

La régulation de l'expression des gènes par le glucose

par Jean Girard, Renaud Dentin, Fadila Benhamed, Pierre-Damien Denechaud & Catherine Postic

INSERM U567, CNRS UMR 8104, Université Paris Descartes, Département d'Endocrinologie, Métabolisme et Cancer, Faculté de Médecine Cochin, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris.
Tél. : 01 53 73 27 00. Fax : 01 53 73 27 01. E-mail : girard@cochin.inserm.fr

Reçu le 18 avril 2007

RÉSUMÉ

Le glucose ne doit plus être considéré comme un simple carburant énergétique des cellules mais aussi comme une molécule de signalisation importante dans la régulation des gènes glycolytiques et lipogéniques impliqués dans la mise en réserve d'énergie sous forme de triglycérides. Les effets transcriptionnels du glucose sur les gènes des enzymes impliqués dans la gly-

colyse et la lipogénèse hépatiques impliquent un facteur de transcription spécifique, ChREBP, dont les caractéristiques et le mécanisme d'activation sont décrits en détail. Enfin, un exemple de l'implication possible de ChREBP dans la physiopathologie de l'obésité et du diabète de type 2 est présenté.

SUMMARY Regulation of gene expression by glucose

Glucose should not be considered uniquely as a cellular fuel but also as a signaling molecule involved in the regulation of genes encoding glycolytic and lipogenic enzymes and, as such, in storage of triglycerides. Transcriptional effects of glucose on glycolytic

and lipogenic enzymes involve a specific transcription factor, ChREBP, whose characteristics and mechanism of activation are described. Finally, the possible implication of ChREBP in the physiopathology of obesity and type 2 diabetes are discussed.

INTRODUCTION

Jusqu'à ces dernières années, le glucose était considéré uniquement comme un carburant énergétique des cellules, mais des travaux récents ont clairement démontré qu'on devait considérer le glucose comme une molécule d'information capable de modifier l'expression des gènes par des mécanismes originaux et spécifiques. L'objectif du présent article est de décrire les mécanismes par lesquels le glucose exerce cette régulation. La principale situation dans laquelle une hyperglycémie physiologique se produit est la période qui suit un repas riche en glucides (période post-prandiale). Le glucose absorbé par le tube digestif entraîne une hyperglycémie et une hyperinsulinémie dans la veine porte, et le foie se transforme alors en organe captant et métabolisant le glucose pour synthétiser du glycogène et des acides gras (lipogénèse) (Fig. 1). Il est important de noter que le captage de glucose par le foie ne peut s'exercer que lorsqu'il existe une hyperglycémie et une hyperinsulinémie dans la veine porte. Alors que le glycogène est stocké dans le foie, les acides gras synthétisés dans cet organe sont estérifiés en triglycérides puis exportés du foie sous forme de lipoprotéines de très faible densité (VLDL), qui seront ultérieurement hydrolysées par la lipoprotéine lipase au

niveau du tissu adipeux, tandis que les acides gras libres seront captés par le tissu adipeux, estérifiés en triglycérides et stockés (Fig. 1). Ce mécanisme participe donc à la mise en réserve d'énergie dans le tissu adipeux. L'un des objectifs majeurs pour la compréhension de l'obésité semble donc de déterminer le rôle respectif des voies contrôlant la quantité d'acides gras stockés dans le tissu adipeux et/ou dans le foie, et en particulier celui de la voie de la synthèse *de novo* d'acides gras à partir du glucose, la lipogénèse. Nous nous sommes donc intéressés aux mécanismes par lesquels le glucose et l'insuline pouvaient contrôler l'expression des gènes des enzymes impliqués dans la glycolyse et la lipogénèse. Les gènes des enzymes de la lipogénèse, la *Fatty Acid Synthase* (FAS) et l'Acétyl-CoA Carboxylase (ACC), sont induits par des concentrations élevées de glucose et d'insuline (Girard *et al.*, 1997). Il est désormais bien établi que l'action de l'insuline passe par une augmentation de l'expression du facteur de transcription SREBP-1c (*Sterol Regulatory Element Binding Protein 1c*) (Foufelle *et al.*, 2002). Le rôle de l'insuline et/ou de SREBP-1c dans l'activation transcriptionnelle des gènes de la lipogénèse est d'induire l'expression de la glucokinase (GK), première enzyme de la glycolyse, afin de permettre la phosphorylation du glucose en glucose-6 phosphate. Le

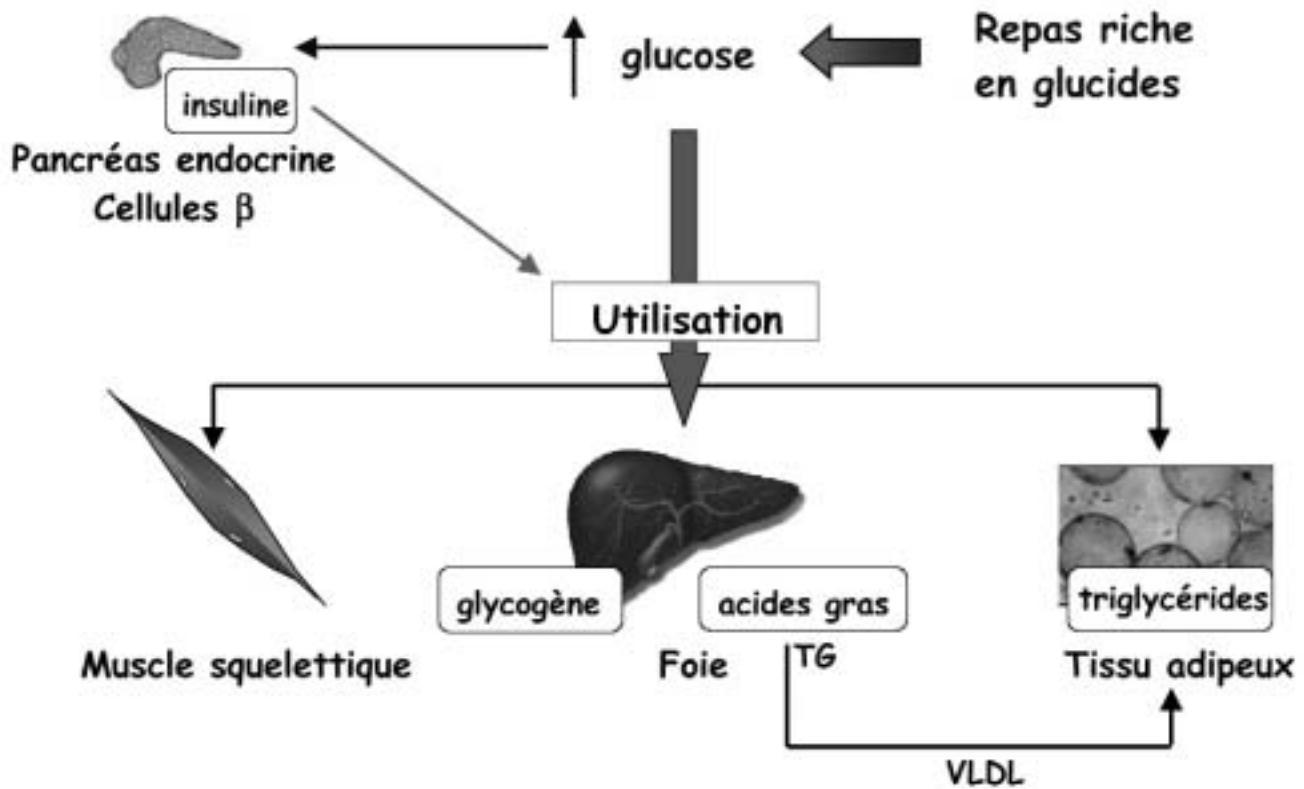


FIG. 1. – Mécanismes de mise en réserve des triglycérides dans le tissu adipeux à la suite d'une charge orale de glucose. TG = triglycérides ; VLDL = lipoprotéines de très faible densité.

glucose ainsi métabolisé agit alors en synergie avec SREBP-1c par l'intermédiaire d'un autre facteur de transcription pour induire ces mêmes gènes. Bien qu'un certain nombre de facteurs de transcription (USF, COUP-TFII) aient été précédemment proposés comme le ou les médiateurs des effets transcriptionnels du glucose (voir Vaulont *et al.*, 2000 pour revue), il est maintenant acquis que ChREBP (*Carbohydrate Responsive Element Binding Protein*) (Uyeda *et al.*, 2006), dont l'activation nécessite le métabolisme du glucose (Kabashima *et al.*, 2003), est le facteur de transcription responsable de l'activation de la transcription des gènes en réponse au glucose. Le métabolite responsable de l'activation de ChREBP serait le xylulose-5-phosphate (Xu5P) (Kabashima *et al.*, 2003), un intermédiaire de la voie des pentoses déjà suggéré, il y a quelques années, par l'équipe d'Axel Kahn comme étant le métabolite signal de l'activation transcriptionnelle (Doiron *et al.*, 1996).

STRUCTURE ET RÉGULATION DE L'ACTIVITÉ DE ChREBP

Le facteur de transcription ChREBP appartient à la famille des facteurs de transcription à domaine b-HLH-LZ. ChREBP est une protéine de 864 acides aminés, d'un poids moléculaire de 94 kDa, contenant plusieurs domaines (Yamashita *et al.*, 2001). La partie N-terminale

de la protéine contient un signal de localisation nucléaire NSL responsable de sa translocation dans le noyau des hépatocytes en présence de fortes concentrations de glucose. La protéine contient également un domaine polyproline, un domaine en glissière de leucines (*ZIP-like*) et un domaine b-HLH-LZ qui joue un rôle déterminant dans la régulation de son activité transactivatrice. La sur-expression d'un vecteur d'expression de ChREBP dans des hépatocytes en culture primaire permet l'induction d'un gène rapporteur sous le contrôle du promoteur du gène de la L-PK en présence de fortes concentrations de glucose (Yamashita *et al.*, 2001). Les délétions des domaines NLS et/ou b-HLH-LZ de la protéine abolissent l'induction par le glucose de ce gène rapporteur alors que la délétion des domaines polyproline ou *ZIP-like* ne modifie pas cette induction par le glucose (Kawaguchi *et al.*, 2001).

La régulation de l'activité transactivatrice de ChREBP nécessite la mise en place d'un mécanisme de phosphorylation/déphosphorylation contrôlant sa localisation cellulaire ainsi que son activité de liaison à l'ADN (Uyeda *et al.*, 2006). Après son entrée dans le noyau, ChREBP se lie sur des séquences d'ADN spécifiques (séquences ChoRE, 2 boîtes E séparées de 5 pb) identifiées, en particulier, sur le promoteur du gène de la L-pyruvate kinase (L-PK), une enzyme clef de la glycolyse. Selon le modèle de régulation actuellement proposé, ChREBP serait présent inactif dans le cytosol sous forme phos-

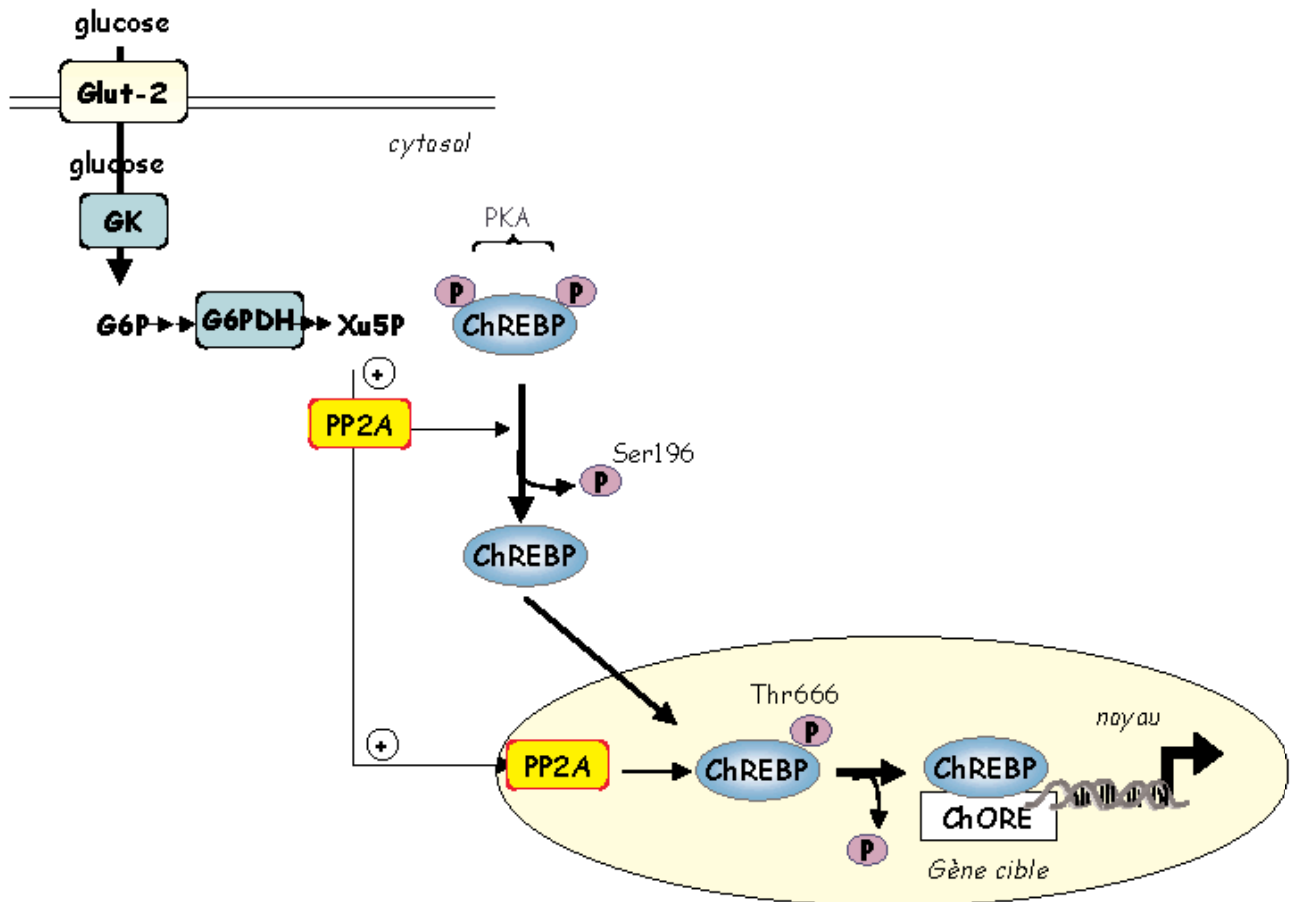


FIG. 2. – Régulation de l'activité transactivatrice de ChREBP. La régulation de l'activité transactivatrice de ChREBP nécessite la mise en place d'un mécanisme de phosphorylation/déphosphorylation contrôlant sa localisation cellulaire ainsi que son activité de liaison à l'ADN. Ainsi, selon le modèle actuellement proposé, ChREBP serait présent inactif dans le cytosol sous forme phosphorylée en présence de faibles concentrations de glucose (sur la Ser 196 et le Thr 666). Ces acides aminés sont des sites consensus de phosphorylation par la protéine kinase A (PKA). La translocation de ChREBP dans le noyau et sa capacité de fixation sur l'ADN en réponse à des fortes concentrations de glucose semblent être contrôlées par un mécanisme de déphosphorylation transmise par la protéine phosphatase (PP2A), activée spécifiquement par le Xu5P. Cependant, la régulation de ChREBP par phosphorylation/déphosphorylation doit être confirmée dans un contexte physiologique.

phorylée (sur la sérine 196 localisée à proximité du NSL et sur la thréonine 666 localisée dans le domaine b-HLH-LZ) en présence de faibles concentrations de glucose (Fig. 2). Son passage dans le noyau et sa capacité de liaison à l'ADN en réponse à des fortes concentrations de glucose seraient contrôlés par un mécanisme de déphosphorylation catalysé par la protéine phosphatase (PP2A), activée spécifiquement par le Xu5P (Kabashima *et al.*, 2003). Le rôle de la sérine 196 dans le contrôle de la localisation sub-cellulaire de ChREBP a été démontré par l'étude de mutants ponctuels de la protéine (Kawaguchi *et al.*, 2001). Le remplacement de la sérine 196 par un acide aminé non phosphorylable, l'alanine, permet un adressage constitutif de ChREBP dans le noyau des hépatocytes quelles que soient les concentrations de glucose dans le milieu de culture. Par contre, le remplacement de la thréonine 666 par une alanine ne modifie pas l'adressage nucléaire en réponse au glucose. En résumé, il apparaît que deux niveaux de régulation de ChREBP

par phosphorylation/déphosphorylation sont nécessaires à l'activation transcriptionnelle du gène de la L-PK par le glucose. La phosphorylation par la protéine kinase A (PKA) de la sérine 196 inhibe la translocation nucléaire de ChREBP et la phosphorylation par la PKA de la thréonine 666 inhibe son activité de liaison à l'ADN conduisant à l'inhibition du gène de la L-PK au cours du jeûne.

MIX : LE PARTENAIRE D'HÉTÉRODIMÉRIISATION DE ChREBP POUR LA RÉPONSE TRANSCRIPTIONNELLE AU GLUCOSE

Se posait alors la question de savoir si ChREBP agissait sous la forme d'un homodimère ou sous la forme d'un hétérodimère. En effet, de nombreux facteurs de transcription de la famille b-HLH-LZ se lient aux éléments de réponse des gènes sous la forme d'un hétéro-

dimère en association avec un partenaire spécifique. Lors d'un crible double hybride dans le foie, le facteur de transcription Mlx a été identifié comme pouvant interagir avec le domaine b-HLH-LZ de ChREBP (Stoeckman *et al.*, 2004). Mlx est un membre de la famille des facteurs de transcription à domaine b-HLH-LZ Myc/Max/Mad qui, comme Max, peut servir de partenaire d'interaction aux facteurs de la machinerie transcriptionnelle (Meroni *et al.*, 2000). Mlx, dont l'expression est ubiquitaire, ne possède pas d'activité transcriptionnelle intrinsèque. Cependant, l'hétérocomplexe ChREBP-Mlx se lie sur le ChoRE du promoteur de la L-PK, pour former un hétérotétramère, permettant l'activation transcriptionnelle en réponse au glucose (Towle, 2005). De plus, l'utilisation d'un mutant de ChREBP constitutivement déphosphorylé (mutant Ser196-alanine et Thr666-alanine) augmente la formation du complexe ChREBP-Mlx, démontrant que l'état de phosphorylation de ChREBP en fonction de l'état nutritionnel semble déterminant pour son interaction avec Mlx.

L'ensemble de ces études a démontré que ChREBP était un important médiateur des effets géniques du glucose sur l'expression du gène de la L-PK dans le foie. Cependant, malgré ces données récentes de la littérature, la fonction de ChREBP dans un contexte physiologique et surtout son implication dans le contrôle de la lipogenèse restait à être déterminé. Ainsi au cours de ces cinq dernières années, les objectifs de nos recherches ont été d'étudier la régulation et la fonction du facteur de transcription ChREBP dans un contexte physiologique et physiopathologique. Nous avons en particulier déterminé : *i*) l'importance du métabolisme du glucose *via* la glucoquinase (GK) et le rôle spécifique de ChREBP dans le contrôle transcriptionnel de la voie de la lipogenèse et *ii*) le rôle de ChREBP dans la physiopathologie de l'obésité et du diabète du type 2.

IMPORTANCE DU MÉTABOLISME DU GLUCOSE ET DE ChREBP DANS LE CONTRÔLE DE LA VOIE DE LA LIPOGÈNE

De manière à dissocier les voies de signalisation de l'insuline et du glucose sur l'expression des gènes de la glycolyse et de la lipogenèse, nous avons développé et analysé une lignée de souris dont le gène de la GK, enzyme qui catalyse la première étape du métabolisme du glucose, la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate a été invalidé dans le foie par l'utilisation du système de recombinaison conditionnelle *Cre-loxP* (souris GK-KO) (Postic *et al.*, 1999). Il a ainsi été démontré que le rôle de l'insuline dans l'activation transcriptionnelle des gènes de la glycolyse et de la lipogenèse est d'induire la GK, qui permet la phosphorylation du glucose en G6P. De manière à déterminer si la perte de l'effet du glucose en absence de GK s'accompagnait également d'une diminution de l'expression de ChREBP, les concentrations des ARNs codant pour ce facteur de transcription ont été mesurées. L'expression de ChREBP est en effet diminuée d'environ 50 % dans le foie de sou-

ris GK-KO réalimentées 18 h sur un régime hyperglucémique, suggérant que le métabolisme du glucose *via* la GK est nécessaire à l'expression de ChREBP. De plus, l'activité de ChREBP étant principalement liée à sa localisation cellulaire, nous avons montré que ChREBP, en absence de métabolisme du glucose chez les souris GK-KO, conservait une localisation cytosolique et n'était pas adressé au noyau des hépatocytes en réponse à de fortes concentrations de glucose et d'insuline. Nos résultats ont donc permis de démontrer que le métabolisme du glucose *via* la GK était nécessaire à l'expression et à l'activation de ChREBP (Dentin *et al.*, 2004).

De manière à déterminer l'implication directe de ChREBP dans la médiation des effets du glucose, nous avons choisi d'inhiber son expression par la technique des ARNs interférents (ARNi) dans des cultures primaires d'hépatocytes de souris. Nous avons montré que l'inhibition ciblée de ChREBP s'accompagne d'une perte totale de l'effet du glucose sur l'expression des gènes de la L-PK, de l'ACC et de la FAS, démontrant, et ceci pour la première fois dans un contexte physiologique, que ChREBP est en effet le médiateur des effets du glucose pour l'induction des gènes de glycolyse et de la lipogenèse. De plus, en absence de ChREBP la synthèse de lipides stimulée par le glucose est abolie dans des cultures primaires d'hépatocytes (Dentin *et al.*, 2004). Nos résultats démontrent donc que l'expression de ChREBP est primordiale à la transmission du « signal glucose » dans le foie et que le glucose, *via* le facteur de transcription ChREBP, agit en synergie avec l'insuline, *via* SREBP-1c, pour contrôler les gènes des enzymes de la glycolyse et de la lipogenèse (Dentin *et al.*, 2005).

RÔLE DU FACTEUR DE TRANSCRIPTION ChREBP DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OBÉSITÉ ET DU DIABÈTE DE TYPE 2

Dans un contexte physiopathologique, il a été montré qu'une augmentation de l'activité de la lipogenèse pouvait être associée à l'apparition d'une stéatose hépatique, pathologie qui se caractérise par une accumulation excessive de triglycérides au niveau du foie (Dentin *et al.*, 2006). La stéatose hépatique, lésion retrouvée le plus souvent chez le sujet obèse, est fortement associée à l'existence d'une résistance à l'insuline. D'autre part, la prévalence des autres anomalies métaboliques associées à une résistance à l'insuline, comme un diabète de type 2, une hypertriglycéridémie, un HDL cholestérol bas ou une hypertension artérielle, est également élevée chez les patients ayant une stéatose hépatique. Cependant, le ou les mécanismes pouvant expliquer le lien entre résistance à l'insuline, obésité et stéatose hépatique ne sont pas clairement établis. Il est par ailleurs admis qu'un excès de stockage de lipides au niveau du foie est l'une des causes majeures dans le développement de l'insulinorésistance hépatique. Cette insulinorésistance est caractérisée par le maintien de l'expression des gènes de la néoglucogénèse au cours de la réalimentation. Au cours du jeûne, la production de glucose par le foie (néo-

glucogénèse) permet le maintien d'une glycémie constante nécessaire au bon fonctionnement d'organes strictement dépendant du glucose comme le cerveau et le rein, où les deux enzymes limitantes sont la phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) et la glucose 6-phosphatase (G6Pase). L'expression de la PEPCK et de la G6Pase dans le foie est augmentée au cours du jeûne et diminuée lors de la réalimentation. Au cours du diabète de type 2, des altérations du métabolisme glucidique sont observées, avec en particulier une augmentation de la production hépatique de glucose (non-inhibition de l'expression de la PEPCK et de la G6Pase liée à l'insulinorésistance du foie), contribuant à l'apparition de l'hyperglycémie excessive observée chez ces patients.

Nous avons émis l'hypothèse que l'inhibition de ChREBP dans le foie des souris *ob/ob* pourrait améliorer leur insulinorésistance caractéristique *via* une diminution de l'accumulation de lipides hépatiques. La suite de notre projet de recherche a été de déterminer si 1) l'expression de ChREBP était modifiée dans des modèles animaux de résistance à l'insuline et si 2) *in vivo* l'inhibition spécifique de ChREBP dans le foie permet d'améliorer la stéatose hépatique et la résistance à l'insuline de souris génétiquement obèses (*ob/ob*). En effet, ces souris, qui sont déficientes pour le gène codant la leptine, développent une stéatose hépatique sévère associée à une activation exacerbée de la voie de la lipogénèse.

Dans un premier temps, nous avons montré que l'expression de ChREBP était augmentée dans le foie stéatosé des souris *ob/ob*. De façon à étudier les conséquences métaboliques et physiologiques de l'absence de ChREBP dans un contexte de physiologie intégrée, nous avons développé une approche adénovirale pour exprimer les ARNi codant pour ChREBP (Ad-shChREBP) dans le foie (Dentin *et al.*, 2006). L'inhibition ciblée de ChREBP dans le foie de ces souris (diminution de 80 % des niveaux endogènes de la protéine ChREBP) est associée à une diminution de l'expression des gènes de la glycolyse (L-PK) et de la lipogénèse (FAS et ACC). En conséquence, la voie de la lipogénèse, mesurée après incorporation d'eau tritiée dans les acides gras, ainsi que les concentrations en triglycérides hépatiques et circulants sont significativement diminuées chez les souris *ob/ob* traitées par l'adénovirus Ad-shChREBP. La correction de la stéatose hépatique chez ces souris s'accompagne également d'une restauration de la signalisation insulinique dans le foie, mise en évidence *via* une augmentation de la phosphorylation de différents effecteurs de cette voie de signalisation, comme la protéine kinase B (Akt) ou le facteur de transcription Foxo1. L'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie caractéristiques des souris *ob/ob* sont également normalisées après traitement par l'adénovirus Ad-shChREBP. De plus, la sensibilité générale à l'insuline et la tolérance au glucose sont significa-

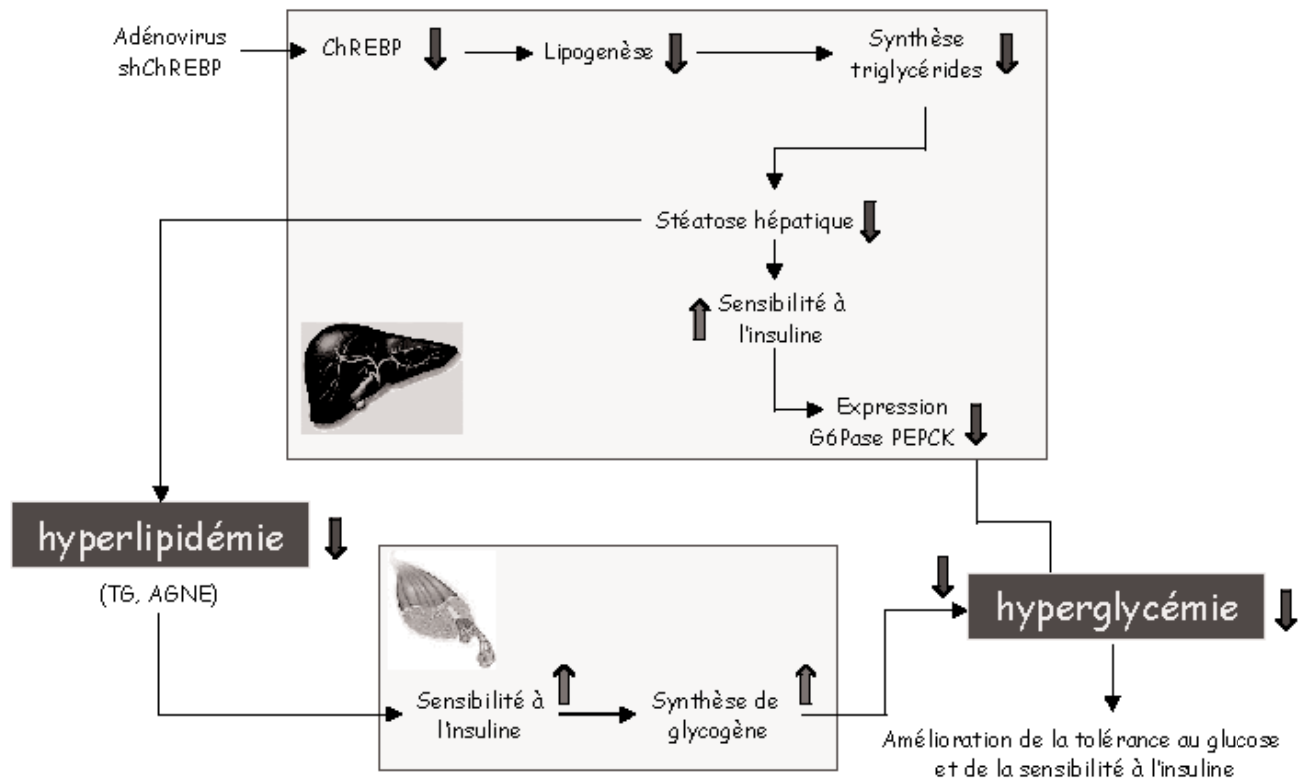


FIG. 3. – L'inhibition de ChREBP dans le foie corrige la stéatose hépatique, l'hyperglycémie et la résistance à l'insuline des souris *ob/ob*. Mécanismes par lesquels la surexpression de ChREBP corrige la stéatose hépatique et la sensibilité à l'insuline chez la souris *ob/ob* obèse et diabétique.

tivement améliorées chez ces souris. En effet, le fait d'avoir corrigé les concentrations circulantes d'acides gras libres chez les souris *ob/ob* traitées par l'adénovirus Ad-shChREBP corrige non seulement la sensibilité à l'insuline dans le foie mais aussi dans le muscle squelettique avec en particulier une augmentation de la synthèse de glycogène (Dentin *et al.*, 2006) (Fig. 3).

Nous avons montré que l'augmentation de l'expression ChREBP dans le foie des souris *ob/ob* participait de manière significative au développement de la stéatose hépatique et à l'apparition de la résistance à l'insuline. L'ensemble de nos résultats démontre donc le rôle central de ChREBP dans la physiopathologie de l'obésité et de la résistance à l'insuline et suggère que ChREBP pourrait représenter, dans le futur, une cible thérapeutique potentielle.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Au cours de ces cinq dernières années, nos travaux ont permis de caractériser la fonction d'un nouveau facteur de transcription impliqué dans la transmission des effets positifs du glucose sur l'expression des gènes de la glycolyse et de la lipogenèse. Dans le foie, ChREBP est activé en réponse à une augmentation des concentrations extracellulaires en glucose. ChREBP est au carrefour de nombreuses voies métaboliques permettant une régulation très fine de l'homéostasie glucidique et lipidique en fonction des apports nutritionnels. Dans un contexte physiopathologique, nous avons montré que l'augmentation de l'expression de ChREBP dans le foie des souris *ob/ob* participait de manière significative au développement de leur stéatose hépatique et pourrait représenter un des liens entre la résistance à l'insuline et le développement de la stéatose hépatique. Ainsi, l'activation constitutive de ce facteur de transcription au cours de dysrégulations du métabolisme du glucose pourrait contribuer au développement de la stéatose hépatique et de l'insulinorésistance caractéristique du diabète de type 2 ou de l'obésité. Ainsi, si ChREBP s'avère être une cible thérapeutique potentielle, une meilleure compréhension de ses mécanismes d'activation et de régulation dans le foie (transcriptionnelle et/ou post-traductionnelle) devrait permettre à plus ou moins long terme de développer des stratégies visant à lutter contre le développement de la stéatose hépatique et à améliorer le métabolisme lipidique. Les études en cours au laboratoire et les outils développés permettront, nous l'espérons, de définir la régulation précise ainsi que le mode d'action de ChREBP dans le foie.

Remerciements. – Nous souhaitons vivement remercier nos supports financiers, l'ANR-COD-2005, le PNRD-Inserm 2005 ainsi que l'Alfediam.

BIBLIOGRAPHIE

- Dentin R., Pegorier J. P., Benhamed F., Foufelle F., Ferre P., Fauveau V., Magnuson M. A., Girard J. & Postic C., Hepatic glucokinase is required for the synergistic action of ChREBP and SREBP-1c on glycolytic and lipogenic gene expression. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 20314-20326.
- Dentin R., Girard J. & Postic C., Carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP) and sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c): two key regulators of glucose metabolism and lipid synthesis in liver. *Biochimie*, 2005, 87, 81-86.
- Dentin R., Benhamed F., Hainault I., Fauveau V., Foufelle F., Dyck J. R., Girard J. & Postic C., Liver-specific inhibition of ChREBP improves hepatic steatosis and insulin resistance in *ob/ob* mice. *Diabetes*, 2006, 55, 2159-2170.
- Doiron B., Cuif M. H., Chen R. & Kahn A., Transcriptional glucose signaling through the glucose response element is mediated by the pentose phosphate pathway. *J. Biol. Chem.*, 1996, 271, 5321-5324.
- Foufelle F. & Ferré P., 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.*, 2002, 366, 377-391.
- Girard J., Ferré P. & Foufelle F., Mechanisms by which carbohydrates regulate expression of genes for glycolytic and lipogenic enzymes. *Annu. Rev. Nutr.*, 1997, 17, 325-352.
- Kabashima T., Kawaguchi T., Wadzinski B. E. & Uyeda K., Xylulose 5-phosphate mediates glucose-induced lipogenesis by xylulose 5-phosphate-activated protein phosphatase in rat liver. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, 100, 5107-5112.
- Kawaguchi T., Takenoshita M., Kabashima T. & Uyeda K., Glucose and cAMP regulate the L-type pyruvate kinase gene by phosphorylation/dephosphorylation of the carbohydrate response element binding protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, 98, 13710-13715.
- Meroni G., Cairo S., Merla G., Messali S., Brent R., Ballabio A. & Reymond A., Mlx, a new Max-like bHLHZip family member: the center stage of a novel transcription factors regulatory pathway? *Oncogene*, 2000, 19, 3266-3277.
- Postic C., Shiota M., Niswender K. D., Jetton T. L., Chen Y., Moates J. M., Shelton K. D., Lindner J., Cherrington A. D. & Magnuson M. A., Dual roles for glucokinase in glucose homeostasis as determined by liver and pancreatic β -cell specific gene knock-outs using cre recombinase. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 305-315.
- Stoekman A. K., Ma L. & Towle H. C., Mlx is the functional heteromeric partner of the carbohydrate response element-binding protein in glucose regulation of lipogenic enzyme genes. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 15662-15669.
- Towle H. C., Glucose as a regulator of eukaryotic gene transcription. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2005, 16, 489-494.
- Uyeda K. & Repa J. J., Carbohydrate response element binding protein, ChREBP, a transcription factor coupling hepatic glucose utilization and lipid synthesis. *Cell Metab.*, 2006, 4, 107-110.
- Vaulont S., Vasseur-Cognet M. & Kahn A., Glucose regulation of gene transcription. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 31555-31558.
- Yamashita H., Takenoshita M., Sakurai M., Bruick R. K., Henzel W. J., Shillinglaw W., Arnot D. & Uyeda K., A glucose-responsive transcription factor that regulates carbohydrate metabolism in the liver. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, 98, 9116-9121.