

보도자료



서울대학교
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY

보도일시	즉시 보도
	2024. 9. 25.(수)
문의	연구단장/연구책임자 생명과학부 정용근 교수(02-880-4401) / 교신저자
	연구단/연구진:이주은 박사(02-880-4402)/제1저자, 강재민(02-880-4402)/제1저자

■ 제목/부제

제목	스트레스에 반응하여 세포 소기관들을 보호하는 새로운 기전들 발견 Novel protective mechanisms in the organelle stress responses
부제	자가포식 또는 비자가포식 반응으로 소포체/골지체 스트레스 회복 Autophagic or non-autophagic process for the recovery of ER/Golgi function under stress

■ 요약

연구 필요성	세포 소기관의 품질 관리는 세포의 항상성 유지에 중요하다. 세포 소기관 소포체(ER)는 세포 내에서 단백질과 지질 생산 등 다양한 기능을 수행하며, 골지체(GA)는 단백질과 지질의 변형 및 세포 내 운반을 조절한다. 소포체와 골지체도 세포 외부와 내부의 다양한 문제 등으로 인해 유발되는 다양한 스트레스에 직면하게 된다. 이때 스트레스에 대응하는 반응을 해야 하는데, 만약 이러한 반응이 작동되지 않으면 세포 사멸로 이어질 수 있다. 따라서, 세포 소기관이 스트레스에 대응하는 유전자와 그 기전을 밝히는 것이 중요하다.
연구성과/기대효과	서울대학교 정용근 교수 연구실에서 세포 내 소기관 스트레스에 반응하는 두 경로를 동시에 발견하여, 비슷한 시기(2024년 9월) 두 개의 저명 저널에 각각 발표하였다. 본 연구를 통해 소포체가 스트레스에 대응하여 FKBPL과 CKAP4 단백질이 협력하여, 손상된 소포체를 자가포식 방법으로 제거하는 새로운 경로를 규명하였고(Nature Communications), 더불어 골지체가 스트레스 상황에서 골지체에 LC3 지질화를 유도하여 TFE3를 매개하는, 골지체 스트레스 반응의 새로운 조절 기전을 규명하였다(EMBO J). 이번 연구가 세포 소기관도 스트레스에 반응하여, 소기관 품질 관리를 하는 것에 대한 이해를 넓히고, 나아가 세포 소기관 기능 장애와 연관된 질병 연구에 새로운 방향을 제시할 것으로 기대한다.
Abstract	Professor Jung's research team from the Department of Biological Sciences at Seoul National University has demonstrated novel quality control mechanisms of endoplasmic reticulum and Golgi apparatus under stress.

-FKBPL_CKAP3 in ER-phagy under ER stress (Li et al., *Nature Communication*, 2024.09)

Endoplasmic reticulum quality control is crucial for maintaining cellular homeostasis and adapting to stress conditions. Although several ER-phagy receptors have been identified, the collaboration between cytosolic and ER-resident factors in ER fragmentation and ER-phagy regulation remains unclear. Here, we perform a phenotype-based gain-of-function screen and identify a cytosolic protein, FKBPL, functioning as an ER-phagy regulator. Overexpression of FKBPL triggers ER fragmentation and ER-phagy. FKBPL has multiple protein binding domains, can self-associate and might act as a scaffold connecting CKAP4 and LC3/GABARAPs. CKAP4 serves as a bridge between FKBPL and ER-phagy cargo. ER-phagy-inducing conditions increase FKBPLCKAP4 interaction followed by FKBPL oligomerization at the ER, leading to ER-phagy. In addition, FKBPL-CKAP4 deficiency leads to Golgi disassembly and lysosome impairment, and an increase in ER-derived secretory vesicles and enhances cytosolic protein secretion via microvesicle shedding. Taken together, FKBPL with the aid of CKAP4 induces ER fragmentation and ER-phagy, and FKBPL-CKAP4 deficiency facilitates protein secretion.

-LC3-TFE3 pathway in Golgi apparatus stress response (Kang et al *EMBO J* 2024.09)

Lipidated ATG8/LC3 proteins are recruited to single membrane compartments as well as autophagosomes, supporting their functions. Although recent studies have shown that Golgi-LC3 lipidation follows Golgi damage, its molecular mechanism and function under Golgi stress remain unknown. Here, by combining DLK1 overexpression as a new strategy for induction of Golgi-specific LC3 lipidation, and the application of Golgi-damaging reagents, we unravel the mechanism and role of Golgi-LC3 lipidation. Upon DLK1 overexpression, LC3 is lipidated on the Golgi apparatus in an ATG12-ATG5-ATG16L1 complex-dependent manner; a post-Golgi trafficking blockade is the primary cause of this lipidation. During Golgi stress, ATG16L1 is recruited through its interaction with V-ATPase for Golgi-LC3 lipidation. After post-Golgi trafficking inhibition, TFE3, a key regulator of the Golgi stress response, is translocated to the nucleus. Defects in LC3 lipidation disrupt this translocation, leading to an attenuation of the Golgi stress response. Together, our results reveal the mechanism and unexplored function of Golgi-LC3 lipidation in the Golgi stress response.

Journal Link

<https://www.nature.com/articles/s41467-024-52188-7>

<https://www.embopress.org/doi/full/10.1038/s44318-024-00233-y>

■ 본문

서울대학교 생명과학부 정용근 교수 연구실은 세포내 소기관 스트레스에 반응하는 두 경로를 발견, 비슷한 시기(2024년 9월)에 두 개의 저명 저널에 발표하였다.

□ 손상된 소포체를 제거하는 자가포식 조절 인자로 FKBPL과 CKAP4를 발굴하고 그 기전을 규명하였다.

- 소포체 스트레스 상황에서 세포질 단백질인 FKBPL과 소포체 막단백질인 CKAP4가 결합하여, 손상된 소포체를 절단하고 자가포식소체로 운반하고 분해하여 제거하게 된다.
- FKBPL/CKAP4를 통한 소포체 자가포식 경로가 무너지면, 골지체와 리소좀 기능에 문제가 생기고 세포는 이에 대응하여 단백질의 세포 외 배출을 촉진한다.

□ 또한 같은 연구실에서 골지체 스트레스 상황에서 골지체에서 LC3 지질화가 이루어지며, 골지체 기능 장애를 극복하게 되는 새로운 경로를 규명하였다.

- 여러 골지체 스트레스 조건 중, 골지체 이후로 단백질 운반이 억제되면 골지체-LC3 지질화가 유도되는 것을 발견하였다.
- 골지체에서 지질화된 LC3는 그 다음에 TFE3를 통한 골지체 스트레스 반응을 촉진시켜 세포 항상성 유지에 기여함을 확인하였다.

□ 연구결과

Cytosolic FKBPL and ER-resident CKAP4 co-regulates ER-phagy and protein secretion

Cathena Meiling Li*, Jaemin Kang, Jongyeon Baek, Youbin Kim, Heemin Park, and Yong-Keun Jung

(*Nature Communications*, 2024, 15.1: 7886) (September 9, 2024)

세포 항상성 유지에 소포체의 역할이 중요하다. 소포체의 스트레스 상황에서 세포질 단백질인 FKBPL과 소포체 막단백질인 CKAP4가 협력하여 손상된 소포체의 제거를 통해 소포체 항상성을 조절한다. 이런 조절에 문제가 생기면, 세포는 더 많은 단백질을 세포 외부로 분비하여 스트레스에 대응한다.

Non-autophagic Golgi-LC3 lipidation facilitates TFE3 stress response against Golgi dysfunction

*Jaemin Kang, Cathena Meiling Li, Namhoon Kim, Jongyeon Baek, and Yong-Keun Jung

(*The EMBO Journal*, 2024, on line) (September 16, 2024)

골지체 구조 및 기능 장애는 골지체 스트레스 반응을 유발한다. 이때 세포질 단백질인 LC3가 지질화되어 골지체로 이동하고, 골지에서 LC3는 TFE3 경로를 활성화시켜 골지체 스트레스 반응을 유도하여 골지체 기능 회복에 기여한다.

□ 용어설명

1. 소포체 스트레스 (ER stress)

○ 소포체(endoplasmic reticulum)는 단백질과 지질 합성, 칼슘 이온 저장, 해독작용 등 다양한 역할을 하는 세포 소기관이다. 소포체에 스트레스가 가해지면 미접힘 단백질(unfolded protein)이 축적되는데 이는 세포의 항상성 유지(cellular homeostasis)에 해를 입힌다. 소포체 스트레스가 축적되면 세포는 미접힘 단백질 반응(unfolded protein response), 소포체 자가포식(ER-phagy), 세포 외부 단백질

분비 등 과정을 통해 스트레스에 대응한다.

2. 소포체 자가포식 (ER-phagy)

○ 자가포식작용 (autophagy)은 세포 내 거대분자(macromolecule)나 손상된 세포 소기관 등을 분해함으로써 세포 내 항상성을 유지한다. 그 중, 소포체를 선택적으로 분해하는 과정을 소포체 자가포식이라고 한다. 소포체 스트레스 상황에서 세포는 소포체의 일부분을 자가포식소체(autophagosome)에 운반하여 제거한다.

3. LC3 지질화

○ LC3 단백질은 자가포식 작용의 주요 조절 인자로 인지질과 결합되는 지질화 과정을 통해 이중막 구조의 자가포식소체에 위치한다. 최근 여러 연구 결과들을 통해 LC3가 포식소체(phagosome), 엔도솜(endosome), 리소솜(lysosome) 등의 단일막 소기관에서도 지질화되어 각 소기관의 기능을 용이하게 함이 밝혀졌다.

4. 골지체 스트레스 반응 (Golgi stress response)

○ 골지체 기능 이상에 대응하기 위한 세포 내 반응으로 센서에 의해 골지 스트레스가 인지되면 전사 인자가 핵으로 이동하여 표적 유전자들의 발현을 통해 골지체 기능 회복 또는 세포 사멸을 유도한다. 전사 인자에 따라 여러 종류의 골지체 스트레스 반응 경로들이 알려졌고 TFE3 경로가 대표적이다.