



오토파지의 후성유전적 조절

백 성 희*

Epigenetic Regulation of Autophagy

Sung Hee Baek*

ABSTRACT

Autophagy is an evolutionarily conserved catabolic process, which is essential for maintaining homeostasis and cell survival under various stress conditions. Although components in the cytoplasm that are responsible for autophagic processes have been well-studied, the molecular basis for the epigenetic and transcriptional regulation of autophagy in the nucleus is poorly understood. It is becoming more important to propose a 'whole-cell view' of autophagy embracing both cytoplasmic and nuclear events. Here, we summarize current status and discuss future direction in the field of epigenetic regulation of autophagy.

Key word : Autophagy, epigenetics, transcription, homeostasis

Received October 22, 2020.

* 2020년도 대한민국학술원상 자연과학기초 부문 수상자, 서울대학교 생명과학부 교수

초 록

오토파지(autophagy, 자가포식)는 진화적으로 종간에 잘 보존되어 있는 이화 작용으로서, 영양 결핍과 같은 다양한 세포 스트레스 상황에서 세포의 항상성과 생존 능력을 유지하는 데에 필수적이다. 세포질에서의 오토파지 단백질들은 연구가 많이 진행되었지만, 핵 내에서 오토파지의 전사 및 후성유전적 조절에 관한 분자적 기전은 밝혀진 바가 거의 없다. 세포질과 핵에서 일어나는 현상을 포괄적으로 접근하는 “세포 전체 관점”에서의 오토파지를 설명하는 방식이 점차 중요해지고 있다. 따라서, 오토파지의 후성유전적 조절 연구에 대한 현재의 진행 상황과 앞으로의 연구 방향에 대해 논의하고자 한다.

주제어: 오토파지, 후성유전학, 전사, 항상성

차 례

I. 서론	VI. 오토파지와 관련된 기타 히스톤 변형들
II. 오토파지 조절과 관련된 히스톤 변형과 후성유전적 조절 효소	VII. 오토파지 프로그램의 조절을 위한 세포질과 핵 사이의 상호작용
III. 오토파지의 지속성: CARM1에 의한 H3R17의 메틸화	VIII. 고찰: 오토파지에서 결정 마커로서의 히스톤 코드
IV. 세포 생존과 사멸 결정: hMOF-SIRT1에 의한 H4K16 아세틸화 상태	IX. 감사의 글
V. 오토파지의 억제: G9a에 의한 H3K9 디메틸화와 EZH2에 의한 H3K27 트리메틸화	X. 참고 문헌

I. 서론

오토파지는 진화적으로 종간에 잘 보존되어 있는 자가포식 작용으로 영양분이나 에너지의 결핍 등을 포함하는 다양한 스트레스에 대응하여 세포의 항상성 및 생존을 유지하는데 필수적인 기전이다[Lum et al, 2005; Mizushima et al. 2008]. 정상적으로 조절되지 않는 오토파지는 암이나 신경 퇴행성 질환 등 많은 인간의 질병과 관련되어 있다[Levine and Kroemer, 2008]. 오토파지는

주로 세포질에서 일어나는 현상으로 여겨지지만, 최근 연구들에서는 전사 및 후성유전적 조절과 같이 핵에서 일어나는 조절 작용이 오토파지 과정에서 중요하다라는 것을 보여준다[Fullgrabe et al. 2014]. 현대 생물학에서 후성유전학이란 DNA의 염기 서열이 변하지 않은 상태에서 유전자 발현이 가역적으로 조절되는 현상과 기전을 의미한다[백성희 외, 2016]. 이러한 후성유전 기전을 설명하기 위한 주요 기전으로서 DNA 메틸화 현상과 히스톤 변형(histone modification) 현상이 비교적 잘 알려져 있다. 후성유전 기전을 설명하는 도구로서 writer, eraser, reader의 개념을 이해하는 것이 중요하다. 히스톤 메틸화를 예로 들면 히스톤 특정 잔기에 메틸기를 붙이는 활성을 가진 효소가 writer의 기능을 한다고 하면, 이 메틸기를 떼어내는 활성을 가진 효소는 eraser의 기능을 한다. 한편 reader는 writer가 써놓은 메틸화를 인지해서 신호를 전달하는 역할을 수행한다. 지금까지 보고된 바로는, CARM1 H3R17 메틸화효소 [Shin et al. 2016], G9a H3K9 메틸화효소 [Artal-Martinez de Narvajias et al. 2013], EZH2 H3K27 메틸화효소, SIRT1 H4K16 탈아세틸화효소, 그리고 그것의 대응자인 hMOF H4K16 아세틸화효소 [Fullgrabe et al. 2013]가 핵에서의 오토파지 조절에 중요하게 작용함이 알려져 있다. 본고에서는 주로 상위의 신호 전달 경로에 의해 촉발되고 후성유전적 조절 효소에 의해 조절되는 오토파지의 후성유전적 및 전사 조절 기전을 중점적으로 논의할 것이다.

II. 오토파지 조절과 관련된 히스톤 변형과 후성유전적 조절 효소

히스톤 단백질은 인산화, 메틸화, 아세틸화, 유비퀴틴화 등 다양한 번역 후 변형 (post-translational modification, PTM)을 겪는다 [Kouzarides, 2007]. 1) 이러한 히스톤 단백질의 PTM은 전사를 활성화하거나 억제하기 위한 전반적인 염색질(染色質) 상태에 영향을 주어, 주로 전사 인자들의 염색질(染色質)으로의 접근성을 조절함으로써 전사에 관여한다. [2] 이러한 히스톤 단백질의 PTM은 주로 전사 인자들의 염색질(染色質)으로 접근성을 조절함으로써 전사를 활성화시키거나 억제시키기 위한 전반적인 염색질(染色質)의 상태에 영향을 줄 수 있는 잠재력을 갖고 있다.] [Baek, 2011; lawrence et al. 2016]

(또한) 히스톤 단백질의 PTM은 전사 인자와 공동조절인자(coregulator)들의 특이적인 결합 위치로 역할 할 수 있다. 그러므로 히스톤 단백질의 변형은 국소적인 염색질(染色質) 영역에 특정 보조인자(cofactor)를 수용할 수 있도록 하여 상위 신호가 하위의 유전자 발현으로 이어지게 하는 신호전달의 플랫폼을 형성한다.

오토파지는 영양분 결핍에 의해 신속하게 활성화되는 자가포식 작용으로 세포가 스트레스에 노출되었을 경우 불필요한 구성 요소 및 노화되거나 기능적으로 변형된 소기관을 분해하거나 감염된 박테리아, 바이러스를 제거함으로써 체내 항상성을 유지하는 매우 중요한 작용 기전이다. 그러나, 스트레스에 장기적으로 노출 될 경우에는 핵 내에서 전사 과정을 통한 표적 유전자의 발현 조절이 오토파지에 매우 중요할 것이라는 가능성이 대두되었지만 아직까지 그 작동 기전에 대한 연구는 상당히 미흡한 상황이다. 특히 오토파지 유전자 발현 조절에 필수적인 히스톤 변형에 의한 후성유전적 조절 기전에 대해서는 거의 알려진 바가 없었기에 관련 조절 인자와 기전을 밝히는 일은 매우 중요한 연구 과제가 될 수 있다.

오토파지에서 히스톤 변형은 어떤 역할을 하는 것인가? 또한 히스톤 변형의 변화가 오토파지의 기능장애와 어떤 관계가 있을까? 점차 많은 증거들은 히스톤 변형이 autophagic flux, 세포의 운명 결정, sustained autophagy의 조절에 기여함을 보이고 있다. 그러므로, 특정 히스톤 변형은 오토파지 과정에서의 필수적인 부분으로 대두되고 있다. 오토파지 관련 질환에서 정상 상태에 비해 변화된 히스톤 변형의 조망을 이해하려는 것은 향후 흥미로운 연구 분야가 될 것이다. 본 고에서는 오토파지와 직·간접적으로 관련된 특정 히스톤 마커들과 함께 이러한 마커들에 관여하는 후성유전적 조절 효소와 다양한 생물학적 과정에 영향을 미치는 효소들의 기능적 결과들을 개괄한다.

Ⅲ. 오토파지의 지속성: CARM1에 의한 H3R17의 메틸화

히스톤 단백질의 아르기닌 잔기의 메틸화는 PRMT(protein arginine methyltransferase) 단백질 군에 의해 일어난다 [Yang and Bedford, 2013]. CARM1(coactivator-associated arginine methyltransferase 1, PRMT4) 효소에 의해 유도되는 히스톤 H3의 아르기닌 17번 잔기의 탈메틸화는 전사 활

성화와 관련되어 있다. 급성적이고 빠른 오토파지 반응은 주로 세포질에서 일어나지만, 영양분 결핍이 지속되는 상황에서는 (핵 내에서의) 전사 프로그램의 활성화와 후성유전적 조절 네트워크의 변화가 일어난다. 최근의 연구에서는 H3R17 탈메틸화와 오토파지 사이의 새로운 연관성을 밝혀냈다 [Shin et al. 2016]. 당 결핍 상황에서 핵 내의 CARM1 단백질 양의 증가에 의해 게놈 수준의 H3R17 메틸레이션이 증가하고, CARM1은 오토파지와 라이소좀 관련 유전자들을 활성화시키는 전사 인자 TFEB (Transcription factor EB, TFEB)의 공활성인자 (coactivator)로 기능한다. 당 결핍 상황에서 오토파지를 유도하였을 때 변하는 히스톤 변형을 관찰한 결과, 히스톤 H3의 아르기닌 17번에 메틸화가 많이 유도됨을 관찰함과 동시에 이 아르기닌 메틸화를 담당하는 메틸화 효소인 CARM1 단백질 양 또한 증가되는 것을 확인하였다. 뿐만 아니라 CARM1 단백질 결손 및 기능 돌연변이 유전자 도입 MEFs에서는 오토파지가 저해됨을 발견하였다.

흥미롭게도, CARM1 단백질의 발현량은 유비퀴틴에 의한 단백질 분해 시스템에 의해 정교하게 조절된다. 당이 풍부한 상황에서는 핵 내의 CARM1 단백질이 SKP2-SCF E3 유비퀴틴화 효소에 의해 분해된다. 당 결핍 상황이 지속되고 오토파지를 유지하기 위해 오토파지와 관련된 다양한 유전자들의 전사가 필요해질 때, AMPK 인산화 효소 (AMP-activated protein kinase)가 핵에 축적된다. AMPK 동형 단백질 (isoform) 중, AMPK α 2가 핵에서 우선적으로 발현된다 [Salt et al. 1998]. AMPK α 1과는 달리, 당 결핍 상황에서 AMPK α 2 단백질과 활성 형태인 인산화 된 AMPK의 양이 핵에서 증가한다. (또한) AMPK α 2가 축적되는 기간에 CARM1 단백질 양이 증가가 수반되는 주목할 만하다. 핵에서 AMPK에 의해 SKP2가 감소 하게 되면, CARM1 단백질이 SCF E3 유비퀴틴화 효소의 영향을 벗어나게 되고, 영양분 결핍 상황에서 CARM1 단백질이 안정화 된다. 이처럼 핵에서의 히스톤 조절자(히스톤 변형 효소)의 안정화는 표적 유전자 발현을 조절하는 효율적인 방법이며, 영양분 결핍에 의해 유도된 오토파지동안 세포의 특정 구획에서 일어나는 단백질 안정화의 전형적인 방법이 될 수 있다.

당 결핍 상황에서 SKP2가 감소되는 기전을 찾기 위해 관련 상위 신호조절 인자를 규명하는 실험을 수행한 결과, 당 결핍 상황에서 활성화되는 핵심 단백질인 AMPK 인산화 효소에 의해 SKP2의 전사 과정이 저해됨을 규명했다. 즉 당 결핍 상황일 때 인산화 된 AMPK (활성화 된 AMPK)의 양이 핵에서 증가하고

활성화 된 AMPK는 FOXO3a라고 하는 전사인자의 인산화를 유도하게 되어 SKP2의 전사를 억제함을 규명하였음. 결국 당 결핍 상황에서 발현양이 감소한 SKP2에 의해 CARM1은 안정화 된다.

CARM1의 오토파지 전사조절에 관여하는 기전을 자세히 알아보기 위해 WT과 CARM1 유전자 결손 MEFs에서 당 결핍을 유도한 후 RNA-sequencing/ChIP-sequencing을 진행하였다. 그 결과 CARM1에 의존적인 유전자 중 상당수가 오토파지와 라이소좀 관련 유전자임을 확인하였다. 또한 전사 인자 모티프 분석결과 TFEB이 CARM1단백질과 함께 기능 할 수 있음을 확인하였고 실제로 TFEB에 의해 전사 조절 받는 유전자들의 발현에 CARM1이 중요한 공활성화인자로 기능함을 규명하였다. CARM1 증가와 이에 따른 히스톤 메틸화 증가가 생체 내 오토파지와도 연결되어 있는지 알아보기 위해, 쥐의 간에서 오토파지를 관찰하였다. 정상 쥐를 굶겼을 때 간 조직에서 CARM1의 증가와 LC3 전환이 잘 보였지만 히스톤 아르기닌 메틸화의 선택적인 저해제인 엘라그산(ellagic acid)를 처리를 한 쥐들은 굶었음에도 불구하고 LC3 전환이 제대로 되지 않음을 확인하였다.

엘라그산(ellagic aid)은 히스톤 H3 아르기닌 17번 잔기의 메틸화를 선택적으로 저해한다 [Selvi et al. 2010]. 엘라그산에 의한 히스톤 마커 H3R17me2의 억제가 생체외(in vitro)와 생체내(in vivo)에서 거의 완벽히 오토파지 발생을 저해하는 것을 고려할 때, 엘라그산은 오토파지 관련 질환의 치료제로서 개발될 가능성을 지니고 있다. 이러한 연구결과는 CARM1에 의한 히스톤의 아르기닌 메틸화가 오토파지 조절에 중요한 핵 내에서의 작동 기전임을 증명하고, 오토파지 관련 질환에서 AMPK-SKP2-CARM1 신호전달 경로를 표적으로 하는 치료제 개발의 가능성을 보여주었다.

본 연구는 당 결핍 상황이 유도되었을 때, 핵 내에서 메틸화 효소 CARM1에 의한 히스톤 아르기닌 메틸화와 유전자 발현 조절이 오토파지 활성화에 핵심적인 기능을 수행한다는 사실을 제시하였다. 이러한 구체적인 작동 기전 규명을 통해 오토파지 이상에 기인한 질환에 대한 신개념 치료법을 제시하는 데에 있어서 이론적인 기반 지식을 제공할 수 있었다. 또한 히스톤 H3 아르기닌 17번 메틸화를 선택적으로 저해하여 CARM1 단백질의 활성을 억제하는 기능을 가진 엘라그산의 경우 오토파지 활성을 능동적으로 제어하는 기술 개발에 대한 원천 기술을 구축하는데 기여하고 오토파지 이상에 기인한 질환의 새로운 치료제로 개발 될 가능성을 제시하고 있다.

IV. 세포 생존과 사멸 결정: hMOF-SIRT1에 의한 H4K16 아세틸화 상태

오토파지는 세포 스스로를 보호하기 위한 기전으로 알려져 있지만, 정상적으로 조절되지 않는 오토파지는 세포 사멸을 초래한다 [Green and Levine, 2014]. 오토파지가 어떻게 세포의 생존과 사멸을 조절하는지 밝히는 과정에서, H4K16의 아세틸화 상태를 조절하는 hMOF 아세틸화효소 - SIRT1 탈아세틸화효소가 그 과정의 중요한 결정 인자로 밝혀졌다 [Fullgrabe et al. 2014]. 다양한 자극에 의해 유도되는 오토파지는 H4K16의 아세틸화의 감소와 관련이 있다. 게놈 수준의 조사를 통해 라파마이신 (rapamycin) 처리에 의한 H4K16의 탈아세틸화는 오토파지 관련 유전자들의 전사 활성화와 관련되어 있음을 밝혔다. 라파마이신에 의해 유도된 오토파지 과정은 SIRT1 단백질의 양 또는 활성은 변화시키지 않고, hMOF와 H4K16의 탈아세틸화의 감소와 일치하여 일어난다. 가장 중요한 것은, 오토파지가 일어날 때 hMOF의 과발현 또는 SIRT1의 억제에 의해 H4K16ac의 감소가 저해되면 autophagic flux가 증가하고 세포 사멸이 초래된다는 것이다. H4K16 탈아세틸화와 무관하게 SIRT1은 영양분 결핍 동안 핵 내의 LC3를 탈아세틸화 시켜 세포질로 방출될 수 있도록 한다 [Huang et al. 2015]. VPA와 Ex527과 같은 SIRT1 억제제는 암이나 오토파지 관련 질환 치료의 유망한 후보물질이다.

V. 오토파지의 억제: G9a에 의한 H3K9 디메틸화와 EZH2에 의한 H3K27 트리메틸화

H3K9은 G9a와 같은 히스톤 메틸화효소에 의해 메틸화 될 수 있으며, H3K9 메틸화는 전사 억제와 관련되어 있다. 최근 연구에서는 영양분이 풍부한 상황에서 G9a에 의한 H3K9 메틸화가 오토파지의 억제자로 작용한다는 것을 보여주었다 [Artal-Martinez de Narvajias et al. 2013]. 영양분이 결핍된 조건에서는 G9a가 프로모터(promoter)로부터 분리되고 결과적으로 전사 활성화가 초래된다. 약물에 의한 G9a의 억제는 오토파지가 일어나게 한다. 게다가, 오토파지

관련 유전자의 발현이 수반되는 naive CD4+ T 세포의 활성화가 일어나면, 여러 오토파지 관련 유전자의 프로모터에서 G9a가 분리되고 전사인자 c-Jun이 모여들어 오토파지가 진행된다. 따라서 G9a는 오토파지의 후성유전적 조절자이며, G9a에 의한 유전자 억제의 저해는 오토파지 유도 과정에서 중요하다.

EZH2 (Enhancer of zeste homolog 2) 단백질은 영양이 풍부한 상황에서 주로 H3K27의 트리메틸화를 촉매하고, mTOR (mechanistic target of rapamycin) 경로에서 TSC2, DEPTOR, THOA 및 GPI를 포함한 몇몇 음성 조절자의 전사를 억제한다. EZH2는 TSC2와 같은 표적 유전자들을 억제 (silencing)시키기 위해 이러한 표적 프로모터에 MTA2 (metastasis-associated 1family member 2) 단백질을 통해 동원된다. EZH2에 의한 TSC2의 감소는 mTOR를 활성화시켜 오토파지를 억제한다. 또한, (knockdown을 통해) EZH2 유전자의 발현을 감소시키게 되면, 자가소화포(autophagosome)가 형성되고, EZH2 단백질의 활성을 억제하면 오토파지가 유도된다. 인간의 대장암 조직에서 EZH2와 MTA2의 발현이 TSC의 발현과 음의 상관관계를 갖는 점에서, 후성유전적 조절, 오토파지 유도, 그리고 종양 형성 간에 잠재적인 기능적 연결이 존재함을 시사한다. 추가적인 연구가 필요하지만, EZH2에 대한 선택적 억제제는 종양 억제 유전자의 억제(silencing)를 저해시킬 뿐만 아니라 암 치료에 관한 흥미로운 연구 분야인 오토파지를 활성화시킬 수 있다.

VI. 오토파지와 관련된 기타 히스톤 변형들

비록 해당 히스톤 변형에 관여하는 효소들은 아직 밝혀지지 않았지만, 일부 다른 히스톤 변형들도 잠재적으로 오토파지와 관련되어 있는 것으로 보고되어왔다. H3K56의 아세틸화, H4K20의 메틸화 및 H2BK120의 모노 유비퀴틴화는 오토파지의 억제에 관여한다 [Chen et al. 2016; Fullgrabe et al. 2014]. 히스톤 변형은 계놈 수준에서 전사를 조절하는 역할을 한다. H3K9Ac, H3K14Ac 및 H3K36me과 같이 전사 활성화에 관여하는 필수적인 히스톤 단백질의 PTM이 존재하므로, 오토파지 과정에 따라 변화하는 일부 히스톤 단백질의 PTM은 오토파지와 관련된 특이적 마커가 아닐 수 있다. 그러나, 오토파지 과정에 영향을 주는 오토파지 유전자에서 신호에 의해 유도된 특정 히스톤 단백

질의 PTM (즉, CARM1과 H3R17me)은 존재할 것으로 예측된다. 따라서, 오토파지 조절의 특이성을 부여하기 위해 상위 신호 전달 경로가 히스톤 변형과 후성유전적 조절 효소의 차별적인 조절 기전과 함께 하위의 표적 유전자 발현에 어떻게 영향을 미치는지 연구하는 일은 어려울 것이다. 추가 연구는 더 많은 오토파지 관련 히스톤 마커들과 히스톤 변형에 의한 오토파지 조절의 특이성을 밝혀낼 것이다.

VIII. 오토파지 프로그램의 조절을 위한 세포질과 핵 사이의 상호작용

세포질에서의 사건을 핵으로 전달하는 히스톤 변형과 후성유전적 조절 효소 이외에도, 여러 전사 인자가 신호 전달의 역할을 한다. 오토파지 과정에 관여하는 다양한 전사 인자는 (세포질과 핵) 양쪽 구획 모두에서 기능하거나 세포질에 존재하다가 핵에서의 오토파지 조절이라는 구별되는 기능을 수행하기 위해 핵으로 이동한다. 이제는 전사 조절이 세포질 내 물질을 보충하고 오토파지를 유지하기 위해 일어난다는 것이 널리 받아 들여지고 있다 [Fullgrabe et al. 2014; Shin et al. 2016]. 오토파지의 유도는 오토파지 과정의 중요한 조절자 역할을 하는 다양한 전사 인자들의 활성화 및 핵 내로의 이동을 일으킨다. 비록 당 결핍 상황의 sustained autophagy의 CARM1-TFEB의 작용에 관한 제한된 실험적 증거만 존재하지만, 이러한 전사 인자들은 히스톤 변형 효소들과 함께 기능할 것이다.

첫번째 예는 basic helix-loop-helix leucine zipper 단백질 군의 하나인 TFEB이다 [Settembre et al., 2011]. 영양분이 풍부한 상황에서, TFEB은 mTORC1 또는 ERK2에 의해 인산화 되고 14-3-3에 결합하여 세포질에 존재한다 [Raben and Puertollano, 2016]. 오토파지가 유도될 때, TFEB은 칼시뉴린(calcineurin)에 의해 탈인산화되고 오토파지 유전자와 라이소좀 유전자의 전사 활성화를 위해 핵으로 이동한다. TFEB의 세포질에서 핵으로의 이동은 소포체 스트레스 반응에서도 관찰되었다 [Martina et al. 2016].

두번째 예는 인산화에 의한 핵-세포질 이동에 의해 조절 받는 FOXO (forkhead box O) 단백질 군 전사 인자이다 [Van Der Heide et al. 2004]. 그 중, FOXO3가 여러 가지 방식으로 오토파지 유도에 관여한다. FOXO3는

영양분이 결핍된 상황에서 AMPK에 의해 인산화되고 전사를 활성화시킴으로써 오토파지를 유도한다 [Greer et al. 2007]. 다른 한편으로, FOXO3에 의한 전사 억제 또한 오토파지 유도에 기여한다. 당 결핍 상황에서, AMPK에 의한 FOXO3의 인산화는 SKP2의 전사를 감소시키고, 그 결과 CARM1 단백질이 안정화되고 오토파지가 유도된다 [Shin et al. 2016]. 영양분 결핍 상황에서는 AMPK에 의한 FOXO3의 인산화가 FOXO3의 세포 내 위치를 변화시키지 않지만 [Greer et al. 2007], 활성 산소 중에 의해 유도된 JNK에 의한 FOXO3의 인산화는 핵으로의 이동을 유발한다 [Gomez-Puerto et al. 2016]. 즉, 상위의 오토파지 자극이 무엇인지에 따라 구별되는 전사 인자의 조절 방식이 나타난다.

세번째 예는 GATA 전사인자인 Gln3로, 영양분이 풍부한 상황에서 mTOR에 의해 인산화되어 세포질 내에 머무른다 [Beck and Hall, 1999]. 반면에, 영양분이 결핍된 상황에서는 mTOR가 억제되면 Gln3의 탈인산화가 일어나 Gln3는 핵에 위치하게 되고 오토파지 유전자를 활성화시킨다 [Chen et al. 2001]. 종합하면, 이러한 결과들은 오토파지의 전사 조절이 인산화에 의한 핵-세포질 이동에 의해 일어날 수 있음을 보여준다. 또 다른 핵 내의 사건으로, 오토파지 표적 단백질인 LC3는 lamin B1 및 lamin-associated chromatin domain과 상호작용하며 핵 내에 존재하고, 세포 노화 과정에서 히스톤 양의 조절에 관여한다 [Dou et al. 2015].

VIII. 고찰: 오토파지에서 결정 마커로서의 히스톤 코드

본 고의 시작부분에서, 오토파지와 관련된 히스톤 변형에 관하여 두 가지 중요한 질문이 주어졌다. 첫째, 오토파지 동안 히스톤 변형의 역할은 무엇인가? 오토파지 과정에서 특정 히스톤 마커의 변화는 전사 조절과 후성유전적 조절 프로그램에 영향을 준다. 따라서, 오토파지 특이적으로 조절되는 히스톤 마커를 식별하는 것은 오토파지를 유도하는 상위 신호에 대한 전사 반응을 이해하고 오토파지의 장기적인 조절의 잠재적인 관점을 형성하는 개념적 진보를 제공한다. H4K16Ac과 H3R17me2와 같이 일부 히스톤 마커는 오토파지가 일어날 때 게놈 수준의 변화를 보인다 [Fullgrabe et al. 2013; Shin et al. 2016]. 오토

파지 자극에 의해 유도된 히스톤 변형을 이해하면 오토파지 과정에서 특정 표적 유전자와 그것들의 기능을 확인할 수 있다.

두번째, 오토파지 과정이 정상적으로 기능하지 않는다면, 그것은 변화된 히스톤 변형과 관련이 있는가? 변화된 히스톤 변형과 오토파지의 결함 사이에는 상관관계가 있을 가능성이 높다. 암이 진행됨에 따라, 히스톤 변형의 패턴은 정상 대조군에 비해 변화한다 [Sharma et al. 2010]. 히스톤 변형의 정상적인 패턴이 망가지는 것은 암과 관련 있음이 밝혀져 있고, 특정 히스톤 변형의 패턴은 일반적으로 질병과 관련되어 있다. 정상적으로 조절되지 않는 오토파지 과정과 변화된 히스톤 변형 사이의 기능적인 관계에 대한 연구는 아직 초기 단계에 있지만, 발견해야 할 흥미로운 측면들이 많이 있다. 앞으로의 연구는 우리에게 더 흥미로운 이야기를 들려줄 것이다.

X. 감사의 글

본 글은 숙명여대 김근일 교수와 공저로 2017년 *Molecular Cell* 지에 발표한 리뷰를 기반으로 해서 내용을 수정 보완되어 작성되었습니다 [Baek and Kim, *Molecular Cell*, 2017]. 논문 편집과 번역을 도와준 이도희 양에게 감사를 전합니다.

참 고 문 헌

- 백성희, 김현경, 남혜진, 부경진, 김윤호, 정진하 2016. 학문연구의 동향과 쟁점. 생물학 제 5집 287-321.
- Artal-Martinez de Narvajas, A., Gomez, T.S., Zhang, J.S., Mann, A.O., Taoda, Y., Gorman, J.A., Herreros Villanueva, M., Gress, T.M., Ellenrieder, V., Bujanda, L., et al. 2013). Epigenetic regulation of autophagy by the methyltransferases G9a. *Mol. Cell. Biol.* 33, 3983 - 3993.
- Baek, S.H. 2011). When signaling kinases meet histones and histone modifiers in the nucleus. *Mol. Cell* 42, 274 - 284.
- Beck, T., and Hall, M.N. 1999). The TOR signalling pathway controls nuclear localization of nutrient-regulated transcription factors. *Nature* 402, 689 - 692.
- Chan, T.F., Bertram, P.G., Ai, W., and Zheng, X.F. 2001). Regulation of APG14 expression by the GATA-type transcription factor Gln3p. *J. Biol. Chem.* 276, 6463 - 6467.
- Chen, S., Jing, Y., Kang, X., Yang, L., Wang, D.L., Zhang, W., Zhang, L., Chen, P., Chang, J.F., Yang, X.M., and Sun, F.L. 2016). Histone H2B monoubiquitination is a critical epigenetic switch for the regulation of autophagy. *Nucleic Acids Res.* <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gkw1025>.
- Dou, Z., Xu, C., Donahue, G., Shimi, T., Pan, J.-A., Zhu, J., Ivanov, A., Capell, B.C., Drake, A.M., Shah, P.P., et al. 2015). Autophagy mediates degradation of nuclear lamina. *Nature* 527, 105 - 109.
- Fullgrabe, J., Lynch-Day, M.A., Heldring, N., Li, W., Struijk, R.B., Ma, Q., Hermanson, O., Rosenfeld, M.G., Klionsky, D.J., and Joseph, B. 2013). The histone H4 lysine 16 acetyltransferase hMOF regulates the outcome of autophagy. *Nature* 500, 468 - 471.
- Fullgrabe, J., Klionsky, D.J., and Joseph, B. 2014). The return of the nucleus: transcriptional and epigenetic control of autophagy. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 15, 65 - 74.
- Gomez-Puerto, M.C., Verhagen, L.P., Braat, A.K., Lam, E.W., Coffey, P.J., and Lorenowicz, M.J. 2016). Activation of autophagy by FOXO3 regulates redox homeostasis during osteogenic differentiation. *Autophagy* 12, 1804 - 1816.

- Green, D.R., and Levine, B. 2014. To be or not to be? How selective autophagy and cell death govern cell fate. *Cell* 157, 65 - 75.
- Greer, E.L., Oskoui, P.R., Banko, M.R., Maniar, J.M., Gygi, M.P., Gygi, S.P., and Brunet, A. 2007. The energy sensor AMP-activated protein kinase directly regulates the mammalian FOXO3 transcription factor. *J. Biol. Chem.* 282, 30107 - 30119.
- Huang, R., Xu, Y., Wan, W., Shou, X., Qian, J., You, Z., Liu, B., Chang, C., Zhou, T., Lippincott-Schwartz, J., and Liu, W. 2015. Deacetylation of nuclear LC3 drives autophagy initiation under starvation. *Mol. Cell* 57, 456 - 466.
- Kim, K. I., and Baek, S. H. 2017. Epigenetic Control of Autophagy: Nuclear Events Gain More Attention. *Mol. Cell* 65, 781-785.
- Kouzarides, T. 2007. Chromatin modifications and their function. *Cell* 128, 693 - 705.
- Lawrence, M., Daujat, S., and Schneider, R. 2016. Lateral thinking: how histone modifications regulate gene expression. *Trends Genet.* 32, 42 - 56.
- Levine, B., and Kroemer, G. 2008. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell* 132, 27 - 42.
- Lum, J.J., DeBerardinis, R.J., and Thompson, C.B. 2005. Autophagy in metazoans: cell survival in the land of plenty. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 6, 439 - 448.
- Martina, J.A., Diab, H.I., Brady, O.A., and Puertollano, R. 2016. TFE3 and TFE3 are novel components of the integrated stress response. *EMBO J.* 35, 479 - 495.
- Mizushima, N., Levine, B., Cuervo, A.M., and Klionsky, D.J. 2008. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature* 451, 1069 - 1075.
- Raben, N., and Puertollano, R. 2016. TFE3 and TFE3: linking lysosomes to cellular adaptation to stress. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 32, 255 - 278.
- Salt, I., Celler, J.W., Hawley, S.A., Prescott, A., Woods, A., Carling, D., and Hardie, D.G. 1998. AMP activated protein kinase: greater AMP dependence, and preferential nuclear localization, of complexes containing the alpha2 isoform. *Biochem. J.* 334, 177 - 187.
- Selvi, B.R., Batta, K., Kishore, A.H., Mantelingu, K., Varier, R.A.,

- Balasubramanyam, K., Pradhan, S.K., Dasgupta, D., Sriram, S., Agrawal, S., and Kundu, T.K. 2010. Identification of a novel inhibitor of coactivator-associated arginine methyltransferase 1 (CARM1)-mediated methylation of histone H3 Arg-17. *J. Biol. Chem.* 285, 7143 - 7152.
- Settembre, C., Di Malta, C., Polito, V.A., Garcia Arencibia, M., Vetrini, F., Erdin, S., Erdin, S.U., Huynh, T., Medina, D., Colella, P., et al. 2011. TFEB links autophagy to lysosomal biogenesis. *Science* 332, 1429 - 1433.
- Sharma, S., Kelly, T.K., and Jones, P.A. 2010. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis* 31, 27 - 36.
- Shin, H.J., Kim, H., Oh, S., Lee, J.-G., Kee, M., Ko, H.-J., Kweon, M.-N., Won, K.J., and Baek, S.H. 2016. AMPK-SKP2-CARM1 signalling cascade in transcriptional regulation of autophagy. *Nature* 534, 553 - 557.
- Van Der Heide, L.P., Hoekman, M.F.M., and Smidt, M.P. 2004. The ins and outs of FoxO shuttling: mechanisms of FoxO translocation and transcriptional regulation. *Biochem. J.* 380, 297 - 309.
- Wei, F.-Z., Cao, Z., Wang, X., Wang, H., Cai, M.-Y., Li, T., Hattori, N., Wang, D., Du, Y., Song, B., et al. 2015. Epigenetic regulation of autophagy by the methyltransferases EZH2 through an MTOR-dependent pathway. *Autophagy* 11, 2309 - 2322.
- Yang, Y., and Bedford, M.T. 2013. Protein arginine methyltransferases and cancer. *Nat. Rev. Cancer* 13, 37 - 50.