

고지방식을 섭취한 mouse에서의 유전자군의 발현양상 변화

차민호 · 김경선 · 심웅섭* · 윤유식

한국한의학연구원 의료연구부, * 고려대학교 생명공학원

Abstract

Gene Expression Profile in Epididymal Adipose Tissue from High-fat Diet Fed Mice

Cha Minho · Kim Kyungseon · Sim Woongseop* · Yoon Yoosik

Korea Institute of Oriental Medicine R&D, * Department of lifescience, Korea Univ.

Obesity can be defined as a metabolic disease due to a increased state of fat tissue caused by an imbalance of calorie intake and use. To define genes that affected by different nutrient, we study gene expression from mice which were fed different nutrient. Epididymal and retro-peritoneal adipose tissue were increase in high fat diet feeding mice compared with control, but liver and spleen were not. In serum, total cholesterol were differently increase in high fat diet feeding mice but total triglyceride and free fatty acid were not. That was maybe result of energy balance regulation in vivo system. aP2, PPAR γ 2 and FAS genes that were increased during adipogenesis were increased in high fat diet fed mice compared with control. In microarray assay, 1.4% of total genes were affected in epididymal adipose tissue by different nutrient. 1.1% of total genes were decreased down 0.5 fold and 0.3% were increased over 2 fold. These results indicated that many genes are affected in adipose tissue by nutrient.

Key words : High-fat Diet, Microarray Assay, Obesity, aP2, PPAR γ

I. 서론

비만은 과량의 에너지 섭취 또는 에너지 소비저하로 인한 열량대사의 불균형으로 체내에 과량의 지방이 축적되고 이로 인해 고혈압, 고지혈증, 지방간, 동맥경화, 당뇨병 등 각종 대사성 질환을 야기할 수 있는 상태로 정의된다(1,2,3). 섭취열량이 증가하는 원인으로는 식습관이 잘못 형성되어 과식과 결식, 폭식을 하는 것, 또한 생활환경이 윤택해지면서 식품이 다양해지고 고열량 식품을 쉽게 구입할 수 있게 된 것 또한 주요 원인이 되고 있다. 이러한 비만은 결국 엄밀한 의미에서 체내에 지방이 과다하게 축적된 상태이고, 체지방의 축적부위나 유형에 따라 다양하게 분류하고 있다. 한방에서는 비만을 크게 두 가지로 분류하고 있다. 첫째는 단순형 비만처럼 음식을 잘 절제하지 못하고 운동량이 적은 경우 발생한다고 기록되어 있으며, 둘째는 영양부족 등에 의하여 부종이 나타난 경우를 비만으로 분류하였다(4). 지방조직은 섭취한 열량을 triglyceride 형태로 저장하고 필요시에 유리지방산을 방출하는 지방세포로 구성되어 있다. 지방세포 내에는 전지방세포(preadipocyte) 상태에서는 발현되지 않다가 지방세포로 완전히 분화된 지방세포에서만 발현되는 지방세포 특이적 발현유전자가 많이 발견되었다. 그 중 하나가 FABP(fatty acid binding protein)이며, FABP의 promotor 영역에 C/EBP α (CCAAT/enhancer binding protein- α)와 PPAR γ (Peroxisome proliferator-activated receptor γ)의 두 가지 중요한 지방화인자(adipogenesis factor)가 작용한다. 이들 이외에 FAS(fatty acid synthetase)와 Leptin 등이 알려져 있다. 지방산 결합단백질(fatty acid binding protein)은 Okner(5)와 Mishkin 등(38)에 의해 20여년 전에 처음으로 발견되었으며, 세포내에서 유리지방산의 흡수, 이동 및 저장에 관여하며 세포내 유리지방산 농도 조절에 관여하는 것으로 추측되고 있다(7) Glatz 등(8)은 고지방식이나 고농도의 당을 함유한 식이를 장기간 섭취한 경우 간, 심장, 소장, 지방조직 등의

FABP가 증가하였다. Peroxisom proliferator를 리간드로 하는 핵내 수용체를 총칭하여 PPARs이라 하며, α , δ , γ 의 세 종류가 있다. PPAR γ 는 핵수용체로 retinoid X receptor와 결합한 후 adipogenesis에 관련된 유전자 발현을 조절하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다(9-12). 최근 지방 세포로의 분화과정에 PPAR γ 의 발현이 증가되어 있는 것이 발견되고, 분화능력이 없는 섬유아세포에 PPAR γ 를 발현시키면 섬유아세포는 지방세포로 분화되는 것으로 보고되었다(13). CREB(cAMP response element binding protein)은 adipogenesis 동안의 signal transduction에 관여하는 핵내 transcription factor로, p38에 의해 활성화되며 adipogenesis에 관여하는 여러 유전자들의 전사를 촉진시킨다(14,15). leptin은 지방조직에서 발현되는 대사조절 물질로 시상하부에 작용하며, 에너지 소비 증가와 음식물 섭취 억제 작용을 한다(16).

본 연구에서는 과다한 영양섭취로 인해 발생하는 비만으로 인해 지방조직에서 발현양상의 변화가 나타나는 유전자군 들을 찾아내고, 이들의 발현양상 그리고 지방축적과 이들 유전자들 간의 상호작용을 관찰하고자 하였다. 먼저 이들 유전자군들을 찾아내기 위하여 mouse C57/BL6에 고지방식이를 섭취시켜 인위적인 비만을 유도한 다음, 이들 지방조직에서 발현변화가 일어나는 유전자들을 microarray assay 방법을 이용하여 찾아내고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 쥐의 성장

C57/L6 mouse 20수를 1주간의 적응기간 후 실험을 실시하였다. 실험동물은 평균 체중 19.1 \pm 0.17g, 4주령의 수컷(C57/BL6, 대한시험동물센터)를 이용하였다. 1주간의 적응 후 한 군당 10마리씩 두 개의 군으로 구분

하여 각각 정상식이와 고지방식이를 7주간 섭취시켰다. 이들 실험동물은 대사cage에 5마리씩 수용하여 매일 일정시간에 사양관리를 하였으며, 사육실의 체광은 22±2℃로 유지하였으며, 물과 실험식은 자유로이 먹도록 하였다.

실험식은 AIN-93G에 근거하여 식이를 제조하였다(Table1). 정상식은 전체 열량 중 지방으로부터 11.7%를 얻도록 하였으며, 고지방식이군은 지방으로부터 59.8%의 열량을 얻도록 하였다. 실험 기간 중 실험동물의 체중은 매주 측정하였다.

2. 해부 및 조직 처리

실험동물을 에테르로 전신마취시킨 후 개복하여 간과 피하지방조직(subcutaneous adipose tissue), 부고환 지방조직(epididymal adipose tissue), 신장후 복막하 지방조직(retro-peritoneal adipose tissue)의 세 부위의 지방조직 그리고 지라를 적출하여 무게를 평량한 후 액체질소로 급냉시킨 후 RNA 추출을 위한 시료로 사용하였다.

3. 혈액채취 및 혈중 지질농도 분석

실험 종료일인 7주째 되는 날에 해부하여 심장에서 채혈한 후 원심분리한 후 얻어진 혈장을 시료로 사용하여 혈중 지질농도를 분석하였다. 모든 혈장시료는 분석 직전까지 -70℃의 저온냉동고에서 보관하였다. 총 콜레스테롤과 중성지질, 유리지방산 함량은 아산제약에서 제조된 분석용 키트를 이용하였다.

4. Total RNA 분리

Total RNA 분리는 Triazol Reagent(Gibco BRL, Gaithersburg, MD)를 사용하여 guanidinium-thiocyanate 법으로 분리하였다. 먼저 부고환 지방조직을 액체질소에서 파쇄한 다음, 1ml의 Trizol 용액을 부가하고 200ul의 chloroform을 부가하여 완전히 섞은 다음 원심분리 하였다. 상층액에 동량의 phenol:chloroform을 부가하고 원심분리 후 상층액에 0.6 배의 isopropanol 과 0.1 배의 3M sodium acetate를 부가하여 RNA를 침전시켰다.

Table 1. Composition of basal and experimental diet

	control diet (%)	High Fat Diet (%)
Casein	16	15
Sucrose	10	10
Corn starch	59	31
Lard (80% contained)	-	37
Corn oil	5	-
Cellulose	5	2
Vitamin mix	1	1
Mineral mix	3.5	3.5
Choline bitartarate	0.2	0.2
DL-Methionine	0.3	0.3
Energy (Kcal/100g)	385	557
Energy from fat (%)	11.7	59.7

5. RT-PCR

부고환 지방조직에서 FABP와 PPAR γ 2, FAS 등의 유전자 발현양상을 변화를 조사하기 위하여, 부고환 지방조직에서 분리된 total RNA를 이용하여, 각 유전자의 특이적 primer를 사용하여 RT-PCR을 수행하였다. RT-PCR은 RT-PCR primix(Bioneer)을 사용하였다.

6. Microarray assay

Microarray assay를 수행하기 위하여 부고환 지방조직에서 추출된 total RNA 20 ug을 Reverse transcriptase를 사용하여 first cDNA strand를 합성하였으며, 이때 first strand cDNA를 각각 cy3와 cy5로 labeling하여 probe로 사용하였다. 이들 probe를 cDNA chip(Digital-genomics mouse 6K chip)과 hybridization을 수행하여 Microarray assay를 수행하였으며, triview program (Stanform Uni.USA)로 분석하였다.

7. 통계처리

실험결과의 통계처리는 SPSS program을 이용하였으며, 모든 측정값은 Mean \pm SE로 표시하였으며 분석치에 대한 유의성 검증은 one way-ANOVA를 실시하였으며, 분석결과에 대해 p < 0.05의 수준에서 Duncan의 다중검정법으로 사후검정을 실시하여 각 처리구 간의 평균치에 대한 유의성 차이를 분석하였다.

III. 결 론

고지방 식이 섭취에 의한 쥐의 무게 및 지방량 변화

고지방식이를 섭취한 쥐들의 무게를 1주일 간격으로 대조군인 정상식이를 섭취한 쥐들과 비교하였다. 이 결과 약 2주간 섭취한 다음부터 정상식이를 섭취한 쥐들과 무게 차이가 나타나기 시작하였으며, 5-6주간 섭취하였을 때에 가장 큰 무게차이를 보였다. 그러나 6주 이후부터 정상식이를 섭취한 쥐와 고지방 식이를 섭취한 쥐 모두에게서 무게 증가가 감소함을 관찰할 수 있었다(Fig. 1).

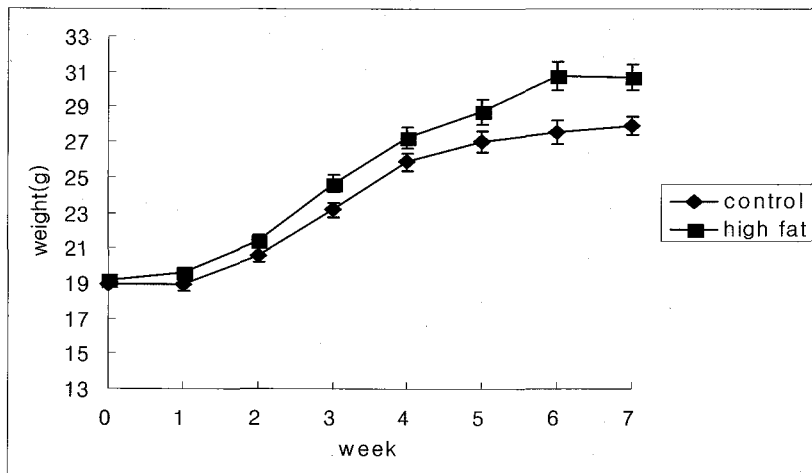


Fig. 1. Growth curve of mouse during 7 weeks. ■ and ● show mouse that fed high fat diet and control diet, respectively

정상식이와 고지방식이를 7 주간 먹인 후 이들을 해부하여 WAT(whit adipose tissue)인 부고환 지방조직(epididymal adipose tissue), 신장복막하 지방조직(retro-peritoneal adipose tissue)과 간(liver) 그리고 지라(spleen)의 무게를 측정하였다(Table 2). 그 결과 정상식을 섭취한 군보다 고지방식이를 섭취한 군에서 부고환 지방조직과 신장후 복막하 지방조직은 각각 2배와 0.7배 증가되었음을 관찰하였다. 또한 내장형 지방 또한 고지방식이를 섭취한 쥐에서 현저히 발달하였음을 알 수 있었다. 그러나 지방대사와 관련된 간과 면역계와 관련된 지라의 무게는 변화가 없었으며, 이들의 외형상의 형태 및 색깔 변화에서도 두드러진 차이를 관찰할 수 없었다.

고지방 식이 섭취에 의한 쥐의 혈중 지방량 변화

고지방 식이 섭취에 의한 쥐의 혈중 지방량의 변화를 알아보기 위하여 두 군에서 각각 혈액을 채취한 다음, 이들 혈액에서 total cholestrol(TC), Triacylglycerol(TG) 그리고 유리지방산(free FA)의 양을 측정하였다. 그 결과 TC의 함량은 고지방식이를 섭취한 쥐에서 정상식이를 섭취한 쥐보다 유의적인 증가를 나타낸 반면, TG와 유리 지방산의 경우는 정상식이를 섭취한 군과 별다른 차이를 보이지 않았다.

Table 2. Weight of liver, spleen and WAT from control and high fat diet fed mice

	체중(g)	liver	Retro-peritoneal adipose tissue	Epididymal adipose tissue	spleen
control	27.18±2.47	1.17±0.16	0.30±0.10	1.05±0.30	0.07±0.01
high fat	31.54±2.47*	1.21±0.11	0.52±0.06*	0.09±0.38*	0.08±0.01

* Values with different superscripts are significantly different at p<0.05

Table 3. Serum total cholesterol, triglyceride and free fatty acid concentrations of the mice fed experimental diets

	TC(mg/dL)	TG(mg/dL)	Free FA(mg/dL)
Control	137.83±21.80	73.56±10.03	984.53±110.33
high fat	157.03±29.74*	77.68±19.19	1014.33±298.01

* TC: total cholesterol, TG: Triglyceride, Free FA, free fatty acid

* Values with different superscripts are significantly different at p<0.05

지방조직 특이적 유전자들의 발현양상

지방조직은 지방의 저장 및 지질대사에 중요한 기능을 담당하고 있으며, 따라서 이들 지방조직에서 특이적으로 발현되는 여러 유전자들이 알려져 있다. 이들 가운데 가장 대표적인 유전자로써는 FABP(또는 aP2), PPAR γ 2, FAS 그리고 leptin 등이 알려져 있다. 이들 유전자들의 발현양상이 각각 정상식이와 고지방식이를 섭취하였을 때 변화가 나타나는지를 알아보기 위하여 이들 유전자들의 특이적 primer를 사용하여 RT-PCR을 수행하였다(Fig. 2).

Fig. 2에서 보는 바와 같이 지질 대사에 관여하는 aP2, FAS와 지방세포 분화에 중요한 작용을 담당하는 것으로 알려진 PPAR γ 2 그리고 지방세포에서 분비되어 뇌의 시상하부에 작용하는 신호전달 물질인 Leptin 유전자들의 발현은 대부분 고지방식이를 섭취한 쥐에서 대조군에 비하여 약간의 증가양상을 나타내었다. 그러나 지방세포분화(adipogenesis)에 관여하는 것으로

알려진 또 다른 유전자인 CREB1 유전자의 발현양상에는 변화가 관찰되지 않았다.

비만쥐에서의 유전자 발현의 변화 양상

고지방식이와 정상식이를 섭취한 쥐의 지방조직에서 유전자 발현 상의 변화가 나타나는 것을 알아보기 위하여 이들 쥐들의 부고환 지방조직을 이용하여 microarray assay를 수행하였다(Fig. 3). Microarray assay를 수행한 결과 약 6천개의 유전자 가운데 0.3%의 유전자들만이 2배 이상 증가하였으며, 1.1%의 유전자들은 2배 이상 발현 양이 감소하였다. 또한 발현이 50%이상 증가한 유전자는 전체 유전자중 3.5% 였으며 30%이상 감소한 유전자들 7.1%였다. 이들 유전자들 중 기능이 알려진 유전자들을 Table 4, 와 5에 표기하였다. 지질 대사와 지방세포 분화에 관여하는 유전자들은 Table 6에 별도로 표기하였다.

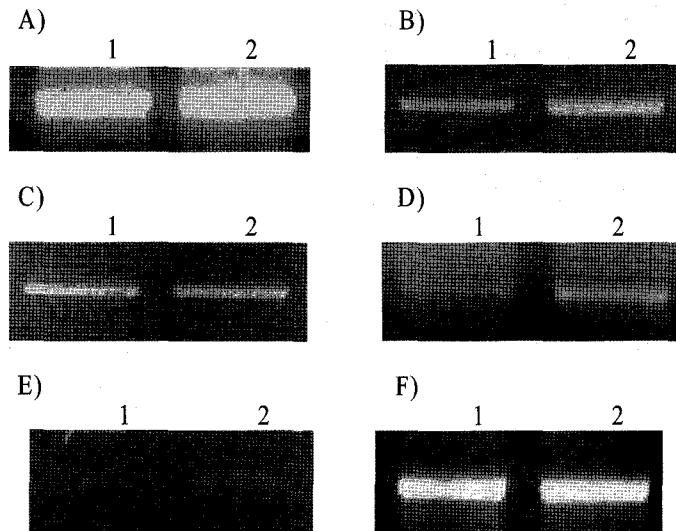


Fig. 2. Different expression of genes that are specific expressed from adipose tissue. Total RNAs were isolated from epididymal adipose tissue of control and high fat diet fed mice. These result were obtained by RT-PCR using specific primer. A)-E) was aP2, PPAR γ 2, CREB1, Leptin, Fas gene, respectively. F) was GAPDH gene that was used by internal control. lane1: control, lane 2: high fat

V. 고찰

비만은 일반적으로 섭취한 에너지가 소비된 에너지보다 많은 경우 잉여의 에너지가 체내 지방세포에 축적되어 일어나는 현상이다. 이러한 비만은 지방세포 수의 증가와 지방축적에 따른 지방세포 부피의 증가로 설명할 수 있다. 지방세포 수의 증가는 지방전세포(preadipocyte)가 지방세포분화(adipogenesis)를 거쳐 지방세포로 분화

되는 것으로 이 과정동안에 지방세포 분화에 특이적으로 발현되는 유전자들이 알려져 있다. 이들 유전자들 중 일부가 CREB, C/EBP, PPAR γ 등이며, 이중 특히 유전자 PPAR γ 2는 retinoid X receptor 와 결합하여 transcription factor로 작용하여 여러 다른 유전자들의 발현을 조절한다. 지방세포의 부피 증가에는 혈중 지방 및 당의 흡수로 인한 지방량의 축적에 의해 이루어지며, aP2, FAS 등의 유전자들이 이에 관여한다.

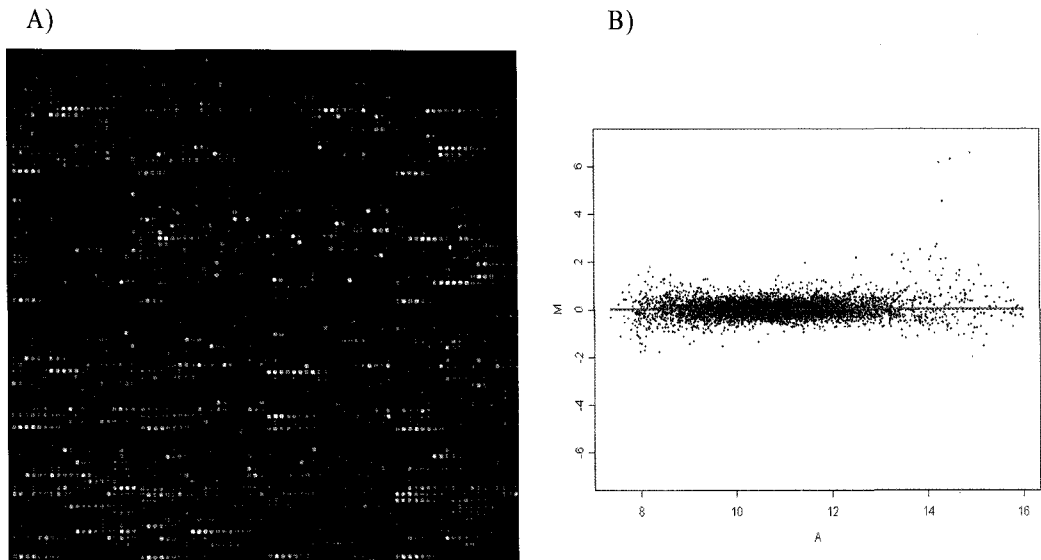


Fig. 3. Result of microarray from epididymal adipo tissue of control and high fat diet feeding A) Image of microarray result. B) Correlations between the total gene expression results of DNA chips obtained from epididymal adipose tissue which fed high fat diet compared with the normal control group

Table 4. Genes that were expressed half down from epididymal adipose tissue which fed high fat diet compared with the normal control group

Gene	expression ratio
ribosomal protein L26	0.50
ribosomal protein S17	0.50
sorting nexin 2	0.50
hemopexin	0.49
ribosomal protein L27a	0.49
selected mouse cDNA on the X	0.49
transgelin 3	0.49
signal recognition particle 14 kDa (homologous Alu RNA binding protein)	0.49
transformation related protein 63	0.49
guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 5	0.48
complement component 4 binding protein	0.48
ATPase, Ca ⁺⁺ transporting, cardiac muscle, fast twitch 1	0.48
integral membrane protein 2B	0.47
contactin 1	0.47
GTP cyclohydrolase 1	0.46
nucleoredoxin	0.45
ribosomal protein, large, P1	0.45
proteasome (prosome, macropain) subunit, beta type 4	0.44
stromal cell derived factor 2	0.43
glutamine synthetase	0.40
thymosin, beta 4, X chromosome	0.39
neuronal differentiation related protein	0.39
proteasome (prosome, macropain) subunit	0.39
ribosomal protein S26	0.39

Table 5. Genes that were expressed twice over from epididymal adipose tissue which fed high fat diet compared with the normal control group

Gene	expression ratio
high mobility group box 3	4.52
leptin receptor	4.07
mitochondrial ribosomal protein S17	3.22
Mus musculus Hcc8 mRNA, complete cds	2.65
signal transducer and activator of transcription interacting protein 1	2.43
glucosidase 1	2.34
histocompatibility 2, D region	2.30
adipose differentiation related protein	2.23
sialyltransferase 8 (alpha-2, 8-sialyltransferase) C	2.21
phosphoserine/threonine/tyrosine interaction protein	2.16
histocompatibility 2, class II antigen E beta	2.07
adducin 3 (gamma)	2.05
protein phosphatase 1A, magnesium dependent, alpha isoform	2.02
Son cell proliferation protein	2.00

Table 6. Expression ratio of genes which function are known to lipid metabolism and adipogenesis

Gene	expression ratio
platelet-activating factor acetylhydrolase, isoform 1b, alpha 1 subunit	0.74
phospholipase C, beta 3	0.83
dolichyl-phosphatealpha-N-acetylglucosaminephosphotransferase 2	0.86
lipin 1	0.87
apolipoprotein A-I	0.89
lipoprotein lipase	0.93
peroxisome proliferator activated receptor alpha	0.94
apolipoprotein C-II	0.95
apolipoprotein E	0.97
membrane-bound transcription factor protease, site 1	0.97
lecithin cholesterol acyltransferase	1.05
otoconin 90	1.09
sterol regulatory element binding factor 1	1.17
apolipoprotein C-I	1.26
lipase, hepatic	1.41
phospholipid transfer protein	1.44
apolipoprotein A-IV	1.48
peroxiredoxin 5	1.58
long chain fatty acyl elongase	0.74
peroxisomal trans-2-enoyl-CoA reductase	0.74
elongation of very long chain fatty acids	0.84
stearoyl-Coenzyme A desaturase 1	1.07
stearoyl-Coenzyme A desaturase 2	1.11
acetyl-Coenzyme A acyltransferase	1.47
elongation of very long chain fatty acids	2.09

본 연구에서는 고지방식을 섭취한 경우, 이들 지방조직에서 유전자군의 발현변화를 microarray assay 방법을 통하여 알아보고자 하였다.

체중증가 양상면에서 볼 때, 정상식을 섭취한 군에 비하여 고지방식을 섭취한 실험동물에서는 체중이 유의적으로 증가하는 것으로 나타나, 고지방식으로 인한 비만의 유발을 확인할 수 있었다. 부고환지방조직 및 신장후 복막하지방조직을 취하여 적출하여 무게를 측정된 결과 대조군에 비해 고지방식을 섭취한 쥐에서 지방조직의 무게가 유의적으로 높게 나타났다. 이는 고지방식이의 섭취에 의해 지방조직이 발달하였음을 의미한다. 반면에 간조직과 지라의 무게에는 별다른 차이가 발생하지 않았다.

혈중 지질 농도의 변화를 알아본 결과, 고지방 식이

를 섭취한 경우 혈중 cholesterol은 유의적인 증가를 보인 반면, triglyceride와 유리지방산의 경우 유의적인 차이를 나타내지 않았다.

이들 지방조직에서 유전자의 발현 변화를 알아보고자 먼저 지방세포분화와 지방축적에 관여하는 것으로 알려진 PPAEY2, aP2, FAS 그리고 leptin의 유전자 발현을 RT-PCR의 방법으로 관찰하였다. 또한 다른 유전자들의 발현 양사의 변화는 microarray assay 방법을 통하여 관찰하였다. PPAEY2, aP2, FAS 그리고 leptin 등의 유전자의 발현은 지방세포의 분화와 성숙시 발현이 증가되는 유전자들로 알려져 있으며, 특히 aP2의 경우 세포실험에서 약 300배 이상 발현이 증가되는 것으로 알려져 있다.

이들 유전자의 발현은 대부분 고지방식을 섭취한

군에서 정상식이 섭취 군보다는 증가하였으나, 세포실험과 같이 급격한 증가양상을 나타내지는 않았으며, 이는 table 6에서 보는 바와 같이 microarray의 결과와 비슷한 결과를 보여주고 있다.

총 6,000 여개의 유전자의 발현 변화를 microarray assay 방법으로 조사한 결과에서는 약 1.4%의 유전자만이 2배 이상의 증감 변화를 나타내고 있고 대부분의 유전자들은 변화가 없는 것으로 밝혀졌다.

고지방식이 섭취를 통한 비만모델쥐는 식이섭취의 변화에 의한 지방조직에서의 유전자 발현 양상이 어떠

한 변화를 보이는가를 관찰할 수 있는 좋은 모델이며, 이는 일상생활에서 섭취가능한 고에너지 식품들이 지방세포의 성숙과 발달에 어떻게 작용하는 가를 유전학적 방법으로 설명할 수 있는 좋은 모델이라 할 수 있다. 또한 위의 microarray assay에서 관찰된 유전자들의 상호작용을 연구함으로써 보다 자세한 식이와 유전자와의 상호관계를 설명할 수 있을 것이라 사료된다.

<색인어> 고지방식이, 유전자칩, 비만, 지방산결합단백질

참고 문헌

- 이흥규. (1992) 비만과 관련된 질환. 대한비만학회지 1:34
- Grundy SM, Barnett JP. (1990) Metabolic and health complications of obesity. In bone RC, ed. Disease-a-month. Mosby Year Book. 36(12):643-731
- Rose G. Population distribution of risk and disease. (1991) Nutr Metab Cardiovasc Dis 1:37-40
- 심현대. (1997) 비만의 원인, 진단 및 치료법. 동양의학 23(2):18-21
- Okner RK, Manning JA, (1994) Fatty acid binding protein in small intestine : Identification, isolation, and evidence for its role in cellular fatty acid transport. J Clin Invest 54:326-338
- Mishkin S, Stein L, Gatmaitan Z, Arias IM. (1972) The binding of fatty acids to cytoplasmic proteins : Binding to Z-protein in liver and other tissues of the rat. Biochem Biophys Res Commun 47:997-1003
- Mataress V, Stone RL, Waggoner DW, Bernlihr DA. (1989) Intracellular fatty acid trafficking and the role of cytosolic lipid binding proteins Prog Lip Res 28:245-272
- Glatz JFC, Veerkamp JH. (1985) Intracellular fatty acid binding proteins. Int J Biochem 17:13-22
- Bocos C, Gottlicher M, Gearing K, Banner C, Enmark E, Teboul M, Crickmore A, Gustafsson JA. Fatty acid activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) (1995) J Steroid Biochem Mol Biol 53:467-473
- Forman BM, Chen J, Evans RM. (1997) Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator- activated receptors alpha and delta. Proc Natl Acad Sci USA. 94:4312-4317
- Krey, G., Braissant, O., L'Horsset, F., Kalkhoven, E., Perroud, M., Marker MG, Parker, M. G. & Wahli, W. (1997) Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay. Mol. Endocrinol. 11,779-791
- Ellinghaus P., Wolfrum, C., Assmann, G., Speneer, F. & Seedorf P. (1999) Phytanic acid activates the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in sterol carrier protein 2-/- sterol carrier protein x-deficient mice. J. Biol. Chem. 274, 2766-2772
- Morrison RF, Farmer SR (1999) Insight into the transcriptional control of adipocyte differentiation. J Cell Biol Suppl 32;33:59-67
- Jeffrey A.E., Michael P.L., & Philipp E.S. (1998) Specific inhibitors of p38 mitogen-activated protein kinase block 3T3-L1 adipogenesis. J. Biol. Chem. 273(48): 32111-32120
- Jane E.B.R. & Dwight J.K. (2002) Inhibition of cAMP-response element-binding protein activity decrease protein kinase B/Akt expression in 3T3-L1 adipocytes and induces apoptosis. J. Biol. Chem. 277(2):1426-1432
- Anthony W.F. Jr, Marie T., Ted L. & Rudolph L.L. (2001) Effects of leptin deficiency and short-term repletion on hepatic gene expression in genetically obese mice. Diabetes 50:2268-2278