-activateur 1α ; PKA : Protein Kinase A ; SIK2 : Salt Induce Kinase 2

Les triglycérides sont la forme principale de stockage des acides gras (chez l'Homme ils stockent environ 150 fois plus d'énergie que le glycogène).

Au cours du jeûne, le foie capte les acides gras (AG) provenant de la lipolyse du tissu adipeux qui seront soit oxydés (*via* la β -oxydation) pour fournir de l'énergie soit stockés sous forme de VLDLs et sécrétés dans la circulation.

3. CAPTAGE DES ACIDES GRAS ISSUS DE LA LIPOLYSE DU TISSU ADIPEUX

Au cours du jeûne et en absence d'insuline, le tissu adipeux libère des acides gras non estérifiés (AGNE) (aussi appelés acides gras libres (AGL)), dans la circulation sanguine sous forme complexée à l'albumine. Les acides gras captés sont transloqués à travers la membrane plasmique hépatique par différents mécanismes. Les lipides (essentiellement les AG à chaîne courte) peuvent diffuser passivement à travers la membrane mais le transport peut être favorisé par des protéines membranaires. Ces protéines sont les transporteurs FAT/CD36 (*Fatty Acid Translocase*) et FATP2 et 5 (*Fatty Acid Transport Protein*) et favorisent le captage des AG à longue chaîne (Ehehalt et al., 2006; Gimeno, 2007).

4. ACTIVATION DES ACIDES GRAS EN ACYL-COA

Quelle que soit leur origine, les AG doivent être activés par ajout d'un groupement CoA avant d'être métabolisés. Cette réaction est médiée par des ACS (*Acyl CoA Synthetase*) dans le cytoplasme. L'ACS active les AG en Acyl-CoA.

A de faibles concentrations, les AG sont des intermédiaires métaboliques physiologiques et peuvent réguler certaines enzymes ou récepteurs. Par contre, une forte concentration intracellulaire d'AG est toxique pour la cellule (ils détiennent des propriétés détergentes et peuvent inhiber l'activité de certaines enzymes). Ainsi, les protéines L-FABP (*Liver-Fatty Acid Binding Protein*) lient et séquestrent les AG dans le cytoplasme. Ils seront ensuite dirigés vers différents compartiments : **i)** la mitochondrie pour la β -oxydation ; **ii)** le réticulum endoplasmique (RE) pour l'estérification en phospholipides qui composent les membranes ; **iii)** le stockage sous forme de triglycérides (TG) ou **iv)** le noyau où ils régulent l'activité de récepteurs nucléaires (ou facteurs de transcription importants dans la transcription) de gènes impliqués dans le métabolisme du glucose (PPAR α , HNF-4 α , *Liver X Receptor* (LXR), *Thyroid Hormone Receptor* (THR)) (Atshaves et al., 2010).

5. SYNTHÈSE ET SÉCRETION DES VLDLs

Les lipides sont les molécules les plus biologiquement énergétiques en termes de kJ/g. Cette forte densité énergétique fait des TG une forme idéale de stockage d'énergie. L'inconvénient principal des TG demeure dans leur extrême hydrophobicité qui génère des problèmes quant à leur transport dans le sang. Pour faire face à ce problème, les TG sont libérés dans la circulation sous

forme de lipoprotéines. Il en existe deux types. Les premiers sont les chylomicrons sécrétés par les entérocytes de l'intestin (nous le détaillerons plus précisément dans la partie II), le second type est les VLDL (*Very-Low-Density-lipoprotein*) sécrétés par les hépatocytes. Ces VLDL, en période de jeûne, constituent une source d'énergie pour les tissus périphériques tels que le muscle squelettique, le cœur et le tissu adipeux. Les VLDL naissants sécrétés par le foie sont de petites particules granulaires composées de TG, d'esters de cholestérol et de protéines. L'élément crucial composite des VLDL est la protéine appelée l'apolipoprotéineB-100 (apoB-100) qui maintient l'intégrité structurale de la lipoprotéine. Elle est associée aux VLDL et est synthétisée exclusivement dans le RE des hépatocytes. Les lipides contenus dans les VLDLs ne pourraient pas être sécrétés en son absence.

Pour former les VLDL, les phospholipides, les TG et les esters de cholestérol sont combinés à l'apoB-100 dans le RE grâce à la protéine MTTP (*Microsomal Triglyceride Transfer Protein*). Ces particules sont transportées dans l'appareil de Golgi puis sécrétées (Gibbons et al., 2004).

La sécrétion des VLDL dépend d'une part de la disponibilité en TG mais également de la capacité d'assemblage des VLDL. (Ginsberg and Fisher, 2008).

L'insuline diminue la sécrétion des VLDL en **i)** facilitant la dégradation de l'ApoB100 dans les hépatocytes et **ii)** en inhibant l'expression de l'apoB et de la MTTP (Haas et al., 2013).

6. OXYDATION DES ACIDES GRAS ET CETOGENESE.

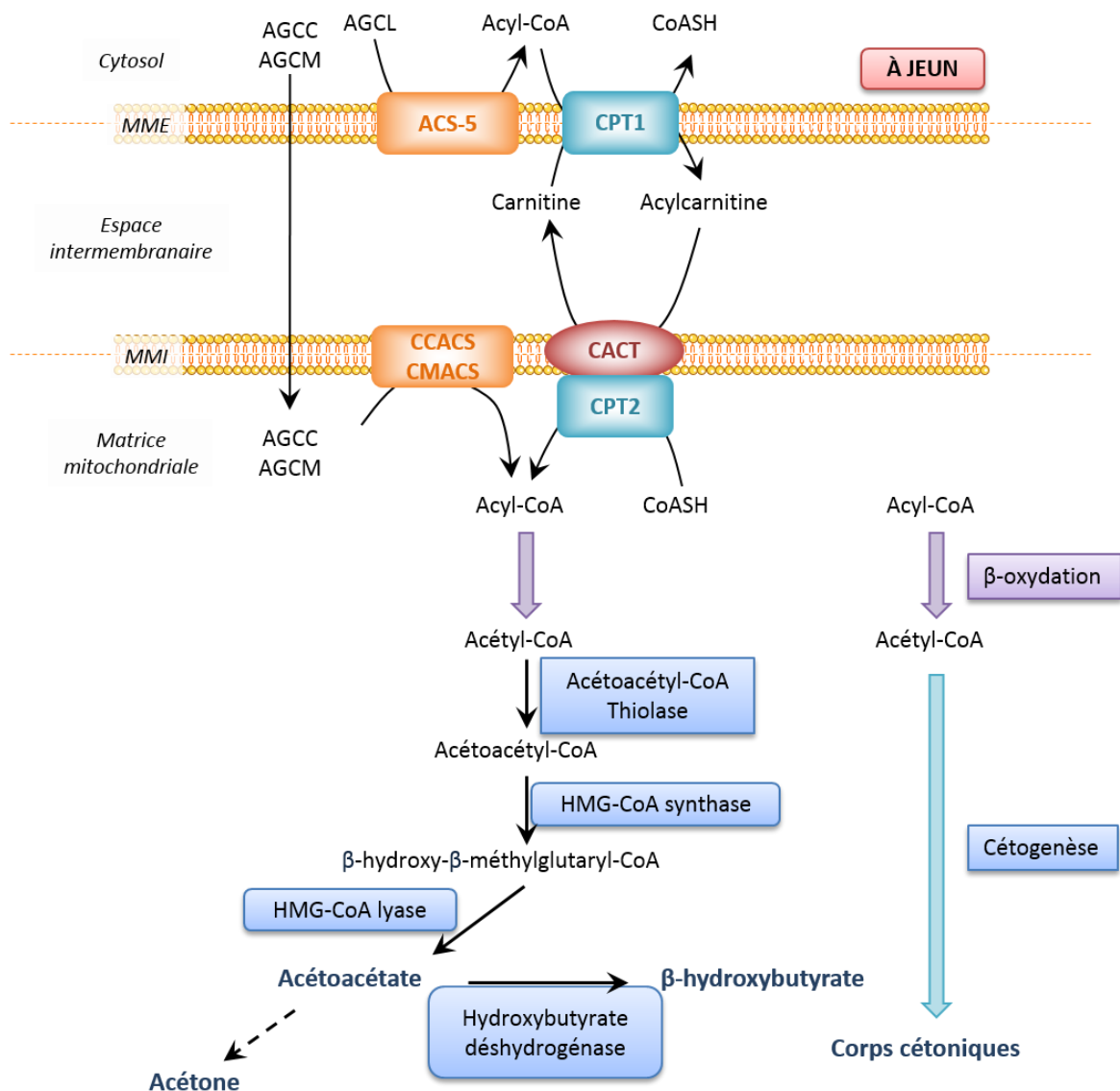
La β -oxydation est l'ensemble des réactions qui permettent d'oxyder partiellement les AG captés par le foie en unités d'acétyl-CoA dans le but de produire : **i)** des corps cétoniques qui sont des substrats énergétiques. Elle permet ainsi l'épargne du glucose au profit de tissus gluco-dépendants (érythrocytes, cerveau ...) et **ii)** de libérer des coenzymes réduits afin de synthétiser de l'ATP par la phosphorylation oxydative.

La β -oxydation se produit essentiellement dans la mitochondrie mais elle peut avoir également lieu dans les peroxysomes et le RE (β - et ω -oxydation, respectivement) (Lazarow and De Duve, 1976). Alors que les AG à courte et moyenne chaînes n'ont pas besoin de transport actif, les AG à longue chaîne ne peuvent pas passer les membranes mitochondriales. Cette translocation à travers la membrane externe mitochondriale est dépendante de l'activité de la CPT1-A, isoforme hépatique de la CPT1 (*Carnitine Palmitoyltransferase 1*) (Figure 6).

La β -oxydation mitochondriale ou hélice de Lynen prend place dans la matrice mitochondriale. Cette localisation mitochondriale permet l'utilisation immédiate, par le cycle de Krebs, des unités acétyl-CoA produites où le NADH et le FADH₂ sont générés puis utilisés pour la synthèse d'ATP au niveau de la chaîne respiratoire.

En période post-prandiale, la β -oxydation est inhibée par l'insuline de deux façons : **i)** de façon directe en inhibant la transcription des gènes de la β -oxydation et de la cétogenèse (Wolfrum et al., 2004) et en diminuant l'entrée des AG dans la mitochondrie. En effet, l'insuline, en activant la lipogénèse et en particulier les enzymes lipogéniques ACC-1 et 2 (*Acetyl-CoA Carboxylase-1* et *-2*), induit la synthèse de malonyl-CoA, substrat inhibiteur réversible de la CPT-1 (Foster, 2012; Savage et al., 2006) ; **ii)** de façon indirecte, l'insuline inhibe la lipolyse du tissu adipeux et diminue ainsi les

Figure 6 : Oxydation mitochondriale des AG et cétogenèse



L'entrée des AG dans la mitochondrie se fait grâce à la **CPT1**, enzyme limitante de la β-oxydation, qui catalyse la formation d'acyl-carnitine à partir d'acyl-CoA et de carnitine libre. Les acyl-carnitines sont ensuite transportés à travers la membrane mitochondriale interne par la carnitine acylcarnitine translocase en échange d'une carnitine libre. L'enzyme **CPT2**, exprimée au sein de la membrane mitochondriale interne, reconvertit les acyl-carnitines en acyl-CoAs. Au sein de la matrice mitochondriale, les acyl-CoAs sont dégradés séquentiellement par la β-oxydation en acétyl-CoA. Ces différentes réactions requièrent l'activité de quatre enzymes : l'**acyl-CoA déhydrogénase**, la **2-enoyl-CoA hydratase**, la **3-hydroxyacyl-CoA déhydrogénase** et la **3-oxoacyl-CoA thiolase**. Les AG entrent ensuite dans la voie de la β-oxydation et sont hydrolysés en acétyl-CoA. La cétogenèse permet ensuite la synthèse des corps cétoniques qui serviront de substrats énergétiques aux tissus tels que les globules rouges et le cerveau.

AG : Acides Gras ; ACS : Acyl-CoA Synthase ; AGCC/M/L : Acides Gras à Chaîne Courte/Moyenne/Longue ; CACT : Carnitine-Acylcarnitine Translocase ; CCAC/CMACSS : ACS des AG à chaîne courte ou moyenne ; CPT1/2 : Carnitine Palmitoyl Transférase 1/2 ; MME/I : Membrane Mitochondriale externe/interne

quantités en AG captés ensuite par le foie.

A jeun, l'augmentation des concentrations en AMPc active la PKA qui inactive à son tour les ACC-1 et -2 par phosphorylation. Ceci a pour conséquence de diminuer la synthèse de malonyl-CoA et, en parallèle, d'induire la malonyl-CoA décarboxylase qui dégrade le malonyl-CoA (Foster, 2012). De plus, le récepteur nucléaire PPAR α en formant un hétérodimère avec le co-facteur RXR, active l'expression des gènes impliqués dans la β -oxydation en se liant aux éléments de réponse aux PPARs, les PPREs (*peroxisome proliferator response element*) situés sur les promoteurs de ces gènes (Mandard et al., 2004).

La cétogenèse permet de transformer l'acétyl-CoA en excès en corps cétoniques (β -hydroxybutyrate, acétoacétate et acétone) par une série de réactions dont la 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase (HMG-CoA synthase) est l'enzyme limitante. Elle est régulée positivement par le jeûne et négativement à l'état nourri en réponse à l'insuline (Fukao et al., 2004).

A jeun, pour maintenir une glycémie normale, le foie favorise d'une part la libération de glucose via la glycogénolyse et la néoglucogenèse et d'autre part, l'utilisation des TG qui sont soit sécrétés sous forme de VLDL, soit oxydés pour fournir de l'énergie sous forme d'ATP.

II. HOMEOSTASIE POST-PRANDIALE

Durant la période post-prandiale, la glycémie augmente et peut atteindre plus de 2g/L. Le pancréas sécrète alors de l'insuline, l'hormone hypoglycémisante. Le foie, sous l'action de l'insuline, constitue l'un des organes qui va permettre de rétablir une glycémie normale.

1. LA GLYCOLYSE

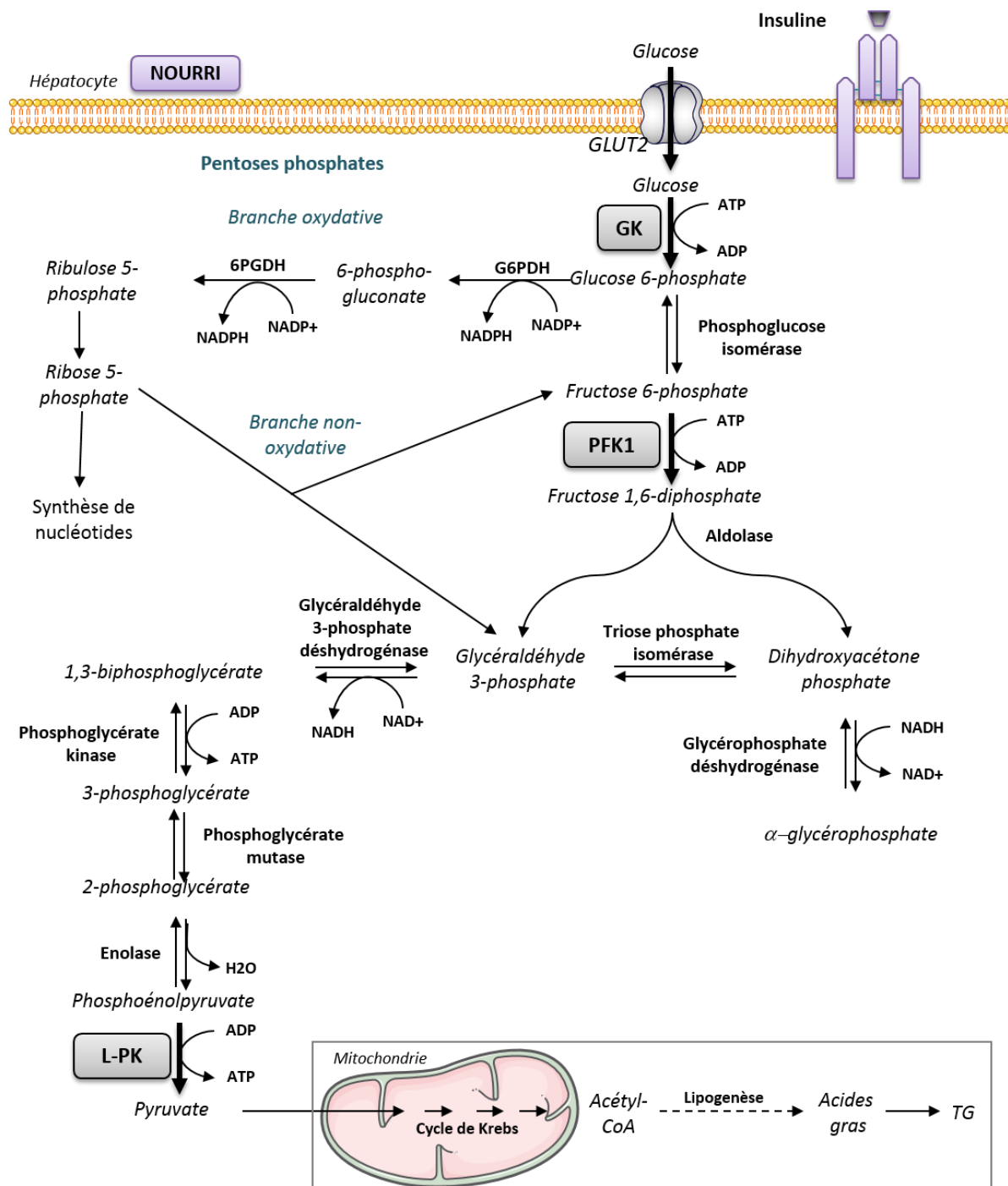
A l'état postprandial, le glucose entre dans l'hépatocyte par diffusion facilitée à travers le transporteur GLUT2 (Guillam et al., 1998).

La voie de la glycolyse est la première étape de dégradation du glucose. Elle correspond à une série de réactions catalysées par des enzymes qui dégradent une molécule de glucose (6 carbones) en deux molécules de pyruvate (3 carbones) et deux molécules d'ATP. Le pyruvate, issu de la dégradation du glucose, est transporté dans la mitochondrie où il est décarboxylé par la pyruvate déshydrogénase (PDH) en acétyl-CoA qui sera par la suite utilisé par le cycle de Krebs. L'acétyl-CoA en excès entre dans la lipogenèse qui est la voie de synthèse des AG.

Parmi les 10 étapes qui constituent la glycolyse, trois sont limitantes et sont catalysées par 3 enzymes finement régulées : la Glucokinase (GK), la phosphofructokinase-1 (PFK-1) et la pyruvate kinase hépatique (LPK, *liver-pyruvate kinase*). Ces étapes sont décrites dans la **figure 7**

La GK possède un Km élevé et n'est pas saturée par des concentrations physiologiques de glucose. Le transport du glucose dans l'hépatocyte n'est donc pas une étape limitante et la GK agit comme un « senseur » du glucose permettant de modifier rapidement le flux de glucose dans l'hépatocyte (Matschinsky, 1990). A de faibles concentrations en glucose, la GK est séquestrée dans

Figure 7 : Glycolyse et voie des pentoses phosphates



Dans l'hépatocyte, le glucose est phosphorylé en G6P par la **GK**. La **PFK-1** catalyse la transformation irréversible du fructose 6-phosphate en fructose 1,6-bisphosphate. La **LPK** catalyse la dernière étape de la glycolyse qui consiste en la transformation du phosphoenolpyruvate en pyruvate.

Dans la branche oxydative, le G6P est transformé en ribulose 5-phosphate après déshydrogénation par la 6PGDH. Le ribulose 5-phosphate est ensuite converti en ribose 5-phosphate qui est utilisé pour la synthèse de nucléotides. La branche non-oxydative de la voie des PP génère, à partir du ribose 5-phosphate, du fructose 6-phosphate et du glycéraldéhyde 3-phosphate qui sont utilisés dans la voie de la glycolyse ou réintroduits dans la voie des PP.

6PGDH : 6-Phosphogluconate Déshydrogénase ; F6P : fructose 6-phosphate ; G6P : Glucose-6-phosphate ; G6PDH : Glucose 6-Phosphate Déshydrogénase ; GK : Glucokinase ; Glut2 : Glucose Transporter 2 ; L-PK : L-Pyruvate Kinase ; PEP : phosphoenolpyruvate ; PFK1 : 6-Phosphofructo 1-Kinase ; PP : Pentoses Phosphates

le noyau par la protéine GKRP (*Glucokinase regulatory protein*) qui agit comme un chaperon nucléaire. A l'inverse, en présence de fortes concentrations de glucose, le complexe GKRP-GK est dissocié et la GK est exportée vers le cytosol où elle phosphoryle le glucose en G6P. Au niveau transcriptionnel, l'expression de la GK est régulée par les hormones pancréatiques. A jeun, son expression est inhibée par le glucagon *via* l'AMPc (lynedjian, 1993). A l'état nourri, elle est stimulée par l'insuline *via* le facteur de transcription SREBP-1c (*Sterol Regulatory Element Binding Protein*) (Foretz et al., 1999a).

. La PFK-1 est activée par le F2,6BP (fructose 2,6-bisphosphate) synthétisé par la PFK-2, enzyme bi-fonctionnelle (kinase et phosphatase) (Van Schaftingen et al., 1980). L'insuline et le glucose stimulent la PFK-2, en entraînant sa déphosphorylation par la PP2A (Assimacopoulos-Jeannet and Jeanrenaud, 1990; Nishimura et al., 1994). En revanche, le glucagon induit une phosphorylation inhibitrice de la PFK2 par la PKA (Okar et al., 2004).

L'expression et l'activité de la LPK sont activées à l'état post-prandial en réponse à l'insuline et au glucose, et diminuées à jeun (Girard et al., 1997). Le glucagon inhibe la transcription de son gène et augmente la vitesse de dégradation de l'ARNm (Vaulont et al., 1986).

De nombreuses voies métaboliques se greffent sur la voie de la glycolyse (**Figure 7**). Le G6P, second métabolite de la chaîne, est au carrefour des voies du métabolisme glucidique :

- Ainsi il est un précurseur dans la synthèse de glycogène
- Il est dégradé par la voie des pentoses phosphates et est à l'origine de la biosynthèse des acides nucléiques
- Il est transformé en acétyl-CoA, précurseur de la voie de la lipogenèse.

2. GLYCOGENOGENESE

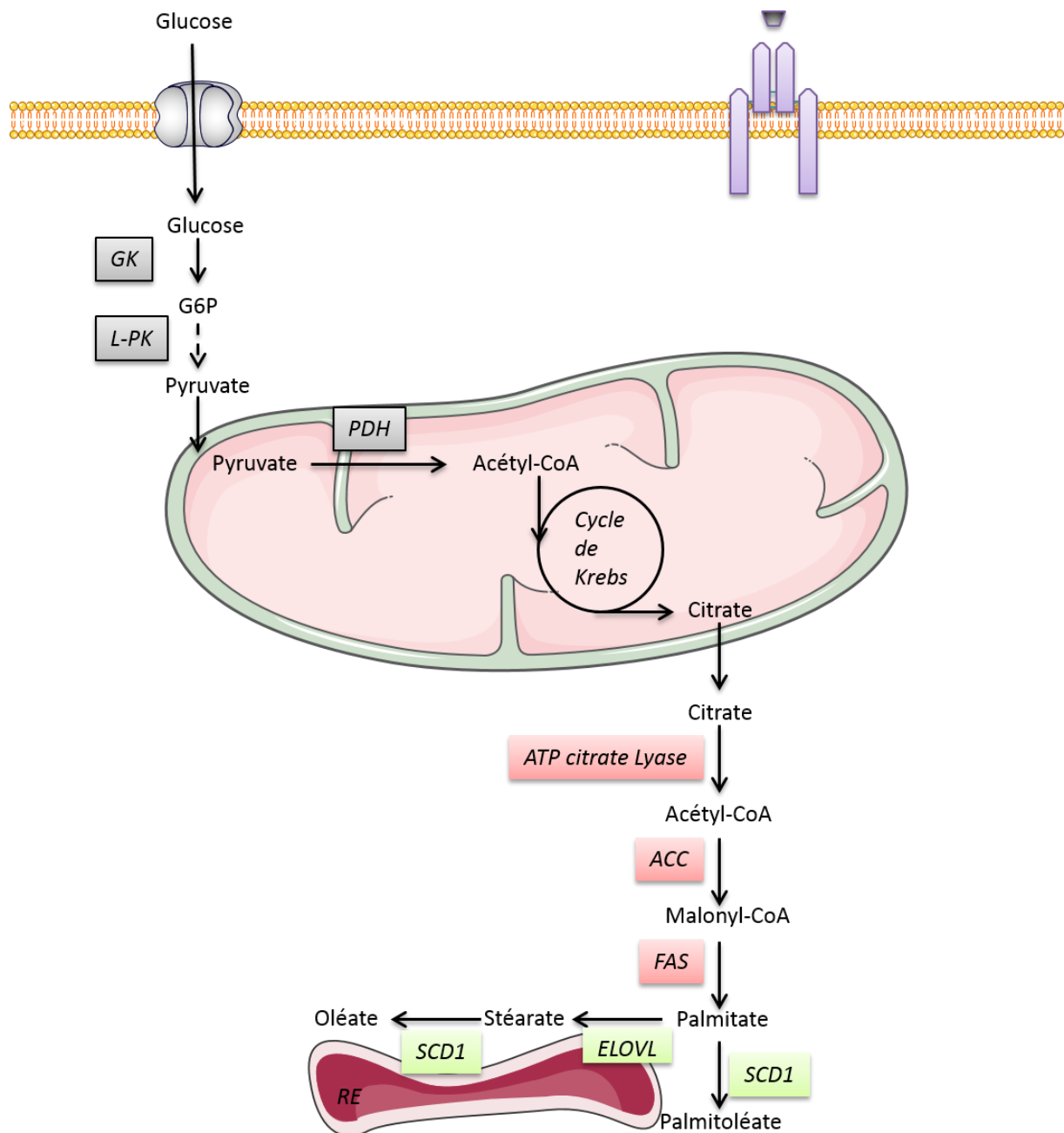
La synthèse du glycogène a pour but la mise en réserve dans le foie, d'une partie du glucose excédentaire à l'issue d'une alimentation riche en glucides et en protéines. La synthèse du glycogène se déroule essentiellement dans le foie et dans le muscle. L'enzyme principale est la glycogène synthase (GIS) dont le substrat est l'UDP-glucose.

La première étape est l'isomérisation, par la phosphoglucomutase, du G6P en glucose 1-phosphate puis la formation de l'UDP-glucose par l'UDP-glucose-pyrophosphorylase. L'élongation de la chaîne est assurée par la GIS qui transfère le résidu glycosyle de l'UDP-glucose à l'extrémité non réductrice de la chaîne (Agius, 2008) (**Figure 3**).

La GIS existe sous deux formes : une forme active déphosphorylée et une forme inactive phosphorylée. L'activité de la GIS est également régulée par des effecteurs allostériques dont le plus important est le G6P (Roach et al., 2012; Wilamowitz-Moellendorff et al., 2013). Le G6P est un activateur allostérique de la GIS phosphorylée. Même hyperphosphorylée, la GIS peut être activée par des concentrations saturantes en G6P (Jensen and Lai, 2009).

Le glucagon inhibe la GIS, d'une part en stimulant l'activité de la G6Pase qui dégrade le G6P, et d'autre part en induisant sa phosphorylation inhibitrice par la PKA

Figure 8 : Représentation schématique de la lipogenèse dans le foie



La lipogenèse fait suite à la glycolyse. Le pyruvate issu de la glycolyse, est transformé en citrate dans la mitochondrie. Une fois dans le cytosol, le citrate entre dans la voie de la lipogenèse et est converti en acides gras.

GK : Glucokinase ; G6P : Glucose 6-phosphate ; L-PK : Liver-Pyruvate Kinase ; PDH : Pyruvate Deshydrogénase ; ACC : Acétyl-CoA Carboxylase ; FAS : Fatty Acid Synthase ; ELOVL : Elongase Very Long Chain ; SCD1 : Stéaroyl CoA Désaturase

(Bollen, 2001; Ceulemans and Bollen, 2004). A l'inverse, l'insuline *via* la voie PI3K/Akt inhibe la kinase GSK3 β responsable de l'inactivation par phosphorylation de la GIS (Frame and Cohen, 2001). Cependant, de manière contradictoire, des études menées chez la souris montrent que l'invalidation de la GSK3 β dans le foie ne modifie pas le contenu en glycogène hépatique (Patel et al., 2008, 2011).

3. VOIE DES PENTOSE PHOSPHATES

La voie des pentoses phosphates (PP) produit des co-facteurs NADPH (*Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate*) en oxydant le glucose 6-phosphate (**Figure 7**). Ce cofacteur est un agent réducteur nécessaire aux réactions de biosynthèse exigeant un potentiel de réduction puissant comme dans la synthèse des acides gras par exemple. La voie des PP produit également des pentoses, en particulier le ribose-5P qui est un constituant essentiel de l'ATP et des acides nucléiques (ADN, ARN) notamment.

4. LA SYNTHÈSE *DE NOVO* DES ACIDES GRAS OU LIPOGENÈSE

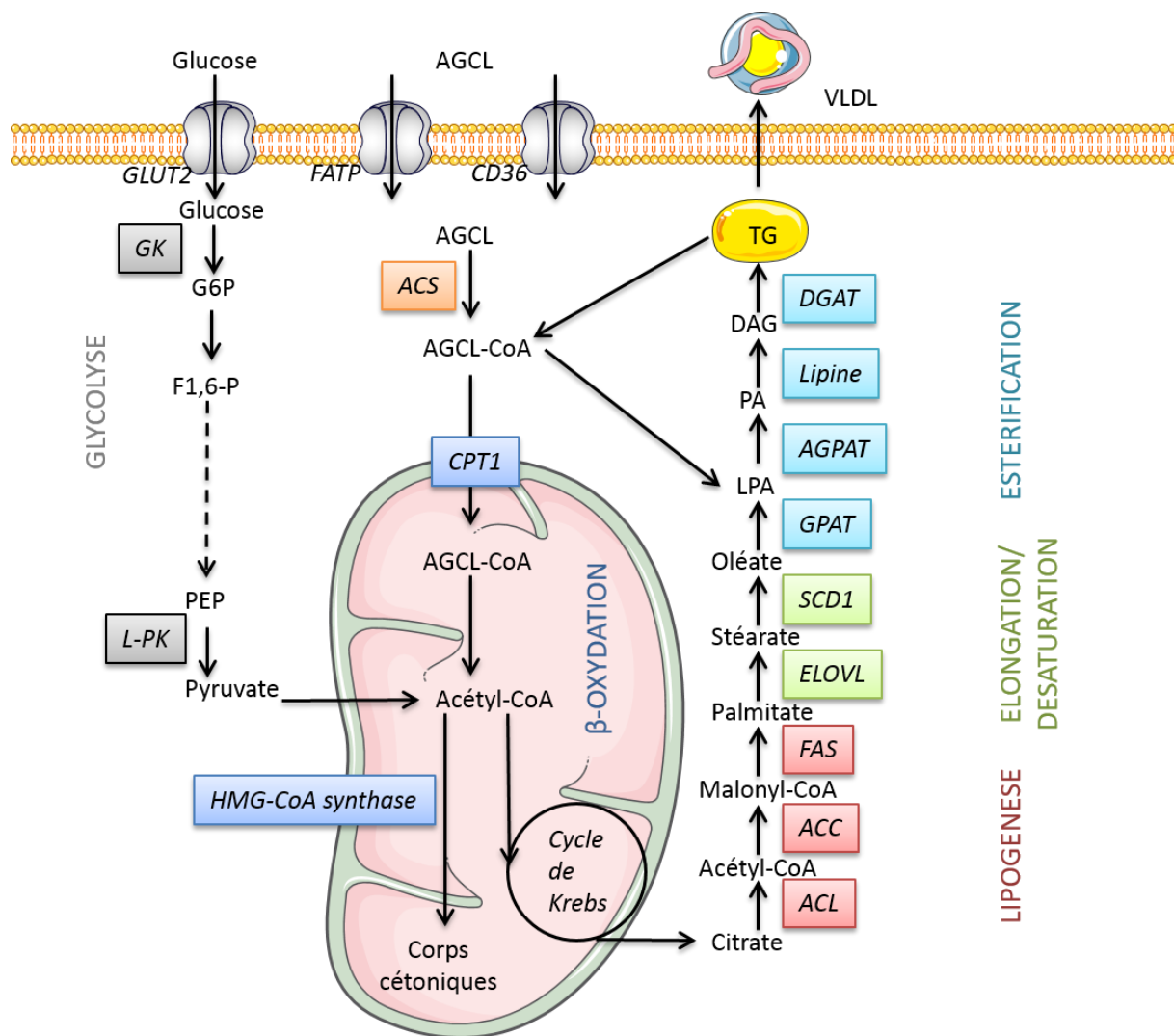
De nombreux organismes stockent l'excès de glucides sous forme de TG qui est une forme de réserve d'énergie. Le lieu privilégié de la mise en réserve des lipides est l'adipocyte mais la synthèse *de novo* des AG a également lieu dans le foie.

La lipogenèse consiste en la synthèse d'AG à partir des glucides. Elle agit conjointement avec la glycolyse et forme ainsi une voie métabolique intégrée qui permet la conversion du glucose en AG saturés. Les enzymes clés limitantes de ce processus sont l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) et la Fatty acid synthase (FAS) (**Figure 8**).

L'enzyme **ACC** catalyse la carboxylation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA (Kim, 1997; Thampy and Wakil, 1985; Zhang et al., 2003). Chez l'Homme et les Mammifères, l'ACC existe sous deux formes, l'ACC-1 et l'ACC-2, codées par deux gènes différents. L'ACC-1 est localisée dans le cytosol et son produit, le malonyl-CoA, est un intermédiaire de la synthèse des AG. L'ACC-2 est localisée dans la mitochondrie et le malonyl-CoA qu'elle produit, est un inhibiteur de la β -oxydation des AG en inhibant l'activité de la CPT1 (Abu-Elheiga et al., 2000). L'ACC1 et -2 sont fortement exprimées dans le foie où la lipogenèse et l'oxydation des AG sont très actives.

L'expression et l'activité de l'ACC sont régulées au niveau transcriptionnel, post-traductionnel et allostérique. Au niveau transcriptionnel, l'insuline et le glucose induisent l'expression de l'ACC-1/-2 alors que le glucagon et les AG l'inhibent (Denechaud et al., 2008; Eberlé et al., 2004; Fougère and Ferré, 2002; Oh et al., 2003; Shimano, 2001; Zhao et al., 2010). Au niveau post-traductionnel, la phosphorylation de l'ACC par l'AMPK, activée par une variété de signaux de stress, inhibe son activité (Park et al., 2002). D'un point de vue allostérique, le citrate, un précurseur de l'acétyl-CoA, inhibe la liaison du palmitoyl-CoA à l'ACC, stimulant l'activité de l'ACC et donc la conversion de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA (Hashimoto and Numa, 1971; Ogiwara et al., 1978).

Figure 9 : Voies de synthèse et d'utilisation des lipides dans le foie



A l'état nourri, le glucose est métabolisé *via* les voies de la glycolyse et de la lipogenèse. Les acides gras ainsi générés sont estérifiés sous forme de TG puis stockés dans les gouttelettes lipidiques. A jeun, les acides gras circulants captés par le foie ou stockés dans les gouttelettes lipidiques sont utilisés par la voie de la β -oxydation ou pour la synthèse des VLDLs.

GK : Glucokinase, L-PK : Liver Pyruvate Kinase; AGCL : Acide Gras à chaîne longue; ACS : Acyl-CoA Synthase ; CPT1 ; Carnitoyl Palmitoyl Transférase 1 ; ACL : ATP Citrate Lyase; ACC : Acétyl-CoA Carboxylase ; FAS : Fatty Acid Synthase; ELOVL Elongase; SCD1 Stéaroyl-CoA Désaturase 1; GPAT : Glycerol-3P Transferase ; AGPAT : AcylGlycérolPhosphate Acyltransférase; DGAT : Diacylglycérol Acyltransférase; FATP Fatty Acid Transport Protein ; LPA : acide lysophosphatidique ; PA : acide phosphatidique ; DAG : Diacylglycérol

La **FAS** catalyse la dernière étape de la lipogenèse qui est la transformation du malonyl-CoA en palmitate, un AG saturé (AGS). Cette réaction requiert la présence d'un agent réducteur, le NADPH, provenant de la voie des pentoses phosphates (Girard et al., 1997).

L'expression de la FAS est régulée par les conditions nutritionnelles. En effet, à l'état renourri (jeûne de 24h suivi d'une réalimentation riche en hydrate de carbones pendant 18h), la lipogenèse est fortement induite et l'expression de la FAS est augmentée en réponse au glucose et à l'insuline (Rufo et al., 2001; Sul et al., 2000). De plus, le glucagon contrecarre les effets de l'insuline et du glucose en inhibant la transcription de la FAS par un mécanisme AMPc-dépendant (Semenkovich, 1997).

5. CAPTAGE DES AG ISSUS DE L'ALIMENTATION

Les TG contenus dans les lipoprotéines appelés chylomicrons, sont hydrolysés à 80% par la LPL (*Lipoprotein Lipase*) puis captés par les tissus périphériques majoritairement au niveau du tissu adipeux, du foie et du muscle squelettique (Choi and Ginsberg, 2011). Les remnants des lipoprotéines passent à travers l'endothélium fenestré du foie et se fixent, grâce à l'apolipoprotéine E (apoE), sur les récepteurs des LDL (*Low density lipoprotein*) ou le récepteur HSPG (*heparan sulfate proteoglycans*), qui est le récepteur le plus abondant dans le foie (Dallinga-Thie et al., 2010). Les remnants sont internalisés et transportés jusqu'aux endosomes puis sont libérés et recyclés. Les TG sont, quant à eux, hydrolysés en AG dans les lysosomes (Zhao and Michaely, 2009).

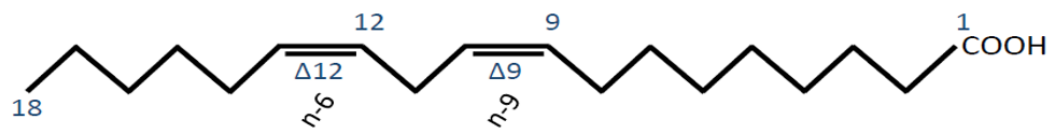
6. ELONGATION ET DESATURATION

Une grande partie des AG produits de manière endogène par la FAS ou apportés par l'alimentation, subissent des étapes d'**élongation** et de **désaturation** pour former des AG de longueurs de chaîne et de nature (poly/mono-insaturés) différentes (**Figure 9**).

Les AG sont des acides carboxyliques formés d'une chaîne aliphatique plus ou moins longue qui peut comporter une ou plusieurs insaturations, donnant une diversité de fonction (**Figure 10**). Le carbone en position 1 correspond au carbone du groupement carboxylique. En fonction de la longueur de la chaîne aliphatique, on distingue les AG à chaîne courte ($C < 8$), les AG à chaîne moyenne ($8 < C < 12$), les AG à chaîne longue ($12 < C < 20$) et les AG à chaîne très longue ($C > 20$). Outre leur taille, ils se caractérisent par leur degré d'insaturation, c'est-à-dire, la présence d'une ou plusieurs doubles liaisons. On distingue les AG saturés (sans double liaison), mono-insaturés (une double liaison) et polyinsaturés (au moins 2 doubles liaisons). Le groupe des AG insaturés est divisé en 3 grandes familles appelées $\omega 3$, $\omega 6$, $\omega 9$ selon le nombre de carbones séparant le carbone C-terminal de la dernière double liaison. Ces derniers tels que l'acide arachidonique (AA, $C_{20} : 4 \text{ n-6}$), l'acide eicosapentanoïque (EPA, $C_{20} : 5 \text{ n-3}$) ou l'acide docosahexanoïque (DHA, $C_{22} : 6 \text{ n-3}$), sont des composants importants des phospholipides et sphingolipides membranaires. Au niveau cellulaire, les AG à longue chaîne (AGLC) mono/poly-insaturés sont des précurseurs de molécules de signalisation (stéroïdes, prostaglandines). Les AGLC mono/poly-insaturés sont principalement apportés par

Figure 10 : Structure et nomenclature des acides gras

4 à 8 carbones : acides gras à chaîne courte
 8 à 10 carbones : acides gras à chaîne moyenne
 12 à 20 carbones : acides gras à chaîne longue
 Plus de 20 carbones : acides gras à chaîne très longue



n = longueur de la chaîne → 18 carbones

x = nombre de double liaison → 2

n-y = position de la dernière double liaison par rapport au dernier carbone → n-6

$C_n:x(n-y) \rightarrow C:18:2(n-6)$

Groupe	Nomenclature	Nom commun
Acides gras saturés	C16:0	Acide palmitique
	C18:0	Acide stéarique
	C20:0	Acide arachidique
	C22:0	Acide behénique
	C24:0	Acide lignocérique
Acides gras insaturés non essentiels	C16:1(n-7)	Acide palmitoléique
	C16:1(n-10)	Acide sapiénique
	C18:1(n-9)	Acide oléique
	C20:1(n-9)	Acide gadoléique
	C22(n-9)	Acide érucique
	C20:3(n-9)	Acide méadique
Acides gras insaturés essentiels $\omega 3$ et $\omega 6$	C18:2(n-6)	Acide linoléique
	C20:4(n-6)	Acide arachidonique
	C22:5(n-6)	Acide docosapentanoïque
	C18:3(n-3)	Acide α -linoléique
	C20:5(n-3)	Acide eicosapentaénoïque
	C22:6(n-3)	Acide docosahexaénoïque

Les acides gras sont des acides carboxyliques dont la diversité est associée à la longueur et au degré d'insaturation de la chaîne.

l'alimentation mais les Mammifères ont également la capacité de les produire à partir des AG essentiels alimentaires que sont l'acide linoléique (LA, C18 :2 n-6) et l'acide α -linoléique (ALA, C18 :3 n-3) *via* un système commun de désaturation/élongation des AG.

6.1. ELONGATION PAR LES ELONGASES

La formation des AGLC est principalement réalisée par des enzymes localisées dans la membrane du RE. Quatre étapes successives sont nécessaires et requièrent l'activité de 4 enzymes distinctes localisées dans le RE. La première étape consiste en la condensation d'un acyl-CoA avec le malonyl-CoA qui résulte en la formation du β -ketoacyl-CoA. La seconde étape est une réaction de réduction qui nécessite du NADPH. Au cours de cette étape, le β -ketoacyl-CoA est converti en β -hydroxyacyl-CoA. Ce dernier est ensuite deshydraté en enoyl-CoA. Une dernière étape de réduction par l'enoyle-reductase est nécessaire afin d'obtenir un AGLC (Cinti et al., 1992; Nugteren, 1965).

La première étape de condensation est réalisée par des enzymes faisant partie de la famille des élongases, ELOVL (*elongation-of-very-long-chain*). Elle constitue l'étape limitante du processus d'élongation (Jakobsson et al., 2006). A ce jour, 6 enzymes ont été décrites, les ELOVL 1-6. Chaque enzyme a sa spécificité :

L'expression comme l'activité des élongases-5 et -6 sont régulées par les conditions nutritionnelles puisqu'elles sont augmentées à l'état nourri (Anzulovich et al., 2006; Matsuzaka et al., 2002; Moon et al., 2001; Wang, 2005; Wang et al., 2007c).

6.2. DESATURATION PAR LES SCDS

La désaturation consiste en l'introduction d'une double liaison au niveau des AG par des acyl-CoA désaturases. Il en existe différents types en fonction de l'endroit où a lieu la désaturation. Les désaturases sont des $\Delta 9$, $\Delta 6$ et $\Delta 5$, le Δ étant la position où se situe cette double liaison à partir de la fonction carboxylique terminale de l'AG (**Figure 9**). Les SCD (*Stearoyl-CoA desaturase*) ajoutent une double liaison en position $\Delta 9$ alors que les FADS (*Fatty acid Desaturase*) sont des $\Delta 5$ et $\Delta 6$ -désaturases.

Il existe 4 isoformes de **SCD** (SCD1-4) qui partagent 80 % d'homologie de séquence. Localisées au niveau du RE, elles présentent une distribution tissulaire différente mais exercent toutes la même fonction enzymatique $\Delta 9$ permettant la biosynthèse d'AG insaturés à partir d'AG saturés (Flowers and Ntambi, 2008; Paton and Ntambi, 2009).

La SCD1 est fortement exprimée dans le foie et le tissu adipeux (Kaestner et al., 1989). Elle catalyse la synthèse d'AG monoinsaturés tel que le palmitoléate (C16:1 n-7) et l'oléate (C18:1 n-9). La SCD1 est une enzyme hautement régulée. De manière transcriptionnelle, elle est induite par le glucose, l'insuline et les AGS alors que les AGPI et le glucagon inhibent son expression (Mauvoisin and Mounier, 2011; Ntambi, 1992; Waters and Ntambi, 1994, 1996). De plus, il a été montré que la régulation transcriptionnelle de la SCD1 est relayée par des facteurs de transcription tels que SREBP-1c, ChREBP, LXR et PPAR (Chu et al., 2006; Hebbachi et al., 2008; Miyazaki et al., 2004; Qin et al.,

2008; Zhang et al., 2013). Enfin, la SCD1 est rapidement dégradée dans des fractions microsomales avec un temps de $\frac{1}{2}$ vie compris entre 3 et 4 heures (Kato et al., 2006).

Son rôle est très largement étudié dans les pathologies mettant en œuvre des dérégulations du métabolisme glucido-lipidique et en particulier, l'obésité et la résistance à l'insuline. Chez des patients obèses, l'activité de la SCD1 est positivement corrélée à la sensibilité à l'insuline suggérant un rôle bénéfique de la SCD1 (Stefan et al., 2008). En revanche, l'invalidation de la SCD1 dans le foie induit une diminution importante des concentrations hépatiques d'AG mono-insaturés. Ces souris ne sont pas protégées de la résistance à l'insuline et de la stéatose hépatique induite par un régime hyperlipidique (mais sont protégées de l'obésité lorsque le régime est riche en hydrate de carbones) (Miyazaki et al., 2007). Nous détaillerons, plus précisément, cet aspect dans la troisième partie de cette introduction.

L'expression des désaturases est régulée par les quantités et la nature des lipides dans les régimes. Ainsi, un régime hyperlipidique augmente leur expression dans le foie, contrairement à un régime ne contenant que 10% de lipides (Nara et al., 2002; Qin et al., 2009). L'expression de ces enzymes est fortement régulée par les conditions nutritionnelles : elle diminue à jeun et est induite à l'état renourri (Wang, 2005).

7. ESTERIFICATION DES ACIDES GRAS

Une fois désaturés et allongés, les AG sont estérifiés en glycérolipides en se liant à une molécule de glycérol par une liaison ester (**Figure 9**). Les groupements hydroxyles du corps glycérolé peuvent être estérifiés par un, deux ou trois AG formant ainsi des mono-, di- ou tri-glycérides. Les TG sont stockés dans le foie dans les gouttelettes lipidiques ou libérés sous forme de VLDL. Un groupement phosphate peut également être ajouté sur le troisième carbone du glycérol en parallèle des 2 AG pour former une glycérophospholipide (PL).

Chez les eucaryotes, les TG sont synthétisés à partir de deux voies majeures, la voie du glycérol-3-phosphate et la voie du monoacylglycérol (Coleman and Lee, 2004). La voie du glycérol phosphate est la voie la plus utilisée dans la plupart des cellules. La voie du monoacylglycérol fonctionne préférentiellement dans l'intestin afin de générer des TG à partir du monoacylglycérol issu des lipides alimentaires (Kang et al., 2008).

- *La voie du glycérol-3-phosphate*

La première étape de cette voie implique l'estérification d'un acylCoA sur le premier carbone du glycérol-3-phosphate par les enzymes **GPAT** (*sn-1-glycérol-3-phosphate acyltransférase*) localisées dans le RE et la mitochondrie (**Figure 9**). Cette étape permet la formation de l'acide lysophosphatidique (LPA).

La seconde étape de la synthèse des TG est catalysée par les enzymes de la famille des **AGPAT** (*Acyl-CoA:1-acylglycerol-3-phosphate acyltransférase*; aussi appelées LPAAT pour *LPA AcylTransférase*).

Les **lipines**, grâce à leur activité PAP (*phosphatidic acid phosphatase*), catalysent la déphosphorylation du PA, l'acide phosphatidique, en DAG (*Diacylglycérol*) qui servira de précurseurs à la synthèse des phosphatidylcholines (PC), phosphatidyléthanolamines (PE), phosphatidylsérines (PS) et TG (Carman and Han, 2006).

Enfin, les **DGATs** catalysent l'étape finale d'estérification des TG. Elles libèrent les TG synthétisés entre les deux couches de phospholipides de la membrane du RE. Les TG sont ensuite soit stockés dans les gouttelettes lipidiques, soit destinés à la synthèse des VLDL (Yen et al., 2008). (**Figure 9**).

- *La voie du monoacylglycérol*

Des données récentes mettent en évidence l'importance de la voie du monoacylglycérol dans la synthèse de TG hépatiques. En effet, cette voie a principalement été décrite dans l'intestin mais des preuves de son existence ont été publiées dans le foie humain (Yen and Farese, 2003). Tout comme la voie du glycerol-3-phosphate décrite précédemment, la voie du monoacylglycérol conduit également à la synthèse de DAG après acylation du monoacylglycérol (MAG) par les enzymes de la famille des **MGATs** (*monoacylglycérol acyltransferase*). Ces DAG sont ensuite acylés par les DGATs pour former des TG. Il existe une corrélation positive entre l'activité et l'expression des MGATs, et la stéatose hépatique (Hall et al., 2012).

III. REGULATION MOLECULAIRE DE L'HOMEOSTASIE ENERGETIQUE HEPATIQUE

On appelle homéostasie énergétique, l'équilibre entre les voies anaboliques et cataboliques décrites précédemment. Le maintien de cet équilibre repose sur la régulation fine de l'activité des effecteurs de ces voies par des molécules de signalisation particulières. Ces molécules de signalisation sont les hormones pancréatiques (insuline et glucagon) et les nutriments (glucose et lipides) qui vont réguler l'activité de facteurs de transcription (notamment SREBP-1c, FoxO1, ChREBP) capables de moduler l'expression de gènes du métabolisme glucido-lipidique.

1. LE ROLE DE L'INSULINE

Après un repas, en réponse à l'hyperglycémie, les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas sécrètent de l'insuline, la seule hormone hypoglycémisante. De manière générale, l'insuline inhibe les voies de production de glucose (néoglucogenèse, glycogénolyse) et favorise les voies de stockage du glucose sous forme de glycogène (glycogénogenèse) ou de lipides (lipogenèse). Dans cette partie, nous détaillerons, la cascade de signalisation sous-jacente à la fixation de l'insuline à son récepteur.

1.1. LE RECEPTEUR A ACTIVITE TYROSINE KINASE

L'insuline relaye ses effets en se fixant à son récepteur qui appartient à la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase. Le récepteur de l'insuline (RI), est un hétéro-tétramère

glycoprotéique composé de deux sous-unités α extracellulaires et deux sous-unités β transmembranaires identiques deux à deux (Kahn, 1994).

La liaison de l'insuline aux sous-unités α du récepteur permet la levée d'inhibition de la sous-unité β et le démasquage de son activité tyrosine kinase, déclenchant ainsi l'agrégation des récepteurs et leur internalisation. Le changement conformationnel du récepteur, engendré par la liaison de l'insuline, aboutit à l'autophosphorylation de la sous-unité β sur trois domaines contenant des résidus tyrosine (White et al., 1988). La phosphorylation de la sous-unité β est capitale. En effet, ainsi activée la sous-unité β est capable de phosphoryler des substrats intracellulaires sur des résidus tyrosine et de transmettre le message hormonal par une cascade de réactions de phosphorylation/déphosphorylation (Kahn, 1994).

L'invalidation globale du récepteur de l'insuline chez les souris est létale dès la naissance suite au développement d'un diabète acido-cétosique (Accili et al., 1996; Joshi et al., 1996). L'invalidation du récepteur spécifiquement au niveau du foie (souris LIRKO, *liver insulin receptor Knock-out*) entraîne de sévères altérations du métabolisme glucido-lipidique. Résistantes aux effets de l'insuline, les souris sont dans l'incapacité d'inhiber la production hépatique de glucose et d'activer son stockage, devenant intolérantes au glucose (Michael et al., 2000). L'ensemble de ces événements conduit donc à une hyperglycémie et une hyperinsulinémie.

1.1. LES SUBSTRATS DU RECEPTEUR A L'INSULINE

Les substrats les plus caractérisés font partie de la famille des **IRS**, *insulin receptor substrate* qui comprend 6 membres, IRS-1 à -6. Ce sont des protéines d'échafaudage qui organisent et relayent l'activation sur les voies de signalisation en aval (Shaw, 2011). Les protéines IRS sont recrutées à la membrane et au niveau du RI (Voliovitch et al., 1995). Les isoformes IRS les plus impliquées dans la signalisation insulinaire hépatique sont les IRS-1 et -2.

L'invalidation spécifique d'IRS-1 ou IRS-2 dans le foie montre qu'elles régulent de manière complémentaire le métabolisme glucido-lipidique (Dong et al., 2006; Kubota et al., 2008). En effet, IRS-1 serait impliqué dans les effets activateurs de l'insuline sur SREBP-1c et ses gènes cibles et donc de la lipogenèse, alors que IRS-2 serait l'intermédiaire des effets inhibiteurs de l'insuline sur FoxO1 et donc sur la production hépatique de glucose (Guo et al., 2006; Kubota et al., 2008; Matsumoto et al., 2002; Shimomura et al., 2000). Cette différence d'action pourrait être liée aux nombreux partenaires d'interaction des IRS (Taniguchi et al., 2005) ou à la cinétique d'activation de ces protéines. En effet, la voie IRS2 semble d'abord agir au début du repas pour inhiber rapidement la néoglucogenèse puis la voie IRS1 pourrait ensuite activer la lipogenèse (Kubota et al., 2008)

En plus des IRS, le récepteur de l'insuline phosphoryle d'autres substrats parmi lesquels les protéines **Shc**. Elles participent à l'activation de la voie Ras/ERK (Siddle, 2012).

1.2. LES VOIES DE SIGNALISATION

L'insuline médie ses effets *via* deux voies, la voie mettant en jeu l'axe PI3kinase/Akt (*Phosphatidylinositol-3-kinase*) et la voie passant par Shc/Grb2/Ras/ERK.

- Voie ERK/MAPK (**Figure 11**)

La voie Grb2-SOS-Ras-MAPK est une voie essentielle de la signalisation insulínique et conduit à l'activation des sérine/thréonine kinases ERK1 et ERK2 (*Extracellular signal-Regulated Kinase*). Elle est impliquée dans les processus de prolifération et de différenciation. Le récepteur activé recrute les protéines IRS et Shc ce qui déclenche une cascade d'interaction avec des protéines telles que SOS (*son-of-sevenless*) qui catalyse l'échange de GDP/GTP sur la protéine Ras (*Rat Sarcoma*). Il s'ensuit une cascade de phosphorylation successive des kinases Raf (*Rapidly Accelerated Fibrosarcoma*), MEK1/2 (*MAP Kinase Kinase*) et ERK1 et ERK2. Les substrats de ERK1/2 sont principalement des facteurs de transcription et des kinases activatrices de facteurs de transcription (Pearson et al., 2001).

- La voie PI3K/Akt (**Figure 12**)

Les PI3K sont une famille de lipides kinases qui catalysent la phosphorylation des phosphoinositides membranaires. Les PI3K sont composées d'une sous-unité catalytique et d'une sous-unité régulatrice III (Vanhaesebroeck et al., 2010).

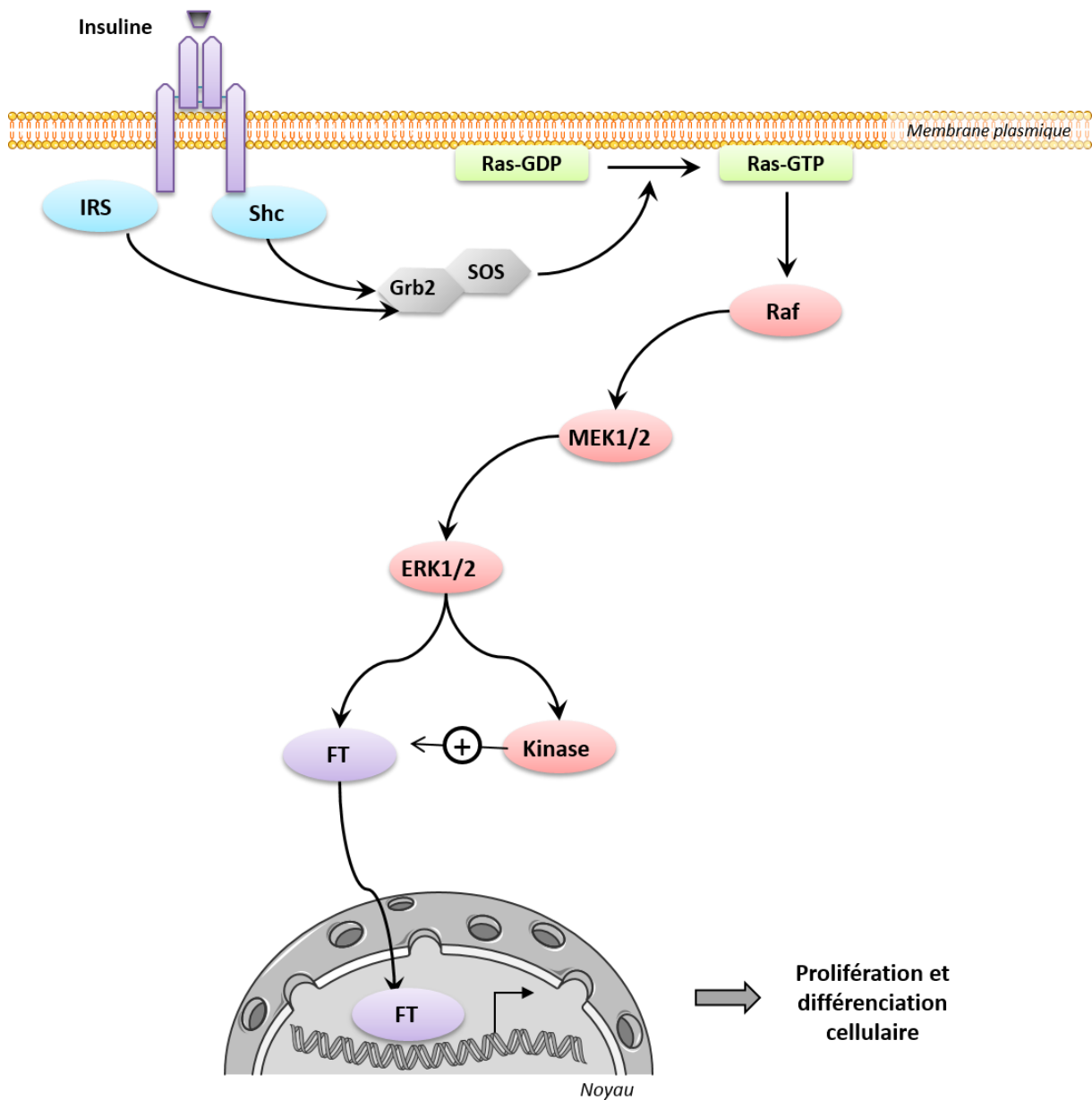
Le recrutement et l'activation de la PI3K dépendent de la liaison entre les deux domaines SH2 de la sous-unité de la PI3K et les protéines IRS (Myers et al., 1992; Shaw, 2011). La PI3K ainsi activée phosphoryle le phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂) pour former du phosphatidylinositol (3,4,5)-triphosphate (PIP₃). Le PIP₃ formé permet le recrutement de la protéine Akt (appelée aussi PKB) à la membrane qui sera phosphorylée par PDK-1 (*3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1*) sur la thréonine 308 (Alessi et al., 1997). La PDK1 contient un domaine PH qui lui permet de se lier au PIP₃ membranaire. Pour être complètement activée, la kinase Akt est également phosphorylée sur la sérine 473 par le complexe mTORC2 (*mammalian target of rapamycin complex 2*) (Oh and Jacinto, 2011; Sarbassov et al., 2005).

La famille des protéines Akt est composée de trois isoformes sérine/thréonine kinases codées par différents gènes (Schultze et al., 2011). Akt-2 constitue l'isoforme la plus abondante dans le foie, et en conséquence, les souris Akt-2-KO sont résistantes à l'insuline et deviennent diabétiques ce qui n'est pas le cas des souris Akt-1 KO et Akt-3 KO (Cho et al., 2001). Akt possède de nombreuses cibles qui vont intervenir dans la prolifération, la survie cellulaire et le métabolisme glucido-lipidique confirmant qu'Akt est un carrefour important de la voie de signalisation de l'insuline (Taniguchi et al., 2005) (**Figure 12**).

Concernant la régulation du métabolisme hépatique, nous avons déjà évoqué au cours de cette introduction certains des mécanismes moléculaires impliquant Akt dans les effets métaboliques et résumés dans la **Figure 13**.

Le complexe mTORC1 est composé des protéines mTOR (*mammalian target of rapamycin*), Raptor (*regulatory-associated protein of mTOR*) et mLST8 (*mammalian lethal with sec-13 protein 8*). En réponse aux facteurs de croissance et aux nutriments comme les acides aminés, mTORC1 induit la synthèse protéique nécessaire à la croissance cellulaire, en phosphorylant des régulateurs de la transcription tels que la protéine 4E-BP1 (*4E-binding protein 1*) et la protéine ribosomale S6K (*S6 kinase*). Le complexe mTORC1 joue également un rôle dans le métabolisme glucidique en activant transcriptionnellement et post-traductionnellement, l'expression de SREBP-1c, un facteur de transcription clé impliqué dans la **lipogénèse**, que nous détaillerons dans la prochaine partie.

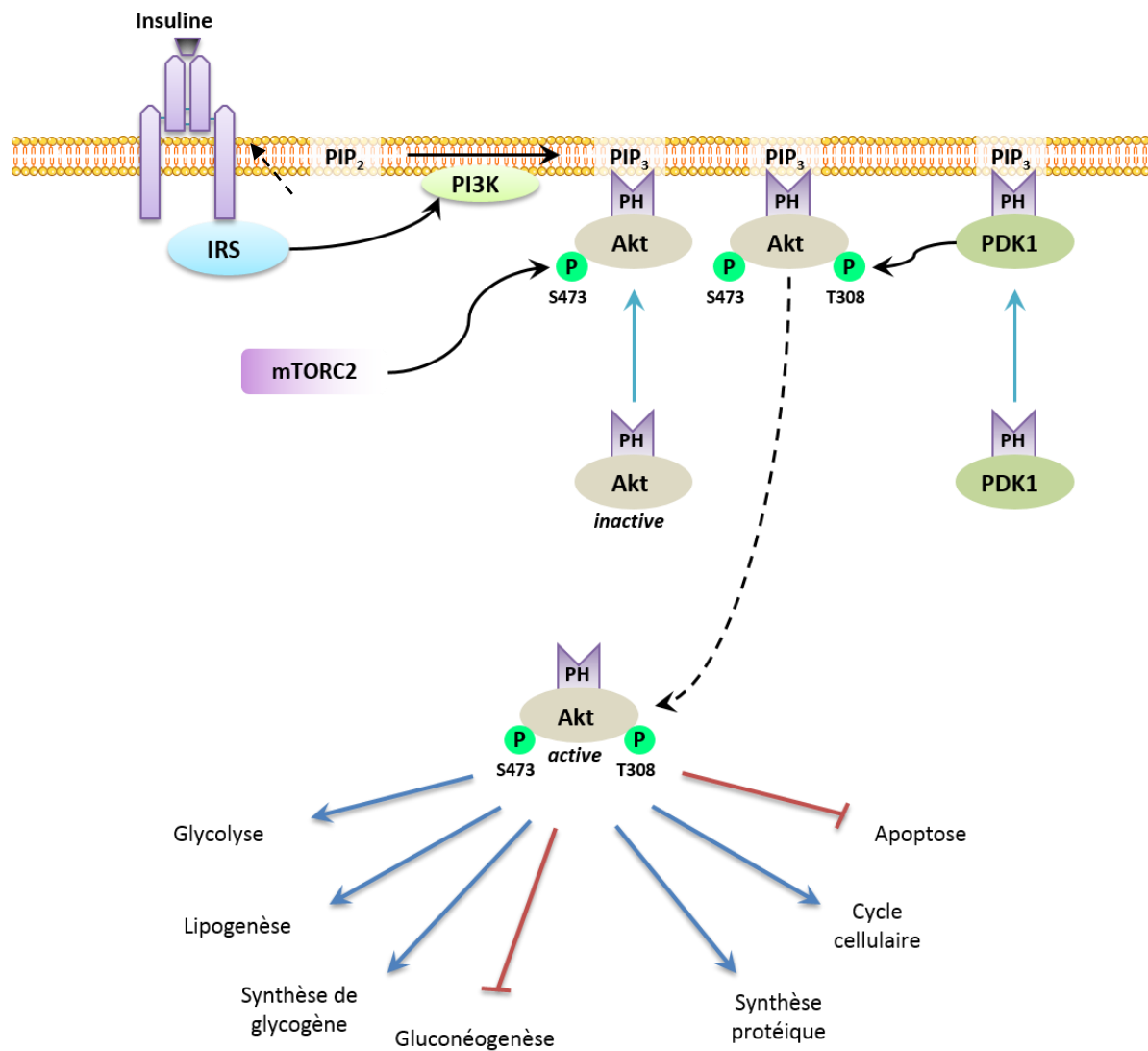
Figure 11 : Activation de la voie ERK1/2



L'insuline stimule les kinases **ERK1/2** par la voie Shc/Grb2/SOS/Ras/Raf/MEK. L'activation des kinases ERK1/2 permet de contrôler de multiples effets mitogéniques dont la prolifération et la différenciation cellulaire.

FT : Facteur de transcription ; ERK1/2 : Extracellular signal-Regulated Kinase ; Grb2 : Growth factor Receptor-Binding protein 2 ; IRS : Insulin Receptor Substrate ; MEK : MAP Kinase Kinase ; MNK : MAP kinase-interacting Kinase ; Raf : Rapidly Accelerated Fibrosarcoma ; Ras : Rat Sarcoma ; Shc : Src Homology/Collagen ; SOS : Son Of Sevenless

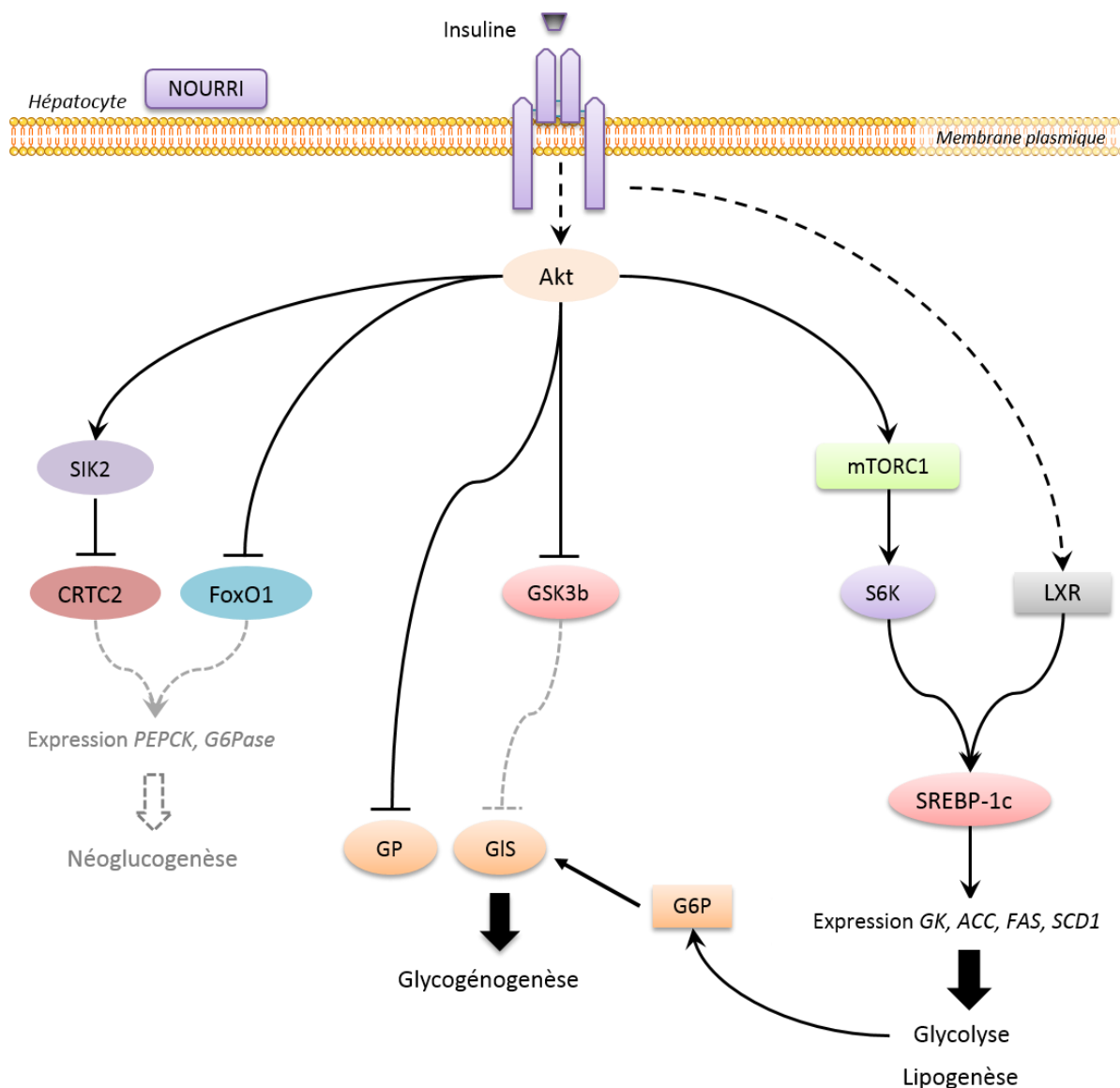
Figure 12 : Voie PI3K et rôle central d'Akt



La phosphorylation sur tyrosine des IRS en réponse à l'insuline entraîne l'activation de la **PI3K** qui transforme le PIP₂ en PIP₃. **PDK1** et **Akt** sont alors recrutées à la membrane plasmique *via* leur domaine PH. **Akt** est ensuite phosphorylée de façon successive par **mTORC2** et **PDK1**. Ainsi activée, Akt agit sur ses substrats et contrôle de nombreuses fonctions cellulaires.

IRS : Insulin Receptor Substrate ; PDK1 : Phosphoinositide Dependent Kinase 1 ; PH : Pleckstrin Homology ; PI3K : Phosphatidylinositol 3 Kinase ; PIP : Phosphatidylinositol Phosphate

Figure 13 : Effets métaboliques de la voie PI3K



À l'état nourri, l'insuline inhibe la néoglucogénèse en inhibant la transcription de **PEPCK** et **G6Pase** via **Akt** et **SIK2** et leurs actions sur les facteurs de transcription **CRTC2** et **FoxO1**. En parallèle, l'insuline stimule la glycogénogenèse en inhibant la **GP** et activant la **GIS**. L'insuline active également l'expression des gènes de la glycolyse et de la lipogenèse via le facteur de transcription **SREBP-1c**.

ACC : Acetyl-CoA Carboxylase ; CRTC2 : CREB Regulated Transcription Co-activator 2 ; FAS : Fatty Acid Synthase ; FoxO1 : Forkhead box O1 ; G6P : Glucose-6-Phosphate ; G6Pase : Glucose-6-Phosphatase ; GK : Glucokinase ; GP : Glycogen Phosphorylase ; GIS : Glycogen Synthase ; GSK3b : Glycogen Synthase Kinase 3b ; LXR : Liver X Receptor ; mTORC1 : mammalian Target Of Rapamycin Complex ; S6K : S6 Kinase ; SIK2 : Salt-Inducible Kinase 2 ; SREBP-1c : Sterol Regulatory element Binding Protein 1c

La protéine mTOR forme également un deuxième complexe nommé mTORC2, composé des protéines mTOR, Rictor (*Rapamycin-insensitive companion of mTOR*), SIN1 (*stress-activated protein kinase-interaction protein 1*) et mLST8. L'insuline active le complexe mTORC2, qui à son tour, active Akt en le phosphorylant sur la sérine 473 (**Figure 12**). L'invalidation de Rictor dans le foie de souris est associée à une diminution de la phosphorylation d'Akt sur sérine 473, une augmentation de la néoglucogenèse, et une altération de la glycolyse ainsi que de la lipogenèse (Hagiwara et al., 2012). Enfin une stimulation chronique par l'insuline entraîne une boucle de régulation négative impliquant, entre autre, le complexe mTORC1. En effet, mTORC1 induit la phosphorylation sur sérine d'IRS1 l'excluant de la membrane (Gual et al., 2005; Tzatsos and Kandrour, 2006). En parallèle, le complexe mTORC2 régule la localisation d'une ubiquitine ligase Fbw8, favorisant l'ubiquitination et la dégradation d'IRS1 phosphorylé (Haruta et al., 2000). Cette boucle de régulation permet de contrôler la croissance cellulaire (Destefano and Jacinto, 2013).

Nous allons voir dans la prochaine partie que l'insuline médie ses effets métaboliques par l'intermédiaire de facteurs de transcription qui se lient aux promoteurs des gènes du métabolisme glucido-lipidique et contrôlent leur expression. Dans cette partie, nous nous intéresserons à deux facteurs de transcription SREBP-1c et FoxO1.

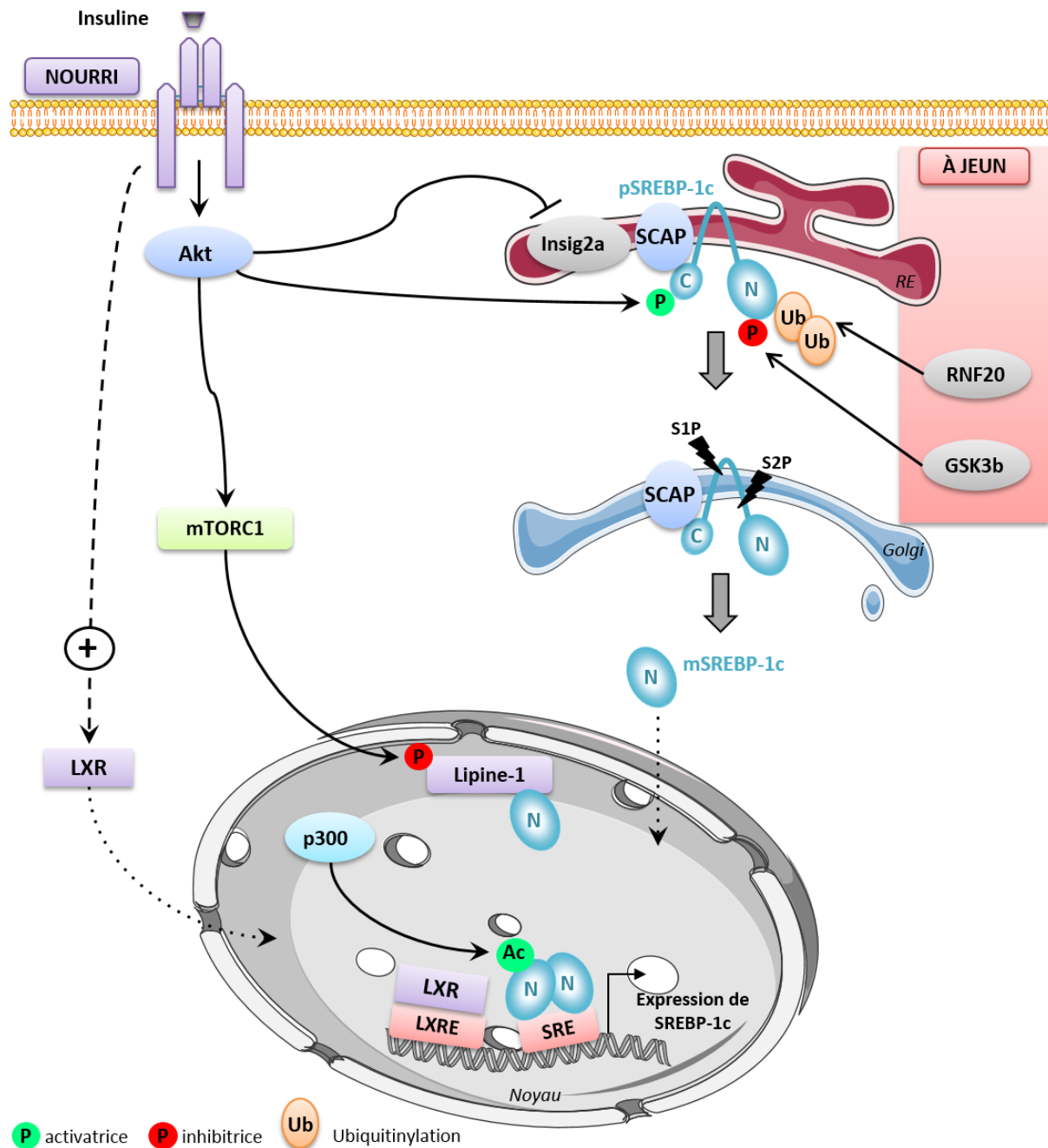
1.3. SREBP-1C ET FOXO1, DES FACTEURS DE TRANSCRIPTION RELAIS DES EFFETS DE L'INSULINE.

- *Le facteur de transcription SREBP-1c*

SREBP-1c (*sterol regulatory element binding protein*) est un facteur de transcription de la famille b-HLH-LZ (*basic-Helix-Loop-Helix-Leucine-Zipper*). Trois isoformes ont été identifiées chez les Mammifères : SREBP-1a et -1c, issus d'un épissage alternatif et SREBP-2 qui est issu d'un gène différent. Alors que SREBP-2 est exprimé de façon ubiquitaire, SREBP-1a est abondamment représenté dans les tissus en prolifération tels que l'intestin. Ces deux isoformes sont impliquées dans la régulation des gènes impliqués dans la synthèse de cholestérol (Shimano et al., 1997; Towle, 2005). Le facteur SREBP-1c est abondamment exprimé dans les tissus ayant un métabolisme glucido-lipidique actif comme le foie, le tissu adipeux et le muscle. Il joue un rôle clé dans la régulation des gènes du métabolisme des lipides en réponse à l'insuline (Eberlé et al., 2004; Ferré and Foulfelle, 2007; Shimomura et al., 1999).

L'expression de SREBP-1c est contrôlée de manière transcriptionnelle par de nombreux facteurs hormonaux ou nutritionnels mais l'insuline demeure le facteur le plus important. Différentes études *in vitro* et *in vivo* ont montré que l'insuline active la transcription de SREBP-1c *via* la voie PI3K/Akt (Azzout-Marniche et al., 2000; Fleischmann and Iynedjian, 2000; Leavens et al., 2009; Mora et al., 2005; Porstmann et al., 2005). Ce mécanisme fait intervenir le complexe mTORC1 qui, *via* la kinase S6K, régule l'expression de SREBP-1c (Li et al., 2010; Owen et al., 2012). L'insuline peut également solliciter une voie de signalisation indépendante de Akt *via* la protéine kinase C atypique, PKC λ (Matsumoto et al., 2002; Sajan et al., 2009). Par ailleurs, le récepteur nucléaire LXR (*Liver X receptor*) joue également un rôle dans l'activation de l'expression de SREBP-1c par l'insuline. En effet,

Figure 14 : Maturation et régulations post-traductionnelles de SREBP-1c



À l'état nourri, l'insuline contrôle positivement la maturation et l'activité de SREBP-1c par différents mécanismes : 1) la dégradation des ARNm *Insig2a* et la phosphorylation de SREBP1c. Cette phosphorylation augmente l'affinité du complexe SREBP1c/SCAP pour les vésicules qui transportent SREBP1c jusqu'au golgi. 2) *via* mTORC1 qui inhibe la lipine-1, responsable de la séquestration de SREBP1c dans la région périnucléaire.

A jeun, la **GSK3β** est active et phosphoryle la forme mature de SREBP1c induisant ainsi son ubiquitinylation. Enfin, SREBP1c interagit directement avec une ubiquitin ligase **RNF20** qui entraîne sa dégradation par le protéasome.

Akt/PKB : Protein Kinase B ; GSK3b : Glycogen Synthase Kinase 3b ; Insig2a : Insulin induced gene 2a ; LXR : Liver X Receptor ; LXRE : LXR Response Element ; mTORC1 : mammalian Target Of Rapamycin Complex 1 ; SCAP : SREBP Cleavage-Activating Protein ; SIK1/2 : Salt-Inducible Kinase 1/2 ; SRE : Sterol Response Element ; SREBP-1c : Sterol Regulatory Element Binding Protein

l'insuline stimule LXR en activant la synthèse d'un ligand de ce récepteur (Cagen et al., 2005; Chen et al., 2004). Ainsi, des souris invalidées pour LXR α présentent une diminution de l'expression de SREBP-1c et de ses gènes cibles tels que FAS, ACC et SCD1 (Peet et al., 1998; Repa et al., 2000). Des souris traitées avec un agoniste de LXR présentent une augmentation des messagers et des protéines nucléaires SREBP-1c induisant une augmentation de la lipogenèse (Repa et al., 2000; Schultz et al., 2000). Inversement, dans des hépatocytes en culture primaire, le glucagon et les nutriments tels que les AG poly-insaturés inhibent la transcription de SREBP-1c (Foretz et al., 1999a; Xu et al., 1999, 2001). Ils agissent en déstabilisant les messagers SREBP-1c, en augmentant la dégradation de la protéine et en inhibant son clivage en réponse à l'insuline (Jump, 2011). De plus, un élément de réponse au récepteur nucléaire PPAR α a été trouvé dans le promoteur du gène humain codant SREBP-1c. Ainsi, PPAR α , serait capable d'induire la transcription de SREBP-1c en réponse aux AG (Fernández-Alvarez et al., 2010).

La maturation du facteur SREBP-1c est une étape importante dans le processus d'activation de la forme active du facteur de transcription. En effet, la protéine SREBP-1c est synthétisée sous forme d'un précurseur inactif enchâssé dans la membrane du RE. Ce précurseur est composé d'un domaine N-terminal correspondant au facteur de transcription et d'un domaine C-terminal régulateur. Plusieurs clivages protéolytiques sont nécessaires afin de libérer le facteur SREBP-1c du RE. Ce processus de maturation de SREBP-1c fait appel à l'insuline qui agit par différents mécanismes sur la maturation de SREBP-1c comme décrits dans la **figure 14**.

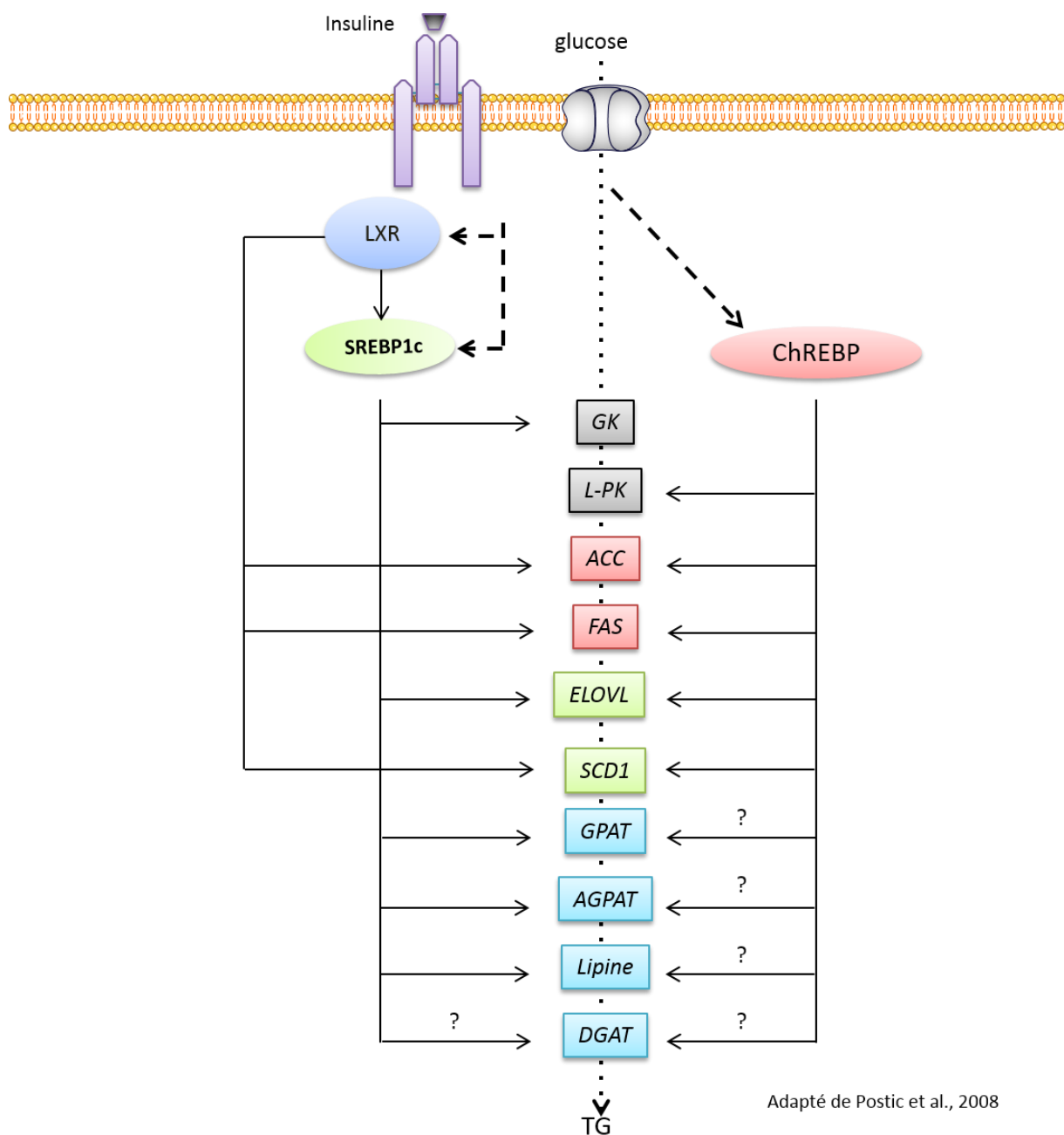
La surexpression de la forme mature de SREBP-1c dans le foie conduit à une augmentation de 3 fois de la synthèse des TG, suite à l'induction directe des gènes de la voie de la lipogenèse *de novo* (Shimano et al., 1997). L'invalidation du gène de SREBP-1c chez la souris réduit de manière importante l'induction de l'expression des gènes de la lipogenèse (FAS, ACC, SCD1) en réponse à un régime hyperglucidique (Liang et al., 2002).

L'ensemble de ces données montre que le facteur SREBP-1c joue un rôle déterminant dans la régulation des gènes du métabolisme glucido-lipidique. Différentes approches *in vitro* ont permis d'identifier des séquences consensus SRE (*sterol responsive element*) dans les promoteurs de nombreux gènes cibles du métabolisme glucido-lipidique. Ceci concerne notamment l'expression des gènes de la glycolyse (la GK), de la lipogenèse (FAS et ACC) et de la désaturation/élongation (SCD1, FADS, Elovl, et de la lipine1) (**Figure 15**) (Foretz et al., 1999b; Matsuzaka et al., 2002; Wang, 2005) (Kim et al., 2004).

- *Le facteur de transcription FoxO1.*

FoxO1 (*forkhead O box 1*) est un membre de la famille des facteurs de transcription forkhead. Cette famille est composée de 4 membres : FoxO1, FoxO3, FoxO4 et FoxO6. FoxO1 est l'isoforme prédominante régulant la production hépatique de glucose (Quinn and Yeagley, 2005). FoxO1 exerce son activité en interagissant avec d'autres co-activateurs transcriptionnels tels que CREB-binding protein (CBP), C/EBP α et PGC1 α . Des souris transgéniques exprimant un dominant négatif de FoxO1 dans le foie présentent une diminution des messagers de la G6Pase et de la PEPCK (Altomonte et al., 2003). A l'inverse, les souris surexprimant une forme constitutivement active de FoxO1 présentent

Figure 15 : Régulation transcriptionnelle des gènes du métabolisme glucido-lipidique par l'insuline et le glucose



Les facteurs de transcriptions ChREBP et LXR/SREBP1c, qui médient respectivement les effets du glucose et de l'insuline, agissent seuls ou en synergie sur la transcription des gènes de la glycolyse, de la lipogenèse et de l'estérification.

GK : Glucokinase, L-PK : Liver Pyruvate Kinase; ACC : Acétyl-CoA Carboxylase ; FAS : Fatty Acid Synthase; ELOVL Elongase; SCD1 Stéaroly-CoA Désaturase 1; GPAT : Glycerol-3P Transferase ; AGPAT Acylglycérolphosphate Acyltransférase; DGAT : Diacylglycérol Acyltransférases; TG : Triglycérides; ChREBP : Carbohydrate Response Element Binding Protein; SREBP1c : Sterol Regulatory Element Binding Protein; LXR : Liver X Receptor

une augmentation de l'expression de la PEPCK et de la néoglucogenèse (Zhang et al., 2006). L'inactivation de FoxO1 dans le foie de souris délétées pour le récepteur à l'insuline permet de rétablir une glycémie normale. Ceci met clairement en évidence que l'insuline régule la néoglucogenèse hépatique *via* l'activité de FoxO1 (Matsumoto et al., 2007). Les protéines FoxO1 sont sujettes à des modifications post-traductionnelles par acétylation, phosphorylation ou glycosylation. En réponse à de fortes concentrations d'insuline, l'acétylation de FoxO1 sur différents résidus lysine par CBP/p300 inhibe sa capacité à se lier au promoteur de ses gènes cibles et devient plus sensible à la phosphorylation par Akt sur la sérine 253 (Matsuzaki et al., 2005; Perrot and Rechler, 2005). La phosphorylation de FoxO1 sur les sérine 253, sérine 316 et thréonine 24 entraîne sa liaison à la protéine 14-3-3 et sa séquestration cytoplasmique (Daitoku et al., 2011; Hannenhalli and Kaestner, 2009). A l'inverse, à jeun, lorsque les concentrations en insuline sont faibles, la phosphorylation de FoxO1 par Akt est diminuée et FoxO1 est désacétylé par SIRT1 (Brunet et al., 2004; Frescas et al., 2005). Ces modifications conduisent à la rétention nucléaire de FoxO1 et à l'augmentation de son activité transcriptionnelle sur les promoteurs des gènes codant la PEPCK et la G6Pase. Enfin, la glycosylation de FoxO1 est un autre mécanisme moléculaire favorisant l'expression de ces gènes cibles (Housley et al., 2008).

2. ChREBP, RELAI DES EFFETS DU GLUCOSE

Plus qu'un nutriment, le glucose *via* son métabolite le glucose 6-phosphate, est dorénavant aussi décrit comme étant capable de réguler l'expression de certains gènes *via* l'activation du facteur de transcription ChREBP (*Carbohydrate-Responsive element-binding protein*).

ChREBP fait partie de la famille des facteurs de transcription de type b-HLH-LZ (Cairo et al., 2001; Yamashita et al., 2001; Iizuka et al., 2004). Il est principalement exprimé dans les tissus sensibles à l'insuline comme le foie, le tissu adipeux brun et blanc, le muscle squelettique et le cerveau (Iizuka et al., 2004). Il forme un hétéro-tétramère avec son partenaire « Max-like protein X » (Mlx) (Ishii et al., 2004; Stoeckman et al., 2004) et se fixe à l'élément de réponse aux carbohydrates (ChoRE) en réponse au glucose (Ma et al., 2006; Shih et al., 1995). Ce complexe ChREBP/Mlx est capable de réguler positivement l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme du glucose et des lipides tels que la LPK, Glut2 impliqués dans la glycolyse, la FAS, l'ACC et l'Adiponutrine ou PNPLA3 (*patatin-like phospholipase containing 3*) impliqués dans la lipogenèse et de réguler négativement l'expression de la PEPCK (néoglucogenèse) (Dentin et al., 2005, 2006; Dubuquoy et al., 2011; Iizuka et al., 2004; Jeong et al., 2011) (**Figure 15**). Il est également capable d'activer la transcription du gène codant l'insuline dans les cellules β pancréatiques et à l'inverse, de réprimer la transcription du gène codant le récepteur du glucagon (Iizuka et al., 2012; da Silva Xavier et al., 2010).

L'inactivation totale de ChREBP chez la souris conduit à une diminution des gènes de la glycolyse et de la lipogenèse (Iizuka et al., 2004). L'inactivation ciblée de ChREBP dans le foie stéatosique de souris ob/ob, améliore la stéatose hépatique et est associée à une meilleure sensibilité à l'insuline (Dentin et al., 2006). Enfin la surexpression de ChREBP dans des hépatocytes

invalidés pour le facteur LXR démontrent que le facteur ChREBP est suffisant pour induire les gènes de la lipogenèse en absence de LXR et de son gène cible SREBP-1c (Denechaud et al., 2008). Récemment, il a été montré que la surexpression d'une forme constitutivement active de ChREBP induit l'expression des gènes de la lipogenèse (ACC, FAS) et de la désaturation (SCD1) conduisant à une stéatose hépatique (Benhamed et al., 2012).

Il existe deux isoformes de ChREBP, ChREBP- α et ChREBP- β localisées dans le cytosol et le noyau, respectivement (Herman et al., 2012). ChREBP- β est une isoforme courte de ChREBP- α (687 contre 864 acides aminés respectivement) car elle est issue d'un promoteur alternatif situé dans l'exon 1b du gène codant ChREBP (Herman et al., 2012). Bien que moins abondamment exprimé par rapport à ChREBP- α , ChREBP- β possède une activité supérieure à la forme α , de façon indépendante des concentrations en glucose (Herman et al., 2012). En effet, ChREBP- α serait, dans un premier temps, activé en réponse au glucose. Une fois actif, il se fixerait sur le ChoRE localisé dans l'exon 1b et induirait l'expression de ChREBP- β . Ce mécanisme permettrait une amplification du signal et une amplitude de réponse plus importante en réponse à des concentrations élevées en glucose (Herman et al., 2012).

L'expression de ChREBP est contrôlée par les conditions nutritionnelles. Au niveau **transcriptionnel**, son expression est diminuée dans le foie au cours du jeûne et induite après la réalimentation (Dentin et al., 2005, 2006). De plus, la présence d'éléments de réponse LXRE dans le promoteur du gène codant ChREBP montre que ChREBP serait également un gène cible de LXR (Cha and Repa, 2007). Toutefois, la présence de LXR ne semble pas indispensable dans la régulation de l'expression de ChREBP (Denechaud et al., 2008).

La régulation de ChREBP se fait aussi **post-traductionnellement** tant au niveau de sa translocation nucléaire que de son activité transactivatrice. Ainsi, à l'état nourri ou suite à une stimulation par le glucose, ChREBP α est déphosphorylé et transloqué dans le noyau. La déphosphorylation sur la sérine 196 est indispensable pour sa translocation au noyau (Denechaud et al., 2008). Deux mécanismes sont actuellement proposés : **i)** une action *via* le Xylulose-5-phosphate (un intermédiaire de la voie des pentoses phosphates). En réponse au glucagon, la PKA phosphoryle ChREBP sur la sérine 196 ce qui permet l'export du facteur vers le cytoplasme. Cet effet est réversible lorsque la protéine phosphatase PP2A, régulée par le Xylulose-5-phosphate, est surexprimée (Denechaud et al., 2008; Kabashima et al., 2003; Yamashita et al., 2001) ; **ii)** le deuxième mécanisme implique un autre intermédiaire du métabolisme du glucose, le G6P. La déphosphorylation de ChREBP est régulée par le G6P de manière indépendante de la PP2A (Dentin et al., 2012). La translocation nucléaire de ChREBP se fait ensuite grâce à son interaction avec les protéines d'import, importine- α et - β permettant l'interaction de ChREBP avec les pores nucléaires (Ge et al., 2011).

L'activité de ChREBP est contrôlée par des modifications post-traductionnelles. A jeun, ChREBP est inactivé par des phosphorylations par la PKA (Burke et al., 2009; Kawaguchi et al., 2001, 2002). Récemment il a été montré que ChREBP est acétylé par p300, un coactivateur de l'histone acétylase transférase. Cette modification augmente la capacité de liaison de ChREBP à ses éléments de réponse ChoRE et donc son activité transcriptionnelle (Bricambert et al., 2010). Enfin, dans des conditions de fortes concentrations de glucose, ChREBP interagit avec l'enzyme OGT (*O-linked- β -N-acetylglucosamine*) qui le O-GlcNAcyle par ajout d'un résidu UDP-N-acetylglucosamine, un

métabolite synthétisé à partir du glucose par la voie des hexosamines. Cette O-GlcNAcylation stabilise ChREBP et augmente sa concentration intracellulaire et sa capacité transcriptionnelle (Filhoulaud et al., 2013; Guinez et al., 2011).

3. LE GLUCAGON

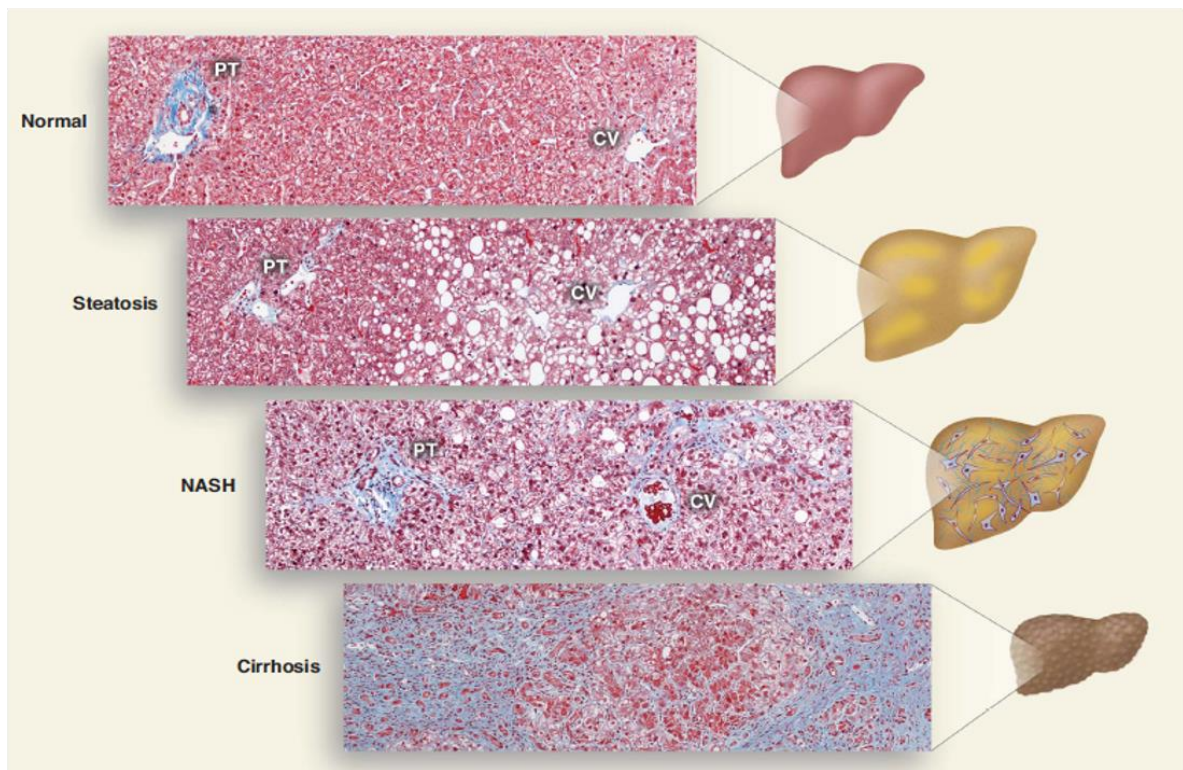
Très souvent, la régulation du métabolisme glucidique est présentée comme étant principalement relayée par l'insuline. Cependant, physiologiquement, c'est le rapport insuline/glucagon qui est important dans cette régulation. Si la sécrétion de l'insuline à l'état postprandial est nécessaire, l'absence de sécrétion du glucagon au même moment, tout comme sa sécrétion à jeun sont fondamentaux pour réguler la glycémie tout au long de la journée (Unger, 1985).

En effet, à jeun, les cellules α -pancréatiques sécrètent du glucagon, l'hormone hyperglycémisante qui stimule la glycogénolyse et la néoglucogenèse (CAHILL et al., 1957; KALANT, 1956). Des niveaux plasmatiques élevés de glucagon entraînent une augmentation de la production hépatique de glucose (Baron et al., 1987). Le glucagon relaye ses effets *via* l'activation de son récepteur GCGR (*glucagon receptor*). Ce dernier est un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé aux protéines G de type Gs α ou Gq. L'activation de la protéine Gs α stimule l'adénylate cyclase entraînant l'accumulation d'AMPc et l'activation de la PKA (Authier and Desbuquois, 2008; Mayo et al., 2003). Dans le foie, la PKA régule l'expression des enzymes principales de ces voies de la glycogénolyse et la néoglucogenèse, à savoir, la PEPCK, la glucose 6-phosphatase, la fructose 1,6-bisphosphatase, *via* les facteurs CREB, PGC1 α et HNF4 α (Herzig et al., 2001; Jiang and Zhang, 2003). De plus, en réponse au glucagon, PGC1 α inhibe la glycolyse et la synthèse de glycogène (Unger and Orci, 1977). L'activation de la protéine Gq induit la libération intracellulaire de Ca²⁺ suite à l'activation de la phospholipase C stimulant ainsi la glycogénolyse et la néoglucogenèse (Authier and Desbuquois, 2008; Mayo et al., 2003; Wakelam et al., 1986).

Les souris GCGR $-/-$ (invalidées pour le récepteur au glucagon) traitées à la Streptozotocine afin de détruire les cellules β -pancréatiques sécrétrices d'insuline, sont protégées de l'hyperglycémie (Conarello et al., 2007; Lee et al., 2011). Ces données montrent que l'hyperglycémie liée à un défaut d'insuline peut-être contrecarrée par la seule invalidation du signal glucagon.

L'homéostasie glucido-lipidique hépatique repose donc sur une régulation fine de différents facteurs de transcription tels que ChREBP et SREBP-1c, par les nutriments et les hormones (glucagon et insuline) (Figure 15). Nous allons maintenant étudier les causes et conséquences d'une dérégulation du métabolisme glucido-lipidique

Figure 16 : Etiologie de la NAFLD



Cohen et al., 2011

La NAFLD regroupe un ensemble de pathologies hépatiques. La stéatose hépatique peut évoluer vers une forme inflammatoire appelée stéatohépatite ou NASH. Ces hépatopathies peuvent ensuite évoluer en fibrose, en cirrhose et parfois en carcinome hépatocellulaire. Sur ces coupes de foie de patients colorées à l'hémalun-éosine, une accumulation lipidique (représentée par les gouttelettes vides) est observée dans la zone autour de la veine centro-lobulaire au stade de la stéatose. Puis, la détérioration progressive de la structure du foie est observée aux stades plus sévères de la maladie.

CV : Veine Centro-lobulaire ; NAFLD : Non-alcoholic Fatty Liver Disease ; NASH : Non-alcoholic SteatoHepatitis ; PT : Espace Porte

IV. DEREGULATION DU METABOLISME GLUCIDO-LIPIDIQUE

La régulation des voies métaboliques impliquées dans l'homéostasie énergétique est fondamentale. Cependant, la prévalence des pathologies mettant en jeu une dérégulation du métabolisme glucido-lipidique est de plus en plus importante.

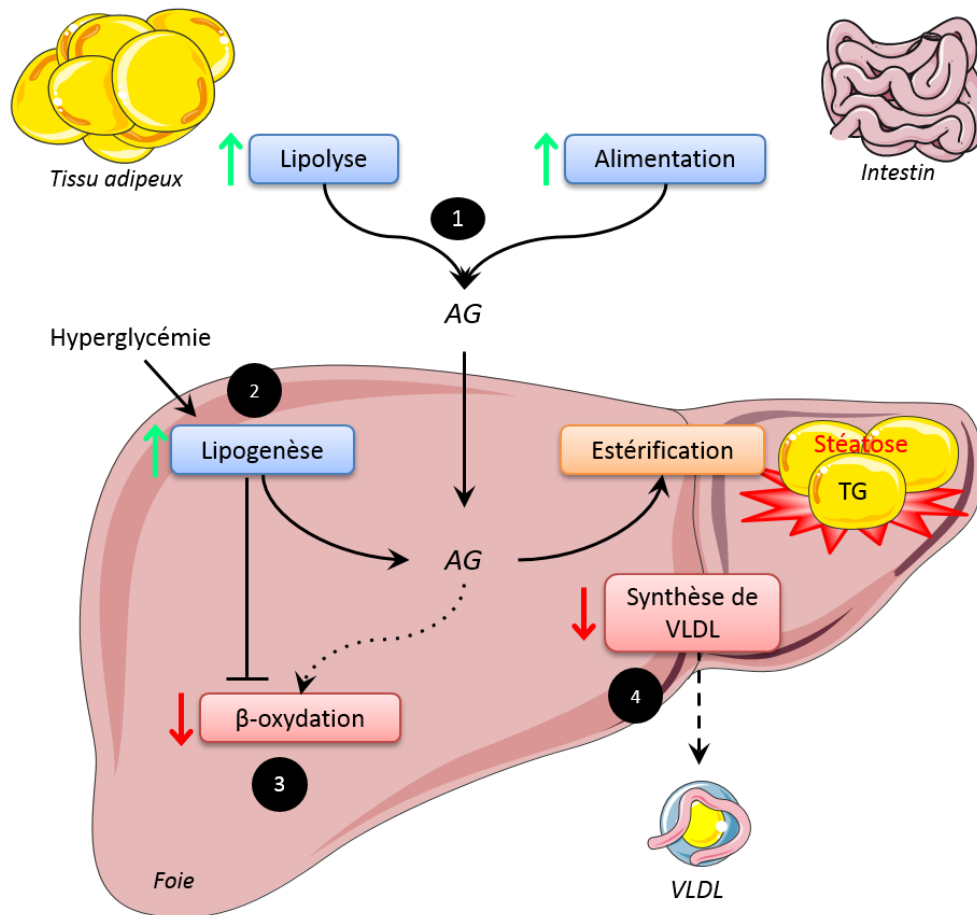
On appelle syndrome métabolique, la conjonction entre différents facteurs qui augmentent le risque de maladie cardiovasculaire et de diabète de type 2. Les deux facteurs de risque les plus importants pour le syndrome métabolique sont le surpoids et la résistance à l'insuline. L'insuline est nécessaire pour permettre le maintien d'une glycémie constante et en conséquence, la résistance à l'insuline est associée à une hyperglycémie et une hyperlipidémie. D'autres facteurs de risque incluent l'âge, une prédisposition génétique et le manque d'exercice. On parle de syndrome métabolique si au moins trois des signes suivants sont présents : une pression artérielle supérieure ou égale à 130/185 mmHg, une glycémie à jeun supérieure ou égale à 110 mg/dl, un tour de taille de 102 centimètres pour les hommes et 88 centimètres pour les femmes, un faible taux de HDL cholestérol de 40 mg/dl pour les hommes et 50 mg/dl pour les femmes et enfin une triglycéridémie supérieure ou égale à 150 mg/dl (valeurs issues du National Cholesterol Education Programm Adult Treatment Panel II). Lorsque le syndrome métabolique est diagnostiqué, une modification des habitudes alimentaires et de l'activité physique est préconisée. En parallèle, les chercheurs font l'hypothèse que les diverses manifestations de ce trouble répondent à un faisceau commun de mécanismes moléculaires et cellulaires. La compréhension de ces mécanismes est donc nécessaire pour mettre à jour, un traitement thérapeutique efficace. Dans cette partie, nous nous focaliserons sur une des manifestations hépatiques de ce syndrome métabolique, la stéatose, qui se caractérise par une accumulation de lipides dans le foie. Cette stéatose fait partie d'un large spectre de pathologies regroupées sous le nom de NAFLD pour « *Non-alcoholic fatty liver diseases* ».

1. LA STEATOSE HEPATIQUE NON ALCOOLIQUE

La NAFLD est couramment désignée comme la forme la plus courante de maladie hépatique chronique et est fortement associée à l'obésité, au diabète de type 2 et à la résistance à l'insuline (Lazo and Clark, 2008; Lewis and Mohanty, 2010). La NAFLD est aujourd'hui considérée comme la manifestation hépatique du syndrome métabolique. Elle se caractérise par un large spectre de lésions hépatiques allant de la simple et bénigne accumulation de TG dans les hépatocytes (stéatose hépatique), à la stéatose hépatique avec une inflammation communément appelée stéatohépatite non-alcoolique (NASH), à la cirrhose et dans des cas plus sévères le développement d'un hépatocarcinome (Neuschwander-Tetri and Caldwell, 2003) (**Figure 16**). La NAFLD affecte entre 10 et 25 % de la population générale alors que chez les personnes souffrant d'obésité la prévalence de la NAFLD atteint entre 58 et 75%. La NAFLD affecte environ 3 % des enfants et 25 à 60 % des enfants obèses (Tarantino et al., 2007).

Il est aujourd'hui admis que le développement de la NAFLD se poursuit selon l'hypothèse des « deux-hits » (Day and James, 1998). Le premier hit se caractérise par une accumulation de TG dans

Figure 17 : Développement de la stéatose hépatique non alcoolique



Différents mécanismes participent au développement de la stéatose hépatique : **1-** Augmentation des AG plasmatiques provenant de l'alimentation et de la lipolyse du tissu adipeux qui n'est plus inhibée par l'insuline. **2-** Augmentation de la synthèse *de novo* d'acides gras. **3-** Inhibition de la β -oxydation des acides gras par la malonyl-CoA. **4-** Diminution de la synthèse et de la sécrétion de VLDL.

les hépatocytes principalement associée à la résistance à l'insuline. La stéatose hépatique est due à une forte accumulation de lipides dans les hépatocytes, généralement bénigne. Le foie est considéré comme stéatosique lorsque les gouttelettes lipidiques représentent plus de 5% de la taille de l'hépatocyte. La distribution des lipides peut être macrovésiculaire, avec des hépatocytes distendus par une vacuole lipidique unique déplaçant le noyau en périphérie, ou microvésiculaire avec de nombreuses gouttelettes entourant un noyau centralement localisé dans la cellule (Day and James, 1998). Ceci entraîne des modifications cellulaires et moléculaires qui aboutissent à des dommages qui fragilisent le foie.

Le second hit implique différents facteurs tels que le stress oxydatif et l'inflammation (Anderson and Borlak, 2008). Cet état inflammatoire conduit à la stéatohépatite ou NASH. La NASH est ensuite déclarée lorsque l'inflammation et le « ballooning » hépatocellulaire s'ajoutent à la stéatose. Le « ballooning » hépatocellulaire correspond à un élargissement des hépatocytes (cytoplasme gonflé, gros noyau) qui est dû à une altération des filaments intermédiaires du cytosquelette (Tiniakos, 2010). La prévalence de la stéatose et de la stéatohépatite est de 15% et 3%, respectivement, chez les personnes non-obèses, de 65% et 20% chez les patients obèses ayant un IMC (indice de masse corporel) entre 30 et 40 kg/m², et atteint 85% et 40% pour les sujets obèses morbides (IMC>40kg/m²) (Fabbrini et al., 2009, 2010). Environ un tiers des patients ayant une stéatose hépatique développera une stéatohépatite (Bellentani et al., 2010).

Dans 10 à 29% des cas, la stéatohépatite progressera vers la fibrose et la cirrhose dans les 10 ans. La fibrose est caractérisée par une sur-activation des cellules stellaires qui entraîne le dépôt de fibres de matrice extracellulaire le long des sinusoides. À un stade avancé de la maladie, ceci engendre une cirrhose (Brunt and Tiniakos, 2010). Enfin, 4 à 27% des individus ayant une cirrhose dérivant d'une stéatohépatite développeront un carcinome hépatocellulaire (CHC) mais il est également possible de développer un CHC sans cirrhose à partir d'un foie stéatosique.

2. DEVELOPPEMENT DE LA STEATOSE HEPATIQUE

La stéatose hépatique apparaît lorsqu'il y a un déséquilibre entre le captage/la synthèse et la sécrétion/l'export des lipides. L'étude de marquage isotopique chez des individus présentant une stéatose a permis d'identifier et d'évaluer la participation relative des différentes voies métaboliques impliquées dans l'accumulation de TG dans le foie (Donnelly et al., 2005). Nous verrons dans cette partie que cette accumulation de TG est liée **i)** au captage d'acides gras issus de la lipolyse du tissu adipeux ou de l'alimentation, **ii)** à la biosynthèse d'AG, ou lipogenèse *de novo*, à partir du glucose en excès contenu dans la circulation, **iii)** à une diminution de l'utilisation des AG par la β -oxydation et **iv)** à la saturation du processus de sécrétion des TG sous forme de VLDL (**Figure 17**).

2.1. CAPTAGE DES ACIDES GRAS ISSUS DE LA LIPOLYSE DU TISSU ADIPEUX ET DE L'ALIMENTATION

Lorsque le tissu adipeux devient résistant à l'action de l'insuline, cette dernière ne parvient plus à exercer son action anti-lipolytique (de Almeida et al., 2002). La lipolyse est alors sur-activée

dans les adipocytes entraînant une augmentation de la concentration plasmatique en AGL (Delarue and Magnan, 2007). Les TG accumulés dans un foie stéatosique proviennent à environ 60% des AGL sanguins (Donnelly et al., 2005).

Les AG peuvent également provenir de l'alimentation. Ils représentent environ 15% des AG dans le foie stéatosique (Donnelly et al., 2005). En effet, l'alimentation hypercalorique est la première cause de NAFLD chez l'Homme.

De plus, l'expression des transporteurs principaux des AGL dans le foie, les FATPs (*fatty acid transporter protein*), la « *fatty acid translocase* » (FAT/CD36) et des transporteurs intracellulaires « *fatty acid binding protein* » (FABPs) est fortement augmentée dans le foie stéatosique de patients NAFLD et leur expression corrèle avec le niveau de stéatose (Greco et al., 2008; Mitsuyoshi et al., 2009). Plusieurs travaux montrent l'importance de ces transporteurs dans le processus de stéatose hépatique. Ainsi les souris invalidées pour la FATP5 résistent à l'accumulation hépatique en TG induite par un régime diabétogène (*diet-induced obesity*) (Doege et al., 2006).

2.2. LA LIPOGENESE DE NOVO

La lipogenèse est une voie importante contribuant à l'accumulation des TG dans le foie (Lambert et al., 2013; Postic and Girard, 2008). Il a notamment été montré que la contribution de cette voie de synthèse de TG est comprise entre 2 et 5% chez des sujets sains soumis à un régime classique (*western-diet*) mais peut atteindre 25 à 35 % chez des sujets NAFLD (Donnelly et al., 2005).

Dans des conditions d'hyperglycémie, la voie de la lipogenèse est fortement induite et favorise l'accumulation de lipides dans le foie au détriment de la β -oxydation. En effet, l'expression des enzymes de la lipogenèse (FAS, ACC) est induite dans les foies stéatosiques de patients NAFLD (Kohjima et al., 2007).

L'expression de ces enzymes de la lipogenèse est sous le contrôle des facteurs de transcription ChREBP, SREBP-1c et LXR. Ainsi, l'expression de ChREBP et de SREBP-1c est corrélée à une augmentation de la lipogenèse chez des sujets NAFLD (Postic and Girard, 2008). De plus, l'analyse de ces facteurs de transcription dans une cohorte de patients atteints de NAFLD révèle une augmentation de l'expression de LXR et de SREBP-1c, mais une diminution étonnante de l'expression de ChREBP (Higuchi et al., 2008). Enfin, dans une cohorte de patients atteint de NASH, l'expression hépatique de ChREBP est positivement corrélée au degré de stéatose, mais est inversement proportionnelle à la résistance à l'insuline (Benhamed et al., 2012).

Les facteurs ChREBP et SREBP-1c sont fortement exprimés dans le foie de souris ob/ob, obèses et résistantes à l'insuline, et leur inhibition permet de réduire la stéatose hépatique (Dentin et al., 2006; Shimomura et al., 1999). L'inactivation de SREBP-1c chez des souris ob/ob diminue le contenu en TG hépatiques (Yahagi et al., 2002). L'inhibition de l'expression du facteur ChREBP améliore également la stéatose hépatique en entraînant une diminution de l'expression des gènes de la glycolyse et de la lipogenèse et une baisse de 50% des TG hépatiques et circulants chez les souris ob/ob (Dentin et al., 2006; Iizuka et al., 2004).

2.3. LA β -OXYDATION DES AG

La stéatose hépatique non alcoolique est fortement associée à un défaut de β -oxydation mitochondriale des AG. En effet, la lipogenèse étant augmentée, le malonyl-CoA produit inhibe la CPT1 et donc la β -oxydation mitochondriale (Clouet et al., 1985; Fukuda et al., 1982). L'expression d'une CPT1 constitutivement active dans le foie de souris obèses et résistantes à l'insuline améliore la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline de ces souris sans diminuer la stéatose hépatique (Monsénégro et al., 2012). En revanche, des études chez l'Homme montrent que l'oxydation hépatique mitochondriale des AG est augmentée dans des foies stéatosiques (Bugianesi et al., 2005; Sanyal, 2001). Ces données montrent que la question de l'implication de la β -oxydation des AG dans la mise en place de la stéatose hépatique demande à être analysée plus en détail.

2.4. LA SECRETION DES TG SOUS FORME DE VLDL

Au cours de la résistance à l'insuline, la sécrétion des VLDL est altérée entraînant une hypertriglycéridémie consécutive à une augmentation de la sécrétion des VLDL. Cependant, l'augmentation de la sécrétion ne parvient pas à compenser l'augmentation de la synthèse de TG, menant ainsi à une accumulation de TG dans le foie. Un phénotype similaire est observé chez des patients atteints de NAFLD qui présentent une hypertriglycéridémie en parallèle d'une stéatose hépatique (Choi and Ginsberg, 2011).

3. DEREGLATION DE LA SENSIBILITE A L'INSULINE

On parle de résistance à l'insuline lorsque l'insuline est incapable d'induire ses effets métaboliques, c'est-à-dire, induire le captage du glucose par le muscle, inhiber la lipolyse du tissu adipeux et la production hépatique de glucose. Au début du développement de la résistance à l'insuline, le pancréas augmente sa capacité de sécrétion d'insuline pour compenser cette diminution de l'action de l'hormone. Cette hyperinsulinémie permet de maintenir une glycémie relativement constante. Mais cette compensation ne perdure pas. En effet, la capacité à sécréter des quantités adéquates d'insuline dépend de la masse et de la fonctionnalité des cellules β . Or l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie constantes induisent une augmentation de l'apoptose des cellules β -pancréatiques et une diminution de leur capacité proliférative (Maedler et al., 2001). En conséquence, la résistance à l'insuline s'installe définitivement.

L'accumulation lipidique dans les hépatocytes est fortement corrélée à des dérégulations métaboliques conduisant à la résistance à l'insuline (Angulo, 2002). Cependant, il est difficile de déterminer si la résistance à l'insuline est la cause ou la conséquence de la stéatose hépatique (Farese et al., 2012). En effet, certaines études sont en faveur d'un rôle de l'accumulation lipidique dans la mise en place de la résistance à l'insuline, alors que d'autres montrent que les TG ne sont pas toxiques et protègent même le foie (Listenberger et al., 2003; Yamaguchi et al., 2007), suggérant que

c'est surtout la nature des espèces lipidiques accumulées au cours de la stéatose hépatique qui serait déterminante pour la survenue de l'insulinorésistance (Benhamed et al., 2012; Sun and Lazar, 2013).

Dans le foie, la résistance à l'insuline se traduit par une incapacité à inhiber la production hépatique de glucose à l'état nourri et paradoxalement, une lipogenèse qui demeure active contribuant à l'accumulation de TG dans les hépatocytes. Cet effet différentiel observé se définit sous le terme de « sélectivité de la résistance à l'insuline » (Li et al., 2010).

3.1. ALTERATION DE LA SIGNALISATION INSULINIQUE

Une des explications à cette sélectivité à la sensibilité à l'insuline sont les protéines IRS, IRS-1 et IRS-2, qui régulent de manière complémentaire le métabolisme glucido-lipidique (voir paragraphe « Régulation moléculaire de l'homéostasie énergétique hépatique, partie 1.2). Il a été proposé que l'hyperinsulinémie, décrite en cas de résistance à l'insuline, diminuerait l'expression d'IRS-2 alors que IRS-1 resterait actif. D'autant que chez les souris *ob/ob*, la voie IRS-2 est inhibée (Shimomura et al., 2000).

Une autre hypothèse pour expliquer la sélectivité de la résistance à l'insuline implique l'activation de SREBP-1c par le complexe mTORC1. En effet, mTORC1 est sensible à l'insuline mais aussi aux nutriments. Ainsi l'augmentation de la quantité en acides aminés consécutive à l'apport hypercalorique chez les patients obèses permettrait à mTORC1 d'être activé malgré l'absence de signal insulinaire. Ainsi, Il serait capable de stimuler l'expression et le clivage de SREBP-1c et donc la lipogenèse (Li et al., 2010).

3.2. LIPOTOXICITE

Une des caractéristiques de la NAFLD est l'accumulation ectopique de lipides considérés comme responsables de la résistance à l'insuline. Parmi ces lipides délétères, on note les acides gras saturés, les DAG ou les céramides. Nous allons détailler dans cette partie, les mécanismes expliquant le mode d'action délétère de ces espèces lipidiques sur la signalisation insulinaire ou lipotoxicité.

Ainsi un niveau élevé **d'acides gras libres** est décrit chez les souris ou individus obèses et induit l'activation des kinases de stress comme la JNK (*c-jun N-terminal kinase*) et l'IKK (*inhibitor of K kinase*), ou encore des formes de PKC (protéine kinase C) atypiques qui phosphorylent les résidus sérine des principaux acteurs de la voie insulinaire : IRS ou PKB, conduisant à une inhibition de la signalisation insulinaire (Schenk et al., 2008).

Le degré de saturation des acides gras est également associé à la lipotoxicité. Les espèces saturées, comme le palmitate, sont délétères et favorisent la résistance à l'insuline ainsi que l'apoptose dans de nombreux types cellulaires (Henique et al., 2010; Malhi et al., 2006; Matsuzaka et al., 2007; Mordier and Iynedjian, 2007). Les AG saturés activent la kinase JNK, en induisant une dysfonction mitochondriale entraînant une production d'espèces réactives de l'oxygène d'une part, ou un stress du RE d'autre part (Ozcan et al., 2004; Shi et al., 2006a; Stefan and Häring, 2011).

De plus, le palmitate active la voie NF-κB qui est impliquée dans l'inflammation et est fortement associée à la résistance à l'insuline (Kim et al., 2001; Sinha et al., 2004). A l'inverse, les AG mono-

insaturés n'entraînent pas d'altérations cellulaires (Benhamed et al., 2012; Listenberger et al., 2003). Ainsi le ratio entre les AG mono-insaturés et saturés (palmitoléate/palmitate), révélant l'activité d'élongases et de désaturases telles que la SCD1, est un facteur pris en compte afin de mieux comprendre la relation entre l'accumulation des acides gras dans le foie et l'insulino-résistance (Benhamed et al., 2012; Guillou et al., 2010).

Enfin, l'obésité et le syndrome métabolique sont caractérisés par une diminution des AG polyinsaturés (AGPI). Ces AG sont décrits comme bénéfiques vis-à-vis de la signalisation insulinique. Parmi ces AG, on note les AGPI $\omega 3$ et $\omega 6$, l'acide linoléique (ALA), éicosapentanoïque (EPA) et docosahexanoïque (DHA). Leur effet bénéfique repose en partie sur leurs propriétés anti-inflammatoires. Le traitement d'hépatocytes avec de l'EPA pendant une exposition au LPS diminue significativement la production de cytokines pro-inflammatoires (Hao et al., 2010). Les AGPI sont aussi capables de diminuer la lipogenèse *de novo* et activer la β -oxydation des AG. Ils diminuent l'activité de facteurs SREBP-1c et ChREBP en affectant notamment la translocation nucléaire du facteur de transcription SREBP-1c *via* l'activité de la kinase PKC et la stabilité de l'ARNm SREBP-1c (Dentin et al., 2005; Howell et al., 2009; Jump et al., 2008; Nakamura et al., 2004; Xu et al., 1999, 2001). Cet effet des AGPI constitue un rétrocontrôle négatif permettant de limiter une lipogenèse excessive. Enfin, les AGPI peuvent également activer PPAR α , un facteur de transcription régulant transcriptionnellement la β -oxydation (Escher and Wahli, 2000).

Les **DAG** sont associés à la résistance à l'insuline en activant des PKC atypiques. Ces dernières phosphorylent les protéines IRS sur des résidus sérine atténuant ainsi leur activité. Ainsi, des souris soumises à un régime riche en lipides présentent une résistance à l'insuline associée à une accumulation de DAG et une activation de la kinase PKC ϵ dans le foie (Samuel et al., 2004). Ainsi, réduire la quantité de DAG dans le foie protège contre la résistance à l'insuline induite par un régime riche en AG (Ahmadian et al., 2009; Samuel et al., 2010). Cependant, l'impact des DAG sur la résistance à l'insuline hépatique est controversé (Jornayvaz et al., 2011; Monetti et al., 2007). Plusieurs études montrent une dissociation entre l'accumulation de DAG dans le foie et le développement d'une résistance à l'insuline. Notamment, la surexpression de ChREBP dans le foie de souris induit une stéatose et une accumulation de DAG dans les hépatocytes sans effets délétères sur la signalisation de l'insuline (Benhamed et al., 2012). Cet effet peut s'expliquer par l'augmentation de l'expression de la SCD1, cible de ChREBP, qui permet d'augmenter le pool d'AG mono-insaturés, décrits comme étant bénéfiques vis-à-vis de la signalisation insulinique (Benhamed et al., 2012).

Les **céramides** sont également associées à la résistance à l'insuline induite par les lipides. En effet, une forte concentration de céramides plasmatiques est observée chez les patients obèses et diabétiques et est associée avec une résistance à l'insuline sévère (Haus et al., 2009). Les céramides sont des dérivés des sphingomyélines générés à partir du palmitate (Bikman and Summers, 2011). Ils ont été décrits comme altérant la signalisation insulinique par différents mécanismes : i) en activant les kinases JNK et PKC ; ii) en augmentant la déphosphorylation de Akt par la phosphatase PP2A et iii) en activant PKC- ζ qui phosphoryle Akt sur la thréonine 34 et diminue ainsi son interaction avec le PIP3 (Blouin et al., 2010; Powell et al., 2003; Schenk et al., 2008; Teruel et al., 2001; Westwick et al., 1995). L'inhibition de la synthèse des céramides dans des modèles animaux d'obésité améliore la résistance à l'insuline et protège contre le diabète (Holland et al., 2011).

Enfin, l'altération de la **composition lipidique membranaire** est également une source de résistance à l'insuline. Une augmentation du ratio d'AG saturés sur AG insaturés est observée chez les patients présentant un diabète de type 2. Ce ratio semble réduire la fluidité membranaire et donc la sensibilité à l'insuline (Bakan et al., 2006; Field et al., 1990). De plus, une augmentation du ratio phosphatidylcholine (PC) sur phosphatidyléthanolamine (PE) dans le RE entraîne un stress du RE et est associée à une résistance à l'insuline (Fu et al., 2011).

3.3. LE STRESS DU RETICULUM ENDOPLASMIQUE

Le RE est le siège de nombreuses fonctions cruciales au maintien de l'homéostasie cellulaire. Parmi ces fonctions, on peut citer le contrôle qualité des protéines. Les protéines non conformes sont dégradées par le protéasome. Toute modification physiologique ou physiopathologique qui conduit à une altération des fonctions du RE (modification de l'homéostasie calcique, accumulation de lipides ou de protéines mal formées, etc.) est ressentie par ce dernier comme un stress qui entraîne l'apparition d'une réponse cellulaire appelée UPR (*unfolding protein response*) et qui vise à en rétablir l'homéostasie (Flamment and Fournelle, 2013).

Il a été montré que des souris obèses présentent une augmentation du stress du RE dans le tissu adipeux et le foie. Ceci entraîne l'activation des kinases JNK et IKK et la phosphorylation inhibitrice d'IRS1 sur la sérine 307 que nous détaillerons plus en avant (Ozcan et al., 2009, 2004).

Le stress du RE pourrait contribuer au développement de la résistance à l'insuline en augmentant la synthèse d'espèces lipidiques délétères pour la voie de la signalisation insulinaire. Ceci a été particulièrement étayé dans le foie où il a été montré que l'activation de l'UPR entraîne le développement d'une stéatose hépatique principalement par deux mécanismes. D'une part, le stress du RE active le facteur de transcription SREBP-1c qui est un des régulateurs majeurs de la lipogenèse hépatique (Ferré and Fournelle, 2010; Kammoun et al., 2009). D'autre part, le stress du RE diminue l'export des AG en diminuant la synthèse des VLDL *via* la dégradation de l'ApoB100 (Ota et al., 2008). Ainsi, en favorisant la synthèse et le stockage d'AG au niveau du foie, le stress du RE pourrait entraîner l'accumulation d'espèces lipidiques néfastes à la signalisation insulinaire. Chez des souris obèses avec une stéatose hépatique, l'inhibition du stress du RE, entraîne une diminution de la lipogenèse et de la stéatose ainsi qu'une amélioration très nette de la sensibilité à l'insuline (Kammoun et al., 2009).

3.4. GLUCOTOXICITE

Une hyperglycémie prolongée est capable d'altérer la sensibilité à l'insuline dans différents tissus périphériques dont le foie, le muscle, le tissu adipeux, tout comme la capacité des cellules β à sécréter de l'insuline (Hager et al., 1991; Kim et al., 2001; Leahy et al., 1986). La glucotoxicité s'exerce à travers deux voies : la glycation des protéines d'une part et la voie des hexosamines d'autre part.

La glycation est un mécanisme très sélectif, non enzymatique qui consiste en l'ajout de molécules de sucres sur des protéines. Elle altère la structure mais également la fonction biologique

des protéines concernées. D'ailleurs, le dosage de l'hémoglobine glyquée est un paramètre de dépistage du diabète.

L'hyperglycémie augmente l'activité de la voie de synthèse des hexosamines. Dans les conditions physiopathologiques, cette voie promeut la résistance à l'insuline dans le tissu adipeux, le muscle, le foie et le pancréas *via* des modifications post-traductionnelles d'O-Glc-NAcylation altérant l'activité de différentes protéines de la voie insulinaire. Ces protéines sont **i)** IRS-1 dont l'activité est diminuée **ii)** le récepteur à l'insuline, ce qui altère sa dimérisation et **iii)** les facteurs de transcription FoxO1 et ChREBP entraînant une augmentation de l'expression des gènes de la néoglucogenèse, de la glycolyse et la lipogenèse (Guinez et al., 2011; Housley et al., 2008; Marshall et al., 1991; McClain, 2002; McClain et al., 2002).

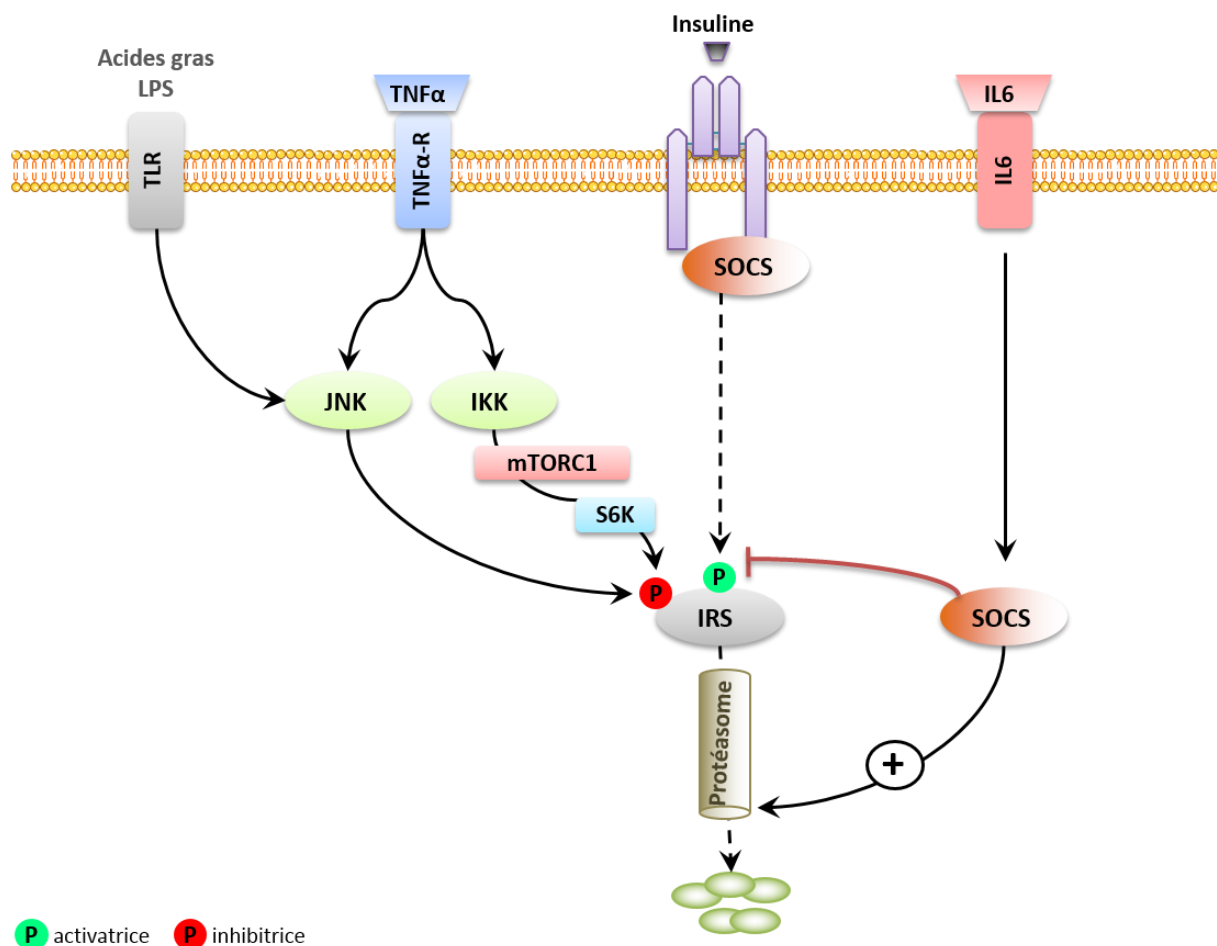
3.5. L'INFLAMMATION

L'obésité se caractérise par le développement d'une inflammation chronique de bas niveau qui est considérée comme une composante essentielle en faveur de l'installation de la résistance à l'insuline (Osborn and Olefsky, 2012). L'inflammation est la conséquence d'une infiltration de cellules immunitaires dans le tissu adipeux et le foie qui entraîne une réponse pro-inflammatoire (Sun et al., 2011).

Les macrophages résidant dans le foie ou cellules de Küpffer peuvent également agir sur la sensibilité à l'insuline. Ces dernières sont activées par des toxines sécrétées par l'intestin, par des antigènes ou des ligands qui atteignent le foie *via* la veine porte. Ces cellules de Küpffer ainsi activées provoquent une inflammation hépatique participant à la résistance à l'insuline (Baffy, 2009). Ainsi, la modification de la flore ou de la barrière intestinale par un régime riche en lipides entraîne la sécrétion d'endotoxines qui activent les cellules de Küpffer *via* l'activation du récepteur TLR4 (*Toll-like receptor* -4) participant ainsi à la résistance à l'insuline hépatique (Shi et al., 2006b). De manière intéressante, certaines espèces lipidiques activent également les cellules de Küpffer *via* les récepteurs TLR (Ehses et al., 2010; Wu et al., 2010). Après un régime riche en lipides, les cellules de Küpffer sont activées de manière transitoire avant même qu'une infiltration de macrophages ne soit observée dans le tissu adipeux. Ceci suggère, qu'en réponse à un régime riche en lipides, l'activation des macrophages a lieu précocement et transitoirement dans le foie, puis de manière importante dans le tissu adipeux (Biewenga et al., 1995; Lanthier et al., 2010, 2011; Wouters et al., 2008).

Le tissu adipeux sécrète près de 50 hormones et molécules de signalisation, appelées les adipokines, qui peuvent décrire un rôle pro- ou anti- inflammatoire contribuant ainsi à la résistance à l'insuline (Waki and Tontonoz, 2007). Ces médiateurs pro-inflammatoires sont des cytokines, comme le TNF α (*Tumor Necrosis Factor α*) et l'interleukine 6 (IL6). Elles modulent la sensibilité à l'insuline de manière directe en altérant l'activité d'effecteurs de la signalisation insulinaire (phosphorylation directe des protéines IRS) ou indirectement en stimulant des voies pro-inflammatoires telles que la voie JNK ou la voie I-kappa B kinase β (IKK β)/NF κ B comme décrit dans la **figure 18** (Tilg and Moschen, 2008).

Figure 18 : Inflammation et résistance à l'insuline



Le **TNFα** est une cytokine pro-inflammatoire sécrétée par les cellules myéloïdes. Il médie ses effets d'insulino-résistance directement en induisant la phosphorylation des IRS sur des résidus sérine.

L'**IL-6** est une cytokine pléiotrope qui joue un rôle central dans la régulation de l'inflammation. Dans le foie, l'IL-6 exerce un effet pro-inflammatoire en activant l'expression de la protéine SOCS3.

Les protéines **SOCS3** inhibent la signalisation insulínique en se liant au récepteur à l'insuline, empêchant ainsi l'interaction de ce dernier avec IRS-1 et -2. De plus, elles peuvent également interagir avec les protéines IRS-1 et -2 phosphorylées induisant ainsi leur ubiquitinylation et leur dégradation par le protéasome.

Enfin, **JNK** inhibe directement IRS-1 par phosphorylation sur sérine 307 alors qu'**IKK** phosphoryle IRS-1 en activant mTORC1 ce qui entraîne la phosphorylation d'IRS-1 par la kinase S6K.

TLR : Toll Like Receptor; TNFα ; Tumor Necrosis Factor α; JNK: c-Jun N-terminal kinase; IKK : I KappaB kinase ; IRS : Insulin Substrate ; SOCS3 : Suppressor of Cytokine Signaling ; SREBP1c : Sterol Regulatory Element Binding Protein ; LPS : Lipopolysaccharide ; S6K : S6Kinase ; mTORC1 : mammalian Target Of Rapamycin Complex 1

Le **TNF α** a été la première cytokine décrite comme impliquée dans l'initiation et la progression de la résistance à l'insuline (Hotamisligil and Spiegelman, 1994; Hotamisligil et al., 1993). Le TNF α est surexprimé dans le tissu adipeux d'animaux obèses. L'inactivation pour le TNF α ou son récepteur protège les souris obèses contre le développement de la résistance à l'insuline (Uysal et al., 1997). Chez l'Homme obèses et/ou diabétiques, les niveaux de TNF α dans le plasma ou le tissu adipeux sont élevés (Kern et al., 1995).

L'**IL-6** circulante est sécrétée, en partie, par le tissu adipeux (adipocytes et macrophages) mais également par le muscle squelettique et le foie (Weisberg et al., 2003; Wieckowska et al., 2008).

Différentes protéines vont relayer les effets des cytokines et des AGL au niveau du foie.

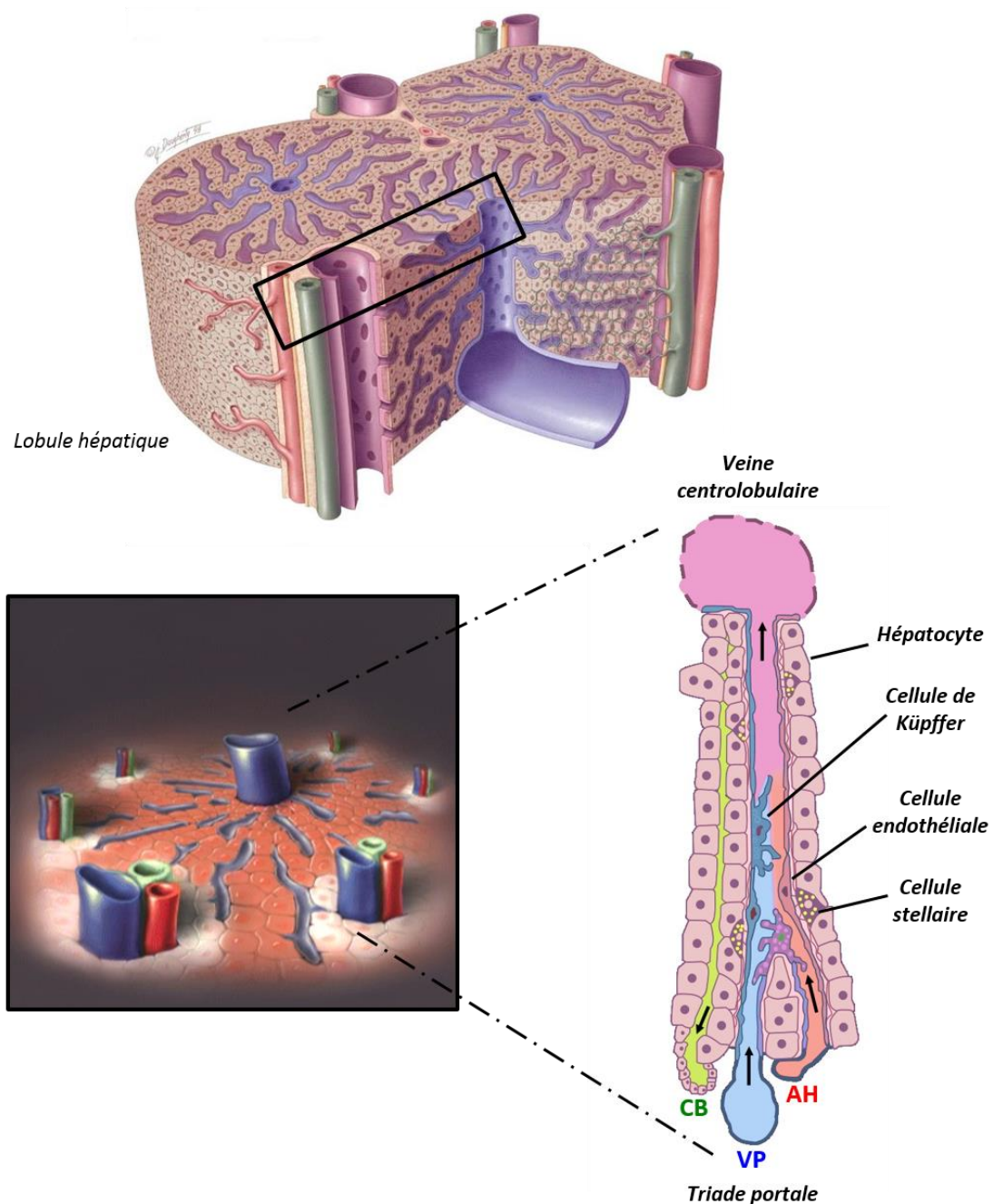
La famille des protéines **SOCS** (*Suppressor of cytokine signaling*) contient 7 membres, les protéines SOCS-1 à -7. Ces protéines possèdent un domaine « *SOCS-box* » contrôlant la dégradation des protéines avec lequel elles interagissent. Elles sont induites par les cytokines pro-inflammatoires (TANTI et al., 2013). Au cours de l'obésité, l'expression des protéines SOCS est augmentée dans le foie, les muscles ainsi que le tissu adipeux (Lebrun and Van Obberghen, 2008). Ainsi, la surexpression de SOCS-1 et -3 dans le foie de souris ou le tissu adipeux diminue l'expression et la phosphorylation sur tyrosine d'IRS-1 et -2 induite par l'insuline conduisant à une résistance à l'insuline (Shi et al., 2006b; Ueki et al., 2005).

L'activité de **JNK** et **IKK** est augmentée dans le foie de patients obèses. Ce sont des kinases impliquées dans la production de médiateurs pro-inflammatoires et dans la résistance à l'insuline (Donath and Shoelson, 2011; Solinas and Karin, 2010; Tanti and Jager, 2009). L'activation d'IKK β /NF- κ B dans les hépatocytes entraîne une inflammation ainsi qu'une résistance à l'insuline associée à une diminution de la capacité de l'insuline à inhiber la néoglucogenèse et la production de VLDL conduisant à une hypertriglycémie (Arkan et al., 2005; Cai et al., 2005; Diepen et al., 2011; Tamura et al., 2007; Wunderlich et al., 2008). Récemment, il a été montré que l'inactivation de JNK-1 spécifiquement dans les macrophages de souris entraîne une obésité mais protège de la résistance à l'insuline et de l'inflammation. Ainsi, l'expression de JNK par les macrophages est requise pour le développement de la résistance à l'insuline et de l'inflammation induite par l'obésité (Han et al., 2013).

Le foie est un organe central dans la régulation de l'homéostasie énergétique. De manière intéressante, à lui seul, il est capable de réaliser des fonctions diamétralement opposées : capter/stocker ou sécréter des nutriments en fonction des besoins ressentis par l'organisme. Une dérégulation de l'apport énergétique entraîne une résistance à l'insuline qui altère la capacité du foie à maintenir l'homéostasie glucido-lipidique. Même si la stéatose est bénigne, elle peut évoluer vers un état inflammatoire permettant la mise en place de pathologies plus graves.

La question se pose de savoir comment un seul et même organe peut exercer des fonctions si différentes de manière réactive et le moins énergivore possible.

Figure 19 : le lobule hépatique, les sinusoides et les différentes cellules du foie



Le **lobule hépatique** appelé aussi **acinus** est la plus petite unité fonctionnelle du foie. Il est composé de deux zones hépatiques : la zone **périportale** composée de la veine porte, l'artère hépatique et le canal biliaire et la zone **périveineuse** composée de la veine centrolobulaire. Le lobule est traversé par des sinusoides, délimités par les hépatocytes, reliant la zone périportale à la zone périveineuse.

CB : Canal biliaire ; VP : veine porte ; AH : artère hépatique.

PARTIE II – ORGANISATION STRUCTURALE ET FONCTIONNELLE DU FOIE : INTRODUCTION A LA ZONATION HEPATIQUE

Le foie possède une structure particulière puisqu'il est organisé en de multiples unités fonctionnelles regroupant des hépatocytes dont les fonctions métaboliques peuvent être différentes voire opposées en fonction de l'état physiologique de l'organisme. C'est ce qu'on appelle la zonation métabolique. Le concept de zonation a été proposé pour expliquer comment des hépatocytes pouvaient exercer des fonctions différentes voire opposées dans le foie. Dans cette partie, je détaillerai la notion de zonation ainsi que les déterminants ou éléments moléculaires, hormonaux ou structuraux qui la régulent.

I. STRUCTURE ET ORGANISATION DU FOIE

1. LE LOBULE HEPATIQUE OU ACINUS

L'unité fonctionnelle du foie est le lobule hépatique ou acinus. Il a une forme hexagonale et est organisé autour de la triade portale composée de trois vaisseaux : une artère hépatique, une veine porte et un canal biliaire et de la veine centrolobulaire. La veine porte achemine environ 70% du débit sanguin aux hépatocytes. Ce sang est riche en nutriments et toxines provenant de l'intestin (Malarkey et al., 2005). Les 30 % restant sont acheminés par l'artère hépatique qui apporte du sang riche en oxygène provenant du cœur (Malarkey et al., 2005). Quelle que soit la façon dont le foie est sectionné, il présente quasiment toujours la même apparence histologique c'est-à-dire de multiples lobules hépatiques avec la veine centrolobulaire au centre entourée par 4 à 6 espaces portes (Matsumoto and Kawakami, 1982) (**Figure 19**).

Les hépatocytes sont disposés de façon radiale au sein du lobule formant ainsi des rayons, ou travées de Remak, d'une à deux cellules d'épaisseur. Le sang traverse ces travées hépatocytaires *via* des capillaires sinusoides, et sort par la veine centrolobulaire qui converge vers les veines sus-hépatiques avant de rejoindre la veine cave inférieure. Les capillaires sinusoides n'ont pas de membrane basale. En effet, la paroi endothéliale est discontinue et formée de deux types cellulaires : les cellules endothéliales et les cellules de Küpffer. Les capillaires sinusoides assurent la circulation sanguine depuis les vaisseaux contenus dans les espaces portes jusqu'à la veine centrolobulaire ; on dit que la circulation sanguine du lobule hépatique est centripète. Les canalicules biliaires sont dépourvus de paroi propre. Les membranes plasmiques des hépatocytes voisins s'écartent en vis-à-vis pour former le petit canalicule biliaire fermé étroitement par des complexes de jonction. Le canalicule biliaire véhicule la bile de façon centrifuge, c'est-à-dire, en direction des espaces portes. A leur proximité, il se continue par le passage de Hering pour aboutir au canal biliaire. L'espace de Disse est le lieu privilégié des échanges entre les hépatocytes et le sang du capillaire (mélange des sangs de l'artère hépatique et de la veine porte). A son niveau, la membrane plasmique de

l'hépatocyte est pourvue de nombreuses villosités. L'espace de Disse contient des éléments conjonctifs : des fibres de réticuline et des cellules étoilées (appelées aussi cellules stellaires ou cellules de Ito).

Selon la position qu'ils occupent dans l'acinus, les hépatocytes peuvent être divisés en trois zones (**Figure 19**). Les hépatocytes disposés en périphérie de la triade portale constituent les cellules de la zone périportale tandis que les cellules disposées en périphérie de la veine centrolobulaire constituent les cellules de la zone périveineuse. Les cellules situées entre ces deux zones constituent par défaut les cellules de la zone intermédiaire.

Chaque lobule hépatique représente donc une unité microcirculatoire organisée autour de deux zones : la zone périveineuse (PV) et la zone périportale (PP).

2. LES DIFFERENTS TYPES CELLULAIRES

Plusieurs types cellulaires peuvent être trouvés dans le foie (Malarkey et al., 2005). Les hépatocytes sont les cellules les plus nombreuses, représentant 60% des cellules et 80% de la masse hépatique. On trouve également les cellules épithéliales biliaires ou cholangiocytes et des cellules non épithéliales telles que les cellules endothéliales, les cellules de Küpffer, les cellules étoilées (Malarkey et al., 2005).

2.1. L'HEPATOCYTE

Les hépatocytes sont des cellules polygonales de grande taille au noyau central, rond, volumineux et au cytoplasme granuleux. Ils sont parfois binucléés. Chaque hépatocyte est baigné par du sang sur deux de ses faces. Ils sont très riches en organites intracellulaires (l'appareil de Golgi, les réticulum endoplasmiques lisse et granulaire, les mitochondries) et contiennent d'abondants grains de glycogène. Cette richesse en organites cytoplasmiques témoigne d'une grande activité métabolique. Le volume occupé par les mitochondries de la plupart des hépatocytes correspond à environ 20 % de sa taille. Cependant, ce pourcentage est significativement inférieur dans les cellules de la zone PV (Loud, 1968). Les mitochondries des cellules de la zone PV apparaissent donc de taille plus petite, de formes plus allongées et beaucoup moins volumineuses que celles de la zone PP mais qui sont, en revanche, plus nombreuses (Loud, 1968).

2.2. LES CELLULES EPITHELIALES BILIAIRES OU CHOLANGIOCYTES

Elles constituent la ligne de conduite pour le flux biliaire jusqu'à la vésicule biliaire. Les cellules épithéliales biliaires sont des « effecteurs de communication » avec les cellules voisines en produisant des molécules impliquées dans la croissance cellulaire.

2.3. LES CELLULES ENDOTHELIALES SINUSOÏDALES (CES)

Ce sont les premières barrières entre le sang et l'hépatocyte. Elles filtrent les fluides et les particules qui circulent entre le sang et l'espace de Disse (Braet and Wisse, 2002; Smedsrød, 2004). Elles représentent 20% des cellules du foie. Les CES sont des cellules endothéliales particulières qui sont fenestrées. Elles ne possèdent pas de lame basale et peuvent transférer des molécules et particules par endocytose (Braet and Wisse, 2002).

2.4. LES CELLULES DE KÜPFFER

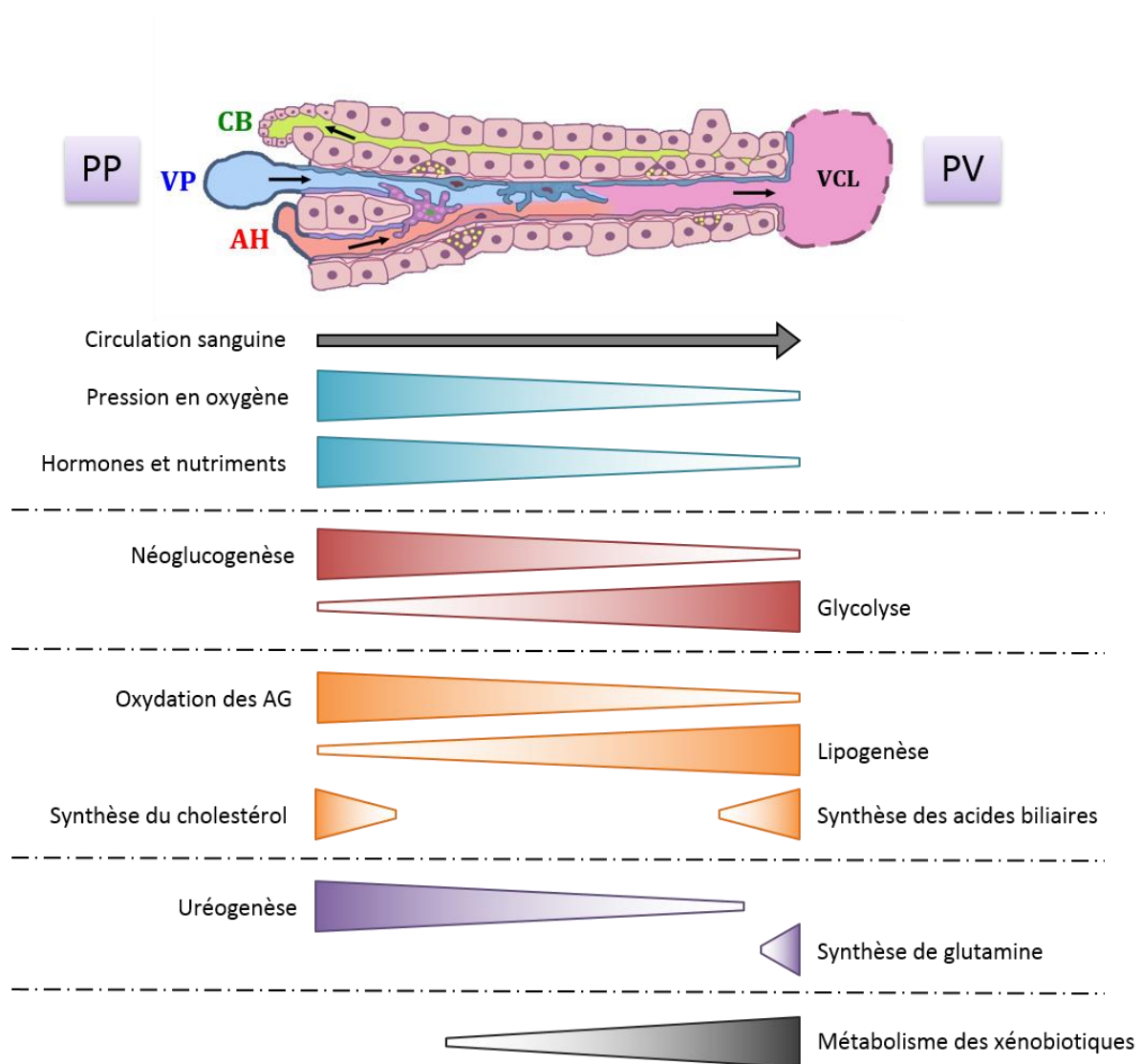
Situées dans les espaces de Disse, les cellules de Küpffer sont des macrophages résidents dans le foie et représentent 15% des cellules du foie (Bykov et al., 2004; Malarkey et al., 2005). Elles sont capables de proliférer et de phagocyter des particules étrangères provenant de l'intestin. Activées, elles produisent majoritairement des cytokines pro-inflammatoires. Le rôle des cellules de Küpffer varie selon leur localisation PV ou PP. En effet, des études immunohistochimiques ont montré que les cellules de Küpffer sont plus larges dans la zone PP et plus actives en terme de phagocytose (Bouwens et al., 1986; Bykov et al., 2004; Daemen et al., 1989; Itoh et al., 1992; Sleyster and Knook, 1982). Toutefois, les cellules de Küpffer dans la zone PV sécrètent plus de cytokines pro-inflammatoires en réponse au LPS suggérant qu'elles jouent un rôle actif dans la réponse inflammatoire (Bykov et al., 2004).

2.5. LES CELLULES ETOILEES

Egalement situées dans l'espace de Disse, les cellules étoilées sont capables d'accumuler des lipides à hauteur d'environ 20% de leur volume (Sasse et al., 1992). Elles représentent environ 5% des cellules du foie (Wake, 2004). Elles sont légèrement plus nombreuses dans la région PV (Gebhardt, 1992). L'inflammation hépatique active les cellules étoilées quiescentes ce qui entraîne leur différenciation en myofibroblastes. Ainsi, elles génèrent de la matrice extra-cellulaire à l'origine du développement de la fibrose (Czaja, 2014).

Les cellules du foie sont donc réparties le long de l'axe périveineux/périportal (PV/PP). Le long de cet axe, leur nombre et leur activité varie. C'est particulièrement le cas des hépatocytes dont l'activité métabolique varie le long de l'axe PV/PP. Cette spécialisation métabolique régionale des hépatocytes répond de façon dynamique aux différents états physiologiques de l'organisme et constitue un ensemble complexe de mécanismes conduisant au maintien plus efficace et adéquat de l'homéostasie de l'organisme.

Figure 20 : Zonation le long de l'axe porto-central



Adapté de Braeuning et al., 2006

Zonation des différentes voies métaboliques en fonction de la localisation des hépatocytes le long de l'axe porto-central.

AG : Acides Gras ; AH : Artère Hépatique ; CB : Canalicule Biliaire ; VCL : Veine Centrolobulaire ; VP : Veine Porte ; PV : Périveineux ; PP : Périportal

II. DES FONCTIONS METABOLIQUES ZONEES

Le foie joue un rôle important dans le métabolisme des principaux nutriments tel que les glucides, lipides et protéines. Il a longtemps été imaginé que tous les hépatocytes étaient impliqués dans ces fonctions de régulation mais il apparaît maintenant de façon de plus en plus évidente que la contribution relative des hépatocytes aux différentes fonctions du foie est la conséquence d'une grande hétérogénéité. A la fin des années 70, l'équipe de Jungermann a montré, par des immunolocalisations d'enzymes clés du métabolisme glucidique, que les hépatocytes sont spécialisés différemment selon leur localisation le long de l'axe PV/PP (Sasse, 1975; Sasse et al., 1979). En 1992, une étude a mis en évidence des contributions différentes des hépatocytes dans la synthèse de la bile (Gebhardt, 1992). Ceci a permis d'expliquer comment des fonctions opposées comme la biosynthèse et la dégradation d'un même nutriment (néoglucogenèse/glycolyse) peuvent cohabiter dans le foie (Katz and Jungermann, 1976). C'est le concept de zonation métabolique (**Figure 20**).

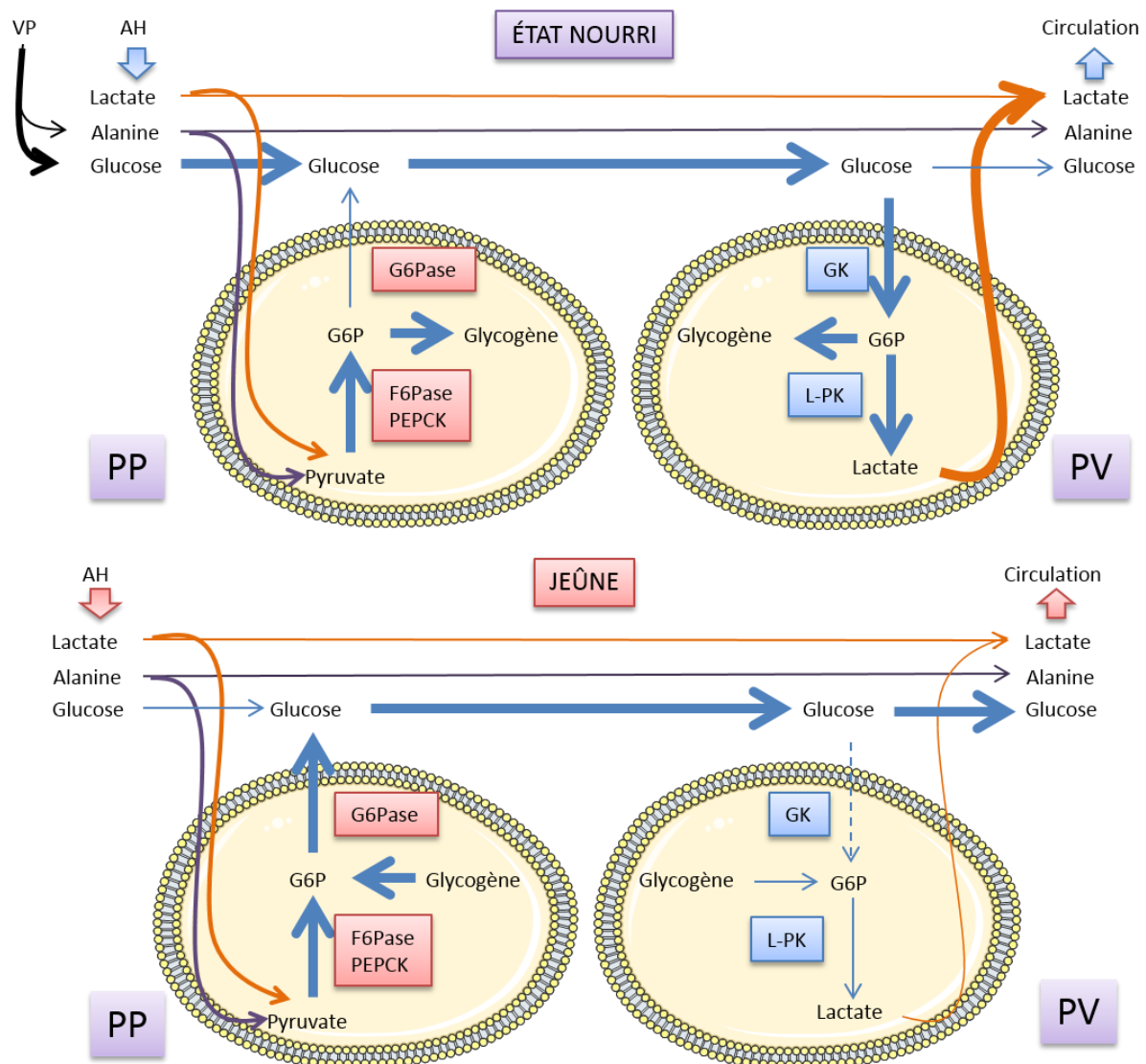
1. ZONATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE

Le foie participe activement au captage et au métabolisme du glucose, à son stockage sous forme de glycogène et à la libération du glucose produit à partir du glycogène (glycogénolyse). La zonation du métabolisme glucidique est un bon exemple de zonation métabolique puisque la glycolyse a lieu dans la zone PV alors que la néoglucogenèse a lieu dans la zone PP (Jungermann and Kietzmann, 1996).

1.1. METABOLISME DU GLYCOGENE

Des études menées chez le rat ont montré que durant la phase absorptive, le glucose est majoritairement capté par les hépatocytes PV pour y être transformé en glycogène (voie directe). Lorsque la quantité en glycogène est suffisamment importante, le glucose est dégradé sous forme de lactate *via* la glycolyse. Le lactate est alors transporté *via* la circulation sanguine et est capté par les cellules périportales où il est converti en G6P *via* la néoglucogenèse puis en glycogène par la glycogénogenèse (voie indirecte) (**Figure 21**). Pendant le jeûne, le glycogène est d'abord dégradé sous forme de glucose *via* la glycogénolyse dans les hépatocytes périportaux, puis le glucose est transformé en lactate *via* la glycolyse dans les cellules périveineuses. Le lactate est alors libéré dans la circulation et rejoint les cellules périportales où il est utilisé comme substrat de la néoglucogenèse afin de former du glucose qui sera libéré dans la circulation (Bartels et al., 1987, 1988). La dégradation et la synthèse de glycogène se produisent dans des régions hépatiques distinctes selon les conditions nutritionnelles comme décrit dans la **figure 21** (Sasse, 1975). Cependant, certaines études montrent également que le métabolisme du glucose et les voies de synthèse de glycogène sont équivalentes dans les zones PP et PV (Cline and Shulman, 1991, 1995).

Figure 21 : Modèle de zonation du métabolisme glucidique



Adapté de Jungermann and Kietzmann, 1996

À l'état nourri, le glucose est capté par les hépatocytes périveineux où il est, d'une part, stocké sous forme de glycogène, et d'autre part, transformé en lactate *via* la voie de la glycolyse. Le lactate est libéré dans la circulation puis est recapté par les hépatocytes périportaux où il sert de substrat pour la gluconéogenèse pour la synthèse de G6P. Le G6P produit est stocké sous forme de glycogène.

À l'état de jeûne, les hépatocytes périveineux hydrolysent le glycogène en glucose. Le glucose est transformé en lactate, sécrété puis utilisé par les hépatocytes périportaux qui captent également l'alanine. Le lactate et l'alanine servent alors de substrats pour la gluconéogenèse. Le glucose, provenant également de la glycogénolyse, est transporté vers le plasma.

AH : Artère Hépatique ; F6Pase : Fructose 1,6-bisphosphatase ; G6Pase : Glucose 6-Phosphatase ; GK : Glucokinase ; L-PK : Liver-Pyruvate Kinase ; PEPCK : Phosphoénolpyruvate Carboxykinase ; PP : Périportal ; PV : Périveineux ; VP : Veine Porte

La spécialisation des hépatocytes dans certaines voies métaboliques distinctes s'explique par le positionnement des hépatocytes au sein du lobule hépatique. La localisation et les conditions nutritionnelles influencent, comme nous le verrons par la suite, les niveaux d'expression de gènes de la plupart des enzymes clés régulant ces voies métaboliques.

1.2. LA NEOGLUCOGENESE

Les enzymes néoglucogéniques sont prédominantes dans la zone PP et nombre d'évidences dans la littérature démontrent que la néoglucogénèse se déroule davantage dans la zone PP (Anundi et al., 1987; Bracht et al., 1994; Burns et al., 1996, 1999; Jones and Titheradge, 1996; Matsumura et al., 1984; Quistorff, 1985; Quistorff et al., 1986; Rajas et al., 2007; Tosh et al., 1989) (**Figure 21**).

L'utilisation de la microdissection au laser a permis de déterminer les niveaux d'activité des enzymes glucose-6-phosphatase et PECK tout au long de l'acinus (Braeuning et al., 2006). Cette technique consiste à isoler, grâce à un laser, les hépatocytes PV ou PP. Le foie est fixé, congelé puis découpé en fines sections de quelques microns (8 à 20 μ M d'épaisseur) (Emmert-Buck et al., 1996; Kim et al., 2003; Marko-Varga et al., 2003; Wei et al., 2013). Le profil des activités de ces enzymes indique bien que leur activité décroît de façon linéaire de la zone PP vers la zone PV. Les activités d'autres enzymes telles que la lactate déshydrogénase et l'alanine aminotransférase qui catalysent la transformation des précurseurs néoglucogéniques, lactate et alanine en glucose, sont également corrélées avec leur profil d'expression, s'exerçant d'avantage dans la zone PP (Jungermann and Katz, 1989). Ainsi considérant la localisation des enzymes néoglucogéniques, il est admis que la néoglucogénèse s'effectue essentiellement dans la zone PP et est dépendante de la disponibilité des substrats, de leurs cofacteurs et d'autres modulateurs intracellulaires (Gumucio, 1989; Matsumura et al., 1984). En effet, la néoglucogénèse est un processus nécessitant l'énergie du métabolisme oxydatif et est donc accomplie dans la zone PP riche en oxygène.

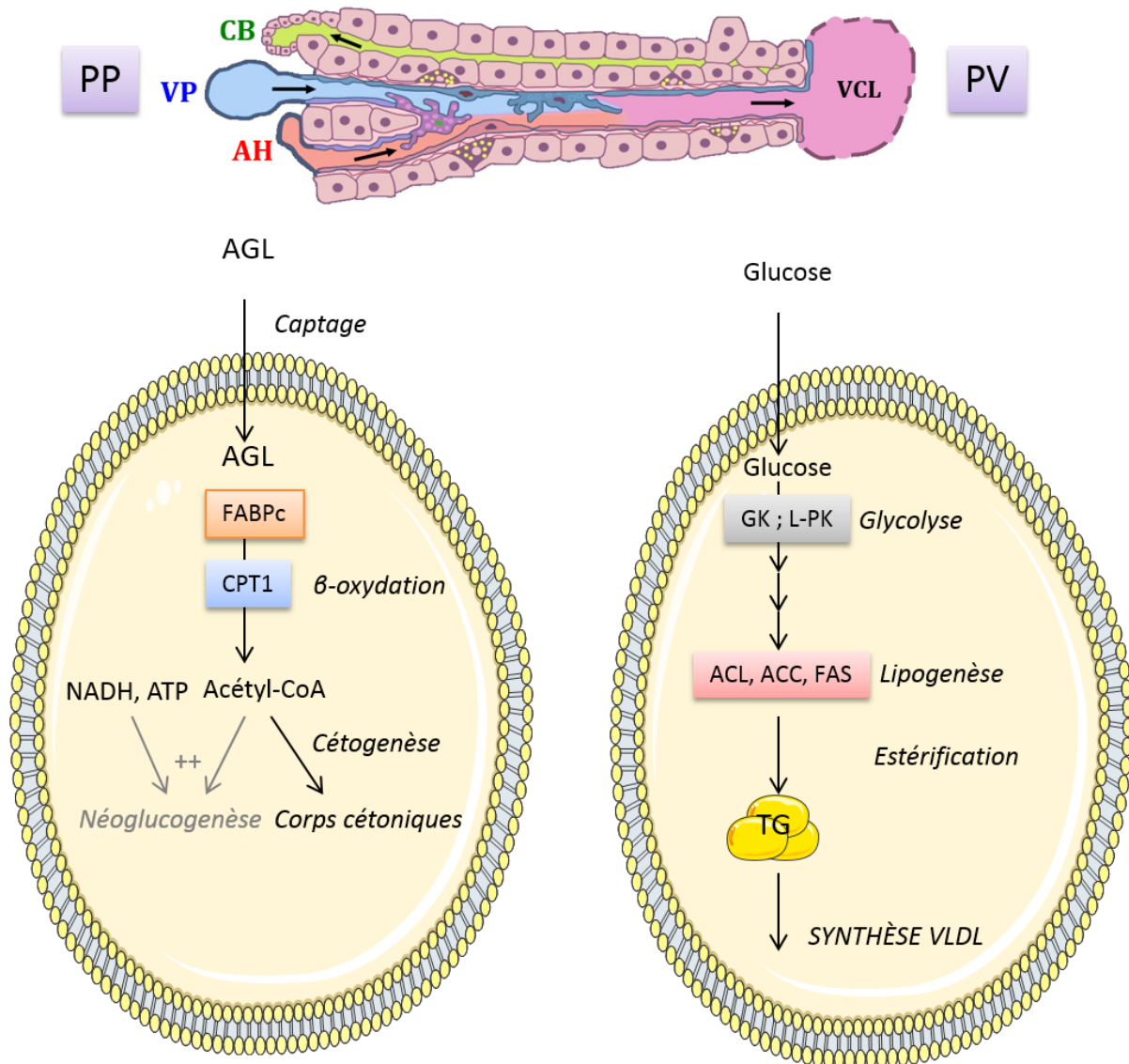
1.3. LA GLYCOLYSE

A l'inverse de la néoglucogénèse, la glycolyse est un processus libérant de l'énergie et est localisée en zone PV, pauvre en oxygène (**Figure 20**)

En effet, Matsumura et Thurman ont montré que l'activité glycolytique se déroule d'avantage dans la zone PV par rapport à la zone PP (Matsumura and Thurman, 1983, 1984). L'expression des enzymes limitantes de la glycolyse, la GK et la L-PK est régulée au niveau traductionnel et post-traductionnel. Ainsi, alors que les ARNm de la GK et de la L-PK sont distribués de façon homogène dans le parenchyme hépatique, les protéines et les activités enzymatiques montrent une localisation prédominante dans la zone PV (Braeuning et al., 2006; Lamas et al., 1987; Trus et al., 1980).

En 2001, des études *in vitro* sur des hépatocytes en culture primaire ont montré que les hépatocytes PV captent plus de glucose que les hépatocytes PP et synthétisent plus de lactate que les cellules PP. Ces données confirment l'activité glycolytique des hépatocytes PV par rapport aux hépatocytes PP (Ikezawa et al., 2001).

Figure 22 : Schéma hypothétique de la zonation lipidique



A l'état nourri, le glucose est capté par les hépatocytes périveineux. Après glycolyse, il est transformé en acides gras *via* la lipogenèse. Dans cette même zone, les acides gras sont estérifiés sous forme de TG puis stockés sous forme de VLDL.

A jeun, il semblerait que les acides gras soient pris en charge par les hépatocytes périportaux. Les AGL provenant de la lipolyse du tissu adipeux sont captés par les hépatocytes périportaux. Grâce à la FABPc, ils sont dirigés vers la mitochondrie pour être oxydés. L'acétyl-CoA est transformé en corps cétoniques après cétogenèse. L'Acétyl-CoA et les cofacteurs (NADH, ATP) seront ensuite utilisés par la néoglucogenèse qui a également lieu dans cette zone hépatique.

2. ZONATION DU METABOLISME LIPIDIQUE

L'**accumulation des lipides** est zonée dans le foie. Par des approches de spectrométrie de masse, la répartition des lipides le long du lobule hépatique a été réalisée *in situ* sur des coupes de foies provenant de sujets sains ou de patients ayant une stéatose hépatique. Cette analyse a permis de montrer que dans le foie de patients sains l'accumulation de cholestérol se fait de façon prédominante dans la zone PP alors que les DAG et TG sont localisés dans la zone PV (Debois et al., 2009). Par ailleurs une étude récente a montré que les phospholipides phosphatidylcholines (PC) sont zonés (Wattacheril et al., 2013). Les PC sont impliqués dans l'intégrité des membranes et leur fluidité ainsi que dans la formation des VLDLs (Li et al., 2006b; Yao and Vance, 1988). En effet, dans le foie de sujets obèses non diabétiques, l'abondance des PC en fonction du nombre de carbones est répartie différemment entre les zones PV et PP. De manière intéressante, la PEMT (*phosphatidylethanolamine N-methyltransferase*) impliquée dans la synthèse des PC est localisée exclusivement dans la zone PV (Wattacheril et al., 2013). Cette répartition est différente en fonction des altérations du foie, à savoir dans un foie d'un patient avec une NAFLD ou une NASH. Ceci suggère qu'il existe probablement une relation entre la nature et répartition des lipides le long de l'axe PV/PP et la progression vers des formes plus graves de NAFLD.

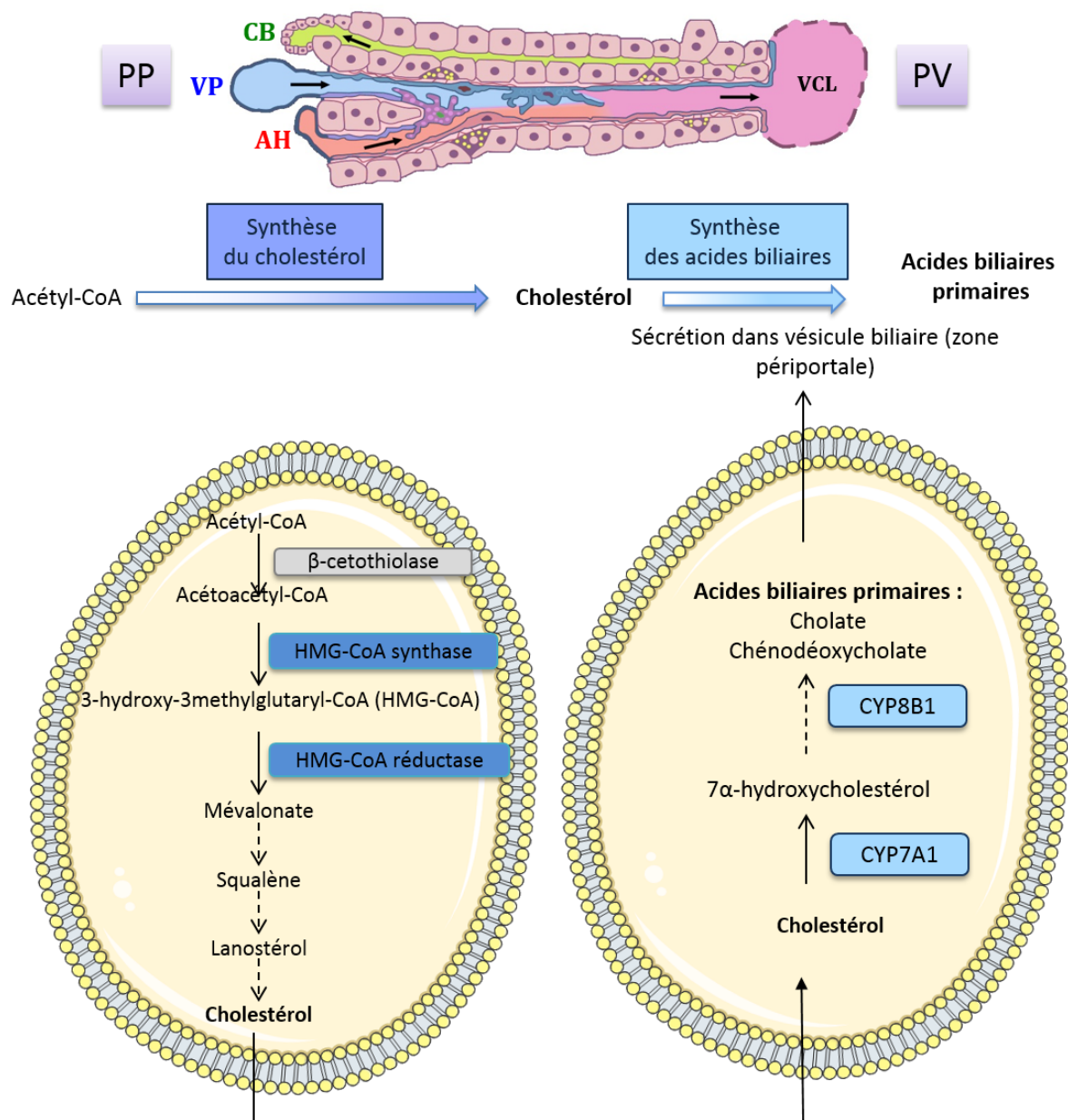
Dans le foie de rat, la **lipogénèse** et l'**estérification** des AG a principalement lieu dans la zone PV à l'état nourri (Guzman and Castro, 1990) (**Figure 22**). En termes d'enzymes, l'expression de la FAS est plus importante dans la zone PV que dans la zone PP (Quistorff, 1985). La microdissection de foies de rats révèle une augmentation de l'expression et de l'activité de l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) et de l'ATP citrate lyase (ACL) dans les zones PV par rapport aux zones PP (Quistorff, 1985). Bien qu'aucune différence n'ait été observée dans la **sécrétion des VLDLs** entre les hépatocytes PV et PP, la synthèse des VLDLs semble plus importante dans la zone PV (Guzman and Castro, 1990).

Ces données sont en accord avec le chapitre précédent, puisque la glycolyse ayant lieu dans la zone PV, elle fournirait l'acétyl-CoA nécessaire à la synthèse d'AG qui seraient ensuite stockés dans la zone PV sous forme de VLDL.

Le **captage des acides gras** est également zoné. Des études d'immunohistochimie ont montré qu'il y avait plus de L-FABP (*liver fatty acid binding protein*), impliquée dans le transport des AG, dans la zone PP. Son expression diminue le long de l'axe PP/PV dans le foie de rats et humains (Bass et al., 1989; Suzuki and Ono, 1987). La perfusion d'un foie entier isolé avec de l'acide stéarique fluorescent, a montré une diminution de la fluorescence de la zone PP vers la zone PV indiquant un captage d'AG plus important dans la zone PP (Bass, 1990; Fitz et al., 1991).

Enfin, la **β -oxydation** et la **cétogénèse** sont décrites de manière prédominante dans la zone PP (Guzman and Castro, 1990; Tosh et al., 1989). De plus, l'activité de la CPT1 est plus importante en PP (Katz et al., 1983). La CPT1 semble également moins sensible à l'effet inhibiteur du malonyl-CoA dans la zone PP comparé à la zone PV, ceci serait une explication pour une activité plus importante dans cette zone (Guzman and Castro, 1990; Guzmán et al., 1995). Enfin, ces données suggèrent que le foie capte les AG dans les hépatocytes PP, zone dans laquelle ces derniers seront oxydés *via* la β -oxydation.

Figure 23 : Zonation du métabolisme du cholestérol



La synthèse du cholestérol commence par la condensation de 3 acétyl-CoA en HMG-CoA (β -hydroxyméthylglutaryl-CoA) grâce à deux enzymes, la β -cététhylase et l'HMG-CoA synthase. L'HMG-CoA réductase catalyse la réaction suivante correspondant à la formation du mévalonate. Enfin, le mévalonate est transformé en squalène puis en lanostérol, le précurseur immédiat du cholestérol. Cette synthèse a lieu dans la zone périportale. Deux enzymes de la synthèse d'acides biliaires à partir du cholestérol sont localisées dans la zone périveineuse, dont CYP7A1 qui est une enzyme limitante.

CYP7A1 : Cytochrome P450 7A1 ; Cyp8b1 : sterol 12 α -hydroxylase

3. METABOLISME DU CHOLESTEROL

La synthèse de cholestérol semble majoritairement localisée en PP. En effet, le marquage par immunofluorescence a montré que l'HMG-CoA synthase (3-hydroxy-3-methylglutarate-CoA synthase) et l'HMG-CoA réductase, deux enzymes limitantes de cette voie, sont principalement localisées dans la région PP et peuvent également être modulées en fonction des conditions nutritionnelles (Li et al., 1988; Singer et al., 1984). Le profil d'expression de ces protéines est différent de celui de leurs messagers qui est réparti le long du lobule. Cela suggère que ces protéines sont régulées au niveau post-traductionnel (Kietzmann et al., 1997a).

Le foie est également le lieu de biosynthèse de la bile à partir du cholestérol. Cette biosynthèse implique les enzymes Cyp7 α -1 (*cholesterol 7 α -hydroxylase*) et Cyp8b1 (*sterol 12 α -hydroxylase*) qui sont exprimées dans la zone PV. La zone PV est le site majoritaire de la synthèse *de novo* d'acides biliaires à partir du cholestérol (Groothuis and Meijer, 1992; Wang et al., 2007a) (**Figure 23**).

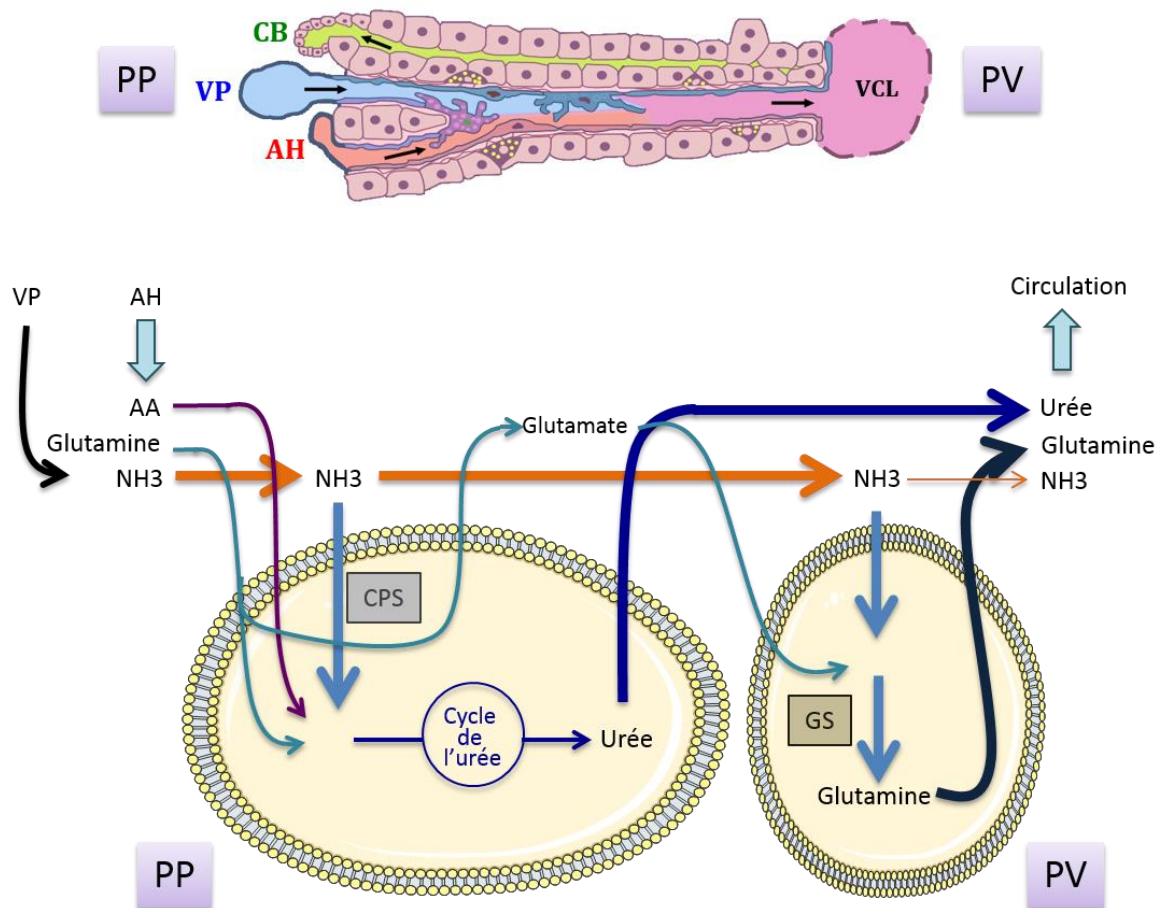
4. ZONATION DU METABOLISME DE L'AMMONIUM

Le métabolisme de l'ammoniac, issu de la dégradation du groupement azoté des acides aminés, est très représentatif de la zonation hépatique (**Figure 24**).

Après digestion et absorption, les protéines atteignent la veine porte sous forme d'acides aminés. Ces acides aminés sont utilisés pour réapprovisionner le pool de protéines de l'organisme. Contrairement au glycogène (source de glucose après glycogénolyse), il n'existe pas de stock spécifique de protéines qui, après dégradation, pourrait réapprovisionner le corps en acides aminés en fonction des besoins. Les acides aminés, produits de la dégradation des protéines, sont utilisés directement ou indirectement (*via* la néoglucogenèse) pour produire de l'énergie. Ces réactions libèrent du CO₂ et de l'ammoniac (Jungermann and Kietzmann, 1996).

La synthèse d'urée et la synthèse de glutamine sont deux voies de détoxification de l'ammonium utilisées par le foie. Ces deux voies sont actives dans deux compartiments différents. La voie de l'uréogénèse, un processus de basse affinité mais de haute capacité pour l'ammonium a lieu au niveau des hépatocytes PP. Les enzymes de l'uréogénèse telles que la carbamoylphosphate synthétase 1 (CPS1) et l'arginase 1, qui catalysent la première et la dernière étape de cette voie respectivement, sont localisées dans la région PP. Le maximum de l'ammonium est ainsi converti en urée. L'ammoniac ayant échappé à cette voie est capté par les hépatocytes périveineux et est condensé avec le glutamate pour former la glutamine. Cette réaction est catalysée par la glutamine synthétase (GS) qui possède une haute affinité mais une faible capacité pour l'ammonium et est localisée très précisément au niveau des deux premières rangées d'hépatocytes autour de la veine centrolobulaire. La glutamine libérée dans la circulation est alors captée par le rein, d'une part, qui sécrète l'ammoniac sous forme d'ammonium dans l'urine, et par les hépatocytes PP, d'autre part, où l'ammoniac est transformé en urée (Desvergne et al., 2006; Gebhardt et al., 2007; Jungermann and Kietzmann, 1996).

Figure 24 : Zonation du métabolisme des acides aminés et de l'ammoniac



Adapté de Jungermann and Kietzmann, 1996

L'uréogénèse, dont la première étape est catalysée par la **CPS1**, se déroule dans la zone PP tandis que la synthèse de glutamine, catalysée par la **GS**, a lieu dans la zone PV.

PP : Périportal; PV : Périveineux; VP : Veine Porte; AH : Artère Hépatique; AA : Acides Aminés; GS : Glutamine Synthétase; CPS1 : Carbamoyl Phosphate Synthase 1

5. METABOLISME DES XENOBIOTIQUES

La membrane cellulaire constitue une barrière efficace protégeant la cellule contre les molécules toxiques et des xénobiotiques hydrosolubles. À l'inverse, les molécules hydrophobes ayant la faculté de franchir aisément la membrane peuvent s'accumuler dans la cellule et atteindre rapidement un seuil de toxicité. Au cours de leur évolution, les organismes ont développé des systèmes limitant l'accumulation de ces composés : il s'agit de transporteurs membranaires permettant une sortie rapide des molécules indésirables et des systèmes de conversion chimique en molécules plus hydrophiles dont l'élimination par les fluides corporels est ainsi facilitée. Les enzymes du métabolisme des xénobiotiques, dont les cytochromes P450 (CYP ou P450), jouent un rôle central dans les phénomènes de biotransformation, du métabolisme et/ou de la détoxification de ces composés étrangers à l'organisme (Hasler, 1999; Nelson, 1999). Le système P450 est responsable de la conversion des xénobiotiques en produits sécrétables *via* la mono-oxygénation suivi par une conjugaison avec de l'acide glucuronique ou de l'acide sulphurique. Des études ont montré que la mono-oxygénation et la glucurono-conjugaison avaient lieu dans la zone périveineuse alors que la sulfurono-conjugaison a lieu dans la zone périportale (Jungermann and Katz, 1989).

III. LES SIGNAUX QUI CONTROLENT LA ZONATION

Comme nous l'avons vu précédemment, le lobule hépatique constitue une unité microcirculatoire dans lequel le flux veineux traverse l'acinus de la zone PV vers la zone PP (**Figure 21**). Ce flux veineux est responsable de la mise en place de gradients d'oxygène et de nutriments qui environnent les hépatocytes et contribuent à leur hétérogénéité fonctionnelle (Gebhardt, 1992).

Par des approches de transplantation d'hépatocytes PP dans un environnement PV et vice-versa, plusieurs études ont démontré que le microenvironnement dans lequel se situent les hépatocytes constitue le facteur prépondérant quant à l'expression génique et les fonctions qui leur sont propres (Gupta et al., 1999).

En traversant l'acinus, le sang se départit progressivement de tous les composés captés par les hépatocytes et s'enrichit de tous ceux produits par ces derniers. De ce fait, les concentrations sont directement déterminées par le métabolisme même des hépatocytes au moment précis où chacun des composés traverse l'acinus (Jones and Titheradge, 1996). Pour la plupart de ces métabolites, les variations de concentration sont proportionnelles à la distance franchie entre la première cellule PP et la dernière cellule PV. C'est le gradient sinusoïdal. Cependant, il existe d'autres gradients que l'on peut retrouver au sein des hépatocytes d'un acinus qui n'ont pas trait à la composition du sang tel que la densité de l'innervation.

1. GRADIENT SINUSOÏDAL

1.1. GRADIENT HORMONAL

Durant le passage du sang à travers le foie, la concentration de plusieurs hormones régissant le métabolisme glucidique, insuline et glucagon, diminuent puisque le foie est le site où elles sont dégradées (Balks and Jungermann, 1984; Hagopian and Tager, 1987).

1.1.1. L'INSULINE

Le foie est l'organe de clairance de l'insuline et il est généralement accepté qu'environ 50 % de l'insuline arrivant au foie est extrait de la circulation sanguine en un seul passage (Balks and Jungermann, 1984; Ishida et al., 1983). Le récepteur de l'insuline, bien que détectable dans tous les hépatocytes, l'est de façon prédominante dans les hépatocytes PV (Krones et al., 2000). Ceci va de paire avec le principe de la zonation métabolique suggérant que la zone PV est le lieu privilégié où se produisent les activités métaboliques permettant de disposer du glucose soit en le dégradant par la glycolyse ou en le stockant par la glycogénogenèse par voie directe (Jungermann and Katz, 1989; Jungermann and Kietzmann, 1996). Il est à noter toutefois que le messenger du récepteur de l'insuline est réparti uniformément dans le lobule hépatique suggérant donc une régulation post-transcriptionnelle de la zonation du récepteur à l'insuline (Krones et al., 2000). Des expériences de liaison utilisant de l'insuline marquée à l'iode¹²⁵, ont montré que l'insuline se lie avec la même affinité sur son récepteur dans des hépatocytes PV et PP (Ikezawa et al., 2001) alors que i) l'insuline stimule d'avantage la synthèse de glycogène en PV qu'en PP et ii) elle contre-carre les effets du glucagon sur la glycogénolyse spécifiquement dans les hépatocytes PV (Agius et al., 1990; Ikezawa et al., 2001). Ceci souligne l'importance de comprendre la mécanistique post-récepteur qui permettrait d'expliquer la différence d'action de l'insuline entre les hépatocytes PV et PP.

1.1.2. LE GLUCAGON

La concentration en glucagon varie le long de l'axe PV/PP. En effet, il est dégradé au fur et à mesure de son passage le long de l'acinus (Balks and Jungermann, 1984; Jaspan et al., 1977). Parallèlement, il existe une prédominance de l'ARNm du récepteur du glucagon dans la zone PP (Jungermann and Katz, 1989). Des expériences de mesures de l'activité de l'adénylate cyclase (AC) dans des hépatocytes PV ou PP isolés par microdissection à partir de foies de rats à jeun et traités au glucagon montrent que les hépatocytes PV présentent une activité AC significativement plus importante que les cellules PP (Zierz and Jungermann, 1984). Toutefois, il a été montré que l'affinité du glucagon pour son récepteur, la production d'AMPc ou de calcium ne varient pas entre les hépatocytes PV et PP suggérant que des différences se manifesteraient en aval de ces messagers (Ikezawa et al., 1998). Ainsi, des hépatocytes PP isolés à partir de foies de souris nourries présentent une augmentation de la néoglucogenèse plus importante par rapport aux hépatocytes PV lorsqu'ils

sont incubés avec du glucagon pendant 14 heures (Tosh et al., 1988). La glycolyse induite par le glucagon semble plus active en PV qu'en PP (Tosh and Agius, 1994).

1.2. GRADIENT D'OXYGENE

Au cours de son passage dans les sinusoides, la teneur en oxygène du sang diminue. Elle passe de 65 mmHg (16% de pression en oxygène) dans l'espace porte à 35 mmHg (8% de pression en oxygène) dans la zone PV (Jungermann and Katz, 1989; Jungermann and Kietzmann, 2000). Ce gradient d'oxygène représente un déterminant majeur de la zonation hépatique en agissant sur la régulation à court terme des voies métaboliques de production et d'utilisation du glucose (Jungermann and Katz, 1989; Jungermann and Kietzmann, 2000). En effet, la production de glucose *via* la néoglucogenèse se situe dans la zone la plus oxygénée c'est-à-dire, la zone PP. A l'inverse, l'utilisation du glucose *via* la glycolyse est décrite dans la zone PV, zone moins aérobie (Zierz et al., 1983). Wölfe et Jungermann ont été les premiers, en 1985, à montrer que l'effet inhibiteur et inducteur du glucagon sur la glycolyse et la néoglucogenèse respectivement, était plus important à de forte pression en oxygène (Wölfe and Jungermann, 1985). Par la suite, il a été montré que l'induction de l'expression de la PEPCK par le glucagon est potentialisée à une pression en oxygène PP (Hellkamp et al., 1991; Kietzmann et al., 1993, 1996). Parallèlement, l'induction de la GK par l'insuline est plus importante sous une tension PV de 8% d'oxygène (Kietzmann et al., 1997b). Dans le même sens, il a été montré que le récepteur au glucagon était principalement exprimé sous forte pression d'oxygène alors que le récepteur à l'insuline s'exprime plutôt sous une pression faible en oxygène (Krones et al., 1998, 2000).

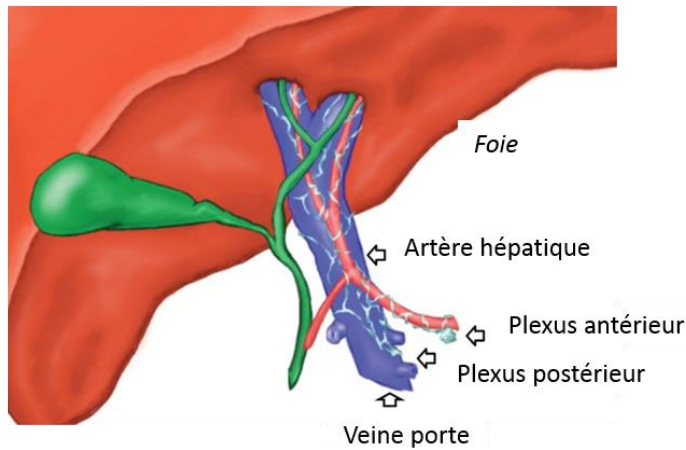
Des expériences de transfections transitoires dans des hépatocytes en culture primaire ont montré que la modulation par l'oxygène de l'induction glucagon-dépendante de la PEPCK était due à la présence d'un « *normoxie response element* » (NRE) dans le promoteur de ce gène (Kietzmann et al., 1997a). L'implication d'un facteur de transcription faisant le lien entre pression en oxygène et expression des gènes glycolytiques a été mise en évidence, il s'agit de HIF-1 (*Hypoxia-inducible factor 1*) (Semenza et al., 2000). Il est considéré comme le principal régulateur des gènes sensibles à l'oxygène en se liant au domaine HRE (*hypoxia-response element*) contenu dans le promoteur de ses gènes cibles (Beck et al., 1991; Bunn and Poyton, 1996; Semenza et al., 2000).

Les HIF (*Hypoxia-inducible factors*) sont des facteurs de transcription hétérodimériques composés d'une sous-unité α et une sous-unité β . Ces deux unités font partie de la grande famille des facteurs de transcription bHLH-PAS (basic-helix loop helix / Per-ARNT-SIM). La composante bêta également appelée ARNT1 pour «*aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator*» est exprimée de façon constitutive dans le noyau de la cellule pour la détoxification de celle-ci. Il existe 3 sous-unités α , HIF-1 α , HIF-2 α et HIF-3 α .

HIF-1 α active bon nombre de gènes à des tensions faibles en oxygène y compris des gènes codant des enzymes de la glycolyse telle que la phosphofructokinase, l'énolase, la GK et la L-PK en réponse à l'hypoxie (Semenza et al., 1994, 1996).

En ce qui concerne la zonation, une expérience d'hybridation *in situ* a permis de montrer que les transcrits HIF1 α , HIF2 α et HIF3 α sont exprimés dans la zone PV mais que les protéines nucléaires ne

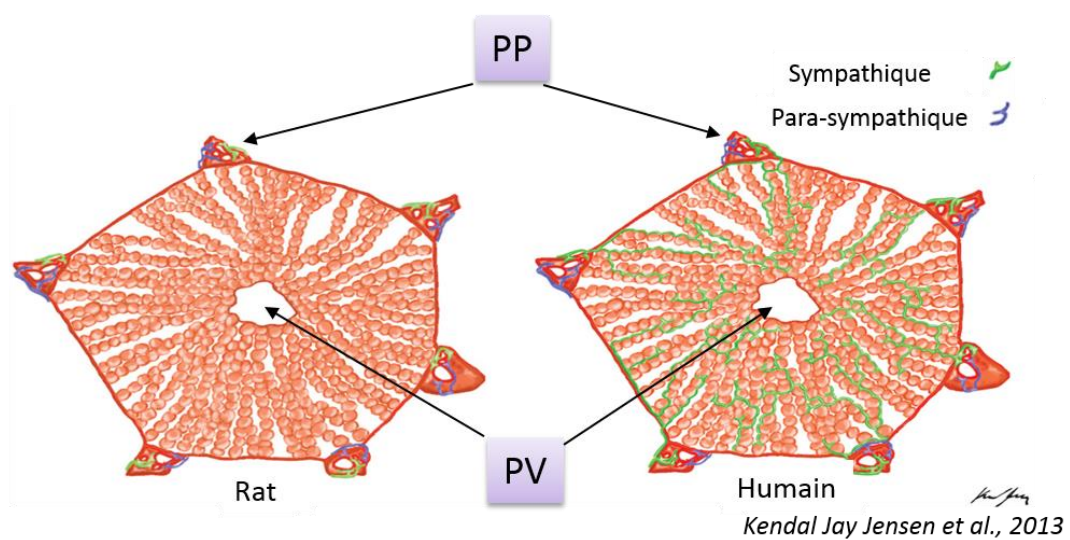
Figure 25 : Anatomie du système nerveux hépatique



Kendal Jay Jensen et al., 2013

Le plexus antérieur se forme autour de l'artère hépatique ; le plexus postérieur autour de la veine porte. Ces différents plexus suivent ces structures pour entrer par l'hile du foie par l'espace porte. Ces plexus portent des fibres afférentes et efférentes d'origine sympathique et para-sympathique.

Figure 26 : Anatomie intrinsèque des fibres nerveuses sympathiques et para-sympathiques



Chez les Mammifères, les fibres sympathiques et para-sympathiques sont régionalisées autour de l'aire portale. Chez l'Homme, les fibres sympathiques rejoignent la zone périveineuse

PP : Périportal ; PV : Périveineux

sont pas zonées (Kietzmann et al., 2001). En revanche, HIF-1 α est capable d'induire l'expression de la GK et de la L-PK, enzymes de la glycolyse, dans la zone PV en réponse à l'hypoxie (Roth et al., 2004; Krones et al., 2001; Kietzmann et al., 2002). De même, il a été montré que HIF-2 α dans des conditions d'hypoxie semblables à celles retrouvées dans la zone PV, inhibe la néoglucogenèse (Wei et al., 2013).

Ces données suggèrent que dans la zone PV, HIF-1 α induit la glycolyse alors que HIF-2 α inhibe la néoglucogenèse.

2. GRADIENT DE LA CAPACITE DE TRANSPORT

GLUT2 est le transporteur majoritaire du glucose dans l'hépatocyte adulte. Il est particulièrement exprimé dans le foie (Pessin and Bell, 1992; Thorens, 1996). Du fait de son Km élevé, GLUT2 permet l'entrée et la sortie du glucose par diffusion facilitée (Ogawa et al., 1996). On le retrouve majoritairement localisé dans la zone PP ce qui va de paire avec le concept de zonation métabolique décrivant que la zone PP est davantage responsable des voies métaboliques conduisant à la production de glucose. En revanche, GLUT2 est moins exprimé dans la zone PV où l'entrée du glucose est favorisée par un métabolisme actif dépendant de la GK qui est principalement exprimée en PV.

3. GRADIENT DE LA DENSITE D'INNERVATION

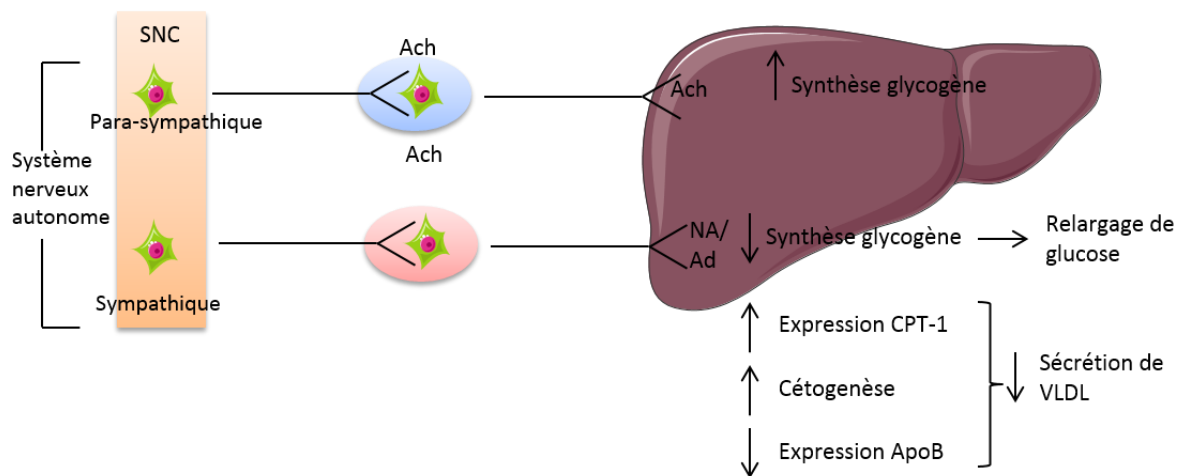
Les nerfs pénètrent dans le foie sous la forme d'un plexus de fibres sympathiques et para-sympathiques autour de l'artère hépatique et de la veine porte (Sasse et al., 1992) (**Figure 25**). Les fibres sympathiques dérivent des nerfs splanchniques et les fibres para-sympathiques dérivent des nerfs vagues. Les nerfs splanchniques et vagues pénètrent au niveau de la triade portale (Gardemann et al., 1992).

La densité de l'innervation intra-lobulaire varie selon les espèces. Chez le rat et la souris, seules quelques fibres sympathiques innervent la zone PP, le signal nerveux se propage aux autres cellules par des jonctions serrées (Reilly et al., 1978; Seseke et al., 1992) (**Figure 26**).

Les premières données mettant en relief le contrôle de la sécrétion de glucose par le système nerveux autonome ont été menées par Claude Bernard. Le contenu en glycogène hépatique peut être modulé par des stimuli neuronaux indépendamment de l'influence des hormones circulantes (Yi et al., 2010).

Chez des animaux dont on a retiré le pancréas, la stimulation électrique du nerf splanchnique diminue le contenu en glycogène hépatique et engendre un relargage important de glucose d'une part en augmentant l'activité de la glycogène phosphorylase et de la glucose-6-phosphatase et d'autre part, en inactivant partiellement la phosphorylase phosphatase (Edwards, 1971; Shimazu and Amakawa, 1975; Shimazu and Fukuda, 1965). De manière alternative, la stimulation du nerf vague accélère la synthèse de glycogène et cet effet peut être totalement contrecarré après stimulation du nerf splanchnique (Shimazu, 1967, 1971). Des données récentes ont montré que l'administration centrale d'insuline permettait de diminuer la glycémie. Cet effet inhibiteur de l'insuline sur la

Figure 27 : Conséquences métaboliques de l'activation des fibres nerveuses sympathiques et para-symphiques



SNC : Système nerveux central ; Ach : Acétylcholine ; CPT-1 : Carnitine Palmitoyltransferase 1 ; VLDL : Very Low Density Lipoprotein ; NA : Noradrénaline ; Ad : Adrénaline

production hépatique de glucose est bloqué lorsqu'une vagotomie ou une sympathectomie est réalisée (van den Hoek et al., 2008; Poci et al., 2005).

Concernant le métabolisme des lipides, une dénervation du système sympathique diminue l'expression de la CPT responsable du transfert des acides gras à longue chaîne dans la mitochondrie (Carreño and Seelaender, 2004). A l'inverse, la stimulation du système sympathique hépatique par la noradrénaline, inhibe la synthèse de TG et de l'apoB ainsi que la sécrétion de VLDL (Brindle and Ontko, 1988; Tavares and Seelaender, 2008; Yamauchi et al., 1998). L'innervation du système sympathique inhibe la cétogenèse induisant ainsi sur une diminution de la sécrétion de corps cétoniques par le foie (Beuers et al., 1986; Yamamoto et al., 1995) (**Figure 27**).

Des études de perfusion de foie isolé, moins invasives, ont permis de démontrer l'importance de l'innervation du foie ainsi que les relais moléculaires impliqués. En effet, la stimulation du nerf splanchnique entraîne une augmentation de la production de glucose et de lactate en parallèle d'une diminution de la formation de glutamine, d'urée et de corps cétoniques (Jungermann et al., 1987; Nijima and Fukuda, 1973). Ces effets impliquent principalement les récepteurs α -adrénergiques et à un degré moindre, les récepteurs β -adrénergiques (Seydoux et al., 1979; Ulken et al., 1991).

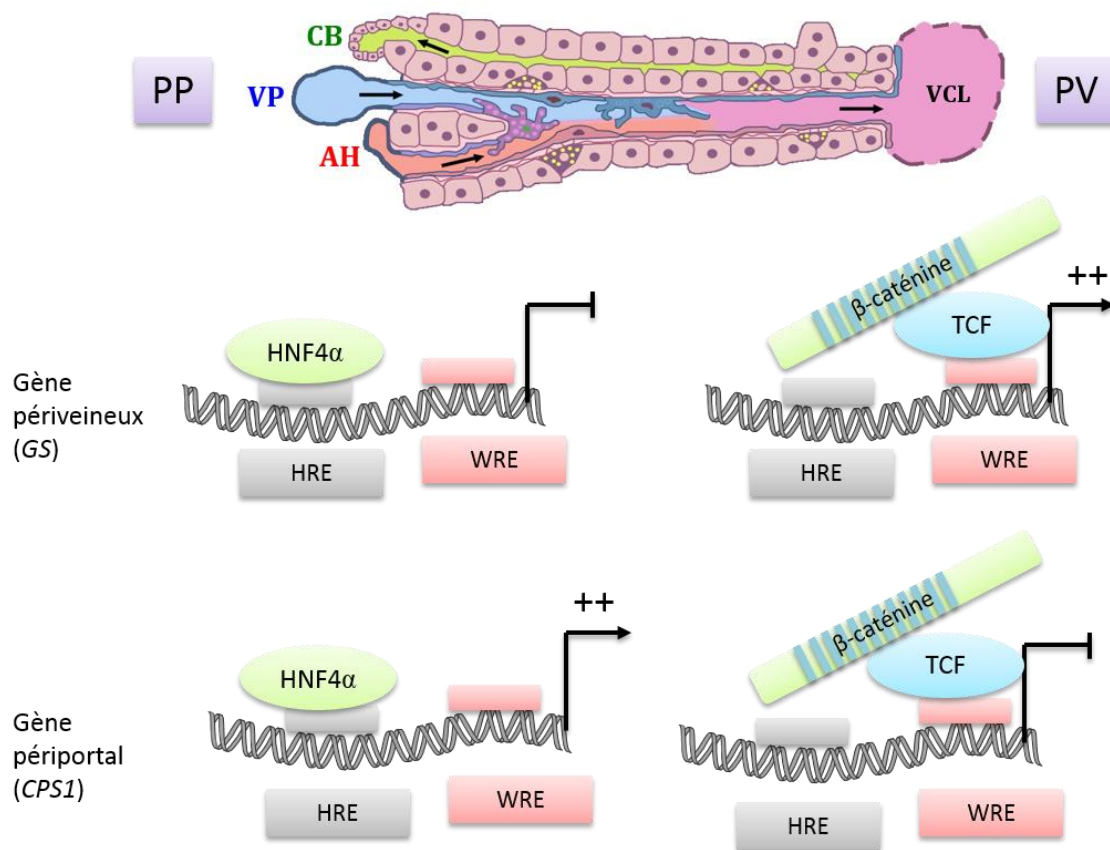
Cependant, la relevance physiologique de l'innervation sympathique dans la production de glucose est constamment débattue. Par exemple, des souris déficientes en récepteurs α_1 -adrénergiques présentent une augmentation du contenu en glycogène hépatique parallèlement à un fort tonus parasympathique (Burcelin et al., 2004). Cependant, le blocage des récepteurs α et β pendant l'exercice (à l'origine d'une sécrétion d'adrénaline) ne modifie pas la production hépatique de glucose (Coker et al., 1997).

Enfin, dans des modèles de foie perfusé, la manipulation neuronale peut engendrer une modulation de l'hémodynamique. Par exemple, l'acétylcholine peut être à l'origine d'une vasoconstriction et en conséquence modifier le flux sanguin et la concentration en oxygène apportée au foie ce qui diminuerait le métabolisme glucido-lipidique dépendant de l'oxygène que nous avons décrit dans la partie précédente (Vatamaniuk et al., 2003).

4. IMPORTANCE DE LA MATRICE EXTRACELLULAIRE

La matrice extracellulaire est essentielle pour maintenir la différenciation des hépatocytes et intervient également dans d'autres processus tels que la prolifération (Bedossa and Paradis, 2003). Cette matrice est composée de molécules de collagènes de type I, III et V, qui sont de type fibrillaires, et localisées majoritairement au niveau de l'espace porte et autour de la veine centrolobulaire permettant ainsi de maintenir la structure du foie grâce à leur forte résistance. Le collagène de type IV, plus flexible, en association avec la laminine et l'entactine forme un réseau tridimensionnel le long du sinusoiide. La densité de la matrice est importante car elle facilite les échanges entre le plasma et la cellule (Martinez-Hernandez and Amenta, 1993). La zonation du collagène le long de l'axe porto-central détermine également la taille des fenestrations des cellules endothéliales. Ainsi plus la quantité en collagène augmente, plus le nombre de fenestrations des cellules endothéliales diminue (McGuire et al., 1992). Les fenestrations sont, en effet, plus petites et plus nombreuses près

Figure 28 : Mode d'action d'HNF4 dans la zonation hépatique



D'après Coletti et al., 2009

HNF4 participe à la zonation hépatique. Il est exprimé dans tout le lobule et favorise l'expression de gènes PP. Dans la zone PP, en absence de β -caténine, HNF4 se lie au HRE situé dans le promoteur de la **GS** et réprime son expression. Dans cette même zone, il se lie au promoteur de gènes PP et active leur expression.

En revanche, dans la zone PV, la β -caténine est présente et titre HNF4. Elle se lie à TCF pour activer l'expression de gènes PV et réprimer l'expression de gènes PP.

HRE: HNF Responsive element ; WRE : Wnt responsive element ; GS : Glutamine synthetase ; CPS1 : Carbamoyl phosphate synthase 1

de la veine centrolobulaire. Les hépatocytes ont alors une capacité de filtration plus importante. De plus, les cellules endothéliales interviennent également dans le maintien de la zonation. En effet, la destruction de ces cellules dans la zone PV du foie par traitement avec du CCl₄ (un métabolite toxique) abolit l'expression de la GS. L'expression de la GS n'est rétablie que lorsque les hépatocytes sont à nouveau en contact avec les cellules endothéliales de la veine centro-lobulaire lors de la régénération hépatique. Ces données montrent l'importance des cellules non-parenchymateuses dans l'établissement de la zonation hépatique (Kuo and Darnell, 1991).

5. IMPLICATION DES CELLULES NON PARENCHYMATEUSES

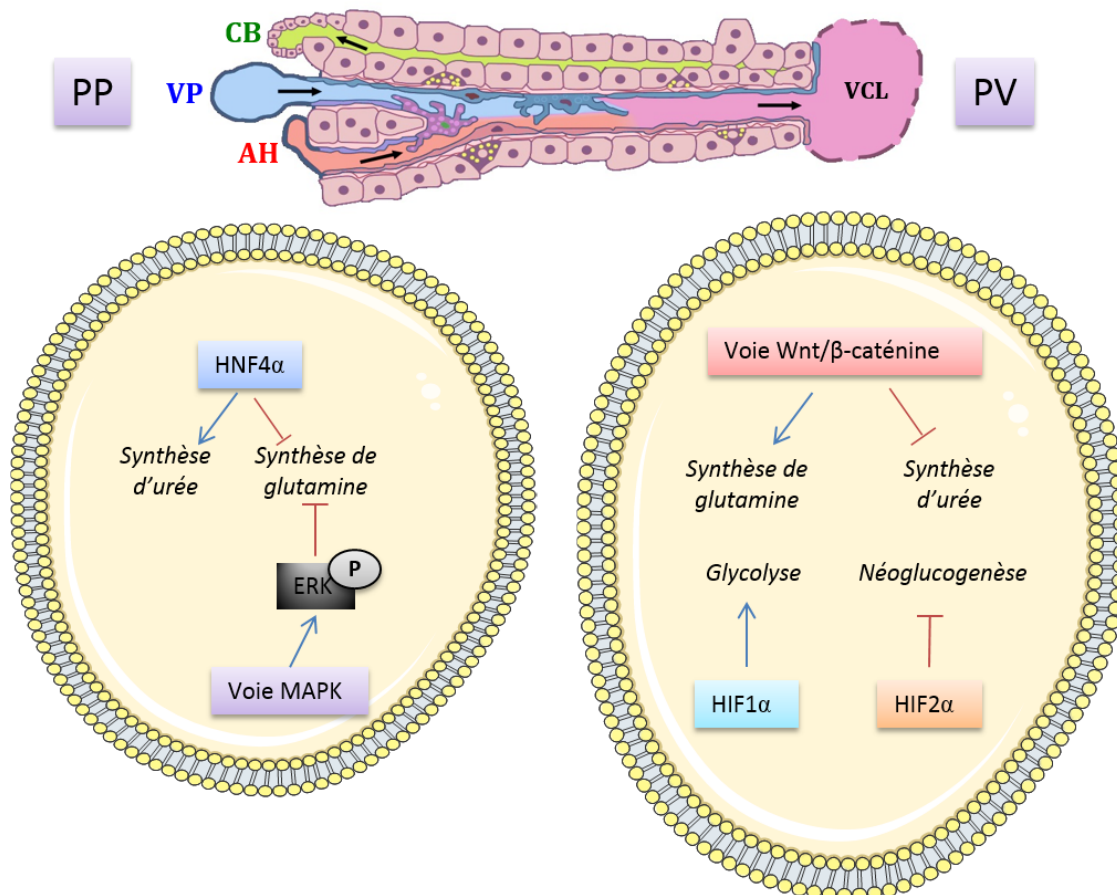
D'autres cellules non-parenchymateuses ont également un rôle dans la zonation hépatique. En effet, les cellules étoilées et les cellules de Küpffer, localisées majoritairement en PP, participent au maintien du phénotype PP des hépatocytes. La co-culture d'hépatocytes avec des cellules étoilées ou en présence de facteurs provenant du milieu de culture des cellules étoilées permet de maintenir le phénotype PP des hépatocytes (Krause et al., 2009).

6. LE FACTEUR DE TRANSCRIPTION HNF4 α

Hepatocyte nuclear factor 4- α appartient à la superfamille des récepteurs aux hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes. HNF4 α est une protéine qui se lie à l'ADN sur les promoteurs de ses gènes cibles sous la forme d'un homodimère. Chez l'adulte, HNF4 est principalement exprimé dans le foie, l'estomac, le rein et les îlots pancréatiques (Miquerol et al., 1994; Sladek et al., 1990). Il interagit avec des éléments régulateurs présents dans les promoteurs de gènes impliqués dans le métabolisme du cholestérol, des AG, des acides aminés et du métabolisme du glucose (Duncan et al., 1994; Hall et al., 1995; Mietus-Snyder et al., 1992). Une expérience de ChIP-seq a permis d'identifier la liaison de HNF4 sur uniquement 40% des promoteurs actifs (c'est-à-dire occupés par l'ARN polymérase II et donc possiblement transcrits) dans le foie (Odom et al., 2004).

Au niveau de la zonation hépatique, HNF4 α est impliqué dans la régulation de l'expression de gènes PP tels que la PEPCK ou la glucose 6-phosphatase et de gènes PV tels Cyp7 α 1 (Christ et al., 1988; Massillon et al., 2003; Twisk et al., 1995) (**Figure 28**). HNF4 α peut également se lier au promoteur de la GS et inhiber l'expression de cette dernière en recrutant une « *histone deacetylase 1* » (HDAC1). En conséquence, dans les foies de souris invalidés pour HNF4 α , l'expression de la GS initialement limitée à la zone PV, se retrouve plus globalement exprimée dans la zone PP. Ceci est également le cas pour d'autres enzymes dont l'expression est restreinte la zone PV telles que l'OAT et TR β . De façon surprenante, l'expression de la PEPCK reste présente bien que réduite dans la zone PP par un mécanisme similaire à celui de la GS. Toutefois, l'invalidation d'HNF4 α n'élimine pas pour autant le gradient d'expression PV/PP de ces gènes suggérant qu'HNF4 α n'est pas primo-déterminant dans la mise en place du gradient PV/PP d'expression des gènes hépatiques. En effet, l'expression de Cyp3A4 qui est localisée comme l'OAT, la GS et TR β dans la zone PV, est inhibée en absence d'HNF4 α alors qu'on s'attendrait à une augmentation. De même l'expression de CPS1, une

Figure 29 : Acteurs moléculaires de la zonation métabolique



Adapté de Braeuning et al., 2006

Dans la zone PV, les facteurs **HIF1α** et **HIF2α** activés par l'hypoxie sont impliqués dans la régulation de la glycolyse et la néoglucogenèse, respectivement. La voie Wnt/β-caténine, active dans cette zone, est impliquée dans la régulation du métabolisme azoté.

Dans la zone PP, la voie MAPK et le facteur HNF4 inhibent la synthèse de glutamine.

AG : Acides Gras ; AH : Artère Hépatique ; CB : Canalicule Biliaire ; VCL : Veine Centrolobulaire ; VP : Veine Porte

cible PP, n'est pas affectée par l'invalidation de HNF4 α dans le foie (Stanulović et al., 2007). Ainsi, HNF4 α peut moduler la zonation sans pour autant la « gouverner » (Lindros et al., 1997) (**Figure 29**).

De manière intéressante, des données récentes ont mis en relief une convergence entre HNF4 α et la voie Wnt/ β -caténine dans la régulation de l'expression en gradient de certains gènes hépatiques. Nous le verrons dans une prochaine partie plus précisément.

7. LA VOIE DE SIGNALISATION RAS-MAPK

La voie RAS-MAPK est impliquée dans la régulation de l'expression des gènes PP (**Figure 29**). La première étude impliquant cette voie dans la zonation métabolique dérive de l'observation des tumeurs mutées pour RAS présentant un panel d'expression de gènes PP (Braeuning et al., 2007a). De plus, un gradient PP/PV de la forme phosphorylée de Erk, une cible de RAS, a été décrit. Erk serait donc plus phosphorylé dans la zone PP (Hvid et al., 2011). L'activation de la voie RAS/MAPK induit la phosphorylation de Erk dans les cellules PP (qui n'expriment pas la GS ou autres gènes périveineux) (Braeuning et al., 2007b; Hailfinger et al., 2006). De plus, l'induction de la voie RAS/MAPK inhibe l'expression de la GS (Braeuning et al., 2007b).

Ces données suggèrent que la voie RAS-MAPK favorise donc l'expression de gènes PP alors qu'elle inhibe celle des gènes PV (Hijmans et al., 2014).

8. LES mi-ARNS

Les microARNs (mi-ARNs) constituent un groupe de petits ARNs non codant de 18 à 25 nucléotides. Chez l'animal, les miARNs répriment la traduction de leur ARNm cibles en s'y appariant partiellement dans leur région codante ou 3'UTR (untranslated region) (Bartel, 2004). De plus, les miARNs peuvent directement dégrader leur ARNm cible par clivage (Yekta et al., 2004). Les miARNs régulent donc l'expression des gènes à un niveau post-transcriptionnel en empêchant leur traduction sous forme de protéines. Une étude a mis en évidence le rôle des miARNs dans la zonation métabolique en invalidant Dicer1. Ce gène code la protéine Dicer qui clive les pré-miARNs en miARNs matures et fonctionnels. L'invalidation de Dicer altère la localisation des gènes PP dont l'expression s'étend vers la zone PV. L'expression zonée des gènes PV est moins affectée (Sekine et al., 2009). Si la perte d'expression de Dicer indique un rôle des miARNs dans la zonation, on ne connaît pas de manière claire quels sont précisément les miARNs impliqués. En effet, il existe environ 100 miARNs chez l'Homme qui régulent l'activité de plus de 60% des gènes codant des protéines et un unique miARN pourrait cibler plus d'une centaine d'ARNm (Friedman et al., 2009).

9. LE FACTEUR DE TRANSCRIPTION PPAR α

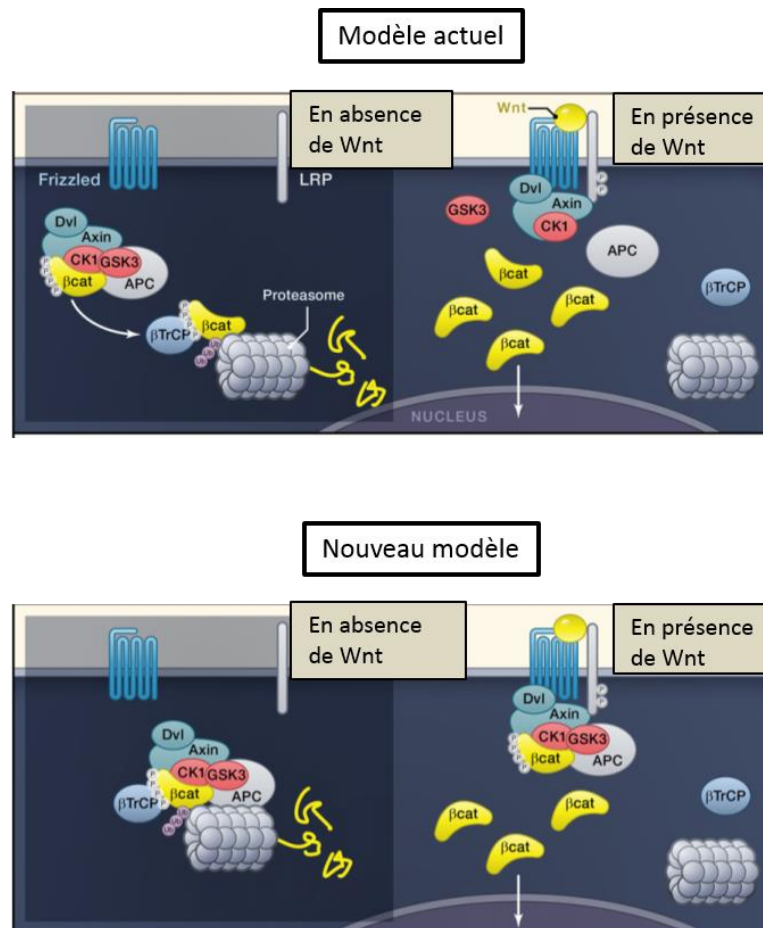
Les proliférateurs du peroxisome ont été initialement décrits comme des composés impliqués dans le cancer du foie chez le rat induisant des modifications dans l'ultrastructure hépatique telles que des proliférations du RE ou des peroxysomes (Reddy et al., 1980). Cette classe de molécule est

maintenant connue comme agissant *via* l'activation de PPAR α (*peroxisome proliferator-activated receptor α*) (Issemann and Green, 1990). Le potentiel carcinogène de cette classe de molécules a été mis en évidence avec l'utilisation du WY, un agoniste du récepteur PPAR α , qui induit 100% des cancers multifocaux dans le foie de rats après une année (Cattley et al., 1991). Le ciprofibrate et le méthyl-clofenapate (MCP) sont des ligands de PPAR α induisant également une carcinogenèse hépatique (Meyer et al., 2003; Mukherjee et al., 2002). La synthèse d'ADN consécutive à l'activation de PPAR α joue un rôle important dans la carcinogenèse (Marsman et al., 1988). En 2008, Al Kholafi et al., ont montré par un marquage anti-BrdU que l'activation de PPAR α par le ciprofibrate induit une réplication d'ADN préférentiellement dans la zone PP chez le rat et de manière pan-lobulaire chez la souris (Kholafi et al., 2008). Ces données suggèrent une activité de PPAR α préférentiellement dans la zone PP. Ceci est en accord avec le métabolisme lipidique puisque la β -oxydation qui est notamment sous le contrôle de PPAR α , est localisée dans la zone PP.

10. LA VOIE WNT/ β -CATENINE

La voie Wnt/ β -caténine est une voie très importante dans la zonation hépatique (**Figure 29**). C'est ce que nous allons détailler dans la partie 3 de cette introduction.

Toutes les cellules hépatiques contribuent à la zonation hépatique. Toutefois, l'hépatocyte demeure l'acteur principal de cette zonation à travers l'activité des diverses voies métaboliques qui s'exercent en son sein. Cette zonation métabolique est intimement liée à différents gradients tels que celui de l'oxygène et des hormones (insuline et glucagon) qui vont exercer leur action de manière directe ou via des facteurs de transcription (Figure 29). Le fait que cette zonation métabolique soit dynamique et s'adapte selon plusieurs situations physiologiques et/ou expérimentales constitue un important mécanisme par lequel le foie répond aux différents besoins énergétiques de l'organisme. La voie Wnt/ β -caténine joue également un rôle clé dans cette zonation hépatique comme nous le verrons dans le chapitre suivant.

Figure 30 : Signalisation Wnt/ β -caténine

Clevers and Nusse, 2012

Le **complexe de destruction** est constitué de la protéine échafaudage **Axine**, la protéine **APC** et les kinases **GSK3 β** et **CK1**. Dans le **modèle actuel**, en absence de ligand **Wnt**, le complexe de dégradation lie et phosphoryle la **β -caténine**. Cette dernière quitte le complexe de dégradation pour être ubiquitinylée par **β -TrCP** (qui lie le motif phosphorylé de la β -caténine) puis dégradée par le protéasome. Wnt induit l'association de l'Axine avec LRP phosphorylé. Le complexe de dégradation est dissocié et la β -caténine stabilisée.

Un **nouveau modèle** basé sur l'étude endogène des composés du complexe de destruction a été proposé. En absence de ligand Wnt, le complexe de dégradation réside dans le cytoplasme où il lie, phosphoryle et ubiquitine la β -caténine par la protéine β -TrCP. Le protéasome recycle le complexe en dégradant la β -caténine. Wnt induit l'association du complexe intact avec le récepteur LRP phosphorylé. Ainsi, le complexe de dégradation continue de phosphoryler la β -caténine mais l'ubiquitination par β -TrCP est bloquée. Les protéines β -caténine nouvellement synthétisées s'accumulent et peuvent rejoindre le noyau.

Dvl : Dishevelled ; CK1, Caséine Kinase 1 ; APC : Adenomatous Polyposis Coli ; β -TrCP : β -transducin repeat containing protein ; GSK3 β : Glycogen Synthase Kinase 3 β ; LRP : Lipoprotein Related Protein

PARTIE III – IMPLICATION DE LA VOIE WNT/ β -CATENINE DANS L'HOMÉOSTASIE HÉPATIQUE

Depuis l'identification du premier gène Wnt en 1982 (Nusse and Varmus, 1982), l'étude des Wnts a montré leur implication dans tous les aspects de la biologie du développement, allant de l'établissement de la polarité d'une seule cellule dans un tissu à la spécialisation de l'axe de l'organisme entier. Au niveau cellulaire, les ligands Wnts sont décrits comme des régulateurs de l'auto-renouvellement des cellules souches, de l'apoptose et de la motilité cellulaire. Pendant le développement, l'implication des Wnts est observée à des étapes aussi précoces que les premiers clivages du zygote alors qu'à l'état adulte, ils régulent l'homéostasie tissulaire de la peau, de l'intestin et du foie par exemple. L'ensemble de ces données suggère un rôle déterminant de cette voie dans les processus biologiques de façon générale. De ce fait, la dérégulation de cette voie engendre de multiples désordres tels que le cancer ou un vieillissement prématuré (Clevers and Nusse, 2012).

La signalisation Wnt se caractérise par la liaison d'un ligand extracellulaire constitué par la glycoprotéine sécrétée Wnt, sur son récepteur Frizzled et co-récepteur LRP (*Lipoprotein Receptor-related protein*) qui induit une cascade de signalisation intracellulaire (Clevers and Nusse, 2012). On qualifie la voie Wnt de « canonique » lorsque la cascade intracellulaire induite fait intervenir la β -caténine. Initialement, la β -caténine a été identifiée dans les cellules épithéliales comme interagissant avec le domaine cytoplasmique de l'E-cadhérine. Mais c'est aussi une molécule de signalisation qui agit comme un coactivateur/répresseur des facteurs de transcription TCF/LEF (*lymphoid enhancer factor/T-cell factor*) et régule l'expression de gènes cibles de Wnt. La voie Wnt « non canonique » est moins étudiée que sa consœur. Elle implique : i) la voie Wnt/signalisation calcique qui régule le flux de calcium *via* la protéine G, ii) la voie Wnt/polarité cellulaire qui active la protéine G trimérique et Dishevelled, et régule le cytosquelette d'actine et l'adhésion cellulaire ; iii) et enfin, la voie Wnt/PKA impliquée, en outre, dans la myogenèse (Jessen, 2009; Tada and Kai, 2009; Wada and Okamoto, 2009).

Dans le cadre de notre étude, nous n'étudierons ici que la voie Wnt/ β -caténine « canonique ».

IV. TRANSDUCTION DU SIGNAL WNT PAR LA VOIE « CANONIQUE »

La transduction du signal Wnt/ β -caténine induit le passage de la β -caténine du cytoplasme vers le noyau où elle module l'expression de gènes cibles (**Figure 30**). Lorsque la voie n'est pas activée, c'est-à-dire, en absence de ligand Wnt, la β -caténine peut être localisée à la membrane cellulaire d'une part ou dans le cytoplasme d'autre part, où elle est sujette à un cycle de synthèse/dégradation continu par un complexe de dégradation. Ce complexe comprend la protéine échafaudage Axine, la protéine APC (*Adenomatous Polyposis*) et les kinases GSK3 β et caséine kinase 1 (CK1). Il induit la phosphorylation de la β -caténine et sa dégradation par le protéasome.

En présence du signal Wnt, le complexe de dégradation est recruté à la membrane plasmique via l'adaptateur Dishevelled (Dsh) permettant ainsi la stabilisation de la β -caténine dans le cytosol et son accumulation. La β -caténine entre ensuite dans le noyau en tant que co-activateur/répresseur transcriptionnel en interaction avec les facteurs de transcription de la famille Lef/Tcf (*lymhoid enhancer factor/T-cell factor*). Ainsi, elle agit sur les promoteurs des gènes dépendant de la voie Wnt.

Dans cette partie, nous allons décrire les différentes étapes de la signalisation Wnt/ β -caténine allant de la sécrétion des ligands Wnt et leur liaison à leur récepteur, à l'activité trans-activatrice de la β -caténine dans le noyau.

1. SECRETION ET TRANSPORT DES LIGANDS WNTs

1.1. LES LIGANDS WNTs : DESCRIPTION

Le premier membre de la voie Wnt a été identifié chez la Drosophile *Melanogaster* qui exprime le gène Wingless, noté Wg et dont la mutation entraîne une perte de l'aile. Quelques années plus tard, Nusse et Varmus ont découvert que l'oncogène mammaire « int-1 » chez la souris, orthologue du gène de la drosophile Wingless, engendre la formation de tumeur. La contraction de ces deux noms, Wg et int-1, a donné lieu au premier membre de la voie Wnt, maintenant appelé Wnt-1. Tous les métazoaires expriment les gènes *Wnt*. Le génome de la souris et de l'Homme exprime 19 ligands Wnt. D'après leur séquence nucléotidique, tous les gènes Wnt codent des protéines sécrétées.

Les protéines Wnt se caractérisent par la présence de 22 résidus cystéine conservés, dont la majorité est engagée au sein de ponts disulfures et maintiennent la structure secondaire globulaire de la protéine. Les ligands Wnts existeraient sous forme de dimères, maintenus par des ponts disulfures mais cette observation n'a pas été confirmée avec des ligands Wnt purifiés et biologiquement actifs (Burrus and McMahon, 1995; Cha et al., 2008). De plus, l'observation récente de la structure obtenue par cristallographie à haute résolution du Wnt8 du Xénope suggère que tous les résidus cystéine sont impliqués dans des ponts disulfures intramoléculaires plutôt qu'intermoléculaires (Janda et al., 2012). Ces données structurales mettent également en évidence l'importance des domaines amino- et carboxy-terminaux des Wnt dans l'interaction avec son récepteur Fzd (Janda et al., 2012).

Par ailleurs, la séquence primaire des Wnts présente de nombreuses caractéristiques propres aux protéines sécrétées, notamment, une séquence signal de sécrétion constituée de 20 acides aminés hydrophobes située dans la partie amino-terminale. En plus de son implication dans la sécrétion de la protéine Wnt, cette région joue également un rôle important dans l'activité des protéines. Un exemple nous est donné dans le contexte de cancers (Bauer et al., 2013). Le gène Wnt5a produit 2 isoformes qui diffèrent dans leur partie amino-terminale : une forme longue notée Wnt5a-L (*Wnt5a-Long*) et une forme courte Wnt5a-S (*Wnt5a-Short*). Ces deux isoformes matures et sécrétées sont différentes mais présentent la même stabilité, hydrophobicité et le même potentiel

activateur de la voie Wnt/ β -caténine. Cependant, elles exercent des activités distinctes dans les cellules cancéreuses. La forme longue inhibe la prolifération alors que la forme courte active la croissance cellulaire. Dans des cancers agressifs, l'expression de Wnt5a-L est diminuée alors que celle de Wnt5a-S est augmentée. Ceci permet d'expliquer pourquoi Wnt5a peut agir comme un gène suppresseur de tumeur dans le carcinome colorectal alors qu'il induit la progression tumorale dans le carcinome gastrique en activant l'expression de gènes pro-prolifératifs tels que *cyclineD1* et *c-myc* (Bauer et al., 2013). Des modifications de la séquence amino-terminale des Wnt représentent donc un mécanisme à l'origine de régulation ou de l'altération de l'activité de la voie Wnt. En effet, la protéine transmembranaire « Tiki » fonctionne comme une protéase et clive les huit acides aminés amino-terminaux des protéines Wnt, réduisant ainsi leur capacité de liaison à leur récepteur et donc l'activité de la voie.

Parmi les 19 ligands Wnt décrits, 11 d'entre eux sont exprimés dans le foie adulte. Même si l'hépatocyte constitue la cellule hépatique exprimant majoritairement ces ligands, les cellules épithéliales biliaires ainsi que les cellules de Küpffer participent également à leur sécrétion (Zeng et al., 2007).

Enfin, bien que de nombreuses études définissent les Wnts comme « canoniques » ou « non canoniques », aucune distinction dans la séquence ou la structure des Wnts n'a été identifiée. Il semblerait que leurs différences d'action soient liées au contexte cellulaire plus qu'aux propriétés intrinsèques de ces derniers. En ce sens, Wnt5b considéré comme Wnt « non canonique » peut agir « canoniquement » en activant le signal β -caténine dans certains contextes (Binari et al., 1997; Mikels and Nusse, 2006).

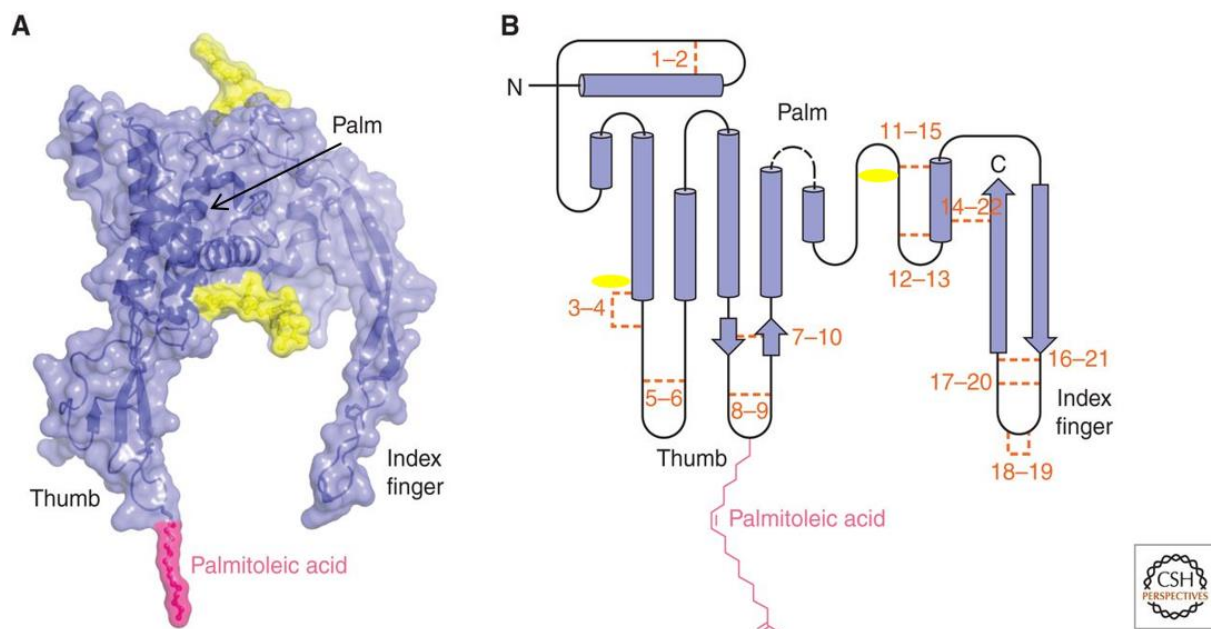
1.2. MODIFICATIONS POST-TRADUCTIONNELLES DES WNTs

Dès la traduction et l'adressage au RE les Wnts s'associent à de nombreuses enzymes qui les guident vers l'espace extracellulaire. Les compartiments vésiculaires intermédiaires à travers lesquels passent les Wnts et l'ordre dans lequel se succèdent les modifications post-traductionnelles ne sont pas encore bien élucidés. Néanmoins, la signalisation Wnt est dépendante du niveau de sécrétion de Wnt qui est, lui-même, contrôlé par une série de modifications post-traductionnelles (Berthiaume, 2014). Les deux modifications principales des Wnt sont la glycosylation et l'acylation.

Le nombre et la position des sites de **glycosylation** varient significativement entre les Wnts. Par exemple, Wnt1 et Wnt3a portent respectivement 4 et 2 N-glycosylations alors que le WntD de la *Drosophile* ne semble subir aucune modification post-traductionnelle (Ching et al., 2008a; Tang et al., 2012). Ainsi, une mutagenèse dirigée contre les sites de glycosylation entraîne un effet mineur sur l'activité de Wnt1 (Mason et al., 1992). A l'inverse, la sécrétion des Wnt3a et Wnt5a mutés sur leurs sites de glycosylation est significativement altérée suggérant que i) la glycosylation des Wnts joue un rôle important dans la sécrétion des Wnts (Komekado et al., 2007; Kurayoshi et al., 2007) et ii) qu'il n'existe pas de sites de glycosylation conservés entre les différents Wnts.

Contrairement à la glycosylation, **l'acylation** est communément admise comme absolument nécessaire pour l'activité et la sécrétion des Wnts. La glycosylation semble précéder l'acylation puisque des Wnts non glycosylés ne sont pas acylés et, en conséquence, non sécrétés (Komekado et

Figure 31 : Structure du ligand Wnt.



Willert and Nusse, 2012

A- Représentation du Wnt8 du Xénope. Le palmitoléate est représenté en rose. Il augmente l'hydrophobicité du ligand Wnt et lui permet de s'accrocher à la membrane puis de se lier au récepteur. Les domaines de glycosylation sont représentés en jaune.

B- Structure secondaire du Wnt8 du Xénope. Les ponts disulfures sont représentés en orange

al., 2007). Des études de spectrométrie de masse du Wnt3a purifié ont identifié deux groupes acyls attachés de façon covalente : un acide palmitique (AG saturé) lié *via* une liaison thioester à un résidu cystéine (on parle de palmitoylation) et un acide palmitoléique (AG mono-insaturé) lié *via* un oxyester à un résidu sérine (ou palmitoléylation). Ces résidus sont conservés entre les différents membres de la famille Wnt (Willert et al., 2003). De manière contrastée, la cristallographie du Wnt8 du Xénope a montré que seule la sérine est acylée (Janda et al., 2012). Le résidu cystéine reste enchâssé dans la structure de la protéine, formant un pont disulfure avec un autre résidu cystéine. La présence de l'acide palmitoléique est un élément déterminant et limitant puisqu'il intervient dans l'interaction entre le ligand Wnt8 du Xénope et son récepteur Fzd (Janda et al., 2012) (**Figure 31**). Enfin, l'importance de l'acylation est également vérifiée chez les Mammifères puisque la mutation de la sérine en position 209 du Wnt3a engendre une protéine non fonctionnelle et très peu sécrétée (Takada et al., 2006). L'acylation est essentielle pour la liaison de Wnt3a à la membrane, son trafic intracellulaire, sa sécrétion et sa liaison à son récepteur (Takada et al., 2006).

Très récemment, Gao et Hannoush ont mis en évidence le spectre d'AG capable d'acyler les ligands Wnt. Ils ont pu montrer que l'acide palmitoléique comme d'autres AG comportant entre 13 et 16 carbones, peuvent être incorporés à la sérine²⁰⁹ mais ne se lient pas à la cystéine 77 (Gao and Hannoush, 2013).

Enfin, la palmitoylation est une réaction réversible puisque la liaison thioester entre l'AG et le résidu sérine peut être clivée par une thioestérase. Des cycles réguliers de palmitoylation et dépalmitoylation entraînent une association réversible à la membrane permettant ainsi aux protéines palmitoylées de circuler à travers de multiples compartiments sub-cellulaires. Ces protéines s'insèrent ainsi dans des domaines spécifiques de la membrane appelés radeaux lipidiques ou rafts (Resh, 2012).

1.2.1. LA PORCUPINE, UNE ACYLTRANSFERASE POUR LES WNTs

Il existe deux groupes de protéines « *palmitoyl acyltransferases* » (PATs) impliqués dans l'acylation de protéines. Le premier est responsable de la palmitoylation de protéines cytoplasmiques ou liées à la membrane. Ce sont les PATs de la famille DHHC. Elle tient son nom de la présence d'un motif Asp-His-His-Cys conservé nécessaire à son activité. La seconde famille de PATs, est la famille MBOAT (*membrane-bound-O-acyl transferase*) qui lie un palmitate ou d'autres AG à des protéines. Les MBOATs ont d'abord été découvertes par des études bioinformatiques et l'homologie de la Porcupine avec les protéines de la famille MBOAT a permis de faire l'hypothèse que la Porcupine pourrait catalyser le transfert des lipides sur le résidu sérine (Hofmann, 2000).

Les mutations du gène *Porcupine* humain, gène lié au chromosome X, engendre une maladie génétique rare appelée l'hypoplasie dermique focale (FDH, *focal dermal hypoplasia* ou syndrome de Goltz). Elle se caractérise par une atteinte cutanée et des anomalies très variées pouvant affecter les yeux, les dents, le squelette, le système nerveux central et les systèmes urinaire, gastro-intestinal et cardiovasculaire (Grzeschik et al., 2007; Wang et al., 2007d). La mutation du gène de la *Porcupine* est létale chez les mâles pendant le développement embryonnaire. Au contraire, les femmes

Figure 32 : Spécificité des MBOAT

Enzyme	Substrat protéique	Substrat lipidique
Hhat	Voie Hedghog	Palmitate (C16:0)
Rasp		
Porcupine	Wg et Wnts	Palmitate ?
		Palmitoléate (C16:1)
GOAT	Ghréline	Octanoate (C8:0)

Chaque **MBOAT** est spécifique d'une voie de signalisation. Hhat/Rasp est une acyltransférase pour les protéines Hh chez la mouche et les mammifères. La **Porcupine** est impliquée dans l'acylation de Wg et des Wnts. La **GOAT** médie l'incorporation d'un octanoate sur la ghréline, hormone qui stimule l'appétit.

GOAT : Ghrelin O-acyltransferase ; Hhat : Hedgehog acyltransferase ; Hh : Hedghog ; MBOAT : Membrane bound O-acyl transferase

hétérozygotes survivent grâce à la présence du second chromosome X mais présentent de nombreuses anomalies.

Au niveau moléculaire, la perte de fonction ou l'inactivation de la Porcupine entraîne la rétention et l'accumulation des Wnts dans le RE alors que sa surexpression induit une augmentation de la fraction de Wnts acylée et sécrétée (Galli et al., 2007; van den Heuvel et al., 1993; Kadowaki et al., 1996). La Porcupine transfère spécifiquement des AG mono-insaturés, elle n'est donc pas impliquée dans la palmitoylation des Wnts avec le palmitate (Rios-Esteves and Resh, 2013). De plus, la Porcupine est spécifique de la voie Wnt/ β -caténine et n'est pas impliquée dans d'autres voies de signalisation telles que la voie Hedgehog (Buglino and Resh, 2012) (**Figure 32**). La signalisation Wnt est donc finement associée et régulée par la Porcupine (Proffitt et al., 2013). En ce sens, la Porcupine est une cible pour le développement de drogues capables de moduler l'activité de la voie Wnt dans des pathologies liées à la suractivation de cette dernière (Chen et al., 2009; Dodge et al., 2012; Proffitt et al., 2013). Une petite molécule inhibitrice de Porcupine, LGK974 (disponible commercialement sous le nom de C59) a été développée et est actuellement en phase I d'essais cliniques dans les traitements contre les cancers du sein.

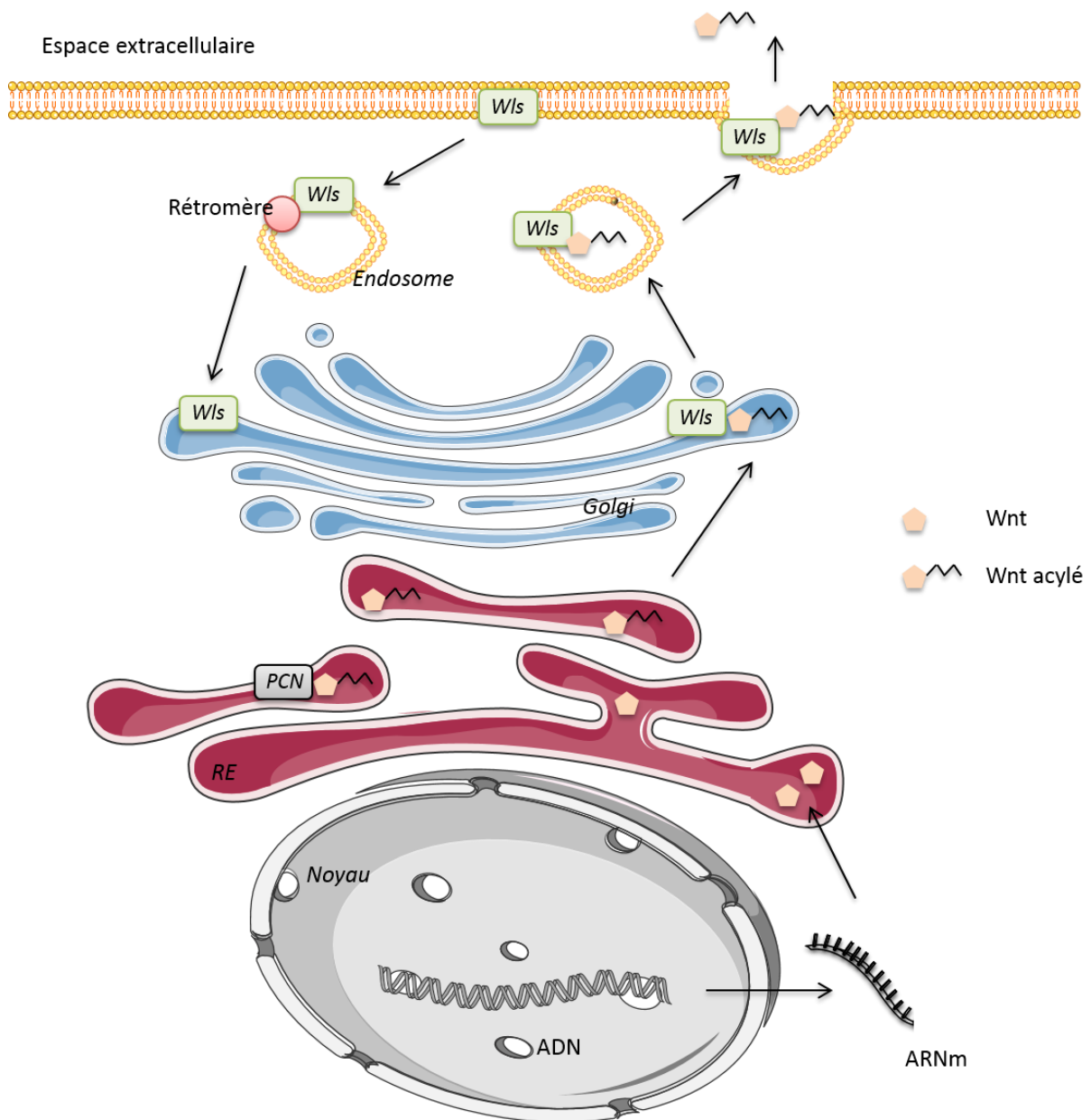
Enfin, Gao et Hannoush ont été les premiers à démontrer que la Porcupine serait également S-palmitoylée sur sa face cytosolique. Selon les auteurs, cet effet n'est pas auto-catalytique mais probablement relayé par d'autres membres de la famille des acyltransférases DHHC-PAT. De manière surprenante, la perte de la palmitoylation de la Porcupine entraîne une légère augmentation de la voie Wnt suggérant que la sécrétion des Wnts serait finement contrôlée par la palmitoylation dans une boucle de régulation négative (Gao and Hannoush, 2013).

1.3. SECRETION DES WNTs

Une fois acylés au sein du RE, les ligands Wnts sont transportés vers l'appareil de Golgi puis vers la membrane plasmique avant d'être libérés dans le milieu extracellulaire (**Figure 33**). Le récepteur Wntless (Wls aussi connu sous le nom d'« *Evenness interrupted* » (Evi), Sprinter, MIG-14, Gpr177), est une protéine à 7 domaines transmembranaires qui se lie et accompagne Wnt de l'appareil de Golgi vers la surface de la cellule (Bartscherer et al., 2006; Goodman et al., 2006). La mutation de ce récepteur entraîne une accumulation de Wnt dans le Golgi (Cauchi and Froguel, 2008). La liaison de Wls à Wnt3a nécessite l'acylation de ce dernier sur la sérine 209. En effet, l'utilisation d'un ligand Wg de la Drosophile lié constitutivement à la membrane appelé WgNRT a montré que la seule association à la membrane ne suffit pas à induire l'interaction de Wg et Wls suggérant que l'acylation par la Porcupine est un pré-requis pour l'interaction fonctionnelle de Wnt à Wls (Herr and Basler, 2012). Des expériences de mutation ont mis en évidence qu'un second acide aminé conservé entre les différents ligands Wnt, la sérine 239, est nécessaire pour l'interaction de Wls avec les Wnts, à l'exception de WntD de la Drosophile (Herr and Basler, 2012). En effet, WntD ne requiert ni Porcupine ni Wls pour sa sécrétion et son activité (Ching et al., 2008b).

L'acidification des vacuoles est également nécessaire à la sécrétion des Wnts (Coombs et al., 2010). L'inhibition de la V-ATPase, une pompe à protons requise pour l'acidification des vacuoles,

Figure 33 : Voie de sécrétion des Wnts



Après traduction, les ligands Wnts subissent une série de modifications dont une acylation avec du palmitoléate par la protéine **Porcupine** dans le RE. Les Wnts sont ensuite pris en charge par la protéine Wls dans l'appareil de Golgi avant d'être sécrétés.

Les protéines Wls sont recyclées grâce à des complexes Rétromère qui sont des complexes protéiques impliqués dans le recyclage des protéines membranaires.

Wls : Wntless ; PCN : Porcupine

empêche Wls de se détacher de Wnt. En conséquence, le complexe Wnt-Wls s'accumule dans la cellule et dans la membrane plasmique (Coombs et al., 2010). Cependant, quoiqu'essentielle, une diminution du pH n'est pas suffisante pour dissocier le complexe Wnt-Wls. Deux laboratoires indépendants ont identifié des membres de la famille de protéines p24 comme récepteurs cargo impliqués dans le transport et la sécrétion des Wnts (Buechling et al., 2011; Port et al., 2011). Malgré le désaccord de ces deux équipes sur le membre exact de la famille p24 impliqué dans ce processus, elles confirment toutes deux que ces protéines cargos régulent spécifiquement la sécrétion de Wg, ne participant pas au transport d'autres molécules « signal » telles que Hedgehog par exemple. Ainsi, les protéines Wnt ne traversent pas la membrane par transport passif ou diffusion facilitée mais requièrent des protéines cargo spécifiques comme les protéines de la famille p24 ou des récepteurs transmembranaires hautement conservés, pour sortir du RE (Willert and Nusse, 2012).

Une fois Wnt libéré, le récepteur Wls est recyclé *via* des endosomes et des complexes rétromères vers le Golgi d'où il pourra à nouveau escorter de nouveaux Wnt matures à la surface cellulaire (Belenkaya et al., 2008; Coudreuse et al., 2006; Franch-Marro et al., 2008; Port et al., 2008; Prasad and Clark, 2006; Yang et al., 2008).

1.4. LES WNTS DANS LEUR ENVIRONNEMENT EXTRACELLULAIRE

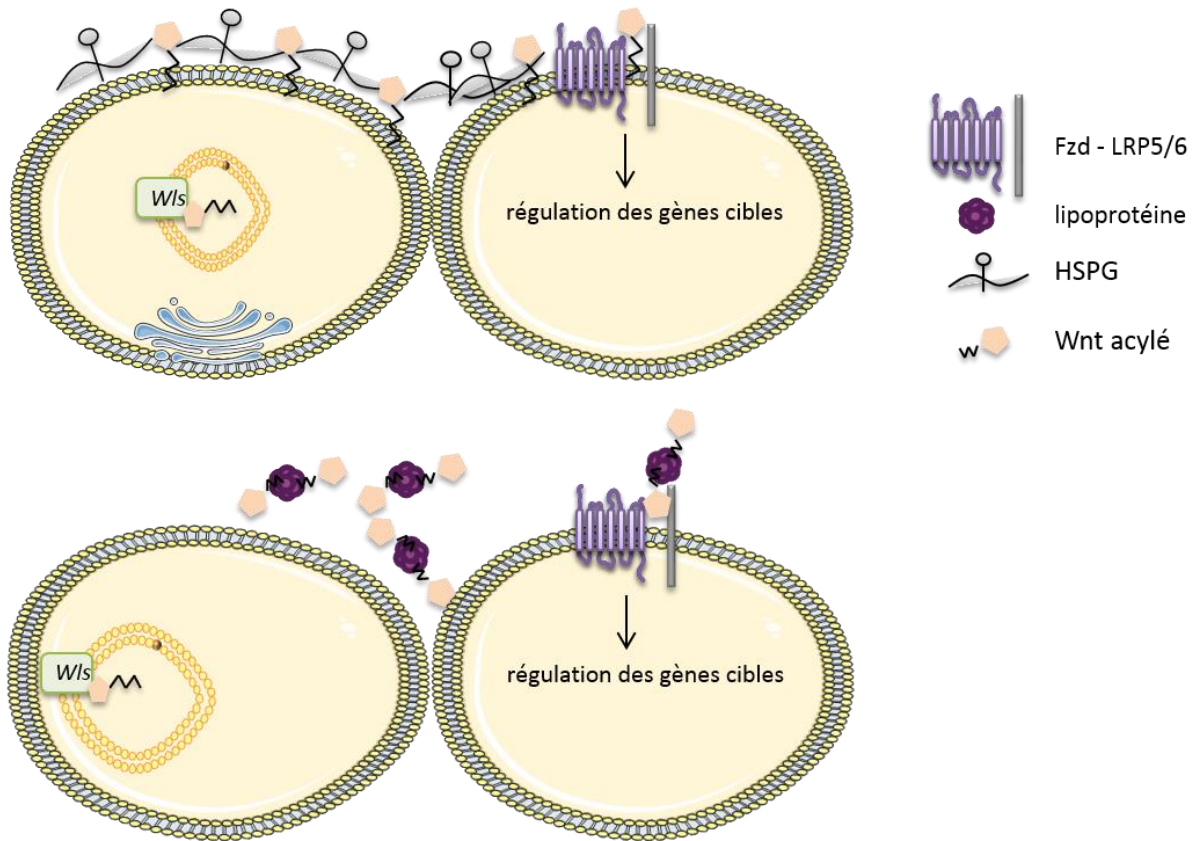
L'action des Wnts n'est pas seulement autocrine. En effet, les Wnts peuvent agir sur des cellules éloignées de leur lieu de production (environ 20 cellules de distance) (Zecca et al., 1996). Les ligands Wnt étant hydrophobes, plusieurs mécanismes existent pour permettre leur diffusion dans un milieu aqueux : par diffusion latérale ou par transport avec des lipoprotéines (Port and Basler, 2010) (**Figure 35**). Dans ce premier modèle de diffusion latérale, les Wnts sont liés à la surface membranaire par des molécules appelées HSPG (*Heparan sulfate proteoglycans*). Ces protéines localisées à la surface cellulaire et dans la matrice extracellulaire, se lient aux Wnts et régulent leur distribution (Yan and Lin, 2009).

Un autre modèle de transport a été proposé dans lequel les ligands Wnts acylés sont associés à des lipoprotéines sur la face extracellulaire de la cellule pour permettre leur trafic. Ce mécanisme a été confirmé avec le Wg de la *Drosophile* et le Wnt3a des Mammifères (Neumann et al., 2009; Panáková et al., 2005).

2. ACTION DES LIGANDS WNTS SUR LEURS CELLULES CIBLES : CONSEQUENCE SUR LA β -CATENINE

La β -caténine est une protéine de 92 kDa faisant partie de la superfamille des protéines à répétition Armadillo (ARM). Elle est composée de 12 motifs Armadillo répétés appelés R1 à R12 formant une structure en hélice. Les domaines N et C-terminaux sont non structurés et forment des interactions dynamiques avec ces répétitions ARM (Huber et al., 1997; Xing et al., 2008). Par ailleurs, les motifs ARM forment un sillon chargé positivement qui favorise l'interaction de la β -caténine avec d'autres composants de la voie

Figure 34 : Transport des ligands Wnt



Adapté de Port et Basler, 2010

Les ligands Wnts sont soit transportés par diffusion latérale aidée par des protéines **HSPG** qui tapissent la surface cellulaire soit transportés par des lipoprotéines.

HSPG : Heparan sulfate proteoglycan ; Wls : Wntless

Wnt tels que APC, Axine, TCF/LEF ou encore la E-cadhérine (Graham et al., 2000; Huber and Weis, 2001; Huber et al., 1997; Xing et al., 2004).

2.1. EN ABSENCE DE WNT : SIGNALISATION CYTOPLASMIQUE DE LA β -CATENINE

En l'absence d'activation du récepteur par le ligand Wnt, la β -caténine peut être localisée à la membrane cellulaire ou prise en charge dans un complexe de dégradation et subir un cycle de synthèse/dégradation.

2.1.1. LA β -CATENINE MEMBRANAIRE

Dans une cellule épithéliale non stimulée, la β -caténine est localisée au niveau des jonctions adhérentes, en interaction avec l'E-cadhérine et l' α -caténine. Ce complexe est essentiel à l'adhésion des cellules épithéliales et constitue un lien entre le cytosquelette d'actine et les complexes jonctionnels.

Le clivage protéolytique des cadhérines par des protéases permet de libérer la β -caténine membranaire, augmenter la quantité de β -caténine soluble dans le cytoplasme et activer la transcription des gènes cibles de Wnt (Marambaud et al., 2002; Maretzky et al., 2005; Reiss et al., 2005; Uemura et al., 2006).

Il existerait deux pools distincts de β -caténine, l'un correspondant à une β -caténine sous forme monomérique et l'autre, sous forme de dimère. La forme monomérique participerait préférentiellement à la signalisation Wnt alors que la forme dimérique se lierait aux cadhérines (Gottardi and Gumbiner, 2004).

2.1.2. LA β -CATENINE DANS LE COMPLEXE DE DEGRADATION

Les protéines Axine et APC sont des protéines « supprimeurs de tumeurs » indispensables à la formation du complexe de dégradation (**Figure 30**). En effet, ce sont des protéines d'échafaudage qui interagissent avec toutes les protéines du complexe et permettent ainsi le rapprochement de la β -caténine avec les deux kinases, GSK3 β et CK1 α . Ainsi, dès sa liaison avec l'Axine, la région N-terminale de la β -caténine se positionne pour une rapide phosphorylation sur la sérine 45 par CK1. Ceci entraîne une série de phosphorylation sur les sérine 37 et 33 et la thréonine 41 par la GSK3 β (Amit et al., 2002; Liu et al., 2002). Les kinases CK1 et GSK3 β phosphorylent également APC ce qui augmente son affinité pour la β -caténine. APC entre alors en compétition avec l'Axine pour finalement la remplacer. Il a donc été proposé que la phosphorylation d'APC permet de détacher la β -caténine de l'Axine facilitant l'entrée d'une nouvelle β -caténine au sein du complexe (Ha et al., 2004; Kimelman and Xu, 2006). Une fois la β -caténine phosphorylée, sa séquence consensus de destruction est reconnue par la protéine β -TRCP (*β -transducin repeat containing protein*), une sous-unité spécifique de l'ubiquitine ligase SCF (Jiang and Struhl, 1998; Kitagawa et al., 1999; Lagna et al., 1999; Liu et al., 1999; Marikawa and Elinson, 1998). La liaison de SCF β -TRCP à la β -caténine catalyse son ubiquitination puis sa dégradation par le protéasome.

Ce processus de dégradation semble régulé par la phosphatase PP2A qui déphosphoryle la β -caténine ce qui diminue sa dégradation. En absence d'APC, la β -caténine phosphorylée est déphosphorylée par la PP2A et n'est donc plus ubiquitinylée par la SCF ^{β -TRCP}. De plus, l'inactivation de la PP2A entraîne une dégradation excessive de la β -caténine membranaire (Kimelman and Xu, 2006; Su et al., 2008).

2.2. EN PRESENCE DE WNT : LOCALISATION NUCLEAIRE DE LA β -CATENINE

2.2.1. ACTIVATION DES RECEPTEURS DE WNT

Les ligands Wnt se lient à un complexe hétérodimérique comprenant des récepteurs de la famille **Frizzled (Fzd)** et des protéines **LRP5/6**. Ces récepteurs Fzd sont des protéines à sept domaines transmembranaires qui présentent une structure commune à celle des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR). Wnt se lie au domaine riche en cystéine (CRD, cysteine rich domain) de Fzd avec une affinité de l'ordre du nanomolaire (Bhanot et al., 1996; Hsieh et al., 1999). La structure du domaine CRD présente un sillon hydrophobe qui interagit avec le lipide présent sur le ligand Wnt (Janda et al., 2012) (**Figure 31**).

Lorsque Wnt se lie à son récepteur, l'adaptateur cytoplasmique **Dishevelled (Dsh)** est phosphorylé et recruté du côté cytoplasmique du récepteur Fzd (Rothbächer et al., 2000; Seménov and Snyder, 1997; Yanagawa et al., 1995). L'interaction entre Dsh et Fzd est importante pour la transduction du signal Wnt (Tauriello et al., 2012; Wong et al., 2000, 2003). Dsh et Axine partagent des domaines DIX (*Dishevelled-Axine*) qui peuvent se polymériser et sont indispensables au recrutement du complexe GSK3 β /Axine au récepteur (Schwarz-Romond et al., 2007).

Le récepteur LRP5/6 contient dans son domaine intracellulaire cinq motifs PPPSPxS essentiels à la transmission du signal Wnt. Chacun de ces motifs est suffisant pour activer la voie Wnt (MacDonald et al., 2009; Tamai et al., 2004; Zeng et al., 2005). Ainsi lorsque Wnt se lie à LRP5/6, le motif PPPSPxS est phosphorylé par CKI (Khan et al., 2007; Pan et al., 2008; Zeng et al., 2005).

LRP5/6 phosphorylé présente une grande affinité pour l'Axine et entraîne le recrutement du complexe GSK3 β -Axine à la membrane (Mao et al., 2001; Zeng et al., 2008). Ce complexe ainsi adressé phosphoryle à son tour le motif PPPSP de LRP5/6 et crée une boucle de régulation positive, amplifiant l'activation du signal Wnt (Baig-Lewis et al., 2007).

Si le recrutement de l'Axine par LRP5/6 est communément admis, deux modèles existent quant au devenir du complexe de dégradation et en particulier, de son activité kinase, après liaison de Wnt à son récepteur. Ces deux modèles sont décrits dans la **figure 30**.

Le premier modèle qui est le « **modèle actuel** » propose plusieurs mécanismes basés sur l'inhibition de l'activité kinase de GSK3 β puis la dissociation du complexe alors que le **nouveau modèle** proposé récemment montre que la liaison de Wnt au récepteur ne modifie pas la composition du complexe et n'affecte pas l'activité des kinases CK1 et GSK3 β (Li et al., 2012a; Saito-Diaz et al., 2013).

Le premier modèle est le fruit d'expérience de surexpression des différents composés du complexe de dégradation alors que le second modèle étudie, par des approches

d'immunoprécipitation, les composés du complexe endogènes ce qui peut expliquer les différences observées.

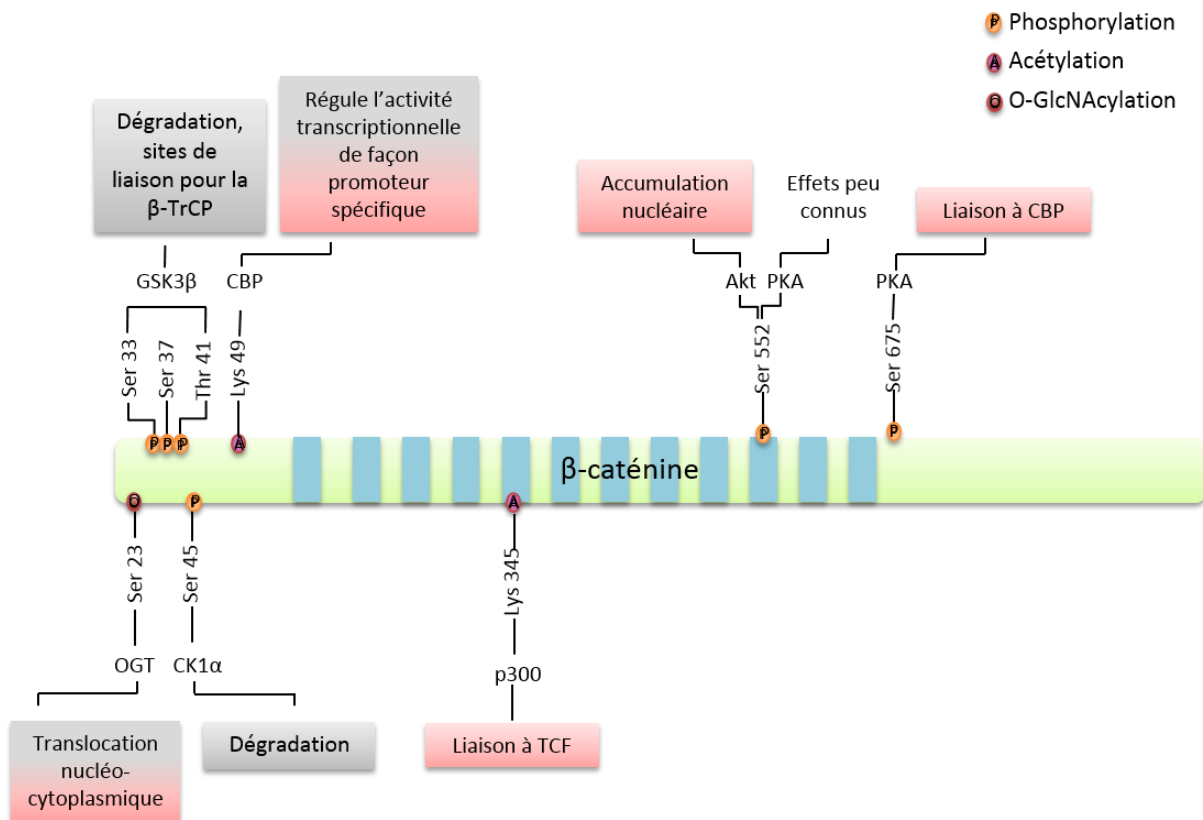
2.2.1. MODIFICATIONS POST-TRADUCTIONNELLES DE LA β -CATENINE

La β -caténine subit différentes modifications post-traductionnelles (**Figure 35**). En effet, cette dernière peut être phosphorylée, acylée ou O-GlcNAcylée modifiant sa stabilité, son activité ou son interaction avec le facteur TCF4 (Gao et al., 2014).

Ainsi, outre les phosphorylations séquentielles sur sa partie N-terminale par CK1 et GSK3 β , la β -caténine est également phosphorylée par Akt et la PKA. Il a été montré qu'Akt et PKA **phosphorylent** la β -caténine sur la sérine 552 *in vitro* et *in vivo*. La surexpression d'Akt dans des cellules A431 (carcinome épidermoïde humain) induit la phosphorylation de la β -caténine sur la sérine 552 (Fang et al., 2007). Ceci entraîne sa dissociation de la membrane et son accumulation nucléaire. La phosphorylation de la β -caténine par Akt sur sérine 552 augmente l'interaction de la β -caténine avec la protéine 14-3-3 ζ et donc sa stabilité dans des cellules ovariennes de Hamster chinois (CHO). Ceci induirait un changement conformationnel de la β -caténine empêchant la liaison de β -TrCP et donc sa dégradation (Fang et al., 2007; Tian et al., 2004). La phosphorylation de la β -caténine par Akt induit l'expression de gènes impliqués dans la croissance cellulaire tels que c-myc et cyclineD1 ainsi que des gènes impliqués dans l'invasion des cellules tumorales tels que MMP7 et TWIST1 (Fang et al., 2007). La phosphorylation de la β -caténine sur sérine 552 par la PKA est mineure et son effet peu compris (Taurin et al., 2006).

La β -caténine est également phosphorylée par la PKA sur la sérine 675 *in vitro* (Hino et al., 2005; Taurin et al., 2006). En effet, dans des cellules issues lignées COS7 et HEK293, la stimulation de la PKA par des activateurs pharmacologiques, induit la phosphorylation de la β -caténine. Cette phosphorylation augmente l'activité transcriptionnelle de la β -caténine même si des effets différents sur la stabilité de la β -caténine ont été observés dans différents modèles cellulaires (Hino et al., 2005; Taurin et al., 2006).

La β -caténine est également **acétylée** sur différents sites par des histones acétyltransferases tel que le complexe CBP/p300. Il a notamment été montré que la surexpression de la protéine CBP dans des cellules HEK293 acétyle la β -caténine sur la lysine 49 (Wolf et al., 2002). La mutation de la lysine empêche son acétylation et augmente son activité transcriptionnelle sur le promoteur du gène *c-myc* mais n'a aucun effet sur les autres gènes cibles de la voie Wnt suggérant que l'acétylation de la β -caténine sur la lysine 49 régule l'action de la voie Wnt sur certains gènes cibles (Wolf et al., 2002). De plus, la surexpression de la protéine p300 dans des lignées cellulaires (HeLa et HEK293) acétyle la β -caténine sur la lysine 345 dans son domaine Armadillo R6, augmentant son affinité pour TCF4 et son activité co-activatrice de manière TCF-dépendante (Lévy et al., 2004). Dans des lignées de carcinomes (ovarien, mammaire et colorectal), lorsque la voie Wnt est activée, de fortes concentrations de glucose augmentent l'acétylation de la β -caténine en induisant l'expression de p300 d'une part, et en inhibant l'activité désacétylase de SIRT1 (*Sirtuine 1*) d'autre part. Ces événements permettent l'acétylation de la β -caténine et son accumulation nucléaire (Chocarro-Calvo et al., 2013). Toutefois, l'effet de l'acétylation varie en fonction du type cellulaire puisque dans des cellules souches

Figure 35 : Modifications post-traductionnelles de la β -caténine

La β -caténine subit différentes modifications post-traductionnelles impactant positivement (rose) ou négativement (gris) sur son activité transactivatrice. Les effets variant en fonction du promoteur ou du type cellulaire apparaissent en gris/rose.

β -TrCP : β -transducin repeat containing protein ; GSK3 β : Glycogen Synthase Kinase 3 β ; CBP : CREB Binding Protein ; TCF : T-cell Factor, OGT : O-GlcNAc-transferase ; CK1 : Caséine Kinase 1 ; PKA : Protéine Kinase A.

mésenchymateuses (MSCs), la désacétylation de la β -caténine par SIRT1 permet l'accumulation de la β -caténine dans le noyau et l'augmentation de la transcription des gènes nécessaires à la différenciation des MSCs (Simic et al., 2013).

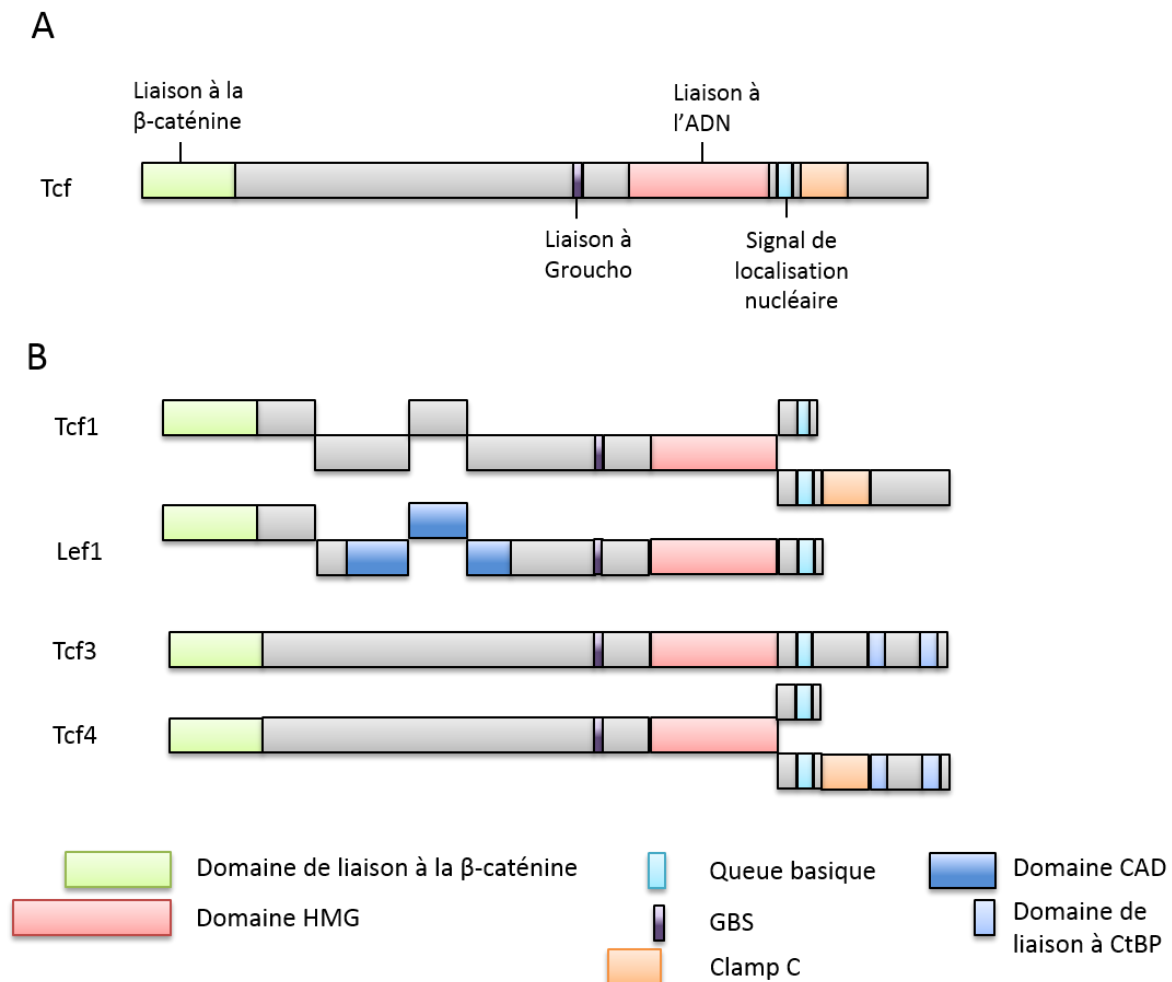
Enfin, l'**O-GlcNAcylation** de la β -caténine induit des effets différents en fonction du type cellulaire étudié. Ainsi, dans des cellules non-cancéreuses, l'O-GlcNAcylation de la β -caténine régule la localisation cellulaire de la β -caténine au niveau du cytosol ou à la surface des cellules épithéliales en association avec l'E-Cadhérine (par un mécanisme non élucidé) et limite ainsi sa disponibilité nucléaire et son activité transcriptionnelle. A l'inverse, dans des cellules cancéreuses de prostate ou du sein (CaP et MCF7), l'O-GlcNAcylation de la β -caténine est diminuée par rapport à des cellules saines, entraînant l'accumulation nucléaire et une augmentation de son activité transcriptionnelle de la β -caténine (induction de la cycline D1) (Sayat et al., 2008; Zhu et al., 2001). Très récemment, il a été confirmé, par une approche de mutagenèse dirigée que la sérine 23 est un site important de la O-GlcNAcylation de la β -caténine régulant sa distribution subcellulaire. Plus précisément, la mutation de la sérine 23 entraîne une relocalisation de la β -caténine du noyau vers la membrane plasmique où elle interagit notamment avec l'E-cadhérine (Ha et al., 2014).

A l'inverse, des souris soumises à un régime riche en glucose/glucosamine présentent une augmentation de la quantité de β -caténine totale et GlcNAcylée. De plus, dans des cellules de cancer colorectal et de cancer du sein (HCT116, HT29 et MCF7), de fortes concentrations en glucose favorisent la O-GlcNAcylation de la β -caténine favorisant sa stabilisation et son activité transcriptionnelle (Olivier-Van Stichelen et al., 2012). Ces données suggèrent que le régime alimentaire est un facteur aggravant dans des cellules cancéreuses en promouvant une augmentation de la β -caténine nucléaire et une prolifération cellulaire (Olivier-Van Stichelen et al., 2012).

2.2.2. TRANSLOCATION NUCLEAIRE DE LA β -CATENINE

La β -caténine ne possède pas de signal de localisation nucléaire (NLS, *nuclear localization signal*) ou de signal d'export nucléaire (NES, *nuclear export signal*). L'entrée de la β -caténine dans le noyau ne semble pas être dépendante des facteurs d'import nucléaires classiques tels que RanGTPase et importines (Fagotto et al., 1998; Yokoya et al., 1999). Des données récentes ont montré que les motifs ARM présents dans la β -caténine ressemblent structuralement à des motifs importines et pourraient interagir avec les complexes de pores permettant son entrée dans le noyau (Kutay et al., 1997; Malik et al., 1997; Sharma et al., 2012). De manière surprenante, chez la *Drosophile*, la délétion des motifs ARM R3 à R6 responsables de son interaction avec des composés cytoplasmiques, induit une localisation de cette β -caténine mutée dans le noyau (Orsulic and Peifer, 1996). Ces données suggèrent que les domaines ARM de la β -caténine jouent un rôle déterminant dans la localisation cellulaire de la β -caténine. Les protéines nucléaires TCF, Pygopus et BCL9 ont été proposées comme des « ancrs » pour la β -caténine dans le noyau (Krieghoff et al., 2006; Tolwinski and Wieschaus, 2001; Townsley et al., 2004).

Figure 36 : Représentation du facteur de transcription TCF



Adapté de Cadigan et Waterman, 2012

Adapté de Hurlstone et Clevers, 2002

A- Schéma des domaines de **TCFS** montrant la localisation des 5 domaines trouvés dans la superfamille des facteurs de la famille à domaine HMG.

B- Schéma représentatif des variants d'épissage de TCF et leurs domaines conservés. Les formes courtes de Tcf1 et Lef1 ne présentent pas de domaine amino terminal de liaison à la β -caténine. Le domaine CAD de Lef1 est nécessaire à l'expression de TCR α des cellules T. Le domaine HMG est une séquence spécifique de liaison à l'ADN. La région la plus divergente est la région carboxy terminale.

HMG : High Mobility Group ; GBS : Groucho Binding Sequence ; CAD: context-dependent activation domain ; CtBP : C-terminal binding protein ; TCF α : T-cell receptor α .

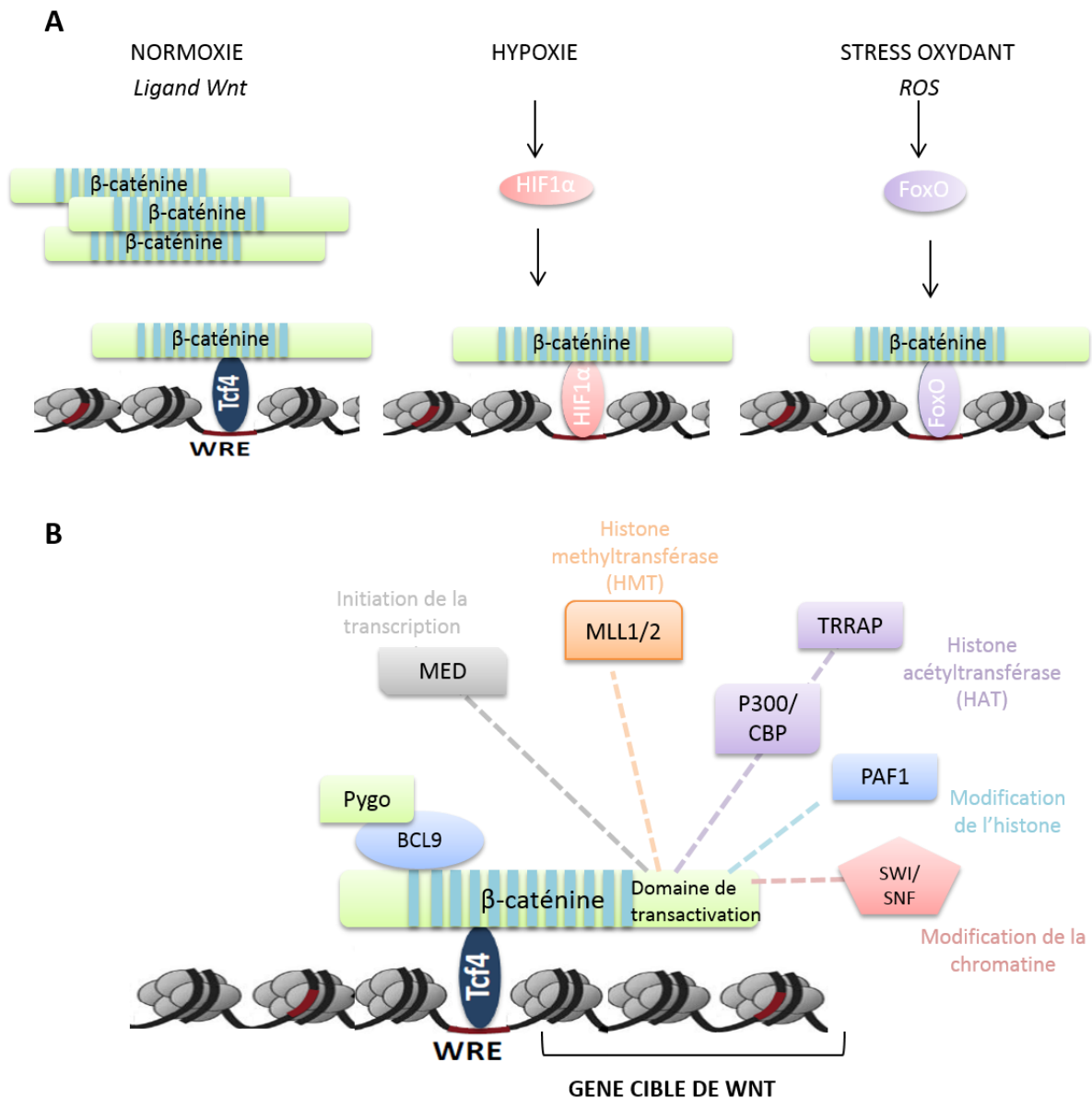
2.2.3. TRANSCRIPTION DES GENES MEDIEE PAR LA β -CATENINE

Une fois dans le noyau, la β -caténine interagit avec de nombreux partenaires. Ces derniers sont : i) des facteurs de transcription (LEF/TCF, FoxO, HIF) qui varient en fonction des conditions cellulaires et modulent le programme génique induit par la β -caténine. Cette interchangeabilité entre les différents facteurs de transcription permet à la cellule de faire face aux différentes situations cellulaires et ii) des coactivateurs ou des répresseurs transcriptionnels permettant de moduler la conformation de la chromatine et donc son accessibilité par les facteurs de transcription précédemment cités (**Figure 37**).

- *β -caténine et LEF/TCF.*

L'accumulation nucléaire de la β -caténine induit son interaction avec les facteurs de transcription de la famille LEF/TCF (*T-cell factor/Lymphoid enhancer factor*) (Behrens et al., 1996; Molenaar et al., 1996) (**Figure 37**). Chez les Mammifères, il existe quatre protéines TCF : TCF1, LEF1, TCF3 et TCF4. Ils forment un sous-groupe de la superfamille des facteurs de transcription contenant un domaine HMG (*High Mobility Group*) leur permettant leur liaison à l'ADN au niveau d'une séquence consensus appelée WRE, « *Wnt-responsive element* ». En plus de ce domaine HMG, les facteurs TCFs présentent un domaine de liaison à la β -caténine, un domaine de liaison à Groucho (un corépresseur transcriptionnel), un domaine « clamp C » qui correspond à un second domaine de liaison à l'ADN spécifique de régions riches en guanine et cytosine présentes dans les promoteurs de certains gènes cibles (et dont le rôle n'est pas encore bien défini) et un domaine de liaison à CtBP (**Figure 36**). Toutefois, suite à un épissage alternatif, les facteurs TCF peuvent présenter des domaines fonctionnels divers leur conférant des activités différentes. Ainsi, TCF3 est généralement connu comme répresseur de l'activité transcriptionnelle, TCF4 peut-être un activateur ou un répresseur alors que LEF1 et TCF1 sont principalement associés à une activation transcriptionnelle (Cadigan and Waterman, 2012; Hurlstone and Clevers, 2002). Les facteurs TCF, comme les autres facteurs à domaine HMG, permettent la formation de complexes nucléoprotéiques indispensables à la transcription. Néanmoins, ils sont incapables à eux seuls d'induire la transcription d'où l'importance de la β -caténine en tant que co-activateur transcriptionnel. En absence de β -caténine, le facteur TCF se lie au corépresseur « *Groucho/transducin-like enhancer* » (Gro/TLE) pour réprimer la transcription des gènes. Plusieurs études suggèrent que TCF est phosphorylé, notamment par la kinase CKI, régulant ainsi positivement ou négativement son interaction avec la β -caténine et l'activité de la voie de signalisation Wnt (Hämmerlein et al., 2005; Lee et al., 2001).

Lors de l'activation de la voie Wnt/ β -caténine, la β -caténine déplace la liaison du corépresseur Gro/TLE qui induit la désacétylation des histones et la compaction de la chromatine afin de permuter TCF/LEF en activateur transcriptionnel (Daniels and Weis, 2005). Il a également été montré que Gro/TLE peut être ubiquitiné, diminuant ainsi son affinité pour TCF/LEF et permettant la liaison de la β -caténine à TCF/LEF (Hanson et al., 2012).

Figure 37 : Partenaires transcriptionnels de la β -caténine

A : En condition d'hypoxie, HIF1 s'associe à la β -caténine au détriment de TCF inhibant ainsi la transcription des gènes médiée par le complexe β -caténine/TCF. La β -caténine potentialise la transcription des gènes cibles d'HIF1 α . FoxO4 qui est activé en réponse au stress oxydant causé par les ROS, interagit également avec la β -caténine. Cette interchangeabilité entre les différents facteurs de transcription permet à la cellule de faire face aux différentes conditions environnementales.

B : En présence du ligand Wnt, le complexe TCF/ β -caténine lié au WRE (*Wnt responsive element*) recrute de nombreux co-activateurs. Les pointillés représentent les interactions entre la β -caténine et les co-activateurs.

HIF1 α : Hypoxia-inducible factor 1 ; *FoxO* : Forkhead box O ; *TCF4* : T-cell factor ; *WRE* : Wnt responsive element ; *ROS* : Reactive Oxygen Species

Ainsi, la β -caténine exerce une influence importante sur le recrutement de TCF4 sur les sites WREs. Par des études de ChIP-seq sur des échantillons de foie provenant de souris invalidées pour la protéine APC (surexprimant donc la β -caténine) ou invalidées pour la β -caténine, l'équipe du Dr S. Colnot a montré que la liaison de TCF4 sur les sites WREs est dépendante de la présence de la β -caténine, contrairement à l'idée d'une fixation constitutive de TCF4 sur l'ADN (Cadigan and Waterman, 2012; Gougelet et al., 2013). Ces données suggèrent que la β -caténine faciliterait l'ouverture de la chromatine autour des sites WREs en recrutant des facteurs responsables du remodelage de la chromatine comme nous détaillerons par la suite.

- *β -caténine et FoxO (Figure 37)*

La voie Wnt/ β -caténine est associée à la prolifération cellulaire. En effet, elle induit l'expression TCF-dépendante de gènes impliqués dans ce processus tels que la cycline D1. A l'inverse, en réponse à un stress oxydant, FoxO4 se lie à la β -caténine et inhibe la transcription TCF-dépendante. La liaison de β -caténine à FoxO4 potentialise l'activité de ce dernier induisant l'arrêt du cycle cellulaire (Essers et al., 2005; Hoogeboom et al., 2008).

- *β -caténine et HIF (Figure 37)*

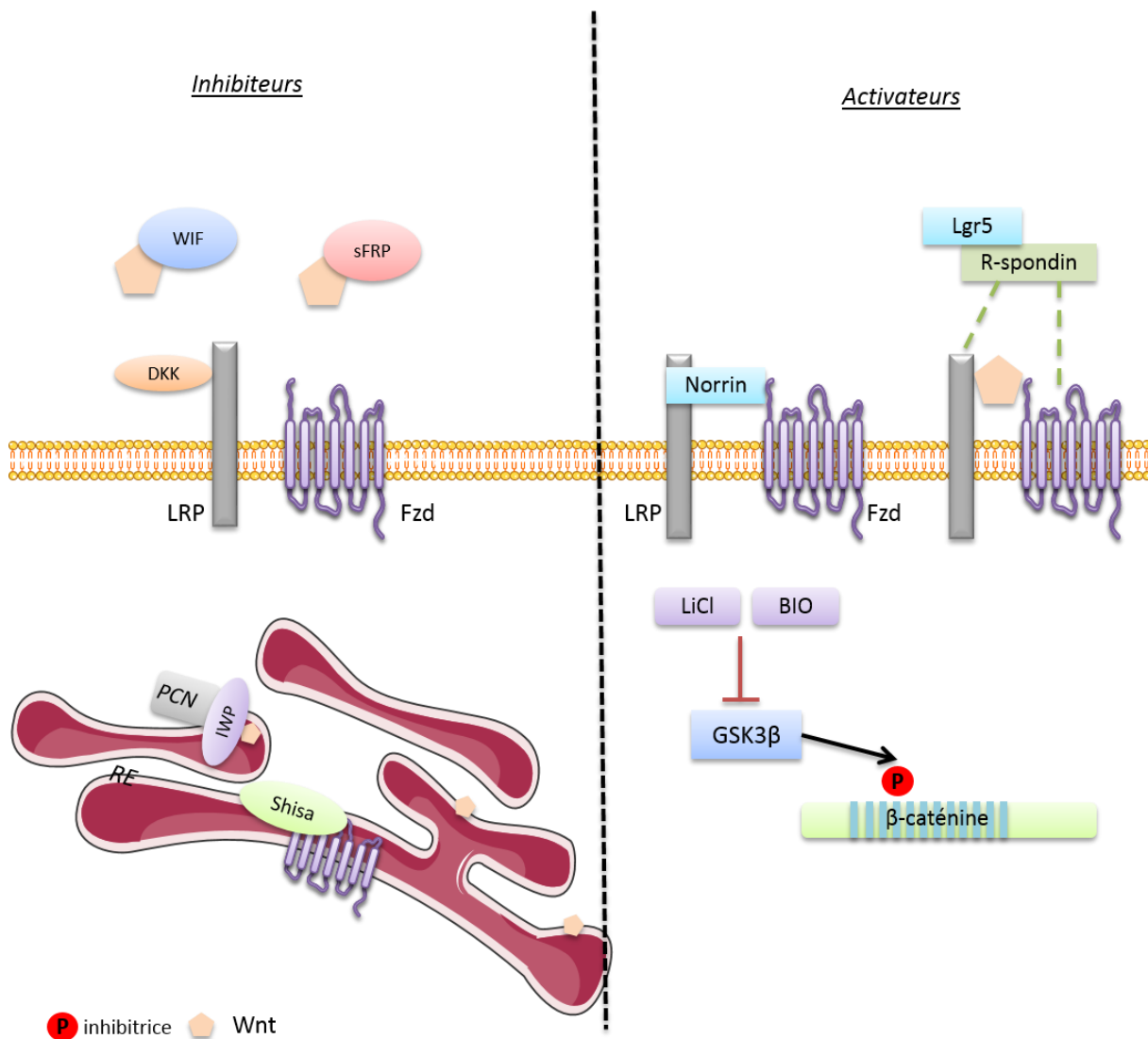
Outre la régulation de FoxO, la β -caténine peut également se lier à HIF1 α et à c-jun. Kaidi et ses collaborateurs ont montré que la β -caténine peut interagir avec HIF1 α dans les cellules HCT116 (cellules de cancer colorectal). Lorsque les cellules sont cultivées en conditions hypoxiques, l'interaction entre la β -caténine et HIF1 α est augmentée au détriment de la liaison de la β -caténine avec le facteur TCF. Ceci augmente l'expression des gènes cibles de HIF1 α permettant ainsi de s'adapter à l'hypoxie. Cette interaction est transitoire puisque une fois revenue à des conditions de normoxie, la β -caténine se lie à nouveau à TCF et la prolifération cellulaire est restaurée (Kaidi et al., 2007).

- *Les partenaires de la β -caténine dans le remodelage de la chromatine (Figure 37)*

De nombreux co-activateurs associés à la β -caténine ont été identifiés. Ils forment des complexes multi-protéiques composés de Pygopus (Pygo) et BCL9, Mediator (pour l'initiation de la transcription), p300/CBP et TRRAP/TIP60 (des histones acétyltransférase - HAT), MLL1/2 (une histone méthyltransférase), les ATPases de la famille SWI/SNF pour le remodelage de la chromatine et le complexe PAF1 pour l'élongation de la transcription et les modifications des histones (Mosimann et al., 2009; Willert and Jones, 2006).

La β -caténine possède également un rôle de répresseur transcriptionnel. En effet, le complexe TCF/ β -caténine peut : i) entrer en compétition avec des activateurs transcriptionnels ; ii) recruter des corépresseurs au niveau du WRE tel que Groucho/TLE et iii) se lier à une nouvelle séquence consensus qui médie spécifiquement une répression (Blauwkamp et al., 2008; Piepenburg et al., 2000). Enfin, le mécanisme par lequel, la β -caténine recrute des co-activateurs ou des co-répresseurs est inconnu.

Figure 38 : Les activateurs et les inhibiteurs de la signalisation Wnt



Les **inhibiteurs** : **WIF** et **sFRP** se lient directement aux ligands Wnts sécrétés. La protéine **DKK** se lie au co-récepteur LRP5/6 et empêche la formation du complexe Fzd-LRP/6. Les protéines **Shisa** séquestrent les récepteurs Fzd au niveau du réticulum endoplasmique. **L'IWP** se lie à la Porcupine et empêche son interaction avec son substrat Wnt.

Les **activateurs** : Les Wnts sont les agonistes primaires et forment un complexe avec Fzd-LRP5/6 pour activer la voie. **Norrin** agit de la même manière que Wnt. Les protéines **R-spondin**, en liant à LRP5/6 ou Fzd, potentialise l'effet de Wnt. Les inhibiteurs pharmacologiques, **LiCl** et **BIO**, activent la voie en inhibant la kinase **GSK3β**.

WIF : Wnt inhibitory factors ; sFRP : secreted Fzd-related proteins ; DKK : Dickkopf ; PCN : Porcupine ; IWP : Inhibitor of Wnt Production ; LRP : Lipoprotein Related Protein ; Fzd : Frizzled ; BIO : 6-bromoindirubin-3'-oxime ; LiCl : Chlorure de lithium

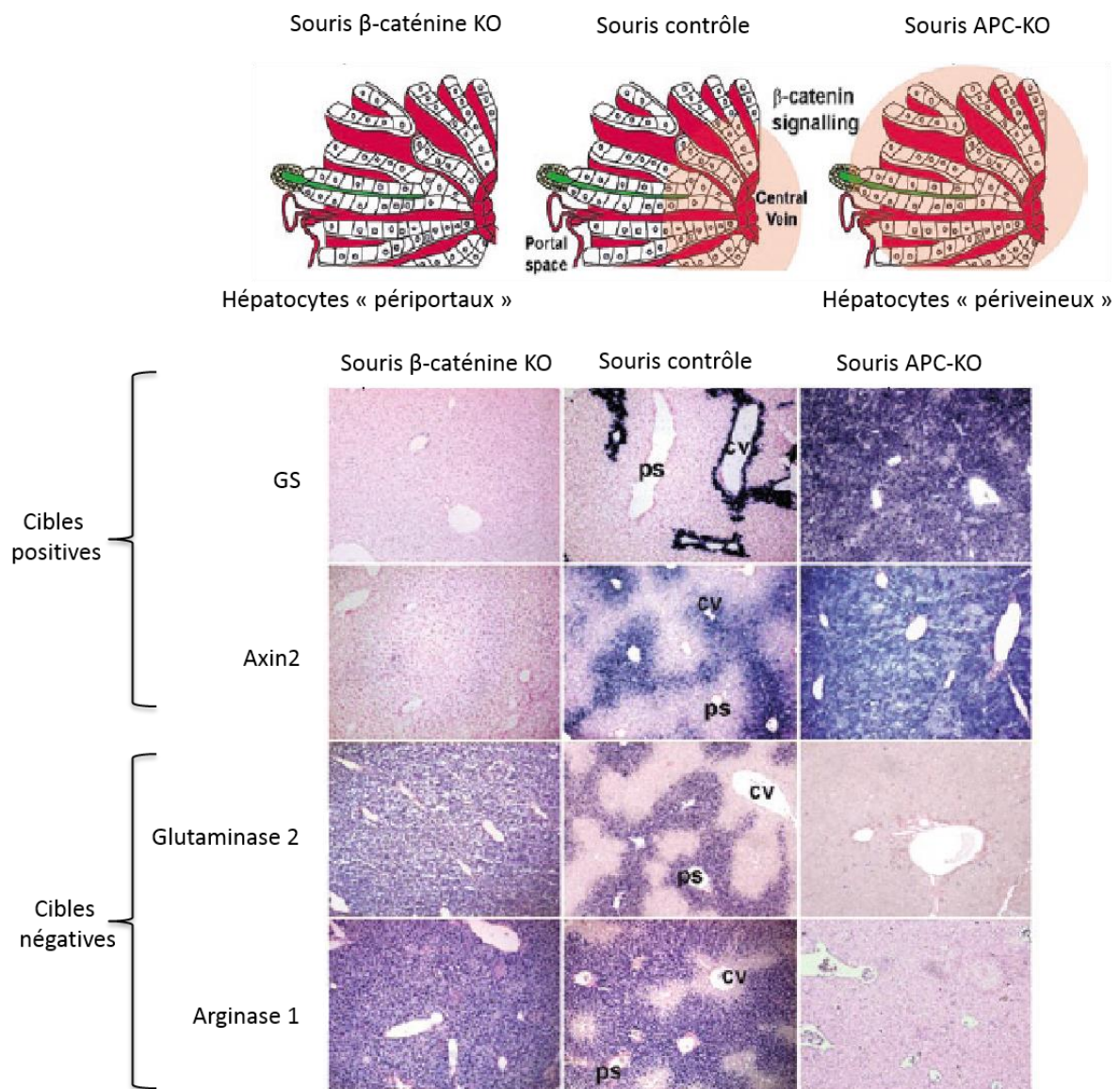
3. LES ACTIVATEURS ET INHIBITEURS DE LA VOIE WNT

Outre les Wnts, d'autres protéines possédant une **activité activatrice** sur la voie de signalisation Wnt ont été identifiées et incluent R-spondin/Lgr5 et Norrin (Junge et al., 2009; Kazanskaya et al., 2004; Kim et al., 2006; Nam et al., 2006; Xu et al., 2004) (**Figure 38**). De récentes études ont montré que le récepteur au R-spondin est codé par des homologues de Lgr5 (Carmon et al., 2011; Glinka et al., 2011; de Lau et al., 2011). Initialement identifié comme un gène cible de la voie Wnt et un marqueur des cellules souches des cryptes intestinales, Lgr5 s'associe au récepteur Frizzled/Lrp en présence de la protéine R-spondin (Barker et al., 2007). (Barker et al., 2007). L'invalidation de R-spondin 1 ou une mutation de Lgr4/5 dans des cryptes d'organoïdes en culture est contrecarrée par de petites molécules activatrices des Wnts suggérant que le complexe R-spondin/Lgr5 serait un potentialisateur de l'activité Wnt endogène. La Norrin se lie au domaine CRD du récepteur Fzd pour activer la transduction du signal Wnt et médier la transcription des gènes cibles de Wnt par LEF/TCF (Xu et al., 2004).

Il existe deux classes d'**inhibiteurs** sécrétés. Une première classe comprend les sFRPs (*secreted Fzd-related proteins*) et les WIFs (*Wnt inhibitory factors*) qui lient et séquestrent les ligands Wnts afin d'empêcher leur association aux récepteurs Fzd (Bovolenta et al., 2008). Une seconde classe d'antagonistes (Dkk1, *Dickkopf 1*) lient le co-récepteur LRP5/6 et bloquent l'interaction avec le ligand Wnt (Mao et al., 2002). En plus de ces inhibiteurs extracellulaires, les protéines Shisa séquestrent les protéines Fzd au niveau du RE et empêchent leur trafic à la membrane cellulaire. Les protéines Shisa ne sont pas spécifiques de la voie Wnt et régulent également le trafic intracellulaire des facteurs de croissance fibroblastiques (FGF, *fibroblast growth factor*) (Yamamoto et al., 2005).

De par l'implication de la voie Wnt dans de nombreuses pathologies, l'élaboration d'**activateurs ou inhibiteurs pharmacologiques** a fait l'objet de plusieurs études. Ainsi, parmi les petites molécules activatrices de la voie Wnt, des inhibiteurs de la kinase GSK3 β sont couramment utilisés. Le plus connu est le chlorure de lithium, qui à des concentrations avoisinant le millimolaire inhibe la kinase GSK3 β et permet la stabilisation de la β -caténine. Il existe aussi le BIO (6-bromoindirubin-3'-oxime) et le SB-216763 (Coghlan et al., 2000; Klein and Melton, 1996; Sato et al., 2004).

L'analyse d'une banque de composés chimiques a permis l'identification d'inhibiteurs hautement spécifiques de la signalisation Wnt appelés IWP (*inhibitor of Wnt production*) et IWR (*inhibitor of Wnt response*) (Chen et al., 2009). IWR interagit et stabilise la protéine Axine permettant ainsi d'accélérer la dégradation de la β -caténine. Le composé IWP interagit avec la Porcupine et inhibe son activité acyl transférase empêchant ainsi la maturation des Wnt et donc leur sécrétion.

Figure 39 : Effet de la modulation de l'activité de la β -caténine sur la zonation métabolique

La voie Wnt/ β -caténine est essentielle au maintien de la **zonation hépatique**. L'invalidation de la β -caténine induit l'apparition d'un phénotype de type périportal qui se traduit par la disparition de la **GS** et de l'**axin2** alors que la **glutaminase 2** et l'**Arginase 1** sont exprimés sur l'intégralité du lobule. Le phénotype est inversé dans le foie de souris invalidées pour APC, exprimant la β -caténine dans tout le lobule.

GS : Glutamine Synthétase ; APC : Adenomatous Polyposis Coli

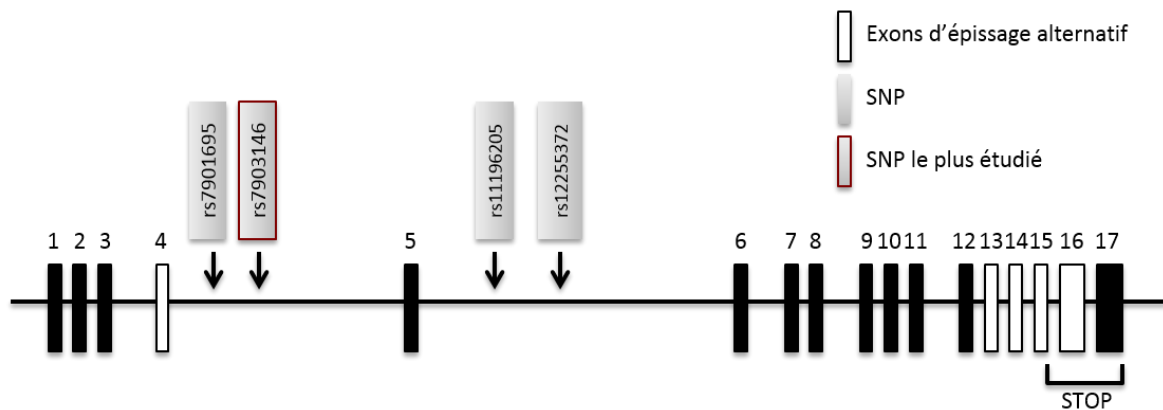
V. IMPLICATION DE LA VOIE WNT/ β -CATENINE DANS LA ZONATION METABOLIQUE HEPATIQUE

La zonation métabolique du foie résulte d'un programme génique qui diffère le long de l'axe PV/PP et qui permet d'assurer pour chaque métabolisme, soit des fonctions complémentaires (métabolisme de l'ammonium avec le cycle de l'urée dans la zone PP et la synthèse de glutamine dans la zone PV), soit des fonctions opposées (métabolisme du glucose avec la néoglucogenèse en PP et la glycolyse en PV). Pendant très longtemps, les mécanismes moléculaires à l'origine de cette zonation étaient incompris jusqu'à l'étude d'un modèle murin d'inactivation conditionnelle d'APC (modèle APC KO) qui a montré que la voie Wnt/ β -caténine était impliquée dans ce phénomène (Benhamouche et al., 2006). Les auteurs ont montré que les protéines β -caténine et APC sont exprimées de manière restreinte dans des régions hépatiques opposées, la zone PV et PP respectivement (**Figure 39**). Dans le foie de ces souris, la régionalisation de l'expression des gènes est modifiée suite à la surexpression de la β -caténine. En effet, l'expression des gènes cibles de la β -caténine normalement restreinte à la zone PV, est largement présente dans la zone PP. A l'inverse, les gènes réprimés par la β -caténine, marqueurs PP ne sont plus exprimés dans le foie des souris invalidées pour APC. Ce changement ou « Switch » génique a également été observé suite à l'inhibition de la signalisation Wnt/ β -caténine par un adénovirus exprimant l'inhibiteur Dkk1 ou dans le foie de souris invalidées pour la protéine β -caténine. Il entraîne une induction des cibles PP au détriment des cibles PV, suggérant que la voie Wnt doit être inhibée pour permettre l'expression du programme génique PP. L'ensemble de ces résultats démontre que la signalisation Wnt/ β -caténine contrôle positivement le programme PV et réprime parallèlement le programme PP. Dans ce contexte, APC joue un rôle essentiel de « gardien de la zonation ».

Les voies métaboliques zonées et régulées par la voie β -caténine incluent la voie de métabolisme de l'ammonium. En effet, la β -caténine régule positivement l'expression des gènes codant la GS (*glutamine synthétase*), Glt-1 (*glutamate transporter 1*) et le transporteur de l'ammonium, RhBg (*Rhesus B glycoprotein*). A l'inverse, elle exerce un contrôle négatif sur l'expression de la Glutaminase 2 (Gls2), Arginase 1 (Arg1), et carbamoyl phosphate synthase (CPS1), Arg1 et CPS1 étant des enzymes clés du cycle de l'urée (Benhamouche et al., 2006; Cadoret et al., 2002).

Le métabolisme des xénobiotiques est également une cible de la voie β -caténine en contrôlant l'expression des gènes Cyp2e1 et Cyp1a2 ainsi que des récepteurs nucléaires aryl-hydrocarbon (Ahr) et Car (*constitutive androstane receptor*) (Braeuning et al., 2009; Hailfinger et al., 2006; Sekine et al., 2006).

De manière intéressante, le métabolisme du glucose est également contrôlé par l'activité de la voie Wnt/ β -caténine. En effet, la β -caténine inhibe l'expression de deux gènes impliqués dans la néoglucogenèse, la PEPCK et la FBPase, et active l'expression de gènes de la glycolyse tels que la Idh3a (*Isocitrate dehydrogenase 3a*), Ldhd (*Lactate dehydrogenase*) et Dlat (*dihydrolipoamide S-acetyltransferase*) (Benhamouche et al., 2006; Chafey et al., 2009).

Figure 40 : Structure du gène *TCF7L2*, localisation des SNP associés au DT2

Adapté de Ip et al., 2012

Le gène *TCF7L2* est localisé sur le chromosome 10 et contient 17 exons. Au moins 5 exons sont épissés. Quatre SNPs localisés autour de la région intronique de l'exon 5 ont été associés au risque de développer un diabète de type 2 : i) une cytosine substituée par une thymine au niveau du SNP **rs7903146** de l'intron 3, ii) une thymine substituée par une cytosine au niveau du SNP **rs7901695** dans l'intron 3, iii) une guanine substituée par une thymine au niveau du SNP **rs12255372** dans l'intron 4 et iv) une guanine substituée par une cytosine au niveau du SNP **rs11196205** au niveau de l'intron 4.

SNP : single nucleotide polymorphism.

Très récemment, il a été montré que TCF4 est capable d'interagir avec la β -caténine comme avec HNF4 α . En absence de β -caténine, TCF4 se lie à HNF4 pour dicter l'expression des gènes PP et permet la production hépatique de glucose et la lipogenèse en activant l'expression de l'ATP citrate lyase ou de la SCD1 dans les hépatocytes PP (Gougelet et al., 2013). Cette expression des gènes de la lipogenèse en PP est en contradiction avec les données de la littérature décrivant cette voie métabolique ainsi que l'accumulation lipidique dans la région PV.

La voie Wnt/ β -caténine est donc une voie essentielle dans la physiologie du foie en participant notamment à la régionalisation du métabolisme azoté (activation de la synthèse d'urée et inhibition de la synthèse de glutamine) dans les hépatocytes PV. De plus, la voie Wnt/ β -caténine est également impliquée dans le métabolisme glucidique via la régulation de l'expression des gènes de la néoglucogenèse et de la glycolyse. Nous verrons son implication plus précisément dans le métabolisme glucido-lipidique dans la prochaine partie.

VI. IMPLICATION DE LA VOIE WNT DANS LE METABOLISME GLUCIDO-LIPIDIQUE

La voie Wnt/ β -caténine est une voie majeure dans la physiologie du foie notamment en contrôlant la zonation de métabolismes clés hépatiques. Une activation inappropriée de la voie Wnt/ β -caténine est impliquée dans de nombreux cancers. Cette sur-activation peut être une mutation gain de fonction de la β -caténine, de l'Axine ou une mutation d'APC altérant la dégradation de la β -caténine. C'est le cas pour les cancers colorectaux et les carcinomes hépatocellulaires. Dans le cas du cancer du sein ou cancer du poumon, les mutations de la β -caténine ou d'APC sont rares. Dans la grande majorité des cas, les carcinomes sont la conséquence d'une augmentation de l'expression des ligands Wnts (signalisation autocrine) ou d'une diminution de l'expression des inhibiteurs solubles tels que WIF et sFRP1 (pour revue Saito-Diaz et al., 2012). Cependant, de récentes études montrent que des mutations dans la signalisation Wnt sont également associées à des désordres métaboliques.

Cette dernière partie va donc s'articuler autour de plusieurs polymorphismes présents dans les gènes *TCF7L2* (qui code la protéine TCF4) et *LRP6* impliqués dans le diabète de type 2.

1. SNP TCF7L2

Les études d'association génétique au niveau du génome entier ou GWAS (*Genome-wide association Scan*) ont largement influencé les études menées sur le diabète ou autres maladies génétiques. Durant les 10 dernières années, d'importantes études d'association ont montré que 38 substitutions nucléotidiques ou SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) sont associées au diabète de type 2 (DT2) (Billings and Florez, 2010). Parmi elles, des SNPs localisés dans le gène *TCF7L2* sont les plus fortement associés au DT2. Cette corrélation a été mise en évidence pour la première fois en 2006 par Grant et ses collaborateurs (Grant et al., 2006). Ils montrent qu'il existe 4 polymorphismes associés au risque de développer un DT2 décrits dans la **figure 40** : SNP rs7903146 et SNP rs7901695

dans l'intron 3 ; SNP rs**12255372** et SNP rs**11196205** au niveau de l'intron 4. De cette découverte ont découlé de nombreuses études confirmant cette association dans de nombreuses ethnies (Florez et al., 2006; Grant et al., 2006; Horikoshi et al., 2007; Liu and Habener, 2010; Saxena et al., 2006; Yamauchi et al., 2010). Parmi ces SNPs, deux d'entre eux présentent la plus forte association avec le DT2, ce sont les SNP rs**12255372** et rs**7903146** mais le SNP rs**7903146** demeure le plus étudié (**Figure 42**).

Au niveau individuel, porter l'allèle de risque rs7903146 T augmente le risque de développer un DT2 de 50%.

1.1. EFFET DU SNP rs7903146 SUR L'EXPRESSION DU GENE

Le SNP rs7903146 étant situé dans une région non codante, ce variant semble altérer l'expression du gène *TCF7L2* plutôt que sa séquence protéique. En effet, il a été montré, *in vivo* que la région de 92 kilobases entourant ce SNP rs7903146 contient des éléments régulateurs en particulier des régions cis-régulatrices pouvant moduler l'expression de *TCF7L2* (Savic et al., 2011). En revanche, les données sont controversées quant à l'impact du génotype (allèle de risque T ou allèle protecteur C) sur l'expression de *TCF7L2*. En effet, certaines études montrent une augmentation de l'expression des transcrits *TCF7L2* chez les porteurs de l'allèle risque (Cauchi and Froguel, 2008; Lyssenko et al., 2007) alors que d'autres indiquent une diminution de l'expression protéique *TCF7L2* dans des ilots provenant d'individus atteints de DT2 (Shu et al., 2008). Enfin, d'autres études n'ont pas détecté de différences d'expression entre les deux génotypes (Elbein et al., 2007; Osmark et al., 2009). De plus, l'expression de *TCF7L2* est diminuée dans le tissu adipeux de sujets développant un DT2 et chez les individus portant le génotype T/T (Cauchi et al., 2006; Wang et al., 2007b).

Ces différences de résultats peuvent s'expliquer par le fait que **i)** les échantillonnages sont relativement réduits dans ces différentes études et **ii)** plusieurs approches méthodologiques ont été utilisées (RT-qPCR, immunohistochimie). De plus, dans les échantillons issus de patients diabétiques, il est difficile d'évaluer la contribution relative des effets primaires dépendants du génotype, des effets secondaires liés à l'hyperglycémie. Une autre hypothèse proposée est que la protéine TCF4 est très instable et rapidement dégradée. En effet, il est bien décrit que le contrôle de la traduction est inhibée chez les patients diabétiques à cause de l'accumulation de protéines mal repliées qui induisent un stress du RE (Harding et al., 2001; Scheuner et al., 2001). Ainsi, chez les patients DT2 présentant un stress du RE, la synthèse d'ARNm augmenterait pour compenser la diminution de la quantité de protéine due à une inhibition de la traduction par le stress du RE.

D'un point de vue moléculaire, afin de définir l'importance de ce SNP, l'équipe de Grant a étudié par une technique d'oligo pull-down suivie d'une détection protéique par spectrométrie de masse, la liaison de complexes transcriptionnels sur cette région. Les auteurs ont ainsi pu montrer qu'un complexe constitué notamment de PARP-1, la DNA topoisomérase 1 et l'ARN hélicase A se lie à la région où se situe le SNP. Toutes ces protéines étant impliquées dans le remodelage de la double hélice d'ADN permettant sa transcription, ces données suggèrent que cette région rs7903146 est importante dans la régulation de l'expression du gène. De manière intéressante, ce complexe est également constitué de TCF4 suggérant qu'il régule sa propre expression (Xia et al., 2014).

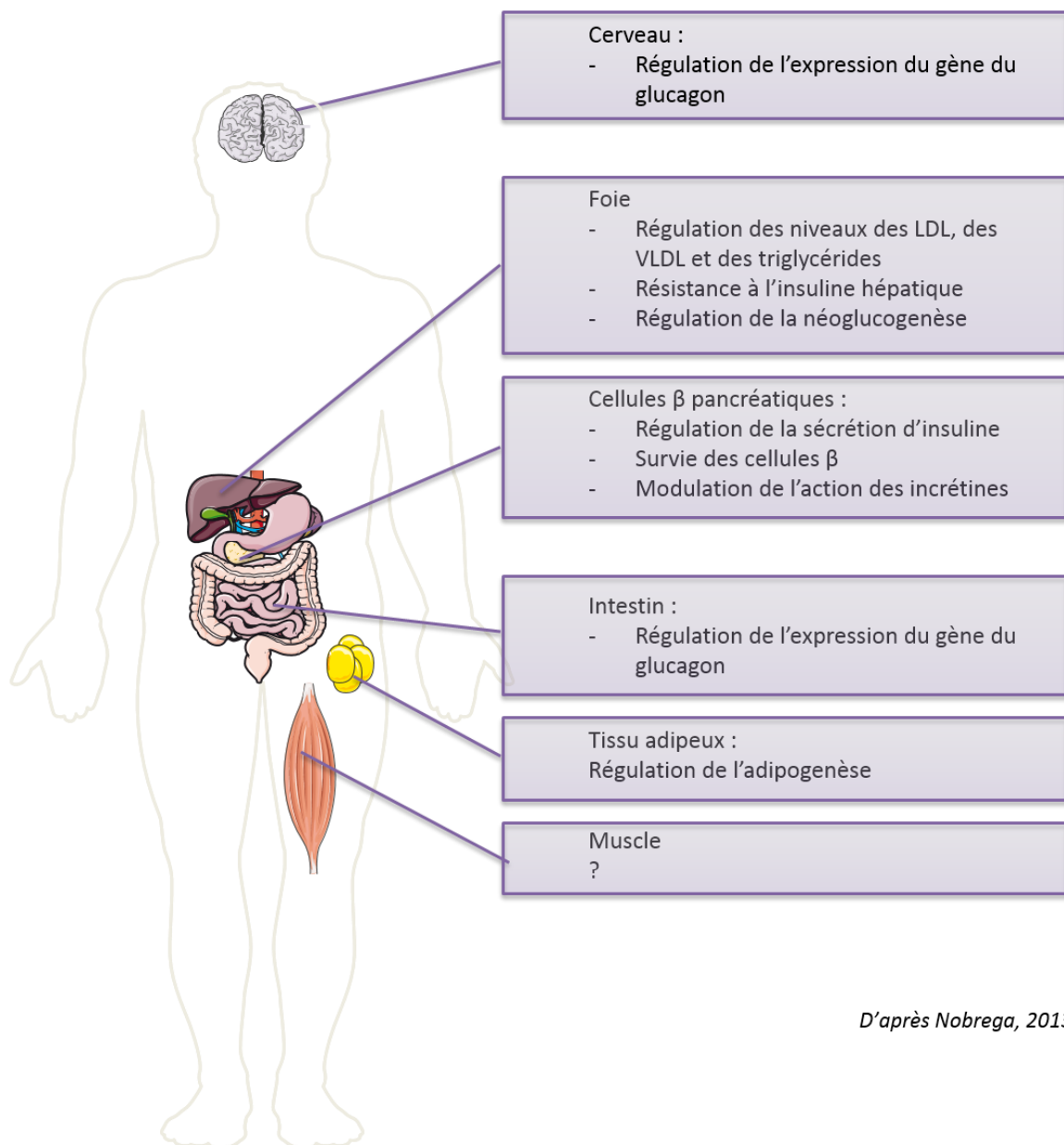
L'activité transcriptionnelle au niveau des allèles T ou C est différente comme le montre des expériences de transfection des deux constructions portant les allèles C ou T dans des cellules HEK293 (Gaulton et al., 2010; Stitzel et al., 2010). L'activité transcriptionnelle de l'allèle T semble moins importante que celle de l'allèle C. De plus, l'allèle de risque rs7903146 T est moins lié par des facteurs protéiques dans des cellules HepG2 (foie), 3T3-L1 (adipocytes) et β -TC3 (cellules β pancréatiques) par rapport à l'allèle C (Cauchi et al., 2008), suggérant que le SNP rs7903146 régule l'expression de TCF7L2 différemment en fonction du type cellulaire. Enfin, l'exon 4 se situe dans la région proche du SNP rs7903146 et subit un épissage alternatif. Il a donc été évoqué la possibilité que la présence du SNP puisse altérer l'expression des différentes isoformes de TCF7L2.

1.2. OBSERVATIONS CONTROVERSEES DU ROLE DE TCF7L2 DANS LES CELLULES β -PANCREATIQUES (FIGURE 41)

La majeure partie des données faisant un lien entre le SNP rs7903146 et le DT2 impliquent une diminution de la capacité de sécrétion de l'insuline. En effet, on observe une diminution de la sécrétion d'insuline à jeun (Cauchi et al., 2006; Chandak et al., 2007; Marzi et al., 2007), après un test de tolérance au glucose (Florez et al., 2006; Loos et al., 2007; Saxena et al., 2006; Watanabe et al., 2007) ou après une injection intraveineuse de glucose (Munoz et al., 2006). De plus, les porteurs de l'allèle de risque de TCF7L2 présentent des îlots pancréatiques de taille moins importante et un ratio cellule α /cellule β altéré (Le Bacquer et al., 2012). Comme la plupart des variants génétiques associés à une déficience en insuline, la cause peut provenir de facteurs cellulaires qui diminuent la masse de cellules β et/ou diminuent la sécrétion d'insuline en altérant la fonction des cellules β . Aujourd'hui, nous manquons de techniques permettant de déterminer de manière non équivoque le mécanisme prédominant aboutissant à la diminution de la production d'insuline à chaque étape de la maladie. Quoi qu'il en soit, de nombreuses études se sont centrées sur l'action de TCF7L2 dans les cellules β -pancréatiques.

Des études initiales dans les cellules β suggèrent un effet délétère de TCF7L2. En effet, il a été montré que les génotypes CT/TT du SNP rs7903146 sont fortement associés au développement du diabète de type 2 dans deux cohortes indépendantes Finlandaise et Suédoise (Lyssenko et al., 2007). Les îlots pancréatiques issus de ces patients atteints de DT2 présentent une augmentation de la quantité d'ARNm TCF7L2. De plus, les porteurs de l'allèle de risque T présentent également une augmentation d'ARNm TCF7L2 plus importante dans leurs îlots associée à une altération de la sécrétion d'insuline et de l'effet incrétine (Lyssenko et al., 2007). Ce résultat est en désaccord avec d'autres études réalisées *in vitro* et présentant un effet bénéfique de TCF7L2 sur les îlots par différents procédés : i) en stimulant la sécrétion d'insuline en réponse au glucose ainsi que l'expression du gène de l'insuline (Loder et al., 2008) ; ii) en favorisant la prolifération cellulaire (Shu et al., 2008) et en diminuant l'apoptose (Zhou et al., 2012) ; iii) en stimulant l'expression des gènes régulant le recrutement et l'exocytose des granules de sécrétion (da Silva Xavier et al., 2009) et iv) en induisant la maturation de l'insuline (Loos et al., 2007). Pour aller plus loin, Shu et ses collaborateurs montrent que l'inactivation par siARN de TCF7L2 dans des îlots pancréatiques humains isolés est associée à une diminution de l'expression des récepteurs au GLP-1 et à GIP conduisant à une

Figure 41 : Action métabolique tissu-spécifique de TCF7L2



D'après Nobrega, 2013

TCF7L2 est exprimé dans de nombreux tissus. Notamment, dans le foie, son expression est associée à la régulation du métabolisme du glucose.

LDL : Low density Lipoprotein ; VLDL : Very Low Density Lipoprotein

moindre sécrétion d'insuline en réponse au glucose (Shu et al., 2009). De plus, l'activation de la voie Wnt par des molécules pharmacologiques améliore la régénération des cellules β de rats diabétiques (Figeac et al., 2010).

Ces différences entre effet bénéfique et délétère de TCF7L2 sur les cellules β -pancréatiques peuvent être la conséquence de l'expression de différentes isoformes de TCF7L2. En effet, différentes isoformes de TCF7L2 s'expriment dans les cellules β et détiennent des fonctions distinctes sur la survie cellulaire, la fonction et l'activation de la voie Wnt (Le Bacquer et al., 2011).

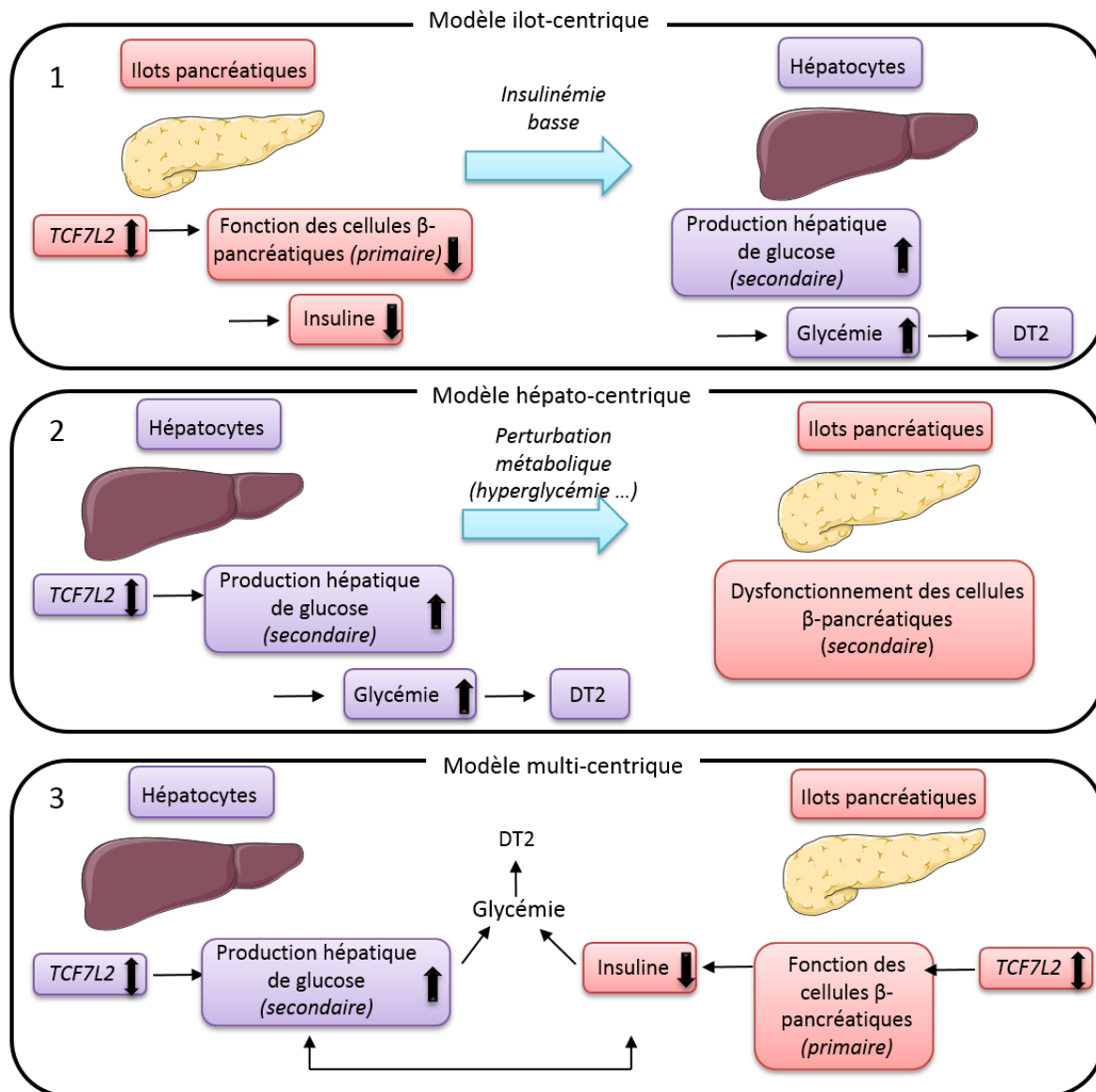
Cependant, la voie Wnt/ β -caténine n'est pas uniquement activée dans le pancréas puisque, comme nous l'avons évoqué précédemment, elle joue un rôle déterminant dans d'autres tissus impliqués dans le métabolisme glucidique tels que le cerveau, le muscle, le foie et l'intestin. Comprendre l'implication de TCF7L2 et plus largement de la voie Wnt/ β -caténine, dans ces tissus est donc essentiel (Nobrega, 2013). En effet, *in vivo*, on peut imaginer que TCF7L2 ne régule pas le métabolisme glucidique *via* les cellules β en premier lieu mais à travers d'autres tissus laissant envisager un modèle plus multicentrique voire hépatocentrique pouvant expliquer le lien entre TCF7L2 et le DT2 (Figure 42). En ce sens, une étude récente a montré que l'inactivation de TCF7L2 de manière spécifique dans les îlots pancréatiques de souris adultes n'entraîne aucune modification de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose. En revanche, l'inactivation de TCF7L2 de manière globale ou spécifique dans le foie est associée à une hypoglycémie et une diminution de la production hépatique de glucose. Ceci suggère que les perturbations fonctionnelles observées dans les cellules β -pancréatiques sont probablement une conséquence indirecte d'événements survenus dans le foie ou dans d'autres organes (Boj et al., 2012) (Figures 41 et 42)

1.1. LA SIGNALISATION WNT ET RÔLE DE TCF7L2 DANS L'INTESTIN (FIGURE 41)

Il a été suggéré un rôle indirect de TCF7L2 dans l'expression des incrétines. En effet, l'expression du gène du proglucagon et la production du GLP-1 et de GIP est stimulée par la signalisation Wnt dans les cellules L entéroendocrines intestinales (García-Martínez et al., 2009; Ni et al., 2003; Yi et al., 2005, 2008). Ce GLP-1 stimule la sécrétion d'insuline, l'expression du gène de la pro-insuline, la prolifération cellulaire et protègent les cellules β du stress induit par l'apoptose (Boutant et al., 2012; García-Jiménez, 2010; Liu and Habener, 2010). De manière intéressante, l'inhibition de DKK, un antagoniste de la voie Wnt, diminue la glycémie et améliore la tolérance au glucose en stimulant la production de GLP-1 dans les cellules entéroendocrines de l'intestin. Cette amélioration est également retrouvée chez des souris db/db traitées avec cet inhibiteur de DKK (Li et al., 2012b).

Chez l'Homme, les porteurs du génotype TT ou CC au niveau du SNP rs7903146 semblent présenter un défaut de sensibilité aux effets des incrétines au niveau des cellules β plutôt qu'un défaut de sécrétion de ces incrétines (Villareal et al., 2010).

Figure 42 : Modèles alternatifs des mécanismes liant TCF7L2 au DT2



Adapté de Mc Carty et al., 2012

- 1. Modèle îlot-centrique :** la majorité des études jusqu'à aujourd'hui indiquent que la caractéristique essentielle associée à des changements de séquence ou d'expression de TCF7L2 correspond d'abord à un dysfonctionnement des îlots pancréatiques suivi par des perturbations secondaires dans d'autres organes.
- 2. Modèle hépato-centrique :** La récente étude de Boj suggère que les perturbations métaboliques conséquentes à une altération de l'expression de TCF7L2 sont hépatiques et non pancréatiques
- 3. Modèle multi-centrique :** Au regard de l'ensemble des données de la littérature, il semble qu'il existe une contribution indépendante du pancréas et du foie à la pathogenèse du DT2.

1.2. LA SIGNALISATION WNT ET ROLE DE TCF7L2 DANS LE CERVEAU (FIGURE 41)

Une étude récente a montré que TCF7L2 régule l'expression du gène du glucagon dans le cerveau induisant la synthèse de GLP-1 (Shao et al., 2013). L'expression d'un dominant négatif de TCF7L2 dans les cellules exprimant le gène du proglucagon (cerveau et intestin) altère la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline lorsque les souris sont soumises à un régime gras. Ces résultats suggèrent que TCF7L2 est un médiateur important de l'expression de GLP-1 d'une part et que TCF7L2 possède une action centrale dans le contrôle de l'homéostasie glucidique. Dans cette étude, les auteurs proposent un modèle dans lequel le facteur TCF7L2 dans le cerveau active l'expression de GLP-1 dans le tronc cérébral. Ce dernier agirait dans les noyaux hypothalamiques pour y induire la signalisation Wnt *via* l'AMPC et la PKA (Shao et al., 2013). Les mécanismes par lesquels le GLP-1, produit au niveau central, contrôle le métabolisme du glucose et la sensibilité à l'insuline en périphérie ne sont pas encore connus. De plus, on ne sait pas si ce dialogue central-périphérique est altéré chez les porteurs de l'allèle de risque T du rs7903146. Il serait intéressant d'invalider TCF7L2 spécifiquement dans le cerveau afin d'en évaluer son impact sur l'homéostasie glucidique.

1.3. SIGNALISATION WNT ET TCF7L2 DANS LA REGULATION DE LA NEOGLUCOGENESE HEPATIQUE

Les porteurs de l'allèle de risque T rs7903146 présentent une importante production de glucose hépatique (Lyssenko et al., 2007; Musso et al., 2009; Pilgaard et al., 2009; Wegner et al., 2008). Une étude initiale sur les transcrits alternatifs de TCF7L2 a montré une augmentation suggestive mais non significative de certains transcrits de TCF7L2 dans le foie de porteurs de l'allèle de risque T rs7903146 (Prokunina-Olsson et al., 2009). Très récemment, il a été montré, à l'instar des cellules β , une augmentation significative de TCF7L2 chez les sujets porteurs de l'allèle de risque T rs7903146 obèses et normoglycémiques. Cette corrélation n'a cependant pas été observée chez les individus diabétiques porteurs de l'allèle de risque T (Neve et al., 2014).

Par la suite, plusieurs études ont essayé de déterminer le mécanisme d'action par lequel le facteur TCF4 et la voie Wnt/ β -caténine pouvait réguler la neoglucogenèse hépatique. Cela implique des approches *in vivo* et *in vitro* que nous allons détailler dans les prochaines parties.

1.3.1. TCF7L2

Les études mécanistiques tentant de décrire l'implication cellulaire de TCF7L2 dans la production hépatique de glucose se sont multipliées ces dernières années. Par des techniques d'inactivation de TCF7L2 *in vivo* ou *in vitro*, certaines études vont dans le sens d'un effet bénéfique de l'inactivation de TCF7L2 sur la production hépatique de glucose.

Une première étude met en évidence que l'inhibition de l'expression de TCF7L2 (par siRNA) dans les îlots de souris adultes n'a pas d'effet sur la sécrétion d'insuline en réponse au glucose. En revanche, des souris invalidées pour TCF7L2 de **manière globale ou spécifiquement dans le foie**,

sont hypoglycémiques et présentent une diminution de la production hépatique de glucose consécutive à une diminution de l'expression de la PEPCK (Boj et al., 2012). L'effet protecteur de l'inactivation de TCF7L2 a également été montré dans une deuxième étude. En effet, des souris **haploinsuffisantes** pour TCF7L2 (allèle floxé dans l'exon 4 et 5) présentent une diminution de la glycémie et une meilleure tolérance au glucose lorsqu'elles sont soumises à un régime normal ou riche en lipides (Yang et al., 2012). Sous régime gras, le contenu en TG est diminué dans le foie de ces souris et est associé à une diminution de l'expression de la FAS et de l'ACC2. La diminution de la production hépatique de glucose est également observée et correspond à une diminution de l'expression de la G6Pase alors que la PEPCK est étrangement induite. Les auteurs suggèrent que l'inhibition de TCF7L2 diminue la susceptibilité à développer un diabète chez la souris. Cependant, au cours de cette étude, les auteurs n'ont pu déterminer à quel organe cet effet protecteur était attribué puisque le régime gras augmente l'expression de TCF7L2 dans les cellules β -pancréatiques et a un effet opposé dans le foie (Yang et al., 2012).

A l'inverse, d'autres études montrent un effet délétère de l'inactivation de TCF7L2 sur la production hépatique de glucose. Ainsi la suppression de TCF7L2 dans le foie par un sh-ARN induit une augmentation de la glycémie associée à une intolérance au glucose et une augmentation de l'expression des gènes néoglucogéniques. De façon complémentaire, la surexpression de TCF7L2 spécifiquement dans le foie de souris C57BL/6 soumises à un régime diabétogène améliore leur tolérance au glucose. De manière plus mécanistique, il est montré que TCF7L2 se lie au promoteur de la PEPCK et de la G6Pase, interférant ainsi avec l'association de CRTC2 et FoxO1 sur leur site de liaison à ces promoteurs. De plus, les souris haploinsuffisantes pour TCF7L2 présentent une augmentation de leur glycémie et une altération de leur tolérance au glucose comparé aux souris sauvages. La surexpression de TCF7L2 dans le foie de ces souris par une stratégie adénovirale reverse ce phénotype (Oh et al., 2012).

Au niveau cellulaire, l'inactivation de TCF7L2 par **ARN interférent dans des cellules hépatomateuses (H4IIE), des cellules hepG2 ou des hépatocytes en culture primaire** augmente la production hépatique de glucose conjointement à une augmentation de l'expression de la G6Pase et de la PEPCK (Ip et al., 2012; Norton et al., 2011). A l'inverse, la surexpression de TCF7L2 ou de Wnt3a diminue l'expression de la PEPCK et la néoglucogénèse, réversant ainsi ce phénotype (Ip et al., 2012). De manière intéressante, une expérience de ChIP-Seq a permis de montrer que TCF7L2 se lie directement à un nombre important de gènes impliqués dans le métabolisme du glucido-lipidique hépatique et de la signalisation insulinaire tels que la *PEPCK*, *Irs1*, *Irs2*, *Akt* et *Cpt1a* (Norton et al., 2011). Enfin, les travaux de Ip et al. démontrent le rôle de l'insuline favorisant l'expression de TCF7L2 et la phosphorylation activatrice de la β -caténine sur la sérine 675 (Ip et al., 2012).

1.3.2. β -CATENINE

Outre le rôle de TCF7L2, la β -caténine est également impliquée dans le métabolisme glucidique. En effet, une étude publiée en 2011 a montré que la β -caténine influence la localisation et l'activité de FoxO1. Dans cette étude, deux stratégies ont été utilisées : d'une part, l'inactivation de la β -caténine de façon **spécifique dans le foie** de souris floxé pour le gène codant la β -caténine (le gène CTNNB1

floxé de l'intron 1 à 6) et infectées avec un adénovirus surexprimant la recombinaise-Cre ; d'autre part, des modèles de surexpression transitoire de la β -caténine (*via* l'adénovirus Adv- β -cat) (Liu et al., 2011). Les souris invalidées pour le gène de la β -caténine présentent une diminution de la glycémie à jeun par rapport aux souris contrôles et sont plus tolérantes au glucose après un test de tolérance au pyruvate. A jeun, la β -caténine interagit avec FoxO1 et entraîne sa translocation au noyau. L'absence de la β -caténine diminue l'effet de l'insuline sur la translocation cytosolique de FoxO1. Chez les souris surexprimant la β -caténine (*via* l'adénovirus Ad- β cat), une augmentation de la production hépatique de glucose est observée et est associée à l'expression de la G6Pase et de la PEPCK. De même, l'absence de la β -caténine ou de Foxo1 altère l'induction de la G6Pase et de PEPCK. Des expériences de CHIP ont montré que la liaison de la β -caténine est nécessaire sur l'élément de réponse à FoxO1 dans le promoteur de la G6Pase et de la PEPCK. De manière intéressante, cette étude montre également que l'expression de la majorité des ligands Wnts est augmentée à jeun permettant ainsi d'augmenter la signalisation nucléaire de la β -caténine dans ces conditions. Ces résultats suggèrent qu'à jeun, FoxO1 entre en compétition avec TCF et se lie à la β -caténine pour induire l'expression des gènes de la néoglucogenèse (Liu et al., 2011).

Ces données suggèrent donc que la β -caténine est capable de moduler la production hépatique de glucose en association avec FoxO1.

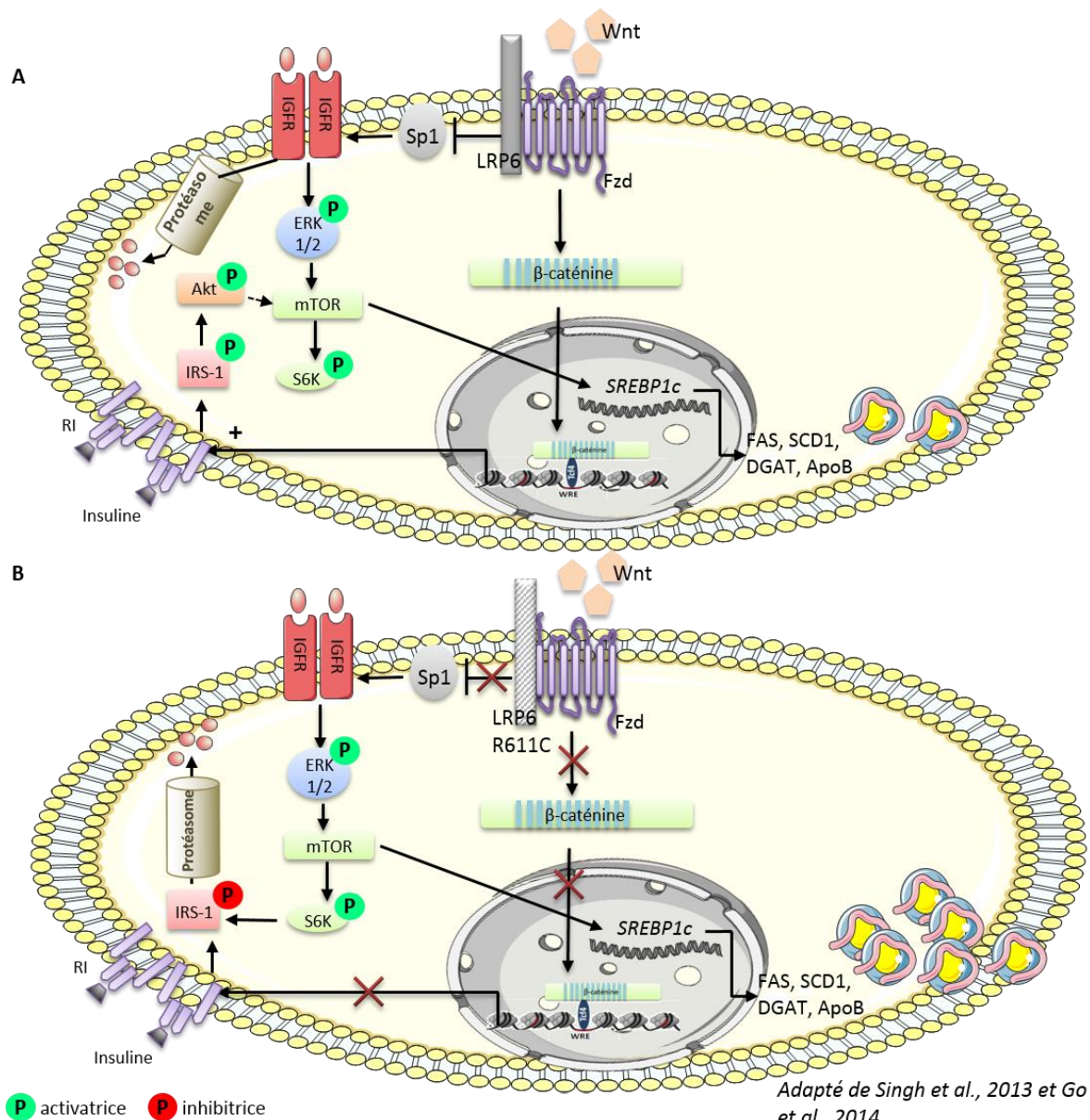
2. SNP LRP6

En 2007, un autre SNP a été identifié en lien avec le syndrome métabolique (Mani et al., 2007). Cette mutation a été retrouvée au sein d'une famille présentant des maladies coronariennes ou CAD (*Coronary artery disease*) associées au syndrome métabolique (hyperlipidémie, hypertension et diabète). Il s'agit d'une mutation non-sens dans le gène *LRP6* qui substitue une cystéine en arginine ($LRP6^{R611C}$) et diminue la signalisation Wnt *in vivo* et *in vitro* dans des cellules NIH3T3. De plus, les porteurs de la mutation $LRP6^{R611C}$ présentent une intolérance au glucose et une sensibilité à l'insuline altérée par rapport aux sujets non porteurs (Singh et al., 2013).

Pour expliquer l'effet de cette mutation sur la sensibilité à l'insuline, des études mécanistiques ont été réalisées dans des fibroblastes de sujets sains porteurs du SNP et dans des préadipocytes 3T3-L1 invalidés pour TCF7L2. Dans cette étude centrée sur le muscle, les auteurs ont montré que LRP6 relaye l'action de Wnt3a et la liaison de TCF7L2 sur le promoteur du gène du récepteur à l'insuline. Ainsi, la mutation de LRP6 altère la voie Wnt/ β -caténine et diminue l'expression du récepteur à l'insuline et donc la signalisation insulinique (Singh et al., 2013) (**Figure 43**). Cette résistance à l'insuline s'explique également par le fait que LRP6 régule négativement le récepteur de l'IGF (ou IGFR) responsable de l'activation du complexe mTORC1 qui, à son tour, phosphoryle IRS1 sur les résidus sérines (Singh et al., 2013).

Du fait de la sévérité de l'hyperlipidémie des porteurs de la mutation $LRP6^{R611C}$, une équipe a voulu déterminer le rapport entre le co-récepteur LRP6 et le métabolisme des lipides. Ils ont déterminé que LRP6 facilite également la clairance des LDLs (Ye et al., 2012). LRP6 forme un complexe avec le récepteur des LDLs (LDLR) et la clathrine pour permettre le captage de LDLs transportés par

Figure 43 : Rôle de la voie Wnt/LRP6 dans la régulation du récepteur à l'insuline et de l'IGF



A : Wnt3a en se liant à LRP6 active la β -caténine qui entre dans le noyau. Le complexe β -caténine/TCF induit l'expression du récepteur à l'insuline. L'insuline, à son tour, induit la phosphorylation d'Akt. En parallèle, LRP6, via le facteur Sp1 diminue l'expression du récepteur à l'IGF ce qui inhibe la signalisation de mTORC1.

B : La mutation LRP6^{R611C} est une mutation perte-de-fonction. Elle affecte la signalisation Wnt/ β -caténine ce qui induit une diminution du pool de β -caténine active dans le noyau. Ainsi, l'expression du récepteur à l'insuline est diminuée. Parallèlement, l'inhibition de LRP6 sur l'expression du récepteur à l'IGF1 est levée ce qui permet d'induire la signalisation mTORC1. La S6K peut donc phosphoryler IRS-1 sur des résidus sérine et ainsi induire sa dégradation par le protéasome. D'autre part, mTORC1 active SREBP1c et les gènes de la lipogenèse participant ainsi à l'hyperlipidémie. Par l'ensemble de ces mécanismes, la mutation LRP6^{R611C} diminue la sensibilité à l'insuline.

les vésicules de clathrine (Ye et al., 2012). Dans les fibroblastes LRP6^{R511C}, la clairance des LDLs est diminuée de 15 à 30 % par rapport aux fibroblastes sauvages. Toutefois, cette modeste diminution de la clairance des LDLs ne rend pas compte du degré de sévérité de l'hyperlipidémie observée chez les porteurs de la mutation LRP6^{R611C} (Ye et al., 2012). Ceci suggère que LRP6 pourrait être impliqué dans la synthèse et la sécrétion de ces LDLs.

Afin de déterminer le rôle de LRP6 indépendamment du récepteur aux LDLs dans l'hyperlipidémie observée, des souris Lrp6^{mut/mut} ont été croisées avec des souris Ldlr^{-/-}. Les souris LRP6^{mut/mut}LDLR^{-/-} présentent une augmentation de la lipogenèse *de novo* et de la sécrétion des VLDLs. Ainsi, la voie Wnt/LRP6 diminuerait l'expression de gènes lipogéniques. Cette action passe par l'inhibition du facteur de transcription Sp1, qui par une succession d'événements, entraîne la diminution de l'expression d'IGF1 et l'inhibition du complexe mTORC1 *via* la kinase Akt (Singh et al., 2013) (**Figure 43**). Chez les souris transgéniques LRP6^{mut/mut}, Wnt n'inhibe plus l'expression de Sp1 et de l'IGF1. Ceci conduit à une activation de la voie Akt/mTOR et l'expression des gènes de la lipogenèse expliquant la stéatose observée chez les mutants LRP6. Les auteurs concluent en montrant qu'un traitement avec du Wnt3a permet de sauver le phénotype des souris LRP6 muté (Go et al., 2014) (**Figure 43**). Ces données suggèrent que l'activation de la voie Wnt inhiberait la lipogenèse et que cette voie serait inhibée dans les hépatocytes périvésiculaires.

Une étude a exploré le rôle de co-récepteur LRP6 dans le métabolisme du glucose et la sensibilité à l'insuline en générant un modèle de souris **happloinsuffisantes** pour LRP6, les souris LRP6^{+/-} (Liu et al., 2012). Ces souris soumises à un régime gras sont protégées de l'obésité et de la résistance à l'insuline, puisqu'elles ont une meilleure phosphorylation d'Akt dans le tissu adipeux brun, une diminution de la stéatose hépatique et de l'adiposité (Liu et al., 2012). Dans cette étude, les auteurs montrent que cet effet est lié *i)* à une diminution de l'activité du complexe mTORC1 dans le tissu adipeux brun induisant ainsi l'expression et l'activité de IRS1. En effet, il a été montré que Wnt est capable d'activer mTORC1 *via* l'inhibition de GSK3β (Inoki et al., 2006), *ii)* à une dépense énergétique accrue. En effet, Wnt inhibe l'expression de PGC1α entraînant la diminution de l'expression de son gène cible UCP1 (*uncoupling protein 1*). UCP1 découple le fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale et l'énergie issue de l'oxydation des substrats n'est plus convertie sous forme d'ATP mais est dissipée sous forme de chaleur, *iii)* à l'augmentation du récepteur de la leptine dans le foie, suggérant un dialogue entre le tissu adipeux et le foie *via* la leptine. En effet, la leptine exerce des effets sensibilisateurs à l'insuline sur les tissus périphériques. Par ailleurs, les souris LRP6^{+/-} présentent une diminution de la production hépatique de glucose qui est associée à une diminution du complexe β-caténine/FoxO1 dans le noyau et donc de l'expression des gènes de la néoglucogenèse dans le foie (Liu et al., 2012). Ainsi, l'ensemble de ces études montre que LRP6 contrôlerait la masse grasse ainsi que la sensibilité à l'insuline dans le tissu adipeux et le foie.

Enfin, il faut noter que LRP5 joue également un rôle dans le métabolisme glucidique. En effet, LRP5 est nécessaire à la clairance des remnants de chylomicrons et à la sécrétion d'insuline par les îlots β-pancréatiques en réponse au glucose. Si les souris LRP6^{-/-} meurent rapidement après la naissance, les souris LRP5^{-/-} sont viables et présentent un défaut de sécrétion d'insuline par rapport aux souris LRP5^{+/-} (Fujino et al., 2003; Go et al., 2014). En conséquence, ces souris sont intolérantes au glucose, sans être résistantes à l'insuline. De plus, elles développent une hypercholestérolémie

lorsqu'elles sont soumises à un régime riche en lipides (Fujino et al., 2003). Ces deux études suggèrent un rôle important des co-récepteurs dans le métabolisme du cholestérol même s'il semblerait que l'invalidation globale de LRP5 est moins drastique que celle de LRP6. Les souris LRP5^{-/-} sont viables alors que les souris LRP6^{-/-} ne le sont pas (Fujino et al., 2003; Go et al., 2014).

La voie Wnt/ β -caténine est donc une voie pivot au sein de l'organisme. Elle régule la croissance cellulaire, la prolifération, la polarité, la différenciation et le développement. Mais récemment, il a également été montré qu'elle jouait un rôle essentiel dans la zonation métabolique du foie. Son implication dans la modulation des métabolismes glucidique et lipidique est récente et génère de nombreuses études parfois controversées. A l'inverse, la régulation de la voie Wnt/ β -caténine par le métabolisme glucido-lipidique demeure peu étudiée.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

- Accili, D., Drago, J., Lee, E.J., Johnson, M.D., Cool, M.H., Salvatore, P., Asico, L.D., José, P.A., Taylor, S.I., and Westphal, H. (1996). Early neonatal death in mice homozygous for a null allele of the insulin receptor gene. *Nat. Genet.* 12, 106–109.
- Agius, L. (2008). Glucokinase and molecular aspects of liver glycogen metabolism. *Biochem. J.* 414, 1–18.
- Agius, L., Peak, M., and Alberti, K.G. (1990). Regulation of glycogen synthesis from glucose and gluconeogenic precursors by insulin in periportal and perivenous rat hepatocytes. *Biochem. J.* 266, 91–102.
- Ahlzén, M., Johansson, L.E., Cervin, C., Tornqvist, H., Groop, L., and Ridderstråle, M. (2008). Expression of the transcription factor 7-like 2 gene (TCF7L2) in human adipocytes is down regulated by insulin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 370, 49–52.
- Ahmadian, M., Duncan, R.E., Varady, K.A., Frasson, D., Hellerstein, M.K., Birkenfeld, A.L., Samuel, V.T., Shulman, G.I., Wang, Y., Kang, C., et al. (2009). Adipose overexpression of desnutrin promotes fatty acid use and attenuates diet-induced obesity. *Diabetes* 58, 855–866.
- Akazawa, Y., Cazanave, S., Mott, J.L., Elmi, N., Bronk, S.F., Kohno, S., Charlton, M.R., and Gores, G.J. (2010). Palmitoleate attenuates palmitate-induced Bim and PUMA up-regulation and hepatocyte lipoapoptosis. *J. Hepatol.* 52, 586–593.
- Alessi, D.R., Deak, M., Casamayor, A., Caudwell, F.B., Morrice, N., Norman, D.G., Gaffney, P., Reese, C.B., MacDougall, C.N., Harbison, D., et al. (1997). 3-Phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK1): structural and functional homology with the *Drosophila* DSTPK61 kinase. *Curr. Biol. CB* 7, 776–789.
- De Almeida, I.T., Cortez-Pinto, H., Fidalgo, G., Rodrigues, D., and Camilo, M.E. (2002). Plasma total and free fatty acids composition in human non-alcoholic steatohepatitis. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* 21, 219–223.
- Altomonte, J., Richter, A., Harbaran, S., Suriawinata, J., Nakae, J., Thung, S.N., Meseck, M., Accili, D., and Dong, H. (2003). Inhibition of Foxo1 function is associated with improved fasting glycemia in diabetic mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 285, E718–E728.
- Amit, S., Hatzubai, A., Birman, Y., Andersen, J.S., Ben-Shushan, E., Mann, M., Ben-Neriah, Y., and Alkalay, I. (2002). Axin-mediated CKI phosphorylation of beta-catenin at Ser 45: a molecular switch for the Wnt pathway. *Genes Dev.* 16, 1066–1076.
- Anderson, N., and Borlak, J. (2008). Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis and steatohepatitis. *Pharmacol. Rev.* 60, 311–357.
- Angulo, P. (2002). Nonalcoholic fatty liver disease. *N. Engl. J. Med.* 346, 1221–1231.
- Anundi, I., Kauffman, F.C., and Thurman, R.G. (1987). Gluconeogenesis from fructose predominates in periportal regions of the liver lobule. *J. Biol. Chem.* 262, 9529–9534.

- Anzulovich, A., Mir, A., Brewer, M., Ferreyra, G., Vinson, C., and Baler, R. (2006). Elov13: a model gene to dissect homeostatic links between the circadian clock and nutritional status. *J. Lipid Res.* **47**, 2690–2700.
- Ariyama, H., Kono, N., Matsuda, S., Inoue, T., and Arai, H. (2010). Decrease in membrane phospholipid unsaturation induces unfolded protein response. *J. Biol. Chem.* **285**, 22027–22035.
- Arkan, M.C., Hevener, A.L., Greten, F.R., Maeda, S., Li, Z.-W., Long, J.M., Wynshaw-Boris, A., Poli, G., Olefsky, J., and Karin, M. (2005). IKK- β links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat. Med.* **11**, 191–198.
- Assimacopoulos-Jeannet, F., and Jeanrenaud, B. (1990). Insulin activates 6-phosphofructo-2-kinase and pyruvate kinase in the liver. Indirect evidence for an action via a phosphatase. *J. Biol. Chem.* **265**, 7202–7206.
- Atshaves, B.P., Martin, G.G., Hostetler, H.A., McIntosh, A.L., Kier, A.B., and Schroeder, F. (2010). Liver fatty acid-binding protein and obesity. *J. Nutr. Biochem.* **21**, 1015–1032.
- Authier, F., and Desbuquois, B. (2008). Glucagon receptors. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS* **65**, 1880–1899.
- Azzout-Marniche, D., Bécard, D., Guichard, C., Foretz, M., Ferré, P., and Foulfelle, F. (2000). Insulin effects on sterol regulatory-element-binding protein-1c (SREBP-1c) transcriptional activity in rat hepatocytes. *Biochem. J.* **350 Pt 2**, 389–393.
- Le Bacquer, O., Shu, L., Marchand, M., Neve, B., Paroni, F., Kerr Conte, J., Pattou, F., Froguel, P., and Maedler, K. (2011). TCF7L2 splice variants have distinct effects on beta-cell turnover and function. *Hum. Mol. Genet.* **20**, 1906–1915.

B

- Le Bacquer, O., Kerr-Conte, J., Gargani, S., Delalleau, N., Huyvaert, M., Gmyr, V., Froguel, P., Neve, B., and Pattou, F. (2012). TCF7L2 rs7903146 impairs islet function and morphology in non-diabetic individuals. *Diabetologia* **55**, 2677–2681.
- Baffy, G. (2009). Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: The emerging view. *J. Hepatol.* **51**, 212–223.
- Baig-Lewis, S., Peterson-Nedry, W., and Wehrli, M. (2007). Wingless/Wnt signal transduction requires distinct initiation and amplification steps that both depend on Arrow/LRP. *Dev. Biol.* **306**, 94–111.
- Bakan, E., Yildirim, A., Kurtul, N., Polat, M.F., Dursun, H., and Cayir, K. (2006). Effects of type 2 diabetes mellitus on plasma fatty acid composition and cholesterol content of erythrocyte and leukocyte membranes. *Acta Diabetol.* **43**, 109–113.
- Balks, H.J., and Jungermann, K. (1984). Regulation of peripheral insulin/glucagon levels by rat liver. *Eur. J. Biochem. FEBS* **141**, 645–650.
- Barker, N., van Es, J.H., Kuipers, J., Kujala, P., van den Born, M., Cozijnsen, M., Haegebarth, A., Korving, J., Begthel, H., Peters, P.J., et al. (2007). Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene *Lgr5*. *Nature* **449**, 1003–1007.
- Baron, A.D., Schaeffer, L., Shragg, P., and Kolterman, O.G. (1987). Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetics. *Diabetes* **36**, 274–283.

- Bartel, D.P. (2004). MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 116, 281–297.
- Bartels, H., Vogt, B., and Jungermann, K. (1987). Glycogen synthesis from pyruvate in the periportal and from glucose in the perivenous zone in perfused livers from fasted rats. *FEBS Lett.* 221, 277–283.
- Bartels, H., Vogt, B., and Jungermann, K. (1988). Glycogen synthesis via the indirect gluconeogenic pathway in the periportal and via the direct glucose utilizing pathway in the perivenous zone of perfused rat liver. *Histochemistry* 89, 253–260.
- Barthel, A., Schmoll, D., and Unterman, T.G. (2005). FoxO proteins in insulin action and metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.* TEM 16, 183–189.
- Bartscherer, K., Pelte, N., Ingelfinger, D., and Boutros, M. (2006). Secretion of Wnt Ligands Requires Evi, a Conserved Transmembrane Protein. *Cell* 125, 523–533.
- Bass, N.M. (1990). Fatty acid-binding protein expression in the liver: its regulation and relationship to the zonation of fatty acid metabolism. *Mol. Cell. Biochem.* 98, 167–176.
- Bass, N.M., Barker, M.E., Manning, J.A., Jones, A.L., and Ockner, R.K. (1989). Acinar heterogeneity of fatty acid binding protein expression in the livers of male, female and clofibrate-treated rats. *Hepatol. Baltim. Md* 9, 12–21.
- Bauer, M., Bénard, J., Gaasterland, T., Willert, K., and Cappellen, D. (2013). WNT5A encodes two isoforms with distinct functions in cancers. *PloS One* 8, e80526.
- Beck, I., Ramirez, S., Weinmann, R., and Caro, J. (1991). Enhancer element at the 3'-flanking region controls transcriptional response to hypoxia in the human erythropoietin gene. *J. Biol. Chem.* 266, 15563–15566.
- Bedossa, P., and Paradis, V. (2003). Liver extracellular matrix in health and disease. *J. Pathol.* 200, 504–515.
- Behrens, J., von Kries, J.P., Kühl, M., Bruhn, L., Wedlich, D., Grosschedl, R., and Birchmeier, W. (1996). Functional interaction of beta-catenin with the transcription factor LEF-1. *Nature* 382, 638–642.
- Belenkaya, T.Y., Wu, Y., Tang, X., Zhou, B., Cheng, L., Sharma, Y.V., Yan, D., Selva, E.M., and Lin, X. (2008). The retromer complex influences Wnt secretion by recycling wntless from endosomes to the trans-Golgi network. *Dev. Cell* 14, 120–131.
- Bellentani, S., Scaglioni, F., Marino, M., and Bedogni, G. (2010). Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig. Dis. Basel Switz.* 28, 155–161.
- Benhamed, F., Denechaud, P.-D., Lemoine, M., Robichon, C., Moldes, M., Bertrand-Michel, J., Ratziau, V., Serfaty, L., Housset, C., Capeau, J., et al. (2012). The lipogenic transcription factor ChREBP dissociates hepatic steatosis from insulin resistance in mice and humans. *J. Clin. Invest.* 122, 2176–2194.
- Benhamouche, S., Decaens, T., Godard, C., Chambrey, R., Rickman, D.S., Moinard, C., Vasseur-Cognet, M., Kuo, C.J., Kahn, A., Perret, C., et al. (2006). Apc tumor suppressor gene is the “zonation-keeper” of mouse liver. *Dev. Cell* 10, 759–770.
- Berthiaume, L.G. (2014). Wnt acylation: seeing is believing. *Nat. Chem. Biol.* 10, 5–7.
- Beuers, U., Beckh, K., and Jungermann, K. (1986). Control of ketogenesis in the perfused rat liver by the sympathetic innervation. *Eur. J. Biochem. FEBS* 158, 19–24.

- Bhanot, P., Brink, M., Samos, C.H., Hsieh, J.C., Wang, Y., Macke, J.P., Andrew, D., Nathans, J., and Nusse, R. (1996). A new member of the frizzled family from *Drosophila* functions as a Wingless receptor. *Nature* 382, 225–230.
- Biewenga, J., van der Ende, M.B., Krist, L.F., Borst, A., Ghufon, M., and van Rooijen, N. (1995). Macrophage depletion in the rat after intraperitoneal administration of liposome-encapsulated clodronate: depletion kinetics and accelerated repopulation of peritoneal and omental macrophages by administration of Freund's adjuvant. *Cell Tissue Res.* 280, 189–196.
- Bikman, B.T., and Summers, S.A. (2011). Ceramides as modulators of cellular and whole-body metabolism. *J. Clin. Invest.* 121, 4222–4230.
- Billings, L.K., and Florez, J.C. (2010). The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1212, 59–77.
- Binari, R.C., Staveley, B.E., Johnson, W.A., Godavarti, R., Sasisekharan, R., and Manoukian, A.S. (1997). Genetic evidence that heparin-like glycosaminoglycans are involved in wingless signaling. *Dev. Camb. Engl.* 124, 2623–2632.
- Blauwkamp, T.A., Chang, M.V., and Cadigan, K.M. (2008). Novel TCF-binding sites specify transcriptional repression by Wnt signalling. *EMBO J.* 27, 1436–1446.
- Blouin, C.M., Prado, C., Takane, K.K., Lasnier, F., Garcia-Ocana, A., Ferré, P., Dugail, I., and Hajdich, E. (2010). Plasma membrane subdomain compartmentalization contributes to distinct mechanisms of ceramide action on insulin signaling. *Diabetes* 59, 600–610.
- Boj, S.F., van Es, J.H., Huch, M., Li, V.S.W., José, A., Hatzis, P., Mokry, M., Haegebarth, A., van den Born, M., Chambon, P., et al. (2012). Diabetes risk gene and Wnt effector Tcf7l2/TCF4 controls hepatic response to perinatal and adult metabolic demand. *Cell* 151, 1595–1607.
- Bollen, M. (2001). Combinatorial control of protein phosphatase-1. *Trends Biochem. Sci.* 26, 426–431.
- Boutant, M., Ramos, O.H.P., Tourrel-Cuzin, C., Movassat, J., Ilias, A., Vallois, D., Planchais, J., Pégorier, J.-P., Schuit, F., Petit, P.X., et al. (2012). COUP-TFII controls mouse pancreatic β -cell mass through GLP-1- β -catenin signaling pathways. *PloS One* 7, e30847.
- Bouwens, L., Baekeland, M., De Zanger, R., and Wisse, E. (1986). Quantitation, tissue distribution and proliferation kinetics of Kupffer cells in normal rat liver. *Hepatol. Baltim. Md* 6, 718–722.
- Bovolenta, P., Esteve, P., Ruiz, J.M., Cisneros, E., and Lopez-Rios, J. (2008). Beyond Wnt inhibition: new functions of secreted Frizzled-related proteins in development and disease. *J. Cell Sci.* 121, 737–746.
- Bracht, A., Constantin, J., Ishii-Iwamoto, E.L., and Suzuki-Kemmelmeier, F. (1994). Zonation of gluconeogenesis from lactate and pyruvate in the rat liver studied by means of anterograde and retrograde bivascular perfusion. *Biochim. Biophys. Acta* 1199, 298–304.
- Braet, F., and Wisse, E. (2002). Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comp. Hepatol.* 1, 1.
- Braeuning, A., Ittrich, C., Köhle, C., Hailfinger, S., Bonin, M., Buchmann, A., and Schwarz, M. (2006). Differential gene expression in periportal and perivenous mouse hepatocytes. *FEBS J.* 273, 5051–5061.

- Braeuning, A., Menzel, M., Kleinschnitz, E.-M., Harada, N., Tamai, Y., Köhle, C., Buchmann, A., and Schwarz, M. (2007a). Serum components and activated Ha-ras antagonize expression of perivenous marker genes stimulated by beta-catenin signaling in mouse hepatocytes. *FEBS J.* **274**, 4766–4777.
- Braeuning, A., Ittrich, C., Köhle, C., Buchmann, A., and Schwarz, M. (2007b). Zonal gene expression in mouse liver resembles expression patterns of Ha-ras and beta-catenin mutated hepatomas. *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.* **35**, 503–507.
- Braeuning, A., Sanna, R., Huelsken, J., and Schwarz, M. (2009). Inducibility of drug-metabolizing enzymes by xenobiotics in mice with liver-specific knockout of *Ctnnb1*. *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.* **37**, 1138–1145.
- Bricambert, J., Miranda, J., Benhamed, F., Girard, J., Postic, C., and Dentin, R. (2010). Salt-inducible kinase 2 links transcriptional coactivator p300 phosphorylation to the prevention of ChREBP-dependent hepatic steatosis in mice. *J. Clin. Invest.* **120**, 4316–4331.
- Brindle, N.P., and Ontko, J.A. (1988). Alpha-adrenergic suppression of very-low-density-lipoprotein triacylglycerol secretion by isolated rat hepatocytes. *Biochem. J.* **250**, 363–368.
- Brown, M.S., and Goldstein, J.L. (2008). Selective versus Total Insulin Resistance: A Pathogenic Paradox. *Cell Metab.* **7**, 95–96.
- Brunet, A., Sweeney, L.B., Sturgill, J.F., Chua, K.F., Greer, P.L., Lin, Y., Tran, H., Ross, S.E., Mostoslavsky, R., Cohen, H.Y., et al. (2004). Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science* **303**, 2011–2015.
- Brunt, E.M., and Tiniakos, D.G. (2010). Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol. WJG* **16**, 5286–5296.
- Buechling, T., Chaudhary, V., Spirohn, K., Weiss, M., and Boutros, M. (2011). p24 proteins are required for secretion of Wnt ligands. *EMBO Rep.* **12**, 1265–1272.
- Bugianesi, E., Gastaldelli, A., Vanni, E., Gambino, R., Cassader, M., Baldi, S., Ponti, V., Pagano, G., Ferrannini, E., and Rizzetto, M. (2005). Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia* **48**, 634–642.
- Buglino, J.A., and Resh, M.D. (2012). Palmitoylation of Hedgehog proteins. *Vitam. Horm.* **88**, 229–252.
- Bunn, H.F., and Poyton, R.O. (1996). Oxygen sensing and molecular adaptation to hypoxia. *Physiol. Rev.* **76**, 839–885.
- Burcelin, R., Uldry, M., Foretz, M., Perrin, C., Dacosta, A., Nenniger-Tosato, M., Seydoux, J., Cotechia, S., and Thorens, B. (2004). Impaired glucose homeostasis in mice lacking the alpha1b-adrenergic receptor subtype. *J. Biol. Chem.* **279**, 1108–1115.
- Burke, S.J., Collier, J.J., and Scott, D.K. (2009). cAMP opposes the glucose-mediated induction of the L-PK gene by preventing the recruitment of a complex containing ChREBP, HNF4alpha, and CBP. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* **23**, 2855–2865.
- Burns, S.P., Cohen, R.D., Iles, R.A., Germain, J.P., Going, T.C., Evans, S.J., and Royston, P. (1996). A method for determination in situ of variations within the hepatic lobule of hepatocyte function and metabolite concentrations. *Biochem. J.* **319** (Pt 2), 377–383.
- Burns, S.P., Cohen, R.D., Iles, R.A., Bailey, R.A., Desai, M., Germain, J.P., and Going, T.C. (1999). Zonation of gluconeogenesis, ketogenesis and intracellular pH in livers from normal and diabetic

ketoacidotic rats: evidence for intralobular redistribution of metabolic events in ketoacidosis. *Biochem. J.* 343 Pt 1, 273–280.

Burrus, L.W., and McMahon, A.P. (1995). Biochemical Analysis of Murine Wnt Proteins Reveals both Shared and Distinct Properties. *Exp. Cell Res.* 220, 363–373.

Bykov, I., Ylipaasto, P., Eerola, L., and Lindros, K.O. (2004). Functional Differences between Periportal and Perivenous Kupffer Cells Isolated by Digitonin-Collagenase Perfusion. *Comp. Hepatol.* 3 Suppl 1, S34.

C

Cadigan, K.M., and Waterman, M.L. (2012). TCF/LEFs and Wnt signaling in the nucleus. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 4.

Cadoret, A., Ovejero, C., Terris, B., Souil, E., Lévy, L., Lamers, W.H., Kitajewski, J., Kahn, A., and Perret, C. (2002). New targets of beta-catenin signaling in the liver are involved in the glutamine metabolism. *Oncogene* 21, 8293–8301.

Cagen, L.M., Deng, X., Wilcox, H.G., Park, E.A., Raghow, R., and Elam, M.B. (2005). Insulin activates the rat sterol-regulatory-element-binding protein 1c (SREBP-1c) promoter through the combinatorial actions of SREBP, LXR, Sp-1 and NF-Y cis-acting elements. *Biochem. J.* 385, 207–216.

CAHILL, G.F., Jr, EARLE, A.S., and ZOTTU, S. (1957). In vivo effects of glucagon on hepatic glycogen, phosphorylase and glucose-6-phosphatase. *Endocrinology* 60, 265–269.

Cai, D., Yuan, M., Frantz, D.F., Melendez, P.A., Hansen, L., Lee, J., and Shoelson, S.E. (2005). Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat. Med.* 11, 183–190.

Cairo, S., Merla, G., Urbinati, F., Ballabio, A., and Reymond, A. (2001). WBSR14, a gene mapping to the Williams-Beuren syndrome deleted region, is a new member of the Mlx transcription factor network. *Hum. Mol. Genet.* 10, 617–627.

Carman, G.M., and Han, G.-S. (2006). Roles of phosphatidate phosphatase enzymes in lipid metabolism. *Trends Biochem. Sci.* 31, 694–699.

Carmon, K.S., Gong, X., Lin, Q., Thomas, A., and Liu, Q. (2011). R-spondins function as ligands of the orphan receptors LGR4 and LGR5 to regulate Wnt/beta-catenin signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 11452–11457.

Carpentier, J.L., Fehlmann, M., Van Obberghen, E., Gorden, P., and Orci, L. (1985). Insulin receptor internalization and recycling: mechanism and significance. *Biochimie* 67, 1143–1145.

Carreño, F.R., and Seelaender, M.C.L. (2004). Liver denervation affects hepatocyte mitochondrial fatty acid transport capacity. *Cell Biochem. Funct.* 22, 9–17.

Cattley, R.C., Marsman, D.S., and Popp, J.A. (1991). Age-related susceptibility to the carcinogenic effect of the peroxisome proliferator WY-14,643 in rat liver. *Carcinogenesis* 12, 469–473.

Cauchi, S., and Froguel, P. (2008). TCF7L2 genetic defect and type 2 diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 8, 149–155.

- Cauchi, S., Meyre, D., Choquet, H., Dina, C., Born, C., Marre, M., Balkau, B., Froguel, P., and DESIR Study Group (2006). TCF7L2 variation predicts hyperglycemia incidence in a French general population: the data from an epidemiological study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) study. *Diabetes* 55, 3189–3192.
- Cauchi, S., Choquet, H., Gutiérrez-Aguilar, R., Capel, F., Grau, K., Proença, C., Dina, C., Duval, A., Balkau, B., Marre, M., et al. (2008). Effects of TCF7L2 Polymorphisms on Obesity in European Populations. *Obesity* 16, 476–482.
- Cazanave, S.C., Elmi, N.A., Akazawa, Y., Bronk, S.F., Mott, J.L., and Gores, G.J. (2010). CHOP and AP-1 cooperatively mediate PUMA expression during lipoapoptosis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 299, G236–G243.
- Ceulemans, H., and Bollen, M. (2004). Functional diversity of protein phosphatase-1, a cellular economizer and reset button. *Physiol. Rev.* 84, 1–39.
- Cha, J.-Y., and Repa, J.J. (2007). The liver X receptor (LXR) and hepatic lipogenesis. The carbohydrate-response element-binding protein is a target gene of LXR. *J. Biol. Chem.* 282, 743–751.
- Cha, S.-W., Tadjuidje, E., Tao, Q., Wylie, C., and Heasman, J. (2008). Wnt5a and Wnt11 interact in a maternal Dkk1-regulated fashion to activate both canonical and non-canonical signaling in *Xenopus* axis formation. *Dev. Camb. Engl.* 135, 3719–3729.
- Chafey, P., Finzi, L., Boisgard, R., Caüzac, M., Clary, G., Broussard, C., Pégorier, J.-P., Guillonnet, F., Mayeux, P., Camoin, L., et al. (2009). Proteomic analysis of beta-catenin activation in mouse liver by DIGE analysis identifies glucose metabolism as a new target of the Wnt pathway. *Proteomics* 9, 3889–3900.
- Chamouton, J., and Latruffe, N. (2012). PPAR α /HNF4 α interplay on diversified responsive elements. Relevance in the regulation of liver peroxisomal fatty acid catabolism. *Curr. Drug Metab.* 13, 1436–1453.
- Chandak, G.R., Janipalli, C.S., Bhaskar, S., Kulkarni, S.R., Mohankrishna, P., Hattersley, A.T., Frayling, T.M., and Yajnik, C.S. (2007). Common variants in the TCF7L2 gene are strongly associated with type 2 diabetes mellitus in the Indian population. *Diabetologia* 50, 63–67.
- Chen, B., Dodge, M.E., Tang, W., Lu, J., Ma, Z., Fan, C.-W., Wei, S., Hao, W., Kilgore, J., Williams, N.S., et al. (2009). Small molecule-mediated disruption of Wnt-dependent signaling in tissue regeneration and cancer. *Nat. Chem. Biol.* 5, 100–107.
- Chen, G., Liang, G., Ou, J., Goldstein, J.L., and Brown, M.S. (2004). Central role for liver X receptor in insulin-mediated activation of Srebp-1c transcription and stimulation of fatty acid synthesis in liver. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 11245–11250.
- Ching, W., Hang, H.C., and Nusse, R. (2008a). Lipid-independent Secretion of a *Drosophila* Wnt Protein. *J. Biol. Chem.* 283, 17092–17098.
- Ching, W., Hang, H.C., and Nusse, R. (2008b). Lipid-independent secretion of a *Drosophila* Wnt protein. *J. Biol. Chem.* 283, 17092–17098.
- Cho, H., Mu, J., Kim, J.K., Thorvaldsen, J.L., Chu, Q., Crenshaw, E.B., Kaestner, K.H., Bartolomei, M.S., Shulman, G.I., and Birnbaum, M.J. (2001). Insulin resistance and a diabetes mellitus-like syndrome in mice lacking the protein kinase Akt2 (PKB beta). *Science* 292, 1728–1731.

- Chocarro-Calvo, A., García-Martínez, J.M., Ardila-González, S., De la Vieja, A., and García-Jiménez, C. (2013). Glucose-induced β -catenin acetylation enhances Wnt signaling in cancer. *Mol. Cell* 49, 474–486.
- Choi, S.H., and Ginsberg, H.N. (2011). Increased very low density lipoprotein (VLDL) secretion, hepatic steatosis, and insulin resistance. *Trends Endocrinol. Metab.* 22, 353–363.
- Christ, B., Nath, A., Bastian, H., and Jungermann, K. (1988). Regulation of the expression of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene in cultured rat hepatocytes by glucagon and insulin. *Eur. J. Biochem. FEBS* 178, 373–379.
- Chu, K., Miyazaki, M., Man, W.C., and Ntambi, J.M. (2006). Stearoyl-coenzyme A desaturase 1 deficiency protects against hypertriglyceridemia and increases plasma high-density lipoprotein cholesterol induced by liver X receptor activation. *Mol. Cell. Biol.* 26, 6786–6798.
- Cinti, D.L., Cook, L., Nagi, M.N., and Suneja, S.K. (1992). The fatty acid chain elongation system of mammalian endoplasmic reticulum. *Prog. Lipid Res.* 31, 1–51.
- Clevers, H., and Nusse, R. (2012). Wnt/ β -Catenin Signaling and Disease. *Cell* 149, 1192–1205.
- Cline, G.W., and Shulman, G.I. (1991). Quantitative analysis of the pathways of glycogen repletion in periportal and perivenous hepatocytes in vivo. *J. Biol. Chem.* 266, 4094–4098.
- Cline, G.W., and Shulman, G.I. (1995). Mass and positional isotopomer analysis of glucose metabolism in periportal and pericentral hepatocytes. *J. Biol. Chem.* 270, 28062–28067.
- Clouet, P., Henninger, C., Pascal, M., and Bézard, J. (1985). High sensitivity of carnitine acyltransferase I to malonyl-CoA inhibition in liver of obese Zucker rats. *FEBS Lett.* 182, 331–334.
- Coghlan, M.P., Culbert, A.A., Cross, D.A., Corcoran, S.L., Yates, J.W., Pearce, N.J., Rausch, O.L., Murphy, G.J., Carter, P.S., Roxbee Cox, L., et al. (2000). Selective small molecule inhibitors of glycogen synthase kinase-3 modulate glycogen metabolism and gene transcription. *Chem. Biol.* 7, 793–803.
- Coker, R.H., Krishna, M.G., Lacy, D.B., Bracy, D.P., and Wasserman, D.H. (1997). Role of hepatic alpha- and beta-adrenergic receptor stimulation on hepatic glucose production during heavy exercise. *Am. J. Physiol.* 273, E831–E838.
- Coleman, R.A., and Lee, D.P. (2004). Enzymes of triacylglycerol synthesis and their regulation. *Prog. Lipid Res.* 43, 134–176.
- Colletti, M., Cicchini, C., Conigliaro, A., Santangelo, L., Alonzi, T., Pasquini, E., Tripodi, M., and Amicone, L. (2009). Convergence of Wnt Signaling on the HNF4 α -Driven Transcription in Controlling Liver Zonation. *Gastroenterology* 137, 660–672.
- Columbus, J., Chiang, Y., Shao, W., Zhang, N., Wang, D., Gaisano, H.Y., Wang, Q., Irwin, D.M., and Jin, T. (2010). Insulin treatment and high-fat diet feeding reduces the expression of three Tcf genes in rodent pancreas. *J. Endocrinol.* 207, 77–86.
- Conarello, S.L., Jiang, G., Mu, J., Li, Z., Woods, J., Zycband, E., Ronan, J., Liu, F., Roy, R.S., Zhu, L., et al. (2007). Glucagon receptor knockout mice are resistant to diet-induced obesity and streptozotocin-mediated beta cell loss and hyperglycaemia. *Diabetologia* 50, 142–150.
- Coombs, G.S., Yu, J., Canning, C.A., Veltri, C.A., Covey, T.M., Cheong, J.K., Utomo, V., Banerjee, N., Zhang, Z.H., Jadulco, R.C., et al. (2010). WLS-dependent secretion of WNT3A requires Ser209 acylation and vacuolar acidification. *J. Cell Sci.* 123, 3357–3367.

- Coudreuse, D.Y.M., Roël, G., Betist, M.C., Destrée, O., and Korswagen, H.C. (2006). Wnt Gradient Formation Requires Retromer Function in Wnt-Producing Cells. *Science* 312, 921–924.
- Covey, T.M., Kaur, S., Tan Ong, T., Proffitt, K.D., Wu, Y., Tan, P., and Virshup, D.M. (2012). PORCN Moonlights in a Wnt-Independent Pathway That Regulates Cancer Cell Proliferation. *PLoS ONE* 7, e34532.
- Czaja, A.J. (2014). Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease. *World J. Gastroenterol.* 20, 2515.

D

- Daemen, T., Veninga, A., Roerdink, F.H., and Scherphof, G.L. (1989). Endocytic and tumoricidal heterogeneity of rat liver macrophage populations. *Sel. Cancer Ther.* 5, 157–167.
- Daitoku, H., Sakamaki, J.-I., and Fukamizu, A. (2011). Regulation of FoxO transcription factors by acetylation and protein-protein interactions. *Biochim. Biophys. Acta* 1813, 1954–1960.
- Dallinga-Thie, G.M., Franssen, R., Mooij, H.L., Visser, M.E., Hassing, H.C., Peelman, F., Kastelein, J.J.P., Péterfy, M., and Nieuwdorp, M. (2010). The metabolism of triglyceride-rich lipoproteins revisited: new players, new insight. *Atherosclerosis* 211, 1–8.
- Daniels, D.L., and Weis, W.I. (2005). Beta-catenin directly displaces Groucho/TLE repressors from Tcf/Lef in Wnt-mediated transcription activation. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 12, 364–371.
- Day, C.P., and James, O.F. (1998). Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology* 114, 842–845.
- Debois, D., Bralet, M.-P., Le Naour, F., Brunelle, A., and Laprévote, O. (2009). In Situ Lipidomic Analysis of Nonalcoholic Fatty Liver by Cluster TOF-SIMS Imaging. *Anal. Chem.* 81, 2823–2831.
- Delarue, J., and Magnan, C. (2007). Free fatty acids and insulin resistance. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 10, 142–148.
- Denechaud, P.-D., Bossard, P., Lobaccaro, J.-M.A., Millatt, L., Staels, B., Girard, J., and Postic, C. (2008). ChREBP, but not LXRs, is required for the induction of glucose-regulated genes in mouse liver. *J. Clin. Invest.* 118, 956–964.
- Dentin, R., Benhamed, F., Pégorier, J.-P., Fougelle, F., Viollet, B., Vaulont, S., Girard, J., and Postic, C. (2005). Polyunsaturated fatty acids suppress glycolytic and lipogenic genes through the inhibition of ChREBP nuclear protein translocation. *J. Clin. Invest.* 115, 2843–2854.
- Dentin, R., Benhamed, F., Hainault, I., Fauveau, V., Fougelle, F., Dyck, J.R.B., Girard, J., and Postic, C. (2006). Liver-specific inhibition of ChREBP improves hepatic steatosis and insulin resistance in ob/ob mice. *Diabetes* 55, 2159–2170.
- Dentin, R., Tomas-Cobos, L., Fougelle, F., Leopold, J., Girard, J., Postic, C., and 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. *J. Hepatol.* 56, 199–209.
- Desbois-Mouthon, C., Cadoret, A., Blivet-Van Eggelpoël, M.J., Bertrand, F., Cherqui, G., Perret, C., and Capeau, J. (2001). Insulin and IGF-1 stimulate the beta-catenin pathway through two signalling cascades involving GSK-3 β inhibition and Ras activation. *Oncogene* 20, 252–259.

- Destefano, M.A., and Jacinto, E. (2013). Regulation of insulin receptor substrate-1 by mTORC2 (mammalian target of rapamycin complex 2). *Biochem. Soc. Trans.* **41**, 896–901.
- Desvergne, B., Michalik, L., and Wahli, W. (2006). Transcriptional regulation of metabolism. *Physiol. Rev.* **86**, 465–514.
- Diepen, J.A. van, Wong, M.C., Guigas, B., Bos, J., Stienstra, R., Hodson, L., Shoelson, S.E., Berbée, J.F.P., Rensen, P.C.N., Romijn, J.A., et al. (2011). Hepatocyte-specific IKK- β activation enhances VLDL-triglyceride production in APOE*3-Leiden mice. *J. Lipid Res.* **52**, 942–950.
- Dodge, M.E., Moon, J., Tuladhar, R., Lu, J., Jacob, L.S., Zhang, L., Shi, H., Wang, X., Moro, E., Mongera, A., et al. (2012). Diverse chemical scaffolds support direct inhibition of the membrane-bound O-acyltransferase porcupine. *J. Biol. Chem.* **287**, 23246–23254.
- Doege, H., Baillie, R.A., Ortegon, A.M., Tsang, B., Wu, Q., Punreddy, S., Hirsch, D., Watson, N., Gimeno, R.E., and Stahl, A. (2006). Targeted deletion of FATP5 reveals multiple functions in liver metabolism: alterations in hepatic lipid homeostasis. *Gastroenterology* **130**, 1245–1258.
- Donath, M.Y., and Shoelson, S.E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat. Rev. Immunol.* **11**, 98–107.
- Dong, X., Park, S., Lin, X., Copps, K., Yi, X., and White, M.F. (2006). Irs1 and Irs2 signaling is essential for hepatic glucose homeostasis and systemic growth. *J. Clin. Invest.* **116**, 101–114.
- Donnelly, K.L., Smith, C.I., Schwarzenberg, S.J., Jessurun, J., Boldt, M.D., and Parks, E.J. (2005). Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Invest.* **115**, 1343–1351.
- Dubuquoy, C., Robichon, C., Lasnier, F., Langlois, C., Dugail, I., Fougelle, F., Girard, J., Burnol, A.-F., Postic, C., and Moldes, M. (2011). Distinct regulation of adiponutrin/PNPLA3 gene expression by the transcription factors ChREBP and SREBP1c in mouse and human hepatocytes. *J. Hepatol.* **55**, 145–153.
- Duncan, S.A., Manova, K., Chen, W.S., Hoodless, P., Weinstein, D.C., Bachvarova, R.F., and Darnell, J.E., Jr (1994). Expression of transcription factor HNF-4 in the extraembryonic endoderm, gut, and nephrogenic tissue of the developing mouse embryo: HNF-4 is a marker for primary endoderm in the implanting blastocyst. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **91**, 7598–7602.

E

- Eberlé, D., Hegarty, B., Bossard, P., Ferré, P., and Fougelle, F. (2004). SREBP transcription factors: master regulators of lipid homeostasis. *Biochimie* **86**, 839–848.
- Edwards, A.V. (1971). The glycogenolytic response to stimulation of the splanchnic nerves in adrenalectomized calves, sheep, dogs, cats and pigs. *J. Physiol.* **213**, 741–759.
- Ehehalt, R., Füllekrug, J., Pohl, J., Ring, A., Herrmann, T., and Stremmel, W. (2006). Translocation of long chain fatty acids across the plasma membrane—lipid rafts and fatty acid transport proteins. *Mol. Cell. Biochem.* **284**, 135–140.

- Ehses, J.A., Meier, D.T., Wueest, S., Rytka, J., Boller, S., Wielinga, P.Y., Schraenen, A., Lemaire, K., Debray, S., Van Lommel, L., et al. (2010). Toll-like receptor 2-deficient mice are protected from insulin resistance and beta cell dysfunction induced by a high-fat diet. *Diabetologia* 53, 1795–1806.
- Elbein, S.C., Chu, W.S., Das, S.K., Yao-Borengasser, A., Hasstedt, S.J., Wang, H., Rasouli, N., and Kern, P.A. (2007). Transcription factor 7-like 2 polymorphisms and type 2 diabetes, glucose homeostasis traits and gene expression in US participants of European and African descent. *Diabetologia* 50, 1621–1630.
- Abu-Elheiga, L., Brinkley, W.R., Zhong, L., Chirala, S.S., Woldegiorgis, G., and Wakil, S.J. (2000). The subcellular localization of acetyl-CoA carboxylase 2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 1444–1449.
- Emmert-Buck, M.R., Bonner, R.F., Smith, P.D., Chuaqui, R.F., Zhuang, Z., Goldstein, S.R., Weiss, R.A., and Liotta, L.A. (1996). Laser capture microdissection. *Science* 274, 998–1001.
- Escher, P., and Wahli, W. (2000). Peroxisome proliferator-activated receptors: insight into multiple cellular functions. *Mutat. Res.* 448, 121–138.
- Essers, M.A.G., de Vries-Smits, L.M.M., Barker, N., Polderman, P.E., Burgering, B.M.T., and Korswagen, H.C. (2005). Functional interaction between beta-catenin and FOXO in oxidative stress signaling. *Science* 308, 1181–1184.

F

- Fabbrini, E., Magkos, F., Mohammed, B.S., Pietka, T., Abumrad, N.A., Patterson, B.W., Okunade, A., and Klein, S. (2009). Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 15430–15435.
- Fabbrini, E., Sullivan, S., and Klein, S. (2010). Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 51, 679–689.
- Fagotto, F., Glück, U., and Gumbiner, B.M. (1998). Nuclear localization signal-independent and importin/karyopherin-independent nuclear import of beta-catenin. *Curr. Biol.* 8, 181–190.
- Fang, D., Hawke, D., Zheng, Y., Xia, Y., Meisenhelder, J., Nika, H., Mills, G.B., Kobayashi, R., Hunter, T., and Lu, Z. (2007). Phosphorylation of β -Catenin by AKT Promotes β -Catenin Transcriptional Activity. *J. Biol. Chem.* 282, 11221–11229.
- Farese, R.V., Jr, Zechner, R., Newgard, C.B., and Walther, T.C. (2012). The problem of establishing relationships between hepatic steatosis and hepatic insulin resistance. *Cell Metab.* 15, 570–573.
- Fernández-Alvarez, A., Soledad Alvarez, M., Cucarella, C., and Casado, M. (2010). Characterization of the human insulin-induced gene 2 (INSIG2) promoter: the role of Ets-binding motifs. *J. Biol. Chem.* 285, 11765–11774.
- Ferré, P., and Fofelle, F. (2007). SREBP-1c transcription factor and lipid homeostasis: clinical perspective. *Horm. Res.* 68, 72–82.
- Ferré, P., and Fofelle, F. (2010). Hepatic steatosis: a role for de novo lipogenesis and the transcription factor SREBP-1c. *Diabetes Obes. Metab.* 12 Suppl 2, 83–92.

- Field, C.J., Ryan, E.A., Thomson, A.B., and Clandinin, M.T. (1990). Diet fat composition alters membrane phospholipid composition, insulin binding, and glucose metabolism in adipocytes from control and diabetic animals. *J. Biol. Chem.* 265, 11143–11150.
- Figeac, F., Uzan, B., Faro, M., Chelali, N., Portha, B., and Movassat, J. (2010). Neonatal growth and regeneration of beta-cells are regulated by the Wnt/beta-catenin signaling in normal and diabetic rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 298, E245–E256.
- Filhoulaud, G., Guilmeau, S., Dentin, R., Girard, J., and Postic, C. (2013). Novel insights into ChREBP regulation and function. *Trends Endocrinol. Metab.* TEM 24, 257–268.
- Fitz, J.G., Bass, N.M., and Weisiger, R.A. (1991). Hepatic transport of a fluorescent stearate derivative: electrochemical driving forces in intact rat liver. *Am. J. Physiol.* 261, G83–G91.
- Flamment, M., and Foufelle, F. (2013). [Endoplasmic reticulum stress: from physiology to pathogenesis of type 2 diabetes]. *Médecine Sci.* MS 29, 756–764.
- Fleischmann, M., and Iynedjian, P.B. (2000). Regulation of sterol regulatory-element binding protein 1 gene expression in liver: role of insulin and protein kinase B/cAkt. *Biochem. J.* 349, 13–17.
- Florez, J.C., Jablonski, K.A., Bayley, N., Pollin, T.I., de Bakker, P.I.W., Shuldiner, A.R., Knowler, W.C., Nathan, D.M., Altshuler, D., and Diabetes Prevention Program Research Group (2006). TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N. Engl. J. Med.* 355, 241–250.
- Flowers, M.T., and Ntambi, J.M. (2008). Role of stearoyl-coenzyme A desaturase in regulating lipid metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.* 19, 248–256.
- Foretz, M., Guichard, C., Ferré, P., and Foufelle, F. (1999a). Sterol regulatory element binding protein-1c is a major mediator of insulin action on the hepatic expression of glucokinase and lipogenesis-related genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96, 12737–12742.
- Foretz, M., Pacot, C., Dugail, I., Lemarchand, P., Guichard, C., Le Lièvre, X., Berthelot-Lubrano, C., Spiegelman, B., Kim, J.B., Ferré, P., et al. (1999b). ADD1/SREBP-1c is required in the activation of hepatic lipogenic gene expression by glucose. *Mol. Cell. Biol.* 19, 3760–3768.
- Foster, D.W. (2012). Malonyl-CoA: the regulator of fatty acid synthesis and oxidation. *J. Clin. Invest.* 122, 1958–1959.
- Foufelle, F., and Ferré, P. (2002). New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose: a role for the transcription factor sterol regulatory element binding protein-1c. *Biochem. J.* 366, 377–391.
- Frame, S., and Cohen, P. (2001). GSK3 takes centre stage more than 20 years after its discovery. *Biochem. J.* 359, 1–16.
- Franch-Marro, X., Wendler, F., Guidato, S., Griffith, J., Baena-Lopez, A., Itasaki, N., Maurice, M.M., and Vincent, J.-P. (2008). Wingless secretion requires endosome-to-Golgi retrieval of Wntless/Evi/Sprinter by the retromer complex. *Nat. Cell Biol.* 10, 170–177.
- Frederico, M.J., Vitto, M.F., Cesconetto, P.A., Engelmann, J., De Souza, D.R., Luz, G., Pinho, R.A., Ropelle, E.R., Cintra, D.E., and De Souza, C.T. (2011). Short-term inhibition of SREBP-1c expression reverses diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Scand. J. Gastroenterol.* 46, 1381–1388.

- Frescas, D., Valenti, L., and Accili, D. (2005). Nuclear trapping of the forkhead transcription factor FoxO1 via Sirt-dependent deacetylation promotes expression of glucogenetic genes. *J. Biol. Chem.* **280**, 20589–20595.
- Friedman, R.C., Farh, K.K.-H., Burge, C.B., and Bartel, D.P. (2009). Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res.* **19**, 92–105.
- Fritz, V., Benfodda, Z., Rodier, G., Henriquet, C., Iborra, F., Avancès, C., Allory, Y., de la Taille, A., Culine, S., Blancou, H., et al. (2010). Abrogation of de novo lipogenesis by stearoyl-CoA desaturase 1 inhibition interferes with oncogenic signaling and blocks prostate cancer progression in mice. *Mol. Cancer Ther.* **9**, 1740–1754.
- Fu, S., Yang, L., Li, P., Hofmann, O., Dicker, L., Hide, W., Lin, X., Watkins, S.M., Ivanov, A.R., and Hotamisligil, G.S. (2011). Aberrant lipid metabolism disrupts calcium homeostasis causing liver endoplasmic reticulum stress in obesity. *Nature* **473**, 528–531.
- Fujino, T., Asaba, H., Kang, M.-J., Ikeda, Y., Sone, H., Takada, S., Kim, D.-H., Ioka, R.X., Ono, M., Tomoyori, H., et al. (2003). Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced insulin secretion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **100**, 229–234.
- Fukao, T., Lopaschuk, G.D., and Mitchell, G.A. (2004). Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **70**, 243–251.
- Fukuda, N., Azain, M.J., and Ontko, J.A. (1982). Altered hepatic metabolism of free fatty acids underlying hypersecretion of very low density lipoproteins in the genetically obese Zucker rats. *J. Biol. Chem.* **257**, 14066–14072.

G

- Galli, L.M., Barnes, T.L., Secret, S.S., Kadowaki, T., and Burrus, L.W. (2007). Porcupine-mediated lipid-modification regulates the activity and distribution of Wnt proteins in the chick neural tube. *Dev. Camb. Engl.* **134**, 3339–3348.
- Gao, X., and Hannoush, R.N. (2013). Single-cell imaging of Wnt palmitoylation by the acyltransferase porcupine. *Nat. Chem. Biol.*
- Gao, C., Xiao, G., and Hu, J. (2014). Regulation of Wnt/ β -catenin signaling by posttranslational modifications. *Cell Biosci.* **4**, 13.
- García-Jiménez, C. (2010). Wnt and incretin connections. *Vitam. Horm.* **84**, 355–387.
- García-Martínez, J.M., Chocarro-Calvo, A., Moya, C.M., and García-Jiménez, C. (2009). WNT/ β -catenin increases the production of incretins by entero-endocrine cells. *Diabetologia* **52**, 1913–1924.
- Gardemann, A., Püschel, G.P., and Jungermann, K. (1992). Nervous control of liver metabolism and hemodynamics. *Eur. J. Biochem.* **207**, 399–411.
- Gaulton, K.J., Nammo, T., Pasquali, L., Simon, J.M., Giresi, P.G., Fogarty, M.P., Panhuis, T.M., Mieczkowski, P., Secchi, A., Bosco, D., et al. (2010). A map of open chromatin in human pancreatic islets. *Nat. Genet.* **42**, 255–259.

- Ge, Q., Nakagawa, T., Wynn, R.M., Chook, Y.M., Miller, B.C., and Uyeda, K. (2011). Importin- α protein binding to a nuclear localization signal of carbohydrate response element-binding protein (ChREBP). *J. Biol. Chem.* 286, 28119–28127.
- Gebhardt, R. (1992). Metabolic zonation of the liver: regulation and implications for liver function. *Pharmacol. Ther.* 53, 275–354.
- Gebhardt, R., Baldysiak-Figiel, A., Krügel, V., Ueberham, E., and Gaunitz, F. (2007). Hepatocellular expression of glutamine synthetase: an indicator of morphogen actions as master regulators of zonation in adult liver. *Prog. Histochem. Cytochem.* 41, 201–266.
- Geng, Y., Ju, Y., Ren, F., Qiu, Y., Tomita, Y., Tomoeda, M., Kishida, M., Wang, Y., Jin, L., Su, F., et al. (2014). Insulin Receptor Substrate 1/2 (IRS1/2) Regulates Wnt/ β -catenin Signaling through Blocking Autophagic Degradation of Dishevelled2. *J. Biol. Chem.*
- Gerich, J.E., Meyer, C., Woerle, H.J., and Stumvoll, M. (2001). Renal Gluconeogenesis Its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care* 24, 382–391.
- Gibbons, G.F., Wiggins, D., Brown, A.-M., and Hebbachi, A.-M. (2004). Synthesis and function of hepatic very-low-density lipoprotein. *Biochem. Soc. Trans.* 32, 59–64.
- Gimeno, R.E. (2007). Fatty acid transport proteins. *Curr. Opin. Lipidol.* 18, 271–276.
- Ginsberg, H.N., and Fisher, E.A. (2008). The ever-expanding role of degradation in the regulation of apolipoprotein B metabolism. *J. Lipid Res.* 50, S162–S166.
- Girard, J., Ferré, P., and Foulle, F. (1997). Mechanisms by which carbohydrates regulate expression of genes for glycolytic and lipogenic enzymes. *Annu. Rev. Nutr.* 17, 325–352.
- Glinka, A., Dolde, C., Kirsch, N., Huang, Y.-L., Kazanskaya, O., Ingelfinger, D., Boutros, M., Cruciat, C.-M., and Niehrs, C. (2011). LGR4 and LGR5 are R-spondin receptors mediating Wnt/ β -catenin and Wnt/PCP signalling. *EMBO Rep.* 12, 1055–1061.
- Go, G.-W., Srivastava, R., Hernandez-Ono, A., Gang, G., Smith, S.B., Booth, C.J., Ginsberg, H.N., and Mani, A. (2014). The Combined Hyperlipidemia Caused by Impaired Wnt-LRP6 Signaling Is Reversed by Wnt3a Rescue. *Cell Metab.* 19, 209–220.
- Goodman, R.M., Thombre, S., Firtina, Z., Gray, D., Betts, D., Roebuck, J., Spana, E.P., and Selva, E.M. (2006). Sprinter: a novel transmembrane protein required for Wg secretion and signaling. *Development* 133, 4901–4911.
- Gottardi, C.J., and Gumbiner, B.M. (2004). Distinct molecular forms of beta-catenin are targeted to adhesive or transcriptional complexes. *J. Cell Biol.* 167, 339–349.
- Gougelet, A., Torre, C., Veber, P., Sartor, C., Bachelot, L., Denechaud, P.-D., Godard, C., Moldes, M., Burnol, A.-F., Dubuquoy, C., et al. (2013). T-cell factor 4 and β -catenin chromatin occupancies pattern zonal liver metabolism. *Hepatol. Baltim. Md.*
- Graham, T.A., Weaver, C., Mao, F., Kimelman, D., and Xu, W. (2000). Crystal structure of a beta-catenin/Tcf complex. *Cell* 103, 885–896.
- Grant, S.F.A., Thorleifsson, G., Reynisdottir, I., Benediktsson, R., Manolescu, A., Sainz, J., Helgason, A., Stefansson, H., Emilsson, V., Helgadottir, A., et al. (2006). Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat. Genet.* 38, 320–323.

- Greco, D., Kotronen, A., Westerbacka, J., Puig, O., Arkkila, P., Kiviluoto, T., Laitinen, S., Kolak, M., Fisher, R.M., Hamsten, A., et al. (2008). Gene expression in human NAFLD. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **294**, G1281–G1287.
- Groothuis, G.M., and Meijer, D.K. (1992). Hepatocyte heterogeneity in bile formation and hepatobiliary transport of drugs. *Enzyme* **46**, 94–138.
- Grzeschik, K.-H., Bornholdt, D., Oeffner, F., König, A., del Carmen Boente, M., Enders, H., Fritz, B., Hertl, M., Grasshoff, U., Höfling, K., et al. (2007). Deficiency of PORCN, a regulator of Wnt signaling, is associated with focal dermal hypoplasia. *Nat. Genet.* **39**, 833–835.
- Gual, P., Le Marchand-Brustel, Y., and Tanti, J.-F. (2005). Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation. *Biochimie* **87**, 99–109.
- Guillam, M.T., Burcelin, R., and Thorens, B. (1998). Normal hepatic glucose production in the absence of GLUT2 reveals an alternative pathway for glucose release from hepatocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **95**, 12317–12321.
- Guillou, H., Zadravec, D., Martin, P.G.P., and Jacobsson, A. (2010). The key roles of elongases and desaturases in mammalian fatty acid metabolism: Insights from transgenic mice. *Prog. Lipid Res.* **49**, 186–199.
- Guinez, C., Filhoulaud, G., Rayah-Benhamed, F., Marmier, S., Dubuquoy, C., Dentin, R., Moldes, M., Burnol, A.-F., Yang, X., Lefebvre, T., et al. (2011). O-GlcNAcylation increases ChREBP protein content and transcriptional activity in the liver. *Diabetes* **60**, 1399–1413.
- Gumucio, J.J. (1989). Hepatocyte heterogeneity: the coming of age from the description of a biological curiosity to a partial understanding of its physiological meaning and regulation. *Hepatol. Baltim. Md* **9**, 154–160.
- Guo, S., Dunn, S.L., and White, M.F. (2006). The reciprocal stability of FOXO1 and IRS2 creates a regulatory circuit that controls insulin signaling. *Mol. Endocrinol. Baltim. Md* **20**, 3389–3399.
- Guo, X., Li, H., Xu, H., Halim, V., Zhang, W., Wang, H., Ong, K.T., Woo, S.-L., Walzem, R.L., Mashek, D.G., et al. (2012). Palmitoleate induces hepatic steatosis but suppresses liver inflammatory response in mice. *PloS One* **7**, e39286.
- Gupta, S., Rajvanshi, P., Sokhi, R.P., Vaidya, S., Irani, A.N., and Gorla, G.R. (1999). Position-specific gene expression in the liver lobule is directed by the microenvironment and not by the previous cell differentiation state. *J. Biol. Chem.* **274**, 2157–2165.
- Guzman, M., and Castro, J. (1990). Zonal heterogeneity of the effects of chronic ethanol feeding on hepatic fatty acid metabolism. *Hepatol. Baltim. Md* **12**, 1098–1105.
- Guzmán, M., Bijleveld, C., and Geelen, M.J. (1995). Flexibility of zonation of fatty acid oxidation in rat liver. *Biochem. J.* **311** (Pt 3), 853–860.

H

- Ha, J.R., Hao, L., Venkateswaran, G., Huang, Y.H., Garcia, E., and Persad, S. (2014). β -Catenin is O-GlcNAc glycosylated at Serine 23: Implications for β -catenin's subcellular localization and transactivator function. *Exp. Cell Res.* **321**, 153–166.

- Ha, N.-C., Tonzuka, T., Stamos, J.L., Choi, H.-J., and Weis, W.I. (2004). Mechanism of phosphorylation-dependent binding of APC to beta-catenin and its role in beta-catenin degradation. *Mol. Cell* 15, 511–521.
- Haas, M.E., Attie, A.D., and Biddinger, S.B. (2013). The regulation of ApoB metabolism by insulin. *Trends Endocrinol. Metab. TEM* 24, 391–397.
- Hager, S.R., Jochen, A.L., and Kalkhoff, R.K. (1991). Insulin resistance in normal rats infused with glucose for 72 h. *Am. J. Physiol.* 260, E353–E362.
- Hagiwara, A., Cornu, M., Cybulski, N., Polak, P., Betz, C., Trapani, F., Terracciano, L., Heim, M.H., Rüegg, M.A., and Hall, M.N. (2012). Hepatic mTORC2 activates glycolysis and lipogenesis through Akt, glucokinase, and SREBP1c. *Cell Metab.* 15, 725–738.
- Hagopian, W.A., and Tager, H.S. (1987). Hepatic glucagon metabolism. Correlation of hormone processing by isolated canine hepatocytes with glucagon metabolism in man and in the dog. *J. Clin. Invest.* 79, 409–417.
- Hailfinger, S., Jaworski, M., Braeuning, A., Buchmann, A., and Schwarz, M. (2006). Zonal gene expression in murine liver: lessons from tumors. *Hepatol. Baltim. Md* 43, 407–414.
- Hall, A.M., Kou, K., Chen, Z., Pietka, T.A., Kumar, M., Korenblat, K.M., Lee, K., Ahn, K., Fabbrini, E., Klein, S., et al. (2012). Evidence for regulated monoacylglycerol acyltransferase expression and activity in human liver. *J. Lipid Res.* 53, 990–999.
- Hall, R.K., Sladek, F.M., and Granner, D.K. (1995). The orphan receptors COUP-TF and HNF-4 serve as accessory factors required for induction of phosphoenolpyruvate carboxykinase gene transcription by glucocorticoids. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 92, 412–416.
- Hämmerlein, A., Weiske, J., and Huber, O. (2005). A second protein kinase CK1-mediated step negatively regulates Wnt signalling by disrupting the lymphocyte enhancer factor-1/beta-catenin complex. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS* 62, 606–618.
- Han, M.S., Jung, D.Y., Morel, C., Lakhani, S.A., Kim, J.K., Flavell, R.A., and Davis, R.J. (2013). JNK expression by macrophages promotes obesity-induced insulin resistance and inflammation. *Science* 339, 218–222.
- Hannenhalli, S., and Kaestner, K.H. (2009). The evolution of Fox genes and their role in development and disease. *Nat. Rev. Genet.* 10, 233–240.
- Hanson, R.W., and Reshef, L. (1997). Regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) gene expression. *Annu. Rev. Biochem.* 66, 581–611.
- Hanson, A.J., Wallace, H.A., Freeman, T.J., Beauchamp, R.D., Lee, L.A., and Lee, E. (2012). XIAP monoubiquitylates Groucho/TLE to promote canonical Wnt signaling. *Mol. Cell* 45, 619–628.
- Hao, W., Wong, O.Y., Liu, X., Lee, P., Chen, Y., and Wong, K.K.Y. (2010). ω -3 fatty acids suppress inflammatory cytokine production by macrophages and hepatocytes. *J. Pediatr. Surg.* 45, 2412–2418.
- Harding, H.P., Zeng, H., Zhang, Y., Jungries, R., Chung, P., Plesken, H., Sabatini, D.D., and Ron, D. (2001). Diabetes mellitus and exocrine pancreatic dysfunction in *perk*^{-/-} mice reveals a role for translational control in secretory cell survival. *Mol. Cell* 7, 1153–1163.
- Haruta, T., Uno, T., Kawahara, J., Takano, A., Egawa, K., Sharma, P.M., Olefsky, J.M., and Kobayashi, M. (2000). A rapamycin-sensitive pathway down-regulates insulin signaling via phosphorylation and proteasomal degradation of insulin receptor substrate-1. *Mol. Endocrinol. Baltim. Md* 14, 783–794.

- Hashimoto, T., and Numa, S. (1971). Kinetic studies on the reaction mechanism and the citrate activation of liver acetyl coenzyme A carboxylase. *Eur. J. Biochem. FEBS* 18, 319–331.
- Hasler, J.A. (1999). Pharmacogenetics of cytochromes P450. *Mol. Aspects Med.* 20, 12–24, 25–137.
- Haus, J.M., Kashyap, S.R., Kasumov, T., Zhang, R., Kelly, K.R., Defronzo, R.A., and Kirwan, J.P. (2009). Plasma ceramides are elevated in obese subjects with type 2 diabetes and correlate with the severity of insulin resistance. *Diabetes* 58, 337–343.
- Hebbachi, A.M., Knight, B.L., Wiggins, D., Patel, D.D., and Gibbons, G.F. (2008). Peroxisome proliferator-activated receptor alpha deficiency abolishes the response of lipogenic gene expression to re-feeding: restoration of the normal response by activation of liver X receptor alpha. *J. Biol. Chem.* 283, 4866–4876.
- Hegele, R.A., and Reue, K. (2009). Hoofbeats, zebras, and insights into insulin resistance. *J. Clin. Invest.*
- Hellkamp, J., Christ, B., Bastian, H., and Jungermann, K. (1991). Modulation by oxygen of the glucagon-dependent activation of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene in rat hepatocyte cultures. *Eur. J. Biochem. FEBS* 198, 635–639.
- Henique, C., Mansouri, A., Fumey, G., Lenoir, V., Girard, J., Bouillaud, F., Prip-Buus, C., and Cohen, I. (2010). Increased mitochondrial fatty acid oxidation is sufficient to protect skeletal muscle cells from palmitate-induced apoptosis. *J. Biol. Chem.* 285, 36818–36827.
- Herman, M.A., Peroni, O.D., Villoria, J., Schön, M.R., Abumrad, N.A., Blüher, M., Klein, S., and Kahn, B.B. (2012). A novel ChREBP isoform in adipose tissue regulates systemic glucose metabolism. *Nature* 484, 333–338.
- Herr, P., and Basler, K. (2012). Porcupine-mediated lipidation is required for Wnt recognition by Wls. *Dev. Biol.* 361, 392–402.
- Hertz, R., Magenheimer, J., Berman, I., and Bar-Tana, J. (1998). Fatty acyl-CoA thioesters are ligands of hepatic nuclear factor-4alpha. *Nature* 392, 512–516.
- Herzig, S., Long, F., Jhala, U.S., Hedrick, S., Quinn, R., Bauer, A., Rudolph, D., Schutz, G., Yoon, C., Puigserver, P., et al. (2001). CREB regulates hepatic gluconeogenesis through the coactivator PGC-1. *Nature* 413, 179–183.
- Van den Heuvel, M., Harryman-Samos, C., Klingensmith, J., Perrimon, N., and Nusse, R. (1993). Mutations in the segment polarity genes wingless and porcupine impair secretion of the wingless protein. *EMBO J.* 12, 5293–5302.
- Higuchi, N., Kato, M., Shundo, Y., Tajiri, H., Tanaka, M., Yamashita, N., Kohjima, M., Kotoh, K., Nakamuta, M., Takayanagi, R., et al. (2008). Liver X receptor in cooperation with SREBP-1c is a major lipid synthesis regulator in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol. Res. Off. J. Jpn. Soc. Hepatol.* 38, 1122–1129.
- Hijmans, B.S., Grefhorst, A., Oosterveer, M.H., and Groen, A.K. (2014). Zonation of glucose and fatty acid metabolism in the liver: Mechanism and metabolic consequences. *Biochimie* 96, 121–129.
- Hino, S., Tanji, C., Nakayama, K.I., and Kikuchi, A. (2005). Phosphorylation of β -Catenin by Cyclic AMP-Dependent Protein Kinase Stabilizes β -Catenin through Inhibition of Its Ubiquitination. *Mol. Cell. Biol.* 25, 9063–9072.

- Hirabayashi, S., Baranski, T.J., and Cagan, R.L. (2013). Transformed *Drosophila* cells evade diet-mediated insulin resistance through wingless signaling. *Cell* 154, 664–675.
- Van den Hoek, A.M., van Heijningen, C., Schröder-van der Elst, J.P., Ouwens, D.M., Havekes, L.M., Romijn, J.A., Kalsbeek, A., and Pijl, H. (2008). Intracerebroventricular administration of neuropeptide Y induces hepatic insulin resistance via sympathetic innervation. *Diabetes* 57, 2304–2310.
- Hofmann, K. (2000). A superfamily of membrane-bound O-acyltransferases with implications for Wnt signaling. *Trends Biochem. Sci.* 25, 111–112.
- Holland, W.L., Miller, R.A., Wang, Z.V., Sun, K., Barth, B.M., Bui, H.H., Davis, K.E., Bikman, B.T., Halberg, N., Rutkowski, J.M., et al. (2011). Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nat. Med.* 17, 55–63.
- Hoogetboom, D., Essers, M.A.G., Polderman, P.E., Voets, E., Smits, L.M.M., and Burgering, B.M.T. (2008). Interaction of FOXO with β -Catenin Inhibits β -Catenin/T Cell Factor Activity. *J. Biol. Chem.* 283, 9224–9230.
- Horikoshi, M., Hara, K., Ito, C., Nagai, R., Froguel, P., and Kadowaki, T. (2007). A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia* 50, 747–751.
- Hotamisligil, G.S., and Spiegelman, B.M. (1994). Tumor necrosis factor α : a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 43, 1271–1278.
- Hotamisligil, G.S., Shargill, N.S., and Spiegelman, B.M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259, 87–91.
- Housley, M.P., Rodgers, J.T., Udeshi, N.D., Kelly, T.J., Shabanowitz, J., Hunt, D.F., Puigserver, P., and Hart, G.W. (2008). O-GlcNAc regulates FoxO activation in response to glucose. *J. Biol. Chem.* 283, 16283–16292.
- Howell, G., 3rd, Deng, X., Yellaturu, C., Park, E.A., Wilcox, H.G., Raghow, R., and Elam, M.B. (2009). N-3 polyunsaturated fatty acids suppress insulin-induced SREBP-1c transcription via reduced trans-activating capacity of LXR α . *Biochim. Biophys. Acta* 1791, 1190–1196.
- Hsieh, J.C., Rattner, A., Smallwood, P.M., and Nathans, J. (1999). Biochemical characterization of Wnt-frizzled interactions using a soluble, biologically active vertebrate Wnt protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96, 3546–3551.
- Hu, D., Bi, X., Fang, W., Han, A., and Yang, W. (2009). GSK3 β is involved in JNK2-mediated β -catenin inhibition. *PloS One* 4, e6640.
- Huber, A.H., and Weis, W.I. (2001). The structure of the β -catenin/E-cadherin complex and the molecular basis of diverse ligand recognition by β -catenin. *Cell* 105, 391–402.
- Huber, A.H., Nelson, W.J., and Weis, W.I. (1997). Three-dimensional structure of the armadillo repeat region of β -catenin. *Cell* 90, 871–882.
- Hurlstone, A., and Clevers, H. (2002). T-cell factors: turn-ons and turn-offs. *EMBO J.* 21, 2303–2311.
- Hvid, H., Fels, J.J., Kirk, R.K., Thorup, I., Jensen, H.E., Hansen, B.F., and Oleksiewicz, M.B. (2011). In situ phosphorylation of Akt and ERK1/2 in rat mammary gland, colon, and liver following treatment with human insulin and IGF-1. *Toxicol. Pathol.* 39, 623–640.

I

- Ibrahim, S.H., Akazawa, Y., Cazanave, S.C., Bronk, S.F., Elmi, N.A., Werneburg, N.W., Billadeau, D.D., and Gores, G.J. (2011). Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) inhibition attenuates hepatocyte lipoapoptosis. *J. Hepatol.* **54**, 765–772.
- Iizuka, K., Bruick, R.K., Liang, G., Horton, J.D., and Uyeda, K. (2004). Deficiency of carbohydrate response element-binding protein (ChREBP) reduces lipogenesis as well as glycolysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **101**, 7281–7286.
- Iizuka, K., Tomita, R., Takeda, J., and Horikawa, Y. (2012). Rat glucagon receptor mRNA is directly regulated by glucose through transactivation of the carbohydrate response element binding protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **417**, 1107–1112.
- Ikezawa, Y., Yamatani, K., Ogawa, A., Ohnuma, H., Igarashi, M., Daimon, M., Manaka, H., and Sasaki, H. (1998). Effects of glucagon on glycogenolysis and gluconeogenesis are region-specific in periportal and perivenous hepatocytes. *J. Lab. Clin. Med.* **132**, 547–555.
- Ikezawa, Y., Yamatani, K., Ohnuma, H., Igarashi, M., Daimon, M., Manaka, H., and Sasaki, H. (2001). Insulin inhibits glucagon-induced glycogenolysis in perivenous hepatocytes specifically. *J. Lab. Clin. Med.* **138**, 387–392.
- Inoki, K., Ouyang, H., Zhu, T., Lindvall, C., Wang, Y., Zhang, X., Yang, Q., Bennett, C., Harada, Y., Stankunas, K., et al. (2006). TSC2 integrates Wnt and energy signals via a coordinated phosphorylation by AMPK and GSK3 to regulate cell growth. *Cell* **126**, 955–968.
- Ip, W., Shao, W., Chiang, Y.A., and Jin, T. (2012). The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 is upregulated by insulin and represses hepatic gluconeogenesis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **303**, E1166–E1176.
- Ishida, T., Lewis, R.M., Hartley, C.J., Entman, M.L., and Field, J.B. (1983). Comparison of hepatic extraction of insulin and glucagon in conscious and anesthetized dogs. *Endocrinology* **112**, 1098–1109.
- Ishii, S., Iizuka, K., Miller, B.C., and Uyeda, K. (2004). Carbohydrate response element binding protein directly promotes lipogenic enzyme gene transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **101**, 15597–15602.
- Issemann, I., and Green, S. (1990). Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* **347**, 645–650.
- Itoh, Y., Okanou, T., Morimoto, M., Nagao, Y., Mori, T., Hori, N., Kagawa, K., and Kashima, K. (1992). Functional heterogeneity of rat liver macrophages: interleukin-1 secretion and Ia antigen expression in contrast with phagocytic activity. *Liver* **12**, 26–33.
- Ilyedjian, P.B. (1993). Mammalian glucokinase and its gene. *Biochem. J.* **293** (Pt 1), 1–13.

J

- Jakobsson, A., Westerberg, R., and Jakobsson, A. (2006). Fatty acid elongases in mammals: their regulation and roles in metabolism. *Prog. Lipid Res.* 45, 237–249.
- Janda, C.Y., Waghray, D., Levin, A.M., Thomas, C., and Garcia, K.C. (2012). Structural Basis of Wnt Recognition by Frizzled. *Science* 337, 59–64.
- Jaspan, J.B., Huen, A.H., Morley, C.G., Moossa, A.R., and Rubenstein, A.H. (1977). The role of the liver in glucagon metabolism. *J. Clin. Invest.* 60, 421–428.
- Jensen, J., and Lai, Y.-C. (2009). Regulation of muscle glycogen synthase phosphorylation and kinetic properties by insulin, exercise, adrenaline and role in insulin resistance. *Arch. Physiol. Biochem.* 115, 13–21.
- 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., 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, e22544.
- Jessen, J.R. (2009). Noncanonical Wnt signaling in tumor progression and metastasis. *Zebrafish* 6, 21–28.
- Jiang, G., and Zhang, B.B. (2003). Glucagon and regulation of glucose metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 284, E671–E678.
- Jiang, J., and Struhl, G. (1998). Regulation of the Hedgehog and Wingless signalling pathways by the F-box/WD40-repeat protein Slimb. *Nature* 391, 493–496.
- Jitrapakdee, S. (2012). Transcription factors and coactivators controlling nutrient and hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 44, 33–45.
- Jones, C.G., and Titheradge, M.A. (1996). Measurement of metabolic fluxes through pyruvate kinase, phosphoenolpyruvate carboxykinase, pyruvate dehydrogenase, and pyruvate carboxylate in hepatocytes of different acinar origin. *Arch. Biochem. Biophys.* 326, 202–206.
- Jornayvaz, F.R., Birkenfeld, A.L., Jurczak, M.J., Kanda, S., Guigni, B.A., Jiang, D.C., Zhang, D., Lee, H.-Y., Samuel, V.T., and Shulman, G.I. (2011). Hepatic insulin resistance in mice with hepatic overexpression of diacylglycerol acyltransferase 2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 5748–5752.
- Joshi, R.L., Lamothe, B., Cordonnier, N., Mesbah, K., Monthieux, E., Jami, J., and Bucchini, D. (1996). Targeted disruption of the insulin receptor gene in the mouse results in neonatal lethality. *EMBO J.* 15, 1542–1547.
- Jump, D.B. (2011). Fatty acid regulation of hepatic lipid metabolism. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 14, 115–120.
- Jump, D.B., Botolin, D., Wang, Y., Xu, J., Demeure, O., and Christian, B. (2008). Docosahexaenoic acid (DHA) and hepatic gene transcription. *Chem. Phys. Lipids* 153, 3–13.
- Junge, H.J., Yang, S., Burton, J.B., Paes, K., Shu, X., French, D.M., Costa, M., Rice, D.S., and Ye, W. (2009). TSPAN12 regulates retinal vascular development by promoting Norrin- but not Wnt-induced FZD4/beta-catenin signaling. *Cell* 139, 299–311.
- Jungermann, K., and Katz, N. (1989). Functional specialization of different hepatocyte populations. *Physiol. Rev.* 69, 708–764.
- Jungermann, K., and Kietzmann, T. (1996). Zonation of parenchymal and nonparenchymal metabolism in liver. *Annu. Rev. Nutr.* 16, 179–203.

Jungermann, K., and Kietzmann, T. (2000). Oxygen: modulator of metabolic zonation and disease of the liver. *Hepatology*. Baltimore, Md 31, 255–260.

Jungermann, K., Gardemann, A., Beuers, U., Ballé, C., Sannemann, J., Beckh, K., and Hartmann, H. (1987). Regulation of liver metabolism by the hepatic nerves. *Adv. Enzyme Regul.* 26, 63–88.

K

Kabashima, T., Kawaguchi, T., Wadzinski, B.E., and Uyeda, K. (2003). Xylulose 5-phosphate mediates glucose-induced lipogenesis by xylulose 5-phosphate-activated protein phosphatase in rat liver. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100, 5107–5112.

Kadowaki, T., Wilder, E., Klingensmith, J., Zachary, K., and Perrimon, N. (1996). The segment polarity gene *porcupine* encodes a putative multitransmembrane protein involved in Wingless processing. *Genes Dev.* 10, 3116–3128.

Kaestner, K.H., Christy, R.J., McLenithan, J.C., Braiterman, L.T., Cornelius, P., Pekala, P.H., and Lane, M.D. (1989). Sequence, tissue distribution, and differential expression of mRNA for a putative insulin-responsive glucose transporter in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 86, 3150–3154.

Kahn, C.R. (1994). Banting Lecture. Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 43, 1066–1084.

Kaidi, A., Williams, A.C., and Paraskeva, C. (2007). Interaction between beta-catenin and HIF-1 promotes cellular adaptation to hypoxia. *Nat. Cell Biol.* 9, 210–217.

KALANT, N. (1956). The effect of glucagon on metabolism of glycine-1-C14. *Arch. Biochem. Biophys.* 65, 469–474.

Kammoun, H.L., Chabanon, H., Hainault, I., Luquet, S., Magnan, C., Koike, T., Ferré, P., and Fofonova, F. (2009). GRP78 expression inhibits insulin and ER stress-induced SREBP-1c activation and reduces hepatic steatosis in mice. *J. Clin. Invest.* 119, 1201–1215.

Kang, E.S., Park, S.E., Han, S.J., Kim, S.H., Nam, C.M., Ahn, C.W., Cha, B.S., Kim, K.S., and Lee, H.C. (2008). LPIN1 genetic variation is associated with rosiglitazone response in type 2 diabetic patients. *Mol. Genet. Metab.* 95, 96–100.

Kato, H., Sakaki, K., and Mihara, K. (2006). Ubiquitin-proteasome-dependent degradation of mammalian ER stearoyl-CoA desaturase. *J. Cell Sci.* 119, 2342–2353.

Katz, N., and Jungermann, K. (1976). Autoregulatory shift from fructolysis to lactate gluconeogenesis in rat hepatocyte suspensions. The problem of metabolic zonation of liver parenchyma. *Hoppe-Seyler's Z. Für Physiol. Chem.* 357, 359–375.

Katz, N.R., Fischer, W., and Giffhorn, S. (1983). Distribution of enzymes of fatty acid and ketone body metabolism in periportal and perivenous rat-liver tissue. *Eur. J. Biochem. FEBS* 135, 103–107.

Kawaguchi, T., Takenoshita, M., Kabashima, T., and Uyeda, K. (2001). Glucose and cAMP regulate the L-type pyruvate kinase gene by phosphorylation/dephosphorylation of the carbohydrate response element binding protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 13710–13715.

- Kawaguchi, T., Osatomi, K., Yamashita, H., Kabashima, T., and Uyeda, K. (2002). Mechanism for fatty acid “sparing” effect on glucose-induced transcription: regulation of carbohydrate-responsive element-binding protein by AMP-activated protein kinase. *J. Biol. Chem.* 277, 3829–3835.
- Kazanskaya, O., Glinka, A., del Barco Barrantes, I., Stannek, P., Niehrs, C., and Wu, W. (2004). R-Spondin2 is a secreted activator of Wnt/beta-catenin signaling and is required for *Xenopus* myogenesis. *Dev. Cell* 7, 525–534.
- Kern, P.A., Saghizadeh, M., Ong, J.M., Bosch, R.J., Deem, R., and Simsolo, R.B. (1995). The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J. Clin. Invest.* 95, 2111–2119.
- Khan, Z., Vijayakumar, S., de la Torre, T.V., Rotolo, S., and Bafico, A. (2007). Analysis of endogenous LRP6 function reveals a novel feedback mechanism by which Wnt negatively regulates its receptor. *Mol. Cell. Biol.* 27, 7291–7301.
- Kholaifi, A.A., Amer, A., Jeffery, B., Gray, T.J.B., Roberts, R.A., and Bell, D.R. (2008). Species-Specific Kinetics and Zonation of Hepatic DNA Synthesis Induced by Ligands of PPAR α . *Toxicol. Sci.* 104, 74–85.
- Kietzmann, T., Schmidt, H., Unthan-Fechner, K., Probst, I., and Jungermann, K. (1993). A ferro-heme protein senses oxygen levels, which modulate the glucagon-dependent activation of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene in rat hepatocyte cultures. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 195, 792–798.
- Kietzmann, T., Freimann, S., Bratke, J., and Jungermann, K. (1996). Regulation of the gluconeogenic phosphoenolpyruvate carboxykinase and glycolytic aldolase A gene expression by O₂ in rat hepatocyte cultures. Involvement of hydrogen peroxide as mediator in the response to O₂. *FEBS Lett.* 388, 228–232.
- Kietzmann, T., Bratke, J., and Jungermann, K. (1997a). Diminution of the O₂ responsiveness of the glucagon-dependent activation of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene in rat hepatocytes by long-term culture at venous PO₂. *Kidney Int.* 51, 542–547.
- Kietzmann, T., Roth, U., Freimann, S., and Jungermann, K. (1997b). Arterial oxygen partial pressures reduce the insulin-dependent induction of the perivenously located glucokinase in rat hepatocyte cultures: mimicry of arterial oxygen pressures by H₂O₂. *Biochem. J.* 321 (Pt 1), 17–20.
- Kietzmann, T., Cornesse, Y., Brechtel, K., Modaressi, S., and Jungermann, K. (2001). Perivenous expression of the mRNA of the three hypoxia-inducible factor α -subunits, HIF1 α , HIF2 α and HIF3 α , in rat liver. *Biochem. J.* 354, 531–537.
- Kietzmann, T., Krones-Herzig, A., and Jungermann, K. (2002). Signaling cross-talk between hypoxia and glucose via hypoxia-inducible factor 1 and glucose response elements. *Biochem. Pharmacol.* 64, 903–911.
- Kim, K.H. (1997). Regulation of mammalian acetyl-coenzyme A carboxylase. *Annu. Rev. Nutr.* 17, 77–99.
- Kim, J.K., Fillmore, J.J., Chen, Y., Yu, C., Moore, I.K., Pypaert, M., Lutz, E.P., Kako, Y., Velez-Carrasco, W., Goldberg, I.J., et al. (2001). Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 7522–7527.

- Kim, J.-O., Kim, H.-N., Hwang, M.-H., Shin, H.-I., Kim, S.-Y., Park, R.-W., Park, E.-Y., Kim, I.-S., van Wijnen, A.J., Stein, J.L., et al. (2003). Differential gene expression analysis using paraffin-embedded tissues after laser microdissection. *J. Cell. Biochem.* 90, 998–1006.
- Kim, K.-A., Zhao, J., Andarmani, S., Kakitani, M., Oshima, T., Binnerts, M.E., Abo, A., Tomizuka, K., and Funk, W.D. (2006). R-Spondin proteins: a novel link to beta-catenin activation. *Cell Cycle Georget. Tex* 5, 23–26.
- Kimelman, D., and Xu, W. (2006). beta-catenin destruction complex: insights and questions from a structural perspective. *Oncogene* 25, 7482–7491.
- Kitagawa, M., Hatakeyama, S., Shirane, M., Matsumoto, M., Ishida, N., Hattori, K., Nakamichi, I., Kikuchi, A., Nakayama, K., and Nakayama, K. (1999). An F-box protein, FWD1, mediates ubiquitin-dependent proteolysis of beta-catenin. *EMBO J.* 18, 2401–2410.
- Klein, P.S., and Melton, D.A. (1996). A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 93, 8455–8459.
- Kohjima, M., Enjoji, M., Higuchi, N., Kato, M., Kotoh, K., Yoshimoto, T., Fujino, T., Yada, M., Yada, R., Harada, N., et al. (2007). Re-evaluation of fatty acid metabolism-related gene expression in nonalcoholic fatty liver disease. *Int. J. Mol. Med.* 20, 351–358.
- Komekado, H., Yamamoto, H., Chiba, T., and Kikuchi, A. (2007). Glycosylation and palmitoylation of Wnt-3a are coupled to produce an active form of Wnt-3a. *Genes Cells* 12, 521–534.
- Koo, S.-H., Flechner, L., Qi, L., Zhang, X., Sreaton, R.A., Jeffries, S., Hedrick, S., Xu, W., Boussouar, F., Brindle, P., et al. (2005). The CREB coactivator TORC2 is a key regulator of fasting glucose metabolism. *Nature* 437, 1109–1111.
- Krause, P., Saghatolislam, F., Koenig, S., Unthan-Fechner, K., and Probst, I. (2009). Maintaining hepatocyte differentiation in vitro through co-culture with hepatic stellate cells. *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* 45, 205–212.
- Krieghoff, E., Behrens, J., and Mayr, B. (2006). Nucleo-cytoplasmic distribution of beta-catenin is regulated by retention. *J. Cell Sci.* 119, 1453–1463.
- Krones, A., Kietzmann, T., and Jungermann, K. (1998). Periportal localization of glucagon receptor mRNA in rat liver and regulation of its expression by glucose and oxygen in hepatocyte cultures. *FEBS Lett.* 421, 136–140.
- Krones, A., Kietzmann, T., and Jungermann, K. (2000). Perivenous localization of insulin receptor protein in rat liver, and regulation of its expression by glucose and oxygen in hepatocyte cultures. *Biochem. J.* 348 Pt 2, 433–438.
- Krones, A., Jungermann, K., and Kietzmann, T. (2001). Cross-talk between the signals hypoxia and glucose at the glucose response element of the L-type pyruvate kinase gene. *Endocrinology* 142, 2707–2718.
- Kubota, N., Kubota, T., Itoh, S., Kumagai, H., Kozono, H., Takamoto, I., Mineyama, T., Ogata, H., Tokuyama, K., Ohsugi, M., et al. (2008). Dynamic functional relay between insulin receptor substrate 1 and 2 in hepatic insulin signaling during fasting and feeding. *Cell Metab.* 8, 49–64.
- Kuo, F.C., and Darnell, J.E., Jr (1991). Evidence that interaction of hepatocytes with the collecting (hepatic) veins triggers position-specific transcription of the glutamine synthetase and ornithine aminotransferase genes in the mouse liver. *Mol. Cell. Biol.* 11, 6050–6058.

Kurayoshi, M., Yamamoto, H., Izumi, S., and Kikuchi, A. (2007). Post-translational palmitoylation and glycosylation of Wnt-5a are necessary for its signalling. *Biochem. J.* 402, 515.

Kutay, U., Izaurralde, E., Bischoff, F.R., Mattaj, I.W., and Görlich, D. (1997). Dominant-negative mutants of importin-beta block multiple pathways of import and export through the nuclear pore complex. *EMBO J.* 16, 1153–1163.

L

Lagna, G., Carnevali, F., Marchioni, M., and Hemmati-Brivanlou, A. (1999). Negative regulation of axis formation and Wnt signaling in *Xenopus* embryos by the F-box/WD40 protein beta TrCP. *Mech. Dev.* 80, 101–106.

Lamas, E., Kahn, A., and Guillouzo, A. (1987). Detection of mRNAs present at low concentrations in rat liver by in situ hybridization: application to the study of metabolic regulation and azo dye hepatocarcinogenesis. *J. Histochem. Cytochem. Off. J. Histochem. Soc.* 35, 559–563.

Lambert, J.E., Ramos-Roman, M.A., Browning, J.D., and Parks, E.J. (2013). Increased De Novo Lipogenesis Is a Distinct Characteristic of Individuals With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*.

Lanthier, N., Molendi-Coste, O., Horsmans, Y., van Rooijen, N., Cani, P.D., and Leclercq, I.A. (2010). Kupffer cell activation is a causal factor for hepatic insulin resistance. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 298, G107–G116.

Lanthier, N., Molendi-Coste, O., Cani, P.D., Rooijen, N. van, Horsmans, Y., and Leclercq, I.A. (2011). Kupffer cell depletion prevents but has no therapeutic effect on metabolic and inflammatory changes induced by a high-fat diet. *FASEB J.* 25, 4301–4311.

De Lau, W., Barker, N., Low, T.Y., Koo, B.-K., Li, V.S.W., Teunissen, H., Kujala, P., Haegebarth, A., Peters, P.J., van de Wetering, M., et al. (2011). Lgr5 homologues associate with Wnt receptors and mediate R-spondin signalling. *Nature* 476, 293–297.

Lazarow, P.B., and De Duve, C. (1976). A fatty acyl-CoA oxidizing system in rat liver peroxisomes; enhancement by clofibrate, a hypolipidemic drug. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 73, 2043–2046.

Lazo, M., and Clark, J.M. (2008). The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin. Liver Dis.* 28, 339–350.

Leahy, J.L., Cooper, H.E., Deal, D.A., and Weir, G.C. (1986). Chronic hyperglycemia is associated with impaired glucose influence on insulin secretion. A study in normal rats using chronic in vivo glucose infusions. *J. Clin. Invest.* 77, 908–915.

Leavens, K.F., Easton, R.M., Shulman, G.I., Previs, S.F., and Birnbaum, M.J. (2009). Akt2 is required for hepatic lipid accumulation in models of insulin resistance. *Cell Metab.* 10, 405–418.

Lebrun, P., and Van Obberghen, E. (2008). SOCS proteins causing trouble in insulin action. *Acta Physiol.* 192, 29–36.

Lee, E., Salic, A., and Kirschner, M.W. (2001). Physiological regulation of [beta]-catenin stability by Tcf3 and CK1epsilon. *J. Cell Biol.* 154, 983–993.

- Lee, Y., Wang, M.-Y., Du, X.Q., Charron, M.J., and Unger, R.H. (2011). Glucagon receptor knockout prevents insulin-deficient type 1 diabetes in mice. *Diabetes* 60, 391–397.
- Lévy, L., Wei, Y., Labalette, C., Wu, Y., Renard, C.-A., Buendia, M.A., and Neuveut, C. (2004). Acetylation of β -Catenin by p300 Regulates β -Catenin-Tcf4 Interaction. *Mol. Cell. Biol.* 24, 3404–3414.
- Lewis, J.R., and Mohanty, S.R. (2010). Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig. Dis. Sci.* 55, 560–578.
- Li, A.C., Tanaka, R.D., Callaway, K., Fogelman, A.M., and Edwards, P.A. (1988). Localization of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase and 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase in the rat liver and intestine is affected by cholestyramine and mevinolin. *J. Lipid Res.* 29, 781–796.
- Li, K., Zhang, H., Wang, Y., Wang, Y., and Feng, M. (2006a). Differential expression of HNF4 α isoforms in liver stem cells and hepatocytes. *J. Cell. Biochem.* 99, 558–564.
- Li, S., Brown, M.S., and Goldstein, J.L. (2010). Bifurcation of insulin signaling pathway in rat liver: mTORC1 required for stimulation of lipogenesis, but not inhibition of gluconeogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 3441–3446.
- Li, V.S.W., Ng, S.S., Boersema, P.J., Low, T.Y., Karthaus, W.R., Gerlach, J.P., Mohammed, S., Heck, A.J.R., Maurice, M.M., Mahmoudi, T., et al. (2012a). Wnt signaling through inhibition of β -catenin degradation in an intact Axin1 complex. *Cell* 149, 1245–1256.
- Li, X., Shan, J., Chang, W., Kim, I., Bao, J., Lee, H.-J., Zhang, X., Samuel, V.T., Shulman, G.I., Liu, D., et al. (2012b). Chemical and genetic evidence for the involvement of Wnt antagonist Dickkopf2 in regulation of glucose metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109, 11402–11407.
- Li, Z., Agellon, L.B., Allen, T.M., Umeda, M., Jewell, L., Mason, A., and Vance, D.E. (2006b). The ratio of phosphatidylcholine to phosphatidylethanolamine influences membrane integrity and steatohepatitis. *Cell Metab.* 3, 321–331.
- Liang, G., Yang, J., Horton, J.D., Hammer, R.E., Goldstein, J.L., and Brown, M.S. (2002). Diminished hepatic response to fasting/refeeding and liver X receptor agonists in mice with selective deficiency of sterol regulatory element-binding protein-1c. *J. Biol. Chem.* 277, 9520–9528.
- Liao, G., Tao, Q., Kofron, M., Chen, J.-S., Schloemer, A., Davis, R.J., Hsieh, J.-C., Wylie, C., Heasman, J., and Kuan, C.-Y. (2006). Jun NH2-terminal kinase (JNK) prevents nuclear beta-catenin accumulation and regulates axis formation in *Xenopus* embryos. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 16313–16318.
- Lindros, K.O., Oinonen, T., Issakainen, J., Nagy, P., and Thorgeirsson, S.S. (1997). Zonal distribution of transcripts of four hepatic transcription factors in the mature rat liver. *Cell Biol. Toxicol.* 13, 257–262.
- Listenberger, L.L., Han, X., Lewis, S.E., Cases, S., Farese, R.V., Jr, Ory, D.S., and Schaffer, J.E. (2003). Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100, 3077–3082.
- Liu, Z., and Habener, J.F. (2010). Wnt signaling in pancreatic islets. *Adv. Exp. Med. Biol.* 654, 391–419.
- Liu, C., Kato, Y., Zhang, Z., Do, V.M., Yankner, B.A., and He, X. (1999). beta-Trcp couples beta-catenin phosphorylation-degradation and regulates *Xenopus* axis formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96, 6273–6278.
- Liu, C., Li, Y., Semenov, M., Han, C., Baeg, G.H., Tan, Y., Zhang, Z., Lin, X., and He, X. (2002). Control of beta-catenin phosphorylation/degradation by a dual-kinase mechanism. *Cell* 108, 837–847.

- Liu, H., Fergusson, M.M., Wu, J.J., Rovira, I.I., Liu, J., Gavriloova, O., Lu, T., Bao, J., Han, D., Sack, M.N., et al. (2011). Wnt signaling regulates hepatic metabolism. *Sci. Signal.* 4, ra6.
- Liu, W., Singh, R., Choi, C.S., Lee, H.-Y., Keramati, A.R., Samuel, V.T., Lifton, R.P., Shulman, G.I., and Mani, A. (2012). Low Density Lipoprotein (LDL) Receptor-related Protein 6 (LRP6) Regulates Body Fat and Glucose Homeostasis by Modulating Nutrient Sensing Pathways and Mitochondrial Energy Expenditure. *J. Biol. Chem.* 287, 7213–7223.
- Loder, M.K., da Silva Xavier, G., McDonald, A., and Rutter, G.A. (2008). TCF7L2 controls insulin gene expression and insulin secretion in mature pancreatic beta-cells. *Biochem. Soc. Trans.* 36, 357–359.
- Loos, R.J.F., Franks, P.W., Francis, R.W., Barroso, I., Gribble, F.M., Savage, D.B., Ong, K.K., O’Rahilly, S., and Wareham, N.J. (2007). TCF7L2 polymorphisms modulate proinsulin levels and beta-cell function in a British Europid population. *Diabetes* 56, 1943–1947.
- Loud, A.V. (1968). A quantitative stereological description of the ultrastructure of normal rat liver parenchymal cells. *J. Cell Biol.* 37, 27–46.
- Lyssenko, V., Lupi, R., Marchetti, P., Del Guerra, S., Orho-Melander, M., Almgren, P., Sjögren, M., Ling, C., Eriksson, K.-F., Lethagen, usa-L., et al. (2007). Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J. Clin. Invest.* 117, 2155–2163.

M

- Ma, L., Robinson, L.N., and Towle, H.C. (2006). ChREBP*MLx is the principal mediator of glucose-induced gene expression in the liver. *J. Biol. Chem.* 281, 28721–28730.
- MacDonald, B.T., Tamai, K., and He, X. (2009). Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev. Cell* 17, 9–26.
- Maedler, K., Spinas, G.A., Lehmann, R., Sergeev, P., Weber, M., Fontana, A., Kaiser, N., and Donath, M.Y. (2001). Glucose induces beta-cell apoptosis via upregulation of the Fas receptor in human islets. *Diabetes* 50, 1683–1690.
- Malarkey, D.E., Johnson, K., Ryan, L., Boorman, G., and Maronpot, R.R. (2005). New insights into functional aspects of liver morphology. *Toxicol. Pathol.* 33, 27–34.
- Malhi, H., Bronk, S.F., Werneburg, N.W., and Gores, G.J. (2006). Free fatty acids induce JNK-dependent hepatocyte lipoapoptosis. *J. Biol. Chem.* 281, 12093–12101.
- Malik, H.S., Eickbush, T.H., and Goldfarb, D.S. (1997). Evolutionary specialization of the nuclear targeting apparatus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94, 13738–13742.
- Mandard, S., Müller, M., and Kersten, S. (2004). Peroxisome proliferator-activated receptor alpha target genes. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS* 61, 393–416.
- Mani, A., Radhakrishnan, J., Wang, H., Mani, A., Mani, M.-A., Nelson-Williams, C., Carew, K.S., Mane, S., Najmabadi, H., Wu, D., et al. (2007). LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. *Science* 315, 1278–1282.
- Manning, B.D., and Cantley, L.C. (2007). AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell* 129, 1261–1274.

- Mao, B., Wu, W., Davidson, G., Marhold, J., Li, M., Mechler, B.M., Delius, H., Hoppe, D., Stannek, P., Walter, C., et al. (2002). Kremen proteins are Dickkopf receptors that regulate Wnt/beta-catenin signalling. *Nature* 417, 664–667.
- Mao, J., Wang, J., Liu, B., Pan, W., Farr, G.H., 3rd, Flynn, C., Yuan, H., Takada, S., Kimelman, D., Li, L., et al. (2001). Low-density lipoprotein receptor-related protein-5 binds to Axin and regulates the canonical Wnt signaling pathway. *Mol. Cell* 7, 801–809.
- Marambaud, P., Shioi, J., Serban, G., Georgakopoulos, A., Sarner, S., Nagy, V., Baki, L., Wen, P., Efthimiopoulos, S., Shao, Z., et al. (2002). A presenilin-1/gamma-secretase cleavage releases the E-cadherin intracellular domain and regulates disassembly of adherens junctions. *EMBO J.* 21, 1948–1956.
- Maretzky, T., Reiss, K., Ludwig, A., Buchholz, J., Scholz, F., Proksch, E., de Strooper, B., Hartmann, D., and Saftig, P. (2005). ADAM10 mediates E-cadherin shedding and regulates epithelial cell-cell adhesion, migration, and beta-catenin translocation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 9182–9187.
- Marikawa, Y., and Elinson, R.P. (1998). beta-TrCP is a negative regulator of Wnt/beta-catenin signaling pathway and dorsal axis formation in *Xenopus* embryos. *Mech. Dev.* 77, 75–80.
- Marko-Varga, G., Berglund, M., Malmström, J., Lindberg, H., and Fehniger, T.E. (2003). Targeting hepatocytes from liver tissue by laser capture microdissection and proteomics expression profiling. *Electrophoresis* 24, 3800–3805.
- Marshall, S., Bacote, V., and Traxinger, R.R. (1991). Discovery of a metabolic pathway mediating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. Role of hexosamine biosynthesis in the induction of insulin resistance. *J. Biol. Chem.* 266, 4706–4712.
- Marsman, D.S., Cattley, R.C., Conway, J.G., and Popp, J.A. (1988). Relationship of hepatic peroxisome proliferation and replicative DNA synthesis to the hepatocarcinogenicity of the peroxisome proliferators di(2-ethylhexyl)phthalate and [4-chloro-6-(2,3-xylidino)-2-pyrimidinylthio]acetic acid (Wy-14,643) in rats. *Cancer Res.* 48, 6739–6744.
- Martinez-Hernandez, A., and Amenta, P.S. (1993). The hepatic extracellular matrix. I. Components and distribution in normal liver. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* 423, 1–11.
- Marzi, C., Huth, C., Kolz, M., Grallert, H., Meisinger, C., Wichmann, H.-E., Rathmann, W., Herder, C., and Illig, T. (2007). Variants of the transcription factor 7-like 2 gene (TCF7L2) are strongly associated with type 2 diabetes but not with the metabolic syndrome in the MONICA/KORA surveys. *Horm. Metab. Res. Horm. Stoffwechselforschung Horm. Métabolisme* 39, 46–52.
- Mason, J.O., Kitajewski, J., and Varmus, H.E. (1992). Mutational analysis of mouse Wnt-1 identifies two temperature-sensitive alleles and attributes of Wnt-1 protein essential for transformation of a mammary cell line. *Mol. Biol. Cell* 3, 521–533.
- Massillon, D., Arinze, I.J., Xu, C., and Bone, F. (2003). Regulation of glucose-6-phosphatase gene expression in cultured hepatocytes and H4IIE cells by short-chain fatty acids: role of hepatic nuclear factor-4alpha. *J. Biol. Chem.* 278, 40694–40701.
- Matschinsky, F.M. (1990). Glucokinase as glucose sensor and metabolic signal generator in pancreatic beta-cells and hepatocytes. *Diabetes* 39, 647–652.
- Matsumoto, T., and Kawakami, M. (1982). The unit-concept of hepatic parenchyma--a re-examination based on angioarchitectural studies. *Acta Pathol. Jpn.* 32 Suppl 2, 285–314.

- Matsumoto, M., Ogawa, W., Teshigawara, K., Inoue, H., Miyake, K., Sakaue, H., and Kasuga, M. (2002). Role of the insulin receptor substrate 1 and phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway in insulin-induced expression of sterol regulatory element binding protein 1c and glucokinase genes in rat hepatocytes. *Diabetes* 51, 1672–1680.
- Matsumoto, M., Pocai, A., Rossetti, L., Depinho, R.A., and Accili, D. (2007). Impaired regulation of hepatic glucose production in mice lacking the forkhead transcription factor Foxo1 in liver. *Cell Metab.* 6, 208–216.
- Matsumura, T., and Thurman, R.G. (1983). Measuring rates of O₂ uptake in periportal and pericentral regions of liver lobule: stop-flow experiments with perfused liver. *Am. J. Physiol.* 244, G656–G659.
- Matsumura, T., and Thurman, R.G. (1984). Predominance of glycolysis in pericentral regions of the liver lobule. *Eur. J. Biochem. FEBS* 140, 229–234.
- Matsumura, T., Kashiwagi, T., Meren, H., and Thurman, R.G. (1984). Gluconeogenesis predominates in periportal regions of the liver lobule. *Eur. J. Biochem. FEBS* 144, 409–415.
- Matsuzaka, T., Shimano, H., Yahagi, N., Yoshikawa, T., Amemiya-Kudo, M., Hasty, A.H., Okazaki, H., Tamura, Y., Iizuka, Y., Ohashi, K., et al. (2002). Cloning and characterization of a mammalian fatty acyl-CoA elongase as a lipogenic enzyme regulated by SREBPs. *J. Lipid Res.* 43, 911–920.
- Matsuzaka, T., Shimano, H., Yahagi, N., Kato, T., Atsumi, A., Yamamoto, T., Inoue, N., Ishikawa, M., Okada, S., Ishigaki, N., et al. (2007). Crucial role of a long-chain fatty acid elongase, Elovl6, in obesity-induced insulin resistance. *Nat. Med.* 13, 1193–1202.
- Matsuzaki, H., Daitoku, H., Hatta, M., Aoyama, H., Yoshimochi, K., and Fukamizu, A. (2005). Acetylation of Foxo1 alters its DNA-binding ability and sensitivity to phosphorylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 11278–11283.
- Mauvoisin, D., and Mounier, C. (2011). Hormonal and nutritional regulation of SCD1 gene expression. *Biochimie* 93, 78–86.
- Mayo, K.E., Miller, L.J., Bataille, D., Dalle, S., Göke, B., Thorens, B., and Drucker, D.J. (2003). International Union of Pharmacology. XXXV. The glucagon receptor family. *Pharmacol. Rev.* 55, 167–194.
- Mayr, B., and Montminy, M. (2001). Transcriptional regulation by the phosphorylation-dependent factor CREB. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2, 599–609.
- McClain, D.A. (2002). Hexosamines as mediators of nutrient sensing and regulation in diabetes. *J. Diabetes Complications* 16, 72–80.
- McClain, D.A., Lubas, W.A., Cooksey, R.C., Hazel, M., Parker, G.J., Love, D.C., and Hanover, J.A. (2002). Altered glycan-dependent signaling induces insulin resistance and hyperleptinemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 10695–10699.
- McGuire, R.F., Bissell, D.M., Boyles, J., and Roll, F.J. (1992). Role of extracellular matrix in regulating fenestrations of sinusoidal endothelial cells isolated from normal rat liver. *Hepatology* 15, 989–997.
- Meyer, K., Lee, J.-S., Dyck, P.A., Cao, W.-Q., Rao, M.S., Thorgeirsson, S.S., and Reddy, J.K. (2003). Molecular profiling of hepatocellular carcinomas developing spontaneously in acyl-CoA oxidase deficient mice: comparison with liver tumors induced in wild-type mice by a peroxisome proliferator and a genotoxic carcinogen. *Carcinogenesis* 24, 975–984.

- Michael, M.D., Kulkarni, R.N., Postic, C., Previs, S.F., Shulman, G.I., Magnuson, M.A., and Kahn, C.R. (2000). Loss of Insulin Signaling in Hepatocytes Leads to Severe Insulin Resistance and Progressive Hepatic Dysfunction. *Mol. Cell* 6, 87–97.
- Mietus-Snyder, M., Sladek, F.M., Ginsburg, G.S., Kuo, C.F., Ladas, J.A., Darnell, J.E., Jr, and Karathanasis, S.K. (1992). Antagonism between apolipoprotein AI regulatory protein 1, Ear3/COUP-TF, and hepatocyte nuclear factor 4 modulates apolipoprotein CIII gene expression in liver and intestinal cells. *Mol. Cell. Biol.* 12, 1708–1718.
- Mikels, A.J., and Nusse, R. (2006). Purified Wnt5a Protein Activates or Inhibits β -Catenin–TCF Signaling Depending on Receptor Context. *PLoS Biol* 4, e115.
- Miquerol, L., Lopez, S., Cartier, N., Tulliez, M., Raymondjean, M., and Kahn, A. (1994). Expression of the L-type pyruvate kinase gene and the hepatocyte nuclear factor 4 transcription factor in exocrine and endocrine pancreas. *J. Biol. Chem.* 269, 8944–8951.
- Mithieux, G. (1997). New knowledge regarding glucose-6 phosphatase gene and protein and their roles in the regulation of glucose metabolism. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* 136, 137–145.
- Mitsuyoshi, H., Yasui, K., Harano, Y., Endo, M., Tsuji, K., Minami, M., Itoh, Y., Okanoue, T., and Yoshikawa, T. (2009). Analysis of hepatic genes involved in the metabolism of fatty acids and iron in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol. Res. Off. J. Jpn. Soc. Hepatol.* 39, 366–373.
- Miyazaki, M., Dobrzyn, A., Man, W.C., Chu, K., Sampath, H., Kim, H.-J., and Ntambi, J.M. (2004). Stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression is necessary for fructose-mediated induction of lipogenic gene expression by sterol regulatory element-binding protein-1c-dependent and -independent mechanisms. *J. Biol. Chem.* 279, 25164–25171.
- Miyazaki, M., Flowers, M.T., Sampath, H., Chu, K., Otzelberger, C., Liu, X., and Ntambi, J.M. (2007). Hepatic Stearoyl-CoA Desaturase-1 Deficiency Protects Mice from Carbohydrate-Induced Adiposity and Hepatic Steatosis. *Cell Metab.* 6, 484–496.
- Molenaar, M., van de Wetering, M., Oosterwegel, M., Peterson-Maduro, J., Godsave, S., Korinek, V., Roose, J., Destree, O., and Clevers, H. (1996). XTcf-3 transcription factor mediates beta-catenin-induced axis formation in *Xenopus* embryos. *Cell* 86, 391–399.
- Monetti, M., Levin, M.C., Watt, M.J., Sajan, M.P., Marmor, S., Hubbard, B.K., Stevens, R.D., Bain, J.R., Newgard, C.B., Farese, R.V., Sr, et al. (2007). Dissociation of hepatic steatosis and insulin resistance in mice overexpressing DGAT in the liver. *Cell Metab.* 6, 69–78.
- Monsénégro, J., Mansouri, A., Akkaoui, M., Lenoir, V., Esnous, C., Fauveau, V., Tavernier, V., Girard, J., and Prip-Buus, C. (2012). Enhancing liver mitochondrial fatty acid oxidation capacity in obese mice improves insulin sensitivity independently of hepatic steatosis. *J. Hepatol.* 56, 632–639.
- Moon, Y.A., Shah, N.A., Mohapatra, S., Warrington, J.A., and Horton, J.D. (2001). Identification of a mammalian long chain fatty acyl elongase regulated by sterol regulatory element-binding proteins. *J. Biol. Chem.* 276, 45358–45366.
- Mora, A., Lipina, C., Tronche, F., Sutherland, C., and Alessi, D.R. (2005). Deficiency of PDK1 in liver results in glucose intolerance, impairment of insulin-regulated gene expression and liver failure. *Biochem. J.* 385, 639–648.

- Mordier, S., and Iynedjian, P.B. (2007). Activation of mammalian target of rapamycin complex 1 and insulin resistance induced by palmitate in hepatocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 362, 206–211.
- Mosimann, C., Hausmann, G., and Basler, K. (2009). Beta-catenin hits chromatin: regulation of Wnt target gene activation. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 10, 276–286.
- Mukherjee, R., Sun, S., Santomenna, L., Miao, B., Walton, H., Liao, B., Locke, K., Zhang, J.-H., Nguyen, S.H., Zhang, L.T., et al. (2002). Ligand and coactivator recruitment preferences of peroxisome proliferator activated receptor alpha. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 81, 217–225.
- Mulholland, D.J., Dedhar, S., Coetzee, G.A., and Nelson, C.C. (2005). Interaction of nuclear receptors with the Wnt/beta-catenin/Tcf signaling axis: Wnt you like to know? *Endocr. Rev.* 26, 898–915.
- Munoz, J., Lok, K.H., Gower, B.A., Fernandez, J.R., Hunter, G.R., Lara-Castro, C., De Luca, M., and Garvey, W.T. (2006). Polymorphism in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene is associated with reduced insulin secretion in nondiabetic women. *Diabetes* 55, 3630–3634.
- Musso, G., Gambino, R., Pacini, G., Pagano, G., Durazzo, M., and Cassader, M. (2009). Transcription factor 7-like 2 polymorphism modulates glucose and lipid homeostasis, adipokine profile, and hepatocyte apoptosis in NASH. *Hepatology* 49, 426–435.
- Myers, M.G., Backer, J.M., Sun, X.J., Shoelson, S., Hu, P., Schlessinger, J., Yoakim, M., Schaffhausen, B., and White, M.F. (1992). IRS-1 activates phosphatidylinositol 3'-kinase by associating with src homology 2 domains of p85. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 89, 10350–10354.

N

- Nakamura, M.T., Cheon, Y., Li, Y., and Nara, T.Y. (2004). Mechanisms of regulation of gene expression by fatty acids. *Lipids* 39, 1077–1083.
- Nam, J.-S., Turcotte, T.J., Smith, P.F., Choi, S., and Yoon, J.K. (2006). Mouse cristin/R-spondin family proteins are novel ligands for the Frizzled 8 and LRP6 receptors and activate beta-catenin-dependent gene expression. *J. Biol. Chem.* 281, 13247–13257.
- Nara, T.Y., He, W.S., Tang, C., Clarke, S.D., and Nakamura, M.T. (2002). The E-box like sterol regulatory element mediates the suppression of human Delta-6 desaturase gene by highly unsaturated fatty acids. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 296, 111–117.
- Nelson, D.R. (1999). Cytochrome P450 and the individuality of species. *Arch. Biochem. Biophys.* 369, 1–10.
- Neumann, S., Coudreuse, D.Y.M., van der Westhuyzen, D.R., Eckhardt, E.R.M., Korswagen, H.C., Schmitz, G., and Sprong, H. (2009). Mammalian Wnt3a is released on lipoprotein particles. *Traffic Cph. Den.* 10, 334–343.
- Neuschwander-Tetri, B.A., and Caldwell, S.H. (2003). Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatol. Baltim. Md* 37, 1202–1219.
- Neve, B., Le Bacquer, O., Caron, S., Huyvaert, M., Leloire, A., Poulain-Godefroy, O., Lecoœur, C., Pattou, F., Staels, B., and Froguel, P. (2014). Alternative human liver transcripts of TCF7L2 bind to the gluconeogenesis regulator HNF4α at the protein level. *Diabetologia* 57, 785–796.

- Ni, Z., Anini, Y., Fang, X., Mills, G., Brubaker, P.L., and Jin, T. (2003). Transcriptional activation of the proglucagon gene by lithium and beta-catenin in intestinal endocrine L cells. *J. Biol. Chem.* 278, 1380–1387.
- Niiijima, A., and Fukuda, A. (1973). Release of glucose from perfused liver preparation in response to stimulation of the splanchnic nerves in the toad. *Jpn. J. Physiol.* 23, 497–508.
- Nishimura, M., Fedorov, S., and Uyeda, K. (1994). Glucose-stimulated synthesis of fructose 2,6-bisphosphate in rat liver. Dephosphorylation of fructose 6-phosphate, 2-kinase:fructose 2,6-bisphosphatase and activation by a sugar phosphate. *J. Biol. Chem.* 269, 26100–26106.
- Nobrega, M.A. (2013). TCF7L2 and Glucose Metabolism: Time to Look Beyond the Pancreas. *Diabetes* 62, 706–708.
- Norton, L., Fourcaudot, M., Abdul-Ghani, M.A., Winnier, D., Mehta, F.F., Jenkinson, C.P., and DeFronzo, R.A. (2011). Chromatin occupancy of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) and its role in hepatic glucose metabolism. *Diabetologia* 54, 3132–3142.
- Ntambi, J.M. (1992). Dietary regulation of stearyl-CoA desaturase 1 gene expression in mouse liver. *J. Biol. Chem.* 267, 10925–10930.
- Nugteren, D.H. (1965). The enzymic chain elongation of fatty acids by rat-liver microsomes. *Biochim. Biophys. Acta* 106, 280–290.
- Nusse, R., and Varmus, H.E. (1982). Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome. *Cell* 31, 99–109.

O

- O'Brien, R.M., and Granner, D.K. (1996). Regulation of gene expression by insulin. *Physiol. Rev.* 76, 1109–1161.
- Odom, D.T., Zizlsperger, N., Gordon, D.B., Bell, G.W., Rinaldi, N.J., Murray, H.L., Volkert, T.L., Schreiber, J., Rolfe, P.A., Gifford, D.K., et al. (2004). Control of pancreas and liver gene expression by HNF transcription factors. *Science* 303, 1378–1381.
- Ogawa, A., Kurita, K., Ikezawa, Y., Igarashi, M., Kuzumaki, T., Daimon, M., Kato, T., Yamatani, K., and Sasaki, H. (1996). Functional localization of glucose transporter 2 in rat liver. *J. Histochem. Cytochem. Off. J. Histochem. Soc.* 44, 1231–1236.
- Ogiwara, H., Tanabe, T., Nikawa, J., and Numa, S. (1978). Inhibition of rat-liver acetyl-coenzyme-A carboxylase by palmitoyl-coenzyme A. Formation of equimolar enzyme-inhibitor complex. *Eur. J. Biochem. FEBS* 89, 33–41.
- Oh, W.J., and Jacinto, E. (2011). mTOR complex 2 signaling and functions. *Cell Cycle Georget. Tex* 10, 2305–2316.
- Oh, K.-J., Park, J., Kim, S.S., Oh, H., Choi, C.S., and Koo, S.-H. (2012). TCF7L2 Modulates Glucose Homeostasis by Regulating CREB- and FoxO1-Dependent Transcriptional Pathway in the Liver. *PLoS Genet* 8, e1002986.

- Oh, S.-Y., Park, S.-K., Kim, J.-W., Ahn, Y.-H., Park, S.-W., and Kim, K.-S. (2003). Acetyl-CoA carboxylase beta gene is regulated by sterol regulatory element-binding protein-1 in liver. *J. Biol. Chem.* 278, 28410–28417.
- Okar, D.A., Wu, C., and Lange, A.J. (2004). Regulation of the regulatory enzyme, 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase. *Adv. Enzyme Regul.* 44, 123–154.
- Olivier-Van Stichelen, S., Guinez, C., Mir, A.-M., Perez-Cervera, Y., Liu, C., Michalski, J.-C., and Lefebvre, T. (2012). The hexosamine biosynthetic pathway and O-GlcNAcylation drive the expression of β -catenin and cell proliferation. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* 302, E417–E424.
- Orsulic, S., and Peifer, M. (1996). An in vivo structure-function study of armadillo, the beta-catenin homologue, reveals both separate and overlapping regions of the protein required for cell adhesion and for wingless signaling. *J. Cell Biol.* 134, 1283–1300.
- Osborn, O., and Olefsky, J.M. (2012). The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat. Med.* 18, 363–374.
- Osmark, P., Hansson, O., Jonsson, A., Rönn, T., Groop, L., and Renström, E. (2009). Unique splicing pattern of the TCF7L2 gene in human pancreatic islets. *Diabetologia* 52, 850–854.
- Ota, T., Gayet, C., and Ginsberg, H.N. (2008). Inhibition of apolipoprotein B100 secretion by lipid-induced hepatic endoplasmic reticulum stress in rodents. *J. Clin. Invest.* 118, 316–332.
- Owen, J.L., Zhang, Y., Bae, S.-H., Farooqi, M.S., Liang, G., Hammer, R.E., Goldstein, J.L., and Brown, M.S. (2012). Insulin stimulation of SREBP-1c processing in transgenic rat hepatocytes requires p70 S6-kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 16184–16189.
- Ozcan, L., Ergin, A.S., Lu, A., Chung, J., Sarkar, S., Nie, D., Myers, M.G., and Ozcan, U. (2009). Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance. *Cell Metab.* 9, 35–51.
- Ozcan, U., Cao, Q., Yilmaz, E., Lee, A.-H., Iwakoshi, N.N., Ozdelen, E., Tuncman, G., Görgün, C., Glimcher, L.H., and Hotamisligil, G.S. (2004). Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 306, 457–461.

P

- Pan, W., Choi, S.-C., Wang, H., Qin, Y., Volpicelli-Daley, L., Swan, L., Lucast, L., Khoo, C., Zhang, X., Li, L., et al. (2008). Wnt3a-mediated formation of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate regulates LRP6 phosphorylation. *Science* 321, 1350–1353.
- Panáková, D., Sprong, H., Marois, E., Thiele, C., and Eaton, S. (2005). Lipoprotein particles are required for Hedgehog and Wingless signalling. *Nature* 435, 58–65.
- Park, S.H., Gammon, S.R., Knippers, J.D., Paulsen, S.R., Rubink, D.S., and Winder, W.W. (2002). Phosphorylation-activity relationships of AMPK and acetyl-CoA carboxylase in muscle. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 92, 2475–2482.
- Patel, S., Doble, B.W., MacAulay, K., Sinclair, E.M., Drucker, D.J., and Woodgett, J.R. (2008). Tissue-specific role of glycogen synthase kinase 3beta in glucose homeostasis and insulin action. *Mol. Cell. Biol.* 28, 6314–6328.

- Patel, S., Macaulay, K., and Woodgett, J.R. (2011). Tissue-specific analysis of glycogen synthase kinase-3 α (GSK-3 α) in glucose metabolism: effect of strain variation. *PLoS One* 6, e15845.
- Paton, C.M., and Ntambi, J.M. (2009). Biochemical and physiological function of stearoyl-CoA desaturase. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 297, E28–E37.
- Pearson, G., Robinson, F., Beers Gibson, T., Xu, B.E., Karandikar, M., Berman, K., and Cobb, M.H. (2001). Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocr. Rev.* 22, 153–183.
- Peet, D.J., Turley, S.D., Ma, W., Janowski, B.A., Lobaccaro, J.M., Hammer, R.E., and Mangelsdorf, D.J. (1998). Cholesterol and bile acid metabolism are impaired in mice lacking the nuclear oxysterol receptor LXR α . *Cell* 93, 693–704.
- Penhoat, A., Fayard, L., Stefanutti, A., Mithieux, G., and Rajas, F. (2014). Intestinal gluconeogenesis is crucial to maintain a physiological fasting glycemia in the absence of hepatic glucose production in mice. *Metabolism* 63, 104–111.
- Perrot, V., and Rechler, M.M. (2005). The coactivator p300 directly acetylates the forkhead transcription factor Foxo1 and stimulates Foxo1-induced transcription. *Mol. Endocrinol. Baltim. Md* 19, 2283–2298.
- Pessin, J.E., and Bell, G.I. (1992). Mammalian facilitative glucose transporter family: structure and molecular regulation. *Annu. Rev. Physiol.* 54, 911–930.
- Peterson, T.R., Sengupta, S.S., Harris, T.E., Carmack, A.E., Kang, S.A., Balderas, E., Guertin, D.A., Madden, K.L., Carpenter, A.E., Finck, B.N., et al. (2011). mTOR complex 1 regulates lipin 1 localization to control the SREBP pathway. *Cell* 146, 408–420.
- Piepenburg, O., Vorbrüggen, G., and Jäckle, H. (2000). *Drosophila* segment borders result from unilateral repression of hedgehog activity by wingless signaling. *Mol. Cell* 6, 203–209.
- Pilgaard, K., Jensen, C.B., Schou, J.H., Lyssenko, V., Wegner, L., Brøns, C., Vilsbøll, T., Hansen, T., Madsbad, S., Holst, J.J., et al. (2009). The T allele of rs7903146 TCF7L2 is associated with impaired insulinotropic action of incretin hormones, reduced 24 h profiles of plasma insulin and glucagon, and increased hepatic glucose production in young healthy men. *Diabetologia* 52, 1298–1307.
- Pocai, A., Lam, T.K.T., Gutierrez-Juarez, R., Obici, S., Schwartz, G.J., Bryan, J., Aguilar-Bryan, L., and Rossetti, L. (2005). Hypothalamic K(ATP) channels control hepatic glucose production. *Nature* 434, 1026–1031.
- Polychronopoulos, P., Magiatis, P., Skaltsounis, A.-L., Myrianthopoulos, V., Mikros, E., Tarricone, A., Musacchio, A., Roe, S.M., Pearl, L., Leost, M., et al. (2004). Structural basis for the synthesis of indirubins as potent and selective inhibitors of glycogen synthase kinase-3 and cyclin-dependent kinases. *J. Med. Chem.* 47, 935–946.
- Porstmann, T., Griffiths, B., Chung, Y.-L., Delpuech, O., Griffiths, J.R., Downward, J., and Schulze, A. (2005). PKB/Akt induces transcription of enzymes involved in cholesterol and fatty acid biosynthesis via activation of SREBP. *Oncogene* 24, 6465–6481.
- Port, F., and Basler, K. (2010). Wnt trafficking: new insights into Wnt maturation, secretion and spreading. *Traffic Cph. Den.* 11, 1265–1271.
- Port, F., Kuster, M., Herr, P., Furger, E., Bänziger, C., Hausmann, G., and Basler, K. (2008). Wingless secretion promotes and requires retromer-dependent cycling of Wntless. *Nat. Cell Biol.* 10, 178–185.

- Port, F., Hausmann, G., and Basler, K. (2011). A genome-wide RNA interference screen uncovers two p24 proteins as regulators of Wingless secretion. *EMBO Rep.* 12, 1144–1152.
- Postic, C., and Girard, J. (2008). The role of the lipogenic pathway in the development of hepatic steatosis. *Diabetes Metab.* 34, 643–648.
- Powell, D.J., Hajduch, E., Kular, G., and Hundal, H.S. (2003). Ceramide disables 3-phosphoinositide binding to the pleckstrin homology domain of protein kinase B (PKB)/Akt by a PKCzeta-dependent mechanism. *Mol. Cell. Biol.* 23, 7794–7808.
- Prasad, B.C., and Clark, S.G. (2006). Wnt signaling establishes anteroposterior neuronal polarity and requires retromer in *C. elegans*. *Development* 133, 1757–1766.
- Proffitt, K.D., and Virshup, D.M. (2012). Precise Regulation of Porcupine Activity Is Required for Physiological Wnt Signaling. *J. Biol. Chem.* 287, 34167–34178.
- Proffitt, K.D., Madan, B., Ke, Z., Pendharkar, V., Ding, L., Lee, M.A., Hannoush, R.N., and Virshup, D.M. (2013). Pharmacological inhibition of the Wnt acyltransferase PORCN prevents growth of WNT-driven mammary cancer. *Cancer Res.* 73, 502–507.
- Prokunina-Olsson, L., Welch, C., Hansson, O., Adhikari, N., Scott, L.J., Usher, N., Tong, M., Sprau, A., Swift, A., Bonnycastle, L.L., et al. (2009). Tissue-specific alternative splicing of TCF7L2. *Hum. Mol. Genet.* 18, 3795–3804.
- Puigserver, P., Rhee, J., Donovan, J., Walkey, C.J., Yoon, J.C., Oriente, F., Kitamura, Y., Altomonte, J., Dong, H., Accili, D., et al. (2003). Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1–PGC-1 α interaction. *Nature* 423, 550–555.

Q

- Qin, X., Xie, X., Fan, Y., Tian, J., Guan, Y., Wang, X., Zhu, Y., and Wang, N. (2008). Peroxisome proliferator-activated receptor- δ induces insulin-induced gene-1 and suppresses hepatic lipogenesis in obese diabetic mice. *Hepatology* 48, 432–441.
- Qin, Y., Dalen, K.T., Gustafsson, J.-A., and Nebb, H.I. (2009). Regulation of hepatic fatty acid elongase 5 by LXR α -SREBP-1c. *Biochim. Biophys. Acta* 1791, 140–147.
- Quinn, P.G., and Yeagley, D. (2005). Insulin regulation of PEPCK gene expression: a model for rapid and reversible modulation. *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metab. Disord.* 5, 423–437.
- Quistorff, B. (1985). Gluconeogenesis in periportal and perivenous hepatocytes of rat liver, isolated by a new high-yield digitonin/collagenase perfusion technique. *Biochem. J.* 229, 221–226.
- Quistorff, B., Dich, J., and Grunnet, N. (1986). Periportal and perivenous hepatocytes retain their zonal characteristics in primary culture. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 139, 1055–1061.

R

- Rajas, F., Jourdan-Pineau, H., Stefanutti, A., Mrad, E.A., Ilyedjian, P.B., and Mithieux, G. (2007). Immunocytochemical localization of glucose 6-phosphatase and cytosolic phosphoenolpyruvate

- carboxykinase in gluconeogenic tissues reveals unsuspected metabolic zonation. *Histochem. Cell Biol.* **127**, 555–565.
- Reddy, J.K., Azarnoff, D.L., and Hignite, C.E. (1980). Hypolipidaemic hepatic peroxisome proliferators form a novel class of chemical carcinogens. *Nature* **283**, 397–398.
- Reilly, F.D., McCuskey, P.A., and McCuskey, R.S. (1978). Intrahepatic distribution of nerves in the rat. *Anat. Rec.* **191**, 55–67.
- Reiss, K., Maretzky, T., Ludwig, A., Tousseyn, T., de Strooper, B., Hartmann, D., and Saftig, P. (2005). ADAM10 cleavage of N-cadherin and regulation of cell-cell adhesion and beta-catenin nuclear signalling. *EMBO J.* **24**, 742–752.
- Repa, J.J., Liang, G., Ou, J., Bashmakov, Y., Lobaccaro, J.M., Shimomura, I., Shan, B., Brown, M.S., Goldstein, J.L., and Mangelsdorf, D.J. (2000). Regulation of mouse sterol regulatory element-binding protein-1c gene (SREBP-1c) by oxysterol receptors, LXRalpha and LXRbeta. *Genes Dev.* **14**, 2819–2830.
- Resh, M.D. (2012). Targeting protein lipidation in disease. *Trends Mol. Med.* **18**, 206–214.
- Rios-Esteves, J., and Resh, M.D. (2013). Stearoyl CoA Desaturase Is Required to Produce Active, Lipid-Modified Wnt Proteins. *Cell Rep.*
- Roach, P.J., Depaoli-Roach, A.A., Hurley, T.D., and Tagliabracci, V.S. (2012). Glycogen and its metabolism: some new developments and old themes. *Biochem. J.* **441**, 763–787.
- Ross, S.E., Hemati, N., Longo, K.A., Bennett, C.N., Lucas, P.C., Erickson, R.L., and MacDougald, O.A. (2000). Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science* **289**, 950–953.
- Roth, U., Jungermann, K., and Kietzmann, T. (2004). Modulation of glucokinase expression by hypoxia-inducible factor 1 and upstream stimulatory factor 2 in primary rat hepatocytes. *Biol. Chem.* **385**, 239–247.
- Rothbächer, U., Laurent, M.N., Deardorff, M.A., Klein, P.S., Cho, K.W., and Fraser, S.E. (2000). Dishevelled phosphorylation, subcellular localization and multimerization regulate its role in early embryogenesis. *EMBO J.* **19**, 1010–1022.
- Rufo, C., Teran-Garcia, M., Nakamura, M.T., Koo, S.H., Towle, H.C., and Clarke, S.D. (2001). Involvement of a unique carbohydrate-responsive factor in the glucose regulation of rat liver fatty-acid synthase gene transcription. *J. Biol. Chem.* **276**, 21969–21975.

S

- Saito-Diaz, K., Chen, T.W., Wang, X., Thorne, C.A., Wallace, H.A., Page-McCaw, A., and Lee, E. (2013). The way Wnt works: Components and mechanism. *Growth Factors* **31**, 1–31.
- Sajan, M.P., Standaert, M.L., Nimal, S., Varanasi, U., Pastoor, T., Mastorides, S., Braun, U., Leitges, M., and Farese, R.V. (2009). The critical role of atypical protein kinase C in activating hepatic SREBP-1c and NFkappaB in obesity. *J. Lipid Res.* **50**, 1133–1145.
- Salaun, C., Greaves, J., and Chamberlain, L.H. (2010). The intracellular dynamic of protein palmitoylation. *J. Cell Biol.* **191**, 1229–1238.

- Samuel, V.T., Liu, Z.-X., Qu, X., Elder, B.D., Bilz, S., Befroy, D., Romanelli, A.J., and Shulman, G.I. (2004). Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Biol. Chem.* **279**, 32345–32353.
- Samuel, V.T., Petersen, K.F., and Shulman, G.I. (2010). Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet* **375**, 2267–2277.
- Sanyal, A.J. (2001). Insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis: fat or fiction? *Am. J. Gastroenterol.* **96**, 274–276.
- Sarbassov, D.D., Guertin, D.A., Ali, S.M., and Sabatini, D.M. (2005). Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science* **307**, 1098–1101.
- Sasse, D. (1975). Dynamics of liver glycogen: the topochemistry of glycogen synthesis, glycogen content and glycogenolysis under the experimental conditions of glycogen accumulation and depletion. *Histochemistry* **45**, 237–254.
- Sasse, D., Teutsch, H.F., Katz, N., and Jungermann, K. (1979). The development of functional heterogeneity in the liver parenchyma of the golden hamster. *Anat. Embryol. (Berl.)* **156**, 153–163.
- Sasse, D., Spornitz, U.M., and Maly, I.P. (1992). Liver architecture. *Enzyme* **46**, 8–32.
- Sato, N., Meijer, L., Skaltsounis, L., Greengard, P., and Brivanlou, A.H. (2004). Maintenance of pluripotency in human and mouse embryonic stem cells through activation of Wnt signaling by a pharmacological GSK-3-specific inhibitor. *Nat. Med.* **10**, 55–63.
- Savage, D.B., Choi, C.S., Samuel, V.T., Liu, Z.-X., Zhang, D., Wang, A., Zhang, X.-M., Cline, G.W., Yu, X.X., Geisler, J.G., et al. (2006). Reversal of diet-induced hepatic steatosis and hepatic insulin resistance by antisense oligonucleotide inhibitors of acetyl-CoA carboxylases 1 and 2. *J. Clin. Invest.* **116**, 817–824.
- Savic, D., Ye, H., Aneas, I., Park, S.-Y., Bell, G.I., and Nobrega, M.A. (2011). Alterations in TCF7L2 expression define its role as a key regulator of glucose metabolism. *Genome Res.* **21**, 1417–1425.
- Saxena, R., Gianniny, L., Burt, N.P., Lyssenko, V., Giuducci, C., Sjögren, M., Florez, J.C., Almgren, P., Isomaa, B., Orho-Melander, M., et al. (2006). Common single nucleotide polymorphisms in TCF7L2 are reproducibly associated with type 2 diabetes and reduce the insulin response to glucose in nondiabetic individuals. *Diabetes* **55**, 2890–2895.
- Sayat, R., Leber, B., Grubac, V., Wiltshire, L., and Persad, S. (2008). O-GlcNAc-glycosylation of β -catenin regulates its nuclear localization and transcriptional activity. *Exp. Cell Res.* **314**, 2774–2787.
- Van Schaftingen, E., Hue, L., and Hers, H.G. (1980). Fructose 2,6-bisphosphate, the probably structure of the glucose- and glucagon-sensitive stimulator of phosphofructokinase. *Biochem. J.* **192**, 897–901.
- Schenk, S., Saberi, M., and Olefsky, J.M. (2008). Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J. Clin. Invest.* **118**, 2992–3002.
- Scheuner, D., Song, B., McEwen, E., Liu, C., Laybutt, R., Gillespie, P., Saunders, T., Bonner-Weir, S., and Kaufman, R.J. (2001). Translational control is required for the unfolded protein response and in vivo glucose homeostasis. *Mol. Cell* **7**, 1165–1176.
- Schinner, S. (2009). Wnt-signalling and the metabolic syndrome. *Horm. Metab. Res. Horm. Stoffwechselforschung Horm. Métabolisme* **41**, 159–163.
- Schultz, J.R., Tu, H., Luk, A., Repa, J.J., Medina, J.C., Li, L., Schwendner, S., Wang, S., Thoolen, M., Mangelsdorf, D.J., et al. (2000). Role of LXRs in control of lipogenesis. *Genes Dev.* **14**, 2831–2838.

- Schultze, S.M., Jensen, J., Hemmings, B.A., Tschopp, O., and Niessen, M. (2011). Promiscuous affairs of PKB/AKT isoforms in metabolism. *Arch. Physiol. Biochem.* 117, 70–77.
- Schwarz-Romond, T., Fiedler, M., Shibata, N., Butler, P.J.G., Kikuchi, A., Higuchi, Y., and Bienz, M. (2007). The DIX domain of Dishevelled confers Wnt signaling by dynamic polymerization. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 14, 484–492.
- Sekine, S., Lan, B.Y.-A., Bedolli, M., Feng, S., and Hebrok, M. (2006). Liver-specific loss of beta-catenin blocks glutamine synthesis pathway activity and cytochrome p450 expression in mice. *Hepatol. Baltim. Md* 43, 817–825.
- Sekine, S., Ogawa, R., Mcmanus, M.T., Kanai, Y., and Hebrok, M. (2009). Dicer is required for proper liver zonation. *J. Pathol.* 219, 365–372.
- Semenkovich, C.F. (1997). Regulation of fatty acid synthase (FAS). *Prog. Lipid Res.* 36, 43–53.
- Semënov, M.V., and Snyder, M. (1997). Human dishevelled genes constitute a DHR-containing multigene family. *Genomics* 42, 302–310.
- Semenza, G.L., Roth, P.H., Fang, H.M., and Wang, G.L. (1994). Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem.* 269, 23757–23763.
- Semenza, G.L., Jiang, B.H., Leung, S.W., Passantino, R., Concordet, J.P., Maire, P., and Giallongo, A. (1996). Hypoxia response elements in the aldolase A, enolase 1, and lactate dehydrogenase A gene promoters contain essential binding sites for hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem.* 271, 32529–32537.
- Semenza, G.L., Agani, F., Feldser, D., Iyer, N., Kotch, L., Laughner, E., and Yu, A. (2000). Hypoxia, HIF-1, and the pathophysiology of common human diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 475, 123–130.
- Seseke, F.G., Gardemann, A., and Jungermann, K. (1992). Signal propagation via gap junctions, a key step in the regulation of liver metabolism by the sympathetic hepatic nerves. *FEBS Lett.* 301, 265–270.
- Seydoux, J., Brunsmann, M.J., Jeanrenaud, B., and Girardier, L. (1979). alpha-Sympathetic control of glucose output of mouse liver perfused in situ. *Am. J. Physiol.* 236, E323–E327.
- Shao, W., Wang, D., Chiang, Y.-T., Ip, W., Zhu, L., Xu, F., Columbus, J., Belsham, D.D., Irwin, D.M., Zhang, H., et al. (2013). The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 controls gut and brain proglucagon gene expression and glucose homeostasis. *Diabetes* 62, 789–800.
- Sharma, M., Jamieson, C., Johnson, M., Molloy, M.P., and Henderson, B.R. (2012). Specific armadillo repeat sequences facilitate β -catenin nuclear transport in live cells via direct binding to nucleoporins Nup62, Nup153, and RanBP2/Nup358. *J. Biol. Chem.* 287, 819–831.
- Shaw, L.M. (2011). The insulin receptor substrate (IRS) proteins: at the intersection of metabolism and cancer. *Cell Cycle Georget. Tex* 10, 1750–1756.
- Shi, H., Kokoeva, M.V., Inouye, K., Tzameli, I., Yin, H., and Flier, J.S. (2006a). TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 116, 3015–3025.
- Shi, H., Cave, B., Inouye, K., Bjørnbæk, C., and Flier, J.S. (2006b). Overexpression of Suppressor of Cytokine Signaling 3 in Adipose Tissue Causes Local but Not Systemic Insulin Resistance. *Diabetes* 55, 699–707.
- Shih, H.M., Liu, Z., and Towle, H.C. (1995). Two CACGTG motifs with proper spacing dictate the carbohydrate regulation of hepatic gene transcription. *J. Biol. Chem.* 270, 21991–21997.

- Shimano, H. (2001). Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs): transcriptional regulators of lipid synthetic genes. *Prog. Lipid Res.* 40, 439–452.
- Shimano, H., Horton, J.D., Shimomura, I., Hammer, R.E., Brown, M.S., and Goldstein, J.L. (1997). Isoform 1c of sterol regulatory element binding protein is less active than isoform 1a in livers of transgenic mice and in cultured cells. *J. Clin. Invest.* 99, 846–854.
- Shimazu, T. (1967). Glycogen synthetase activity in liver: regulation by the autonomic nerves. *Science* 156, 1256–1257.
- Shimazu, T. (1971). Regulation of glycogen metabolism in liver by the autonomic nervous system. V. Activation of glycogen synthetase by vagal stimulation. *Biochim. Biophys. Acta* 252, 28–38.
- Shimazu, T., and Amakawa, A. (1975). Regulation of glycogen metabolism in liver by the autonomic nervous system. VI. Possible mechanism of phosphorylase activation by the splanchnic nerve. *Biochim. Biophys. Acta* 385, 242–256.
- Shimazu, T., and Fukuda, A. (1965). Increased activities of glycogenolytic enzymes in liver after splanchnic-nerve stimulation. *Science* 150, 1607–1608.
- Shimomura, I., Bashmakov, Y., Ikemoto, S., Horton, J.D., Brown, M.S., and Goldstein, J.L. (1999). Insulin selectively increases SREBP-1c mRNA in the livers of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96, 13656–13661.
- Shimomura, I., Matsuda, M., Hammer, R.E., Bashmakov, Y., Brown, M.S., and Goldstein, J.L. (2000). Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. *Mol. Cell* 6, 77–86.
- Shu, L., Sauter, N.S., Schulthess, F.T., Matveyenko, A.V., Oberholzer, J., and Maedler, K. (2008). Transcription Factor 7-Like 2 Regulates β -Cell Survival and Function in Human Pancreatic Islets. *Diabetes* 57, 645–653.
- Shu, L., Matveyenko, A.V., Kerr-Conte, J., Cho, J.-H., McIntosh, C.H.S., and Maedler, K. (2009). Decreased TCF7L2 protein levels in type 2 diabetes mellitus correlate with downregulation of GIP- and GLP-1 receptors and impaired beta-cell function. *Hum. Mol. Genet.* 18, 2388–2399.
- Siddle, K. (2012). Molecular Basis of Signaling Specificity of Insulin and IGF Receptors: Neglected Corners and Recent Advances. *Front. Endocrinol.* 3.
- Da Silva Xavier, G., Loder, M.K., McDonald, A., Tarasov, A.I., Carzaniga, R., Kronenberger, K., Barg, S., and Rutter, G.A. (2009). TCF7L2 regulates late events in insulin secretion from pancreatic islet beta-cells. *Diabetes* 58, 894–905.
- Da Silva Xavier, G., Sun, G., Qian, Q., Rutter, G.A., and Leclerc, I. (2010). ChREBP regulates Pdx-1 and other glucose-sensitive genes in pancreatic β -cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 402, 252–257.
- Simic, P., Zainabadi, K., Bell, E., Sykes, D.B., Saez, B., Lotinun, S., Baron, R., Scadden, D., Schipani, E., and Guarente, L. (2013). SIRT1 regulates differentiation of mesenchymal stem cells by deacetylating β -catenin. *EMBO Mol. Med.* 5, 430–440.
- Singer, I.I., Kawka, D.W., Kazazis, D.M., Alberts, A.W., Chen, J.S., Huff, J.W., and Ness, G.C. (1984). Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase-containing hepatocytes are distributed periportally in normal and mevinolin-treated rat livers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 81, 5556–5560.
- Singh, R., De Aguiar, R.B., Naik, S., Mani, S., Ostadsharif, K., Wencker, D., Sotoudeh, M., Malekzadeh, R., Sherwin, R.S., and Mani, A. (2013). LRP6 Enhances Glucose Metabolism by Promoting TCF7L2-

- Dependent Insulin Receptor Expression and IGF Receptor Stabilization in Humans. *Cell Metab.* **17**, 197–209.
- Sinha, S., Perdomo, G., Brown, N.F., and O'Doherty, R.M. (2004). Fatty acid-induced insulin resistance in L6 myotubes is prevented by inhibition of activation and nuclear localization of nuclear factor kappa B. *J. Biol. Chem.* **279**, 41294–41301.
- Sladek, F.M., Zhong, W.M., Lai, E., and Darnell, J.E., Jr (1990). Liver-enriched transcription factor HNF-4 is a novel member of the steroid hormone receptor superfamily. *Genes Dev.* **4**, 2353–2365.
- Sleyster, E.C., and Knook, D.L. (1982). Relation between localization and function of rat liver Kupffer cells. *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.* **47**, 484–490.
- Smedsrød, B. (2004). Clearance function of scavenger endothelial cells. *Comp. Hepatol.* **3 Suppl 1**, S22.
- Solinas, G., and Karin, M. (2010). JNK1 and IKK β : molecular links between obesity and metabolic dysfunction. *FASEB J.* **24**, 2596–2611.
- Stanulović, V.S., Kymizi, I., Kruithof-de Julio, M., Hoogenkamp, M., Vermeulen, J.L.M., Ruijter, J.M., Talianidis, I., Hakvoort, T.B.M., and Lamers, W.H. (2007). Hepatic HNF4 α deficiency induces periportal expression of glutamine synthetase and other pericentral enzymes. *Hepatol. Baltim. Md* **45**, 433–444.
- Stefan, N., and Häring, H.-U. (2011). The metabolically benign and malignant fatty liver. *Diabetes* **60**, 2011–2017.
- Stefan, N., Peter, A., Cegan, A., Staiger, H., Machann, J., Schick, F., Claussen, C.D., Fritsche, A., Häring, H.-U., and Schleicher, E. (2008). Low hepatic stearyl-CoA desaturase 1 activity is associated with fatty liver and insulin resistance in obese humans. *Diabetologia* **51**, 648–656.
- Stitzel, M.L., Sethupathy, P., Pearson, D.S., Chines, P.S., Song, L., Erdos, M.R., Welch, R., Parker, S.C.J., Boyle, A.P., Scott, L.J., et al. (2010). Global Epigenomic Analysis of Primary Human Pancreatic Islets Provides Insights into Type 2 Diabetes Susceptibility Loci. *Cell Metab.* **12**, 443–455.
- Stoeckman, A.K., Ma, L., and Towle, H.C. (2004). Mlx is the functional heteromeric partner of the carbohydrate response element-binding protein in glucose regulation of lipogenic enzyme genes. *J. Biol. Chem.* **279**, 15662–15669.
- Su, Y., Fu, C., Ishikawa, S., Stella, A., Kojima, M., Shitoh, K., Schreiber, E.M., Day, B.W., and Liu, B. (2008). APC is essential for targeting phosphorylated beta-catenin to the SCF β -TrCP ubiquitin ligase. *Mol. Cell* **32**, 652–661.
- Sul, H.S., Latasa, M.J., Moon, Y., and Kim, K.H. (2000). Regulation of the fatty acid synthase promoter by insulin. *J. Nutr.* **130**, 315S – 320S.
- Sun, Z., and Lazar, M.A. (2013). Dissociating fatty liver and diabetes. *Trends Endocrinol. Metab.* **TEM** **24**, 4–12.
- Sun, J., Wang, D., and Jin, T. (2010). Insulin alters the expression of components of the Wnt signaling pathway including TCF-4 in the intestinal cells. *Biochim. Biophys. Acta* **1800**, 344–351.
- Sun, K., Kusminski, C.M., and Scherer, P.E. (2011). Adipose tissue remodeling and obesity. *J. Clin. Invest.* **121**, 2094–2101.

Sun, Z., Miller, R.A., Patel, R.T., Chen, J., Dhir, R., Wang, H., Zhang, D., Graham, M.J., Unterman, T.G., Shulman, G.I., et al. (2012). Hepatic Hdac3 promotes gluconeogenesis by repressing lipid synthesis and sequestration. *Nat. Med.* 18, 934–942.

Suzuki, T., and Ono, T. (1987). Immunohistochemical studies on the distribution and frequency of fatty-acid-binding protein positive cells in human fetal, newborn and adult liver tissues. *J. Pathol.* 153, 385–394.

T

Tabor, D.E., Kim, J.B., Spiegelman, B.M., and Edwards, P.A. (1999). Identification of conserved cis-elements and transcription factors required for sterol-regulated transcription of stearyl-CoA desaturase 1 and 2. *J. Biol. Chem.* 274, 20603–20610.

Tada, M., and Kai, M. (2009). Noncanonical Wnt/PCP signaling during vertebrate gastrulation. *Zebrafish* 6, 29–40.

Takada, R., Satomi, Y., Kurata, T., Ueno, N., Norioka, S., Kondoh, H., Takao, T., and Takada, S. (2006). Monounsaturated Fatty Acid Modification of Wnt Protein: Its Role in Wnt Secretion. *Dev. Cell* 11, 791–801.

Tamai, K., Zeng, X., Liu, C., Zhang, X., Harada, Y., Chang, Z., and He, X. (2004). A mechanism for Wnt coreceptor activation. *Mol. Cell* 13, 149–156.

Tamura, Y., Ogihara, T., Uchida, T., Ikeda, F., Kumashiro, N., Nomiya, T., Sato, F., Hirose, T., Tanaka, Y., Mochizuki, H., et al. (2007). Amelioration of glucose tolerance by hepatic inhibition of nuclear factor κ B in db/db mice. *Diabetologia* 50, 131–141.

Tang, X., Wu, Y., Belenkaya, T.Y., Huang, Q., Ray, L., Qu, J., and Lin, X. (2012). Roles of N-glycosylation and lipidation in Wg secretion and signaling. *Dev. Biol.* 364, 32–41.

Taniguchi, C.M., Ueki, K., and Kahn, R. (2005). Complementary roles of IRS-1 and IRS-2 in the hepatic regulation of metabolism. *J. Clin. Invest.* 115, 718–727.

Taniguchi, C.M., Emanuelli, B., and Kahn, C.R. (2006). Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 7, 85–96.

Tanti, J.-F., and Jager, J. (2009). Cellular mechanisms of insulin resistance: role of stress-regulated serine kinases and insulin receptor substrates (IRS) serine phosphorylation. *Curr. Opin. Pharmacol.* 9, 753–762.

TANTI, J.-F., Ceppo, F., Jager, J., and Berthou, F. (2013). Implication of inflammatory signaling pathways in obesity-induced insulin resistance. *Diabetes* 3, 181.

Tarantino, G., Conca, P., Basile, V., Gentile, A., Capone, D., Polichetti, G., and Leo, E. (2007). A prospective study of acute drug-induced liver injury in patients suffering from non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol. Res. Off. J. Jpn. Soc. Hepatol.* 37, 410–415.

Tauriello, D.V.F., Jordens, I., Kirchner, K., Slootstra, J.W., Kruitwagen, T., Bouwman, B.A.M., Noutsou, M., Rüdiger, S.G.D., Schwamborn, K., Schambony, A., et al. (2012). Wnt/ β -catenin signaling requires interaction of the Dishevelled DEP domain and C terminus with a discontinuous motif in Frizzled. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, E812–E820.

- Taurin, S., Sandbo, N., Qin, Y., Browning, D., and Dulin, N.O. (2006). Phosphorylation of β -Catenin by Cyclic AMP-dependent Protein Kinase. *J. Biol. Chem.* **281**, 9971–9976.
- Tavares, F.L., and Seelaender, M.C.L. (2008). Hepatic denervation impairs the assembly and secretion of VLDL-TAG. *Cell Biochem. Funct.* **26**, 557–565.
- Teruel, T., Hernandez, R., and Lorenzo, M. (2001). Ceramide mediates insulin resistance by tumor necrosis factor- α in brown adipocytes by maintaining Akt in an inactive dephosphorylated state. *Diabetes* **50**, 2563–2571.
- Thampy, K.G., and Wakil, S.J. (1985). Activation of acetyl-CoA carboxylase. Purification and properties of a Mn^{2+} -dependent phosphatase. *J. Biol. Chem.* **260**, 6318–6323.
- Thorens, B. (1996). Glucose transporters in the regulation of intestinal, renal, and liver glucose fluxes. *Am. J. Physiol.* **270**, G541–G553.
- Tian, Q., Feetham, M.C., Tao, W.A., He, X.C., Li, L., Aebersold, R., and Hood, L. (2004). Proteomic analysis identifies that 14-3-3 ζ interacts with β -catenin and facilitates its activation by Akt. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **101**, 15370–15375.
- Tilg, H., and Moschen, A.R. (2008). Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol. Med. Camb. Mass* **14**, 222–231.
- Tiniakos, D.G. (2010). Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: histological diagnostic criteria and scoring systems. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **22**, 643–650.
- Tolwinski, N.S., and Wieschaus, E. (2001). Armadillo nuclear import is regulated by cytoplasmic anchor Axin and nuclear anchor dTCF/Pan. *Dev. Camb. Engl.* **128**, 2107–2117.
- Tosh, D., and Agius, L. (1994). Glycogen degradation by adrenergic agonists and glucagon in periportal and perivenous rat hepatocyte cultures. *Biochim. Biophys. Acta* **1221**, 238–242.
- Tosh, D., Alberti, G.M., and Agius, L. (1988). Glucagon regulation of gluconeogenesis and ketogenesis in periportal and perivenous rat hepatocytes. Heterogeneity of hormone action and of the mitochondrial redox state. *Biochem. J.* **256**, 197–204.
- Tosh, D., Alberti, K.G., and Agius, L. (1989). Hypophysectomy does not alter the acinar zonation of gluconeogenesis or the mitochondrial redox state in rat liver. *Biochem. J.* **260**, 183–187.
- Towle, H.C. (2005). Glucose as a regulator of eukaryotic gene transcription. *Trends Endocrinol. Metab. TEM* **16**, 489–494.
- Townsend, F.M., Cliffe, A., and Bienz, M. (2004). Pygopus and Legless target Armadillo/beta-catenin to the nucleus to enable its transcriptional co-activator function. *Nat. Cell Biol.* **6**, 626–633.
- Trus, M., Zawulich, K., Gaynor, D., and Matschinsky, F. (1980). Hexokinase and glucokinase distribution in the liver lobule. *J. Histochem. Cytochem. Off. J. Histochem. Soc.* **28**, 579–581.
- Twisk, J., Hoekman, M.F., Mager, W.H., Moorman, A.F., de Boer, P.A., Scheja, L., Princen, H.M., and Gebhardt, R. (1995). Heterogeneous expression of cholesterol 7 α -hydroxylase and sterol 27-hydroxylase genes in the rat liver lobulus. *J. Clin. Invest.* **95**, 1235–1243.
- Tzatsos, A., and Kandrór, K.V. (2006). Nutrients suppress phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling via raptor-dependent mTOR-mediated insulin receptor substrate 1 phosphorylation. *Mol. Cell. Biol.* **26**, 63–76.

U

- Ueki, K., Kadowaki, T., and Kahn, C.R. (2005). Role of suppressors of cytokine signaling SOCS-1 and SOCS-3 in hepatic steatosis and the metabolic syndrome. *Hepatology* 33, 185–192.
- Uemura, K., Kihara, T., Kuzuya, A., Okawa, K., Nishimoto, T., Bito, H., Ninomiya, H., Sugimoto, H., Kinoshita, A., and Shimohama, S. (2006). Activity-dependent regulation of beta-catenin via epsilon-cleavage of N-cadherin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 345, 951–958.
- Ulken, V., Püschel, G.P., and Jungermann, K. (1991). Increase in glucose and lactate output and perfusion resistance by stimulation of hepatic nerves in isolated perfused rat liver: role of alpha 1-, alpha 2-, beta 1- and beta 2-receptors. *Biol. Chem. Hoppe. Seyler* 372, 401–409.
- Unger, R.H. (1985). Glucagon physiology and pathophysiology in the light of new advances. *Diabetologia* 28, 574–578.
- Unger, R.H., and Orci, L. (1977). The role of glucagon in the endogenous hyperglycemia of diabetes mellitus. *Annu. Rev. Med.* 28, 119–130.
- Uysal, K.T., Wiesbrock, S.M., Marino, M.W., and Hotamisligil, G.S. (1997). Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature* 389, 610–614.

V

- Vanhaesebroeck, B., Guillermet-Guibert, J., Graupera, M., and Bilanges, B. (2010). The emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signalling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 11, 329–341.
- Vatamaniuk, M.Z., Horyn, O.V., Vatamaniuk, O.K., and Doliba, N.M. (2003). Acetylcholine affects rat liver metabolism via type 3 muscarinic receptors in hepatocytes. *Life Sci.* 72, 1871–1882.
- Vaulont, S., Munnich, A., Decaux, J.F., and Kahn, A. (1986). Transcriptional and post-transcriptional regulation of L-type pyruvate kinase gene expression in rat liver. *J. Biol. Chem.* 261, 7621–7625.
- Villareal, D.T., Robertson, H., Bell, G.I., Patterson, B.W., Tran, H., Wice, B., and Polonsky, K.S. (2010). TCF7L2 variant rs7903146 affects the risk of type 2 diabetes by modulating incretin action. *Diabetes* 59, 479–485.
- Voliovitch, H., Schindler, D.G., Hadari, Y.R., Taylor, S.I., Accili, D., and Zick, Y. (1995). Tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 in vivo depends upon the presence of its pleckstrin homology region. *J. Biol. Chem.* 270, 18083–18087.

W

- Wada, H., and Okamoto, H. (2009). Roles of noncanonical Wnt/PCP pathway genes in neuronal migration and neurulation in zebrafish. *Zebrafish* 6, 3–8.
- Wake, K. (2004). Karl Wilhelm Kupffer And His Contributions To Modern Hepatology. *Comp. Hepatology* 3 Suppl 1, S2.

- Wakelam, M.J., Murphy, G.J., Hruby, V.J., and Houslay, M.D. (1986). Activation of two signal-transduction systems in hepatocytes by glucagon. *Nature* 323, 68–71.
- Waki, H., and Tontonoz, P. (2007). Endocrine functions of adipose tissue. *Annu. Rev. Pathol.* 2, 31–56.
- Wang, Y. (2005). Tissue-specific, nutritional, and developmental regulation of rat fatty acid elongases. *J. Lipid Res.* 46, 706–715.
- Wang, J., Olin, M., Rozell, B., Björkhem, I., Einarsson, C., Eggertsen, G., and Gåfvels, M. (2007a). Differential hepatocellular zonation pattern of cholesterol 7 α -hydroxylase (Cyp7a1) and sterol 12 α -hydroxylase (Cyp8b1) in the mouse. *Histochem. Cell Biol.* 127, 253–261.
- Wang, J., Kuusisto, J., Vanttinen, M., Kuulasmaa, T., Lindström, J., Tuomilehto, J., Uusitupa, M., and Laakso, M. (2007b). Variants of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene predict conversion to type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study and are associated with impaired glucose regulation and impaired insulin secretion. *Diabetologia* 50, 1192–1200.
- Wang, S., Lee, D.P., Gong, N., Schwerbrock, N.M.J., Mashek, D.G., Gonzalez-Baró, M.R., Stapleton, C., Li, L.O., Lewin, T.M., and Coleman, R.A. (2007c). Cloning and functional characterization of a novel mitochondrial N-ethylmaleimide-sensitive glycerol-3-phosphate acyltransferase (GPAT2). *Arch. Biochem. Biophys.* 465, 347–358.
- Wang, X., Reid Sutton, V., Omar Peraza-Llanes, J., Yu, Z., Rosetta, R., Kou, Y.-C., Eble, T.N., Patel, A., Thaller, C., Fang, P., et al. (2007d). Mutations in X-linked PORCN, a putative regulator of Wnt signaling, cause focal dermal hypoplasia. *Nat. Genet.* 39, 836–838.
- Watanabe, R.M., Allayee, H., Xiang, A.H., Trigo, E., Hartiala, J., Lawrence, J.M., and Buchanan, T.A. (2007). Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) is associated with gestational diabetes mellitus and interacts with adiposity to alter insulin secretion in Mexican Americans. *Diabetes* 56, 1481–1485.
- Waters, K.M., and Ntambi, J.M. (1994). Insulin and dietary fructose induce stearyl-CoA desaturase 1 gene expression of diabetic mice. *J. Biol. Chem.* 269, 27773–27777.
- Waters, K.M., and Ntambi, J.M. (1996). Polyunsaturated fatty acids inhibit hepatic stearyl-CoA desaturase-1 gene in diabetic mice. *Lipids* 31 Suppl, S33–S36.
- Wattacheril, J., Seeley, E.H., Angel, P., Chen, H., Bowen, B.P., Lanciault, C., M.Caprioli, R., Abumrad, N., and Flynn, C.R. (2013). Differential Intrahepatic Phospholipid Zonation in Simple Steatosis and Nonalcoholic Steatohepatitis. *PLoS ONE* 8, e57165.
- Wegner, L., Hussain, M.S., Pilgaard, K., Hansen, T., Pedersen, O., Vaag, A., and Poulsen, P. (2008). Impact of TCF7L2 rs7903146 on Insulin Secretion and Action in Young and Elderly Danish Twins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 4013–4019.
- Wei, K., Pieciewicz, S.M., McGinnis, L.M., Taniguchi, C.M., Wiegand, S.J., Anderson, K., Chan, C.W.-M., Mulligan, K.X., Kuo, D., Yuan, J., et al. (2013). A liver Hif-2 α -Irs2 pathway sensitizes hepatic insulin signaling and is modulated by Vegf inhibition. *Nat. Med.* 19, 1331–1337.
- Weisberg, S.P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R.L., and Ferrante, A.W., Jr (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 112, 1796–1808.
- Westwick, J.K., Bielawska, A.E., Dbaibo, G., Hannun, Y.A., and Brenner, D.A. (1995). Ceramide activates the stress-activated protein kinases. *J. Biol. Chem.* 270, 22689–22692.

- White, M.F., Shoelson, S.E., Keutmann, H., and Kahn, C.R. (1988). A cascade of tyrosine autophosphorylation in the beta-subunit activates the phosphotransferase of the insulin receptor. *J. Biol. Chem.* 263, 2969–2980.
- Wieckowska, A., Papouchado, B.G., Li, Z., Lopez, R., Zein, N.N., and Feldstein, A.E. (2008). Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 103, 1372–1379.
- Wiegman, C.H., Bandsma, R.H.J., Ouwens, M., van der Sluijs, F.H., Havinga, R., Boer, T., Reijngoud, D.-J., Romijn, J.A., and Kuipers, F. (2003). Hepatic VLDL production in ob/ob mice is not stimulated by massive de novo lipogenesis but is less sensitive to the suppressive effects of insulin. *Diabetes* 52, 1081–1089.
- Wilamowitz-Moellendorff, A. von, Hunter, R.W., García-Rocha, M., Kang, L., López-Soldado, I., Lantier, L., Patel, K., Pegg, M.W., Martínez-Pons, C., Voss, M., et al. (2013). Glucose-6-Phosphate-Mediated Activation of Liver Glycogen Synthase Plays a Key Role in Hepatic Glycogen Synthesis. *Diabetes* 62, 4070–4082.
- Willert, K., and Jones, K.A. (2006). Wnt signaling: is the party in the nucleus? *Genes Dev.* 20, 1394–1404.
- Willert, K., and Nusse, R. (2012). Wnt proteins. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 4, a007864.
- Willert, K., Brown, J.D., Danenberg, E., Duncan, A.W., Weissman, I.L., Reya, T., Yates, J.R., and Nusse, R. (2003). Wnt proteins are lipid-modified and can act as stem cell growth factors. *Nature* 423, 448–452.
- Wolf, D., Rodova, M., Miska, E.A., Calvet, J.P., and Kouzarides, T. (2002). Acetylation of β -Catenin by CREB-binding Protein (CBP). *J. Biol. Chem.* 277, 25562–25567.
- Wölflle, D., and Jungermann, K. (1985). Long-term effects of physiological oxygen concentrations on glycolysis and gluconeogenesis in hepatocyte cultures. *Eur. J. Biochem. FEBS* 151, 299–303.
- Wolfrum, C., Asilmaz, E., Luca, E., Friedman, J.M., and Stoffel, M. (2004). Foxa2 regulates lipid metabolism and ketogenesis in the liver during fasting and in diabetes. *Nature* 432, 1027–1032.
- Wong, H.C., Mao, J., Nguyen, J.T., Srinivas, S., Zhang, W., Liu, B., Li, L., Wu, D., and Zheng, J. (2000). Structural basis of the recognition of the dishevelled DEP domain in the Wnt signaling pathway. *Nat. Struct. Biol.* 7, 1178–1184.
- Wong, H.-C., Bourdelas, A., Krauss, A., Lee, H.-J., Shao, Y., Wu, D., Mlodzik, M., Shi, D.-L., and Zheng, J. (2003). Direct binding of the PDZ domain of Dishevelled to a conserved internal sequence in the C-terminal region of Frizzled. *Mol. Cell* 12, 1251–1260.
- Wouters, K., van Gorp, P.J., Bieghs, V., Gijbels, M.J., Duimel, H., Lütjohann, D., Kerksiek, A., van Kruchten, R., Maeda, N., Staels, B., et al. (2008). Dietary cholesterol, rather than liver steatosis, leads to hepatic inflammation in hyperlipidemic mouse models of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 48, 474–486.
- Wu, J., Meng, Z., Jiang, M., Zhang, E., Trippler, M., Broering, R., Bucchi, A., Krux, F., Dittmer, U., Yang, D., et al. (2010). Toll-like receptor-induced innate immune responses in non-parenchymal liver cells are cell type-specific. *Immunology* 129, 363–374.
- Wunderlich, F.T., Luedde, T., Singer, S., Schmidt-Supprian, M., Baumgartl, J., Schirmacher, P., Pasparakis, M., and Brünig, J.C. (2008). Hepatic NF- κ B essential modulator deficiency prevents

obesity-induced insulin resistance but synergizes with high-fat feeding in tumorigenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 105, 1297–1302.

X

Xia, Q., Deliard, S., Yuan, C.-X., Johnson, M.E., and Grant, S.F. (2014). Characterization of the transcriptional machinery bound across the widely presumed type 2 diabetes causal variant, rs7903146, within TCF7L2. *Eur. J. Hum. Genet.*

Xing, Y., Clements, W.K., Le Trong, I., Hinds, T.R., Stenkamp, R., Kimelman, D., and Xu, W. (2004). Crystal structure of a beta-catenin/APC complex reveals a critical role for APC phosphorylation in APC function. *Mol. Cell* 15, 523–533.

Xing, Y., Takemaru, K.-I., Liu, J., Berndt, J.D., Zheng, J.J., Moon, R.T., and Xu, W. (2008). Crystal structure of a full-length beta-catenin. *Struct. Lond. Engl.* 1993 16, 478–487.

Xu, J., Nakamura, M.T., Cho, H.P., and Clarke, S.D. (1999). Sterol regulatory element binding protein-1 expression is suppressed by dietary polyunsaturated fatty acids. A mechanism for the coordinate suppression of lipogenic genes by polyunsaturated fats. *J. Biol. Chem.* 274, 23577–23583.

Xu, J., Teran-Garcia, M., Park, J.H., Nakamura, M.T., and Clarke, S.D. (2001). Polyunsaturated fatty acids suppress hepatic sterol regulatory element-binding protein-1 expression by accelerating transcript decay. *J. Biol. Chem.* 276, 9800–9807.

Xu, Q., Wang, Y., Dabdoub, A., Smallwood, P.M., Williams, J., Woods, C., Kelley, M.W., Jiang, L., Tasman, W., Zhang, K., et al. (2004). Vascular development in the retina and inner ear: control by Norrin and Frizzled-4, a high-affinity ligand-receptor pair. *Cell* 116, 883–895.

Y

Yahagi, N., Shimano, H., Hasty, A.H., Matsuzaka, T., Ide, T., Yoshikawa, T., Amemiya-Kudo, M., Tomita, S., Okazaki, H., Tamura, Y., et al. (2002). Absence of sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1) ameliorates fatty livers but not obesity or insulin resistance in *Lep(ob)/Lep(ob)* mice. *J. Biol. Chem.* 277, 19353–19357.

Yamaguchi, K., Yang, L., McCall, S., Huang, J., Yu, X.X., Pandey, S.K., Bhanot, S., Monia, B.P., Li, Y.-X., and Diehl, A.M. (2007). Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 45, 1366–1374.

Yamamoto, A., Nagano, T., Takehara, S., Hibi, M., and Aizawa, S. (2005). Shisa promotes head formation through the inhibition of receptor protein maturation for the caudalizing factors, Wnt and FGF. *Cell* 120, 223–235.

Yamamoto, T., Iwai, M., Kimura, S., and Shimazu, T. (1995). The mechanism of action of hepatic sympathetic nerves on ketone-body output from perfused rat liver. The effect of the interaction of noradrenaline with ATP on the release of beta-hydroxybutyrate. *Eur. J. Biochem. FEBS* 234, 466–471.

- Yamashita, H., Takenoshita, M., Sakurai, M., Bruick, R.K., Henzel, W.J., Shillinglaw, W., Arnot, D., and Uyeda, K. (2001). A glucose-responsive transcription factor that regulates carbohydrate metabolism in the liver. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **98**, 9116–9121.
- Yamauchi, T., Iwai, M., Kobayashi, N., and Shimazu, T. (1998). Noradrenaline and ATP decrease the secretion of triglyceride and apoprotein B from perfused rat liver. *Pflüg. Arch. Eur. J. Physiol.* **435**, 368–374.
- Yamauchi, T., Hara, K., Maeda, S., Yasuda, K., Takahashi, A., Horikoshi, M., Nakamura, M., Fujita, H., Grarup, N., Cauchi, S., et al. (2010). A genome-wide association study in the Japanese population identifies susceptibility loci for type 2 diabetes at UBE2E2 and C2CD4A-C2CD4B. *Nat. Genet.* **42**, 864–868.
- Yan, D., and Lin, X. (2009). Shaping morphogen gradients by proteoglycans. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **1**, a002493.
- Yanagawa, S., van Leeuwen, F., Wodarz, A., Klingensmith, J., and Nusse, R. (1995). The dishevelled protein is modified by wingless signaling in *Drosophila*. *Genes Dev.* **9**, 1087–1097.
- Yang, H., Li, Q., Lee, J.-H., and Shu, Y. (2012). Reduction in Tcf7l2 expression decreases diabetic susceptibility in mice. *Int. J. Biol. Sci.* **8**, 791–801.
- Yang, P.-T., Lorenowicz, M.J., Silhankova, M., Coudreuse, D.Y.M., Betist, M.C., and Korswagen, H.C. (2008). Wnt signaling requires retromer-dependent recycling of MIG-14/Wntless in Wnt-producing cells. *Dev. Cell* **14**, 140–147.
- Yao, Z.M., and Vance, D.E. (1988). The active synthesis of phosphatidylcholine is required for very low density lipoprotein secretion from rat hepatocytes. *J. Biol. Chem.* **263**, 2998–3004.
- Ye, Z., Go, G.-W., Singh, R., Liu, W., Keramati, A.R., and Mani, A. (2012). LRP6 protein regulates low density lipoprotein (LDL) receptor-mediated LDL uptake. *J. Biol. Chem.* **287**, 1335–1344.
- Yecies, J.L., Zhang, H.H., Menon, S., Liu, S., Yecies, D., Lipovsky, A.I., Gorgun, C., Kwiatkowski, D.J., Hotamisligil, G.S., Lee, C.-H., et al. (2011). Akt Stimulates Hepatic SREBP1c and Lipogenesis through Parallel mTORC1-Dependent and Independent Pathways. *Cell Metab.* **14**, 21–32.
- Yekta, S., Shih, I.-H., and Bartel, D.P. (2004). MicroRNA-directed cleavage of HOXB8 mRNA. *Science* **304**, 594–596.
- Yen, C.-L.E., and Farese, R.V., Jr (2003). MGAT2, a monoacylglycerol acyltransferase expressed in the small intestine. *J. Biol. Chem.* **278**, 18532–18537.
- Yen, C.-L.E., Stone, S.J., Koliwad, S., Harris, C., and Farese, R.V., Jr (2008). Thematic review series: glycerolipids. DGAT enzymes and triacylglycerol biosynthesis. *J. Lipid Res.* **49**, 2283–2301.
- Yi, C.-X., la Fleur, S.E., Fliers, E., and Kalsbeek, A. (2010). The role of the autonomic nervous liver innervation in the control of energy metabolism. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Basis Dis.* **1802**, 416–431.
- Yi, F., Brubaker, P.L., and Jin, T. (2005). TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3beta. *J. Biol. Chem.* **280**, 1457–1464.
- Yi, F., Sun, J., Lim, G.E., Fantus, I.G., Brubaker, P.L., and Jin, T. (2008). Cross talk between the insulin and Wnt signaling pathways: evidence from intestinal endocrine L cells. *Endocrinology* **149**, 2341–2351.

Yokoya, F., Imamoto, N., Tachibana, T., and Yoneda, Y. (1999). beta-catenin can be transported into the nucleus in a Ran-unassisted manner. *Mol. Biol. Cell* 10, 1119–1131.

Z

Zecca, M., Basler, K., and Struhl, G. (1996). Direct and long-range action of a wingless morphogen gradient. *Cell* 87, 833–844.

Zeng, G., Awan, F., Otruba, W., Muller, P., Apte, U., Tan, X., Gandhi, C., Demetris, A.J., and Monga, S.P.S. (2007). Wnt'er in liver: expression of Wnt and frizzled genes in mouse. *Hepatol. Baltim. Md* 45, 195–204.

Zeng, X., Tamai, K., Doble, B., Li, S., Huang, H., Habas, R., Okamura, H., Woodgett, J., and He, X. (2005). A dual-kinase mechanism for Wnt co-receptor phosphorylation and activation. *Nature* 438, 873–877.

Zeng, X., Huang, H., Tamai, K., Zhang, X., Harada, Y., Yokota, C., Almeida, K., Wang, J., Doble, B., Woodgett, J., et al. (2008). Initiation of Wnt signaling: control of Wnt coreceptor Lrp6 phosphorylation/activation via frizzled, dishevelled and axin functions. *Dev. Camb. Engl.* 135, 367–375.

Zhang, H., Yang, Z., Shen, Y., and Tong, L. (2003). Crystal structure of the carboxyltransferase domain of acetyl-coenzyme A carboxylase. *Science* 299, 2064–2067.

Zhang, W., Patil, S., Chauhan, B., Guo, S., Powell, D.R., Le, J., Klotsas, A., Matika, R., Xiao, X., Franks, R., et al. (2006). FoxO1 regulates multiple metabolic pathways in the liver: effects on gluconeogenic, glycolytic, and lipogenic gene expression. *J. Biol. Chem.* 281, 10105–10117.

Zhang, X., Liu, J., Su, W., Wu, J., Wang, C., Kong, X., Gustafsson, J.-Å., Ding, J., Ma, X., and Guan, Y. (2013). Liver X receptor activation increases hepatic fatty acid desaturation by the induction of SCD1 expression through an LXRα-SREBP1c-dependent mechanism. *J. Diabetes*.

Zhao, Z., and Michaely, P. (2009). The role of calcium in lipoprotein release by the low-density lipoprotein receptor. *Biochemistry (Mosc.)* 48, 7313–7324.

Zhao, L.F., Iwasaki, Y., Zhe, W., Nishiyama, M., Taguchi, T., Tsugita, M., Kambayashi, M., Hashimoto, K., and Terada, Y. (2010). Hormonal regulation of acetyl-CoA carboxylase isoenzyme gene transcription. *Endocr. J.* 57, 317–324.

Zhou, Y., Zhang, E., Berggreen, C., Jing, X., Osmark, P., Lang, S., Cilio, C.M., Göransson, O., Groop, L., Renström, E., et al. (2012). Survival of pancreatic beta cells is partly controlled by a TCF7L2-p53-p53INP1-dependent pathway. *Hum. Mol. Genet.* 21, 196–207.

Zhu, W., Leber, B., and Andrews, D.W. (2001). Cytoplasmic O-glycosylation prevents cell surface transport of E-cadherin during apoptosis. *EMBO J.* 20, 5999–6007.

Zierz, S., and Jungermann, K. (1984). Alteration with dietary state of the activity and zonal distribution of adenylate cyclase stimulated by glucagon, fluoride and forskolin in microdissected rat liver tissue. *Eur. J. Biochem. FEBS* 145, 499–504.

Zierz, S., Katz, N., and Jungermann, K. (1983). Distribution of pyruvate kinase type L and M2 in microdissected periportal and perivenous rat liver tissue with different dietary states. *Hoppe-Seylers Z. Für Physiol. Chem.* 364, 1447–1453.