



Doctoral Thesis

## Role of Foxa2 Acetylation in Diabetes and Obesity in Vivo

**Author(s):**

Kondratiuk, Nadiia

**Publication Date:**

2015

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010464159> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH Nr. 22663

**ROLE OF FOXA2 ACETYLATION IN DIABETES AND OBESITY IN VIVO**

A thesis submitted to attain the degree of  
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH  
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by  
NADIIA KONDRATIUK  
M.Sc. Molekularbiologie, Georg-August Universität Göttingen

born on 23.03.1987  
citizen of Ukraine

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Markus Stoffel  
Prof. Dr. Christian Wolfrum  
Prof. Dr. Sabine Werner

2015

## Abstract

Diabetes and obesity, affecting almost a third of population in the Western world, largely contribute to world leading causes of death, such as cardiovascular diseases and cancer. Effective treatment options of diabetes and obesity call for understanding of fundamental mechanisms governing glucose homeostasis *in vivo*. Therefore, Foxa2, a master regulator of glucose and lipid metabolism, represents a paramount research target.

Foxa2 governs glucose homeostasis systemically through controlling lipid metabolism in liver, glucose sensing with insulin secretion in pancreas and feeding behavior in hypothalamus. Despite numerous health benefits of Foxa2 activation *in vivo* little is known about Foxa2 regulation. Recent data from Dr. Stoffel's group indicate that *in vivo* Foxa2 is potently activated by post-translational acetylation. Therefore, I investigated Foxa2 acetylation in diabetes and obesity using conditional genetic animal models mimicking acetylated form of Foxa2QQ. Foxa2QQ profoundly improves glucose metabolism when overexpressed in livers of diabetic *db/db* animal models. Nevertheless, chronic knockin on physiological protein levels of Foxa2QQ is dispensable in development and progression of high-fat-diet-induced diabetes in both male and female mice.

In pancreatic beta cells, Foxa2 controls genes involved in glucose sensing and insulin secretion. Foxa2 is excluded from the nucleus into the cytoplasm in diabetic humans and animals resulting in disrupted islet insulin secretion. Therefore, I additionally investigated Foxa2QQ islet-specific knockin under high fat diet challenge. Various diabetic animal models showed no islet-specific Foxa2 nuclear exclusion. In line with this finding, Foxa2QQ did not improve insulin and glucose tolerance in high-fat diet challenged animals, hinting that beta-cell Foxa2 acetylation is dispensable in the development of metabolic syndrome.

## **Zusammenfassung**

Nahezu ein Drittel der Bevölkerung der westlichen Industriestaaten ist von Diabetes und Fettleibigkeit betroffen. Beides sind Störungen des Stoffwechsels, die in der Folge maßgebliche Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-erkrankungen und Krebs darstellen, die wiederum weltweit zu den bedeutendsten Todesursachen zählen. Der Bedarf an wirksamen Behandlungsmethoden gegen Diabetes und Fettleibigkeit erfordert ein ausgeprägtes Verständnis der beiden Erkrankungen zugrunde liegenden Störungen des Glucose Stoffwechsels. In diesem Zusammenhang stellt Foxa2 ein wesentliches Forschungsobjekt dar, insofern, als es sowohl im Glucose, als auch im Lipid Haushalt des Körpers eine bedeutende Rolle einnimmt.

Foxa2 beeinflusst den systemischen Glucose Haushalt durch die Kontrolle des Lipid Stoffwechsels in der Leber, der Glucose abhängigen Insulin Sekretion in der Bauchspeicheldrüse, und des Essverhaltens im Lateralen Hypothalamus. Wiewohl es bereits gezeigt wurde, dass die Aktivierung von Foxa2 in vivo eine Verbesserung von zahlreichen metabolischen Parametern mit sich führt, ist das Verständnis um die Regulation von Foxa2 noch unzureichend aufgeklärt. Neue Daten aus dem Labor von Dr. Stoffel deuten daraufhin, dass die Aktivität von Foxa2 in-vivo durch post-translationale Acetylierung positiv beeinflusst wird. Darauf aufbauend, habe ich die den Effekt von konstitutiv acetyliertem Foxa2 auf die Etiologie von Diabetes und Fettleibigkeit von Mäusen untersucht. Der Austausch zweier acetylierten Lysin Reste mit Glutamin sollte dabei eine konstitutive Aktivierung des Foxa2 Proteins erwirken. Das veränderte Foxa2QQ Protein führte in Überexpressionsstudien zu deutlichen Verbesserungen im Glucose Stoffwechsel der Leber von diabetischen db/db Mäusen. Gleichzeitig musste jedoch festgestellt werden, dass die chronische Expression von physiologischen Foxa2QQ Mengen in konditionellen knock-in Mäusen keinen Einfluss auf Entwicklung und Fortschreiten von Diabetes in Mäusen hatten, die mit fettreicher Nahrung ernährt wurden.

In pankreatischen Beta-Zellen reguliert Foxa2 die Glucose abhängige Insulin Sekretion. In diabetischen Menschen und Mäusen wird Foxa2 vom Zellkern in das Cytoplasma überführt, was einer Inaktivierung gleichkommt und in der Folge zu einer Beeinträchtigung der Insulin Sekretion in Beta-Zellen führt. Ich habe daher auch den Beta-Zellen spezifischen Effekt des Foxa2QQ knock-ins in diabetischen Mäusen untersucht. Die nukleäre Exklusion von Foxa2 in Beta-Zellen konnte dabei in keinem der verwendeten diabetischen Mausmodelle festgestellt werden. Dies deckt sich mit der Beobachtung, dass die Expression von Foxa2QQ

zu keinen Verbesserungen in Insulin und Glucose Toleranz von fettreich ernährten Mäusen führt. Es ist daher abschließend davon auszugehen, dass die Acetylierung von Foxa2 im Kontext des Metabolischen Syndroms vernachlässigbar ist.