

Transcriptional Regulation of Lipogenesis and Adipose Expansion

Younghoon Jang*

Department of Biology and Chemistry, Changwon National University, Changwon 51140, Korea

Received February 17, 2022 / Revised March 7, 2022 / Accepted March 7, 2022

PPAR γ and C/EBP α are master adipogenic transcription factors (TFs) required for adipose tissue development. They control the induction of many adipocyte genes and the early phase of adipogenesis in the embryonic development of adipose tissue. Adipose tissue continues to expand after birth, which, as a late phase of adipogenesis, requires the lipogenesis of adipocytes. In particular, the liver and adipose tissues are major sites for *de novo* lipogenesis (DNL), where carbohydrates are primarily converted to fatty acids. Furthermore, fatty acids are esterified with glycerol-3-phosphate to produce triglyceride, a major source of lipid droplets in adipocytes. Hepatic DNL has been actively studied, but the DNL of adipocytes *in vivo* remains not fully understood. Thus, an understanding of lipogenesis and adipose expansion may provide therapeutic opportunities for obesity, type 2 diabetes, and metabolic diseases. In adipocytes, DNL gene expression is transcriptionally regulated by lipogenesis coactivators, as well as by lipogenic TFs such as ChREBP and SREBP1a. Recent *in vivo* studies have revealed new insights into the lipogenesis gene expression and adipose expansion. Future detailed molecular mechanism studies will determine how nutrients and metabolism regulate DNL and adipose expansion. This review will summarize recent updates of DNL in adipocytes and adipose expansion in terms of transcriptional regulation.

Key words : Adipose expansion, gene expression, lipogenesis, metabolism, nutrients

서론

포유동물의 Adipose tissue (지방조직)는 에너지의 저장고 역할을 하는 white adipose tissue (WAT)와, 에너지를 소비하는 역할을 하는 brown adipose tissue (BAT)로 나뉜다. BAT은 상대적으로 매우 작은 지질을 많이 가지고 이를 통한 지방분해(lipolysis)과정과, 또한 많은 수의 미토콘드리아를 통해 열을 발생시킨다. Adipose tissue development (지방조직 발생)은 어미의 배속에서 이미 진행이 되지만, 태어난 직후부터 성체가 될 때까지 크게 확장되는 adipose expansion (지방팽창)의 과정을 거친다. Adipose expansion은 특히 WAT을 중심으로 이루어지고 adipose tissue 양과 지질(lipid)이 크게 늘어나는 현상을 보인다[4]. Embryonic development 과정에서 뿐만 아니라, WAT은 주로 triglyceride (TG) 형태를 식이를 통해 에너지를 저장하고 운동과 섭식제한(caloric restriction) 등의 여러가지 환경적인 영향에 의해 급격하게 달라지게 된다. 특히 선진국을 중심으로 전세계적인 의료 및 사회문제가 되고 있는 비만과 2형 당뇨 및 대사성 질환(metabolic diseases)에

핵심 기관으로 adipose tissue의 중요성이 부각되고 있다. 여기에 WAT은 adipose expansion과정을 거치면서 혈관과 다양한 면역세포를 불러오고 이를 통해 염증반응(inflammation) 및 cytokine 분비를 매개하는 면역기관으로 역할을 한다[12]. BAT은 많은 설치류의 interscapular (등쪽)에 있으며, 사람의 경우 유아 시절 등 부위에 분포하다가 성인이 되어 beige/browning adipose tissue (베이지색 지방조직) 형태로 존재한다. 미토콘드리아의 단백질인 uncoupling protein 1 (UCP1)은 산화적 인산화(oxidative phosphorylation)를 통해 ATP를 만드는 대신 proton (H⁺) 방출을 통한 열발생(thermogenesis)이 이루어지고 결국 에너지를 소비하게 된다[28]. 그러나, 현재까지 대부분의 adipocytes (지방세포) 연구는 세포배양 수준에서 연구되고 있고, 인간이나 마우스 동물 모델 등이 중심이 되는 *in vivo* 연구는 아직 미흡한 실정이다. 따라서 비만, 당뇨 및 대사성 질환 치료제 개발을 위해 adipose tissue의 생리학적, 분자생물학적 관점에서 adipocyte 연구가 필수적이라 할 수 있다.

Adipose tissue는 간(liver)과 함께 포유동물에서 lipid가 아닌 탄수화물(carbohydrate)을 비롯한 다른 nutrients (영양소)로부터 fatty acid를 합성하는 새로운 lipogenesis (지방합성)인 *de novo* lipogenesis (DNL)의 핵심 장기이다. 중간엽줄기세포(MSCs; mesenchymal stem cells)에서 preadipocytes (지방전구세포)로 분화 후 DNL과정을 거치면서 mature adipocytes로 최종 분화가 된다[11]. DNL은 결국 지방축적에 중요한 fatty acid synthesis (지질합성)과정이며, 실험 쥐의 경우

*Corresponding author

Tel : +82-55-213-3458, Fax : +82-55-213-3459

E-mail : yhj@changwon.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.

태어난 뒤(postnatal) 어미의 젖을 먹는 시기(maternal breast milk feed period) 이후, 탄수화물 위주 식이(carbohydrate-rich diet) 사료를 본격적으로 먹기 시작하면서 급격하게 adipose expansion이 일어나고, 이는 adipose tissue의 DNL 때문 일 것이다. 탄수화물 식이가 adipocytes로 공급이 되면, 기본적으로 glycolysis (해당과정)와 tricarboxylic acid (TCA) cycle 을 통해 glucose가 citrate로 전환된다. 미토콘드리아 TCA cycle에서 세포질로 나온 citrate는 fatty acid synthesis 역할을 하는 DNL 핵심 효소인 ATP citrate lyase (ACLY), acetyl-CoA carboxylase α/β (ACACA/ACACB, 또는 ACC1/ACC2), fatty acid synthase (FASN), 및 stearoyl-CoA desaturase-1/2/3/4 (SCD1/2/3/4)를 통해 순차적으로 대사과정(metabolic process)을 거치면서 fatty acid로 전환된다[33, 34]. 이후 fatty acid는 TG로 전환되어 adipocyte에 lipid droplet (지질 방울) 형태로 저장이 된다. 이 대사(metabolism)는 TG synthesis 효소인 glycerol-3-phosphate acyltransferase (GPAM 또는 GPAT1), 1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase-1/2 (AGPAT1/2), LIPIN1, 그리고 diacylglycerol O-acyltransferase 1 (DGAT1) 효소가 순차적으로 작용하여 fatty acid의 glycerol-3-phosphate 에스테르 반응을 통해 최종적으로 TG가 합성 되는 과정이다[35](Fig. 1). 본 리뷰논문에서는 adipocyte lipogenesis 과정과 *in vivo* adipose expansion에서 중요한 DNL 유전자 발현(gene expression) 조절 기전에 대해 논의하고자 한다.

본 론

Adipogenesis와 lipogenesis

Adipogenesis (지방세포분화)에 대한 연구는 주로 사람이나 마우스의 지방조직으로부터 분리된 일차배양세포(primary cells)를 immortalization (불멸화)한다든가, 많은 adipocytes 연구자들이 사용한 3T3L1 및 3T3-F442A 세포주를 통해 adipogenesis에 대해 많은 사실들이 알려졌다[28]. 이러한 *in vitro* 세포배양 연구를 통해 adipogenesis에 핵심적으로 작용하는

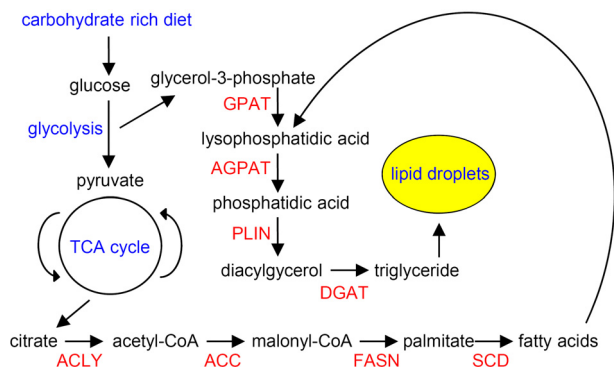


Fig. 1. De novo lipogenesis in adipocytes.

많은 transcription factors (TFs)가 규명되었고, TFs 간에 순차적인 상호 유전자 발현조절이 알려졌다[19]. 그 중에 adipogenesis의 핵심 TFs로 peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ)와 CCAAT-enhancer-binding protein α (C/EBP α)가 결국 상호간 피드백 조절을 통해 수 천개 이상의 adipocyte 특이적인 유전자의 발현을 유도하고 adipogenesis를 이끈다고 할 수 있다[27]. Adipogenesis를 유도하는 *in vitro* 모델에서 사용하는 몇가지 중요한 세포배양 구성 물질로 fetal bovine serum (FBS), isobutylmethylxanthine (IBMX), dexamethasone (DEX), 인슐린(insulin)을 들 수 있다. 이러한 물질이 작용하는 기전은 IBMX에 의한 cAMP dependent protein kinase A- cAMP response element-binding protein (PKA-CREB) 신호전달 활성화와 DEX를 통한 glucocorticoid receptor (GR) 활성화, 그리고 kruppel-like factor 4 (KLF4) 및 EGR2 (early growth response 2 또는 KROX20) TFs 유도가 중요할 것이라고 알려졌다[9]. 그러나 세포배양의 실험적인 한계로 인해 기존의 많은 *in vitro* 연구방법이 실제 *in vivo* 상에서 이루어지는 adipogenesis 생리현상에서 중요하지 않을 수 있다. 사실상 PPAR γ 와 C/EBP α 를 제외하고 여러가지 중요하다고 여겨졌던 adipogenesis 관련 TFs (KLF4, EGR2, GR)가 adipogenesis에 반드시 필요한 근원적인 역할은 하지 않는다는 것이 알려졌다[18]. 최근 *in vivo* adipogenesis의 연구는 주로 마우스 모델인 conditional knockout mice (조직 특이적 유전자 결핍 마우스)을 확립하는데 초점을 맞추며, 이를 위해 여러가지 Cre-recombinase (Cre) 마우스 모델이 이용된다[16]. BAT와 interscapular 근육의 adipogenesis와 myogenesis (근육세포 분화)에 중요한 Myogenic factor 5 (MYF5) TF를 이용한 Cre 마우스 모델을 통해 GR, KLF4, EGR2가 실제로 *in vivo* adipogenesis에 중요하지 않다는 것이 최근 밝혀졌다[23, 24]. 현재까지는 early phase of adipogenesis의 핵심 유전자 발현조절에 PPAR γ 와 C/EBP α 가 가장 중요하다고 할 수 있고, 향후 adipogenesis 연구는 *in vivo* 모델을 통해 late phase of adipogenesis의 nutrients 와 대사신호전달을 규명하는 것이 adipocyte 기능과 역할을 이해하는데 중요하다고 할 수 있다(Fig. 2).

Adipogenesis의 과정은 단순히 preadipocytes가 adipocytes로 갑자기 분화하는 것이 아니다. 모든 세포분화과정이 그러하듯 점차적으로 분화가 이루어지는데, late phase of adipogenesis의 과정을 통해 보다 mature adipocyte로 분화가 된다. 이때 late phase of adipogenesis의 핵심과정은 lipid가 축적되는 lipogenesis라고 할 수 있으며, 서론에서 언급한 lipogenesis 핵심 효소인 ACLY, ACCs, FASN, SCDs의 유전자 발현이 전사 수준에서 조절되는 과정이라고 할 수 있다. Lipogenic TF로 알려진 중요한 인자로 carbohydrate-responsive element-binding protein (ChREBP, 또는 MLXIPL), sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs) 그리고 liver X receptors (LXRs)가 알려져 있다[33]. ChREBP는 탄수화물 유래

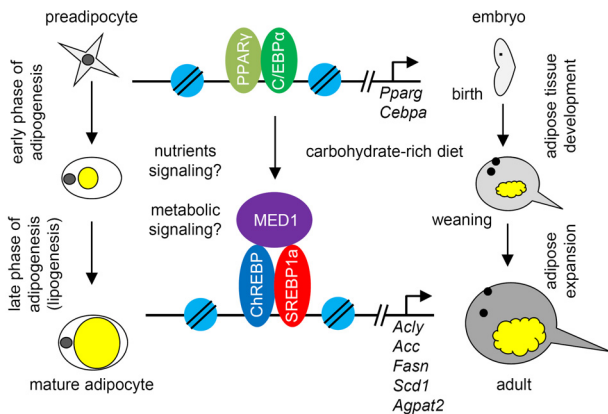


Fig. 2. Transcriptional regulation in lipogenesis and adipose expansion.

포도당 대사산물에 의해 활성화되며 같은 유전자상에서 발현되는 두가지 isoforms인 ChREBP α 와 ChREBP β 가 알려져 있다[13]. SREBPs은 주로 인슐린 신호전달에 의해 활성화되고 SREBP1a, SREBP1c, SREBP2 세가지로 발현된다[32]. LXRs의 경우 LXR α (또는 NR1H3)와 LXR β (또는 NR1H2)로 존재하며 콜레스테롤 대사산물인 oxysterol에 의해 활성화되는 것으로 알려져 있다[37]. 세가지 TFs 모두 간과 adipose tissue를 중심으로 lipogenic 효소인 DNL 유전자 발현에 중요하다고 보고되었다[33]. Late phase of adipogenesis라 할 수 있는 lipogenesis는 근원적인 세포분화 운명 단계가 아닌, 여러가지 영양분과 호르몬에 의해 민감하게 조절되는 adipocyte 생리현상으로 그 분자기전 규명을 위해 *in vivo* 모델을 이용한 깊이 있는 후속 연구가 필요하다고 볼 수 있다(Fig. 2).

DNL에 의해 합성되는 fatty acid는 결국 adipocyte의 lipid droplet의 발달을 위해 TG synthesis 과정을 거친다. 서론에서 언급한 TG synthesis 유전자와 lipid droplet 형성에 중요한 유전자들은 흥미롭게도 인간에서 돌연변이가 많이 일어나고, 이것은 adipose tissue 유래 질환인 lipodystrophy (지방이영양증)의 원인이 되는 것으로 알려져 있다. Lipodystrophy은 허벅지나 복부, 팔다리에서 피하지방이 과도하게 소실되는 유전 질환으로 지방간(fatty liver)과 심각한 인슐린 저항성(insulin resistance)를 보인다[8]. AGPAT2는 TG 합성에 핵심 효소로 adipose tissue에서 높은 발현을 보이며 돌연변이를 통한 congenital generalized lipodystrophy 병변이 나타난다[1]. 또한 *Agpat2* KO 마우스의 경우도 lipodystrophy 형질이 뚜렷이 나타난다[5]. 한편 PLIN1의 돌연변이 역시 인간의 familial partial lipodystrophy 병변이 나타나며[7], *Plin1* KO 마우스는 *db/db* 당뇨모델에서 adipose tissue의 양이 감소한다고 보고되었다[21]. 그러나 lipogenic TFs에 의해 조절되는 DNL 유전자 발현 조절과는 달리, lipodystrophy 질환에 중요한 adipocyte TG 합성 유전자 발현 조절은 전사 수준의 분자기전이 잘 알려지지 않았다.

Adipocyte에서 lipogenesis 전사조절인자

일반적으로 통용되는 용어인 adipogenesis, 즉 early phase of adipogenesis가 adipocyte 분화과정의 운명을 결정짓고 근원적인 adipose tissue development 과정에 초점이 맞추어져 연구되어 왔다. 한편 lipogenesis 과정은 adipocyte 생리 기능에 중요하고 나아가 비만으로 가는 과정 및 대사질환이 유발되는 질병학적인 측면에 있어 중요하다고 볼 수 있다. 이에 lipogenesis 전사조절인자로 중요한 lipogenic TFs와 coactivator로 역할을 하는 Mediator coactivator complex에 대해 초점을 맞추어 알아보하고자 한다(Table 1).

ChREBP

탄수화물 유래 포도당 대사산물에 의해 활성화되는 것으로 알려진 ChREBP는 basic helix-loop-helix/leucine zipper TF이고 같은 유전자에서 발현되지만 다른 promoter에 조절을 받는 형태인 alternative splicing isoform으로 ChREBP α 가 먼저 발현이 되고 피드백 조절을 통해 ChREBP β 가 발현이 된다. ChREBP α 는 세포질에서 포도당에 의해 활성화되어 핵 내로 이동하여, N-terminal 부분이 짧은 ChREBP β 의 전사를 촉진한다. ChREBP β 는 ChREBP α 보다 전사활성이 20배 이상 높고 DNL 유전자 발현에 핵심 lipogenic TF로 작용한다[13]. ChREBP β 형태와 유사한 constitutively active 형태인 CA-ChREBP를 마우스의 WAT에 과발현하면 DNL 효소 *ACLY*, *ACC1*, *FASN*, *SCD1*의 유전자 발현이 증가되는 것이 보고되었다[22]. 또한 chromatin immunoprecipitation sequencing (ChIP-Seq) 기법을 이용하여 ChREBP의 유전체 결합부위를 마우스 WAT에서 알아본 결과 *Acc*, *Fasn*, *Chrebp* 유전자에 타겟이 된다는 것이 보고되었다[26]. 실제로 Adipose tissue 특이적인 *Cre* 마우스 모델인 *Adipoq-Cre*를 이용한 *Chrebp* KO 마우스에서 *Acc1*, *Elovl6*, *Fasn*, *Scd1* 유전자 발현이 감소하는 것이 보고되었다[36]. 그러나 *Chrebp* KO 마우스에서 전반적으로 WAT와 BAT의 양적인 변화는 적으며, 이는 SREBP1과의 compensatory (보상) 효과로 여겨진다. 신호전달 및 분자기전 측면에서, ChREBP는 DNL 유전자 발현을 유도할 때 PPAR γ 전사활성을 조절하며, 인슐린에 의해 활성화되는 serine/threonine kinase인 AKT2에 의해 ChREBP β 전사활성이 조절되는 것이 보고되었다[29, 38].

SREBP1

Basic helix-loop-helix/leucine zipper 계열인 SREBP1 역시 adipocyte에서 중요한 DNL 유전자 발현 조절 TF이다. SREBPs는 membrane-bound TF로 fatty acid 및 콜레스테롤 대사에 중요한 것으로 알려졌다. 신호전달 및 분자기전 측면에서, endoplasmic reticulum membrane에 존재하고 인슐린에 의해 활성화되는 두개의 단백질 분해효소인 S1P와 S2P에 의해 잘려지고 N-terminal fragment가 핵 내로 이동하여 TF로

Table 1. Summary of functions of transcriptional regulators for lipogenesis gene expression in adipocytes

Transcriptional regulator	DNL gene	Mouse models	Functions	Reference
ChREBP	<i>Acly Acc1 Fasn Scd1</i>	Ectopic expression of constitutive active (CA) form by <i>Fabp4-Cre</i>	Overexpression of CA-ChREBP results in increased lipogenesis with reduced WAT mass.	[23]
	<i>Acc1 Elovl6 Fasn Scd1</i>	Conditional KO by <i>Adipoq-Cre</i>	Loss of ChREBP selectively in adipose tissue is sufficient to decrease DNL and cause insulin resistance.	[25]
SREBP1	<i>Acc Fasn Gpat</i>	Ectopic expression of SREBP1a isoform by <i>Fabp4-Cre</i>	Overexpression of SREBP1a increases lipogenesis gene expression and adipose tissue mass.	[28]
	NA	Ectopic expression of SREBP1c isoform by <i>Fabp4-Cre</i>	Overexpression of SREBP1c reduces adipogenesis and adipose tissue mass.	[28]
	<i>Acc Fasn Scd</i>	Whole body KO	Loss of SREBP1 does not affect lipogenesis gene expression in adipose tissue.	[29]
LXRs	<i>Scd1 Acc1 Fasn Srebf1</i>	Whole body <i>Lxra/Lxrb</i> double KO	Loss of LXRs impaired lipogenesis in liver but enhanced lipogenesis in adipose tissue	[31]
	NA	Conditional KO by <i>Adipoq-Cre</i>	Loss of LXRA in elevated adiposity through a decrease in WAT oxidation, secondary to attenuated fatty acid availability.	[32]
MED1	<i>Acly Acc Fasn Scd1</i>	Conditional KO by <i>Adipoq-Cre</i> and <i>Myf5-Cre</i>	MED1 is a lipogenesis coactivator required for postnatal adipose expansion.	[36]
	<i>Scd1</i>	Conditional KO by <i>Adipoq-Cre</i> , <i>Myf5-Cre</i> and <i>Ucp1-Cre</i>	MED1 is required for BAT function (thermogenesis) WAT function (maintenance).	[37]

작용한다. SREBP2는 *Srebf2* 유전자로부터 발현되고 SREBP1과는 다르게 콜레스테롤 대사에 보다 중요한 역할을 한다. SREBP1은 *Srebf1* 유전자에서 첫번째 exon이 alternative splicing을 통해 transactivation domain이 조금 더 긴 SREBP1a와 짧은 SREBP1c로 발현이 되며, SREBP1c의 경우 주로 간에서 DNL 유전자 발현에 중추적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다[32]. Adipose tissue에서는 SREBP1c를 과발현하면 adipogenesis가 억제되는 반면 SREBP1a를 과발현한 경우 lipogenesis 효소의 발현이 증가하고 lipid가 축적되는 것이 보고되었다[14]. 이러한 결과는 adipocyte에서 DNL 유전자 발현에는 SREBP1c보다는 SREBP1a가 중요할 수 있다는 것을 시사한다. 그러나 SREBP1 whole body KO 마우스의 경우 WAT의 양이나 DNL 유전자 발현에 큰 영향이 없는 것으로 보고되어 [31], 아마도 SREBP2나 ChREBP와의 compensatory 효과가 adipose tissue에서 작용한다고 생각해 볼 수 있다.

LXRs

Oxysterol에 의해 활성화되는 nuclear receptor LXRs는 이 림에서 알 수 있듯이 간에서 발현이 되었고, 콜레스테롤과 lipid 대사에 중요한 것으로 알려져 왔다. LXR β 의 경우 조직 전반적으로 발현되며, LXR α 는 간과 adipose tissue, macrophage (대식세포)에서 많이 발현된다. 마우스 간조직 및 간세포에서

LXRs은 DNL 유전자인 *Srebf1c*와 *Fasn* 유전자 promoter에 결합하고 lipogenesis 최종 산물인 TG합성을 유발하여 지방간 현상을 야기한다[30]. 또한 whole body *Lxrs* double KO 마우스의 경우 비만 모델인 *ob/ob*에서 지방간 형성이 잘 되지 않기 때문에, 결론적으로 간에서 핵심 lipogenic TFs로 작용한다고 볼 수 있다[3]. 그러나 간의 형질과는 다르게 whole body *Lxrs* double KO 마우스의 adipose tissue 양은 오히려 증가하고 DNL 유전자 발현도 증가하는 것으로 보고되었다[3]. 또한 *Adipoq-Cre*를 이용한 *Lxra* KO 마우스에서도 adipose tissue 양이 오히려 증가하였다[6]. 따라서 adipocyte와 lipogenesis에서 LXRs 역할은 모호하며 향후 추가적인 연구가 필요한 실정이다.

Mediator coactivator complex

진핵세포(eukaryotes)에서 mRNA 전사에는 RNA polymerase II (Pol II)가 작용하는데, RNA Pol II에 의한 전사과정의 조절 인자로 chromatin remodelers, histone modifiers와 더불어 Mediator coactivator complex가 중요한 역할을 한다 [20]. 포유동물에서 대략 30개의 subunits로 구성되어 있는 Mediator complex는 일반적으로 enhancer에 결합하는 TFs와 promoter쪽의 basal transcriptional machinery 연계 RNA Pol II와의 다리역할을 하는 것으로 알려졌다[2]. 특별히 enhancer

의 마커로 사용되는 Mediator subunit 1 (MED1)의 경우 *in vitro* 세포배양 모델에서 PPAR γ 에 의한 adipocyte로 형질전환되는데 중요한 것으로 보고되었으나[10], *in vivo* 마우스 모델을 이용한 최근 연구결과에 의하면 adipose expansion에서 lipogenesis coactivator로 작용하는 것으로 알려졌다[17]. 흥미롭게도 기존의 일반적인 전사조절에 Mediator complex가 핵심적으로 작용하기 때문에 MED1이 당연히 early phase of adipogenesis에 중요할 것이라는 기대와는 달리, MED1은 adipose development에는 중요한 역할을 하지 않고 lipogenesis와 adipose tissue expansion에 핵심적으로 작용하였다[15, 17]. 흥미롭게도 adipocyte 특이적인 Med1 KO 마우스는 심각한 lipodystrophy 병변을 보였다. 분자기전 측면에서 MED1 매개 DNL 유전자 발현에는 lipogenic TF ChREBP와 SREBP1a의 enhancer 결합에 따른 Mediator recruitment가 중요하다는 것이 밝혀졌다[17]. 한편 다른 Mediator subunit인 MED15는 SREBP1a와 *in vitro* 상에서 결합하고 인간세포주에서 *Fasn* 유전자 발현에 중요한 것도 알려졌다[39]. Cyclin-dependent kinase 8 (CDK8)과 Cyclin C는 Mediator complex를 억제하여 DNL을 감소시키며[41], 마우스의 nutrients 식이 조절에 따라 Mediator와 결합력이 달라지는 것이 보고되었다[40]. 그러므로 Adipocyte에서 DNL 유전자 전사조절의 분자기전에서 lipogenesis coactivator 역할 규명을 위해, 추가적인 Mediator subunit을 타겟으로 하는 *in vivo* 모델 연구가 중요하다고 할 수 있다.

Adipose expansion과 lipogenesis

대부분의 동물의 조직과 기관이 그러하듯, adipose tissue 역시 postnatal development 과정을 거친다. 태어나기 전 발생과정인 embryonic development 이후 adipose tissue는 계속해서 양적인 성장을 하는데 이러한 현상을 adipose expansion이라고 하며 특히 WAT에서 두드러지게 일어난다[4]. Adipose tissue는 식이에 따라 adipogenesis와 lipogenesis가 영향을 받고 이에 따라 adipocyte turnover가 일어나는 급격한 변화를 보인다. 특히 실험실의 마우스의 경우 눈을 뜨는 시점인 태어난지 2주 후부터 고단백질 및 고지방 maternal breast milk feed period에서 실험실 환경에서 제공되는 carbohydrate rich-diet인 사료로 식이가 전환되고 nutrients 관점에서 급격한 변화가 일어난다. 따라서 태어난 지 한달 후 weaning (젖떼기) 시기가 되면 nutrients에 가장 민감한 조직과 기관인 adipose tissue와 간을 중심으로 fatty acid synthesis와 lipogenic enzyme 활성화가 증가한다[25]. 최근 연구결과에 의하면, 마우스의 adipocyte 특이적 RNA-Seq (전사체 분석)에서 postnatal adipose expansion 과정동안 lipogenesis enzyme의 발현이 특이적으로 증가하는 것이 보고 되었다[17]. 이것은 adipose expansion에 있어, 탄수화물 유래 포도당 대사산물에 의

해 활성화되는 lipogenic TF ChREBP와 인슐린 분비에 의해 활성화되는 lipogenic TF SREBP1매개 DNL 유전자 발현의 영향으로 생각된다. 비단 마우스 postnatal adipose expansion 과정 외에도, 인간의 저탄고지(ketogenic) 식이(low carbohydrate - high fat diet 또는 ketogenic diet)가 살을 빼는 식단으로 최근 각광받는 분자적 원인이 되지 않을까 생각해 볼 수 있다. 향후 이러한 특이적인 식이에 따른 adipose expansion의 생리현상 및 분자기전연구가 필요할 것으로 생각된다.

향후 연구 방향

Adipogenesis는 early phase의 초기 분화과정과 late phase의 후기 분화과정으로 나누어 볼 수 있는데, 초기 분화는 pre-adipocytes 상태에서 adipocytes로 분화가 일어나기 위한 commitment 단계로 PPAR γ 와 C/EBP α 가 핵심적인 전사 조절을 이끈다. 이 과정은 *in vivo* 모델에서는 adipose tissue development과정의 핵심이라고 할 수 있다. 반면 후기 분화는 fatty acid가 합성되고 lipid droplet의 형성을 위한 TG 합성 과정을 포함하는 lipogenesis과정이라고 할 수 있다. Adipocyte에서 lipogenesis는 결국 *in vivo* 모델에서 adipose expansion의 핵심 과정이 된다. 전세계적으로 사회적인 문제가 되는 현대인의 당뇨와 비만을 포함하는 대사성 질환에 대한 관심으로 adipose tissue 연구에 학계가 주목하고 있다. 특히 최근 에너지 소비(energy expenditure)와 thermogenesis를 담당하는 BAT과 면역세포를 포함하는 내분비 기관으로 WAT의 많은 연구가 이루어지고 있다. 그러나 nutrients와 대사에 의해 변화하는 adipose expansion에 대한 연구는 아직 미미한 실정이다. 따라서 기존의 세포배양을 중심으로 하는 *in vitro* adipogenesis 연구에서 탈피하여, CRISPR-Cas9을 이용한 유전자 적중 마우스 모델과 단일세포 전사체 분석(scRNA-seq; single cell RNA-seq)을 포함하는 다양한 차세대염기서열분석법(NGS; Next Generation Sequencing)의 적극적인 도입이 필요하다. 이를 통해 *in vivo* adipose expansion 및 adipocyte 생리와 비만의 분자 기전에 대한 깊이 있는 기초 생물학의 학문적 이해를 기대할 수 있으며, 나아가 비만 및 대사성 질환 치료제 개발에 큰 도움이 될 수도 있을 것으로 기대해본다.

감사의 글

이 논문은 2021~2022년도 창원대학교 자율연구과제 연구비 지원으로 수행된 연구결과임.

The Conflict of Interest Statement

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

References

- Agarwal, A. K., Arioglu, E., De Almeida, S., Akkoc, N., Taylor, S. I., Bowcock, A. M., Barnes, R. I. and Garg, A. 2002. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat. Genet.* **31**, 21-23.
- Allen, B. L. and Taatjes, D. J. 2015. The Mediator complex: a central integrator of transcription. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **16**, 155-166.
- Beaven, S. W., Matveyenko, A., Wroblewski, K., Chao, L., Wilpitz, D., Hsu, T. W., Lentz, J., Drew, B., Hevener, A. L. and Tontonoz, P. 2013. Reciprocal regulation of hepatic and adipose lipogenesis by liver X receptors in obesity and insulin resistance. *Cell Metab.* **18**, 106-117.
- Berry, D. C., Stenesen, D., Zeve, D. and Graff, J. M. 2013. The developmental origins of adipose tissue. *Development* **140**, 3939-3949.
- Cortes, V. A., Curtis, D. E., Sukumaran, S., Shao, X., Parameswara, V., Rashid, S., Smith, A. R., Ren, J., Esser, V., Hammer, R. E., Agarwal, A. K., Horton, J. D. and Garg, A. 2009. Molecular mechanisms of hepatic steatosis and insulin resistance in the AGPAT2-deficient mouse model of congenital generalized lipodystrophy. *Cell Metab.* **9**, 165-176.
- Dib, L., Bugge, A. and Collins, S. 2014. LXRalpha fuels fatty acid-stimulated oxygen consumption in white adipocytes. *J. Lipid Res.* **55**, 247-257.
- Gandotra, S., Le Dour, C., Bottomley, W., Cervera, P., Giral, P., Reznik, Y., Charpentier, G., Auclair, M., Delepine, M., Barroso, I., Semple, R. K., Lathrop, M., Lascols, O., Capeau, J., O'Rahilly, S., Magre, J., Savage, D. B. and Vigouroux, C. 2011. Perilipin deficiency and autosomal dominant partial lipodystrophy. *N. Engl. J. Med.* **364**, 740-748.
- Garg, A. 2004. Acquired and inherited lipodystrophies. *N. Engl. J. Med.* **350**, 1220-1234.
- Ge, K. 2012. Epigenetic regulation of adipogenesis by histone methylation. *Biochim. Biophys. Acta* **1819**, 727-732.
- Ge, K., Guermah, M., Yuan, C. X., Ito, M., Wallberg, A. E., Spiegelman, B. M. and Roeder, R. G. 2002. Transcription co-activator TRAP220 is required for PPAR gamma 2-stimulated adipogenesis. *Nature* **417**, 563-567.
- Gesta, S., Tseng, Y. H. and Kahn, C. R. 2007. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell* **131**, 242-256.
- Grant, R. W. and Dixit, V. D. 2015. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity (Silver Spring)* **23**, 512-518.
- Herman, M. A., Peroni, O. D., Villoria, J., Schon, M. R., Abumrad, N. A., Bluher, M., Klein, S. and Kahn, B. B. 2012. A novel ChREBP isoform in adipose tissue regulates systemic glucose metabolism. *Nature* **484**, 333-338.
- Horton, J. D., Shimomura, I., Ikemoto, S., Bashmakov, Y. and Hammer, R. E. 2003. Overexpression of sterol regulatory element-binding protein-1a in mouse adipose tissue produces adipocyte hypertrophy, increased fatty acid secretion, and fatty liver. *J. Biol. Chem.* **278**, 36652-36660.
- Ito, K., Schneeberger, M., Gerber, A., Jishage, M., Marchildon, F., Maganti, A. V., Cohen, P., Friedman, J. M. and Roeder, R. G. 2021. Critical roles of transcriptional co-activator MED1 in the formation and function of mouse adipose tissues. *Genes Dev.* **35**, 729-748.
- Jang, Y., Broun, A., Wang, C., Park, Y. K., Zhuang, L., Lee, J. E., Froimchuk, E., Liu, C. and Ge, K. 2019. H3K4M destabilizes enhancer H3K4 methyltransferases MLL3/MLL4 and impairs adipose tissue development. *Nucleic Acids Res.* **47**, 607-620.
- Jang, Y., Park, Y. K., Lee, J. E., Wan, D., Tran, N., Gavrilova, O. and Ge, K. 2021. MED1 is a lipogenesis coactivator required for postnatal adipose expansion. *Genes Dev.* **35**, 713-728.
- Lee, J. E., Cho, Y. W., Deng, C. X. and Ge, K. 2020. MLL3/MLL4-associated PAGR1 regulates adipogenesis by controlling induction of C/EBPβ and C/EBPδ. *Mol. Cell. Biol.* **40**, e00209-20.
- Lefterova, M. I. and Lazar, M. A. 2009. New developments in adipogenesis. *Trends Endocrinol. Metab.* **20**, 107-114.
- Malik, S. and Roeder, R. G. 2010. The metazoan Mediator co-activator complex as an integrative hub for transcriptional regulation. *Nat. Rev. Genet.* **11**, 761-772.
- Martinez-Botas, J., Anderson, J. B., Tessier, D., Lapillonne, A., Chang, B. H., Quast, M. J., Gorenstein, D., Chen, K. H. and Chan, L. 2000. Absence of perilipin results in leanness and reverses obesity in *Lepr* (db/db) mice. *Nat. Genet.* **26**, 474-479.
- Nuotio-Antar, A. M., Pongvarin, N., Li, M., Schupp, M., Mohammad, M., Gerard, S., Zou, F. and Chan, L. 2015. FABP4-Cre mediated expression of constitutively active ChREBP protects against obesity, fatty liver, and insulin resistance. *Endocrinology* **156**, 4020-4032.
- Park, Y. K. and Ge, K. 2017. Glucocorticoid receptor accelerates, but is dispensable for, adipogenesis. *Mol. Cell. Biol.* **37**, e00260-16.
- Park, Y. K., Wang, L., Giampietro, A., Lai, B., Lee, J. E. and Ge, K. 2017. Distinct roles of transcription factors KLF4, Krox20, and peroxisome proliferator-activated receptor gamma in adipogenesis. *Mol. Cell. Biol.* **37**, e00554-16.
- Pearce, J. 1983. Fatty acid synthesis in liver and adipose tissue. *Proc. Nutr. Soc.* **42**, 263-271.
- Pongvarin, N., Chang, B., Imamura, M., Chen, J., Moolsuwan, K., Sae-Lee, C., Li, W. and Chan, L. 2015. Genome-wide analysis of ChREBP binding sites on male mouse liver and white adipose chromatin. *Endocrinology* **156**, 1982-1994.
- Rosen, E. D., Hsu, C. H., Wang, X., Sakai, S., Freeman, M. W., Gonzalez, F. J. and Spiegelman, B. M. 2002. C/EBPalpha induces adipogenesis through PPARgamma: a unified pathway. *Genes Dev.* **16**, 22-26.
- Rosen, E. D. and MacDougald, O. A. 2006. Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **7**, 885-896.
- Sanchez-Gurmaches, J., Tang, Y., Jespersen, N. Z., Wallace, M., Martinez Calejman, C., Gujja, S., Li, H., Edwards, Y. J. K., Wolfrum, C., Metallo, C. M., Nielsen, S., Scheele, C. and Guertin, D. A. 2018. Brown fat AKT2 is a cold-induced

- kinase that stimulates ChREBP-mediated de novo lipogenesis to optimize fuel storage and thermogenesis. *Cell Metab.* **27**, 195-209 e196.
30. Schultz, J. R., Tu, H., Luk, A., Repa, J. J., Medina, J. C., Li, L., Schwendner, S., Wang, S., Thoolen, M., Mangelsdorf, D. J., Lustig, K. D. and Shan, B. 2000. Role of LXRs in control of lipogenesis. *Genes Dev.* **14**, 2831-2838.
 31. Shimano, H., Horton, J. D., Shimomura, I., Hammer, R. E., Brown, M. S. and Goldstein, J. L. 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.
 32. Shimano, H. and Sato, R. 2017. SREBP-regulated lipid metabolism: convergent physiology - divergent pathophysiology. *Nat. Rev. Endocrinol.* **13**, 710-730.
 33. Song, Z., Xiaoli, A. M. and Yang, F. 2018. Regulation and metabolic significance of de novo lipogenesis in adipose tissues. *Nutrients* **10**, 1383.
 34. Strable, M. S. and Ntambi, J. M. 2010. Genetic control of de novo lipogenesis: role in diet-induced obesity. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **45**, 199-214.
 35. Takeuchi, K. and Reue, K. 2009. Biochemistry, physiology, and genetics of GPAT, AGPAT, and lipin enzymes in triglyceride synthesis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **296**, E1195-1209.
 36. Vijayakumar, A., Aryal, P., Wen, J., Syed, I., Vazirani, R. P., Moraes-Vieira, P. M., Camporez, J. P., Gallop, M. R., Perry, R. J., Peroni, O. D., Shulman, G. I., Saghatelian, A., McGraw, T. E. and Kahn, B. B. 2017. Absence of carbohydrate response element binding protein in adipocytes causes systemic insulin resistance and impairs glucose transport. *Cell Rep.* **21**, 1021-1035.
 37. Wang, B. and Tontonoz, P. 2018. Liver X receptors in lipid signalling and membrane homeostasis. *Nat. Rev. Endocrinol.* **14**, 452-463.
 38. Witte, N., Muenzner, M., Rietscher, J., Knauer, M., Heidenreich, S., Nuotio-Antar, A. M., Graef, F. A., Fedders, R., Tolkachov, A., Goehring, I. and Schupp, M. 2015. The glucose sensor ChREBP links de novo lipogenesis to PPAR γ activity and adipocyte differentiation. *Endocrinology* **156**, 4008-4019.
 39. Yang, F., Vought, B. W., Satterlee, J. S., Walker, A. K., Jim Sun, Z. Y., Watts, J. L., DeBeaumont, R., Saito, R. M., Hyberts, S. G., Yang, S., Macol, C., Iyer, L., Tjian, R., van den Heuvel, S., Hart, A. C., Wagner, G. and Naar, A. M. 2006. An ARC/Mediator subunit required for SREBP control of cholesterol and lipid homeostasis. *Nature* **442**, 700-704.
 40. Youn, D. Y., Xiaoli, A. M., Kwon, H., Yang, F. and Pessin, J. E. 2019. The subunit assembly state of the Mediator complex is nutrient-regulated and is dysregulated in a genetic model of insulin resistance and obesity. *J. Biol. Chem.* **294**, 9076-9083.
 41. Zhao, X., Feng, D., Wang, Q., Abdulla, A., Xie, X. J., Zhou, J., Sun, Y., Yang, E. S., Liu, L. P., Vaitheesvaran, B., Bridges, L., Kurland, I. J., Strich, R., Ni, J. Q., Wang, C., Ericsson, J., Pessin, J. E., Ji, J. Y. and Yang, F. 2012. Regulation of lipogenesis by cyclin-dependent kinase 8-mediated control of SREBP-1. *J. Clin. Invest.* **122**, 2417-2427.

초록 : Lipogenesis와 adipose expansion의 전사조절

장영훈*

(창원대학교 자연과학대학 생물학화학융합학부)

PPAR γ 와 C/EBP α 는 adipose tissue 발생에 필요한 핵심 adipogenic TFs이다. 두 TFs는 adipose tissue의 배아 발생에 있어 초기 adipogenesis와 adipocytes 유전자 발현을 조절한다. Adipose expansion은 adipose tissue가 태어난 뒤에도 계속 팽창이 지속되는 것을 말한다. 이러한 adipose expansion은 후기 adipogenesis의 과정인 lipogenesis가 요구된다. 특히 간과 adipose tissue은 탄수화물이 기본적으로 fatty acids으로 전환되는 de novo lipogenesis (DNL)의 주요 장기이다. Fatty acids는 이어서 glycerol-3-phosphate에 에스테르화되어 adipocytes의 lipid droplets 생성을 위해 triglycerides로 전환된다. 간의 DNL이 활발하게 연구가 된 반면, in vivo에서 adipocytes의 DNL은 아직 잘 알려져 있지 않다. 그러므로, adipose expansion과 DNL에 대한 이해는 비만, 2형 당뇨 그리고 대사성 질환을 위한 치료제 개발에 도움을 줄 수 있다. Adipocytes에서 DNL 유전자 발현은 ChREBP나 SREBP1a와 같은 lipogenic TFs 뿐 아니라, lipogenesis coactivator에 의해 전사 수준에서 조절된다. 최근 in vivo 연구에 의해 lipogenesis 유전자 발현과 adipose expansion의 새로운 측면이 밝혀졌다. 향후 구체적인 분자기전 연구는 어떻게 영양분이 DNL과 adipose expansion을 조절하는지를 규명해 줄 것이다. 본 리뷰논문은 전사조절 관점에서 adipocytes와 adipose expansion에 있어 DNL에 대한 최신 연구결과를 요약정리 할 것이다.