

L'AMPK : une enzyme au cœur de l'homéostasie énergétique

par Marie Daval, Pascal Ferré & Fabienne Foufelle

INSERM U671, Université Pierre et Marie Curie, Centre Biomédical des Cordeliers, 15, rue de l'École de Médecine, 75270 Paris Cedex 06. E-mail : fofoufelle@bhdc.jussieu.fr

Reçu le 4 avril 2006

RÉSUMÉ

Le maintien de la balance énergétique est un processus fondamental pour l'organisme. Un déséquilibre entre les apports et la dépense énergétique peut avoir de graves conséquences, comme en témoigne aujourd'hui l'augmentation de la prévalence de l'obésité. L'AMP-activated protein kinase (AMPK) constitue un détecteur de l'état énergétique de la cellule et joue un rôle clé dans la régulation du métabolisme énergétique. En réponse à une déplétion énergétique cellulaire, l'AMPK active les voies métaboliques qui produisent de l'énergie (oxydation des acides gras) et inhibe celles qui en consomment (lipogenèse, néoglu-

cogenèse). Des études récentes ont permis de montrer que l'AMPK était également un régulateur majeur de l'homéostasie énergétique à l'échelle de l'organisme, en intégrant au niveau hypothalamique des signaux hormonaux et nutritionnels et coordonnant la prise alimentaire et la dépense énergétique. L'AMPK médie en outre une partie des effets métaboliques de médicaments anti-diabétiques. L'ensemble de ces observations font de cette enzyme une cible thérapeutique intéressante dans le cadre du traitement des maladies métaboliques telles que l'obésité et le diabète de type II.

SUMMARY AMPK, an active player in the control of metabolism

Impairment in the regulation of energy homeostasis and imbalance between energy intake and energy expenditure lead to many metabolic disorders and diseases such as obesity and type 2 diabetes. AMP-activated protein kinase (AMPK) is considered as a "fuel-gauge" in the cell and plays a key role in the regulation of energy metabolism. Activated by an increase in the AMP/ATP ratio, AMPK switches on catabolic pathways such as fatty acid oxidation and switches off anabolic pathways such as lipogenesis or gluconeogenesis. Insulin-sensitizing adipokines (leptin

and adiponectin) and anti-diabetic drugs (thiazolidinediones and biguanides) are acting in part through the activation of AMPK. More recent findings indicate that AMPK plays also a major role in the control of whole body energy homeostasis by integrating, at the hypothalamus level, nutrient and hormonal signals that regulate food intake and energy expenditure. AMPK provides therefore a potential target for the treatment of metabolic diseases such as obesity and type II diabetes.

INTRODUCTION

L'augmentation épidémique de la prévalence de l'obésité et des pathologies associées (diabète de type II, maladies cardio-vasculaires, hypertension, ...) fait des maladies métaboliques un enjeu majeur de santé publique. L'obésité peut être considérée comme un désordre métabolique lié à la mauvaise régulation de deux fonctions physiologiques majeures : la prise alimentaire et le métabolisme énergétique. A l'heure actuelle, dans la majorité des pays industrialisés, la nourriture est abondante et riche en nutriments énergétiques comme les graisses animales. Ces modifications alimentaires se sont accompagnées d'une sédentarisation de l'Homme, et ce déséquilibre apport/dépense

énergétique responsable de la prise de poids et de divers troubles métaboliques explique aujourd'hui l'augmentation constante du nombre d'individus obèses. La compréhension des mécanismes impliqués dans la régulation de l'homéostasie énergétique au niveau cellulaire, et au niveau de l'organisme dans son ensemble, est indispensable au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour le traitement de l'obésité et des maladies métaboliques en général. Une protéine est apparue depuis quelques années comme un acteur clé de l'homéostasie énergétique, la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK). L'AMPK est activée par différents stress induisant une déplétion de la cellule en énergie et une augmentation du rapport AMP/ATP. C'est le cas par exemple

de l'hypoxie, des poisons métaboliques (inhibiteurs de la chaîne respiratoire, de l'ATP synthase mitochondriale, etc.), de l'ischémie, de l'exercice physique ou encore d'un déficit en glucose (Carling, 2004). Une fois activée, l'AMPK modifie l'activité et l'expression de différentes protéines cibles afin de rétablir l'homéostasie énergétique cellulaire en activant les voies métaboliques productrices d'énergie et en inhibant les voies consommatrices. En plus de son rôle au niveau cellulaire, des études récentes ont mis en évidence un rôle de l'AMPK dans le maintien de l'homéostasie énergétique à l'échelle de l'organisme. En effet, en réponse à des signaux hormonaux et nutritionnels, centraux et périphériques, l'AMPK intervient également dans la régulation de la prise alimentaire.

STRUCTURE ET RÉGULATION DE L'AMPK

L'AMPK est une sérine/thréonine kinase que l'on retrouve exprimée dans un grand nombre de tissus. C'est une protéine hétérotrimérique constituée d'une sous-unité catalytique (α) et de deux sous-unités régulatrices (β et γ) (Kahn, 2005). Différentes isoformes ont été mises en évidence pour chacune de ces sous-unités, pouvant conduire à 12 possibilités combinatoires. L'association différentielle de ces isoformes confère aux complexes AMPK une certaine spécificité tissulaire (e.g. les complexes composés de l'isoforme $\gamma 3$ sont exprimés spécifiquement dans le muscle squelettique) et pourrait au sein d'un même tissu se traduire par des fonctionnalités différentes (Cheung *et al.*, 2000).

L'état d'activation de l'AMPK dépend de la concentration intracellulaire en AMP. Cette dernière est étroitement liée à la concentration d'ATP et les deux varient en fonction de l'état métabolique. Dans la cellule, une déplétion en ATP s'accompagne d'une augmentation plus marquée de la concentration en AMP. Ceci est dû à la présence de l'adénylate kinase qui catalyse la réaction $2 \text{ ADP} \leftrightarrow \text{ATP} + \text{AMP}$. L'équilibre de la réaction est tel qu'une diminution de 10 % de la concentration d'ATP se traduit par une augmentation d'environ 100 % de la concentration d'AMP. L'AMP constitue ainsi un très bon indicateur des variations énergétiques de la cellule. L'AMP active l'AMPK de manière allostérique mais favorise également la phosphorylation par une AMPK kinase (AMPKK) de la thréonine 172 située dans la boucle d'activation de la sous-unité catalytique α de l'AMPK. Cette phosphorylation, indispensable à l'activation de l'AMPK, est catalysée par une protéine kinase récemment identifiée comme étant LKB1, un suppresseur de tumeur (Hawley *et al.*, 2003; Woods *et al.*, 2003). La mutation de LKB1 chez l'Homme est responsable du syndrome de Peutz-Jagers, une forme héréditaire rare de cancer du tractus gastro-intestinal. L'AMP inhibe également la déphosphorylation de l'AMPK par des protéines phosphatases. L'activation de l'AMPK par l'AMP, et ce par trois mécanismes différents, fait de cette enzyme un détecteur extrêmement sensible de l'état énergétique de la cellule.

La phosphorylation et l'activation de l'AMPK a également été observée dans des conditions n'induisant pas

de modifications du rapport AMP/ATP comme, par exemple, lors de chocs osmotiques. Cette activation implique une autre AMPKK, la Ca^{2+} /calmoduline kinase kinase (CaMKK) qui phosphoryle également la sous-unité catalytique α sur la thréonine 172 (Hawley *et al.*, 2005; Hurley *et al.*, 2005; Woods *et al.*, 2005).

AMPK ET RÉGULATION DU MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE

L'activation de l'AMPK conduit à la phosphorylation ou à une modulation de l'expression d'un nombre important de protéines cibles impliquées dans la régulation du métabolisme glucido-lipidique (Hardie, 2003). L'AMPK joue un rôle clé dans la régulation du métabolisme lipidique à la fois en terme de synthèse et d'utilisation des acides gras. L'activation de l'AMPK inhibe la lipogenèse et la synthèse de cholestérol, en phosphorylant et inhibant respectivement l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) (Carlson & Kim, 1973) et la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA réductase (Clarke & Hardie, 1990). A plus long terme, l'AMPK inhibe la lipogenèse dans le foie en diminuant l'expression de gènes glycolytiques et lipogéniques tels que la L-pyruvate kinase et la synthase des acides gras. Cet effet inhibiteur à long terme s'effectue *via* l'inhibition de l'expression et de l'activité de deux facteurs de transcription lipogéniques : ChREBP (*Carbohydrate Regulatory Element Binding Protein*) (Kawaguchi *et al.*, 2002) et SREBP (*Sterol Regulatory Element Binding Protein*) (Zhou *et al.*, 2001).

Un des effets majeurs de l'AMPK dans la régulation du métabolisme lipidique et qui pourrait jouer un rôle central dans le traitement de l'obésité et de l'insulino-résistance est la stimulation de l'oxydation des acides gras. En effet, l'accumulation d'acides gras dans des cellules non adipeuses conduit à la production de dérivés métaboliques comme les acyl-CoA, le diacylglycérol ou les céramides qui interfèrent avec la transmission du signal insulinique et induisent une insulino-résistance (Shulman, 2000). L'inhibition de l'ACC par l'AMPK entraîne une diminution des concentrations intracellulaires en malonyl-CoA, un intermédiaire de la voie lipogénique mais également un puissant inhibiteur de la Carnitine Palmitoyl Transférase I (CPT1). La CPT1 est l'enzyme régulant l'entrée des acyl-CoA à chaîne longue dans la mitochondrie, étape limitante de la β -oxydation. En inhibant l'ACC, l'AMPK favorise donc l'entrée des acides gras dans la mitochondrie et leur oxydation. Dans les tissus lipogéniques comme le foie, il existe donc une relation inverse entre la synthèse et l'oxydation des acides gras. Les tissus non lipogéniques expriment une seconde isoforme de l'ACC (ACC2 ou ACC β) codée par un gène différent de l'isoforme exprimée dans les tissus lipogéniques (ACC1 ou ACC α). L'ACC2 dans des tissus comme le muscle agirait comme un régulateur de l'oxydation des acides gras *via* la synthèse de malonyl-CoA (Saha *et al.*, 1999). Différentes études ont montré que l'AMPK était capable de phosphoryler et inhiber les deux isoformes de l'ACC (Hardie *et al.*, 2003). L'inhi-

bition de l'ACC par l'AMPK pourrait donc être un moyen efficace d'améliorer l'insulino-sensibilité des patients obèses et de diminuer l'accumulation ectopique de graisses. Il a de plus été montré que les complexes AMPK contenant l'isoforme γ_3 (spécifiquement exprimée dans le muscle squelettique) permettaient une oxydation préférentielle des acides gras. Une mutation spécifique de cette sous-unité en augmentant l'activité basale de l'AMPK protège le muscle de l'accumulation de triglycérides et de l'insulino-résistance (Hardie *et al.*, 2003). Cela fait de cette isoforme γ_3 une cible intéressante pour prévenir l'apparition de l'insulino-résistance musculaire.

L'AMPK pourrait prévenir également l'accumulation d'acides gras dans les cellules non adipeuses en diminuant les concentrations plasmatiques d'acides gras libres. En effet, il a été montré que, dans le tissu adipeux blanc, l'activation de l'AMPK inhibait la lipolyse induite par les catécholamines exerçant ainsi une rétro-action négative permettant de limiter la libération des acides gras (Daval *et al.*, 2005 ; Sullivan *et al.*, 1994). L'AMPK agit en phosphorylant et inhibant la translocation de la lipase hormono-sensible vers la gouttelette lipidique (Daval *et al.*, 2005).

L'AMPK joue également un rôle important dans la régulation du métabolisme glucidique. L'AMPK stimule le transport de glucose dans le muscle, en induisant la translocation du transporteur GLUT4 à la membrane plasmique. Le mécanisme par lequel l'AMPK induit cette translocation est indépendant de l'action de l'insuline et pourrait impliquer la *nitric oxide synthase* (Fryer *et al.*, 2002a ; Fryer *et al.*, 2000). De la même manière que l'exercice physique, l'AMPK induit l'expression de protéines telles que GLUT4, l'hexokinase II et des enzymes mitochondriales, nécessaires à l'utilisation des substrats et la production d'énergie (Winder *et al.*, 2000). L'activation de l'AMPK dans le muscle pourrait donc avoir des effets bénéfiques chez les patients obèses, au même titre que l'exercice physique. Parallèlement à la translocation de GLUT4, l'AMPK inhibe la glycogène synthase (Carling *et al.*, 2004) diminuant ainsi la synthèse de glycogène et permettant à la cellule d'orienter le glucose vers la production d'énergie.

Dans le cœur, l'AMPK stimule le transport de glucose, mais également la glycolyse en phosphorylant et activant la 6-phosphofructokinase-2 (Russell *et al.*, 1999 ; Marsin *et al.*, 2000). Enfin dans le foie, l'AMPK inhibe l'expression de la phosphoénolpyruvate carboxykinase et de la glucose-6-phosphatase, deux enzymes clés de la néoglucogénèse (Lochhead *et al.*, 2000). L'augmentation de la production hépatique de glucose étant une des conséquences majeures de l'insulino-résistance, l'activation de l'AMPK dans le foie pourrait donc également avoir des effets bénéfiques chez les patients insulino-résistants.

L'AMPK, MÉDIATEUR DES EFFETS MÉTABOLIQUES DES ADIPOKINES

Le tissu adipeux joue un rôle important dans la régulation du métabolisme énergétique en sécrétant diffé-

rentes hormones et cytokines impliquées dans l'homéostasie glucido-lipidique, la prise alimentaire, les fonctions immunitaires, etc. Ces molécules sécrétées par le tissu adipeux sont appelées adipokines et plusieurs études ont montré que certains de leurs effets métaboliques étaient relayés par l'AMPK.

La leptine est une hormone sécrétée par le tissu adipeux et dont les concentrations circulantes varient proportionnellement à la masse adipeuse. Elle joue un rôle central dans la régulation du métabolisme énergétique, en diminuant la prise alimentaire et en augmentant chez les rongeurs la dépense énergétique. Dans les tissus périphériques, la leptine stimule le transport de glucose (Haque *et al.*, 1999) et l'oxydation des acides gras (Minokoshi *et al.*, 2002). Elle prévient ainsi l'accumulation de lipides dans les tissus non adipeux (muscle, foie et cellule β pancréatique), accumulation qui peut conduire au phénomène de lipotoxicité et à une insulino-résistance. Les effets de la leptine sont connus pour être transmis par la voie de signalisation JAK-STAT (*Janus Activating Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription*). Cependant certains effets métaboliques de la leptine s'exercent à court terme et ne peuvent s'expliquer par une modification d'expression génique. Les mécanismes par lesquels la leptine exerce ces effets métaboliques étaient jusqu'alors peu connus, mais il a été montré que, dans le muscle squelettique, la leptine stimulait l'activation de la sous-unité α_2 catalytique de l'AMPK (Minokoshi *et al.*, 2002). Cette activation résulte d'une action directe de la leptine sur la cellule musculaire mais également d'un effet indirect impliquant l'axe hypothalamus-système nerveux sympathique. La leptine, en activant l'AMPK, inhibe l'activité de l'ACC et favorise l'oxydation des acides gras. Lorsque l'on prévient l'activation de l'AMPK, en exprimant une forme dominante négative de l'enzyme, on abolit la phosphorylation et l'inhibition de l'ACC par la leptine.

L'adiponectine est une protéine insulino-sensibilisatrice synthétisée par l'adipocyte et circulant sous forme de complexes polymériques. Les concentrations plasmatiques d'adiponectine sont diminuées chez les patients obèses et diabétiques de type II (Tsao *et al.*, 2002). En plus de ses effets anti-athérogènes et anti-inflammatoires, l'adiponectine permet une potentialisation des effets de l'insuline, en stimulant l'oxydation des acides gras, le transport de glucose dans le muscle et en inhibant la néoglucogénèse hépatique (Berg *et al.*, 2002). L'adiponectine induit la phosphorylation et l'activation de l'AMPK, et cette activation est nécessaire à l'inhibition de la production hépatique de glucose, à la stimulation de l'oxydation des acides gras et du transport de glucose dans le muscle (Yamauchi *et al.*, 2002).

La résistine est une cytokine synthétisée et sécrétée par le tissu adipeux des rongeurs. Une étude a rapporté des concentrations circulantes élevées de résistine au cours d'une obésité génétique ou induite par l'alimentation (Steppan *et al.*, 2001). Une hyper-résistinémie conduit à une diminution de la phosphorylation de l'AMPK et à une augmentation de la production hépatique de glucose

(Banerjee *et al.*, 2004). Ces études réalisées chez le rongeur sont cependant difficilement extrapolables à l'Homme, puisque la résistine est très peu exprimée dans le tissu adipeux humain. Elle est en revanche exprimée dans les macrophages (Patel *et al.*, 2003) qui jouent également un rôle important dans l'insulino-résistance de l'obésité.

L'AMPK, MÉDIATEUR DES EFFETS MÉTABOLIQUES DES MÉDICAMENTS ANTI-DIABÉTIQUES

Un des intérêts suscités par l'AMPK en tant que cible dans le traitement du diabète et de l'obésité est venu du fait que deux classes d'anti-diabétiques, les thiazolidinediones (TZDs) et les biguanides exercent certains de leurs effets métaboliques en activant l'AMPK.

L'administration de TZDs chez le rat insulino-résistant diminue l'accumulation de lipides dans la cellule β pancréatique et le cœur, et prévient le développement du diabète et des cardiomyopathies chez ces animaux. Chez l'Homme, les TZDs améliorent l'insulino-sensibilité (Olefsky, 2000) et diminuent l'accumulation lipidique dans le foie (Mayerson *et al.*, 2002). Les effets bénéfiques des TZDs ont largement été attribués à leur action sur le facteur de transcription PPAR γ , permettant d'induire la différenciation adipocytaire et donc de stimuler la capacité du tissu adipeux à stocker les acides gras et à sécréter de l'adiponectine. Cependant, des effets à court terme des TZDs, indépendants de la voie PPAR γ et de modifications d'expression génique, ont été rapportés notamment dans le muscle squelettique de patients obèses et diabétiques. Un traitement aigu par les TZDs de cellules musculaires de patients diabétiques stimule le transport de glucose par un mécanisme indépendant de la voie de signalisation insulinique (Park *et al.*, 1998). L'AMPK étant une cible des TZDs dans la cellule musculaire (Fryer *et al.*, 2002b), le foie et le tissu adipeux de rat (Saha *et al.*, 2004) et dans le tissu adipeux humain (Bourron, Ferré, Fougelle, Gautier résultats non publiés), elle pourrait contribuer aux effets insulino-sensibilisateurs des TZDs.

La metformine appartient à la famille des biguanides, également utilisée dans le traitement du diabète de type 2. Par ses effets hypoglycémiant et hypolipémiant, elle permet chez les patients diabétiques de rétablir l'homéostasie glucido-lipidique et d'améliorer leur sensibilité à l'insuline. Dans le foie et le muscle de rat, la metformine exerce certains de ses effets en activant l'AMPK, ce qui conduit à l'inhibition de la néoglucogenèse, à la stimulation de l'oxydation des acides gras dans le foie et à l'augmentation du transport de glucose dans le muscle (Zhou *et al.*, 2001). Une activation de l'AMPK a été observée dans le muscle de patients diabétiques traités à la metformine (Musi *et al.*, 2002) et une étude réalisée dans une lignée cellulaire hépatocytaire humaine rendue insulino-résistante a montré que la metformine en activant l'AMPK diminuait les concentrations intracellulaires en acides gras (Zang *et al.*, 2004).

Bien que l'activation de l'AMPK par les TZDs et les biguanides ne soit pas le seul mécanisme impliqué, il semble qu'elle joue un rôle important dans la médiation de leurs effets sur la sensibilisation des tissus à l'insuline. Le mécanisme par lequel ces deux classes d'anti-diabétiques activent l'AMPK n'est pas clairement établi, mais pourrait impliquer une inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire induisant une augmentation du rapport AMP/ATP (Kahn *et al.*, 2005).

AMPK HYPOTHALAMIQUE ET RÉGULATION DE LA PRISE ALIMENTAIRE

L'hypothalamus est la principale région du système nerveux central impliquée dans la régulation de l'homéostasie énergétique et de la prise alimentaire. L'intégration des signaux neuroendocrines et métaboliques par les neurones hypothalamiques permet à l'organisme de s'adapter aux changements d'apport et de dépense énergétique. Une balance énergétique négative (au cours du jeûne) induit au niveau de l'hypothalamus la mise en place de signaux conduisant à une stimulation de la prise alimentaire : augmentation de la sécrétion de neuropeptides orexigènes tels que le neuropeptide Y (NPY) et l'*Agouti-related peptide* (AGRP) et diminution de la sécrétion de neuropeptides anorexigènes. Parallèlement à ces modifications, on observe au cours du jeûne une diminution des concentrations hypothalamiques en malonyl-CoA. En période post-prandiale, la balance neuropeptidique est inversée et les concentrations en malonyl-CoA sont augmentées. L'implication du malonyl-CoA dans la régulation de la prise alimentaire a été mise en évidence chez la Souris par une étude montrant que l'injection d'un inhibiteur de la synthèse des acides gras induisait une accumulation de malonyl-CoA et inhibait la prise alimentaire (Loftus *et al.*, 2000). Dans les tissus périphériques, l'AMPK est un régulateur important de la synthèse de malonyl-CoA. Une telle régulation au niveau hypothalamique suggérait un rôle potentiel de l'AMPK dans le contrôle de la prise alimentaire. Différentes études ont montré simultanément que l'activation de l'AMPK dans l'hypothalamus augmentait la prise alimentaire et le poids corporel chez le rongeur et qu'à l'inverse, son inhibition diminuait la prise alimentaire et le poids des animaux (Andersson *et al.*, 2004 ; Kim & Lee, 2005 ; Minokoshi *et al.*, 2004). L'activation de l'AMPK induit une augmentation de l'expression du NPY et de l'AGRP et, à l'inverse, l'inhibition de l'AMPK hypothalamique diminue l'expression de ces deux peptides orexigènes, conduisant à une inhibition de la prise alimentaire. Différents signaux connus pour moduler la prise alimentaire induisent des variations d'activité de l'AMPK. Le jeûne active l'AMPK dans l'hypothalamus alors que la réalimentation ainsi qu'une hyperglycémie ou une hyperinsulinémie inhibent son activité. Certains signaux orexigènes (*e.g.* la ghréline, l'AGRP et les endocannabinoïdes) activent l'AMPK et des signaux anorexigènes, tels que la leptine ou les ago-

nistes des récepteurs de type 4 à la mélanocortine (MC4R), inhibent l'activité AMPK hypothalamique. L'inhibition de l'AMPK par la leptine est nécessaire à ses effets anorexigènes. Chez les animaux ayant un défaut de signalisation leptinique (souris *ob/ob*), ni la leptine ni la réalimentation n'inhibent l'activité AMPK hypothalamique (Minokoshi *et al.*, 2004). De manière intéressante, on observe une régulation différentielle de l'activité AMPK hypothalamique et périphérique en réponse à certains signaux physiologiques. C'est le cas de la leptine qui stimule l'activité AMPK dans le muscle squelettique et qui, à l'inverse, l'inhibe dans l'hypothalamus. Il existe donc vraisemblablement différents mécanismes de régulation, qui à l'heure actuelle n'ont pas encore été identifiés.

CONCLUSION

En intégrant les signaux hormonaux et nutritionnels, l'AMPK coordonne l'apport, l'utilisation et le stockage de l'énergie, et joue donc un rôle majeur dans le maintien de la balance énergétique de l'organisme (Fig. 1). Plusieurs études réalisées chez des modèles d'animaux obèses insulino-résistants ont clairement montré qu'une activation de l'AMPK améliorerait de façon majeure les paramètres glucido-lipidiques et la sensibilité à l'insuline (Kahn *et al.*, 2005). Ainsi, depuis sa découverte, l'AMPK suscite un grand intérêt pour le traitement des maladies métaboliques. Compte tenu de l'expression différentielle des isoformes des sous-unités AMPK selon les tissus, des activateurs ou inhibiteurs de l'AMPK spécifiques de cer-

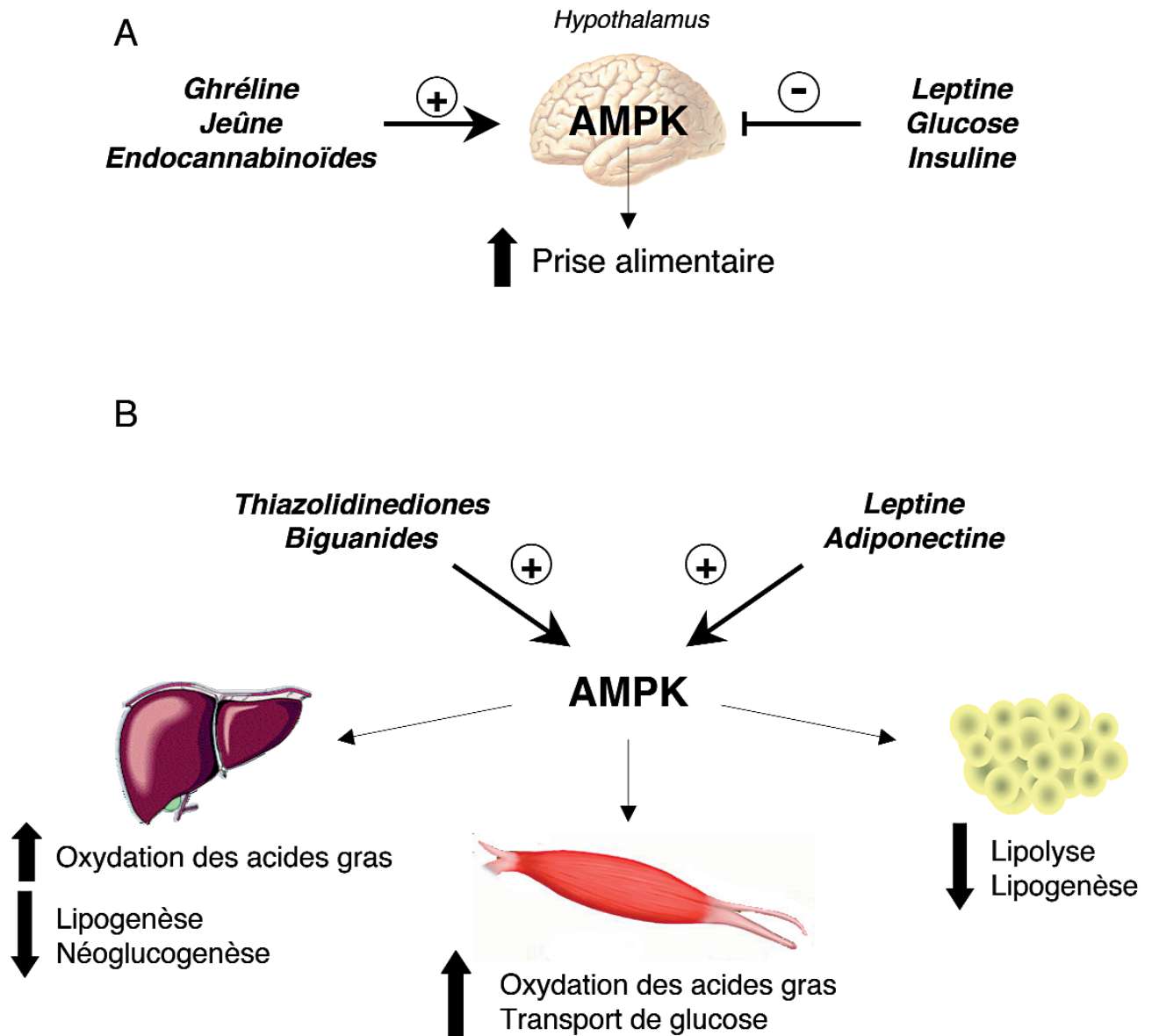


FIG. 1. – Rôles centraux (A) et périphériques (B) de l'AMPK.

tains tissus pourraient être développés. Cela permettrait de cibler des voies métaboliques bien précises telles que l'oxydation des acides gras, le transport de glucose, la néoglucogenèse ou encore la prise alimentaire, et de corriger les désordres métaboliques associés à l'obésité et au diabète de type 2. Le traitement de l'obésité par l'AMPK impliquerait une inhibition de son activité hypothalamique, de manière à diminuer la prise alimentaire et son activation dans les tissus périphériques, pour permettre l'oxydation des acides gras et améliorer la sensibilité à l'insuline. Un tel scénario peut être envisageable, puisque la leptine, modulateur physiologique de l'AMPK, induit son activité dans les tissus périphériques et l'inhibe dans l'hypothalamus. Cette régulation différentielle peut s'expliquer par l'existence de 2 AMPKK : LKB1 et CaMKK répondant à des signaux distincts. LKB1 serait impliquée dans l'activation de l'AMPK en réponse à une augmentation du rapport AMP/ATP (e.g. activation de l'AMPK par la leptine dans le muscle) (Minokoshi *et al.*, 2002). La CaMKK serait responsable de l'activation de l'AMPK en réponse à des modifications de flux calcique (Hawley *et al.*, 2005 ; Hurley *et al.*, 2005 ; Woods *et al.*, 2005). La CaMKK est majoritairement exprimée dans le cerveau (Hsu *et al.*, 1998) et il a été montré qu'elle induisait l'activité AMPK neuronale en réponse à une dépolarisation des cellules provoquant un influx de Ca^{2+} (Hawley *et al.*, 2005). La CaMKK pourrait ainsi se révéler, dans les années à venir, comme une cible intéressante pour moduler l'activité AMPK dans l'hypothalamus.

BIBLIOGRAPHIE

- Andersson U., Filipsson K., Abbott C. R., Woods A., Smith K., Bloom S. R., Carling D. & Small C. J., AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 12005-12008.
- Banerjee R. R., Rangwala S. M., Shapiro J. S., Rich A. S., Rhoades B., Qi Y., Wang J., Rajala M. W., Poci A., Scherer P. E. *et al.*, Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science*, 2004, 303, 1195-1198.
- Berg A. H., Combs T. P. & Scherer P. E., ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2002, 13, 84-89.
- Carling D., The AMP-activated protein kinase cascade – a unifying system for energy control. *Trends Biochem. Sci.*, 2004, 29, 18-24.
- Carlson C. A. & Kim K. H., Regulation of hepatic acetyl coenzyme A carboxylase by phosphorylation and dephosphorylation. *J. Biol. Chem.*, 1973, 248, 378-380.
- Cheung P. C., Salt I. P., Davies S. P., Hardie D. G. & Carling D., Characterization of AMP-activated protein kinase γ -subunit isoforms and their role in AMP binding. *Biochem. J.*, 2000, 346, 659-669.
- Clarke P. R. & Hardie D. G., Regulation of HMG-CoA reductase: identification of the site phosphorylated by the AMP-activated protein kinase *in vitro* and in intact rat liver. *EMBO J.*, 1990, 9, 2439-2446.
- Daval M., Diot-Dupuy F., Bazin R., Hainault I., Viollet B., Vaulont S., Hajdich E., Ferre P. & Foulfelle F., Anti-lipolytic action of AMP-activated protein kinase in rodent adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, 25250-25257.
- Fryer L. G., Foulfelle F., Barnes K., Baldwin S. A., Woods A. & Carling D., Characterization of the role of the AMP-activated protein kinase in the stimulation of glucose transport in skeletal muscle cells. *Biochem. J.*, 2002a, 363, 167-174.
- Fryer L. G., Hajdich E., Rencurel F., Salt I. P., Hundal H. S., Hardie D. G. & Carling D., Activation of glucose transport by AMP-activated protein kinase *via* stimulation of nitric oxide synthase. *Diabetes*, 2000, 49, 1978-1985.
- Fryer L. G., Parbu-Patel A. & Carling D., The anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways. *J. Biol. Chem.*, 2002b, 277, 25226-25232.
- Haque M. S., Minokoshi Y., Hamai M., Iwai M., Horiuchi M. & Shimazu T., Role of the sympathetic nervous system and insulin in enhancing glucose uptake in peripheral tissues after intrahypothalamic injection of leptin in rats. *Diabetes*, 1999, 48, 1706-1712.
- Hardie D. G., The AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. *Endocrinology*, 2003, 144, 5179-5183.
- Hawley S. A., Boudeau J., Reid J. L., Mustard K. J., Udd L., Makela T. P., Alessi D. R. & Hardie D. G., Complexes between the LKB1 tumor suppressor, STRADA β and MO25 α/β are upstream kinases in the AMP-activated protein kinase cascade. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 28181-28188.
- Hawley S. A., Pan D. A., Mustard K. J., Ross L., Bain J., Edelman A. M., Frenguelli B. G. & Hardie D. G., Calmodulin-dependent protein kinase kinase- β is an alternative upstream kinase for AMP-activated protein kinase. *Cell. Metab.*, 2005, 2, 9-19.
- Hsu L. S., Tsou A. P., Chi C. W., Lee C. H. & Chen J. Y., Cloning, expression and chromosomal localization of human Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase kinase. *J. Biomed. Sci.*, 1998, 5, 141-149.
- Hurley B. F., Anderson K. A., Franzoni J. M., Kemp B. E., Means A. R. & Witters L. A., The Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase kinases are AMP-activated protein kinase kinases. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, 29060-29066.
- Kahn B. B., Alquier T., Carling D. & Hardie D. G., AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell. Metab.*, 2005, 1, 15-25.
- Kawaguchi T., Osatomi K., Yamashita H., Kabashima T. & Uyeda K., 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.*, 2002, 277, 3829-3835.
- Kim M. S. & Lee K. U., Role of hypothalamic 5'-AMP-activated protein kinase in the regulation of food intake and energy homeostasis. *J. Mol. Med.*, 2005, 83, 514-520.
- Lochhead P. A., Salt I. P., Walker K. S., Hardie D. G. & Sutherland C., 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside mimics the effects of insulin on the expression of the 2 key gluconeogenic genes PEPCK and glucose-6-phosphatase. *Diabetes*, 2000, 49, 896-903.
- Loftus T. M., Jaworsky D. E., Frehywot G. L., Townsend C. A., Ronnett G. V., Lane M. D. & Kuhajda F. P., Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors. *Science*, 2000, 288, 2379-2381.
- Marsin A. S., Bertrand L., Rider M. H., Deprez J., Beauloye C., Vincent M. F., Van den Berghe G., Carling D. & Hue L., Phosphorylation and activation of heart PFK-2 by AMPK has a role in the stimulation of glycolysis during ischaemia. *Curr. Biol.*, 2000, 10, 1247-1255.
- Mayerson A. B., Hundal R. S., Dufour S., Lebon V., Befroy D., Cline G. W., Enocksson S., Inzucchi S. E., Shulman G. I. & Petersen K. F., The effects of rosiglitazone on insulin sensitivity, lipolysis, and hepatic and skeletal muscle triglyceride content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002, 51, 797-802.

- Minokoshi Y., Alquier T., Furukawa N., Kim Y. B., Lee A., Xue B., Mu J., Fougère F., Ferre P., Birnbaum M. J., Stuck B. J. & Kahn B. B., AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature*, 2004, 428, 569-574.
- Minokoshi Y., Kim Y. B., Peroni O. D., Fryer L. G., Muller C., Carling D. & Kahn B. B., Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*, 2002, 415, 339-343.
- Musi N., Hirshman M. F., Nygren J., Svanfeldt M., Bavenholm P., Rooyackers O., Zhou G., Williamson J. M., Ljunqvist O., Efendic S. *et al.*, Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002, 51, 2074-2081.
- Olefsky J. M., Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J. Clin. Invest.*, 2000, 106, 467-472.
- Park K. S., Ciaraldi T. P., Lindgren K., Abrams-Carter L., Mudaliar S., Nikoulina S. E., Tufari S. R., Veerkamp J. H., Vidal-Puig A. & Henry R. R., Troglitazone effects on gene expression in human skeletal muscle of type II diabetes involve up-regulation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83, 2830-2835.
- Patel L., Buckels A. C., Kinghorn I. J., Murdock P. R., Holbrook, J. D., Plumpton C., Macphee C. H. & Smith S. A., Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR γ activators. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003, 300, 472-476.
- Russell R. R. 3rd, Bergeron R., Shulman G. I. & Young L. H., Translocation of myocardial GLUT-4 and increased glucose uptake through activation of AMPK by AICAR. *Am. J. Physiol.*, 1999, 277, H643-H649.
- Saha A. K., Avilucea P. R., Ye J. M., Assifi M. M., Kraegen E. W., & Ruderman N. B., Pioglitazone treatment activates AMP-activated protein kinase in rat liver and adipose tissue *in vivo*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, 314, 580-585.
- Saha A. K., Laybutt D. R., Dean D., Vavvas, D., Sebokova, E., Ellis, B., Klimes, I., Kraegen E. W., Shafir E., & Ruderman N. B., Cytosolic citrate and malonyl-CoA regulation in rat muscle *in vivo*. *Am. J. Physiol.*, 1999, 276, E1030-E1037.
- Shulman G. I., Cellular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2000, 106, 171-176.
- Steppan C. M., Bailey S. T., Bhat S., Brown E. J., Banerjee R. R., Wright C. M., Patel H. R., Ahima R. S. & Lazar M. A., The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001, 409, 307-312.
- Sullivan J. E., Brocklehurst K. J., Marley A. E., Carey F., Carling D. & Beri R. K., Inhibition of lipolysis and lipogenesis in isolated rat adipocytes with AICAR, a cell-permeable activator of AMP-activated protein kinase. *FEBS Lett.*, 1994, 353, 33-36.
- Tokumitsu H., Enslen H. & Soderling T. R., Characterization of a Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase cascade. Molecular cloning and expression of calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase. *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 19320-19324.
- Tsao T. S., Lodish H. F. & Fruebis J., ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur. J. Pharmacol.*, 2002, 440, 213-221.
- Winder W. W., Holmes B. F., Rubink D. S., Jensen E. B., Chen M. & Holloszy J. O., Activation of AMP-activated protein kinase increases mitochondrial enzymes in skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.*, 2000, 88, 2219-2226.
- Woods A., Dickerson K., Heath R., Hong S. P., Momcilovic M., Johnstone S. R., Carlson M. & Carling D., Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase- β acts upstream of AMP-activated protein kinase in mammalian cells. *Cell. Metab.*, 2005, 2, 21-33.
- Woods A., Johnstone S. R., Dickerson K., Leiper F. C., Fryer L. G., Neumann D., Schlattner U., Wallimann T., Carlson M. & Carling D., LKB1 is the upstream kinase in the AMP-activated protein kinase cascade. *Curr. Biol.*, 2003, 13, 2004-2008.
- Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y., Ito Y., Waki H., Uchida S., Yamashita S., Noda M., Kita S., Ueki K. *et al.*, Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat. Med.*, 2002, 8, 1288-1295.
- Zang M., Zuccollo A., Hou X., Nagata D., Walsh K., Herscovitz H., Brecher P., Ruderman N. B. & Cohen R. A., AMP-activated protein kinase is required for the lipid-lowering effect of metformin in insulin-resistant human HepG2 cells. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 47898-47905.
- Zhou G., Myers R., Li Y., Chen Y., Shen X., Fenyk-Melody J., Wu M., Ventre J., Doebber T., Fujii N., Musi N., Hirshman M. F., Goodyear L. J. & Moller D. E., Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Invest.*, 2001, 108, 1167-1174.