식품생리활성물질을 이용한 지방세포 분화조절 연구 현황 및 전망

Perspective in Regulation of Adipogenesis by Bioactive Food Components

김기홍
Kee-Hong Kim

퍼듀대학교 식품과학과
Department of Food Science, Purdue University

I. 서론

비만은 서구화된 선진국가 뿐만아니라 전 세계적으로 빠르게 확산되고 있다. 미국의 경우만 보아도 지난 25여년간 성인 비만율이 약 2배 가량 증가하여 지난 2008년에는 성인의 약 27%가 비만으로 보고되고 있고, 전체 성인의 약 60%정도가 과체중 혹은 비만으로 알려졌다 (1). 비만의 빠른 증가는 어린이와 청소년의 경우 더욱 심각하여 지난 30여년간 미국내에서 이들의 비만율이 약 3배 가까이 증가하였다고 보고되고 있어 미래의 비만인구의 급속한 증가를 예상할 수 있다(1). 실제로 세계보건기구(World Health Organization)는 전세계적으로 약 10억명의 성인이 과체중이고 이중 3억이상이 비만이라고 보고하고 있다(2). 비만이 생체내 에너지 대사, 내분비 대사, 면역 및 염증이상을 유발하여 제2형 당뇨병과 심장질환과 같은 만성 대사질환 발생에 직,간접적인 병원인자임은 동물과 사람을 이용한 여러 연구를 통해 알려져왔다(3, 4).

비정상적인 지방세포(adipocytes) 크기와 숫자의 증가가 생체내 지방축적의 직접적인 원인으로 알려져 있으며, 이러한 지방세포는지방세포 특이적인 adipokine의 생산과 분비를 통해 비만과 비만유래 대사질환발생에 관여한는 것으로 보고되고 있다(5, 6). 지방세포 크기의 증가(hypertrophy)는 일반적으로 분화된 세포내에서 활성화된 lipogenesis 작용에 의한 지방구(lipid droplets)의 과다축적에 의해 유도 된다. 지방세포 숫자의 증가(hyperplasia)는 전지방세포(preadipocytes)의 활발한 증식과 이들의 활성화된 지방세포 분화(adipogenesis)과정으로 인해 발생한다(7, 8). Adipocyte hypertrophy와 달리 hyperplasia는 운동과 에네지섭취 조절로 효과적으로 제어하기 어려운 비가역적인 과정으로 알려져 있고, 지방세포 특이적인 전사인자의 발현과 활성화, 그리고 신호전달과정의 상호작용으로 유도된다(7, 8). 그러므로 활성화된 adipogenesis는 adipocyte hyperplasia에 중요한 역할을 할 뿐만 아니라 지방세포의 hypertrophic capacity결정에 중요한 요소로 작용하며, 이로부터 adipogenesis가 비만억제에 있어서 효율적인 생화학적, 분자생물학적 타겟임을 유추할 수 있다. 따라서 본 논고에서는 adipogenesis 과정에 중요한 생물학적 요소들을 간략하게 정리하고, 식

Corresponding author: Kee-Hong Kim
Department of Food Science, Purdue University
745 Ag. Mall dr., West Lafayette, Indiana, IN 47907, U.S.A.
Tel: +1-765-496-2330
Fax: +1-765-494-7953
e-mail: keehong@purdue.edu

품유래 생리활성물질을 이용한 adipogenesis조절의 현황 및 가능성을 전망하고자 한다.

II. 지방세포의 분화

1. 지방세포 분화의 개요

지방세포는 중배엽 세포로 발생 능력을 가진 배아줄기세포에서 유래한 전지방세포의 분화과정을 통해 생성되는 것으로 알려져 있다. 발생환경과 시기에 따라 이 배아줄기세포는 지방세포 뿐만 아니라 다른종류의 중배엽세포들인 조골아세포(osteoblast), 연골세포(chondrocyte)와 근세포(myocyte)로 분화되기도 한다. Adipogenesis에 대한 유전자 수준에서의 연구는 여러 세포주를 이용하여 비교적 자세히 연구되어왔으며 murine C3H10T1/2 배아세포, 3T3-F442A 및 3T3-L1은 지방세포의 분화와 기능연구에 있어서 대표적인 *in vitro* model로 사용되고 있다(9). Adipogenesis조절에 관여한 여러 요소중 adipogenesis초기에는 mitotic clonal expansion(MCE)라고 불리는 세포성장과 사멸, 그리고 세포주기의 변화과정과 adipogenesis유도에 핵심적인 역할을 하는 adipogenic transcription factors의 발현과 기능에 촛점을 맞추어 간략하게 고찰하고자 한다.

Mitotic Clonal Expansion(MCE)

위에서 언급된 *in vitro* 세포주를 이용하여 adipogenesis를 유도하는 과정 중 초기단계에는 MCE라 불리는 전지방세포 특이적인 세포성장과 세포주기의 변화과정이 필요하다. Overconfluent되어 세포성장이 정지된 전지방세포는 adipogenesis 유도 배양액에 포함된 인슐린, phosphodiesterase의 inhibitor인 methylisobuthylxanthine, glucocorticoid성분인 dexamethasone과 fetal bovine serum에 들어있는 여러 mitogen들간의 상호작용으로 인해 약 2-3회의 세포주기가 다시 유도되면서 새로운 DNA 합성과 p107, p300과 pRB(retinoblastoma)와 같은 세포주기와 성장조절에 관여하는 단백질들이 활성화 된다고 알려져 있다(8-11). 이들 단백질의 활성화는 전지방세포의 MCE과정에 특이적인 현상으로 보고되고 있으며, 일반적인 세포배양액에 첨가되는 serum에 의한 mitogenic 효과인 세포성장과는 구별된다고 알려졌다. 여러종류의 DNA합성과 세포성장 저해제를 이용한 *in vitro* 실험을 통해전지방세포의 성장억제와 세포주기의 재활성화가 adipogenesis과정유도에 중요한 역할을 한다고 증명되었다. 그러나 사람과 동물유래 primary 전지방세포의 경우 confluent된 세포의 세포주기 재활성화와 같은 MCE 초기단계는 adipogenesis유도에 필요충분요소는 아니라고 보고된 바 있어(12) 이와같은 *in vitro*와 *ex vivo* 실험조건의 차이는 전지방세포의 MCE과정중 성장과 세포주기를 타겟으로 하여 생리활성 물질을 이용한 adipogenesis억제 연구시 주의깊게 고려되어야 한다고 판단된다. MCE과정 초기에는 전지방세포의 성장과 세포주기의 변화뿐만 아니라 여러 신호전달과정이 활성화 되어 adipogenesis의 진행과 지방세포내 지방구의 축적을 유도한다. 특히 인슐린 의존성인 phosphatidylinositol(PI) 3-kinase/Akt 와 extracellular signal-regulated kinase(ERK)신호전달 과정의 활성화는 MCE과정 초기에 일어난다고 알려졌다(13-17). 이와같은 전지방세포의 성장 및 세포주기의 변화와 인슐린 신호전달과정의 활성화는 이어지는 adipogenesis유도에 필수적인 전사인자들의 발현과 이들 단백질의 활성화에 중요한 영향을 미친다고 알려졌다(13-17).

일련의 전사인자 활성화

Adipogenesis유도에 필수적인 여러 전사인자들의 종류 및 기능에 대해서는 비교적 자세히 연구되어 있다. Adipogenesis는 adipogenic 전사인자의 발현되는 양 뿐만아니라, 이들의 발현 시기와 전사인자간 상호조절과정을 통해 제어된다. 이중 CCAAT/enhancer binding protein β(C/EBPβ)와 C/EBPδ는 adipogenesis초기단계에 발현되는 전사인자들로서 knock-out동물실험을 통해서 adipogenesis의 초기 전사활성화 과정에 있어서 이들의 필요성이 증명되었으며, 이들의 주요 기능은 다음단계의 adipogenesis과정을 촉진시키는 adipogenic 전사인자인 proliferator-activated receptor γ(PPARγ)와 C/EBPα 의 발현을 유도하는 것으로 알려졌다(7, 8). Adipogenesis초기에 발현되는 C/EBPβ 단백질의 전사활성화 기능은 위에서 설명된 MCE과정에서 활성화된 세포주기와 인슐린 신호전달과정에 관여하는 단백질에 의해 조절 된다고 보고되었다. 예를 들어 세포주기조절에 관여하는 cyclin-dependent kinase 2(cdk2)(18), glycogen synthase kinase 3β(GSK3β)와 인슐린에 의해 활성화되는 ERK는

C/EBPβ 단백질의 인산화를 유도 한다고 알려졌고(19), 이와같은 단백질의 구조변화가 C/EBPβ에 의한 PPARγ와 C/EBPα의 발현과 기능의 조절에 중요한 역할을 한다고 보고 되었다(18-20). 한편, C/EBPβ에 의해 활성화되는 PPARγ는 PPARγ1과 PPARγ2의 두가지 isoform형태로 존재하며, 이중 지방세포에 특이적으로 발현되는 PPARγ2는 adipogenesis 유도과정에서 중요한 역할을 할 뿐만 아니라, 이미 분화가 이루어진 지방세포의 인슐린 감수성과 염증조절 과정에도 관여한다고 알려졌다. 이와같은 PPARγ의 세포내 기능은 PPARγ mRNA수준에서 크게 결정되며, 이후 전사된 PPARγ 단백질은 리간드와 결합하여 9-cis retinoic acid receptor(RXR)와 heterodimer 형태로 peroxisome proliferators response element(s) (PPRE) 시퀀스를 프로모터에 갖고있는 유전자들의 전사활성화를 유도한다. Adipogenesis과정에서 관여하는 PPARγ의 직접적인 타겟유전자로는 fatty acid binding protein 4(FABP4/aP2), fatty acid transporter(FAT/CD36), acetyl CoA oxidase(ACO), lipoprotein lipase(LPL) 그리고 glucose transporter 4(GLUT4)등이 보고되고 있다(21, 22). PPARγ 단백질의 안정성 또한 adipogenesis와 지방세포의 인슐린 감수성 및 면역반응조절에 중요한 요소로 알려져 있다. 특히 ubiquitination과정과 sumoylation과정이 proteasome에 의한 PPARγ 단백질의 분해과정을 조절한다고 보고되고 있다(23, 24). C/EBPα 또한 adipogenesis과정 초기에C/EBPβ에 의해 발현이 유도되며 효율적인 지방세포분화와 분화된 지방세포의 인슐린 감수성조절에 중요한 역할을 한다고 알려졌다(25). 더불어 C/EBPα 유전자의 활성화는 이에 앞서 발현되는 전사인자들인 C/EBPβ 뿐만 아니라 PPARγ의 기능에 의해 조절된다고 보고되었다(7, 8).

흥미롭게도 최근의 연구결과들에 의하면 위에서 설명된 전사인자 이외에도 adipogenesis과정 중 여러종류의 전사인자들이 발현된다고 알려졌고 이들의 기능또한 adipogenesis과정조절에 직,간접적으로 관여하고 있음이 밝혀졌다. 이에 대한 예로서 Krüppel-like factors(KLFs)(26)와 sterol response element-binding protein 1c (SREBP1c) 등이 있다(27). Adipogenesis과정조절에 있어서 전지방세포의 기능 또한 중요한 인자로 작용한다. 예를들어 전지방세포 특이적으로 분비되는 단백질인 preadipocyte factor-1(pref-1)(28)와 전지방세포내에서 활성화된 wnt 신호전달과정과 전사인자인 GATA(29)와 SRY(sex determining region Y)-box 9(Sox9) 30)은 adipogenesis과정을 저해한다고 알려졌다.

III. 식품유래 생리활성물질을 이용한 지방세포 분화조절

지방세포의 adipogenesis과정과 adipokine의 분비를 통한 면역과 에네지 대사조절에 관여하는 기능은 비만과 비만유래 대사질환 발병조절연구에 중요한 타겟으로 알려져 있다. 식품유래 생리활성물질을 이용하여 지방세포의 분화 및 기능제어 관련 기초연구는 비교적 최근들어 활발하게 연구되기 시작했다. 대부분의 지방세포 분화와 기능조절 가능성을 보이는 식품유래 생리활성물질의 탐색과 기능연구는 많은 부분 *in vitro*세포배양 실험에 의존하고 있어 동물과 사람의 비만모델을 이용한 보다 자세한 분자생물학적 기작연구의 필요성이 요구된다. 본 논문에서는 *in vitro*와 *in vivo*조건에서 지방세포를 타겟으로 하여 adipogenesis억제능력을 갖는 식품생리활성물질에 대해 고찰 하고자 한다.

커큐민(Curcumin)

폴리피놀성분인 커큐민은 카레, 겨자등의 주 색소성분이며 뿌리식물인 강황에 포함된 생리활성 식품성분이다. 고대로 부터 향신료 원료 뿐만아니라 염증과 피부질환에 효과적인 민간치료제로 이용되었고, 최근들어 여러종류의 암과 치매에 치료 혹은 예방에 효과가 있음이 동물실험과 일부 임상실험을 통해 알려졌다(31, 32). 커큐민의 항염증, 항산화 및 암세포 기능억제능력이 이와같은 질병발생조절에 관여한다고 보고되었다(31, 32). 염증과 산화스트레스의 증가가 비만과 비만유래 인슐린 저항성에 의한 대사질환발생의 주 요인이라고 이미 알려져 있어 커큐민 역시 비만억제에 직, 간접적인 효과가 있으리라 예상할 수 있다.

실제로 최근의 연구보고에 의하면 커큐민의 새로운 기능으로 지방세포의 분화 및 비만억제에 효과가 있음이 제시되었다. 3T3-L1세포를 이용한 *in vitro*세포배양 실험을 통해 커큐민은 농도 20 μM이하에서 adipogenesis를 억제한다고 보고 되었고다(33). 고지방 식이로 유도되는 비만모델을 이용한 동물연구에서도 커큐민의 비만억제 기능이 확인되었고 이는 커큐민이 주로 지방세포의 adipoge-

nesis과정과 지질대사의 저해를 통해 이루어 제안 되었다(33). 이와같은 커큐민의 지방세포 분화와 기능저해 작용은 adipogenesis 마커유전자인 PPARγ와 C/EBPα의 발현억제를 유도하고 분화가 이루어진 지방세포내에서는 지방산 산화과정에 관여하는 유전자발현의 증가와 에너지대사조절의 핵심단백질인 5'AMP-activated protein kinase(AMPK)의 활성증가를 통해 이루어 진다고 생각된다(34). 그러나 커큐민에 의한 자세한 adipogenesis의 조절 기작과 지방산 산화과정에 관여하는 커큐민의 직접적인 타겟은 알려지지 않고 있다. 위의 커큐민의 비만억제/예방 기능연구와 더불어 커큐민을 이용한 비만과 인슐린 저항성 치료효과에 관한 연구도 최근의 동물실험을 통해 시도되었다. 하지만 고지방 식이로 비만과 인슐린저항성이 이미 유도된 동물의 경우 이후 커큐민 섭취는 체지방 감소에는 큰 효과를 나타내지 못한 반면 인슐린 감수성의 증가와 지방세포와 간조직에서의 염증억제효과를 나타내어(35) 향후 커큐민을 이용한 비만과 관련된 제2형 당뇨환자와 대사질환과 관련된 염증환자의 치료 가능성을 예상해 본다. 그러나 커큐민을 이용한 생체내 에너지대사 핵심기관인 지방세포 분화와 기능조절연구에 있어서 소화과정 중 커큐민의 불안정성과 낮은 수준의 혈액내로의 흡수와 같은 문제는 보다 관심을 갖고 심도깊게 연구되어야 할 과제로 생각된다.

Tea components

녹차에 함유된 활성성분 중 체중증가 억제효과를 나타내는 물질로는 폴리피놀성분인 epicatechin(EC), epicatechin gallate(ECG), epigallocatechin(EGC)와 epigallocatechin gallate(EGCG)가 알려졌다. 여러 *in vitro*와 *in vivo*실험들을 통해 이 성분들은 지방세포에 복합적으로 작용해서 세포분화 및 기능조절에 중요한 역할을 한다고 알려졌다.

녹차의 폴리피놀성분 중 특히 EGCG는 adipogenesis과정과 성숙된 지방세포의 지질대사과정 저해에 기여한다고 알려졌다(36-38). EGCG에 의한 adipogenesis과정 저해는 농도가 약 50-200 μM에서 보여지며, MCE과정을 타겟으로 하여 전지방세포의 성장과 세포주기를 억제하며 결과적으로 전지방세포의 사멸을 유도하고(36), 더불어 MCE과정 중 인슐린신호전달과정(37)과 adipogenesis유도 전사인자인 PPARγ의 발현의 억제(38)를 통해 일어난다고 보고되었다. 또한 EGCG는 성숙한 지방세포에서는 lipolysis과정의 유도와 마이토콘드리아내의 발열작용을 증가시켜 축적된 지방구 양의 감소에 관여한다고 보고되었다(38, 39). 이와 유사하게 동물을 이용한 실험의 경우 녹차 폴리피놀성분이 첨가된 고지방 식이를 섭취한 쥐의 경우 고지방 식이만 섭취한 대조군에 비해 체중과 체지방 감소, 혈액내 인슐린과 글루코즈의 감소가 보고 되었다(40-42). 또한 이미 비만이 유도된 동물의 경우에도 EGCG의 섭취는 전체 에너지 섭취양에 영향없이 간에서의 지방산 산화과정의 증가가 유도되어 비만증상의 감소에 기여한다고 알려졌다(41). 이로부터 녹차의 생리활성물질을 이용한 비만발생 억제와 비만치료의 가능성이 제시 되었다. 일부 임상실험에서도 녹차성분에 의한 비만증상의 감소효과가 보고된 바 있다(43, 44). 녹차성분은 지방세포 분화와 기능조정 기능 이외에 염증억제, 항산화작용과 혈관생성억제 능력 또한 갖고 있다(45, 46). 이미 염증, 산화스트레스 그리고 지방조직내 혈관생성과정이 비만유도에 중요한 기능을 한다고 알려져 있어, 최소한 동물실험에서, 녹차성분의 항비만 기능은 지방세포를 타겟으로 하는 지역적인 기능과 더불어 생체내 다른 대사기관의 면역과 산화능력의 항상성 증가를 통한 복합적인 작용의 결과이리라 생각된다. 이에대한 심도깊은 이해를 위해 보다 adipogenesis가 활발하게 일어나는 임상모델을 이용한 녹차성분이 인체 지방세포 분화와 기능에 직접적으로 미치는 영향과 기작에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

기타 식품활성성분

Adipogenesis와 지방세포의 기능조절에 직,간접적으로 관여한다고 알려진 여러 폴리피놀물질중 coumaric acid(47), gallic acid(47), quercetin(48), guggulsterone(49), luteolin(50), genistein(51), resveratrol(48, 52)등이 *in vitro*상에서 adipogenesis를 억제한다고 보고되었다. 이들은 일반적으로 농도가 50-250 μM에서 전지방세포의 사멸과 MCE과정중 세포분열을 방해하고 이로 인한 adipogenesis유도전사인자인 C/EBPβ, C/EBPα 혹은 PPARγ의 발현을 억제한다고 보고되었다. 또한 이미 분화가 이루어진 지방세포에서는 지질대사과정과 산화스트레스 발생의 저해를 통해 지방구의 축적을 감소시킨다. 특히 coumaric acid, genistein, resveratrol은 동물실험을 통해 지방세포 증가의 억제와 간조직 에서의 지질대사

와 산화능력의 조절을 통해 고지방 식이로 유도되는 비만 발생을 저해한다고 보고되었다(53-55). 이와같은 식품활성성분 이외에도 최근의 연구에 의하면 berberine(56), 비타민E(57), 그리고 비타민A 대사물질인 retinaldehyde(58)의 adipogenesis 저해와 비만발생억제 가능성이 보고되었다.

IV. 맺음말

Adipogenesis과정은 생체내 지방세포 수 조절에 관여하고 결국 체내 지방저장능력의 결정에 큰 역할을 한다. Adipogenesis는 사람의 경우 발생의 단계와 어린시절 성장과정에서 활발하게 일어난다고 알려져왔다. 따라서 adipogenesis를 타겟으로 하는 식품활성성분을 이용한 효과적인 비만예방 혹은 억제를 위해서는 어린이와 청소년을 대상으로 하는 장기간 임상연구에 보다 많은 노력이 필요하겠다. 흥미롭게도 최근의 연구결과에 의하면 정상적인 성인의 지방조직에서도 지속적으로 분화가 이루어진 지방세포의 사멸과 새로이 분화된 세포간의 양적 균형이 이루어지고 있고, 해마다 전체 지방세포의 약 10% 정도가 adipogenesis를 통해 생산된다고 알려져 성인의 경우에도 adipogenesis는 체중조절과 비만억제를 위한 효과적인 생물학적 타겟이라 생각된다(59).

발전된 식품공정과 공학기술은 식품내에서 유효 식품/영양성분의 물리화학적성질의 보존과 향상에 큰 기여를 하여왔다. 최근들어 관심이 커지는 식품을 이용한 건강증가 특히 비만억제를 위한 새로운 생리활성물질 개발에 대한 기대는 식품공학분야 내에서 보다 심도있는 생물/생리학적 연구의 필요성을 요구한다. 더불어 새로운 식품공정, 공학기술의 개발을 통해 식품생리활성물질의 효율적이고 안전한 생체내 타겟조직으로의 전달기술 개발 또한 *in vitro*실험을 통해 습득한 연구결과를 복합적인 기능성식품 개발과 생체내로 적용하는데 필요한 translational tool이 될것이다. 예를들어 식품생리활성물질을 포함한 식품의 가공과 보존과정 동안에서의 안정화 증가 뿐만 아니라 소화기관 환경에서 이들 물질의 수용액 상에서의 용해도 증가, 구조의 안정화, 그리고 대사체 연구를 통한 생체내 흡수후 높은 활성을 나타내는 2차대사물질의 탐색을 통해 혈액과 타겟 조직내 bioavailability를 증가시키는 방법을 개발할 필요가 있다. 최근들어 식품내에 존재하는 식품원료성분의 조절을 이용하여 생체내 식품생리활성물질의 bioavailability를 높이는 연구도 시도되고 있다(60, 61). 이와같은 식품생리활성물질의 bioavailability높이기 위한 방법의 개발은 식품생물학 뿐만아니라 식품과학내 다양한 연구분야간의 공동노력으로 가능하리라 생각된다.

참고문헌

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cancer prevention and control. (2008)
2. World Health Organization (WHO), Fact Sheet: obesity and overweight. (2003)
3. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature 444:881-7 (2006)
4. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature 444:860-7 (2006)
5. Holst D, Grimaldi PA. New factors in the regulation of adipose differentiation and metabolism. Curr Opin Lipidol 13:241-5(2002)
6. de Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. Clin Chem 54:945-55 (2008)
7. Attie AD, Scherer PE. Adipocyte metabolism and obesity. J Lipid Res 50 Suppl:S395-9 (2009)
8. Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out. Nat Rev Mol Cell Biol 7:885-96 (2006)
9. Gregoire FM, Smas CM, Sul HS. Understanding adipocyte differentiation. Physiol Rev 78:783-809 (1998)
10. Farmer SR. Transcriptional control of adipocyte formation. Cell Metab 4:263-73 (2006)
11. Scime A, Grenier G, Huh MS, et al. Rb and p107 regulate preadipocyte differentiation into white versus brown fat through repression of PGC-1alpha. Cell Metab 2:283-95 (2005)
12. Entenmann G, Hauner H. Relationship between replication and differentiation in cultured human adipocyte precursor cells. Am J Physiol 270:C1011-6 (1996)
13. Tang QQ, Otto TC, Lane MD. Mitotic clonal expansion: a synchronous process required for adipogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 100:44-9 (2003)
14. Tang QQ, Gronborg M, Huang H, et al. Sequential phosphorylation of CCAAT enhancer-binding protein beta by MAPK and glycogen synthase kinase 3beta is required for adipogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 102:9766-71 (2005)
15. Chuang CC, Yang RS, Tsai KS, Ho FM, Liu SH. Hyperglycemia enhances adipogenic induction of lipid accumulation: involvement of extracellular signal-regulated protein kinase 1/2, phosphoinositide 3-kinase/Akt, and peroxisome proliferator-activated receptor gamma signaling. Endocrinology 148:4267-75 (2007)
16. Gagnon A, Chen CS, Sorisky A. Activation of protein kinase B

and induction of adipogenesis by insulin in 3T3-L1 preadipocytes: contribution of phosphoinositide-3,4,5-trisphosphate versus phosphoinositide-3,4-bisphosphate. Diabetes 48:691-8 (1999)
17. Sakaue H, Ogawa W, Matsumoto M, et al. Posttranscriptional control of adipocyte differentiation through activation of phosphoinositide 3-kinase. J Biol Chem 273:28945-52 (1998)
18. Li X, Kim JW, Gronborg M, Urlaub H, Lane MD, Tang QQ. Role of cdk2 in the sequential phosphorylation/activation of C/EBPbeta during adipocyte differentiation. Proc Natl Acad Sci U S A 104:11597-602 (2007)
19. Park BH, Qiang L, Farmer SR. Phosphorylation of C/EBPbeta at a consensus extracellular signal-regulated kinase/glycogen synthase kinase 3 site is required for the induction of adiponectin gene expression during the differentiation of mouse fibroblasts into adipocytes. Mol Cell Biol 24:8671-80 (2004)
20. Lee H, Lee YJ, Choi H, Ko EH, Kim JW. Reactive oxygen species facilitate adipocyte differentiation by accelerating mitotic clonal expansion. J Biol Chem 284:10601-9 (2009)
21. Sheng X, Zhang Y, Gong Z, Huang C, Zang YQ. Improved Insulin Resistance and Lipid Metabolism by Cinnamon Extract through Activation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. PPAR Res 2008:581348 (2008).
22. Huang C, Zhang Y, Gong Z, et al. Berberine inhibits 3T3-L1 adipocyte differentiation through the PPARgamma pathway. Biochem Biophys Res Commun 348:571-8 (2006)
23. Hauser S, Adelmant G, Sarraf P, Wright HM, Mueller E, Spiegelman BM. Degradation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma is linked to ligand-dependent activation. J Biol Chem 275:18527-33 (2000)
24. Ohshima T, Koga H, Shimotohno K. Transcriptional activity of peroxisome proliferator-activated receptor gamma is modulated by SUMO-1 modification. J Biol Chem 279:29551-7 (2004)
25. Darlington GJ, Ross SE, MacDougald OA. The role of C/EBP genes in adipocyte differentiation. J Biol Chem 273:30057-60 (1998)
26. Oishi Y, Manabe I, Tobe K, et al. Kruppel-like transcription factor KLF5 is a key regulator of adipocyte differentiation. Cell Metab 1:27-39 (2005)
27. Fajas L, Schoonjans K, Gelman L, et al. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression by adipocyte differentiation and determination factor 1/sterol regulatory element binding protein 1: implications for adipocyte differentiation and metabolism. Mol Cell Biol 19:5495-503 (1999)
28. Smas CM, Sul HS. Pref-1, a protein containing EGF-like repeats, inhibits adipocyte differentiation. Cell 73:725-34 (1993)
29. Tong Q, Dalgin G, Xu H, Ting CN, Leiden JM, Hotamisligil GS. Function of GATA transcription factors in preadipocyte-adipocyte transition. Science 290:134-8 (2000)
30. Wang Y, Sul HS. Pref-1 regulates mesenchymal cell commitment and differentiation through Sox9. Cell Metab 9:287-302 (2009)
31. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. Mol Pharm 4:807-18 (2007)
32. Anand P, Thomas SG, Kunnumakkara AB, et al. Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. Biochem Pharmacol 76:1590-611 (2008)
33. Ejaz A, Wu D, Kwan P, Meydani M. Curcumin Inhibits Adipogenesis in 3T3-L1 Adipocytes and Angiogenesis and Obesity in C57/BL Mice. J Nutr 139:919-25 (2009)
34. Lee YK, Lee WS, Hwang JT, Kwon DY, Surh YJ, Park OJ. Curcumin exerts antidifferentiation effect through AMPKalpha-PPAR-gamma in 3T3-L1 adipocytes and antiproliferatory effect through AMPKalpha-COX-2 in cancer cells. J Agric Food Chem 57:305-10 (2009)
35. Weisberg SP, Leibel R, Tortoriello DV. Dietary Curcumin Significantly Improves Obesity-Associated Inflammation and Diabetes in Mouse Models of Diabesity. Endocrinology 149:3549-58 (2008)
36. Lin J, Della-Fera MA, Baile CA. Green tea polyphenol epigallocatechin gallate inhibits adipogenesis and induces apoptosis in 3T3-L1 adipocytes. Obes Res 13:982-90 (2005)
37. Liu HS, Chen YH, Hung PF, Kao YH. Inhibitory effect of green tea (-)-epigallocatechin gallate on resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes depends on the ERK pathway. Am J Physiol Endocrinol Metab 290:E273-81 (2006)
38. Moon HS, Chung CS, Lee HG, Kim TG, Choi YJ, Cho CS. Inhibitory effect of (-)-epigallocatechin-3-gallate on lipid accumulation of 3T3-L1 cells. Obesity (Silver Spring) 15:2571-82 (2007)
39. Lee MS, Kim Y. (-)-Epigallocatechin-3-gallate enhances uncoupling protein 2 gene expression in 3T3-L1 adipocytes. Biosci Biotechnol Biochem 73:434-6 (2009)
40. Chen N, Bezzina R, Hinch E, et al. Green tea, black tea, and epigallocatechin modify body composition, improve glucose tolerance, and differentially alter metabolic gene expression in rats fed a high-fat diet. Nutr Res 29:784-93 (2009)
41. Wolfram S, Raederstorff D, Wang Y, Teixeira SR, Elste V, Weber P. TEAVIGO (epigallocatechin gallate) supplementation prevents obesity in rodents by reducing adipose tissue mass. Ann Nutr Metab 49:54-63 (2005)
42. Murase T, Nagasawa A, Suzuki J, Hase T, Tokimitsu I. Beneficial effects of tea catechins on diet-induced obesity: stimulation of lipid catabolism in the liver. Int J Obes Relat Metab Disord 26:1459-64 (2002)
43. Di Pierro F, Menghi AB, Barreca A, Lucarelli M, Calandrelli A. Greenselect Phytosome as an adjunct to a low-calorie diet for treatment of obesity: a clinical trial. Altern Med Rev 14:154-60 (2009)

44. Nagao T, Meguro S, Hase T, et al. A catechin-rich beverage improves obesity and blood glucose control in patients with type 2 diabetes. Obesity (Silver Spring) 17:310-7 (2009)
45. Butt MS, Sultan MT. Green tea: nature's defense against malignancies. Crit Rev Food Sci Nutr 49:463-73 (2009)
46. Le Marchand L. Cancer preventive effects of flavonoids-a review. Biomed Pharmacother 56:296-301 (2002)
47. Hsu CL, Huang SL, Yen GC. Inhibitory effect of phenolic acids on the proliferation of 3T3-L1 preadipocytes in relation to their antioxidant activity. J Agric Food Chem 54:4191-7 (2006)
48. Yang JY, Della-Fera MA, Rayalam S, et al. Enhanced inhibition of adipogenesis and induction of apoptosis in 3T3-L1 adipocytes with combinations of resveratrol and quercetin. Life Sci 82:1032-9 (2008)
49. Yang JY, Della-Fera MA, Baile CA. Guggulsterone inhibits adipocyte differentiation and induces apoptosis in 3T3-L1 cells. Obesity (Silver Spring) 16:16-22 (2008)
50. Park HS, Kim SH, Kim YS, et al. Luteolin inhibits adipogenic differentiation by regulating PPARgamma activation. Biofactors 35:373-9 (2009)
51. Harmon AW, Harp JB. Differential effects of flavonoids on 3T3-L1 adipogenesis and lipolysis. Am J Physiol Cell Physiol 280:C807-13 (2001)
52. Rayalam S, Della-Fera MA, Yang JY, Park HJ, Ambati S, Baile CA. Resveratrol potentiates genistein's antiadipogenic and proapoptotic effects in 3T3-L1 adipocytes. J Nutr 137:2668-73 (2007)
53. Hsu CL, Wu CH, Huang SL, Yen GC. Phenolic compounds rutin and o-coumaric acid ameliorate obesity induced by high-fat diet in rats. J Agric Food Chem 57:425-31 (2009)
54. Penza M, Montani C, Romani A, et al. Genistein affects adipose tissue deposition in a dose-dependent and gender-specific manner. Endocrinology 147:5740-51 (2006)
55. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. Cell 127:1109-22 (2006)
56. Lee YS, Kim WS, Kim KH, et al. Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states. Diabetes 55:2256-64 (2006)
57. Uto-Kondo H, Ohmori R, Kiyose C, et al. Tocotrienol suppresses adipocyte differentiation and Akt phosphorylation in 3T3-L1 preadipocytes. J Nutr 139:51-7 (2009)
58. Ziouzenkova O, Orasanu G, Sharlach M, et al. Retinaldehyde represses adipogenesis and diet-induced obesity. Nat Med 13:695-702 (2007)
59. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. Nature 453:783-7 (2008)
60. Huo T, Ferruzzi MG, Schwartz SJ, Failla ML. Impact of fatty acyl composition and quantity of triglycerides on bioaccessibility of dietary carotenoids. J Agric Food Chem 55:8950-7 (2007)
61. Green RJ, Murphy AS, Schulz B, Watkins BA, Ferruzzi MG. Common tea formulations modulate *in vitro* digestive recovery of green tea catechins. Mol Nutr Food Res 51:1152-62 (2007)