

ALICJA GAWĘCKA, EWA STACHOWSKA

## MOLEKULARNY MECHANIZM DZIAŁANIA RESTRYKCJI KALORYCZNYCH\*

### MOLECULAR MECHANISM OF A CALORIC RESTRICTION DIET

Zakład Biochemii i Żywienia Człowieka Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie  
ul. Broniewskiego 24, 71-460 Szczecin  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Ewa Stachowska*

#### Summary

The use of caloric restriction modulates the activity of FoxO proteins. FoxO is a key regulator of changes in the metabolism of carbohydrates. Under the influence of limited access to food FoxO proteins are activated. FOXO activation is done by deacetylation. The enzymes responsible for the deacetylation of proteins are called sirtuins. Sirtuins are NAD-dependent proteins, the activity of which is dependent on the metabolic status of the cell. Deacetylation of FoxO leads to an increase in the potential for increased interaction with DNA. In vivo studies have shown that under the influence of calorie restriction sirtuin levels increase in muscle, brain, kidney, or adipose tissue.

**Key words:** FOXO – sirtuins – caloric restriction – molecular mechanism.

#### Streszczenie

Stosowanie restrykcji kalorycznych moduluje aktywność białek FoxO, które są kluczowym regulatorem zmian w metabolizmie węglowodanów. Pod wpływem ograniczonej podaży pożywienia białka FoxO ulegają aktywacji. Aktywacja FoxO odbywa się przez deacetylację. Enzymami odpowiedzialnymi za tę deacetylację są białka zwane sirtuinami. Sirtuiny to białka NAD<sup>+</sup>-zależne, których aktywność zależy od stanu metabolicznego komórki. Deacetylacja prowadzi do zwiększenia tego potencjału przez wzmożoną interakcję z DNA. Wyniki badań in vivo wykazały, że pod wpływem ograniczenia kalorii wzrasta

poziom sirtuin w mięśniach, mózgu, nerkach czy tkance tłuszczowej.

**H a s ł a:** białka FoxO – sirtuiny – restykcje kaloryczne – mechanizm molekularny.

#### Wpływ restrykcji kalorycznych na zawartość tkanki tłuszczowej

Tkanka tłuszczowa jest głównym rezerwuarem energii, pełniącym również rolę termoizolującą i endokrynną. Organ ten syntetyzuje substancje – adipokiny o szerokim spektrum działania, które uczestniczą m.in. w metabolizmie glukozy i lipidów. Tkanka tłuszczowa występuje w dwóch postaciach: jako biała (WAT) i brunatna tkanka tłuszczowa (BAT). Biała tkanka tłuszczowa jest bogata w adipocyty i magazynuje tłuszcz w postaci triglicerydów, natomiast BAT dzięki dużej zawartości mitochondriów odgrywa szczególną rolę w oksydacji kwasów tłuszczowych.

Według wyników badań stosowanie restrykcji kalorycznych powoduje zmniejszenie masy ciała poprzez redukcję tkanki tłuszczowej w organizmie [1]. Podczas adaptacji do ograniczonej podaży pożywienia tłuszcz jest mobilizowany z WAT. W odpowiedzi na utratę jej zawartości komórki tłuszczowe regulują aktywność i stężenie wydzielanych przez nie hormonów. Najważniejszymi hormonami produkowanymi przez adipocyty są adiponektyna i leptyna. Krążąca we krwi leptyna odzwierciedla zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie i przy redukcji masy ciała obniża się jej stężenie. Wzrasta natomiast poziom adiponektyny, która wykazuje działanie kardioprotekcyjne

---

\* Praca finansowana z grantu NCN 2011/01/B/NZ7/04251

i antymiażdżycowe. Bierze także udział w metabolizmie glukozy i lipidów poprzez stymulację aktywności AMPK oraz PPAR $\alpha$ , zarówno w mięśniach szkieletowych, jak i wątrobie. Zwiększa również wrażliwość na insulinę. Prowadzi to do intensyfikacji procesu glikolizy przy jednoczesnym obniżeniu syntezy glukozy i zwiększeniu  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych [2].

### Czynniki transkrypcyjne FoxO – charakterystyka, struktura i aktywność

Stosowanie restrykcji kalorycznych moduluje aktywność białek FoxO, które pełnią ważną rolę w procesie adaptacji do ograniczonej podaży pożywienia [3]. Białka FoxO są podgrupą dużej rodziny białkowych czynników transkrypcyjnych Fox [3, 4]. W odpowiedzi na sygnały pochodzące ze środowiska zewnętrznego hamują bądź promują ekspresję określonych genów. Jak dotąd zidentyfikowano ok. 100 białek z tej rodziny i przydzielono je do 17 grup, od A do Q. U ssaków klasa „O” obejmuje: FoxO1, FoxO3, FoxO4 oraz FoxO6 [5]. Białka FoxO uczestniczą w przebiegu wielu procesów metabolicznych, m.in. w przemianach glukozy, regulacji procesu cyklu komórkowego, naprawie uszkodzeń DNA czy odpowiedzi na stres oksydacyjny [4, 6]. Wyniki badań genetycznych nad organizmami *Caenorhabditis elegans* i *Drosophila melanogaster* wykazały, że białka FoxO (ortolog DAF-16 u *C. elegans*) biorą udział w ścieżce sygnałowej insuliny. Wyniki innych badań wykazały również istotność FoxO w przekaznictwie sygnałowym insuliny w wątrobie ssaczej [7]. Wszystkie białka klasy FoxO charakteryzują się obecnością tzw. helisy skrzydłowej – domeny wiążącej DNA i obejmującej ok. 110 aminokwasów. Według wyników badań nad Foxo3a strukturę tę tworzą 3  $\alpha$ -helisy (H1, H2, H3), 3  $\beta$ -harmonijki (S1, S2, S3) oraz 2 struktury skrzydłopodobne (W1, W2) [4, 6]. Układ domeny jest następujący: H1-S1-H2-H3-S2-W1-S3-W2. W trakcie późniejszych badań wykazano jednak niewielkie różnice w drugorzędowej strukturze białek. Niektóre z nich zawierają dodatkową helisę w obrębie C-terminalnego końca, czy też dodatkową helisę pomiędzy H2 i H3 [5, 6]. Oprócz występowania domeny DBD (*DNA Binding Domain*), białka widelcogłowe (*forkhead box*) w swojej budowie zawierają trzy inne struktury. Poniżej domeny wiążącej DNA znajduje się sekwencja sygnałowa lokalizacji jądrowej (NLS), sekwencja eksportu jądrowego (NES) oraz C-terminalna domena transaktywacyjna TA [4, 6]. Analiza dopasowania wielosekwencyjnego wykazała wysoką konserwatywność strukturalną wielu regionów białek FoxO. Stałymi elementami są: N-terminalny koniec, w obrębie którego mieści się miejsce fosforylacji pierwszej kinazy białkowej B (PKB), struktura DBD, region NLS oraz fragment C-terminalnej domeny [6]. Najbardziej reaktywnym regionem struktury FoxO jest obszar H3 DBD, który stanowi element wiążący z DNA. FoxO przyłączają się do DNA w obrębie sekwencji 5'-GTAAACAA-3', określanej jako

„DAF-16 sekwencja wiążąca” [7]. Odcinkiem sekwencji rozpoznawanym przez wszystkie białka rodziny Fox jest 5'-(A/C)AA(C/T)A-3'. Białka FoxO również mają zdolność do łączenia się z sekwencją 5'(C/A)(A/C)AAA(C/T)AA-3' będącą sekwencją insulinowrażliwą [4, 6]. Ze względu na obecność sekwencji insulinowrażliwej ulegają silnej ekspresji w tkankach reagujących na insulinę, np. w mięśniach, wątrobie czy tkance tłuszczowej [8].

Aktywność transkrypcyjna białek FoxO jest najczęściej kontrolowana przez fosforylację zależną od AKT/PKB (kinazy białkowej insulino-fosfatydyloinozytolu). Fosforylacja przy udziale tej kinazy powoduje tworzenie się dwóch miejsc wiązania białka 14-3-3 i indukuje jego przyłączenie. Powstały kompleks ulega translokacji do cytoplazmy i poprzez oddziaływanie białka 14-3-3 z sekwencją sygnałową lokalizacji jądrowej zapobiega przemieszczeniu się FoxO z powrotem do jądra komórkowego [6]. Tym samym blokuje zdolność FoxO do przyłączania się do DNA [9]. Funkcja białek FoxO jest również kontrolowana przez inne modyfikacje potranslacyjne, np. fosforylację niezależną od kinazy AKT/PKB, acetylację oraz ubikwitynizację [6, 9].

### Ścieżki sygnałowe indukowane przez CR (*calorie restriction*)

Stosowanie restrykcji kalorycznych szczególnie moduluje aktywność sirtuin i białek FoxO [3]. Podczas głodu czy ograniczonego dostępu do pożywienia białka FoxO występują w jądrze komórkowym i są aktywne transkrypcyjnie [9]. Stają się kluczowym regulatorem zmian w metabolizmie węglowodanów i, jak wykazały wyniki badań, mają swój udział w wątrobowym metabolizmie lipidów [10]. Ulegają także silnej ekspresji zarówno w WAT, jak i BAT. Według wyników badań ich poziom zmienia się podczas stosowania wysokokalorycznej diety, tak więc przypuszcza się, że mają duży wpływ na funkcjonowanie tych tkanek [9]. Pod wpływem ograniczonego dostępu do pożywienia białka FoxO ulegają aktywacji przez deacetylację w obecności sirtuin. Sirtuiny to białka NAD<sup>+</sup>-zależne, co sugeruje, że ich aktywność zależy od stanu metabolicznego komórki [3]. Sirtuiny poprzez modyfikację aktywności białek FoxO modułują ich potencjał transaktywacyjny i zdolność łączenia się z DNA. Deacetylacja prowadzi do zwiększenia tego potencjału przez wzmoczoną interakcję z DNA [11]. Wyniki badań *in vivo* wykazały, że pod wpływem ograniczenia kalorii wzrasta poziom sirtuin w mięśniach, mózgu, nerkach czy tkance tłuszczowej. Sirtuiny ulegają ekspresji w WAT i w procesie adaptacyjnym do restrykcji kalorycznych powodują zahamowanie aktywności PPAR $\gamma$  (receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów  $\gamma$ ), będącego receptorem jądrowym o podwyższonej aktywności w tkankach insulinowrażliwych. Kwasy tłuszczowe przyczyniają się do aktywacji tego receptora i ich nadmiar prowadzi do adipogenyzy. Tym samym, zahamowanie aktywności

PPAR $\gamma$  przez sirtuiny powoduje utratę tkanki tłuszczowej [3]. Białko FoxO1 także posiada zdolność hamowania aktywności PPAR $\gamma$  w tkance tłuszczowej i razem współuczestniczą w przekaznictwie sygnałowym insuliny [12]. W stanie podstawowym FoxO1 znajduje się głównie w jądrze komórkowym, ale występuje również w cytoplazmie. Pod wpływem stymulacji insuliny dochodzi do fosforylacji FoxO1 w trzech specyficznych miejscach, co prowadzi do jego translokacji z jądra komórkowego do cytoplazmy, a przy tym represji ulegają PPAR $\gamma$ 1 oraz PPAR $\gamma$ 2 [13]. Podczas gdy sirtuiny i białka FoxO hamują aktywność PPAR $\gamma$ , aktywacji ulega PPAR $\alpha$ , który transkrybuje geny zaangażowane w oksydację kwasów tłuszczowych i białko PGC1- $\alpha$  odpowiedzialne za transkrypcję genów glukoneogenezy. Wykazano, że aktywność PGC1- $\alpha$  jest kontrolowana przez fosforylację AMPK i dalsze badania wskazują na jego udział w biogenezie mitochondriów. Dodatkowo pod wpływem zmniejszonej podaży pożywienia zamiast glikolizy promuje mitochondrialną oksydację kwasów tłuszczowych i glukoneogenezę w wątrobie [3].

Wyniki wielu badań wskazują na ważny udział FoxO w regulacji procesu lipolizy. Lipoliza jest promowana przez aktywność sirtuin, a to jest ściśle powiązane ze ścieżką sygnałową insuliny, która z kolei reguluje aktywność białek FoxO stymulujących ekspresję lipazy lipoproteinowej i przyczyniających się do translokacji receptora CD36 do błony komórkowej [7]. Badania nad transgenicznymi myszami z konstytutywnie aktywną formą FoxO1 wykazały podwyższony poziom ekspresji lipazy lipoproteinowej w wątrobie i mięśniach tychże osobników. Związane jest to z intensyfikacją hydrolizy triglicerydów, zwiększając tym samym dostępność kwasów tłuszczowych do tych tkanek. Co ciekawe, poziom apoA-V również jest wyższy u tych myszy. Jak wiadomo, apoA-V odpowiedzialna jest za redukcję poziomu triglicerydów we krwi poprzez hamowanie produkcji VLDL i stymulowanie aktywności lipazy lipoproteinowej hydrolizującej TG zawarte w VLDL [7]. Aktywność wątrobowego FoxO1 aktywuje także ekspresję genów zaangażowanych w transport lipidów i obniża ekspresję genów zaangażowanych w proces glikolizy i syntezy steroli/lipidów. Skutkuje to obniżonym poposiłkowym poziomem triglicerydów [14]. Zaobserwowano także zwiększenie stężenia białka CD36 w mięśniach szkieletowych warunkującego zwiększony wychwyty kwasów tłuszczowych [7]. Badania prowadzone *in vitro* oraz *in vivo* wykazały, że FoxO1 hamuje ekspresję genów lipogenicznych [15]. Zbadano wpływ FoxO1 na lipogeniczny czynnik transkrypcyjny SREBP-1c, główny regulator wątrobowej lipogenezy. Białko SREBP-1c jest syntetyzowane w wątrobie w odpowiedzi na wzrost poziomu insuliny i ma swój udział w utylizacji glukozy i syntezie kwasów tłuszczowych. Zanotowano, że wzrost poziomu insuliny hamuje ekspresję genów glukoneogenezy poprzez fosforylację FoxO1 i jego jądrowy eksport, indukując tym samym syntezę lipidów w wątrobie przez SREBP-1c [7, 15]. Dodatkowo przypuszcza się, że SREBP-1c pośredniczy w oddziaływaniu insuliny

na ekspresję glukokinazy i może powodować redukcję jej ekspresji, prowadząc do hamowania glikolizy [7]. Zaobserwowano, że wzrost ekspresji konstytutywnie aktywnej formy FoxO1 u myszy spowodował zahamowanie aktywności SREBP-1c poprzez oddziaływanie na wiele czynników transkrypcyjnych [15]. Białko FoxO oprócz hamowania aktywności SREBP-1c hamuje ekspresję genów syntezy kwasów tłuszczowych, w tym syntetazy kwasów tłuszczowych czy liazy ATP-cytrynianowej. Według wyników innych badań, wzrost ekspresji FoxO obniża także aktywność glukokinazy i innych glikolitycznych enzymów [14]. Co ciekawe, zarówno sirtuiny, jak i białka FoxO, oprócz kontrolowania hydrolitycznego rozkładu tłuszczu, odgrywają znaczną rolę w procesie jego powstawania [16]. Sirtuiny hamują proces adipogenezy przez interakcję z receptorami jądrowymi PPAR $\gamma$  i poprzez deacetylację FoxO [16, 17, 18]. Białko FoxO1 odgrywa ważną rolę w różnicowaniu się preadipocytów w dojrzałe komórki tłuszczowe, adipocyty. Hamuje ich dyferencjację we wczesnym stadium rozwoju, ponieważ posiada zdolność do aktywacji ekspresji genu białka p21, który jest inhibitorem cyklu komórkowego preadipocytów [9, 15].

Najnowsze badania naukowe skupiają się na roli FoxO1 jako głównego pośrednika w oddziaływaniu insuliny na metabolizm energetyczny. Celem tych badań jest ocena wpływu FoxO1 na powstawanie i sekrecję wątrobowych VLDL. W proces ten zaangażowanych jest wiele genów, których produkty są niezbędne do syntezy i mobilizacji lipidów, np. białka apo-B czy MTP (mikrosomalne białko transportujące triglicerydy). Każdy z nich może być czynnikiem ograniczającym syntezę VLDL i, jak się okazało, FoxO1 pośredniczy w hamującym działaniu insuliny na powstawanie białka MTP [16]. Podwyższona aktywność białka MTP oraz sekrecja apo-B jest ściśle związana ze zwiększeniem masy i wyrzutem cząstek VLDL. Według wyników badań nad myszami, zarówno sekrecja apo-B, jak i produkcja VLDL jest wzmożona w odpowiedzi na wzrost ekspresji FoxO1. Natomiast brak ekspresji FoxO1 skutkuje zmniejszonym powstawaniem MTP i VLDL. W stanie poposiłkowym, pod wpływem stymulacji insuliny, FoxO1 jest transportowane z jądra komórkowego do cytoplazmy, przez co eliminuje aktywność białka MTP i wpływa na lipogenezę, modulując białka SREBP-1c. Białka te stanowią dwa główne czynniki prowadzące do gromadzenia VLDL i sekrecji lipidów z wątroby. Trzecim czynnikiem jest apo-B i niektóre badania *in vitro* sugerują wpływ FoxO1 na aktywność genu apo-B [10].

Reasumując, zarówno wzrost ekspresji sirtuin, jak i białek FoxO kontroluje szereg zmian metabolicznych prowadzących do adaptacji w stanie ograniczenia kalorii. Promowane są głównie geny lipogeniczne, prowadzące do utraty zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie.

Przypuszcza się, że zarówno restrykcje kaloryczne, jak i dieta zawierająca znaczne ilości polifenolowych antyoksydantów mogą mieć podobny wpływ na ludzki metabolizm. Głównym regulatorem zachodzących zmian

są NAD<sup>+</sup>-zależne białka – sirtuiny, które deacetylują liczne czynniki transkrypcyjne, wpływając na ekspresję genów. Indukowane są ścieżki z udziałem białek z rodziny FoxO czy koaktywatorów transkrypcji, np. PGC1- $\alpha$ . Białka FoxO, a zwłaszcza FoxO1, odgrywają kluczową rolę w regulacji ogólnoustrojowych przemian energetycznych i są stymulowane podczas CR (*calorie restriction*) [3]. Aktywność FoxO jest regulowana przez insulinę, tak więc dystrybucja tych białek w tkankach wrażliwych na insulinę pozwala na ich pośredniczenie w wielu metabolicznych procesach. W zależności od typu komórki mogą różnie wpływać na zawartość rezerwy energetycznej [14]. Sirtuiny deacetylują FoxO, jednocześnie je aktywując i powodując zahamowanie aktywności PPAR $\gamma$ , będącego receptorem jądrowym o podwyższonej aktywności w tkankach insulinowrażliwych. Odgrywa on kluczową rolę w koordynacji genów zaangażowanych w kształtowanie adipocytów i nazywany jest głównym regulatorem adipogenezy. Zatem zahamowanie aktywności promotora PPAR $\gamma$  przez sirtuiny i FoxO1 powoduje utratę tkanki tłuszczowej [3]. Ponadto, w wątrobie podczas głodu FoxO1 jest odpowiedzialne za utrzymanie odpowiedniego poziomu glukozy we krwi, promując proces glukoneogenezy, natomiast w stanie poposiłkowym zwiększa wrażliwość na insulinę, dzięki czemu komórki tkanek insulinowrażliwych wykazują wzmożony pobór powstałej glukozy w celu jej wykorzystania [9]. Co więcej, zwiększa dostępność kwasów tłuszczowych do komórek organizmu przez stymulację translokacji receptora CD36 do błony komórkowej [7]. Także dzięki zwiększonej aktywności genu *PDK-4* może być zaangażowany w proces przejścia z utleniania węglowodanów w utlenianie kwasów tłuszczowych, jako głównego źródła energetycznego podczas ograniczonego dostępu do pożywienia [14]. Poprzez ingerencję w ekspresję lipazy lipoproteinowej zwiększa hydrolizę triglicerydów zawartych m.in. w VLDL i wskutek podwyższonej ekspresji apoA-V przyczynia się do obniżonej produkcji cząstek VLDL [7]. Dowiedziano także, że wzrost ekspresji FoxO1 u myszy spowodował zahamowanie aktywności SREBP1-c, który jest głównym czynnikiem transkrypcyjnym, z udziałem którego insulina aktywuje ekspresję genów syntezy kwasów tłuszczowych. Prowadzi to zatem do zmniejszonej wątrobowej lipogenezy [15]. Co jest również godne uwagi, FoxO1 pełni rolę w tworzeniu tkanek ważnych z punktu widzenia homeostazy energetycznej, a mianowicie tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych. Ma istotne znaczenie w utrzymywaniu masy mięśniowej i hamuje powstawanie oraz różnicowanie się komórek tłuszczowych [14].

Resweratrol i fenole zawarte w diecie posiadają zdolność aktywacji sirtuin. Jak wykazały badania, resweratrol przeciwdziała zapaleniu i może obniżać syntezę triglicerydów oraz cholesterolu [3]. Działanie przeciwzapalne wiąże się z hamowaniem aktywności, za pomocą sirtuin centralnego mediatora rozwoju stanu zapalnego – NF $\kappa$ B. Badania nad mysią wątroba wykazały, że sirtuiny poprzez

deacetylację aktywują czynnik jądrowy LXR, a ten z kolei indukuje transport zwrotny cholesterolu przez stymulację transportera ABCA1, prowadząc tym samym do obniżenia poziomu cholesterolu [3]. Badania nad komórkami wykazały, że resweratrol posiada także zdolność aktywacji białek FoxO i hamowania ekspresji genu SREBP-1, wpływając w ten sposób na wątrobową lipogenezę [17].

## Piśmiennictwo

1. Mattison J.A., Roth G.S., Beasley T.M., Tilmont E.M., Handy A.M., Herbert R.L. et al.: Fizjologiczna rola adiponektyny. *Post Nauk Med.* 2010, 6, 503–508.
2. Pallauf K., Giller K., Huebbe P., Rimbach G.: Nutrition and healthy ageing: calorie restriction or polyphenol-rich „MediterrAsian” diet? *Oxid Med Cell Longev.* 2013, 707421, doi: 10.1155/2013/707421.
3. Obsil T., Obsilova V.: Structure/function relationships underlying regulation of FOXO transcription factors. *Oncogene.* 2008, 27, 2263–2275.
4. Obsil T., Obsilova V.: Structural basis for DNA recognition by FOXO proteins. *Biochim Biophys Acta.* 2011, 1813 (11), 1946–1953.
5. Ryterska K., Siwiec E.: FoxO – białka transkrypcyjne o szerokich możliwościach metabolicznych. Budowa, regulacja, metabolizm. *Czyn Ryz.* 2011, 2, 11–18.
6. Zhang W., Patil S., Chauhan B., Guo S., Powell D.R., Le J. et al.: FoxO1 regulates multiple metabolic pathways in the liver, effects on gluconeogenic, glycolytic and lipogenic gene expression. *J Biol Chem.* 2006, 15, 10105–10117.
7. Kousteni S.: FoxO1, the transcriptional chief of staff of energy metabolism. *Bone.* 2012, 50, 2, 437–443.
8. Nakae J., Oki M., Cao Y.: The FoxO transcription factors and metabolic regulation. *FEBS Lett.* 2008, 582, 1, 54–67.
9. Sparks J.D., Dong H.H.: FoxO1 and hepatic lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2009, 20, 3, 217–226.
10. Glauser D.A., Schlegel W.: The emerging role of FOXO transcription factors in pancreatic beta cells. *J Endocrinol.* 2007, 193 (2), 195–207.
11. Fan W., Imamura T., Sonoda N., Sears D.D., Patsouris D., Kim J.J. et al.: FOXO1 transrepresses peroxisome proliferator-activated receptor gamma transactivation, coordinating an insulin-induced feed-forward response in adipocytes. *J Biol Chem.* 2009, 284 (18), 12188–12197.
12. Armoni M., Harel C., Karni S., Chen H., Bar-Yoseph F., Ver M.R. et al.: FOXO1 represses peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ 1 and - $\gamma$ 2 gene promoters in primary adipocytes: a novel paradigm to increase insulin sensitivity. *J Biol Chem.* 2006, 281, 19881–19891.
13. Gross D.N., Heuvel A.P.J., Birnbaum M.J.: The role of FoxO in the regulation of metabolism. *Oncogene.* 2008, 27, 2320–2336.
14. Deng X., Zhang W., O-Sullivan I., Williams J.B., Dong Q., Park E.A. et al.: FoxO1 inhibits sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c) gene expression via the transcription factors Sp1 and SREBP-1c. *J Biol Chem.* 2012, 8, 287 (24), 20132–20143.
15. Kamagate A., Qu S., Perdomo G., Su D., Kim D.H., Slusher S. et al.: FoxO1 mediates insulin-dependent regulation of hepatic VLDL production in mice. *J Clin Invest.* 2008, 118 (6), 2347–2364.
16. Wang G.L., Fu Y.C., Xu W.C., Feng Y.Q., Fang S.R., Zhou X.H.: Resveratrol inhibits the expression of SREBP1 in cell model of steatosis via Sirt1-FOXO1 signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009, 380 (3), 644–649.
17. Wang F., Nguyen M., Qin F.X., Tong Q.: SIRT2 deacetylates FOXO3a in response to oxidative stress and caloric restriction. *Aging Cell.* 2007, 6 (4), 505–514.
18. Nakae J., Kitamura T., Kitamura Y., Biggs W.H., Arden K.C., Accili D.: The forkhead transcription factor FoxO1 regulates adipocyte differentiation. *Dev Cell.* 2003, 4, 119–129.