

SUPPLEMENTARY FILES

Suppl Tables S1: Analysis of gene dataset enrichment in mouse FAT/CD36 knock out gene dataset [55]. Significant enrichments are indicated with asterix for z-score confidence levels >95%. The fatty acid dataset has been previously described (Berger et al, 2012 doi: 10.1002/biot.201200188). Analyses of signalling enrichments in fatty acids, adipose stem cells (ASCs), differentiating (dA) and adipose tissue (AT), JAK2 and LKB1/AMP datasets have been previously described [12] [23]; those of extracellular FABP4 and intracellular FABP4 knock out (FABP4) were retrieved from Yamamoto et al, 2016 [50] and Hurley et al, 2012 [55], respectively.

S1A- External stimuli datasets enriched in FAT/CD36 knock out dataset

	Genome	CD36 KO mouse	Fatty acids	Adipose stem Cells (ASCs)	Differentiating adipocytes (dA)	Adipose Tissue (AT)	FABP4	intracellular FABP4 inhibition
		Gene number Frequency (%)	Gene number Frequency (%)	Gene number Frequency (%)	Gene number Frequency (%)	Gene number Frequency (%)	Gene number Frequency (%)	Gene number Frequency (%)
		Significant z-score	Significant z-score	Significant z-score	Significant z-score	Significant z-score	Significant z-score	Significant z-score
With stimulus	17349	1005	541	234	1243	204	###	524
ABL	218 1,26	24 2,39 *	19 3,5 *	2 0,9	50 4,0 *	3 1,5	21 1,7	7 1,3
Adenylate cyclase	137 0,79	12 1,19 *	13 2,4 *	4 1,7	25 2,0 *	10 4,9 *	15 1,2	8 1,5 *
AKT	1607 9,26	129 12,84 *	74 14 *	27 11,5	186 15,0 *	27 13,2	169 14 *	138 26 *
ARFs	451 2,60	36 3,58 *	32 5,9	12 5,1	80 6,4 *	13 6,4 *	47 3,8 *	10 1,9
ATM	462 2,66	47 4,68 *	14 2,6	5 2,1	30 2,4	9 4,4	48 3,9 *	161 31 *
AURKA	232 1,34	19 1,89	10 1,8	0 0,0	22 1,8	2 1,0	23 1,9	84 16 *
CASP1	369 2,13	31 3,08 *	14 2,6	1 0,4	29 2,3	9 4,4 *	43 3,5 *	121 23 *
CDKN2C	405 2,33	12 1,19	29 5,4 *	6 2,6	35 2,8	5 2,5	42 3,4 *	78 15 *
COP1	78 0,45	3 0,30	2 0,4	1 0,4	10 0,8	3 1,5 *	8 0,7	3 0,6
COX-2 (PTGS2)	1387 7,99	131 13,03 *	34 6,3	18 7,7	59 4,7	15 7,4	133 11 *	5 1
DUSP1	428 2,47	33 3,28 *	17 3,1	2 0,9	25 2,0	5 2,5	47 3,8 *	106 20 *
FGFR1	317 1,83	34 3,38 *	11 2	3 1,3	28 2,3	7 3,4	33 2,7 *	126 24 *
Glucose oxidase	179 1,03	17 1,69 *	10 1,8 *	2 0,9	25 2,0 *	6 2,9 *	14 1,1	14 2,7
Glycolysis (2DG)	251 1,45	24 2,39 *	17 3,1 *	5 2,1 *	49 3,9 *	8 3,9 *	30 2,4 *	12 2,3
HDACs	938 5,41	65 6,47 *	50 9,2 *	13 5,6	104 8,4 *	19 9,3 *	83 6,8 *	25 4,8
ID1	445 2,56	40 3,98 *	18 3,3	5 2,1	36 2,9	9 4,4	36 2,9	103 20 *
IKBKB	347 2,00	36 3,58 *	12 2,2	3 1,3	23 1,9	7 3,4	40 3,3 *	117 22 *
IKBKE	294 1,69	36 3,58 *	10 1,8	4 1,7	24 1,9	6 2,9	27 2,2 *	130 25 *
IKBK	364 2,10	33 3,28 *	14 2,6	4 1,7	24 1,9	5 2,5	37 3 *	101 19 *
JAK2	243 1,40	33 3,28 *	24 4,4 *	3 1,3	53 4,3	9 4,4 *	46 3,8 *	19 3,6 *
JAK3	871 5,02	81 8,06 *	31 5,7	12 5,1	67 5,4	13 6,4	98 8 *	31 5,9
Metformin	1285 7,41	150 14,93	68 13 *	14 6,0	183 14,7	26 12,7	7 0,6	18 3,4
LSD1	509 2,93	49 4,88 *	28 5,2 *	4 1,7	48 3,9	6 2,9	54 4,4 *	
Erk1/2	2153 12,41	183 18,21 *	78 14 *	32 13,7	151 12,1	31 15,2	204 17 *	285 54 *
MAP4K4	495 2,85	48 4,78 *	17 3,1 *				82 6,7 *	
MKK5/Erk5	30 0,17	4 0,40	2 0,4	0 0,0	13 1,0 *	4 2,0 *	2 0,2	0 0
NOX1	1252 7,22	87 8,66	65 12 *	17 7,3	203 16,3 *	35 17,2 *	95 7,7	49 9,4 *
P38MAPK	691 3,98	62 6,17 *	21 3,9	6 2,6	66 5,3 *	16 7,8 *	46 3,8	133 25 *
PDGFRB	279 1,61	29 2,89 *	10 1,8	1 0,4	24 1,9	5 2,5	35 2,9 *	104 20 *
Pi3K	704 4,06	70 6,97 *	28 5,2	10 4,3	64 5,1	11 5,4	67 5,5 *	140 27
N-RAS	455 2,62	31 3,08	22 4,1 *	4 1,7	105 8,4 *	13 6,4 *	25 2	11 2,1
RRM2B (P53R2)	81 0,47	7 0,70	6 1,1 *	1 0,4	12 1,0 *	4 2,0 *	5 0,4	1 0,2
Wnt/bCatenin (CTNNB1)	687 3,96	56 5,57 *	33 6,1 *	4 1,7	56 4,5	15 7,4 *	54 4,4	105 20 *

pathway gene datasets

	Genome	CD36 KO mouse	Fatty acids	Adipose stem Cells (ASCs)	Differentiating adipocytes (dA)	Adipose Tissue (AT)	FABP4	intracellular FABP4 inhibition														
	Gene number	Frequency (%)	Gene number	Frequency (%)	Significant z-score	Gene number	Frequency (%)	Significant z-score	Gene number	Frequency (%)	Significant z-score											
With stimulus	17349	1005	541	234	1243	204	###	524														
ABL	218	1,26	24	2,39	*	19	3,5	*	2	0,9	50	4,0	*	3	1,5	21	1,7	7	1,3			
Adenylate cyclase	137	0,79	12	1,19	*	13	2,4	*	4	1,7	25	2,0	*	10	4,9	*	15	1,2	8	1,5	*	
AKT	1607	9,26	129	12,84	*	74	14	*	27	11,5	186	15,0	*	27	13,2	*	169	14	*	138	26	*
ARFs	451	2,60	36	3,58	*	32	5,9	*	12	5,1	80	6,4	*	13	6,4	*	47	3,8	*	10	1,9	*
ATM	462	2,66	47	4,68	*	14	2,6	*	5	2,1	30	2,4	*	9	4,4	*	48	3,9	*	161	31	*
AURKA	232	1,34	19	1,89	*	10	1,8	*	0	0,0	22	1,8	*	2	1,0	*	23	1,9	*	84	16	*
CASP1	369	2,13	31	3,08	*	14	2,6	*	1	0,4	29	2,3	*	9	4,4	*	43	3,5	*	121	23	*
CDKN2C	405	2,33	12	1,19	*	29	5,4	*	6	2,6	35	2,8	*	5	2,5	*	42	3,4	*	78	15	*
COP1	78	0,45	3	0,30	*	2	0,4	*	1	0,4	10	0,8	*	3	1,5	*	8	0,7	*	3	0,6	*
COX-2 (PTGS2)	1387	7,99	131	13,03	*	34	6,3	*	18	7,7	59	4,7	*	15	7,4	*	133	11	*	5	1	*
DUSP1	428	2,47	33	3,28	*	17	3,1	*	2	0,9	25	2,0	*	5	2,5	*	47	3,8	*	106	20	*
FGFR1	317	1,83	34	3,38	*	11	2	*	3	1,3	28	2,3	*	7	3,4	*	33	2,7	*	126	24	*
Glucose oxidase	179	1,03	17	1,69	*	10	1,8	*	2	0,9	25	2,0	*	6	2,9	*	14	1,1	*	14	2,7	*
Glycolysis (2DG)	251	1,45	24	2,39	*	17	3,1	*	5	2,1	49	3,9	*	8	3,9	*	30	2,4	*	12	2,3	*
HDACs	938	5,41	65	6,47	*	50	9,2	*	13	5,6	104	8,4	*	19	9,3	*	83	6,8	*	25	4,8	*
ID1	445	2,56	40	3,98	*	18	3,3	*	5	2,1	36	2,9	*	9	4,4	*	36	2,9	*	103	20	*
IKBKB	347	2,00	36	3,58	*	12	2,2	*	3	1,3	23	1,9	*	7	3,4	*	40	3,3	*	117	22	*
IKBEK	294	1,69	36	3,58	*	10	1,8	*	4	1,7	24	1,9	*	6	2,9	*	27	2,2	*	130	25	*
IKBKG	364	2,10	33	3,28	*	14	2,6	*	4	1,7	24	1,9	*	5	2,5	*	37	3	*	101	19	*
JAK2	243	1,40	33	3,28	*	24	4,4	*	3	1,3	53	4,3	*	9	4,4	*	46	3,8	*	19	3,6	*
JAK3	871	5,02	81	8,06	*	31	5,7	*	12	5,1	67	5,4	*	13	6,4	*	98	8	*	31	5,9	*
Metformin	1285	7,41	150	14,93	*	68	13	*	14	6,0	183	14,7	*	26	12,7	*	7	0,6	*	18	3,4	*
LSD1	509	2,93	49	4,88	*	28	5,2	*	4	1,7	48	3,9	*	6	2,9	*	54	4,4	*			
Erk1/2	2153	12,41	183	18,21	*	78	14	*	32	13,7	151	12,1	*	31	15,2	*	204	17	*	285	54	*
MAP4K4	495	2,85	48	4,78	*	17	3,1	*									82	6,7	*			
MKK5/Erk5	30	0,17	4	0,40	*	2	0,4	*	0	0,0	13	1,0	*	4	2,0	*	2	0,2	*	0	0	*
NOX1	1252	7,22	87	8,66	*	65	12	*	17	7,3	203	16,3	*	35	17,2	*	95	7,7	*	49	9,4	*
P38MAPK	691	3,98	62	6,17	*	21	3,9	*	6	2,6	66	5,3	*	16	7,8	*	46	3,8	*	133	25	*
PDGFRB	279	1,61	29	2,89	*	10	1,8	*	1	0,4	24	1,9	*	5	2,5	*	35	2,9	*	104	20	*
Pi3K	704	4,06	70	6,97	*	28	5,2	*	10	4,3	64	5,1	*	11	5,4	*	67	5,5	*	140	27	*
N-RAS	455	2,62	31	3,08	*	22	4,1	*	4	1,7	105	8,4	*	13	6,4	*	25	2	*	11	2,1	*
RRM2B (P53R2)	81	0,47	7	0,70	*	6	1,1	*	1	0,4	12	1,0	*	4	2,0	*	5	0,4	*	1	0,2	*
Wnt/bCatenin (CTNNB1)	687	3,96	56	5,57	*	33	6,1	*	4	1,7	56	4,5	*	15	7,4	*	54	4,4	*	105	20	*

S1C: FAT/CD36 knock out and FABP4 comparison with transcriptional regulator gene

datasets

	Genome		CD36 KO mouse		Fatty acids		Adipose stem Cells (ASCs)		Differentiating adipocytes (dA)		Adipose Tissue (AT)		FABP4		intracellular FABP4 inhibition	
	Gene number		Frequency (%)		Significant z-score		Significant z-score		Significant z-score		Significant z-score		Significant z-score		Significant z-score	
Genes with FT	15049	63,7			531	85,4	237	67,7	1276	79,5	220	84,9	1133	47,1	286	46,7
ARFs	437	2,90	2	1,08	27	5,08 *	12	5,06	81	6,35 *	13	5,91		0,00	10	3,5
CEBPD	758	5,04	12	6,49	63	11,9 *	10	4,22	88	6,9 *	19	8,64 *	78	6,88 *	46	16,1 *
CEBPG	329	2,19	10	5,41 *	19	3,58 *	1	0,42	45	3,53 *	9	4,09	44	3,88 *	40	14 *
CEBPZ	445	2,96	12	6,49 *	36	6,78 *	6	2,53	45	3,53	14	6,36 *	46	4,06 *	58	20,3 *
CHREBP HEPG2	781	5,19	16	8,65	49	9,23 *	13	5,49	95	7,45 *	18	8,18 *	70	6,18 *	15	5,24
CREB	1074	7,14	20	10,81	84	15,8 *	7	2,95	200	15,7 *	35	15,9 *	110	9,71 *	57	19,9 *
CREBBP	498	3,31	6	3,24	28	5,27 *	5	2,11	45	3,53	17	7,73 *	71	6,27 *	31	10,8 *
CREM	336	2,23	6	3,24	17	3,2	3	1,27	46	3,61 *	5	2,27	36	3,18 *	34	11,9 *
EAF1 (ELL)	491	3,26	9	4,86	16	3,01	12	5,06	46	3,61	11	5	68	6,00 *	60	21 *
EBF1	142	0,94	3	1,62	5	0,94	2	0,84	16	1,25	0	0	20	1,77 *	3	1,05
ERRA	1163	7,73	16	8,65	85	16 *	31	13,1 *	138	10,8 *	18	8,18	96	8,47 *		
ESR1, ESR2	844	5,61	15	8,11	10	1,88	1	0,42	33	2,59	7	3,18	101	8,91 *	1	0,35
Ets	100	0,66	1	0,54	9	1,69 *	0	0	25	1,96 *	5	2,27 *	14	1,24	2	0,7
FABP4intra	286	1,90	8	4,32 *	19	3,58 *	18	7,59	57	4,47	13	5,91	46	4,06 *		
FOXO1A	834	5,54	7	3,78	86	16,2 *	10	4,22	142	11,1 *	22	10 *	70	6,18 *	41	14,3 *
FOXO3A	915	6,08	16	8,65 no	43	8,1 no	20	8,44 *	76	5,96	15	6,82	98	8,65 *	43	15 *
FXRA	967	6,43	24	12,97 *	33	6,21	11	4,64	98	7,68	21	9,55	121	10,68 *	23	8,04
HES1	297	1,97	13	7,03 *	11	2,07	5	2,11	31	2,43	5	2,27	40	3,53 *	45	15,7 *
HIF1A	284	1,89	3	1,62	43	8,1 *	2	0,84	57	4,47 *	8	3,64	31	2,74 *	4	1,4
HIF2A	25	0,17		0,00	4	0,75 *	0	0	13	1,02 *	2	0,91 *	3	0,26	1	0,35 *
HNF4	1001	6,65	29	15,68 *	6	1,13	19	8,02	175	13,7 *	29	13,2 *	148	13,06 *	27	9,44
LXR	186	1,24	8	4,32 *	29	5,46 *	2	0,84	38	2,98 *	11	5 *	29	2,56 *	8	2,8 *
MIZ-1	43	0,29	2	1,08 no	6	1,13 *	2	0,84	10	0,78 *	1	0,45	5	0,44		
MYC	789	5,24	9	4,86	79	14,9 *	11	4,64	158	12,4 *	35	15,9 *	56	4,94	7	2,45
NFAT	97	0,64	5	2,70 *	7	1,32	2	0,84	11	0,86 non	3	1,36	8	0,71	3	1,05
NFE2L2(NRF2)	191	1,27	2	1,08	13	2,45 *	1	0,42	62	4,86 *	11	5 *	36	3,18 *	1	0,35
NFKB	378	2,51	7	3,78	43	8,1 *	7	2,95	102	7,99 *	22	10	48	4,24 *	8	2,8
PPARA	114	0,76	4	2,16	29	5,46 *	0	0	36	2,82 *	13	5,91	17	1,50 *	3	1,05
PPARD	100	0,66	3	1,62	23	4,33 *	1	0,42	30	2,35 *	8	3,64	11	0,97	4	1,4 *
PPARG	647	4,30	13	7,03	72	13,6 *	7	2,95	147	11,5 *	33	15	53	4,68	22	7,69
PPARGC1A	624	4,15	11	5,95	43	8,1 *	12	5,06	136	10,7 *	21	9,55	120	10,59 *	17	5,94
RARs	559	3,71	17	9,19 *	30	5,65 *	12	5,06	75	5,88 *	15	6,82	67	5,91 *	62	21,7 *
RB1	620	4,12	8	4,32	44	8,29 *	7	2,95	45	3,53 *	9	4,09	75	6,62 *	3	1,05
RXR	371	2,47	10	5,41 *	30	5,65 *	6	2,53	70	5,49 *	12	5,45	39	3,44 *	36	12,6 *
SMADS	125	0,83	2	1,08	14	2,64 *	3	1,27	39	3,06 *	8	3,64	15	1,32	1	0,35
SP1	284	1,89	9	4,86 *	14	2,64	3	1,27	32	2,51	5	2,27	35	3,09 *	42	14,7 *
SREBP1c	524	3,48	16	8,65 *	62	11,7 *	8	3,38	113	8,86 *	27	12,3	42	3,71	13	4,55
SRF	197	1,31	7	3,78 *	5	0,94	2	0,84	27	2,12 *	7	3,18	30	2,65 *	38	13,3 *
STATs	347	2,31	10	5,41 *	20	3,77	5	2,11	54	4,23 *	12	5,45	42	3,71 *	43	15 *
USF	509	3,38	13	7,03 *	29	5,46 *	11	4,64	65	5,09 *	18	8,18	74	6,53 *	51	17,8 *

S1D: Transcriptional regulator signalling genedatasets commonly regulated by FABP4 (extracellular) and intracellular FABP4 inhibition (FABP4i), JAK2 and LKB1/AMPK pathways.

Only pathways with significant z-score for confidence levels are reported, with frequency in gene dataset (%).

	FABP4	JAK2	LKB1/AMPK	FABP4i	Target genes
ARFs (dA)		6,81			PPARG
CEBPD (dA, AT)	6,88	10,47	8,2	20,28	
CEBPG (dA)	3,88	6,81		18,18	
CEBPZ (AT)	4,06	6,28		25,17	
ChREBP (dA, AT)	6,18			7,69	
CREB (dA, AT)	9,71	25,65	9,6	24,83	G9S2, PPARG
CREBBP (AT)	6,27			13,99	
CREM (dA)	3,18	5,24		14,69	
EAF1 (ELL)	6,00	6,81		25,87	
EBF1	1,77				
ERRA (ASCs, dA)	8,47	12,57			
Ets (dA, AT)		5,24			
FABP4 (ASCs, dA, AT)	4,06	7,33			
FOXO1A (dA, AT)	6,18	10,47	7,91	18,18	
FOXO3A (ASCs)	8,65	12,57	13,53	23,08	
FXRA	10,68	13,09		10,14	
HES1	3,53			20,28	
HIF1A (dA)	2,74				
HIF2A (dA, AT)					
HNF4 (dA, AT)	13,06	14,66	8,78	11,19	
LXR (dA, AT)	2,56			3,50	CD36
MYC (dA, AT)			7,63		
NFAT		3,66			
NFE2L2(NRF2) (dA, AT)	3,18	3,66			
NFKB (dA)	4,24	12,57			
PPARA (dA)	1,50	2,62	1,44		FAT/CD36
PPARD (dA)			1,44		CEBPA
PPARG (dA)		9,42			FAT/CD36, CIDEA, FABP4, PPARG
PPARGC1A (dA)	10,59	21,47	7,91		
RARs (dA)	5,91	7,85			PPARG
RXRs (dA)	3,44	8,90			
SP1	3,09				
SRF (dA)	2,65	6,28		16,43	
STATs (dA)				18,88	
USF (dA)	6,53	7,85		22,03	PPARG

Suppl Figure S1: Extracellular FABP4 does not affect adipocyte size or lipolytic activity.

S2A-Realtime monitoring of 3T3-L1 adipocytes treated with recombinant FABP4 (FABP4r 20 nG/mL) in culture media containing either low glucose (1 g/L), high glucose (HG, 4.5 g/L) with or without Insulin 0.05 U/mL.

S2B-C Volume of TG/cell according to cell line treatment.

Data are presented as mean values \pm SEM (n=8 biological replicates) without significant differences in independent experiments in (B), or significant differences with different letters in (C), Anova test p-values $p < 0.05$.

