

The Cross-talk Mechanisms of Constitutive Androstane Receptor (CAR) in the Regulation of its Activity, Energy Metabolism, Cellular Proliferation and Apoptosis

Gyesik Min*

Department of Nursing, College of Life Science, Gyeongsang National University of Science & Technology, Jinju 52725, Korea

Received February 7, 2020 / Revised February 14, 2020 / Accepted February 18, 2020

The activity of CAR can be regulated not only by ligand binding but also by phosphorylation of regulatory factors involved in extracellular signaling pathways, cross-talk interactions with transcription factors, and the recruitment, degradation, and expression of coactivators and corepressors. This regulation of CAR activity can in turn have effects on the control of diverse physiological homeostasis, including xenobiotic and energy metabolism, cellular proliferation, and apoptosis. CAR is phosphorylated by the ERK1/2 signaling pathway, which causes formation of a complex with Hsp-90 and CCRP, leading to its cytoplasmic retention, whereas phenobarbital inhibits ERK1/2, which causes dephosphorylation of the downstream signaling molecules, leading to the recruitment to CAR of the activated RACK-1/PP2A components for the dephosphorylation, nuclear translocation, and the transcriptional activation of CAR. Activated CAR cross-talks with FoxO1 to induce inhibition of its transcriptional activity and with PGC-1 α to induce protein degradation by ubiquitination, resulting in the transcriptional suppression of PEPCK and G6Pase involved in gluconeogenesis. Regulation by CAR of lipid synthesis and oxidation is achieved by its functional cross-talks, respectively, with PPAR γ through the degradation of PGC-1 α to inhibit expression of the lipogenic genes and with PPAR α through either the suppression of CPT-1 expression or the interaction with PGC-1 α each to induce tissue-specific inhibition or stimulation of β -oxidation. Whereas CAR stimulates cellular proliferation by suppressing p21 expression through the inhibition of FoxO1 transcriptional activity and inducing cyclin D1 expression, it suppresses apoptosis by inhibiting the activities of MKK7 and JNK-1 through the expression of GADD45B. In conclusion, CAR is involved in the maintenance of homeostasis by regulating not only xenobiotic metabolism but also energy metabolism, cellular proliferation, and apoptosis through diverse cross-talk interactions with extracellular signaling pathways and intracellular regulatory factors.

Key words : Apoptosis, cellular proliferation, constitutive androstane receptor, cross-talk mechanisms, energy metabolism

서 론

인간을 포함한 포유동물은 음식물 섭취와 서식환경과의 직간접적 접촉을 통해 체내로 들어오는 다양한 외인성 화학물질(xenobiotics)뿐만 아니라, 이들과 체내의 내인성 화학물질(endobiotics)의 대사과정을 통해 생성되는 독성 대사 산물에 끊임없이 노출됨으로써 생명유지에 대한 위협에 직면하게 된다. 따라서, 이러한 화학물질들을 효율적으로 처리하기 위한 조직과 세포 기전을 확보함으로써, 이들의 유해효과로부터 보호하고 정상적인 체내 항상성을 유지할 수 있는 대사 체계가 진화되어 왔다. 간은 endobiotics와 xenobiotics를 대사, 해독

및 체외로 배출시키는 작용을 한다. 구체적으로, 간은 지방산, 스테로이드, 류코트리엔스, 프로스타글란딘스, 담즙산 및 지용성 비타민과 같은 내인성 화합물의 항상성 조절 뿐만 아니라 다양한 식용 화합물, 약물 및 환경 유래 독성물질과 같은 외인성 화합물의 대사에 핵심적인 역할을 한다[34, 35]. 간은 이러한 기능을 수행하기 위하여 외인성 물질 대사 효소인 cytochrome P450s (CYP450s) 및 특이적 transferases와 같은 효소와 대사물질의 체외 배출을 위한 다양한 transporters를 유도할 수 있는 기전을 보유하고 있다[34]. 따라서, CYP450s, transferases 및 transporters는 다양한 세포작용에 관여하는 화합물들의 항상성을 유지하고 외인성 화합물들의 제거에 중요한 역할을 한다.

이러한 방어 기능은 주로 xenobiotics를 감지하고 이들에 의해 조절되어 다양한 표적 유전자들의 전사 조절 인자로 작용하는 핵 수용체(NR)들에 의해 매개되는데, aryl hydrocarbon receptor (AhR), pregnane x receptor (PXR) 및 constitutive androstane receptor (CAR) 등이 여기에 포함되며, 특히 PXR과 CAR는 모든 척추동물에서 발견되어 외인성 화학

*Corresponding author

Tel : +82-55-751-3651, Fax : +82-55-751-3659

E-mail : g-min@gntech.ac.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.

물질의 대사와 해독작용을 위한 핵심적인 매개역할을 수행한다[34]. 이 핵 수용체들은 리간드에 의해 활성화되는 전사 조절 인자로서 대사 항상성을 포함한 다양한 생물학적 기능에 중요한 역할을 한다. 인간에게는 48 family의 핵 수용체 유전자가 존재하며, 전형적으로 대부분 variable N-terminal regulatory domain (A/B), 보존적 DNA-binding domain (DBD, C), variable hinge region (D), 보존적 ligand-binding domain (LBD, E) 및 variable C-terminal domain (AF-2, F) 등의 6 부위 기능적 domain을 함유한다[62]. NR은 리간드와 결합하거나 화학적 신호에 의해 자극될 경우, 구조적 변화를 통해 활성화되며, 주로 homodimer 또는 retinoid x receptor (RXR)와 heterodimer를 형성하여 핵으로 이동한 다음 다양한 coactivator 또는 corepressor 들을 동원하여 표적 유전자의 promoter에 위치한 특이적 cis-acting response element에 결합하여 유전자 전사를 조절한다[4].

PXR은 주로 간과 장관에서 발현되며, 외인성 물질의 감지를 통한 해독 대사뿐만 아니라 담즙산과 콜레스테롤 대사, 포도당과 지방의 에너지 대사 및 스테로이드와 호르몬 등을 포함한 내인성 물질의 항상성 조절 그리고 세포 증식, 염증과 면역반응에도 중요한 기능을 하는 것으로 보고되어 왔다[53]. PXR은 다른 NR과 구조적으로 유사하지만, 비교적 크고 유연한 LBD를 함유하여 다양한 리간드와 결합할 수 있는 특징이 있어 광범위한 xenobiotics의 조절에 토대가 된다[51]. 그러나, PXR은 종에 따라 리간드 결합과 반응의 특이성을 나타내어 특정 리간드의 활성화와 표적 약물에 대한 screening에서 종 특이적 반응 기전을 고려할 필요가 있다. 예로, rifampicin은 강력한 인간 PXR의 agonist인 반면, pregnenolone-16 α -carbonitrile (PCN)은 설치류-특이적 PXR agonist이다[35].

CAR는 xenobiotic sensor로서 약물을 포함한 외인성 화학물의 대사와 해독작용을 매개하는데 주로 관여하는 것으로 알려져 왔다. 그러나, 최근의 여러 연구를 통하여 CAR가 에너지 대사에 관여하여 포도당, 지방산, 스테로이드, 담즙산 및 갑상선호르몬 등을 포함한 내인성 화학물들의 항상성 균형을 조절하는 것으로 보고됨에 따라, 제 II형 당뇨병, 비만, 비알코올성 지방간 및 동맥경화 등과 같은 대사성 질환의 치료를 위한 약물 표적 가능성이 제시되고 있다[10, 14, 19, 25, 34, 41, 56]. CAR는 NR1I3 family에 속하며, 그 명칭에서 표현되듯이 리간드의 결합 없이도 활성을 유지하는데, 이는 AF-2 내의 안정적인 helix H11의 존재에 기인한 것으로 보고되었다[52]. 리간드와의 상호작용 또한 CAR의 활성을 조절하며, agonist의 결합은 CAR의 활성을 더욱 촉진시킨다[35]. 특히, 내인성 조절인자로서 dehydroepiandrosterone (DHEA)을 포함한 다수의 androstanes는 CAR의 agonist로 작용하는 반면, androstenol과 androstanes 중 androstanol의 일부 이성질체들은 antagonist로 작용한다[34]. CAR는 콩팥과 심장을 포함한 다른 장기조직에서도 발현되지만 주로 간과 소장에서 풍부히

발현되며, CYP450s, sulfotransferase, glutathione-s-transferase 등을 포함한 phase I 및 II의 외인성 화학물질 대사 효소와 기타 다중-약제 저항성 관련 단백질들의 발현을 조절하여 xenobiotics의 대사와 배출을 통해 해독작용을 매개한다[7, 9, 34, 45]. CAR 단백질의 LBD는 비교적 큰 소수성 부위를 형성함으로 인해 약물, 제초제, 살충제, flavonoids, terpenoids, polyphenol 및 환경 유래 화합물 등을 포함한 다양한 외인성 화학물질들과 결합하여 CAR의 활성 조절이 가능하다[3, 6]. 그러나, 이러한 다양한 리간드에 대한 CAR의 결합이 종에 따른 특이성을 나타낼 뿐만 아니라, CAR의 활성화에 의해 조절되는 표적 유전자 또한 리간드와 종에 따라 다르게 나타난다[34]. 따라서, 이러한 CAR의 리간드 및 종 특이성은 리간드에 따른 생물학적 기능과 종-특이적 약물 효과에 관한 연구 및 CAR를 표적으로 하는 약물의 screening에 있어서 고려되어야 할 중요한 요소로 평가된다. 예로, 1,4-bis[2-(3,5-dichloropyridoxy)]benzene (TCPOBOP)은 생쥐에서 강력한 CAR agonist로 작용하여 CYP2B10 유전자의 발현을 촉진하지만 사람에게서는 효과가 없는 반면, 6-(4-chlorophenyl)imidazo [2,1- β] [1,3]thiazole-5-carbaldehyde-O-(3,4-dichlorobenzyl) oxime (CITCO)은 사람에게만 CAR agonist로 작용하여 CYP2B6 유전자의 발현을 촉진하지만 생쥐의 CAR 활성을 나타내지 못한다[26, 34, 46]. 한편, 생쥐와 인간 모두에게 작용하여 CAR의 활성을 유도하는 화합물도 있는데, 그 중의 잘 알려진 예가 진정제로 사용되는 phenobarbital (PB)로서 이는 CAR에 직접 결합하는 리간드로 작용하지 않고 세포신호전달경로를 통하여 간접적으로 CAR를 활성화시켜 생쥐와 인간의 간에서 각각 CAR의 전형적인 약물 대사 효소 관련 표적 유전자로 알려진 CYP2B10과 CYP2B6 유전자의 발현을 유도하는 것으로 알려져 있다[34]. 최근 수년간의 연구보고에 따르면, PB는 또한 사람과 생쥐 모두에서 지방과 포도당의 에너지 대사 및 간의 지질 항상성 조절에도 기능을 하는 것으로 제시되고 있다[34]. 예로, CAR의 활성은 sterol regulatory element binding protein (SREBP)-1의 활성을 차단하는 단백질인 insulin induced gene-1 (INSIG-1)의 유전자 발현을 유도하여 에너지 대사를 조절하는 것으로 보고되었다[38]. 또한, CAR의 활성은 liver x receptor (LXR) 리간드에 의해 활성화된 LXR이 표적 유전자의 LXR response element에 결합할 수 없도록 방해하여 유전자 발현을 감소시킴으로써 지방 합성을 억제하는 것으로 보고되고 있다[34]. 상보적으로, LXR의 활성은 또한 리간드에 의해 활성화된 CAR의 표적 유전자인 CYP2B10 발현을 억제하는 것으로 보고됨으로써, CAR와 LXR 사이의 기능적 cross-talk 가능성을 시사하고 있다[61]. 또한, 최근의 연구에서 microarray 분석과 genome-wide RNA sequencing 분석결과, CAR는 약물 대사 관련 유전자의 발현을 유도할 뿐만 아니라, 포도당과 지방 대사 및 세포 증식에 관련된 유전자들의 발현을 조절하는 것으로 보고되고 있다[8, 24, 35, 47].

CAR의 활성화는 리간드 결합뿐만 아니라 인산화 및 아세틸화와 같은 번역후 단백질 변형, cofactors와의 상호작용, 세포 내 구역 이동의 조절, 세포신호전달경로들의 조절 그리고 다른 수용체들을 비롯한 다양한 신호전달경로 및 관련 단백질들과의 cross-talk에 의해서도 조절된다[35]. 따라서, 리간드 뿐만 아니라 세포 내 다른 수용체들과의 상호작용과 다양한 생리적 상태에 따른 신호전달경로 및 조절단백질들과의 상호작용을 총체적으로 파악하는 것은 지금까지 밝혀진 약물과 에너지 대사 등을 포함한 다양한 CAR의 생물학적 및 분자적 작용 기전을 이해하는데 도움이 될 것으로 사료된다. 본 총설에서는 세포의 생리적 상태에 따른 CAR의 활성화와 이에 따라 세포 작용이 조절되는 분자적 기전들 중 세포의 신호전달, 에너지 대사 및 세포의 증식과 사멸에 대한 조절 기전을 cross-talk 관점에서 고찰해 보고자 한다.

세포외신호전달 경로와의 Cross-talk에 의한 CAR의 활성화 조절

CAR와의 직접적인 결합을 하지 않고 xenobiotics에 의한 간접적인 작용으로 CAR 단백질의 활성을 유도하는 좋은 예가 지금까지 전형적으로 CYP450s 유전자들의 발현을 유도하는 것으로 잘 알려진 PB이며, 이는 CAR를 활성화시켜 핵으로의 이동과 축적을 유도하여 CAR의 표적 유전자인 CYP450s의 promoters에 위치한 phenobarbital responsive enhancer module (PBREM)에 결합을 통해 전사를 촉진시킨다(Table 1) [35]. 정상적인 간세포 내에서, CAR는 인산화된 상태로 존재하며 이는 heat-shock protein (Hsp)-90과 결합하여 CAR-Hsp-90 복합체를 형성함으로써 세포질 내에 위치한다(Table 1). PB에 의한 자극은 protein phosphatase 2A (PP2A)를 CAR-Hsp-90 complex로 동원시켜 CAR의 탈인산화 및 핵 이동을 유도한다

(Table 1) [35, 59]. 이러한 CAR의 인산화는 extracellular signal regulated kinase (ERK)1/2에 의해 조절되는 것으로 확인되었다(Table 1). 즉, 활성화된 phospho-ERK를 특이적으로 인식하는 항체를 이용한 공동면역침강 분석을 통하여 활성화된 phospho-ERK1/2가 CAR 단백질의 38번 아미노산 잔기인 Thr을 Asp로 돌연변이 시켜 인위적인 인산화를 모사한 T38D CAR mutant 단백질과 상호작용하여 CAR의 세포질 내 저류를 유지하는 반면, CAR의 탈인산화를 모사한 T38A CAR mutant는 핵으로 이동되어 높은 전사 활성을 나타냄을 보였다 [28, 30]. 또한, 추가적인 연구를 통하여 CAR의 C-terminal에 위치한 xenobiotic response signal peptide가 ERK1/2와의 직접적인 상호작용에 관여할 뿐만 아니라 핵으로의 이동에 필수적임을 제시하였으며, CAR가 Hsp-90 뿐만 아니라 cytoplasmic CAR retention protein (CCRP)과도 결합한 상태로 세포질 내에 잔류함을 보고하였다(Table 1) [23, 30, 60]. 따라서, CAR의 인산화는 ERK1/2에 의해 조절되며, 특히 Thr38의 인산화는 CCRP 및 Hsp-90과의 상호작용과 함께 간 조직의 세포질 내 위치로 CAR를 유지하는 데 필수적인 역할을 하는 것으로 사료된다. 한편, 최근의 연구에서 PB가 세포막의 다른 신호전달 수용체와 직접 작용하여 CAR의 활성을 위한 신호를 야기하는 것으로 확인됨으로써, CAR의 활성화 조절이 세포외 신호전달경로와의 cross-talk을 통해 이루어짐을 입증할 수 있는 추가적인 증거가 제시되었다. Mutoh 등의 보고에 의하면, PB가 epidermal growth factor receptor (EGFR)와 직접 경쟁적으로 결합하여 downstream에 위치한 Src kinase의 활성을 방해함으로써 Thr38-phosphorylated CAR와 탈인산화된 receptor for activated C kinase (RACK)-1 사이의 상호작용을 가능케 하여 결과적으로 PP2A에 의한 CAR의 탈인산화를 유도하였다(Table 1) [29]. 결론적으로, CAR의 활성화 조절은 인산화의

Table 1. Regulation of CAR activity by cross-talk with extracellular signal pathways

| Signaling pathways | Treatment | |
|--------------------|---------------------------|-----------------------------|
| | -PB | +PB |
| EGFR | Active | Inactive |
| ERK1/2 | Active (Phosphorylated) | Inactive (Dephosphorylated) |
| CAR complex | ERK1/2/Hsp-90/CCRP | RACK-1/PP2A |
| CAR activity | Inactive (Phosphorylated) | Active (Dephosphorylated) |
| Dimerization | No Dimer | CAR-RXR Heterodimer |
| CAR location | Cytosol | Nucleus |
| PBREM | Inactive | Active |
| Transcription | Low CYP450s | High CYP450s |

Transcriptional activity of CAR can be regulated by phenobarbital (PB) that acts on the membrane receptors such as epidermal growth factor receptor (EGFR). The downstream signaling pathways of extracellular signal regulated kinase (ERK)1/2 can change CAR activity by regulatory molecules through the changes in phosphorylation, protein complex, dimerization and compartmental localization in order to affect the transcriptional activation of target genes in the absence (-PB) or presence (+PB) of PB. Abbreviation: CAR, constitutive androstane receptor; Hsp-90, heat-shock protein-90; CCRP, cytoplasmic CAR retention protein; RACK-1, receptor for activated C kinase-1; PP2A, protein phosphatase 2A; PBREM, phenobarbital responsive enhancer module; CYP450s, cytochrome P450s.

변형을 통하여 이루어지며, 이러한 인산화/탈인산화는 세포의 신호전달경로를 통해 유도되어 CAR와 상호작용하는 단백질들의 활성 조절을 통하여 CAR의 세포 내 위치 이동과 전사 활성의 조절을 매개함을 제시한다(Table 1).

탄수화물 대사 경로와 CAR의 Cross-talk

최근의 여러 연구들에 의하면, CAR가 당신생합성과정의 조절에 관여하는 것으로 보고되고 있다. 당신생합성은 장기간의 단식과 같은 영양공급의 부족에 따라 분비되는 글루카곤과 당질코르티코이드 등과 같은 당원합성촉진신호에 대한 반응으로서, 혈중 포도당 농도의 항상성을 유지함으로써 지속적인 에너지를 필요로 하는 뇌와 같은 조직에 일정한 당원을 공급하기 위한 간세포의 생리적 대사과정이다(Fig. 1). 당신생합성에 관여하는 효소들 중 핵심적인 역할을 하는 phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK)와 glucose-6-phosphatase (G6Pase)는 이들의 유전자 발현을 촉진하는 전사 조절인자인 forkhead box O1 (FoxO1)에 의해 조절된다(Fig. 1) [35]. FoxO1은 forkhead box 전사 조절인자 family에 속하는 단백

질로 여러 성장인자들에 의해 조절되는 세포작용에 관여한다 [2, 16, 20, 35, 43]. FoxO1은 인슐린의 자극으로 Akt 신호전달 경로에 의해 인산화되며, 이는 당신생합성 관련 표적 유전자의 발현 억제를 초래한다(Fig. 1) [35]. GST-pulldown 및 yeast two hybrid 실험을 통하여, FoxO1 단백질이 TCPOBOP에 의해 활성화된 생쥐 CAR 단백질과 직접 결합하여 CYP2B6 유전자의 발현을 촉진함이 보고되었다[35]. 이와 반대로, 활성화된 생쥐의 CAR는 FoxO1의 전사 활성을 억제하여 당신생합성에 관여하는 PEPCK 및 G6Pase의 발현을 감소시켰다(Fig. 1) [35].

한편, CAR는 또한 PPAR의 coactivator로 알려진 peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator-1α (PGC-1α)와도 기능적 cross-talk을 통하여 탄수화물의 대사 조절에 관여하는 것으로 보고되고 있다. PGC-1α는 갈색 지방조직에서 지방세포의 분화에 관여하는 PPAR γ 의 coregulator로 처음 알려졌으나, 여러 연구를 통하여 간과 골격근육에서 포도당의 흡수와 당신생합성에 관여하는 핵심적인 효소들의 유전자 발현을 증가시키는 것으로 보고되었다(Fig. 1) [35, 37]. Shiraki 등에 따르면, PGC-1α가 CAR의 리간드-독립적인 전사

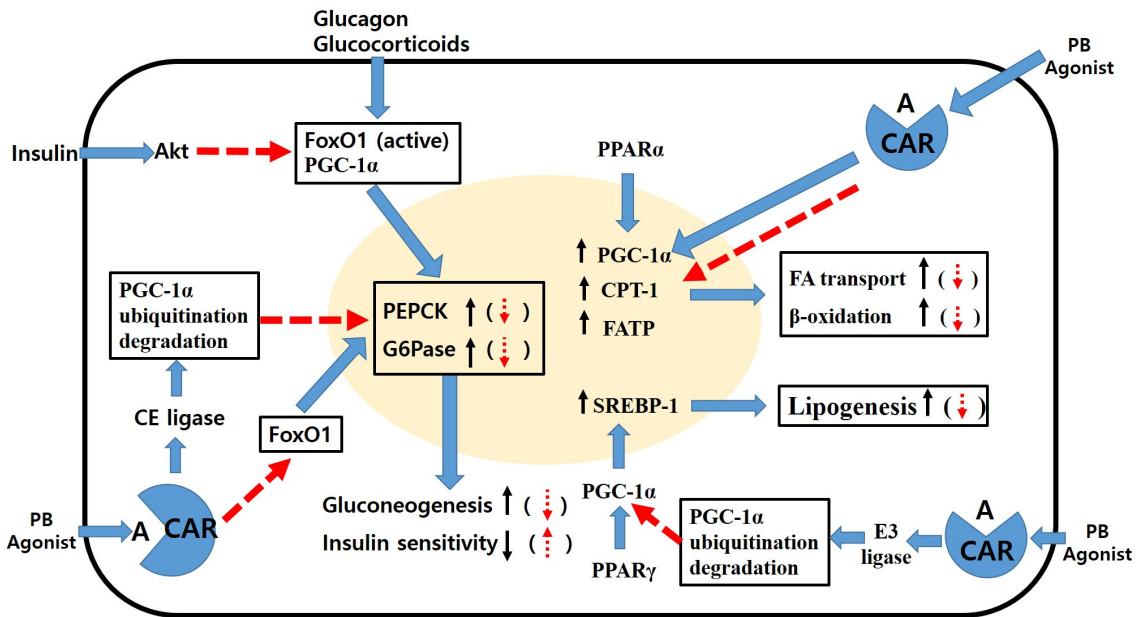


Fig. 1. Regulation of carbohydrate and lipid metabolism by cross-talk with CAR. Gluconeogenesis is stimulated by the enhanced expression of PEPCK and G6Pase through the activation of FoxO1 and recruitment of PGC-1α in response to glucagon and glucocorticoids. In contrast, insulin signaling inhibits both transcriptional activity of FoxO1 and recruitment of PGC-1α resulting in suppressing the expression of gluconeogenic genes. Activated CAR also inhibits gluconeogenesis and thus increases insulin sensitivity by both the suppression of FoxO1 activity and the ubiquitination and degradation of PGC-1α. Lipid synthesis and degradation are stimulated by PPAR γ -mediated expression of lipogenic genes such as SREBP-1 and PPAR α -mediated expression of FATP, PGC-1α and CPT-1 genes, respectively. Activation of CAR inhibits PPAR γ -mediated lipogenesis by ubiquitination and degradation of PGC-1α, and regulates PPAR α -mediated fatty acid transport and β -oxidation by either the recruitment of PGC-1α or the suppression of CPT-1 expression. Abbreviation: A, agonist; CAR, constitutive androstane receptor; FoxO1, forkhead box O1; PGC-1α, peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator-1α; PEPCK, phosphoenolpyruvate carboxykinase; G6Pase, glucose-6-phosphatase; PB, phenobarbital; Akt, protein kinase B; PPAR, peroxisome proliferator activated receptor; FATP, fatty acid transport protein; CPT-1, carnitine palmitoyl transferase-1; FA, fatty acid; SREBP-1, sterol regulatory element binding protein-1. Solid and dotted lines denote stimulation and inhibition, respectively.

활성을 촉진시킬 뿐만 아니라 RXR α 에 의해 더욱 더 증폭할 수 있었다[42]. GST-pulldown 분석을 통하여 PGC-1 α 의 LXXLL motif와 Ser/Arg-rich domain이 CAR의 LBD와 직접적으로 결합하는 부위이며, Ser/Arg-rich domain은 또한 CAR의 핵 이동에도 필요함이 확인되었다[42]. 이와는 달리, CAR는 cullin1E3 ligases를 동원하여 PGC-1 α 의 ubiquitination과 분해를 유도하였다(Fig. 1)[15]. 따라서, CAR의 활성화는 PGC-1 α 의 단백질 분해를 유도함으로써 PGC-1 α 에 의해 전사가 촉진되는 당합성 관련 효소단백질의 유전자 발현을 억제하는 것으로 사료된다(Fig. 1). 한편, PGC-1 α 는 또한 CAR와 hepatic nuclear factor-4 α (HNF-4 α) 사이의 cross-talk 매개에도 관여하는 것으로 보고되었다. 즉, CAR는 PGC-1 α 에 대한 경쟁적 결합을 통하여 HNF-4 α 와 기능적으로 억제하는 방식으로 cross-talk을 한다[27]. FoxO1과 PGC-1 α 는 모두 글루카곤의 sensor로 작용하여 간세포 내에서 서로 협동하여 당의 합성에 관여하는 유전자들의 발현을 촉진하며, 이러한 작용은 인슐린에 의해 억제된다(Fig. 1) [36].

결국, CAR의 활성화는 FoxO1 및 PGC-1 α 와의 기능적 cross-talk을 통하여 당합성과정을 억제함으로써 인슐린에 대한 민감성을 증가시켜 당뇨병환자의 개선에 긍정적인 역할을 수행할 수 있을 것으로 사료된다(Fig. 1) [11]. 이러한 결과들은 CAR 단백질이 당합성을 억제함으로써 탄수화물의 대사를 조절할 뿐만 아니라, 인슐린 신호전달경로와의 cross-talk을 통하여 전사 조절인자인 FoxO1 및 PGC-1 α 와 직접 상호작용함으로써 이들의 당신합성 관련 표적 유전자의 전사를 억제함을 제시한다(Fig. 1).

지방 대사 경로와 CAR의 Cross-talk

CAR와 peroxisome proliferator activated receptors (PPARs)는 지방 대사를 조절하는데 관여하는 중요한 전사 조절 핵수용체로서, 특히 비만과 관련 대사성 증후군의 조절에 기능을 하는 것으로 보고되고 있다[34]. PPARs는 PPAR α , PPAR β / δ 및 PPAR γ 로 구성되며, 모두 지방산의 sensor로서 지방과 탄수화물 및 단백질의 에너지 대사에 관련된 다수의 유전자 전사와 신호전달경로의 조절에 관여함으로써, 비만, 동맥경화, 당뇨, 비알코올성지방간 및 지질이상혈증 등을 포함하는 지질대사증후군의 치료를 위한 잠재적 약물의 표적으로 보고되고 있다[17, 50]. PPAR α 는 간, 지방 및 근육조직에서 높은 활성을 가지며, 장기간의 단식에 대한 적응반응으로 fatty acid transport protein 및 PGC-1 α 와 같은 지방산의 운반과 산화과정에 관여하는 유전자들의 발현을 조절한다(Fig. 1) [22]. PPAR β / δ 는 간에서 발현이 낮은 반면 지방조직과 골격근육에서 높은 발현을 나타내어 주로 지방산의 산화적 분해를 통해 지방의 항상성 조절에 관여한다[31]. PPAR γ 는 지방세포의 분화와 지방 합성의 조절에 관여한다(Fig. 1) [44]. PPAR γ 가 결핍된 PPAR γ knock-out 생쥐에서는 지방조직의 분화가 억제된

반면, thiazolidinedione과 같은 PPAR γ agonist는 SREBP-1과 같은 지방 합성을 촉진하는 유전자의 발현을 증가시키는 것으로 보고되었다(Fig. 1) [34]. 따라서, 각 PPAR isoform은 고유한 기능을 가지며, 이는 차별적인 조직 분포와 고유한 리간드 및 내재적인 생화학적 차이에 기인하는 것으로 추정되고 있다[1].

지난 수년간의 연구를 통하여 CAR 또한 지방 대사에 관여하는 것으로 보고되고 있는데, CAR의 활성화는 담즙산의 체외 배설을 증가시키고 콜레스테롤 역운반을 통하여 저밀도지단백질수용체가 결핍된 생쥐에서 동맥경화를 감소시키는 것으로 보고되었다[40]. 또한, 최근 연구는 생쥐의 강력한 CAR agonist인 TCPOBOP가 생쥐 유선 조직의 지방 합성을 억제하고 섬유화를 촉진할 뿐만 아니라, 고지방식이-유도 비만 생쥐에 대한 강력한 항비만효과를 나타낸 것으로 보고하였다[57]. 즉, 지금까지의 보고된 연구결과를 토대로, CAR는 지방 합성을 억제하고 지방조직의 에너지 소비 촉진을 매개하는 것으로 사료된다.

CAR의 지방 대사 조절에 대한 분자적 기전과 관련하여, CAR의 항비만효과는 최소한 CAR와 PPAR 사이의 cross-talk에 의해 작용하며, 이는 이들의 표적 유전자인 PGC-1 α 를 통해 매개되는 것으로 사료된다. PGC-1 α 는 전사 조절에 관여하는 coactivator로서 PPAR γ 와 상호작용하여 미토콘드리아의 에너지 대사 조절을 매개한다[39, 48]. CAR의 활성화는 간에서 E3-ligase를 동원하여 PGC-1 α 의 ubiquitination과 분해를 촉진시키는 것으로 보고되었다(Fig. 1) [15]. 이러한 결과는 CAR의 활성화가 PGC-1 α 의 제거를 통해 지방 합성에 관여하는 유전자의 PPAR γ -매개 발현을 억제하는 것으로 여겨진다(Fig. 1). 한편, PPAR α 의 활성화는 단식 중 쥐의 간세포 내 CAR와 이의 표적 유전자인 CYP2B의 발현을 촉진하였다[49]. 또한, ciprofibrate를 포함한 PPAR α 의 일부 합성 리간드가 PPAR의 존재여부와 무관하게 GFP-CAR를 생쥐의 간세포 핵으로 이동시키며, 이는 전사 coactivator인 PPAR binding protein (PBP)에 의해 매개되는 것으로 보고되었다[18]. 그러나, 이러한 결과는 달리, PPAR α agonist 중의 일부는 CAR의 LBD에 결합하여 coactivator 동원을 방해함으로써, CAR의 전사 활성을 억제하는 것으로 보고되었다[34]. 이러한 결과들은 PPAR α 의 리간드에 따라 CAR의 결합, 핵 이동 및 활성 조절을 통한 유전자 발현 조절에 다르게 영향을 미칠 수 있음을 시사한다.

지방산의 β -산화과정 또한 PPAR과 CAR에 의해 조절된다. PPAR α 는 carnitine palmitoyltransferase-1 (CPT-1)의 유전자 발현을 유도하여 미토콘드리아의 지방산 β -oxidation을 촉진하는 반면, CAR의 agonist인 pentobarbital은 CPT-1 유전자 발현과 β -oxidation을 억제하여 혈중 케톤체의 생성을 증가시킨다(Fig. 1) [55]. 그러나, 갈색 지방조직에서는 TCPOBOP에 의한 CAR의 활성화가 PGC-1 α 의 결합과 β -oxidation을 현저히 증가시키는 것으로 보고되었다(Fig. 1) [13]. 이러한 결과들은 지방의 산화에 대한 CAR의 작용에 있어서 PPAR α 와 CAR

사이의 cross-talk이 조직에 따라 다르게 작용함을 제시한다. 따라서, 이러한 결과들을 종합해 볼 때, CAR는 주로 지방의 합성을 억제하고 분해를 촉진하지만, PPAR과의 다양한 cross-talk을 통하여 조직과 리간드에 따라, CPT-1과 같은 지방 산화 관련 유전자의 발현, PGC-1 α 의 결합과 분해, coactivator의 동원 및 CAR의 핵 이동 등을 차별적으로 조절함으로써 지방 대사의 항상성 조절에 관여하는 것으로 사료된다.

세포의 증식 및 사멸 관련 신호전달 경로와 CAR의 Cross-talk

최근의 연구를 통하여 CAR가 세포 주기와 세포 사멸 관련 신호전달경로와의 상호작용을 통하여 세포 증식을 촉진하는 반면 세포 사멸을 억제하는 것으로 보고되고 있다. 생쥐를 이용한 연구에서, CAR의 활성화는 간세포 cyclin D1의 발현을 증가시키는 반면 세포 주기 억제자인 p21의 발현 수준을 감소시켰으며, 이러한 작용은 FoxO1의 표적 유전자 promoters에 대한 결합을 방해함으로써 일어나는 것으로 보고되었다(Fig. 2) [21]. CAR에 의한 간세포의 증식 촉진효과는 또한 p160 co-activators의 sterol regulated coactivator (SRC) family 구성 성분들 중의 하나인 SRC-3에 의해서도 매개될 가능성이 있는 것으로 여겨진다. SRCs (SRC-1, SRC-2, SRC-3)는 매우 보존적인 LXXLL motif를 갖고 있어 CAR를 포함한 핵 수용체들과 결합하여 핵 수용체의 전사 활성을 촉진할 수 있다[35]. CAR에 의한 SRC의 동원은 리간드-비의존적으로 작용하는 것으로 여겨지지만, SRC 동원의 수준은 CAR-RXR heterodimer의 리

간드 결합 상태에 비례하는 것으로 보고되었다[33]. 또한, 비록 SRCs 모두 mCAR의 핵 이동과 전사 활성을 촉진하지만, GST-pulldown과 보고유전자 분석을 통하여 확인한 결과, SRC-3이 CAR의 기능을 위한 가장 선호되는 coactivator로 보고되었다 [5, 54]. 뿐만 아니라, 생체 외 실험을 통하여 SRC-3이 결핍된 mutant로부터 분리된 세포에서 세포 증식과 CAR-매개 약물 대사 효소 유전자의 발현이 agonist의 존재에도 불구하고 억제되었다[5]. 이러한 결과는 SRC-3이 생쥐의 간세포 증식과 CAR의 전사 활성 조절에 관여함을 시사한다. 하지만, SRC-3에 의한 세포 증식 효과가 CAR의 작용을 통하여 매개되는지는 아직 명확하지 않으며 이에 대한 추가적인 규명이 필요할 것으로 사료된다(Fig. 2).

CAR는 또한 세포 사멸 관련 신호전달경로에 관여하는 조절인자들과의 상호작용을 통하여 간세포의 apoptosis를 억제하는 것으로 여겨진다. 최근의 연구에 의하면, TCPOBOP가 생쥐의 간에서 세포 성장과 사멸에 대한 하나의 음성 조절인자로 작용하는 것으로 알려진 growth arrest and DNA damage-inducible 45b (GADD45B)의 유전자 발현을 CAR-의존적으로 유도할 수 있음을 보고하였다(Fig. 2) [12, 32]. GST-pulldown과 공동면역침강법에 의한 분석을 통하여 CAR와 GADD45B 및 MAPK kinase 7 (MKK7) 사이의 직접적인 상호작용이 있음을 확인하였다[58]. 또한, TCPOBOP에 의한 사전 자극과 actinomycin D 및 TNF α 에 의한 동시 자극을 할 경우, CAR는 MKK7에 대한 GADD45B의 억제효과를 강화하여 jun N-terminal kinase 1 (JNK1)의 인산화 및 활성화를 차단하였다(Fig.

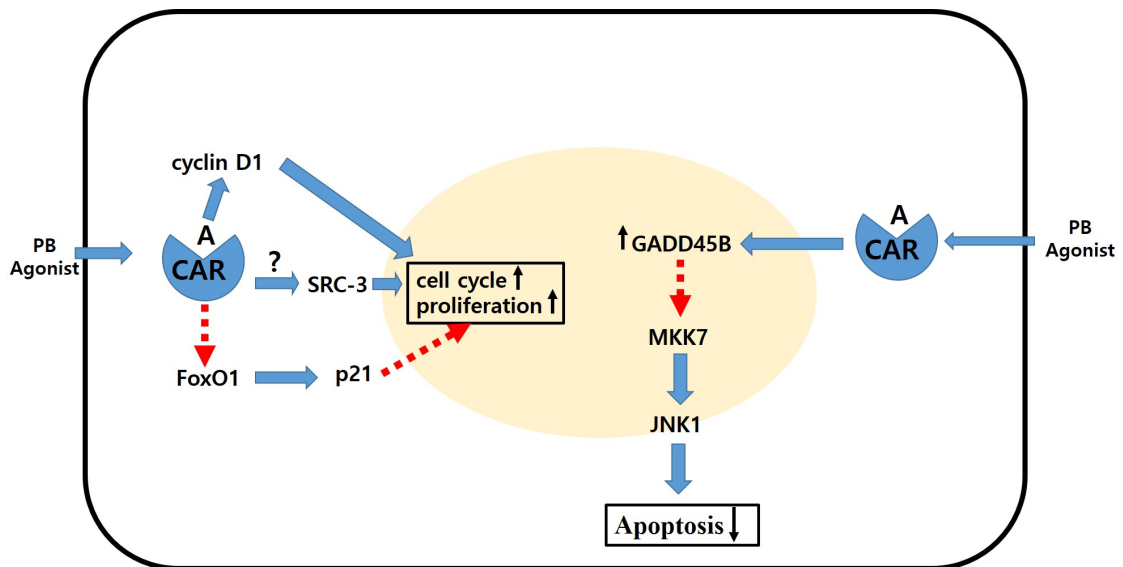


Fig. 2. Regulation of cellular proliferation and apoptosis by cross-talk with CAR. Activation of CAR stimulates cellular proliferation by both the induction of cyclin D1 expression and the inhibition of FoxO1-mediated p21 expression. Whereas, CAR activation suppresses apoptosis by inhibiting phosphorylation and activation of JNK1 through the induction of GADD45B expression that inhibits MKK7 activity. Abbreviation: A, agonist; CAR, constitutive androstane receptor; SRC-3, sterol regulated co-activator-3; GADD45B, growth arrest and DNA damage inducible 45b; MKK7, mitogen activated kinase kinase 7; JNK1, Jun N-terminal kinase 1. Solid and dotted lines denote stimulation and inhibition, respectively.

2)[35]. 이러한 기전은 CAR의 활성이 생쥐의 간세포 사멸을 억제함을 제시한다(Fig. 2) [58]. 이러한 결과들은 agonist에 의해 유도될 수 있는 CAR-매개 종양 형성에 대한 가능한 분자적 기전을 제공한다[35]. 따라서, CAR는 세포 주기와 세포 사멸 관련 신호전달경로에 관여하는 조절인자들의 유전자 발현 조절과 함께 이들과의 상호작용을 통하여 세포 증식을 촉진하는 반면 세포 사멸을 억제하는 것으로 사료된다(Fig. 2).

결론

지난 수년 간의 여러 연구결과, CAR가 xenobiotics의 대사를 위한 CYP450s 유전자의 발현 조절 기능뿐만 아니라, 에너지 대사 및 세포의 성장과 발달을 포함한 다양한 세포작용의 항상성 조절에도 관여하는 것으로 여겨진다. CAR의 활성은 리간드 결합뿐만 아니라, 세포의 신호전달경로를 통한 관련 조절인자들의 인산화 및 탈인산화, 다른 핵 수용체를 포함한 전사 조절인자들과의 상호작용, 그리고 coactivators 및 corepressors의 동원, 분해 및 발현 조절 등에 의해 조절되며, 이러한 CAR의 활성 조절은 또한 세포내 에너지 대사와 세포의 증식 및 사멸을 포함한 다양한 생리적 항상성과 병리적 상태에 영향을 미친다.

CAR는 ERK1/2의 신호전달경로에 의해 인산화되어 Hsp-90/CCRP와 복합체를 형성하여 세포질 내에 잔류하는 반면, PB는 ERK1/2를 억제하여 downstream 신호전달 조절인자들의 탈인산화를 유발하고, 활성화 된 RACK-1/PP2A를 동원하여 CAR를 탈인산화 함으로써 핵 이동 및 전사 활성을 유도한다(Table 1).

CAR의 활성은 FoxO1 및 PGC-1 α 와의 기능적 cross-talk을 통하여 각각 전사 활성 억제와 ubiquitination을 통한 단백질 분해를 유도하여 당합성과정에 관여하는 PEPCK 및 G6Pase 유전자의 발현을 억제함으로써, 탄수화물의 대사 조절과 인슐린에 대한 민감성을 증가시킨다(Fig. 1).

CAR의 지방 대사 조절은 PPAR과의 cross-talk을 통해 이루어진다. CAR에 의한 지방 합성 조절은 PPAR γ 와의 cross-talk을 통해 이루어지며, CAR의 활성은 PGC-1 α 의 ubiquitination에 의한 분해를 유도하여 지방 합성에 관여하는 유전자의 PPAR γ -매개 발현을 억제한다(Fig. 1). CAR에 의한 지방 산화 조절은 PPAR α 와의 cross-talk을 통해 이루어지며, CAR의 활성은 PPAR α 에 의해 유도되는 CPT-1의 발현 억제와 PGC-1 α 와의 결합을 통한 β -oxidation을 조직에 따라 각각 억제 또는 촉진하여 조직 특이적 조절기능을 나타낸다(Fig. 1). 한편, CAR와 PPAR α 사이의 cross-talk을 통한 CAR의 약물 대사 조절은 PPAR α 의 리간드에 따라 CAR와의 결합, 핵 이동, coactivators/corepressors의 동원 및 활성 조절 등에 다르게 영향을 받아 차별적으로 나타낼 수 있다. 따라서, CAR는 주로 지방의 합성을 억제하고 분해를 촉진하지만, PPAR과의 다양

한 cross-talk을 통하여 조직과 리간드 및 에너지 대사의 상황에 따라 CPT-1과 같은 지방 산화 관련 유전자의 발현, PGC-1 α 의 결합과 분해, coactivators/corepressors의 동원 및 CAR의 핵 이동 등을 차별적으로 조절함으로써 지방 대사와 약물 대사의 항상성 조절에 관여하는 것으로 사료된다.

CAR는 세포 주기와 세포 사멸의 신호전달경로에 관여하는 조절인자들의 유전자 발현 조절과 함께 이들과의 상호작용을 통하여 세포 증식을 촉진하는 반면 세포 사멸을 억제하는 것으로 사료된다. CAR는 FoxO1의 억제를 통한 p21 유전자의 발현 억제와 cyclinD1의 발현 유도뿐만 아니라, SRC-3의 동원을 통하여 간세포의 증식을 촉진하는 반면, GADD45B의 유전자 발현 촉진과 이 단백질과의 상호작용을 통하여 MKK7과 JNK1의 활성을 억제함으로써 세포 사멸을 억제한다(Fig. 2).

결론적으로, CAR는 세포의 신호전달경로와 세포내 조절인자들과의 다양한 상호작용을 통하여 약물 대사뿐만 아니라 에너지 대사 및 세포 성장과 사멸의 조절을 통한 항상성 유지에 관여하는 것으로 사료된다. 향후 이러한 CAR의 생물학적 기능에 대한 보다 더 구체적인 분자적 작용 기전의 규명은 약물간의 상호작용과 대사성 질환 및 암의 발생과정을 이해하는데 도움을 줄 수 있을 뿐만 아니라, 효과적인 치료제의 개발에 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 글

이 논문은 2018~2020년도 경남과학기술대학교 대학회계 연구비 지원에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

- Ahmadian, M., Suh, J. M., Hah, N., Liddle, C., Atkins, A. R., Downes, M. and Evans, R. M. 2013. PPAR γ signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nat. Med.* **19**, 557-566.
- Barthel, A., Schmolli, D. and Unterman, T. G. 2005. FoxO proteins in insulin action and metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.* **16**, 183-189.
- Chai, S. C., Cherian, M. T., Wang, Y. M. and Chen, T. 2016. Small-molecule modulators of PXR and CAR. *Biochim. Biophys. Acta.* **1859**, 1141-1154.
- Chai, X., Zeng, S. and Xie, W. 2013. Nuclear receptors PXR and CAR. Implications for drug metabolism regulation, pharmacogenomics and beyond. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **9**, 253-266.
- Chen, T., Chen, Q., Xu, Y., Zhou, Q., Zhu, J., Zhang, H.,

- Wu, Q., Xu, J. and Yu, C. 2012. SRC-3 is required for CAR-regulated hepatocyte proliferation and drug metabolism. *J. Hepatol.* **56**, 210-217.
6. Cherian, M. T., Chai, S. C. and Chen, T. 2015. Small-molecule modulators of the constitutive androstane receptor. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **11**, 1099-1114.
 7. Cherrington, N. J., Hartley, D. P., Li, N., Johnson, D. R. and Klaassen, C. D. 2002. Organ distribution of multidrug resistance proteins 1, 2, and 3 (Mrp1, 2, and 3) mRNA and hepatic induction of Mrp3 by constitutive androstane receptor activators in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **300**, 97-104.
 8. Columbano, A., Ledda-Columbano, G. M., Pibiri, M., Cossu, C., Menegazzi, M., Moore, D. D., Huang, W., Tian, J. and Locker, J. 2005. Gadd45 beta is induced through a CAR-dependent, TNF-independent pathway in murine liver hyperplasia. *Hepatology* **42**, 1118-1126.
 9. Ding, X., Lichti, K., Kim, I., Gonzalez, F. J. and Staudinger, J. L. 2006. Regulation of constitutive androstane receptor and its target genes by fasting, cAMP, hepatocyte nuclear factor alpha, and the coactivator peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha. *J. Biol. Chem.* **281**, 26540-26551.
 10. Dong, B., Qatanani, M. and Moore, D. D. 2009. Constitutive androstane receptor mediates the induction of drug metabolism in mouse models of type 1 diabetes. *Hepatology* **50**, 622-629.
 11. Dong, B., Saha, P. K., Huang, W., Chen, W., Abu-Elheiga, L. A., Wakil, S. J., Stevens, R. D., Ilkayeva, O., Newgard, C. B., Chan, L. and Moore, D. D. 2009. Activation of nuclear receptor CAR ameliorates diabetes and fatty liver disease. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **106**, 18831-18836.
 12. Dring, M. M., Goulding, C. A., Trimble, V. I., Keegan, D., Ryan, A. W., Brophy, K. M., Smyth, C. M., Keeling, P. W., O'Donoghue, D., O'Sullivan, M., O'Morain, C., Mahmud, N., Wikstrom, A. C., Kelleher, D. and McManus, R. 2006. The pregnane X receptor locus is associated with susceptibility to inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* **130**, 341-348.
 13. Gao, J., He, J. H., Zhai, Y. G., Wada, T. R. and Xie, W. 2009. The constitutive androstane receptor is an anti-obesity nuclearreceptor that improves insulin sensitivity. *J. Biol. Chem.* **284**, 25984-25992.
 14. Gao, J. and Xie, W. 2010. Pregnane X receptor and constitutive androstane receptor at the crossroads of drug metabolism and energy metabolism. *Drug Metab. Dispos.* **38**, 2091-2095.
 15. Gao, J., Yan, J., Xu, M., Ren, S. and Xie, W. 2015. CAR suppresses hepatic gluconeogenesis by facilitating the ubiquitination and degradation of PGC1alpha. *Mol. Endocrinol.* **29**, 1558-1570.
 16. Greer, E. L. and Brunet, A. 2005. FOXO transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression. *Oncogene* **24**, 7410-7425.
 17. Gross, B., Pawlak, M., Lefebvre, P. and Staels, B. 2017. PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD. *Nat. Rev. Endocrinol.* **13**, 36-49.
 18. Guo, D., Sarkar, J., Suino-Powell, K., Xu, Y., Matsumoto, K., Jia, Y., Yu, S., Khare, S., Haldar, K., Rao, M. S., Foreman, J. E., Monga, S. P., Peters, J. M., Xu, H. E. and Reddy, J. K. 2007. Induction of nuclear translocation of constitutive androstane receptor by peroxisome proliferator-activated receptor alpha synthetic ligands in mouse liver. *J. Biol. Chem.* **282**, 36766-36776.
 19. Jiang, M. and Xie, W. 2013. Role of the constitutive androstane receptor in obesity and type 2 diabetes: A case study of the endobiotic function of a xenobiotic receptor. *Drug Metab. Rev.* **45**, 156-163.
 20. Kaestner, K. H., Knöchel, W. and Martínez, D. E. 2000. Unified nomenclature for the winged helix/forkhead transcription factors. *Genes Dev.* **14**, 142-146.
 21. Kazantseva, Y. A., Yarushkin, A. A. and Pustyl'nyak, V. O. 2014. CAR-mediated repression of Foxo1 transcriptional activity regulates the cell cycle inhibitor p21 in mouse livers. *Toxicology* **321**, 73-79.
 22. Kersten, S. 2014. Integrated *physiology* and systems *biology* of PPARalpha. *Mol. Metab.* **3**, 354-371.
 23. Kobayashi, K., Sueyoshi, T., Inoue, K., Moore, R. and Negishi, M. 2003. Cytoplasmic accumulation of the nuclear receptor CAR by a tetratricopeptide repeat protein in HepG2 cells. *Mol. Pharmacol.* **64**, 1069-1075.
 24. Locker, J., Tian, J., Carver, R., Concas, D., Cossu, C., Ledda-Columbano, G. M. and Columbano, A. 2003. A common set of immediate-early response genes in liver regeneration and hyperplasia. *Hepatology* **38**, 314-325.
 25. Lynch, C., Pan, Y., Li, L., Heyward, S., Moeller, T., Swaan, P. W. and Wang, H. 2014. Activation of the constitutive androstane receptor inhibits gluconeogenesis without affecting lipogenesis or fatty acid synthesis in human hepatocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **279**, 33-42.
 26. Maglich, J. M., Parks, D. J., Moore, L. B., Collins, J. L., Goodwin, B., Billin, A. N., Stoltz, C. A., Kliewer, S. A., Lambert, M. H., Willson, T. M. and Moore, J. T. 2003. Identification of a novel human constitutive androstane receptor (CAR) agonist and its use in the identification of CAR target genes. *J. Biol. Chem.* **278**, 17277-17283.
 27. Miao, J., Fang, S., Bae, Y. and Kemper, J. K. 2006. Functional inhibitory cross-talk between constitutive androstane receptor and hepatic nuclear factor-4 in hepatic lipid/glucose metabolism is mediated by competition for binding to the DR1 motif and to the common coactivators, GRIP-1 and PGC-1a. *J. Biol. Chem.* **281**, 14537-14546.
 28. Mutoh, S., Osabe, M., Inoue, K., Moore, R., Pedersen, L., Perera, L., Rebolloso, Y., Sueyoshi, T. and Negishi, M. 2009. Dephosphorylation of threonine 38 is required for nuclear translocation and activation of human xenobiotic receptor CAR (NR1I3). *J. Biol. Chem.* **284**, 34785-34792.
 29. Mutoh, S., Sobhany, M., Moore, R., Perera, L., Pedersen, L., Sueyoshi, T. and Negishi, M. 2013. Phenobarbital indirectly activates the Constitutive Active Androstane Receptor (CAR) by inhibition of epidermal growth factor receptor signaling. *Sci. Signal.* **6**, ra31.
 30. Osabe, M. and Negishi, M. 2011. Active ERK1/2 protein in-

- teracts with the phosphorylated nuclear constitutive active/androstane receptor (CAR; NR1I3), repressing dephosphorylation and sequestering CAR in the cytoplasm. *J. Biol. Chem.* **286**, 35763-35769.
31. Palomer, X., Barroso, E., Pizarro-Delgado, J., Pena, L., Botteri, G., Zarei, M., Aguilar, D., Montori-Grau, M. and Vazquez-Carrera, M. 2018. PPARbeta/delta: A key therapeutic target in metabolic disorders. *Int. J. Mol. Sci.* **19**, 913.
 32. Papa, S., Zazzeroni, F., Bubici, C., Jayawardena, S., Alvarez, K., Matsuda, S., Nguyen, D. U., Pham, C. G., Nelsbach, A. H., Melis, T., De Smaele, E., Tang, W. J., D'Adamio, L. and Franzoso, G. 2004. Gadd45 β mediates the NF- κ B suppression of JNK signalling by targeting MKK7/JNKK2. *Nat. Cell Biol.* **6**, 146-153.
 33. Pavlin, M. R., Brunzelle, J. S. and Fernandez, E. J. 2014. Agonist ligands mediate the transcriptional response of nuclear receptor heterodimers through distinct stoichiometric assemblies with coactivators. *J. Biol. Chem.* **289**, 24771-24778.
 34. Pengfei, Xu., Zhai, Y. and Wang, J. 2018. The role of PPAR and its cross-talk with CAR and LXR in obesity and atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* **19**, 1260-1277.
 35. Peter, O., Hongmeiui, C., Chen, Z. and Taosheng, C. 2016. Regulation of PXR and CAR by protein-protein interaction and signaling crosstalk. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **12**, 997-1010.
 36. Puigserver, P., Rhee, J., Donovan, J., Walkey, C. J., Yoon, J. C., Oriente, F., Kitamura, Y., Altomonte, J., Dong, H., Accili, D. and Spiegelman, B. M. 2003. Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1 - PGC-1 α interaction. *Nature* **423**, 550-555.
 37. Rodgers, J. T., Lerin, C., Haas, W., Gygi, S. P., Spiegelman, B. M. and Puigserver, P. 2005. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 α and SIRT1. *Nature* **434**, 113-118.
 38. Roth, A., Looser, R., Kaufmann, M., Blattler, S. M., Rencurel, F., Huang, W., Moore, D. D. and Meyer, U. A. 2008. Regulatory cross-talk between drug metabolism and lipid homeostasis: constitutive androstane receptor and pregnane X receptor increase Insig-1 expression. *Mol. Pharmacol.* **73**, 1282-1289.
 39. Sanchis-Gomar, F., Garcia-Gimenez, J. L., Gomez-Cabrera, M. C. and Pallardo, F. V. 2014. Mitochondrial biogenesis in health and disease. Molecular and therapeutic approaches. *Curr. Pharm. Des.* **20**, 5619-5633.
 40. Sberna, A. L., Assem, M., Gautier, T., Grober, J., Guiu, B., Jeannin, A., Pais de Barros, J. P., Athias, A., Lagrost, L. and Masson, D. 2011. Constitutive androstane receptor activation stimulates faecal bile acid excretion and reverse cholesterol transport in mice. *J. Hepatol.* **55**, 154-161.
 41. Sberna, A. L., Assem, M., Xiao, R., Ayers, S., Gautier, T., Guiu, B., Deckert, V., Chevriaux, A., Grober, J., Le Guern, N., Pais de Barros, J. P., Moore, D. D., Lagrost, L. and Masson, D. 2011. Constitutive androstane receptor activation decreases plasma apolipoprotein B-containing lipoproteins and atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **31**, 2232-2239.
 42. Shiraki, T., Sakai, N., Kanaya, E. and Jingami, H. 2003. Activation of orphan nuclear constitutive androstane receptor requires subnuclear targeting by peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α . A possible link between xenobiotic response and nutritional state. *J. Biol. Chem.* **278**, 11344-11350.
 43. Stahl, M., Dijkers, P. F., Kops, G. J., Lens, S. M., Coffey, P. J., Burgering, B. M. and Medema, R. H. 2002. The forkhead transcription factor FoxO regulates transcription of p27Kip1 and Bim in response to IL-2. *J. Immunol.* **168**, 5024-5031.
 44. Tontonoz, P. and Spiegelman, B. M. 2008. Fat and beyond: The diverse biology of PPARgamma. *Annu. Rev. Biochem.* **77**, 289-312.
 45. Tzamei, I. and Moore, D. D. 2001. Role reversal: New insights from new ligands for the xenobiotic receptor CAR. *Trends Endocrinol. Metab.* **12**, 7-10.
 46. Tzamei, I., Pissios, P., Schuetz, E. G. and Moore, D. D. 2000. The xenobiotic compound 1, 4-bis[2-(3,5-dichloropyridyloxy)] benzene is an agonist ligand for the nuclear receptor CAR. *Mol. Cell. Biol.* **20**, 2951-2958.
 47. Ueda, A., Hamadeh, H. K., Webb, H. K., Yamamoto, Y., Sueyoshi, T., Afshari, C. A., Lehmann, J. M. and Negishi, M. 2002. Diverse roles of the nuclear orphan receptor CAR in regulating hepatic genes in response to phenobarbital. *Mol. Pharmacol.* **61**, 1-6.
 48. Valero, T. 2014. Mitochondrial biogenesis: Pharmacological approaches. *Curr. Pharm. Des.* **20**, 5507-5509.
 49. Wada, T., Gao, J. and Xie, W. 2009. PXR and CAR in energy metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.* **20**, 273-279.
 50. Wahli, W. and Michalik, L. 2012. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation. *Trends Endocrinol. Metab.* **23**, 351-363.
 51. Watkins, R. E., Wisely, G. B., Moore, L. B., Collins, J. L., Lambert, M. H., Williams, S. P., Willson, T. M., Kliewer, S. A. and Redinbo, M. R. 2001. The human nuclear xenobiotic receptor PXR: structural determinants of directed promiscuity; [important structural study providing insight into how PXR detects xenobiotics. *Science* **292**, 2329-2333.
 52. Wright, E., Busby, S. A., Wisecarver, S., Vincent, J., Griffin, P. R. and Fernandez, E. J. 2011. Helix 11 dynamics is critical for constitutive androstane receptor activity; structural studies of CAR to delineate its constitutive activation. *Structure* **19**, 37-44.
 53. Xi, M. 2019. Crosstalk between nutrients and xenobiotic receptors. *Curr. Drug Metab.* **20**, 1-3.
 54. Xia, J., Liao, L., Sarkar, J., Matsumoto, K., Reddy, J. K., Xu, J. and Kemper, B. 2007. Redundant enhancement of mouse constitutive androstane receptor transactivation by p160 coactivator family members. *Arch. Biochem. Biophys.* **468**, 49-57.
 55. Xiao, L., Wang, J., Jiang, M., Xie, W. and Zhai, Y. 2013. The emerging role of constitutive androstane receptor and its cross talk with liver X receptors and peroxisome proliferator-activated receptor A in lipid metabolism. *Vitam. Horm.* **91**, 243-258.
 56. Xu, P., Hong, F., Wang, J., Cong, Y., Dai, S., Wang, S., Wang, J., Jin, X., Wang, F., Liu, J. and Zhai, Y. 2017. Microbiome

- remodeling via the montmorillonite adsorption-excretion axis prevents obesity-related metabolic disorders. *EBioMedicine* **16**, 251-261.
57. Xu, P., Hong, F., Wang, J., Dai, S., Wang, J. and Zhai, Y. 2018. The CAR agonist TCPOBOP inhibits lipogenesis and promotes fibrosis in the mammary gland of adolescent female mice. *Toxicol. Lett.* **290**, 29-35.
58. Yamamoto, Y., Moore, R., Flavell, R. A., Lu, B. and Negishi, M. 2010. Nuclear receptor CAR represses TNF α -induced cell death by interacting with the anti-apoptotic GADD45B. *PLoS One* **5**, e10121.
59. Yoshinari, K., Kobayashi, K., Moore, R., Kawamoto, T. and Negishi, M. 2003. Identification of the nuclear receptor CAR: HSP90 complex in mouse liver and recruitment of protein phosphatase 2A in response to phenobarbital. *FEBS Lett.* **548**, 17-20.
60. Zelko, I., Sueyoshi, T., Kawamoto, T., Moore, R. and Negishi, M. 2001. The peptide near the C terminus regulates receptor CAR nuclear translocation induced by xenochemicals in mouse liver. *Mol. Cell. Biol.* **21**, 2838-2846.
61. Zhai, Y., Wada, T., Zhang, B., Khadem, S., Ren, S., Kuruba, R., Li, S. and Xie, W. 2010. A functional cross-talk between liver X receptor-alpha and constitutive androstane receptor links lipogenesis and xenobiotic responses. *Mol. Pharmacol.* **78**, 666-674.
62. Zhao, Y., Zhang, K., Giesy, J. P. and Hu, J. 2015. Families of nuclear receptors in vertebrate models: Characteristic and comparative toxicological perspective. *Sci. Rep.* **5**, 8554, doi: 10.1038.

초록 : Constitutive Androstane Receptor (CAR)의 활성화, 에너지 대사 및 세포의 증식과 사멸의 조절에 대한 CAR의 cross-talk 기전

민계식*

(경남과학기술대학교 생명과학대학 간호학과)

CAR의 활성화는 리간드 결합 뿐만 아니라, 세포외신호전달 경로를 통한 관련 조절인자들의 인산화, 전사 조절인자들과의 상호작용, 그리고 coactivators 및 corepressors의 동원, 분해 및 발현 등에 의해 조절되며, 이러한 CAR의 활성화 조절은 또한 외인성 화학물질과 에너지 대사, 세포의 증식 및 사멸을 포함한 다양한 생리적 항상성 조절에 영향을 미친다. CAR는 ERK1/2의 신호전달경로에 의해 인산화되어 Hsp-90/CCRP와 복합체를 형성하여 세포질 내에 잔류하는 반면, PB는 ERK1/2를 억제하여 downstream 신호전달 조절인자들의 탈인산화를 유발하고, 활성화된 RACK-1/PP2A를 동원하여 CAR를 탈인산화 함으로써 핵 이동 및 전사 활성을 유도한다. CAR의 활성화는 FoxO1 및 PGC-1 α 와의 cross-talk을 통하여 각각 전사 활성 억제와 ubiquitination을 통한 단백질 분해를 유도하여 당합성과정에 관여하는 PEPCK 및 G6Pase 유전자의 발현을 억제한다. CAR에 의한 지방의 합성과 산화 조절은 각각 PPAR γ 및 PPAR α 와의 cross-talk에 의한 PGC-1 α 의 분해와 CPT-1의 발현 억제 또는 PGC-1 α 와의 결합을 통해 지방 합성 유전자의 발현 억제와 조직 특이적 산화 억제 또는 촉진으로 이루어진다. CAR는 FoxO1의 억제를 통한 p21의 발현 억제와 cyclin D1의 발현을 유도하여 세포 증식을 촉진하는 반면, GADD45B의 발현을 통한 MKK7과 JNK1의 활성을 억제하여 세포 사멸을 억제한다. 결론적으로, CAR는 세포외신호전달 경로와 세포내 조절인자들과의 다양한 상호작용을 통하여 외인성 화학물질의 대사뿐만 아니라 에너지 대사 및 세포의 성장과 사멸의 조절을 통한 항상성 유지에 관여한다.