

Régulation du métabolisme glucidique par l'insuline : rôle du facteur de transcription SREBP-1c dans les effets transcriptionnels hépatiques de l'hormone

par Fabienne Foufelle et Pascal Ferré

Unité INSERM 465, Centre de Recherches Biomédicales des Cordeliers, Université Paris 6, 15, rue de l'École de Médecine, 75270 Paris Cedex 06.

Reçu le 21 février 2001

RÉSUMÉ

Un certain nombre de tissus comme le cerveau dépendent quasi-exclusivement d'un apport continu de glucose pour leur homéostasie énergétique. Cependant, l'apport de glucides au moment des repas est un phénomène discontinu. Nous devons donc stocker le glucose lorsque celui-ci est abondant dans l'alimentation, le produire ou l'épargner lorsqu'il ne l'est plus. L'insuline, sécrétée par les cellules β -pancréatiques est une hormone clef dans les adaptations des voies métaboliques liées aux variations de l'environnement glucidique. Elle inhibe la production hépatique de glucose, active son stockage dans le foie, son transport et son stockage dans les muscles et le tissu adipeux. L'insuline agit en modulant l'activité de protéines déjà présentes (enzymes, transporteurs) mais peut également modifier l'expression de gènes spécifiques. Dans le foie, lorsque l'alimentation est riche en

glucides, l'insuline sécrétée stimule l'expression de gènes impliqués dans l'utilisation de glucose (glucokinase, L-pyruvate kinase, enzymes lipogéniques) et inhibe l'expression de gènes impliqués dans la production de glucose (phosphénolpyruvate carboxykinase). Les mécanismes moléculaires impliqués dans les effets géniques de l'insuline étaient jusqu'alors peu connus. Récemment, le facteur de transcription « Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c » (SREBP-1c) a été proposé comme un des éléments clefs des actions géniques de l'insuline. L'insuline augmente la synthèse et l'abondance nucléaire de ce facteur qui, lorsqu'il est surexprimé dans le foie mime les effets géniques de l'hormone. Ceci suggère que ce facteur pourrait être impliqué dans des pathologies où il existe une résistance à l'insuline comme l'obésité ou le diabète de type 2.

SUMMARY Regulation of carbohydrate metabolism by insulin : role of the transcription factor SREBP-1c in the transcriptional effects of the hormone

A number of tissues such as the brain must be continuously provided with glucose to meet their energy demand. In contrast, carbohydrate absorption during meals is a discontinuous process. Thus, we must store glucose when its is provided, release it or spare it when it is less abundant. Insulin, secreted by the pancreatic β -cell is a key hormone in the adaptations of metabolic pathways linked to glucose homeostasis. It inhibits hepatic glucose production, promotes glucose storage in the liver and glucose uptake and storage in muscles and adipose tissues. This is achieved through the modifications of the activity of existing proteins (enzymes, transporters) but also through the regulation of gene expression. In the liver, when the diet is rich in carbohydrates, insulin is secreted and stimu-

lates the expression of genes involved in glucose utilization (glucokinase, L-pyruvate kinase, lipogenic enzymes) and inhibits genes involved in glucose production (phosphoenolpyruvate carboxykinase). The mechanisms by which insulin controls the expression of these genes were poorly understood. Recently, the transcription factor Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c (SREBP-1c) has been proposed as a key mediator of insulin transcriptional effects. Insulin increases the synthesis and nuclear abundance of this factor which when overexpressed in the liver mimicks the effects of insulin on insulin-sensitive genes. This suggests that SREBP-1c could be involved in pathologies such as type 2 diabetes, obesity and more generally in insulin resistance syndroms.

POURQUOI L'INSULINE ?

Le glucose représente un substrat énergétique majeur chez les Mammifères. Certains tissus dépendent exclusivement de ce substrat pour leur métabolisme. C'est le cas, par exemple, du cerveau qui, dans l'espèce humaine, consomme journellement 120 g de glucose. Bien que ces besoins en glucose soient continus, les apports sous la forme de repas contenant des glucides sont discontinus. L'organisme doit donc développer des stratégies adaptatives afin de faire face à ce problème. Pendant les périodes d'apport élevé en glucose, celui-ci sera stocké sous forme d'un polymère, le glycogène, principalement dans le foie et les muscles, ou sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux après transformation en acides gras dans le foie (lipogénèse). En période de besoin en glucose, celui-ci sera produit par le foie (le seul tissu à pouvoir exporter du glucose libre dans la circulation) à partir des réserves de glycogène (glycogénolyse) ou *de novo* à partir de précurseurs comme le lactate, certains acides aminés, le glycérol (gluconéogénèse). Les muscles pourront utiliser *in situ* le glycogène qu'ils ont stocké et donc capter moins de glucose circulant. Enfin, des substrats de remplacement seront mobilisés (acides gras provenant de la lipolyse dans le tissu adipeux) et l'utilisation de ces substrats alternatifs par des tissus comme les muscles oxydatifs permettra d'épargner le glucose pour les tissus qui en sont exclusivement dépendants comme le cerveau.

Il faut donc un système qui contrôle les modifications de ces voies métaboliques au sein des principaux tissus impliqués dans la régulation de l'homéostasie énergétique, le foie, les muscles, le tissu adipeux. L'insuline, produite par les cellules β -pancréatiques, joue un rôle clef dans ces régulations et, dans ces trois tissus, le métabolisme énergétique est sensible aux variations de l'insulinémie (le métabolisme cérébral n'est heureusement pas sensible à l'insuline car son activité serait alors dépendante de l'absorption de glucides !). Le contrôle des voies métaboliques par l'insuline peut s'effectuer à deux niveaux, à court terme en modulant l'efficacité de protéines déjà présentes (enzymes, transporteurs) par des modifications allostériques ou covalentes, à long terme en modifiant la transcription des gènes codant pour ces protéines.

Après avoir rapidement passé en revue les effets de l'insuline dans chacun de ces organes, nous développerons les mécanismes cellulaires et moléculaires par lesquels l'insuline active l'expression des gènes des enzymes de la glycolyse et de la lipogénèse hépatique.

INSULINE ET FOIE

Le foie est le seul organe qui va pouvoir utiliser ou produire du glucose en réponse à des stimuli hormonaux et nutritionnels. Sa localisation anatomique lui confère également un statut particulier ; c'est le premier organe à recevoir le glucose absorbé par l'intestin et les hor-

mones pancréatiques sécrétées dans la veine porte, l'insuline et le glucagon produits respectivement par les cellules β et α des îlots de Langerhans pancréatiques. Le glucagon est une hormone dite « contre-régulatrice » qui s'oppose aux effets de l'insuline dans le foie.

Lorsqu'il n'y a plus de glucose arrivant dans la veine porte, l'insulinémie est faible et le glucagon, par l'intermédiaire de son second messager, l'AMPc qui active la protéine kinase AMPc dépendante, va stimuler la production de glucose (glycogénolyse et gluconéogénèse). A la suite d'un repas glucidique, l'insulinémie augmente et la glucagonémie diminue. L'insuline active une phosphodiesterase spécifique entraînant la diminution des concentrations d'AMPc et inhibant ainsi les effets du glucagon sur la production hépatique de glucose. D'autre part, l'insuline va activer la synthèse de glycogène et la lipogénèse hépatique par des mécanismes impliquant des phosphorylations/déphosphorylations d'enzymes spécifiques. Il faut préciser que, dans le foie, contrairement au muscle, le transport de glucose assuré par le transporteur GLUT 2 n'est pas dépendant de l'insuline mais simplement des concentrations de glucose. On peut enfin noter que le foie étant un site très important de la dégradation de l'insuline, la concentration d'insuline à la périphérie est toujours deux à trois fois plus faible que celle arrivant au foie.

INSULINE ET MUSCLE

Dans le muscle, un des rôles principaux de l'insuline est d'augmenter le transport de glucose. Le transport de glucose est assuré par un transporteur spécifique appelé GLUT4 qui en l'absence d'insuline, ne se trouve pas à la membrane cellulaire mais dans de petites vésicules situées près de la membrane. En présence d'insuline, ces petites vésicules fusionnent avec la membrane plasmique exposant ainsi plus de transporteurs de glucose et augmentant la capacité maximale de transport du glucose. D'autre part, l'insuline stimule comme dans le foie la synthèse de glycogène et inhibe la glycogénolyse. Les muscles représentent d'un point de vue quantitatif le principal tissu insulino-dépendant utilisateur de glucose. Toute altération de ces processus au niveau musculaire aura donc des répercussions importantes sur l'homéostasie glucidique globale. Ainsi, au cours de certaines pathologies comme l'obésité, le diabète de type 2, on a pu montrer que les processus musculaires d'utilisation du glucose étaient résistants à l'action de l'hormone pour des raisons qui ne sont pas élucidées à l'heure actuelle.

INSULINE ET TISSU ADIPEUX

Dans le tissu adipeux, l'insuline, tout comme dans le muscle, stimule la translocation des transporteurs de glucose GLUT4 à la membrane cellulaire. Le glucose utilisé par le tissu adipeux permet, entre autres, de produire

de l' α -glycérophosphate sur lequel viendront s'estérifier trois acides gras pour former une molécule de triglycérides, la forme de stockage des lipides. D'autre part, l'insuline stimule la synthèse, la traduction et l'export hors de la cellule adipeuse, d'une enzyme, la lipoprotéine lipase. Le rôle de cette enzyme est d'hydrolyser les triglycérides contenus dans les lipoprotéines et provenant des lipides alimentaires (chylomicrons) ou de la lipogénèse hépatique (VLDL, pour Very Low Density Lipoprotein). Les lipoprotéines étant de grosses molécules, elles ne franchissent pas l'épithélium vasculaire et c'est la lipoprotéine lipase produite par les adipocytes qui est exportée dans la lumière vasculaire. Après hydrolyse des triglycérides en acides gras, ceux-ci peuvent alors franchir l'épithélium vasculaire, rentrer dans les adipocytes et être estérifiés en triglycérides. Un rôle très important de l'insuline dans le tissu adipeux est également d'inhiber la lipolyse, c'est-à-dire l'hydrolyse des triglycérides en acides gras.

En résumé, lorsque l'on absorbe un repas contenant des lipides et des glucides, l'insulinémie élevée va favoriser le stockage de lipides dans le tissu adipeux. Lorsque la disponibilité en glucides diminue, la baisse de l'insulinémie va entraîner au contraire une mobilisation des réserves de triglycérides, hydrolysés en acides gras et glycérol. Les acides gras pourront remplacer le glucose dans les tissus oxydatifs et le glycérol pourra alors servir de substrat à la gluconéogenèse hépatique.

Le lecteur trouvera une vision intégrée de la régulation du métabolisme glucido-lipidique chez l'Homme ainsi que les références les plus importantes dans Frayn (1996).

INSULINE ET RÉGULATION DE GÈNES

Après ce bref tour d'horizon des effets rapides de l'insuline sur les voies métaboliques, nous aborderons un aspect moins connu du rôle de l'insuline, la modulation de l'expression de gènes spécifiques.

Dans le foie, de nombreux gènes codant des enzymes du métabolisme énergétique sont contrôlés par l'état nutritionnel de l'organisme. Les études *in vitro* sur des cultures primaires d'hépatocytes ont permis de mettre en évidence deux grands groupes de gènes : des gènes dont l'expression est contrôlée par l'insuline seule, et des gènes dont l'induction nécessite la présence d'insuline et de glucose. Les exemples les plus connus de gènes contrôlés par l'insuline sont ceux de la glucokinase (GK), une enzyme de la glycolyse dont la transcription est activée par l'insuline (Magnuson *et al.*, 1989) et de la phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK), une enzyme de la néoglucogénèse dont la transcription est au contraire inhibée par l'insuline (Granner *et al.*, 1983). Les gènes dont la transcription est activée par l'insuline et le glucose codent pour des enzymes de la glycolyse : L-pyruvate kinase (L-PK) et de la lipogénèse comme par exemple la synthèse des acides gras (FAS) et l'acé-

tyl-CoA carboxylase (ACC) (Girard *et al.*, 1987, Vaulont *et al.*, 2000).

Des progrès importants ont été réalisés ces dernières années concernant le mode d'action de l'insuline. Les progrès les plus notables concernent la transduction du message insuline et l'identification de nombreux intermédiaires impliqués dans la cascade insulínique à partir du récepteur de l'insuline (White, 1998). Par contre, les mécanismes impliqués dans les actions géniques de l'insuline restent encore obscurs. En effet, malgré l'identification d'éléments de réponse à l'insuline dans les promoteurs de nombreux gènes, aucun facteur de transcription capable de se lier sur ces séquences et dont l'activité transcriptionnelle, peut-être modulée par l'environnement nutritionnel, n'a été mis en évidence (O'Brien et Granner, 1998).

Des expériences de surexpression par transgénèse chez la Souris d'une classe de facteurs de transcription appelés SREBP (Sterol Regulatory Element Binding Protein) nous ont conduits à formuler l'hypothèse que l'une des isoformes de cette famille pouvait être impliquée dans la régulation nutritionnelle de l'expression de gènes hépatiques. En effet, la surexpression de l'isoforme SREBP-1 dans le foie entraîne chez ces souris une induction importante de l'expression des gènes codant la FAS, l'ACC et de nombreuses enzymes lipogéniques (Shimano *et al.*, 1996 ; Shimano *et al.*, 1997), des gènes dont l'expression est entièrement sous le contrôle de l'insuline et du glucose (Girard *et al.*, 1997).

LES FACTEURS SREBPs

Les facteurs de transcription SREBP (Sterol Regulatory Element Binding Protein) ont été clonés au début des années 90 indépendamment par deux groupes utilisant des stratégies différentes. Le groupe de Brown et Goldstein recherchait un facteur pouvant se lier sur une séquence de 10 pb appelée SRE pour « Sterol Regulatory Element » présente dans les promoteurs des gènes codant des enzymes impliquées dans le métabolisme du cholestérol (récepteur aux LDL, hydroxyméthylglutaryl (HMG)-CoA synthase et réductase). Après de multiples étapes de purification, quelques μ g de SREBP ont été obtenus à partir de cellules humaines Hela et ont pu être microséquencés (Yokoyama *et al.*, 1993). Le groupe de Bruce Spiegelman recherchait, quant à lui, un facteur de transcription de la famille « basic domain-Helix Loop Helix » pouvant jouer un rôle dans la différenciation adipocytaire. Ainsi a été cloné ADD1 pour « Adipocyte Determination and Differentiation factor 1 », l'analogue chez le Rat de l'isoforme SREBP-1c humaine (Tontonoz *et al.*, 1993). Par criblage d'une banque de l'ADNc humain, trois isoformes de SREBPs, appelées SREBP-1a, SREBP-1c et SREBP-2 ont été isolées. L'isoforme SREBP-2, est codée par le gène SREBP-2. Les isoformes SREBP-1a et SREBP-1c sont produites à partir du même gène par l'utilisation de deux promoteurs permettant la transcription alternative de deux premiers exons alors

que les autres exons sont communs aux deux isoformes. SREBP-1a et 1c diffèrent essentiellement au niveau de leur domaine de transactivation. Dans SREBP-1a, ce domaine est composé de 42 acides aminés (aa) dont 12 aa acides; dans SREBP-1c, ce domaine est beaucoup plus court puisqu'il est composé de 24 aa dont seulement 6 aa acides. Ces différences structurales entraînent pour SREBP-1a des capacités de transactivation beaucoup plus fortes que pour SREBP-1c. Les isoformes SREBP-1a et 1c diffèrent également par leur localisation tissulaire et cellulaire. L'isoforme SREBP1c est exprimée très fortement dans le foie et les tissus adipeux. Son expression est également importante dans les glandes surrénales, le cerveau et les muscles (Shimomura *et al.*, 1997a). L'isoforme SREBP-1a est majoritairement exprimée dans la rate et dans l'intestin et également dans toutes les cellules en prolifération (lignées adipocytaires et hépatocytaires par exemple).

Les SREBPs, à la différence de la plupart des facteurs de transcription, sont synthétisés sous la forme d'un précurseur d'environ 125 Kd ancré dans les membranes du réticulum endoplasmique. La forme précurseur présente une structure tripartite similaire pour les trois isoformes comprenant : (1) un fragment N-terminal de 480 aa correspondant à un domaine de facteur de transcription de la famille b-HLH-LZ (basic domain/helix loop helix/leucine zipper), (2) une région de 80 aa contenant deux segments transmembranaires séparés par 31 aa projetés dans la lumière du réticulum endoplasmique, (3) un fragment C-terminal de 590 aa correspondant à un domaine de régulation.

Les travaux réalisés depuis une dizaine d'années par l'équipe de Brown et Goldstein ont permis de démontrer les mécanismes complexes d'activation des isoformes SREBP 1a et 2 par la déplétion en cholestérol. En absence de cholestérol, SREBP interagit avec une protéine sensible au cholestérol appelée SCAP (Sterol Cleavage Activating Protein) pour former un complexe qui migre vers les membranes du Golgi. Au niveau du Golgi est présente la forme active d'une protéase, appelée S1P, qui reconnaît le complexe et clive SREBP au milieu de la boucle intraluminaire. Les deux parties de SREBP se séparent mais restent ancrées dans la membrane du RE. Une seconde protéase, appelée S2P, clive alors la moitié NH₂ terminale de SREBP à l'intérieur du domaine transmembranaire de la protéine (Brown et Goldstein, 1997) et libère la forme transcriptionnellement active de SREBP qui migre vers le noyau (Brown et Goldstein, 1997).

Ces mécanismes d'activation des isoformes SREBP-2 et 1a par la déplétion en cholestérol ont été très étudiés dans des lignées cellulaires (qui expriment majoritairement SREBP 1a). Les études *in vivo* chez l'animal et *in vitro* dans des cultures d'adipocytes et d'hépatocytes isolés ont permis de mettre en évidence que l'isoforme majoritaire de ces tissus, SREBP-1c présentait une régulation différente des deux autres isoformes. En effet, chez des hamsters nourris avec un régime dépleté en cholestérol, l'expression et les quantités de SREBP-2 matures augmentent dans le noyau entraînant une induc-

tion de l'expression des enzymes du métabolisme du cholestérol. Inversement les ARNm et les quantités de SREBP-1 nucléaires diminuent. Ces résultats indiquent qu'*in vivo*, SREBP-1 et SREBP-2 sont contrôlés de manière différente (Shimomura *et al.*, 1997b).

L'EXPRESSION DE L'ISOFORME SREBP-1c EST CONTRÔLÉE PAR L'ENVIRONNEMENT GLUCIDIQUE

Les travaux du groupe de Bruce Spiegelman dans le tissu adipeux et nos propres travaux dans le foie ont montré que l'expression de SREBP-1c est très faible dans ces tissus chez l'animal à jeun, et augmente très fortement lorsque l'animal est renourri avec un régime hyperglucidique (Foretz *et al.*, 1999; Kim *et al.*, 1998). Nous avons pu montrer, dans des cultures primaires d'hépatocytes, que l'insuline stimule la transcription de SREBP-1c alors que le glucagon *via* son second messenger l'AMPc l'inhibe (Foretz *et al.*, 1999). L'augmentation de l'expression de SREBP-1c par l'insuline s'accompagne d'une augmentation rapide (4 heures) des formes membranaires et nucléaires de SREBP-1c. Des résultats similaires ont été obtenus *in vivo* par l'équipe de Brown et Goldstein montrant que l'expression de SREBP-1c est pratiquement nulle dans le foie de rats rendus diabétiques par la streptozotocine et augmente lorsque ces animaux sont traités par l'insuline (Shimomura *et al.*, 1999).

Afin d'étudier le rôle de l'isoforme SREBP-1c dans la régulation transcriptionnelle et nutritionnelle des gènes hépatiques, nous avons surexprimé dans des hépatocytes en culture primaire une forme dominante négative de SREBP-1c par infection adénovirale afin d'inhiber l'activité transcriptionnelle du SREBP-1c endogène. Cette stratégie repose sur le fait que SREBP-1c active la transcription de ses gènes cibles en se fixant sous la forme de dimères sur des séquences *cis*-régulatrices. La forme dominante négative que nous avons utilisée est une forme mature de SREBP-1c mutée sur une tyrosine présente dans le domaine basique et essentielle pour la liaison à l'ADN. La protéine mutée conserve ses domaines de dimérisation intacts, ce qui lui permet de dimériser avec le SREBP-1c endogène mais le dimère ainsi formé a perdu ses capacités de liaison à l'ADN, entraînant une invalidation fonctionnelle du SREBP-1c endogène. Nous montrons que la surexpression de la forme dominante négative de SREBP-1c dans les hépatocytes s'oppose à l'effet inducteur de l'insuline sur les gènes dont la transcription est activée par l'insuline seule (glucokinase) ou par l'insuline et le glucose (FAS, ACC) (Foretz *et al.*, 1999a et 1999b). Inversement, nous avons surexprimé, par la même stratégie adénovirale, une forme dominante positive de SREBP-1c correspondant à la forme mature nucléaire de SREBP-1c et donc ne nécessitant pas de clivage protéolytique. Nous montrons que la surexpression de la forme mature de SREBP-1c dans le noyau entraîne une activation de l'expression du gène de la glucoki-

nase, de la FAS et de l'ACC et ce, en l'absence d'insuline (Foretz *et al.*, 1999b). Ces expériences de surexpression des formes dominantes positive et négative de SREBP-1c nous ont permis de conclure que SREBP-1c est le médiateur des effets transcriptionnels activateurs de l'insuline sur les gènes de la glycolyse et de la lipogénèse dans le foie.

Parallèlement à ses effets activateurs, l'insuline est capable d'inhiber la transcription de gènes hépatiques. L'exemple le plus connu est celui du gène de la PEPCK dont la transcription est inhibée par l'insuline (Granner *et al.*, 1983). Nos résultats indiquent que SREBP-1c pourrait être impliqué dans l'inhibition transcriptionnelle du gène de la PEPCK par l'insuline. En effet, la surexpression de la forme mature transcriptionnellement active de SREBP-1c dans des hépatocytes s'accompagne d'une diminution de l'expression du gène de la PEPCK. Inversement, la surexpression de la forme dominante négative de SREBP-1c active l'expression du gène de la PEPCK dans les hépatocytes suggérant que la forme DN de SREBP-1c est capable de titrer un facteur inhibiteur lié sur le promoteur PEPCK (Chakravarty, Foufelle, Ferré, Hanson, résultats non publiés).

COMMENT L'INSULINE CONDUIT-ELLE À L'ACTIVATION TRANSCRIPTIONNELLE DE SREBP-1c ?

Nous avons pu démontrer qu'un des mécanismes principaux d'action de l'insuline se situe à un niveau transcriptionnel. L'utilisation d'inhibiteurs spécifiques des différentes voies de signalisation de l'insuline (wortmannine, rapamycine) nous a permis de mettre en évidence que les effets transcriptionnels de l'insuline sur SREBP-1c passent par la voie de la PI3-kinase (Azzout-Marniche *et al.*, 2000). Cette activation de la transcription de SREBP-1c s'accompagne d'une augmentation de la forme membranaire (précurseur) et de la forme nucléaire (mature) de SREBP-1c (Azzout-Marniche *et al.*, 2000).

Par analogie avec les 2 autres isoformes de SREBP dont l'expression et le clivage sont activés par la déplétion en cholestérol, nous avons étudié si l'insuline parallèlement à son effet transcriptionnel pouvait augmenter le clivage de SREBP-1c. Les expériences que nous avons réalisées suggèrent que l'insuline n'active pas le clivage de SREBP-1c et que ce clivage est constitutif.

Un certain nombre d'arguments suggèrent que l'insuline pourrait également avoir des effets post-traductionnels sur la forme mature de SREBP-1c. En effet, des expériences de transfection dans des adipocytes 3T3-L1, montrent que l'insuline stimule l'activité transcriptionnelle de la forme nucléaire de SREBP-1c (Kim *et al.*, 1998). Il a été suggéré que, dans les lignées cellulaires, l'insuline, en activant la voie des MAP kinases, phosphorylait l'isoforme SREBP-1a sur une sérine proche du domaine N-terminal de transactivation (Roth *et al.*, 2000). Dans les hépatocytes, il est peu probable que

SREBP-1c soit phosphorylé par les MAP kinases. En effet, la rapamycine (inhibiteur de la voie des MAP kinases) n'a pas d'effet sur l'activation des gènes cibles de SREBP-1c comme la GK ou la PEPCK (Azzout-Marniche *et al.*, 2000).

Ces expériences ont permis de montrer que SREBP-1c est le médiateur des effets transcriptionnels de l'insuline sur les gènes de la glycolyse, de la lipogénèse et de la néoglucogénèse dans le foie. Nous avons pu identifier pour la première fois un facteur de transcription permettant de relayer les effets de l'insuline à un niveau transcriptionnel. Il est évident, au vu de ces résultats, que des modifications de l'efficacité transcriptionnelle de SREBP-1c pourraient être associées à différentes pathologies pour lesquelles il existe une altération du message insulinique comme, par exemple, les différentes formes de diabète non-insulinodépendant ou l'insulino-résistance.

BIBLIOGRAPHIE

- Azzout-Marniche D, Bécard D., Guichard C., Foretz M., Ferré P. et Foufelle F., Insulin effects on sterol regulatory-element-binding protein-1c (SREBP-1c) transcriptional activity in rat hepatocytes. *Biochem. J.*, 2000, 350, 389-393.
- Brown M.S. et Goldstein J.L., The SREBP pathway : regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell.*, 1997, 89, 331-340.
- Foretz M., Pacot C., Dugail I., Lemarchand P., Guichard C., Le Liepvre X., Berthelmer-Lubrano C., Spiegelman B.M., Kim J.B., Ferré P. et Foufelle F., ADD1/SREBP-1c is required in the activation of hepatic lipogenic gene expression by glucose. *Mol. Cell. Biol.*, 1999a, 19, 3760-3768.
- Foretz M., Guichard C., Ferré P. et Foufelle F., 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. USA*, 1999b, 96, 12737-12742.
- Frayn K.N., In « Metabolic regulation, a human perspective » K. Snell, ed. Portland Press, London (1996).
- Girard J., Ferré P. et Foufelle F., Mechanisms by which carbohydrates regulate expression of genes for glycolytic and lipogenic enzymes. *Annu. Rev. Nutr.*, 1997, 17, 325-352.
- Granner D.K., Andreone T.L., Sasaki K., Beale E.G., Inhibition of transcription of PEPCK gene by insulin. *Nature*, 1983, 305, 549-551.
- Kim J.B., Sarraf P., Wright M., Yao K.M., Mueller E., Solanes G., Lowell B.B. et Spiegelman B., Nutritional and insulin regulation of fatty acid synthetase and leptin gene expression through ADD1/SREBP1. *J. Clin. Invest.*, 1998, 101, 1-9.
- Kotzka J., Muller-Wieland D., Roth G., Kremer L., Munck M., Schurmann S., Knebel B. et Krone W., Sterol regulatory element binding proteins (SREBP)-1a and SREBP-2 are linked to the MAP-kinase cascade. *J. Lipid. Res.*, 2000, 41, 99-108.
- Magnuson M.A., Andreone T.L., Printz R.L., Koch S. et Granner D.K., Rat glucokinase gene : structure and regulation by insulin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 4838-4842.
- O'Brien R.M. et Granner D.K., Regulation of gene expression by insulin. *Physiol Rev.*, 1996, 76, 1109-1161.
- Roth G., Kotzka J., Kremer L., Lehr S., Lohaus C., Meyer H.E., Krone W., Muller-Wieland D., MAP kinases Erk1/2 phosphorylate sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1a at serine 117 *in vitro*. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 33302-33307.

- Shimano H., Horton J.D., Hammer R.E., Shimomura I., Brown M.S. et Goldstein J.L., Overproduction of cholesterol and fatty acids causes massive liver enlargement in transgenic mice expressing truncated SREBP-1a. *J. Clin. Invest.*, 1996, 98, 1575-1584.
- Shimano H., Horton J.D., Shimomura I., Hammer R.E., Brown M.S. et Goldstein J.L., 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.*, 1997, 99, 846-854.
- Shimomura I., Shimano H., Horton J.D., Goldstein J.L., Brown M.S., Differential expression of exons 1a and 1c in mRNAs for sterol regulatory element binding protein-1 in human and mouse organs and cultured cells. *J. Clin. Invest.*, 1997a, 99, 838-845.
- Shimomura I., Bashmakov Y., Shimano H., Horton J.D., Goldstein J.L. et Brown M.S., Cholesterol feeding reduces nuclear forms of sterol regulatory element binding proteins in hamster liver. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997b, 94, 12354-12359.
- Shimomura I., Bashmakov Y., Ikemoto S., Horton J.D., Brown M.S. et Goldstein J.L., Insulin selectively increases SREBP-1c mRNA in the livers of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96, 13656-13661.
- Tontonoz P., Kim J.B., Graves R.A. et Spiegelman B.M., ADD1 : a novel helix-loop-helix transcription factor associated with adipocyte determination and differentiation. *Mol. Cell. Biol.*, 1993, 13, 4753-4759.
- Vaulont S., Vasseur-Cognet M., et Kahn A., Glucose regulation of gene transcription. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 31555-31558.
- White M.F., The IRS-signalling system : a network of docking proteins that mediate insulin action. *Mol. Cell. Biochem.*, 1998, 182, 3-11.
- Yokoyama C., Wang X., Briggs M.R., Admon A., Wu J., Hua X., Goldstein J.L. et Brown M.S., SREBP-1, a basic-helix-loop-helix-leucine zipper protein that controls transcription of the low density lipoprotein receptor gene. *Cell.*, 1993, 75, 187-197.