

지질대사에서 Autophagy의 기능

Autophagy in Lipid Metabolism

정창화 | 장수과학연구단

Chang Hwa Jung | Biogeron Technology Research Group

Autophagy

Autophagy의 일반적인 기능은 세포내 영양분이 부족한 환경에서 세포가 자신의 불필요한 단백질, 노화된 소기관 등을 lipid bilayer로 구성된 membrane vacuole (autophagosome)이 둘러싼 후 라이소좀과 합쳐져 둘러싸인 내부 물질을 분해하도록 유도함으로써 세포내 영양분을 재공급하는 시스템으로 세포의 항상성 유지에 중요한 역할을 한다. 이러한 autophagy가 세포성장, 분화, 신진대사 조절, 암, 뇌 질환, 면역 등 다양한 인간의 생리적 및 병리적 상태를 조절하는데 중요한 역할을 담당한다는 사실이 속속 밝혀지고 있어 전 세계적으로 많은 관심을 갖고 있다. Autophagy는 작동기작과 기능에 따라 macroautophagy, microautophagy 및 chaperone-mediated autophagy(CMA)로 나뉘어 지는데(Fig. 1), 이들 세 종류의 autophagy는 세포내에 공존하면서 개별적인 형태로 서로 다르게 유도된다. 예를 들면, 정상세포 조건에서도 autophagy는 일어나고 있지

만, 영양소 결핍 같은 조건에서는 macroautophagy가 빠르게 유도되고 6~8시간 스트레스가 유지되면 macroautophagy는 점차적으로 줄어들며 12~24시간에서는 CMA 유도가 이루어진다.

Autophagy는 분해되는 cargo 타입에 따라 다양하게 분류되는데, 손상된 미토콘드리아를 선택적으로 제거함으로써 세포의 손상을 보호하는 mitophagy가 있고, ribosomes, endoplasmic reticulum, peroxisomes을 분해하는 과정에 따라 ribophagy, reticulphagy, pexophagy로 각각 분류된다. 또한 최근 macroautophagy가 지방산에 의해 생성되는 세포내 지방구(lipid droplet)의 직접적인 분해에도 관여하는 macrolipophagy를 소개하고 있다. 비록 다양한 질환 모델에서 autophagy의 기능이 밝혀지고 있으며 많은 관심을 갖고 있음에도 불구하고 아직까지 정확한 메커니즘과 관여하는 molecules의 기능에 대해서 많이 알려져 있지는 않다. 여기에서는 지금까지 보고된 autophagy의 관련된 유전자 기능과 그 형성기전에 대해서 살펴보고 특히, 지질대

사에서의 autophagy 기능에 대해 살펴보고자 한다.

Autophagy의 종류

Macroautophagy는 초기 de novo 형성에 수반되는 phagophore에 의해 세포질로부터 이중막의 autophagosome을 형성하고 라이소좀과의 융합을 통해 autophagosome내 물질들을 분해한다. Autophagosome을 형성하기 위한 초기 구조는 pre-autophagosome structure(PAS) 또는 isolation membrane(IM)으로 정의되며 그 기원은 ER의 omegasome으로부터 형성되는 것으로 최근 보고되어 있고, Gogi, 세포막 및 미토콘드리아도 autophagosome 형성에 관여함을 보고하고 있으나 그 형성과정에 대한 정확한 메커니즘은 아직 밝혀져 있지 않다. Autophagy의 진행은 nucleation, expansion, maturation, degradation 4단계로 분류된다(Fig. 2). Nucleation은 특정 스트레스에 의한 신호전달 반응에 의하여 autophagosome을 형성하기 위해 PAS 또는 IM을

형성하는 과정이며, expansion은 autophagy 단백질에 의해 이중막으로 완전히 둘러싸인 vesicle, 즉 autophagosome을 형성하는 과정이다. Maturation은 endocytic compartments인 early endosomes, multivesicular bodies, late endosomes와의 개별 fusion events를 통해 amphisome을 형성하는 과정으로 amphisome 내부의 pH를 산성조건으로 바꿔 라이소좀 가수분해효소들의 활성화에 적당한 조건을 제공한다. Degradation은 완성된 amphisome과 라이소좀이 융합을 통해 내부에 둘러싸인 물질들을 분해하여 세포질로 영양분을 재공급하는 과정이다. 이와 달리 microautophagy는 cargo를 갖고 있는 single-membrane vesicles이 라이소좀 막에 의해 직접 engulfment(삼킴)되어 분해되는 과정이다(Fig. 1).

Chaperone-mediated autophagy(CMA)는 간, 신장 등에서 수용성 단백질의 약 30% 정도의 분해를 담당한다. Macroautophagy와 microautophagy는 선택적 및 비선택적 기작을 통해 세포내 물질을 제거하는 반면, CMA는 세포질의 단백질을 선택적

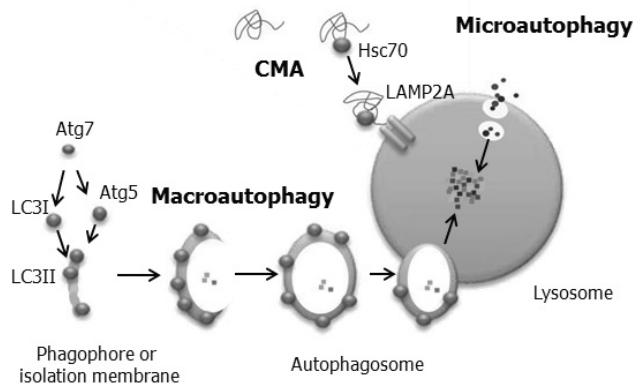


Fig. 1. Types of autophagy in mammalian cells. Three types of autophagy have been described in mammalian cells (Singh R, Results Probl Cell Differ, 52, 35–46, 2010).

으로 분해하는 과정으로 영양결핍 또는 다양한 독소 화합물에 의해 활성화 된다. CMA에서의 기질단백질은 인식템플릿(recognition template)인 KFERQ motif를 갖고 있어 세포질의 수용성 chaperone hsc70에 의해 인식된 후 라이소좀으로 이동하게 된다(Fig. 1). 단백질-hsc70 복합체는 라이소좀과 결합되어 있는 단백질인 LAMP-2A 막 수용체와 결합하면 hsc70과 결합되어 있는 단백질은 unfolded되고 주로 LAMP-2A receptor로 구성된 translocation complex를 통해 라이소좀 안으로 들어간다. 이후 이차 chaperone인 lysosomal hsc70(lys-hsc70)에 의해 unfolded 단백질이 라이소좀 안으로 완전히 들어가면 라이소좀 내의 효소에 의해 분해가 이루어진다. Hsc70 이외에도, hsp90은 cdc37과 복합체를 이뤄 손상된 미토콘드리아를 선택적으로 제거하는 chaperone-mediated mitophagy 기능을 하는 것으로 최근 보고되었다. 이들 복합체는 autophagy 개시를 알리는 ULK1-Atg13 복합체의 Kinase 활성화와 안정성 조절에 관여함으로써 미토콘드리아 주위에 lipid bilayer로 구성된 membrane vacuole이 둘러싸도록 유도한다.

Autophagy의 조절

Macroautophagy(이후 autophagy로 언급)는 bulk lysosomal degradative pathway로 autophagy에서 가장 대표되는 시스템이다. 최근 5년간 진행세포에서 autophagy 진행 과정에 중요한 역할을 수행하는 약 30개의 autophagy 관련된 단백질들이 확인되었다(Fig. 3).

현재까지 autophagy관련 단백질 중에는 ULK1과 ULK2(Unc-51-like kinase-1 and -2)가 가장 상위에서 조절하는 것으로 알려져 있으며, ULKs는 Atg13, FIP200(focal adhesion kinase family-interacting protein of 200 kDa) 및 Atg101과 복합체를 이루면서 autophagy의 initiation에 관여하고 있다. 이들 복합체는 mammalian target of rapamycin (mTOR) complex1(이후 mTOR로 언급)의 활성화에 따라 조절되어지는데, mTOR가 활성화되는 경우에는 kinase 단백질인 ULKs의 인산화를 촉진하여 그 활성을 억제시키고, mTOR 활성이 감소하는 경우에는 ULKs 인산화가 억제되지만, ULK의 autophosphorylation에 의해 ULK kinase 활성이 증가

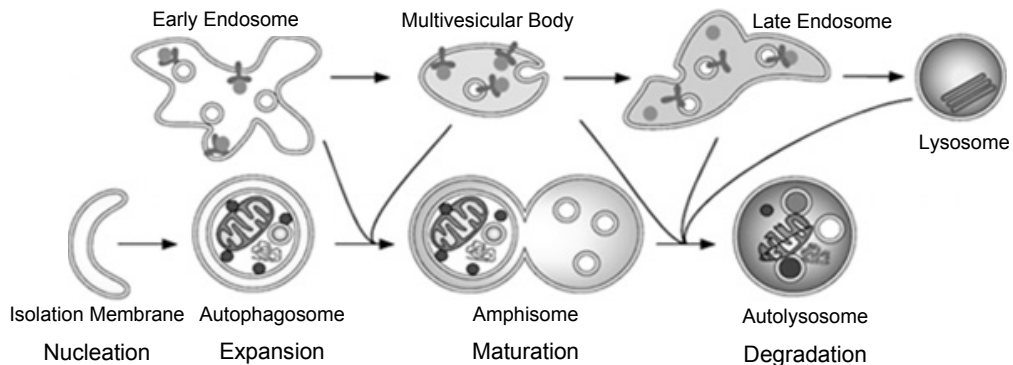


Fig. 2. The autophagic pathway comprises four stages: nucleation, expansion, maturation, and degradation (Simonsen A *et al.*, *J Cell Biol*, **186**, 773–782, 2009).

하여 autophagy가 유도되는 것으로 알려져 있다 (Fig. 4). 예를 들면 영양소 고갈이나 mTOR 저해제인 rapamycin을 처리한 경우, mTOR의 활성이 저해되고 ULKs가 활성화되면서 Atg13과 FIP200을 인산화 시킴으로써 autophagy가 시작하게 된다. 반면, 영양소가 과한 경우에는 활성이 증가된 mTOR에 의해 ULKs와 Atg13이 인산화 되고 ULKs의 활성이 억제됨으로써 autophagy 저해가 일어난다. 또한 최근 연구결과에 의하면 특정 조건에 따라 AMPK가 ULKs를 직접적으로 인산화시킴으로써 autophagy를 조절한다는 보고가 있다.

IM 형성에 중요한 단백질인 class III phosphatidylinositol-3-kinase(Vps34)는 서로 결합하는 단

백질에 따라 세 종류 이상의 복합체를 갖고 있다 (Fig. 5). 복합체 I은 기본구조인 Vps15와 Beclin1에 Atg14L이 결합되어 autophagy의 초기단계에 관여하고 있다. 즉 nucleation 단계에서 Atg14L과 Beclin1은 Vps34의 활성을 증가시켜 PtdIns3P(PI3P)를 생성시키고, PI3P와 결합할 수 있는 FYVE 도메인을 갖고 있는 단백질들을 응집시켜 IM을 확장시키는 역할을 하게 된다. 반면, 복합체 II는 기본구조에 UVRAG(UV radiation resistance-associated gene)이 결합되어 autophagosome과 endosome의 융합을 촉진하여 autophagosome 내부를 라이소좀 내의 효소의 활성을 증진시키는 산성 조건으로 만드는 데 중요한 역할을 하고, 복합체 III은 UVRAG뿐만

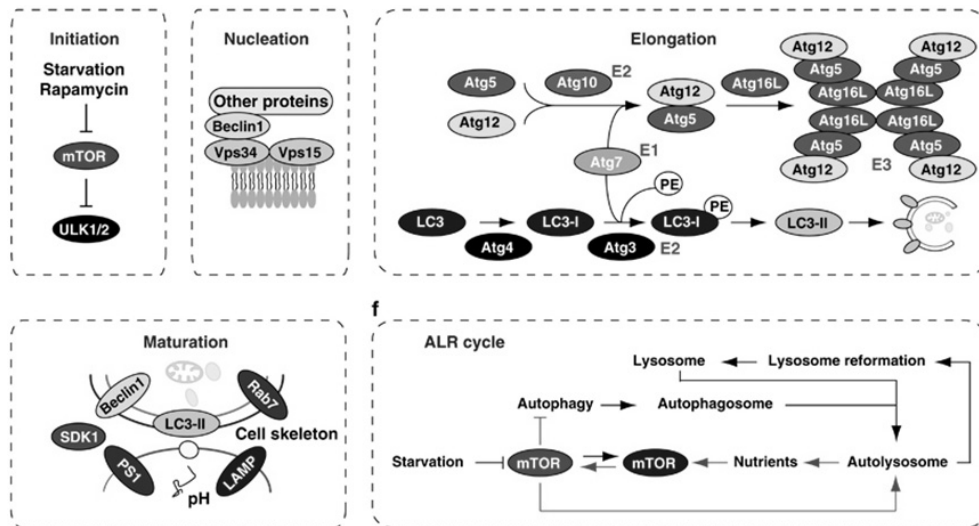


Fig. 3. Stages of autophagy. The initiation is sustained by activation of ULK1 and ULK2 complexes, which are inhibited by mTOR, autophagy. The nucleation depends on Beclin 1–Vps34–Vps15 core complexes and other proteins. The elongation of the phagophore is mediated by two ubiquitin-like conjugation systems that together promote the assembly of the ATG16L complex and the processing of LC3. PE, phosphatidyl-ethanolamine. The maturation is promoted by LC3, Beclin 1, the lysosomal membrane proteins LAMP-1 and LAMP-2, the GTP-binding protein RAB7, the ATPase SKD1, the cell skeleton, the pH of lysosomes and possibly presenilin 1(PS1). Autophagic lysosome reformation(ALR) cycle. (Kang R *et al.*, Cell Death Differ, 18, 571–580, 2011).

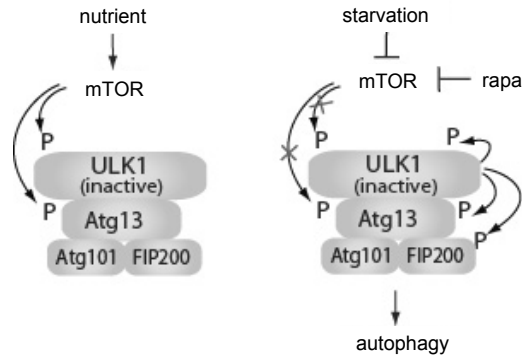


Fig. 4. Phosphorylation regulation of ULK1/2 complexes by mTORC1 in response to nutrient levels. mTORC1 phosphorylates ULK1/2 and Atg13 and inhibits the kinase activity of ULK1/2 under high nutrient conditions. Under starvation, mTORC1 phosphorylation of ULK complex is suppressed releasing ULK from mTORC1 inhibition, which subsequently induces ULK to phosphorylate Atg13, FIP200 and itself. (Jung CH *et al.*, FEBS Letter, **584**, 1287–1295, 2010).

아니라 Rubicon(RUN domain-containing protein) 이 결합되어 autophagosome과 endosome의 융합을 억제하는 반대기능을 갖고 있어 autophagy의 과부하를 조절하는 역할을 하는 것으로 추정한다.

또한 autophagosome 형성을 위해서는 ubiquitin conjugation system과 같은 두 개의 parallel conjugating cascades인 LC3(microtubule-associated protein 1 light chain 3)와 Atg5-12 conjugating

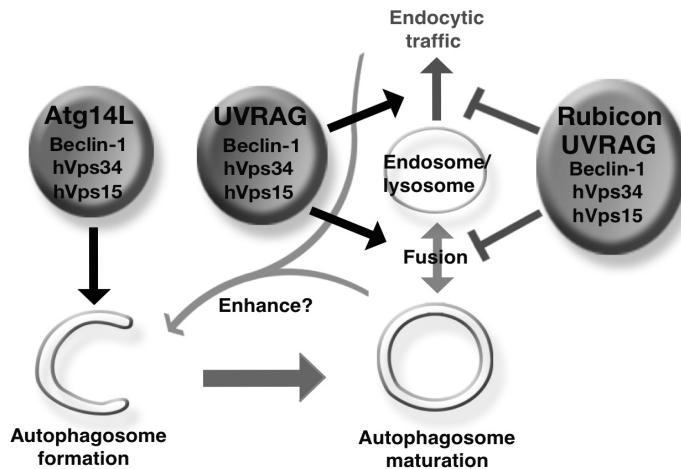


Fig. 5. Model of the role of three Beclin 1–Vps34 complexes. Three Beclin 1 complexes function in two different steps of autophagy, as well as in the endocytic pathway, by varying their subunit composition (Matsunaga K *et al.*, Autophagy, **5**, 876–877, 2009).

cascade를 필요로 하며, 이들 conjugation events는 IM을 신장시켜 autophagosome을 형성하도록 유도한다(Fig. 3, Elongation). Ubiquitin-like ligase Atg7은 autophagosome 형성에 중요한 Atg5-12 복합체를 만들기 위해 Atg5와 Atg12의 conjugation에 관여하고, Atg5-12 복합체는 Atg16과 최종적으로 복합체를 형성하여 LC3을 막으로 모집하는 역할을 수행한다. 독립적으로 세포질 내 LC3-1의 cleavage와 활성화는 protease Atg4에 의한 cysteine 잔기의 효소적 cleavage에 의해 일어나고, 이때 Atg7과 Atg3의 E2-like 활성화에 의해 LC3-1은 phosphatidylethanolamine 잔기를 얻고 membrane-associated LC3II을 형성한다. Maturation단계의 분자 메커니즘은 아직 많은 연구가 이루어져 있지는 않지만 막 trafficking에 관여하는 Vps34 복합체, Rab family, SNAREs, LAMP 등이 autophagosome과 endosome 또는 라이소좀의 융합에 관여하는 것으로 몇몇 연구 결과가 제시되고 있다.

Autophagy에 의한 지방분해

분자생물학 기법이 발달함으로써 autophagy 관련 단백질들이 속속 밝혀지고 있으며, 더불어 다양한 질환에서 autophagy의 역할 및 중요성에 대하여 많은 연구결과들이 보고되고 있다. 최근 간세포 내에서 autophagy가 lipids cargo를 라이소좀으로 이동시킴으로써 지방구의 분해에 직접 관여한다는 사실이 보고되면서 지질대사에서의 autophagy의 조절기전에 대하여 많은 관심을 갖게 되었다. 라이소좀의 주요 기능은 여러 가수분해효소들과 지방분해효소가 포함되어 있어 산성환경(pH < 5.2)에서 비정상적인 세포내 소기관들을 분해하는 역할을 한다. 간세포에서 영양결핍 또는 과한 지질공급에 의해 autophagy가 유도되는데, 이때 autophagosome이 세포내 지방구를 둘러싼 다음 라이소좀과 합쳐져 둘러싸여진 지방구를 분해하고 유리지방산(free fatty acid)을 생성하게 되는 과정을 macro-lipophagy or lipophagy라 명명하였다(Fig. 6).

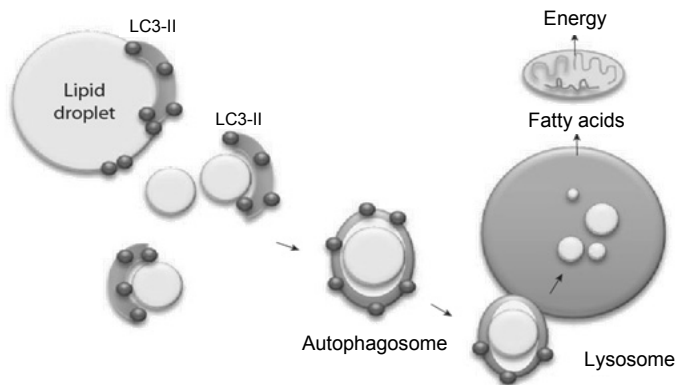


Fig. 6. The process of macro-lipophagy occurs by the de novo formation of elongated membrane that sequesters cytosolic lipid droplets and delivers the lipid cargo to the lysosomes for degradation. (Singh R, Results Probl Cell Differ, 52, 35–46, 2010).

3-methyladenine과 같은 autophagy 저해제 처리나 autophagy 관련 단백질인 Atg5와 Atg7의 결여는 정상상태에서도 간 세포내 중성지방 축적을 유도할 뿐만 아니라 올레산과 같은 불포화지방산의 투여나 세포내 중성지방 형성을 유도하는 methionine- and choline-deficient medium(MCDM)을 사용하였을 경우에 지방구의 크기와 수를 급격히 증가시켰다.

이 연구는 지방분해 억제제인 간 세포내 중성지방 합성이나 VLDL 분비의 감소에 의한 것이 아니라, 라이소좀으로 lipid cargo의 운반이 억제되어 지방분해가 감소된 것으로 설명하고 있다. 면역형광법 시험에서는 mTOR 저해제인 rapamycin 처리 또는 지방산에 의해 중성지방과 autophagosome 마커인 LC3-II 또는 라이소좀 마커인 LAMP1가 colocalization하고, autophagy의 저해제 처리 또는 유전적 결핍 시 중성지방과 LC3-II 또는 LAMP1과의 colocalization이 감소하는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 autophagy가 지방구를 둘러싸거나 라이소좀으로 운반하는 데에 관여함을 시사하고 있다.

절식시킨 쥐의 간으로부터 분리된 autophagic vacuoles과 라이소좀에서 지방구가 검출되었고, 또한 간으로부터 분리된 지방구 분획에서도 LC3-II가 증가되는 것을 보였다. 이러한 *in vivo* 연구들은 세포내 지방을 분해하기 위해 autophagosome이 lipid cargo를 효과적인 라이소좀으로 targeting시키는 autophagic machinery의 기능을 입증한 것으로 간의 지방 축적을 억제하는 autophagy 기능을 처음으로 입증한 사례이다. Autophagy 유전자 Atg7이 결여된 마우스의 간은 정상쥐와 비교한 경우, 간의 크기, 중성지방 및 콜레스테롤 함량이 증가하고

지방구의 크기와 수가 현저하게 증가함을 보여주었으며, 또한 고지방식이를 제공한 경우는 그 양상이 더 뚜렷함을 보여주었다.

이러한 흥미로운 발견에도 불구하고 어떻게 autophagosome이 이들 거대한 크기의 지방구를 sequester하는지에 대한 많은 궁금증이 남아 있다. 가능성 중 하나는 정상 상태에서 unconjugated LC3-II이 지방구에 위치하고 있어 LC3-II 형태로 되기 위해 phosphatidylethanolamine를 필요로 하기 때문에 지방구의 자리에서 IM을 확장시킴으로써 거대 또는 작은 지방구를 직접적으로 둘러싸는 것으로 생각된다. 또 다른 가능성은 sequestered lipid를 분해하는 lysosome lipases와 cytosolic neutral lipases 사이의 cross-talk이다. 즉, macrolipophagy가 작은 지방구를 완전하게 감싼 후 분해시키거나 거대 지방구인 경우는 아마 작은 단위로 분해되면서 상대적으로 지방구의 표면적을 증가시켜 cytosolic neutral lipase에 의해 지방구의 분해를 더 증진시키지 않을까 추측되고 있다(Fig. 7).

간조직 및 간세포에서 확인된 지방산 자극에 의한 autophagy의 지방구 분해 기능과는 달리 만성적으로 증가된 비정상 지방세포, 즉 고지방 식이를 장기간 투여한 마우스 모델에서 macrolipophagy에 의한 세포내 지방구 감소가 일어나지 않았다. 최근 Koga 등의 연구에 의하면 고지방식이 마우스에서 autophagy의 결함은 lipid cargo의 분해에 국한되지 않고 autophagosome과 lysosome과의 융합을 저해함으로써 autophagic cargo의 분해에 문제를 유발한다는 것이다. 이러한 결과는 autophagosome과 membrane trafficking 및 lysosome 관련 단백질들의 역할에 대한 연구에 박차를 가할 것으로 생각한다. 또한 최근 비만 모델에서

autophagy 기능 상실이 autophagy 관련 단백질의 phtesome degradation 에 의한 것이라는 연구 보고가 있다.

Autophagy와 지방조직

앞서 언급한 간 세포내에서 지방분해에 관여하는 중요한 기작으로 macrolipophagy가 제안되어 졌는데, 지방조직에서는 간에서의 autophagy의 역할과는 다른 기능을 하고 있음을 최근 연구결과에서 보이고 있다. Singh 등에 의하면 지방전구세포인 3T3-L1에서 autophagy관련 유전자 Atg7의 결여에 의해 CEBP- α 와 PPAR- γ 의 발현이 감소되고 지방세포로 분화되는 것을 저해한다고 하였으며 동

물 모델에서는 Atg7이 제거된 백색지방조직에서 지방세포 크기를 줄일 뿐만 아니라 갈색지방세포와 외견상 비슷한 특성을 나타냄을 보이고 있다 (Fig. 8).

흥미롭게도 지방조직에서 autophagy 유전자 결여는 정상 지방세포의 편평한 핵과 단일 큰 지방구 특성과는 달리, 둥근 핵을 지닌 아주 작은 지방구와 작고 다방성 지방구의 특징을 보이고 미토콘드리아가 증가하는 형태적 특성을 나타내고 있으며, 이러한 결과는 백색지방조직이 갈색지방조직과 같은 형질의 세포로 교차분화하고 있음을 의미한다. Aautophagy의 저해는 백색지방조직에서 갈색지방으로 세포의 형질이 변하는 갈색지방조직의 특정 마커인 PPAR- γ transcriptional coactivator (PGC)-1 α 와 UCP-1의 발현을 증가시켰는데, PGC-1 α

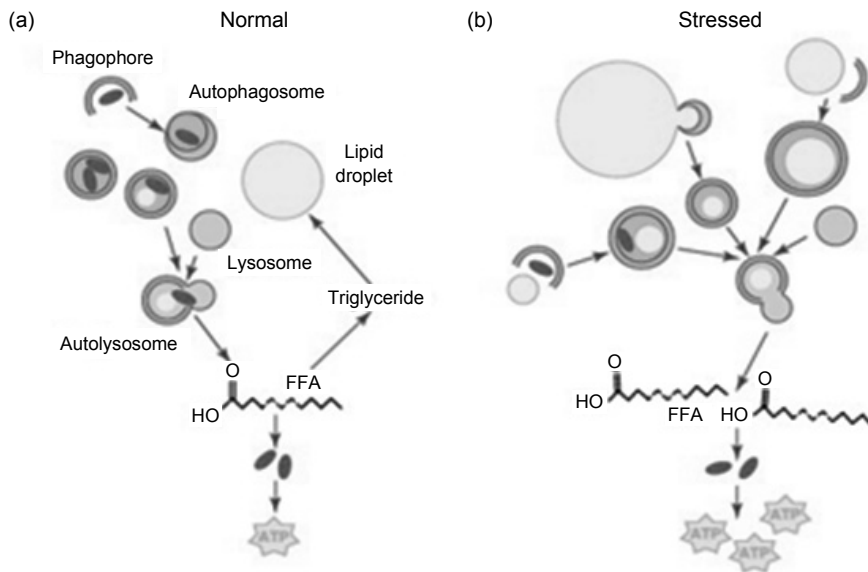


Fig. 7. Lipid droplet breakdown by lipophagy. (a) In the normal state, during times of sufficient nutrient supply. (b) when the cell is stressed either by nutrient deprivation or excess of lipids, LD breakdown by this lysosomal pathway is increased. (Dong H *et al.*, Trends Endocrinol Metab, **22**, 234–240, 2011)

는 brown adipogenesis와 미토콘드리아 biogenesis에 관여한다. 그러나 증가된 미토콘드리아가 mitophagy의 감소에 의한 것인지, 아니면 증가된 biogenesis에 의한 것인지는 논쟁의 여지가 있다. 그러나 만약 이 중 하나가 사실이라면, 감소된 산화기능 및 세포내 독성 등 대부분 기능이 상실된 미토콘드리아의 증가를 관찰할 수 있을 것이다. 이러한 가능성과 관련해서 autophagy 유전자가 결여된 마우스들이 정상식이나 고지방식이와 상관없이 백색지방세포에서 지방산 산화가 증가하고 인슐린 민감성이 유지되는 것으로 나타났다.

이와 같은 사실에도 불구하고 어떻게 백색지방세포에서 autophagy 결손이 지방조직 분화와 갈색지방세포와 같은 형질이 나타나도록 조절하는지는 정확하게 알려져 있지 않지만, autophagy가 지방생성과 분화를 조절하는 지방세포 단백질을 조절하는 가능성이 대두되고 있다. 가능성이 높은 것은

갈색지방세포에서의 선택적인 유전자 발현을 촉진하는 것으로 알려져 있는 zinc-finger 단백질인 PRDM-16이다. PRDM-16은 갈색지방세포로의 세포운명을 조절하는 강력한 조절 역할을 한다. 또한 autophagy의 저해가 adipose stromal vascular cells의 subpopulation 효과를 통해서 지방세포 증식을 조절하거나 지방저장에 대한 간접적 효과를 발휘하는 지방세포의 대사를 변화시켰을 가능성이 있을 수도 있다. 이러한 모든 가능성에도 불구하고 가장 기본적인 질문은 간과 지방세포에서 autophagy의 다른 역할을 어떻게 설명할 수 있는가이다. 한가지 가능성은 간과는 달리 지방세포에서의 효율적인 lipolytic mechanism의 존재이다. 즉, 지방조직 내 저장된 지방의 동원과 지방산 유리에 동시에 작용하는 adipose TG lipase와 호르몬 민감성 lipase의 존재이다. 그러므로 간에서 설명된 것과 흡사하게 지방조직에서 autophagy의 지질 분해 기능은 불필

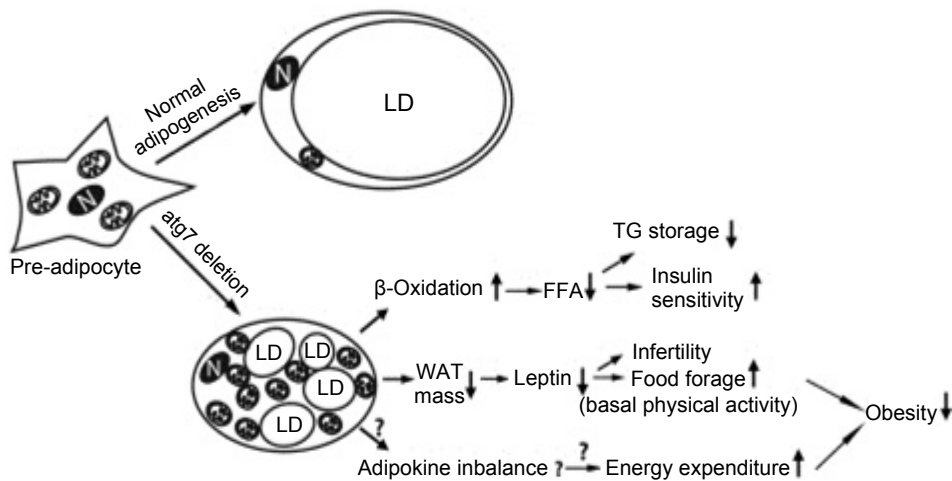


Fig. 8. A working model summarizing the phenotypes of the adipose-specific atg7 knockout mice and the proposed underlying mechanism (Zhang Y *et al.*, PNAS, **106**, 19860–19865, 2009).

요할 수 있다. 즉, autophagy가 지방조직에서는 fat storage를 보호하기 위해 adipose mass 유지 및 분화를 증진시키는 역할을 담당하는 반면, 간에서는 지방 축적을 없애기 위해 효율적인 sequestration을 유도한다. 이와 같이 간과 지방조직에서 autophagy의 상호배타적인 역할은 서로 보완적이 될 수 있음을 시사하고 있다. 이런 연구에도 불구하고 지방세포에서 autophagy의 기능에 대한 설명을 충분히 제시하지 못하고 있다. 여러 종류의 autophagy 유전자의 결손도 이러한 패턴을 보일지, 다른 동물모델에서, 즉 transgenic mice 연구에서도 같은 패턴을 보일지는 확실치 않다. 하지만 autophagy가 지방세포 뿐만 아니라 여러 조직의 형성 및 대사에 중요한 기능을 수행할 것으로 믿어 의심치 않는다.

결론

최근 지방구 분해에 대한 새로운 경로로써 macrolipophagy가 제안되어지고 있다. Macrolipophagy에서 microautophagy를 주로 다루고 있지만 다른 형태의 autophagy가 연관될 가능성이 있음이 제안되고 있다. 즉, microautophagy나 CMA도 지방구 또는 lipolysis 관련 단백질을 포함하는 organelles를 제거할 수 있을 것으로 생각된다. 이러한 기능성과 관련하여 지방세포에서 perilipin 분해가 lysosome-의존적이므로 CMA도 연관될 가능성을 두고 있다. 지방구 분해에서 autophagy의 중요성이 밝혀졌지만 여전히 많은 설명을 필요로 하고 있다. Macroautophagy가 어떻게 선택적으로 지방구를 선택하고, 지방구와 autophagy 경로사이에 상호

연결하는 단백질이 무엇인지, 고지방식이에서 autophagy 관련 유전자 발현의 변화에 대한 설명과 다른 세포 또는 조직에서도 지방구 분해를 위해 autophagy를 필요로 하는지 등에 대해서는 여전히 많은 설명이 필요하다. 지방조직에서의 autophagy의 기능을 보듯이 각 조직의 지질대사에서 autophagy의 기능이 다르게 작용할 것이며, 이에 대한 정밀한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 식품을 통한 autophagy의 기능조절은 앞으로 비만, 고지혈증, 지방간증 등 대사성 증후군의 예방 및 치료에 새로운 타겟이 될 수 있을 것이라 생각한다.

● 참고문헌 ●

1. Arias E, Cuervo M, Chaperone-mediated autophagy in protein quality control, *Curr Opin Cell Biol*, **23**, 184-189, 2011
2. Dong H, Czaja MJ, Regulation of lipid droplets by autophagy, *Trends Endocrinol Metab*, **22**, 234-240, 2011
3. Egan DF, Shackelford DB, Mihaylova MM, Gelino S, Kohnz RA, Mair W, Vasquez DS, Joshi A, Gwinn DM, Taylor R, Asara JM, Fitzpatrick J, Dillin A, Viollet B, Kundu M, Hansen M, Shaw RJ, Phosphorylation of ULK1(hATG1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy, *Science*, **331**, 456-461, 2011
4. Hayashi-Nishino M, Fujita N, Noda T, Yamaguchi A, Yoshimori Tamotsu, Yamamoto A, A

- subdomain of the endoplasmic reticulum forms a cradle for autophagosome formation, *Nat Cell Biol*, **11**, 1433-1437, 2009
5. Itoh T, Kanno E, Uemura T, Waguri S, Fukuda M, a novel autophagosome-resident Rab33B-GAP, regulates autophagosomal maturation, *J Cell Biol*, **192**, 839-853, 2011
 6. Joo JH, Dorsey FC, Joshi A, Hennessy-Walters KM, Rose KL, McCastlain K, Zhang J, Iyengar R, Jung CH, Suen DF, Steeves MA, Yang CY, Prater SM, Kim DH, Thompson CB, Youle RJ, Ney PA, Cleveland JL, Kundu M. Hsp90-Cdc37 Chaperone Complex regulates ULK1-and Atg13-mediated mitophagy. *Mol cell*, **43**, 572-585, 2011
 7. Jung CH, Jun CB, Ro SH, Kim YM, Otto NM, Cao J, Kundu M, Kim DH, ULK-Atg13-FIP200 complexes mediate mTOR signaling to the autophagy machinery, *Mol Biol Cell*, **20**, 1992-2003, 2009
 8. Jung CH, Ro SH, Cao J, Otto NM, Kim DH, mTOR regulation of autophagy, *FEBS Letter*, **584**, 1287-1295, 2010
 9. Jung CH, Seo M, Otto NM, Kim DH. ULK1 inhibits the kinase activity of mTORC1 and cell proliferation, *Autophagy*, **7**, 1-10, 2011
 10. Kang R, Zeh HJ, Lotze MT, Tang D, The beclin1 network regulates autophagy and apoptosis, *Cell Death Differ*, **18**, 571-580, 2011
 11. Koga H, Kaushik S, Cuervo AM, Altered lipid content inhibits autophagic vesicular fusion, *FASEB J*, **24**, 3052-3065, 2010
 12. Matsunaga K, Saitoh T, Tabata K, Omori H, Satoh T, Kurotori N, Maejima I, Shirahama-Noda K, Ichimura T, Isobe T, Akira S, Noda T, Yoshimori T, The Beclin 1-binding proteins, Atg14L and Rubicon, reciprocally regulate autophagy at different stages, *Nat Cell Biol*, **11**, 385-396, 2009
 13. Matsunaga K, Noda T, Yoshimori T, Binding Rubicon to cross the Rubicon. *Autophagy*, **5**, 876-877, 2009
 14. Nair U, Jotwani A, Geng J, Gammoh N, Richerson D, Yen WL, Griffith J, Nag S, Wang K, Moss T, Baba M, McNew JA, Jiang X, Reggiori F, Melia TJ, Klionsky DJ, SNARE proteins are required for macroautophagy, *Cell*, **22**, 290-302, 2011
 15. Singh R, Autophagy and regulation of lipid metabolism, *Results Probl Cell Differ*, **52**, 35-46, 2010
 16. Singh R, Kaushik S, Wang Y, Xiang Y, Novak I, Komatsu M, Tanaka K, Cuervo AM, Czaja MJ. Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature*, **458**, 1131-1137, 2009
 17. Singh R, Xiang Y, Wang Y, Baikati K, Cuervo AM, Luu YK, Tang Y, Pessin JE, Schwartz GJ, Czaja MJ, Autophagy regulates adipose mass and differentiation in mice, *J Clin Invest*, **119**, 3329-3339, 2009
 18. Simonsen A, Tooze SA, Coordination of membrane events during autophagy by multiple class III PI3-kinase complexes, *J Cell Biol*, **186**, 773-782, 2009

19. Zhang Y, Goldman S, Baerga R, Zhao Y, Komatsu M, Jin S, Adipose-specific deletion of autophagy-related gene7(atg7) in mice reveals a role in adipogenesis, PNAS, **106**, 19860-19865, 2009
20. Zhong Y, Wang QJ, Li X, Yan Y, Backer JM, Chait BT, Heintz N, Yue Z, Distinct regulation of autophagic activity by Atg14L and Rubicon associated with Beclin1-phosphatidylinositol-3-kinase complex, Nat Cell Biol, **11**, 468-476, 2009

정 창 화 이학박사

소 속 : 한국식품연구원 장수과학연구단

전문분야 : 식품의 기능성연구

E-mail : chjung@kfri.re.kr

T E L : 031-780-9301