

SREBP as a Global Regulator for Lipid Metabolism

Wonhwa Lee and Young-kyo Seo*

Aging Research Institute, Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology (KRIBB), 125 Kwahak-ro, Yuseong-Gu, Daejeon 34141, Korea

Received September 3, 2018 / Revised October 8, 2018 / Accepted October 15, 2018

Sterol regulatory-element binding proteins (SREBPs) are a family of transcription factors that regulate lipid homeostasis and metabolism by controlling the expression of enzymes required for endogenous cholesterol, fatty acid (FA), triacylglycerol, and phospholipid synthesis. The three SREBPs are encoded by two different genes. The SREBP1 gene gives rise to SREBP-1a and SREBP-1c, which are derived from utilization of alternate promoters that yield transcripts in which distinct first exons are spliced to a common second exon. SREBP-2 is derived from a separate gene. Additionally, SREBPs are implicated in numerous pathogenic processes, such as endoplasmic reticulum stress, inflammation, autophagy, and apoptosis. They also contribute to obesity, dyslipidemia, diabetes mellitus, and non-alcoholic fatty liver diseases. Genome-wide analyses have revealed that these versatile transcription factors act as important nodes of biological signaling networks. Changes in cell metabolism and growth are reciprocally linked through SREBPs. Anabolic and growth signaling pathways branch off and connect to multiple steps of SREBP activation and form complex regulatory networks. SREBPs are activated through the PI3K - Akt - mTOR pathway in these processes, but the molecular mechanism remains to be understood. This review aims to provide a comprehensive understanding of the role of SREBPs in physiology and pathophysiology at the cell, organ, and organism levels.

Key words : Cellular homeostasis, lipid metabolism, lipotoxicity, SREBPs

서 론

SREBPs (Sterol regulatory-element binding proteins)는 콜레스테롤 생합성에 관여하는 유전자들의 프로모터와 LDL 수용체(LDLR) 경로를 조절하는 전사 인자로 처음 보고되었다[6, 14]. SREBPs는 효모에서 인간에 이르기까지 잘 보존되어 있으며, 세포 내 지질 항상성을 조절하는 유전자의 발현을 제한한다[69].

SREBP는 1a, 1c 및 2 세 종류의 isoforms이 있다. SREBP-1a와 SREBP-1c는 주로 지방산 및 중성지방의 합성에 관여하고 SREBP-2는 콜레스테롤 대사에 관여하는 것으로 알려져 있다 [27, 70]. 이들 유전자의 프로모터 영역에는 스테롤 의존성 발현 조절을 담당하는 sterol regulatory element (SRE)라고 불리는 DNA 인자가 포함되어 있다. SRE-결합 단백질 SREBP1 및 SREBP2는 DNA SRE 5'-ATCACCCAC-3' 서열에 특이적으로 결합한다[6, 14]. SREBP는 N-말단 및 C-말단이 소포체(ER)에서 세포질로 연결되는 막 단백질이다. SREBP가 ER을 빠져 나와 골지체에 들어가면 site-1 protease (S1P)와 site-2

protease (S2P)에 의한 2 단계의 단백질 분해 과정을 거치게 된다. 분해-절단된 SREBP가 동형이행체(homodimer)로 핵으로 들어가서 SRE 서열에 결합하며, 전사를 자극할 수 있게 하는 기본 나선 helix-loop-helix leucine zipper family (Fig. 1)의 N-말단 전사 인자를 생성한다[14, 69].

SREBP1의 두 가지 isoforms은 SREBP1 유전자(SREBF1)의 alternative splicing에 의해 만들어진다. SREBP1c는 대부분의 조직에서 발현되며, SREBP1a는 장 상피 세포, 심장 세포, 대식 세포 및 골수수지 세포와 같은 선별된 조직 및 세포에서만 고도로 발현된다[23, 24]. 생리학적으로 SREBP1a는 빠르게 성장하는 세포의 지질 합성을 강력하게 활성화시키는 반면, SREBP1c는 간과 같은 지방 생합성 기관에서 지방산과 트리글리세리드 생합성을 조절한다[60]. 한편, SREBP2는 모든 조직에서 스테롤 합성에 관여한다[19]. 이러한 기능적 특이성은 in vitro보다 in vivo에서 더 명확하다. 표적 유전자에 대한 SREBP isoform 결합 특이성(binding kinetics)은 DNA 결합 인자(SREs)와 콜레스테롤 생성 유전자의 cis-element의 구성요소에 의해 결정된다.

본 론

SREBP 활성 조절 인자

SCAP (SREBP cleavage-activating protein)

SREBP는 소포체 막에서 8개의 trans membrane 도메인을 가지는 SCAP과 heterodimer complex를 형성하고 있다(Fig.

*Corresponding author

Tel : +82-42-860-4195, Fax : +82-42-860-8596

E-mail : ykse@kribb.re.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

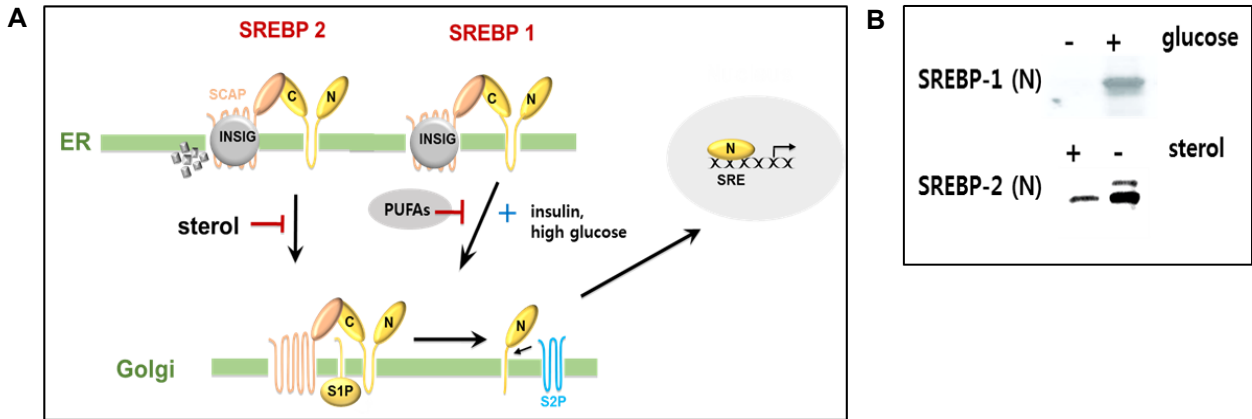


Fig. 1. The sterol regulatory element-binding protein pathway. (A) In the presence of sterol the sterol, SREBP2 - SCAP complex is retained in the endoplasmic reticulum together with insulin-induced gene proteins (INSIGs). After transport to the Golgi, two proteolytic cleavage enzymes, site_1 protease (S1P) and S2P, release the N-terminal domain of SREBP2. Proteolysis of SREBP1 is not strongly sterol-regulated, but rather is inhibited by polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and induced by insulin or high-glucose conditions. (B) Nuclear SREBP-1 and SREBP-2 proteins were shown in induced condition, respectively.

1A) [6, 14]. WD40 반복 도메인을 포함하고 있는 SCAP의 C-말단 영역은 세포질로 뻗어 있으며, SREBPs의 C-말단과 상호작용한다. SCAP의 구조 분석으로 WD40 반복 도메인이 SREBP1과 SREBP2가 결합하는 8 개의 날개가 달린 β-구조로 배열되어 있다[15]. 핵에서 전사 인자로 작동하기 위해, SREBP-SCAP complex는 ER로 이동하고, SREBP는 골지체에서 활성화된다.

SCAP이 결손 된 세포에서 SREBPs는 불안정해지고 매우 빠르게 분해되며, 표적 유전자들의 발현이 급격히 줄어드는 것으로 확인 되었다[54]. Sato 그룹은 최근 논문에서 heat shock protein 90 (HSP90)이 ER 및 Golgi에서 SREBP-SCAP complex에 결합하여 SREBP의 안정성과 기능을 조절함으로써, 지질의 항상성을 제어하고 있음을 확인하였다[33]. SCAP는 ER에서 골지체로 SREBP를 운반하는데 필수적이다. 이 기능을 수행하기 위해 SCAP는 SREBP가 COPII 단백질을 함유하는 에스코트 단백질을 작용한다(Fig. 1A). SCAP의 막 관통 도메인 6과 7 사이의 루프6 도메인은 COPII 결합 사이트 (MELADL)를 가진다. 이 결합은 SREBP-SCAP complex가 COPII에 쌓여 질 수 있도록 한다. 8개의 trans membrane 나선 외에도, SCAP는 루프1과 루프7으로 명명된 2개의 대형 ER 루프를 보유하고 있다[85]. 그러나 ER에서 콜레스테롤 수치가 증가하면 루프1이 콜레스테롤에 결합하여 두 루프 사이의 직접 결합을 방해하고 SREBP-SCAP 복합체가 ER에서 빠져 나가는 것을 조절한다. 동시에 ER-보유 막 단백질 INSIG1 과 INSIG2가 SCAP과 상호 작용하여 SREBP-SCAP 복합체로 하여금 ER 막에 머무르도록 한다[80, 77]. SREBP2의 활성화는 콜레스테롤 의존성 ER-to-골지 수송 시스템의 제어 하에 있는 것으로 확인 되었다[76]. 반면, SREBP1의 활성화는 아직 완전히 이해되지 않았다. Fig. 1B에서 각각의 핵 SREBP-1과 SREBP-2

단백질이 유도되었음을 보여 주었다. 하지만, 각 isotype 특이적인 SREBP 활성 피드백 조절을 위한 추가연구가 필요하다.

INSIGs

INSIG1은 인슐린 자극 초기에 고도로 발현되는 유전자이다 [44,8]. INSIG1 및 INSIG2 아미노산의 69%가 동일하며, 각각 6 개의 막 통과 영역을 포함하는 ER 막 단백질이다. INSIG 단백질들은 각각 22-, 24-, 25- 및 27- 히드록시 콜레스테롤을 포함하는 옥시스테롤(oxysterols)을 trans membrane 도메인 내의 주머니에 결합시키는 것으로 보고 되었다[53, 55]. INSIG의 흥미로운 기능은 SREBP-SCAP 복합체의 ER-골지로의 수송뿐만 아니라 HMGCR의 분해를 동시에 촉진하여 콜레스테롤 합성을 감소시킨다. ER 막에 옥시콜레스테롤 농도가 높을 때, INSIGs는 옥시콜레스테롤 결합에 의해 안정화되고, 반대로, 낮은 옥시콜레스테롤 조건 하에서 E3 ligase에 의해 빠르게 분해된다[55].

GP78이 결핍된 마우스에서, HMGCR의 안정성 증가보다는 INSIG의 안정화에 기인한 SREBP 전사 활성 감소로 인해 콜레스테롤 생합성이 줄어들었다[41]. 이 발견은 INSIG 단백질이 GP78에 의해 매개된 HMGCR 분해 없이도 SREBP-SCAP 복합체의 ER 출구를 예방할 수 있고 동시에 SREBP 전사 활성을 억제할 수 있음을 나타낸다. 그럼에도 불구하고, SREBP 및 HMGCR의 이중 조절에서 INSIG1 및 INSIG2의 특정 기능은 여전히 불분명하다. INSIG1은 인슐린에 대한 반응으로 높게 유도되는 반면, INSIG2의 발현은 insulin에 의해 주로 간에서 감소한다. INSIG1/2-double knockout mice는 스테롤을 과다 생산하여 출산 직후 안면기형으로 사망한다[10].

SREBP의 절단 및 성숙

앞에서 설명한 바와 같이, SREBP는 SREBP-SCAP 복합체로

서 ER로부터 골지체로 수송되고 두 단계의 활성화 과정을 거친다(Fig. 1). 이를 단계적 절단을 성숙이라 한다. 첫 번째 단계는 S1P에 의해 SREBP의 ER 루프의 절단이며, 다음으로, N-말단 영역의 일부가 S2P에 의해 절단된다. 성숙 과정은 S2P에 대한 절단 부위가 첫 번째 SREBP transmembrane segment 내에 국한되어 있기 때문에 한때 막 내에서 분해 조절되는 것으로 생각되었다[49]. 그러나, S1P에 의한 절단에 의해 제 1 막 관통 영역이 풀려서 S2P 절단 부위를 막 표면으로 밀어 넣을 수 있는 모델이 제시되어 있다[81].

SREBP2의 활성화는 SCAP 및 INSIG를 통해 콜레스테롤 및 옥시콜레스테롤에 의해 조절되는 것으로 밝혀졌으나, 지방 생합성을 조절하는 SREBP1의 활성화는 완전하게 이해되지는 않았다. 올레산을 포함한 다중 불포화 지방산(PUFA)은 SREBP1 활성화를 저해하는 것으로 보고되었다[44]. INSIG 결합 단백질인 UBXD8은 불포화 지방산의 억제 효과를 나타내는 매개체이다[35]. UBXD8은 GP78을 통해 INSIG1에 부착된 폴리우비퀴틴 사슬과 상호 작용한다. 그 다음 valosin 함유 단백질 복합체(VCP)와 결합하여 분해된다[35]. 다중 불포화 지방산은 UBXD8과 복합체를 형성하여 UBXD8을 INSIG1에서 분리시킨다. INSIG1의 증가로 SREBP1-SCAP 복합체는 ER에서 유지되고, SREBP1 표적 유전자의 전사 활성화가 감소된다. SREBP1을 선택적으로 조절하는 메커니즘이 아직 밝혀지지 않았지만, SCAP-INSIG 시스템 이외의 다른 SREBP1 처리 시스템이 작동하는 것으로 보인다.

지방산과 스테롤 외에도 세포 외부로부터의 자극이 세포 내 신호 전달 경로를 통해 SREBP 활성을 조절할 가능성이 제기되었다[46]. TAK1 (MAP3K7), IL-1, TNF 및 TLR 리간드 등의 염증성 사이토 카인에 의해 활성화된 신호 분자는 SREBP와 직접 상호 작용함으로써, 성숙 과정을 억제한다[28]. LATS2 종양 억제 인자, 줄기 세포 갱신 및 Hippo 경로의 전구체 형태는 SREBP 성숙 및 활성화를 방지한다[3].

핵 내에서의 SREBP역할

SREBPs는 Golgi에서 두 단계의 연속된 성숙과정의 의해 활성화되고 importin β 의 도움으로 핵으로 운반된다. 대다수의 핵 단백질은 importin β 와 함께 adapter protein importin α 와 물리적으로 결합한다고 여겨지지만, SREBPs는 importin α 가 없는 경우 importin β 에 직접 결합한다[47]. SREBP helix-loop-helix leucine-zipper 도메인의 heterodimer는 β 의존성 핵 임포트를 도입하기 위한 선행 조건이다. 이 새로운 수송 시스템에 의해 운반된 핵 SREBP는 우비퀴틴과 프로테아좀 경로에 의해 급속히 분해되며, 이는 SREBP 표적 유전자의 전사가 핵 SREBP 안정성에 의해 엄격하게 제어된다는 것을 나타낸다[36]. 프로테아좀 억제제로 배양된 세포를 처리하면 핵에서의 SREBP와 SREBP 표적 유전자 발현이 증가한다[18]. 핵 SREBP뿐만 아니라 그 전구체 형태는 HSP90의 도움 없이 우비퀴틴 프로테아좀 시스템에 적용된다. SCAP 분해가 HSP90과

무관한 SREBP 농도의 감소에 앞서 있다는 사실은 SCAP과 복합체로 존재하는 SREBP 전구체가 우비퀴틴 프로테아좀 시스템과는 다른 메커니즘으로 안정화되었음을 시사한다. Ubiquitylation은 SREBP 단백질에 ubiquitin ligase FBXW7이 결합하는 특정 DNA 결합에 반응하여 glycogen synthase kinase-3 β (GSK3 β)에 의한 Thr426 및 Ser430에서의 SREBP1a의 인산화에 선행 된다. 반대로, 핵내 SREBPs는 DNA 결합 영역에 있는 ubiquitylated Lys 잔기의 아세틸화에 의해 안정화된다[66]. SREBP는 히스톤 아세틸 트랜스퍼라제 활성을 가지고 있으며 아마도 아세틸화와 우비퀴틴 의존성 분해의 억제를 통해 SREBP 전사 활성을 향상시키는 CBP와 p300과 같은 다양한 전사 보조 인자와 상호 작용한다. Ser73은 rat SREBP1c에서 신규한 GSK3 β 인산화 부위로 확인되었지만[13], Ser73 인산화와 GSK3 β 부위 사이의 기능적 관계는 불분명하다.

다른 전사인자와의 상호작용

지방 생합성 및 콜레스테롤 합성 관련 유전자의 프로모터 영역에 대한 초기 분석 연구에서, SRE motifs 부근의 전사인자 SP1 및 NFY 결합 사이트가 있음을 입증 하였다[26, 74]. SREBP 및 일반적인 전사 인자는 직접 상호 작용을 통해 SREBP 표적 유전자의 일부의 발현을 조절한다. 예를 들어, lipophilic 리간드에 의해 활성화되는 HNF4 및 LXR와 같은 핵 수용체는 직접 결합을 통해 SREBP 활성을 조절함으로써 지질 항상성 조절 경로를 제공한다[30].

고아 핵 수용체 HNF4는 간에서 지질 및 탄수화물 신진대사를 조절하는 핵심 인자이다. HNF4의 전사 활성은 PGC1 α 가 있을 때 실질적으로 향상된다[40]. ATF6는 ER 스트레스에 반응하여 활성화 되는 ER 막 결합 전사 인자이다. 정지 상태(steady states)에서, ATF6의 C- 말단은 ER 루멘에 존재하며, N 말단은 세포질로 돌출한다. 잘못 폴딩된 단백질이 ER에 축적되면 ATF6는 ER에서 골지체로 이동하며, 골지체는 SREBP와 유사하게 S1P 및 S2P에 의해 단백질 분해 활성을 갖게 된다. N- 말단 류신 지퍼 전사 인자의 이러한 단백질 분해 방출은 단백질 폴딩에 필수적인 샤페론 분자 및 효소의 전사 활성화를 유도한다. 포도당 고갈에 의한 활성 ATF6의 과발현은 SREBP 표적 유전자 발현을 방해한다. 이는 ATF6 및 SREBPs 간의 상호 작용이 SREBP 매개 전사를 억제 함을 의미한다. 실제로, ATF6는 류신-지퍼 도메인을 통해 SREBP2와 직접 상호 작용하여 히스톤 탈아세틸라제1의 동원으로 인해 SREBP2 전사 활성을 억제한다[83].

SREBP1c 프로모터의 영양조절

지방산과 트리글리세라이드의 생성은 주로 전사 수준의 다양한 대사 상태에 의해 조절 된다. SREBP1c 프로모터는 영양 및 대사 병리학 분야에서 광범위하게 연구되어 왔다[2]. SREBP1c 프로모터는 autoloop 활성화를 위한 SRE를 포함하고 있으며, 영양에 의한 조절의 주요 타겟이다. LXR α 및 LXR β

는 SREBP1c 프로모터의 결합하는 강력한 전사인자이다[55, 82]. LXR기능 항진 약물(LXR agonist)을 주입하면, SREBP1c를 포함하여 지방산 합성 효소를 활성화시켜 지방 간 및 고지혈증을 유발한다[49]. LXR 기능 항진 약물은 거품성 대식세포의 콜레스테롤 유출을 증가시킴으로써 동맥경화를 완화시키는 효과를 갖는 것으로 제안되었다. 이러한 효과는 SREBP1c 활성화의 결과로 고지혈증 및 간경화와 관련이 있음을 시사한다. LXR은 O-GlcNAc 변형 또는 C / EBPβ와의 복합체 형성을 통해 SREBP1c 발현에 대한 인슐린 효과를 매개한다. 갈색 지방 분비 인자인 NRG4는 간장 LXR-SREBP1c 경로와 지방 형성을 약화시켜 대사 항상성을 유지한다. 이는 비알콜성 지방간질환(NAFLD) 치료 타겟으로의 가능성을 보여주는 것이다[71].

SREBP의 생리 병태학적 영향
AKT-mTOR-SREBP 경로

지방 생합성은 영양이 풍부한 상태에서 활성화되는 동화작용이다. 지방 생합성의 생성물은 에너지원으로 저장되거나 막

지질의 합성에 사용된다. SREBP1c의 유전자 발현 및 활성화는 에너지 상태에 의존한다. 지방 생합성 유전자의 발현을 유도하는 SREBP1c의 핵 내 농도는 인슐린 공급량에 의해 조절된다. 인슐린 자극에 의한 SREBP의 활성화와 이를 통한 지방 형성 분자 단계가 Fig. 2에 도식화되어 있다. 초기 연구에서 PI3K와 AKT가 SREBP1의 발현을 조절하는 주요 인자임이 증명되었다[62]. mTOR는 세포 성장, 생존, 노화 및 신진 대사 등에 광범위한 역할을 하는 신호 전달 조절자이다[22, 86]. mTORC1과 mTORC2는 인슐린 매개 조절에서 SREBP1를 핵 내에서 활성화 시키며, PI3K-AKT 매개에 의한 SREBP1의 활성화는 암세포에서 보다 일반적이다. mTOR는 간에서 단백질 합성을 강력하게 촉진하며, mTOR-SREBP1 간 경로는 생리적 및 병리적 조건에서 ER stress와 지질 합성 사이의 분자적 연결고리이다. 다시 말하면, mTORC1은 포도당, 단백질 및 지질 대사와 같은 세 가지 주요 영양 경로를 통합하는 인슐린 신호 전달 경로의 중요한 연결고리이다. Fig. 2는 인슐린 신호전달이 SREBP의 활성화를 유도하는 몇 가지 분자 기전을 보여준다. 첫째,

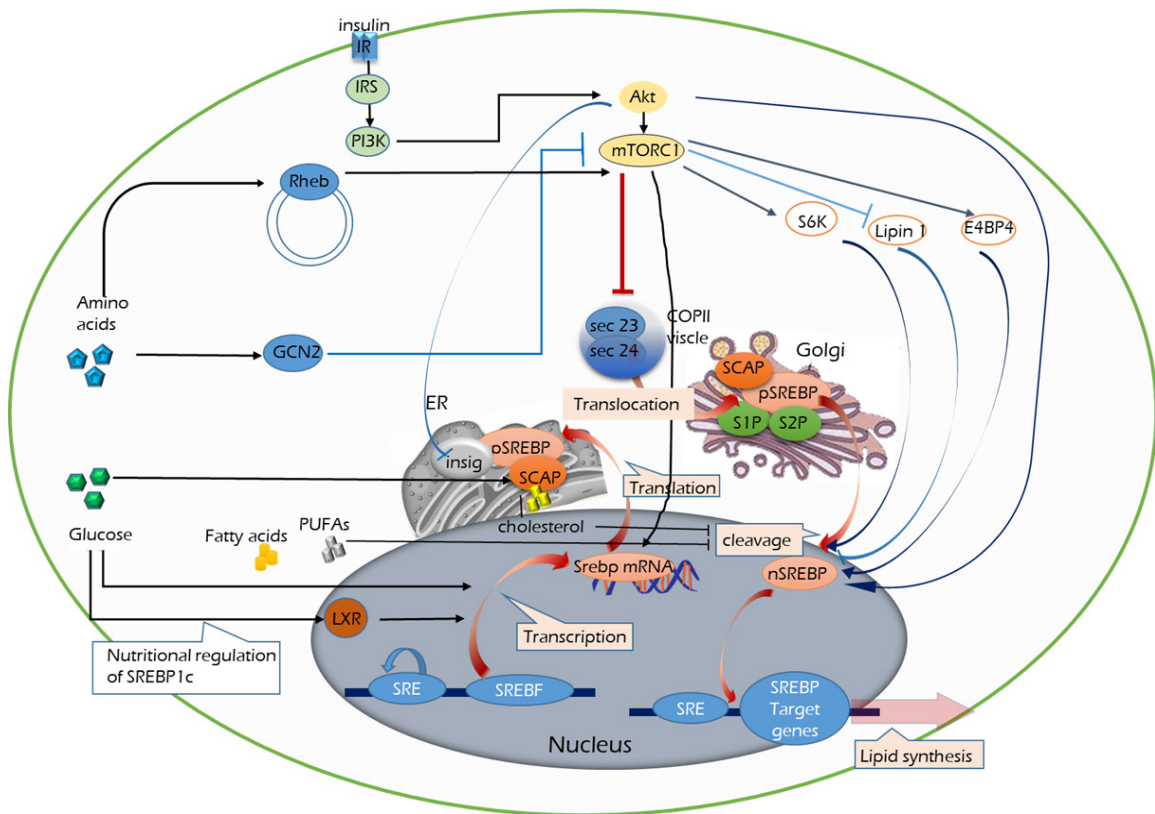


Fig. 2. Nutritional and growth signaling to sterol regulatory element-binding proteins. Anabolic states activate SREBP-mediated lipogenesis. As nutritional and growth signals, insulin and growth factors via the PI3K - AKT pathway link to the mechanistic target of rapamycin (mTOR) pathway, which leads to SREBP activation. There are multiple signals that activate mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) leading to regulate ER-to-Golgi transport of SREBP-1. Insulin-dependent pathway is required for the processing of SREBP-1c and maximal lipogenic gene expression. In obesity, enhanced phosphorylation of mTOR partially contributes to increase SREBP-1 activation and hepatic lipogenesis, too. Insig, insulin-induced gene; IRS, insulin receptor substrate; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; S1P, site 1 protease; S2P, site 2 protease; SCAP, SREBP cleavage-activating protein; TSC, tuberous sclerosis complex.

mTOR에 독립적인 핵 내 SREBP의 축적은 GSK3 β 의 인산화에 의해 매개된다. 두 번째, AKT는 INSIG2A를 인산화 시키고 억제하여 SREBP-SCAP 복합체를 골지체로 이동시킨다. 셋째, mTORC1은 AKT 매개 인산화에 의한 TSC (mTORC1의 상류 억제제) 억제를 통해 활성화된다. 넷째, mTORC1은 핵 lipin-1을 인산화 시키고 방출하여 핵 SREBP1의 활성화를 유도한다. 그러나 핵 lipin-1이 SREBP1의 핵 수송을 조절하는 상세한 분자 기전은 아직 밝혀지지 않았다[81]. 마지막으로, CRIC2에 의한 mTORC1 인산화는 COPII 기능을 유지하기 위해 ER에서 골지체로의 SREBP1의 전이를 용이하게 한다[9].

인슐린 저항성과 SREBP 경로

만성 과영양 상태는 인슐린 저항성과 지방간 등과 밀접하게 관련되어 있다. 인슐린 저항성이란 혈액 내 인슐린의 농도가 높아져 있음에도 불구하고 간에서 오는 포도당 생성이 지속되는 것을 말한다. 역설적으로 만성 고 인슐린 혈증은 인슐린 저항성에도 불구하고 간 조직의 SREBP1과 지방 신생합성을 과도하게 활성화시킨다[7]. 인슐린 수용체인 PI3K 또는 AKT가 간 특이적으로 결핍된 마우스 모델은 당뇨병을 나타내지만, 지방간을 보이지는 않는다. 이것은 인슐린 저항성의 해리가 인슐린 신호 전달 경로에서 AKT의 하부에서 발생한다는 것을 의미한다.

mTORC1은 인슐린 저항성 조건에서 SREBP1 활성화 및 지질 합성에 관여한다(Fig. 2) [38]. mTORC1의 주요 신호 전달경로인 S6K는 fasting과 refeeding 사이클과, 비만 마우스에서 SREBP1을 활성화시켜 지질생합성을 유도한다. 인간 SREBP1c를 rat의 간에 형질 전환하면, S6K는 SREBP1c mRNA 유도에 관여하지 않고 processing에만 영향을 주었다. TSC1 및 TSC2 이중 knockout (mTORC1 활성화 모델) 마우스 fibroblast에서 mTORC1에 의해 유도 되는 여러 유전자 중에서, SREBP1과 SREBP2는 S6K1에 의해 매개되는 세포 증식을 촉진시킨다[9]. 이러한 사실은 mTORC1-S6K1 상호 작용이 인슐린 저항성 조건 하에서 SREBP 활성화 및 지방간 형성에 중요하다는 가설을 증명하는 것이다. 또한 mTORC1의 만성 활성화는 인슐린 내성을 일으키는 것으로 알려져 있으며[1], 이것은 저용량의 mTOR 억제제인 라파마이신에 의한 인슐린 내성의 개선을 설명한다. 분자 수준에서 mTORC1-S6K 상호 작용은 성장 인자 수용체를 통해 PI3K에 역피드백 한다. 종합하여 볼 때, 이 결과는 선택적 인슐린 저항성이 mTORC1-S6K1에 달려 있음을 시사한다. TSC 제거는 만성적으로 mTORC1을 활성화하지만 mTORC2-AKT 신호 전달을 억제하므로 SREBP와 지방 형성의 활성화를 억제할 수 있다. 또한, 간 특이적인 mTORC2 결핍 마우스(Lictor knockout mice)는 AKT 신호 전달에 결함이 있으며 mTORC1 활성화 결핍으로 인해 AKT 보충이 이루어지지 않아 SREBP 수치가 감소한다.

AKT2 신호전달은 식후 지질 대사 및 인슐린 내성 비만 마우스에서의 지방 형성 의존성 및 지방 형성 독립적 간 증식에

필요하다. 전반적으로, AKT와 mTORC1은 인슐린 저항성과 지방증 모두에 관여하지만, mTORC1-S6K1 상호 작용이 지방증에 대한 저항성을 유도한다는 몇몇 상반되는 연구가 보고되었다[31]. mTORC 외에도 두 개의 인산화 부위를 포함하는 AKT 아형은 AKT-mTOR-SREBP 신호 전달에 있어서 매우 복잡한 경로를 거친다. 예를 들어, 생체시계와 면역 조절에 관여하는 류신 지퍼 전사 인자인 E4BP4는 AKT-mTORC1-SREBP1c signaling 활성을 통하여 mTOR 신호 전달의 하위 조절 인자로 알려졌다[67]. 만성 인슐린 저항성 상태에서 PI3K-AKT-mTORC1-S6K 경로의 분자적 기전 연구는 필수적이다.

다중 불포화지방산 또는 아미노산에 의한 SREBP의 활성화

PUFA의 섭취는 간에서 지방 생성을 억제하여 간 조직의 SREBP1c 활성의 감소를 유발한다. PUFA 의존성 SREBP1c의 활성화 감소는 전사의 감소, mRNA 분해, processing 억제 및 핵 SREBP1c의 프로테아좀 분해 억제 같은 여러 단계에서 일어난다. SREBP1c 프로모터 활성을 보여주는 *in vivo* 루시퍼레이즈 리포터 분석은 주요 메커니즘이 SRE에서 자동 절단 조절 회로를 통해 mRNA 전사를 감소시키는 단백질 분해 과정임을 보여주었다[28, 73, 77]. 그러나, PUFA가 생체 내에서 SREBP1c의 성숙을 억제하지만, SREBP2의 성숙에 관여하는 분자 기작은 아직 밝혀지지 않았다. PUFA에 의해 조절되는 SREBP1 성숙은 SCAP가 관련되어 있는지 여부는 불분명하다. 앞서 언급한 바와 같이, 불포화 지방산의 센서인 UBXD8은 INSIG의 안정성을 포함하고 중성지방 합성을 조절하지만 SREBP1c에 대한 생체 내 효과는 좀 더 많은 연구가 필요하다.

아미노산 농도 또한 SREBP 발현을 활성화하거나 조절한다고 알려졌다[16]. 아미노산은 리소솜에서 mTORC1을 활성화 시키고 단백질 합성과 autophagy를 조절한다. 아미노산 결핍을 감지하고 단백질 번역을 억제하는 GCN2 (eIF-2 α kinase GCN2)로 알려진 세린/트레오닌-단백질 키나아제는 영양 결핍에 반응하여 SREBP1과 지방 생성 효소의 농도를 감소시킨다. 이 결과로, GCN2 결핍 마우스에서 지방간이 관찰되었다[16]. 공복시 또는 아미노산 결핍 상태에서 SREBP1c는 GCN2 또는 mTOR 경로를 통해 억제된다. Sestrin-2 (루신을 감지함), CASTOR1 또는 CASTOR2 (아르기닌을 감지함), GATOR1 및 GATOR2 등과 같은 아미노산 센서는 mTORC1과 연결되어 있어 SREBP 및 지질 대사와 관련이 있다[5]. 하지만 이들의 정확한 기전은 좀 더 자세한 연구가 필요하다. 또한, ATP, 아세틸 CoA, NAD/NADH, 저산소증 및 산화 환원 상태와 같은 다양한 에너지 허브 대사 산물들은 SREBP1c 및 지방 형성의 조절과 관련이 있다고 알려져 있지만, mTORC1-SREBP 경로에서 충분히 연구되지 않았다.

세포항상성 및 교란

UPR and ER stress

UPR (unfolded protein response)은 ER 스트레스라고 하는 적응 시스템이다. 간 및 대식세포의 만성적인 ER 스트레스는 UPR의 결과로서 지방간, 염증, 인슐린 저항성 및 죽상 동맥 경화증을 유발한다[21, 56]. SREBP는 몇 가지 메커니즘을 통해 ER 스트레스 매개성 지방 독성과 관련되어 있다[37](Fig. 3). ER 스트레스 동안, PERK-EIF2 α 인산화는 INSIG1의 분해를 유도하여 SREBPs의 단백 분해 활성을 일으킨다. SREBPs와 ER 스트레스 센서 ATF6는 골지체에서 단백 분해 활성을 위해 S1P 및 S2P를 사용하며 이는 UPR 매개 ATF6 활성화 및 SREBP 매개 지질 발생이 연결되어 경쟁 할 수 있음을 시사한다[29].

clozapine 및 olanzapine과 같은 항정신성 약물들은 PERK-EIF2 α -ATF4 경로를 통해 ER 스트레스를 유도하여 SREBP 활성화를 유도한다고 알려졌다. 주요 ER 스트레스 조절자로서, 샤페론 단백질 GRP78 (BiP)은 ER 막에서 ATF6, IRE 및 PERP와 같은 ER 스트레스 유도단백질의 활성을 억제하여 SREBP1c 발현을 억제한다. 따라서, GRP78이 간 지방증과 인슐린 감수성 등의 치료 목표 일 수 있음을 시사한다.

AMPK는 ER 스트레스와 SREBP1c 발현을 억제한다. 정상적인 ER 관련 분해는 ER 항상성에 중요하며 unfolding ER

단백질의 ubiquitylation을 통해 GP78 E3 ligase에 의해 조절된다. GP78 결손 마우스 모델은 연령 관련 비만, NASH 및 HCC뿐만 아니라 SREBP1의 과활성을 나타낸다[39]. 또한, n-3 PUFAs는 ER 스트레스에 의한 손상으로부터 췌장 β 세포를 보호하고 SREBP1c 및 C/EBP β 의 억제를 통해 당뇨병의 발병을 예방한다[11]. 반대로, siRNA에 의한 SREBP1과 SREBP2의 제거는 MUFA 및 PUFA의 고갈로 인한 ROS 축적으로 세포 사멸과 UPR 및 ER 스트레스를 유도한다. SREBP와 ER stress 사이의 상호 작용은 양방향 의존적이다. mTOR과 ER 스트레스 신호 사이의 복잡한 상호 작용을 고려하면 ER 스트레스는 mTOR-SREBP 의존적 간경변에 기여할 수 있는 반면, 생리학적 mTOR-SREBP 신호 전달은 적절한 UPR과 ER 항상성에 필요하다. ER 스트레스가 보상 용량을 초과하는 경우, 세포 사멸로 전환된다[58, 85].

Autophagy, inflammation and apoptosis

Autophagy는 주변 미세영향환경에 대한 세포의 재구성 프로세스이다. 주로 아미노산이나 에너지 고갈에 대한 반응으로 분해와 재활용을 위한 autophagosomes이라고 불리는 이중 막 소기관에서 세포질 물질을 분리한다. 생쥐 간세포로부터의 유전체 분석(ChIP-seq)을 통하여 SREBP2가 autophagy형성에

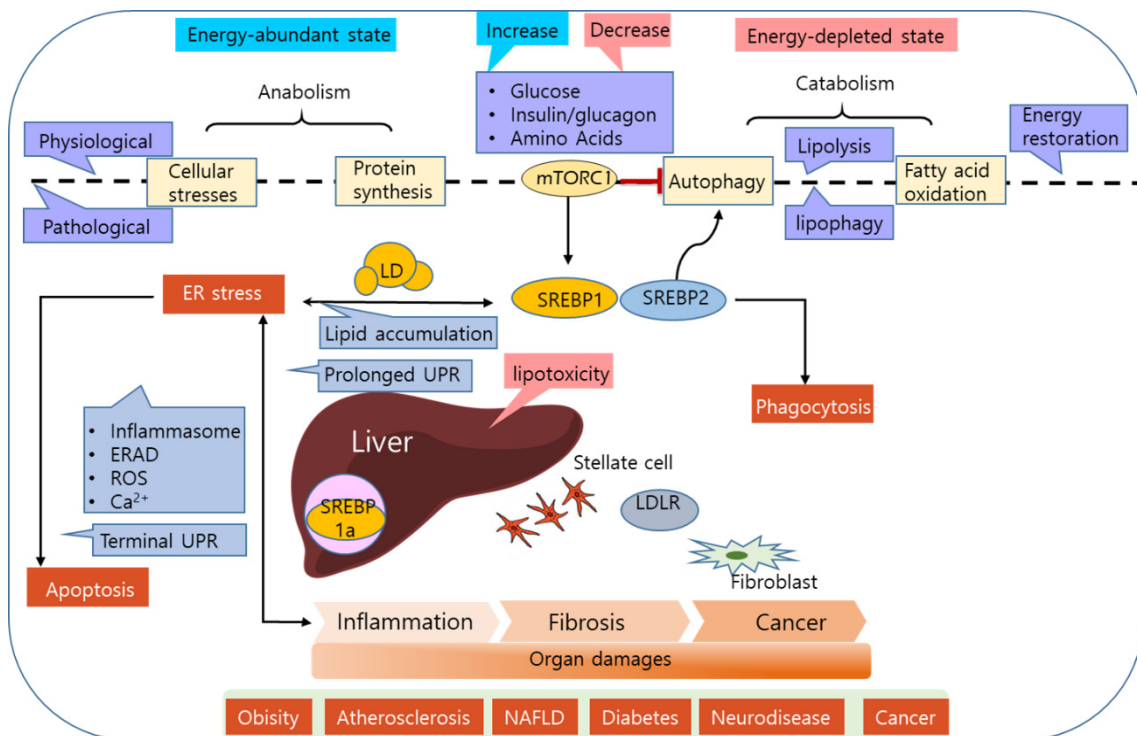


Fig. 3. Lipotoxicity mediated by sterol regulatory element-binding proteins. Energy state-dependent regulation of SREBP1 activity is at least partially attributed to mechanistic target of rapamycin (mTOR), whereas SREBP2 is part of an autonomous feedback system for sterol (product) regulation. Lipid metabolism in fibroblasts and hepatic stellate cells (HSCs) is an emerging issue related to fibrosis. Lipotoxicity such as steatosis, inflammation, fibrosis is a final common pathway to organ pathologies of immunometabolic disorders. In energy depleted states, lipids in lipid droplets (LD) are degraded via lipophagy to restore energy levels. SREBP2 could be involved in regulating phagocytosis and autophagy.

필수적임을 확인하였다[58]. 콜레스테롤은 autophagosome 형성에 필요할 것으로 생각되며, SREBP2 매개 조절에 의한 autophagy 관련 유전자의 조절은 autophagy와 콜레스테롤 대사 사이의 밀접한 연관성을 추측하게 한다[58]. 세포 스트레스가 극심할 때, autophagy 또는 lipophagy 다음에 세포 사멸이 일어난다. 주요 apoptosis effector 인 protease caspase-3가 sterol 조절과 무관한 proteolytic cleavage에 의해 SREBPs를 활성화시키기 때문에 SREBPs는 apoptotic cascade의 수행에 관여하는 것으로 보인다[72]. 반대로, SREBP1a는 선천성 면역 반응의 염증 단계에서 대식세포에서 anti-apoptotic 역할을 하는 것으로 제안되었다. Antiapoptotic Factor 6은 macrophages에서 SREBP 표적이며, SREBP1a의 손실은 apoptosis 증가를 가져온다[25]. Inflammasome은 과사성 세포 유도체와 콜레스테롤 및 요산 결정과 같은 염증과 관련된 위험 신호에 반응하여 활성화되는 다중 단백질 복합체이다. 이는 IL-1 β 가 매개하는 전 염증성 신호를 유발한다. NLRP3 (cryopyrin)를 함유하는 inflammasome은 대사성 질환 및 죽상 동맥 경화증 유발하는 복합인자로 알려졌다. SREBP1a는 직접적으로 NLRP 유전자 전사 및 caspase-1을 활성화시켜 대식세포에서 IL-1 β 의 분비를 증대한다. 따라서, SREBP1a 활성화 증가로 인해 대식세포는 자연 면역 반응과 지방 독성을 연결하는 중요한 기능을 담당한다[25, 34].

간 및 지방조직에서 병리적 영향

간에서 SREBP1c와 일련의 지방 생성 효소를 암호화하는 유전자들은 영양과 인슐린에 의해 조절 된다. 비알콜성 지방간(NAFLD)은 비만 및 당뇨병과 같은 대사 장애와 밀접하게 연결되어 있다(Fig. 3) [20, 60]. 이러한 병리는 비만 모델, leptin-deficient ob/ob mice 및 db/db mice에서 관찰된 바와 같이, SREBP1c의 과다 활성화가 주요 원인이며 따라서 SREBP1c를 치료 타겟으로 했을 때 매우 효과적이다. SREBP1 또는 SCAP 결핍이 비만 생쥐모델에서 완전히 호전되지만, SREBP1c의 결핍은 간 조직의 지방 생성을 부분적으로 개선할 뿐이다. 따라서, 지방간 생성에는 다른 요인이 관련되어 있음을 추측할 수 있다[45, 78].

SREBP1은 알코올 유발성 지방간 질환에도 관여한다[44]. NASH 병인처럼 첫 단계는 TG 및 콜레스테롤 축적에 의한 만성 hepatosteatosis, 두 번째 단계는 염증 및 섬유증 생성이다[50]. 마찬가지로, SREBP1c 활성화와 ER 스트레스 또는 염증 사이의 상호 작용은 양방향이다(Fig. 3). SREBP1c는 TNF- α , C형 간염 바이러스 감염 및 섬유 아세포 및 HCC208의 잠재적인 위험 인자인 내분비 동성인과 같은 염증 인자에 의해 유발된다[4, 43].

지방조직 생성은 엄격히 통제되는 전사 단계에 의해 조절된다. 케논-와이드 전사체에서 알 수 있듯이, 지방조직 생성은 PPAR γ 와 C/EBP family의 상호 작용에 의해 조절되고 있다

[65]. 지방 세포주를 이용한 초기 실험은 SREBP1c이 생리학적 리간드를 제공하거나 PPAR γ 의 활성을 유도함으로써 C/EBP에 의해 유도되는 지방 생성에 실질적으로 기여한다고 결론지었다[32, 51]. 그러나 정상적으로 사육된 SREBP1 결핍 마우스는 야생형 마우스와 비교하여 비정상적인 비만을 나타내지 않는다[61]. SREBP1:ob/ob 이중 돌연변이 마우스는 SREBP2 또는 독립적인 전사 인자와 같은 다른 요인에 의한 보상으로 인해 지방 세포의 SREBP1이 지방 생성에 필요하지 않음을 나타내는 지방간의 개선에도 불구하고 비만을 지속한다[63].

반면, 지방 세포 특이적 aP2 프로모터의 제어 하에 SREBP1c를 갖는 트랜스제닉 마우스는 지방 이상증의 좋은 모델이다. 이 마우스는 손상된 지방 세포 분화, 중증 인슐린 저항성 및 지방성 간질환을 나타내며, 이들 모두는 렙틴 수준의 회복에 의해 역전되어, 인간 지방질 항체의 렙틴 치료에 대한 이론적 근거를 제공한다[86]. 대조적으로, aP2-SREBP1a 트랜스 제닉 마우스는 지방 조직 비대를 나타내며 aP2-SREBP1c와는 다른 표현형을 갖는다. SREBP1a가 초기의 지방생성 전사 cascade를 매개하는 GSK3 β -C/EBP β 신호전달 축에 작용할 수 있다는 가설에 따라[64], 트랜스제닉 마우스를 제작하였다. 지방이상증을 일으키는 분자 메커니즘의 해명에는 SREBP와 지지체 및 seipins, AGPAT2 및 lipin-1과 같은 상호 작용 단백질의 상호 작용에 대한 추가 조사가 필요하다. 이미 언급한 바와 같이 SREBP1c는 칼로리 제한에 관여한다. 따라서, 미토콘드리아 생합성 및 백색 지방 조직의 산화 스트레스 억제에 SREBP1c가 장수할 수 있는 역할을 한다는 것을 시사한다[12].

결론

세포 수준의 생물학적 분석을 기반으로 세포 성장, 신진 대사, 세포 내 스트레스, 염증 및 항상성 등의 중요 세포생리학적 경로에 주요 역할을 수행하는 SREBP의 이해를 확장하였다. 종합하면, SREBP가 영양, 대사, 세포 성장, 염증 및 병태생리학적 과정과 지질 대사를 연결하도록 진화되었다는 것을 의미한다. SREBP2 경로는 다른 생물 시스템과는 독립적으로 세포질 콜레스테롤 수치를 유지하는 자율 신경 및 항상성 시스템이다. SREBP1과 지방 형성을 활성화시키기 위해 세포의 영양 상태(ATP, 아세틸-CoA, 아실-CoA 및 영양소와 같은 세포 수준)를 모니터링하는 정확한 분자 시스템은 아직 밝혀지지 않았다. 이것은 내인성 지방산 합성이 중요한 세포 기능을 수행함을 시사한다.

지질 합성과 흡수가 주요 기능임을 고려할 때, SREBP는 내·외인성 지방산 또는 콜레스테롤이 병리 상태 사이에서 어떻게 구별되는지에 관련되어 있다. 또한 SREBP가 잠재적으로 세포 노화와 metaflammation 및 면역질환에서 조절 역할을 하는 것으로 추측된다. 이는 SREBPs 기능에 대한 이해로부터 지질 관련 치료 전략을 위한 새로운 수단을 제공할 것이다. 체내에

서 콜레스테롤 생합성은 필수적이지만, 독성이기 때문에 SREBP도 에너지 상태, 성장 신호 및 기관 항상성을 유지하기 위해 적절히 조절되어야 한다.

감사의 글

이 논문은 2018년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 한국생명공학연구원에서 수행된 기초연구사업(OGM4391812).

References

- Ai, D. *et al.* 2012. Activation of ER stress and mTORC1 suppresses hepatic sortilin₁ levels in obese mice. *J. Clin. Invest.* **122**, 1677-1687.
- Amemiya-Kudo, M. *et al.* 2000. Promoter analysis of the mouse sterol regulatory element-binding protein_{1c} gene. *J. Biol. Chem.* **275**, 31078-31085.
- Aylon, Y. *et al.* 2016. The LATS2 tumor suppressor inhibits SREBP and suppresses hepatic cholesterol accumulation. *Genes Dev.* **30**, 786-797.
- Bose, S. K. *et al.* 2014. Forkhead box transcription factor regulation and lipid accumulation by hepatitis C virus. *J. Virol.* **88**, 4195-4203.
- Broer, S. and Broer, A. 2017. Amino acid homeostasis and signalling in mammalian cells and organisms. *Biochem. J.* **474**, 1935-1963.
- Brown, M. S. and Goldstein, J. L. 1997. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell* **89**, 331-340.
- Brown, M. S. and Goldstein, J. L. 2008. Selective versus total insulin resistance: a pathogenic paradox. *Cell Metab.* **7**, 95-96.
- Diamond, R. H. *et al.* 1993. Novel delayed-early and highly insulin-induced growth response genes. Identification of HRS, a potential regulator of alternative pre-mRNA splicing. *J. Biol. Chem.* **268**, 15185-15192.
- Duvel, K. *et al.* 2010. Activation of a metabolic gene regulatory network downstream of mTOR complex 1. *Mol. Cell* **39**, 171-183.
- Engelking, L. J. *et al.* 2006. Severe facial clefting in Insig-deficient mouse embryos caused by sterol accumulation and reversed by lovastatin. *J. Clin. Invest.* **116**, 2356-2365.
- Fang, S. *et al.* 2001. The tumor autocrine motility factor receptor, gp78, is a ubiquitin protein ligase implicated in degradation from the endoplasmic reticulum. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* **98**, 14422-14427.
- Fujii, N. *et al.* 2017. Sterol regulatory element-binding protein_{1c} orchestrates metabolic remodeling of white adipose tissue by caloric restriction. *Aging Cell* **16**, 508-517.
- Giandomenico, V., Simonsson, M., Gronroos, E. and Ericsson, J. 2003. Coactivator-dependent acetylation stabilizes members of the SREBP family of transcription factors. *Mol. Cell Biol.* **23**, 2587-2599.
- Goldstein, J. L., DeBose-Boyd, R. A. and Brown, M. S. 2006. Protein sensors for membrane sterols. *Cell* **124**, 35-46.
- Gong, X. *et al.* 2015. Structure of the WD40 domain of SCAP from fission yeast reveals the molecular basis for SREBP recognition. *Cell Res.* **25**, 401-411.
- Guo, F. and Cavener, D. R. 2007. The GCN2 eIF2 α kinase regulates fatty-acid homeostasis in the liver during deprivation of an essential amino acid. *Cell Metab.* **5**, 103-114.
- Hannah, V. C., Ou, J., Luong, A., Goldstein, J. L. and Brown, M. S. 2001. Unsaturated fatty acids down-regulate srebp isoforms 1a and 1c by two mechanisms in HEK-293 cells. *J. Biol. Chem.* **276**, 4365-4372.
- Hirano, Y., Yoshida, M., Shimizu, M. and Sato, R. 2001. Direct demonstration of rapid degradation of nuclear sterol regulatory element-binding proteins by the ubiquitin - proteasome pathway. *J. Biol. Chem.* **276**, 36431-36437.
- Horton, J. D., Goldstein, J. L. and Brown, M. S. 2002. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J. Clin. Invest.* **109**, 1125-1131.
- Horton, J. D., Bashmakov, Y., Shimomura, I. and Shimano, H. 1998. Regulation of sterol regulatory element binding proteins in livers of fasted and refed mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* **95**, 5987-5992.
- Hotamisligil, G. S. 2010. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell* **140**, 900-917.
- Howell, J. J., Ricoult, S. J., Ben-Sahra, I. and Manning, B. D. 2013. A growing role for mTOR in promoting anabolic metabolism. *Biochem. Soc. Trans.* **41**, 906-912.
- Hughes, A. L., Todd, B. L. and Espenshade, P. J. 2005. SREBP pathway responds to sterols and functions as an oxygen sensor in fission yeast. *Cell* **120**, 831-842.
- Im, S. S. *et al.* 2011. Linking lipid metabolism to the innate immune response in macrophages through sterol regulatory element binding protein-1a. *Cell Metab.* **13**, 540-549.
- Im, S. S. and Osborne, T. F. 2012. Protection from bacterial-toxin-induced apoptosis in macrophages requires the lipogenic transcription factor sterol regulatory element binding protein 1a. *Mol. Cell Biol.* **32**, 2196-2202.
- Inoue, J., Sato, R. and Maeda, M. 1998. Multiple DNA elements for sterol regulatory element-binding protein and NF κ B are responsible for sterol-regulated transcription of the genes for human 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A synthase and squalene synthase. *J. Biochem.* **123**, 1191-1198.
- Jeon, T. I. and Osborne, T. F. 2012. SREBPs: metabolic integrators in physiology and metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.* **23**, 65-72.
- Jump, D. B. 2002. Dietary polyunsaturated fatty acids and regulation of gene transcription. *Curr. Opin. Lipidol.* **13**, 155-164.
- Kammoun, H. L. *et al.* 2009. GRP78 expression inhibits insulin and ER stress-induced SREBP-1c activation and reduces hepatic steatosis in mice. *J. Clin. Invest.* **119**, 1201-1215.
- Kanayama, T. *et al.* 2007. Interaction between sterol regulatory element-binding proteins and liver receptor homolog₁ reciprocally suppresses their transcriptional activities.

- J. Biol. Chem.* **282**, 10290-10298.
31. Khamzina, L., Veilleux, A., Bergeron, S. and Marette, A. 2005. Increased activation of the mammalian target of rapamycin pathway in liver and skeletal muscle of obese rats: possible involvement in obesity-linked insulin resistance. *Endocrinology* **146**, 1473-1481.
 32. Kim, J. B., Wright, H. M., Wright, M. and Spiegelman, B. M. 1998. ADD1/SREBP1 activates PPAR γ through the production of endogenous ligand. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* **95**, 4333-4337.
 33. Kuan, Y. C. *et al.* 2017. Heat shock protein 90 modulates lipid homeostasis by regulating the stability and function of sterol regulatory element-binding protein (SREBP) and SREBP cleavage-activating protein. *J. Biol. Chem.* **292**, 3016-3028.
 34. Latz, E., Xiao, T. S. and Stutz, A. 2013. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat. Rev. Immunol.* **13**, 397-411.
 35. Lee, J. N., Zhang, X., Feramisco, J. D., Gong, Y. and Ye, J. 2008. Unsaturated fatty acids inhibit proteasomal degradation of Insig-1 at a postubiquitination step. *J. Biol. Chem.* **283**, 33772-33783.
 36. Lee, S. J. *et al.* 2003. The structure of importin-beta bound to SREBP-2: nuclear import of a transcription factor. *Science* **302**, 1571-1575.
 37. Lee, J. S. *et al.* 2012. Pharmacologic ER stress induces non-alcoholic steatohepatitis in an animal model. *Toxicol. Lett.* **211**, 29-38.
 38. Li, S., Brown, M. S. and Goldstein, J. L. 2010. Bifurcation of insulin signaling pathway in rat liver: mTORC1 required for stimulation of lipogenesis, but not inhibition of gluconeogenesis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* **107**, 3441-3446.
 39. Li, H. *et al.* 2014. AMPK activation prevents excess nutrient-induced hepatic lipid accumulation by inhibiting mTORC1 signaling and endoplasmic reticulum stress response. *Biochim. Biophys. Acta* **1842**, 1844-1854.
 40. Lin, J. *et al.* 2005. Hyperlipidemic effects of dietary saturated fats mediated through PGC-1 β coactivation of SREBP. *Cell* **120**, 261-273.
 41. Liu, T. F. *et al.* 2012. Ablation of *gp78* in liver improves hyperlipidemia and insulin resistance by inhibiting SREBP to decrease lipid biosynthesis. *Cell Metab.* **16**, 213-225.
 42. Liu, J. 2014. Ethanol and liver: recent insights into the mechanisms of ethanol-induced fatty liver. *World J. Gastroenterol.* **20**, 14672-14685.
 43. McRae, S. *et al.* 2016. The hepatitis C virus-induced NLRP3 inflammasome activates the sterol regulatory element-binding protein (SREBP) and regulates lipid metabolism. *J. Biol. Chem.* **291**, 3254-3267.
 44. Mohn, K. L. *et al.* 1991. The immediate-early growth response in regenerating liver and insulin-stimulated H-35 cells: comparison with serum-stimulated 3T3 cells and identification of 41 novel immediate-early genes. *Mol. Cell. Biol.* **11**, 381-390.
 45. Moon, Y. A. *et al.* 2012. The Scap/SREBP pathway is essential for developing diabetic fatty liver and carbohydrate-induced hypertriglyceridemia in animals. *Cell Metab.* **15**, 240-246.
 46. Morioka, S. *et al.* 2016. TAK1 regulates hepatic lipid homeostasis through SREBP. *Oncogene* **35**, 3829-3838.
 47. Nagoshi, E., Imamoto, N., Sato, R. and Yoneda, Y. 1999. Nuclear import of sterol regulatory element-binding protein-2, a basic helix-loop-helix-leucine zipper (bHLH-Zip)-containing transcription factor, occurs through the direct interaction of importin β with HLH-Zip. *Mol. Biol. Cell* **10**, 2221-2233.
 48. Nagoshi, E. and Yoneda, Y. 2001. Dimerization of sterol regulatory element-binding protein 2 via the helix-loop-helix-leucine zipper domain is a prerequisite for its nuclear localization mediated by importin β . *Mol. Cell. Biol.* **21**, 2779-2789.
 49. Okada, T. *et al.* 2003. A serine protease inhibitor prevents endoplasmic reticulum stress-induced cleavage but not transport of the membrane-bound transcription factor ATF6. *J. Biol. Chem.* **278**, 31024-31032.
 50. Okazaki, H., Goldstein, J. L., Brown, M. S. and Liang, G. 2010. LXR - SREBP1c - phospholipid transfer protein axis controls very low density lipoprotein (VLDL) particle size. *J. Biol. Chem.* **285**, 6801-6810.
 51. Osei-Hyiaman, D. *et al.* 2008. Hepatic CB1 receptor is required for development of diet-induced steatosis, dyslipidemia, and insulin and leptin resistance in mice. *J. Clin. Invest.* **118**, 3160-3169.
 52. Payne, V. A. *et al.* 2010. C/EBP transcription factors regulate SREBP1c gene expression during adipogenesis. *Biochem. J.* **425**, 215-223.
 53. Radhakrishnan, A., Ikeda, Y., Kwon, H. J., Brown, M. S. and Goldstein, J. L. 2007. Sterol-regulated transport of SREBPs from endoplasmic reticulum to Golgi: oxysterols block transport by binding to Insig. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* **104**, 6511-6518.
 54. Rawson, R. B., DeBose-Boyd, R., Goldstein, J. L. and Brown, M. S. 1999. Failure to cleave sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs) causes cholesterol auxotrophy in Chinese hamster ovary cells with genetic absence of SREBP cleavage-activating protein. *J. Biol. Chem.* **274**, 28549-28556.
 55. Ren, R. *et al.* 2015. Protein structure. Crystal structure of a mycobacterial Insig homolog provides insight into how these sensors monitor sterol levels. *Science* **349**, 187-191.
 56. Repa, J. J. *et al.* 2000. Regulation of mouse sterol regulatory element-binding protein 1c gene (SREBP-1c) by oxysterol receptors, LXR α and LXR β . *Genes Dev.* **14**, 2819-2830.
 57. Rohrl, C. *et al.* 2014. Endoplasmic reticulum stress impairs cholesterol efflux and synthesis in hepatic cells. *J. Lipid Res.* **55**, 94-103.
 58. Schultz, J. R. *et al.* 2000. Role of LXRs in control of lipogenesis. *Genes Dev.* **14**, 2831-2838.
 59. Seo, Y. K. *et al.* 2009. Genome-wide analysis of SREBP-1 binding in mouse liver chromatin reveals a preference for promoter proximal binding to a new motif. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* **106**, 13765-13769.
 60. Shimano, H. *et al.* 1997. Isoform 1c of sterol regulatory element binding protein is less active than isoform 1a in livers

- of transgenic mice and in cultured cells. *J. Clin. Invest.* **99**, 846-854.
61. Shimano, H. *et al.* 1999. Sterol regulatory element-binding protein-1 as a key transcription factor for nutritional induction of lipogenic enzyme genes. *J. Biol. Chem.* **274**, 35832-35839.
 62. Shimano, H. *et al.* 1997. Elevated levels of SREBP-2 and cholesterol synthesis in livers of mice homozygous for a targeted disruption of the SREBP-1 gene. *J. Clin. Invest.* **100**, 2115-2124.
 63. Shimomura, I. *et al.* 1999. Insulin selectively increases SREBP-1c mRNA in the livers of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* **96**, 13656-13661.
 64. Shimomura, I. *et al.* 1998. Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP-1c in adipose tissue: model for congenital generalized lipodystrophy. *Genes Dev.* **12**, 3182-3194.
 65. Shimomura, I., Hammer, R. E., Ikemoto, S., Brown, M. S. and Goldstein, J. L. 1999. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* **401**, 73-76.
 66. Siersbaek, R., Nielsen, R. and Mandrup, S. 2010. PPAR γ in adipocyte differentiation and metabolism - novel insights from genome-wide studies. *FEBS Lett.* **584**, 3242-3249.
 67. Sundqvist, A. *et al.* 2005. Control of lipid metabolism by phosphorylation-dependent degradation of the SREBP family of transcription factors by SCF (Fbw7). *Cell Metab.* **1**, 379-391.
 68. Tong, X. *et al.* 2016. E4BP4 is an insulin-induced stabilizer of nuclear SREBP-1c and promotes SREBP-1c-mediated lipogenesis. *J. Lipid Res.* **57**, 1219-1230.
 69. Tontonoz, P., Kim, J. B., Graves, R. A. and Spiegelman, B. M. 1993. ADD1: a novel helix-loop-helix transcription factor associated with adipocyte determination and differentiation. *Mol. Cell. Biol.* **13**, 4753-4759.
 70. Walker, A. K. *et al.* 2011. A conserved SREBP-1/ phosphatidylcholine feedback circuit regulates lipogenesis in metazoans. *Cell* **147**, 840-852.
 71. Wang, G. X. *et al.* 2014. The brown fat-enriched secreted factor Nrg4 preserves metabolic homeostasis through attenuation of hepatic lipogenesis. *Nat. Med.* **20**, 1436-1443.
 72. Wang, J. *et al.* 2015. n-3 polyunsaturated fatty acids protect against pancreatic β -cell damage due to ER stress and prevent diabetes development. *Mol. Nutr. Food Res.* **59**, 1791-1802.
 73. Wang, X. *et al.* 1996. Cleavage of sterol regulatory element binding proteins (SREBPs) by CPP32 during apoptosis. *EMBO J.* **15**, 1012-1020.
 74. Worgall, T. S., Sturley, S. L., Seo, T., Osborne, T. F. and Deckelbaum, R. J. 1998. Polyunsaturated fatty acids decrease expression of promoters with sterol regulatory elements by decreasing levels of mature sterol regulatory element-binding protein. *J. Biol. Chem.* **273**, 25537-25540.
 75. Xiong, S., Chirala, S. S. and Wakil, S. J. 2000. Sterol regulation of human fatty acid synthase promoter I requires nuclear factor-Y- and Sp1 binding sites. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* **97**, 3948-3953.
 76. Xu, D. *et al.* 2015. PAQR3 modulates cholesterol homeostasis by anchoring Scap/SREBP complex to the Golgi apparatus. *Nat. Commun.* **6**, 8100.
 77. Yabe, D., Brown, M. S. and Goldstein, J. L. 2002. Insig-2, a second endoplasmic reticulum protein that binds SCAP and blocks export of sterol regulatory element-binding proteins. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* **99**, 12753-12758.
 78. Yahagi, N. *et al.* 1999. A crucial role of sterol regulatory element-binding protein-1 in the regulation of lipogenic gene expression by polyunsaturated fatty acids. *J. Biol. Chem.* **274**, 35840-35844.
 79. Yahagi, N. *et al.* 2002. Absence of sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1) ameliorates fatty livers but not obesity or insulin resistance in *Lepob/Lepob* mice. *J. Biol. Chem.* **277**, 19353-19357.
 80. Yang, T. *et al.* 2002. Crucial step in cholesterol homeostasis: sterols promote binding of SCAP to INSIG-1, a membrane protein that facilitates retention of SREBPs in ER. *Cell* **110**, 489-500.
 81. Ye, J., Dave, U. P., Grishin, N. V., Goldstein, J. L. and Brown, M. S. 2000. Asparagine-proline sequence within membrane-spanning segment of SREBP triggers intramembrane cleavage by site-2 protease. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* **97**, 5123-5128.
 82. Yecies, J. L. *et al.* 2011. Akt stimulates hepatic SREBP1c and lipogenesis through parallel mTORC1-dependent and independent pathways. *Cell Metab.* **14**, 21-32.
 83. Yoshikawa, T. *et al.* 2001. Identification of liver X receptor-retinoid X receptor as an activator of the sterol regulatory element-binding protein 1c gene promoter. *Mol. Cell. Biol.* **21**, 2991-3000.
 84. Zeng, L. *et al.* 2004. ATF6 modulates SREBP2-mediated lipogenesis. *EMBO J.* **23**, 950-958.
 85. Zhang, Y. *et al.* 2016. Direct demonstration that loop1 of Scap binds to loop7: a crucial event in cholesterol homeostasis. *J. Biol. Chem.* **291**, 12888-12896.
 86. Zhang, T. *et al.* 2015. Gp78, an E3 ubiquitin ligase acts as a gatekeeper suppressing nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and liver cancer. *PLoS One* **10**, e0118448.
 87. Zoncu, R., Efeyan, A. and Sabatini, D. M. 2011. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **12**, 21-35.

초록 : 지질대사 조절에서 SREBP의 역할

이원화 · 서영교*

(한국생명공학연구원 노화제어연구단)

SREBPs는 지질의 항상성 및 대사를 조절하는 전사 인자이다. 이들은 내인성 콜레스테롤, 지방산(FA), 트리아실글리세롤(TG) 및 인지질 합성에 필요한 효소의 발현을 정밀하게 조절한다. 3종류의 SREBP 단백질은 2개의 다른 유전자에 의해 암호화 된다. SREBP1 유전자는 SREBP-1a와 SREBP-1c를 만든다. 이는 RNA의 alternative splicing에 의한 대체 프로모터의 이용으로부터 유도된다. SREBP-2는 별도의 유전자에서 유래한다. 또한, SREBPs는 ER 스트레스, 염증, 자가포식 및 세포사멸과 같은 수많은 병인과정에 관여하며, 비만, 이상 지질혈증, 당뇨병 및 비알콜성 지방간 질환 등을 유발하는 것으로 알려져 있다. 유전체의 분석은 SREBPs가 생물학적 신호 전달, 세포 신진대사, 및 성장을 조절하는 중요한 연결고리임을 보여 주었다. 이 과정에서 SREBP는 PI3K-Akt-mTOR 경로를 통해 활성화 된다고 알려져 있다. 하지만 정확한 분자 메커니즘은 좀더 밝혀져야 한다. 이 리뷰에서는 세포, 기관 및 생물개체 수준의 생리학 및 병태 생리학 영역에서 SREBP의 역할에 대한 포괄적인 이해를 넓혀 줄 것이다.