

Pathophysiological Functions of Deubiquitinating Enzymes in Obesity and Related Metabolic Diseases

Seul Gi Lee¹ and Taeg Kyu Kwon^{1,2*}

¹Department of Immunology, School of Medicine, Keimyung University, Daegu 42601, Korea

²Center for Forensic Pharmaceutical Science, Keimyung University, Daegu 42601, Korea

Received March 15, 2022 /Revised April 19, 2022 /Accepted April 19, 2022

Ubiquitin signaling regulates virtually all aspects of eukaryotic biology and dynamic processes in which protein substrates are modified by ubiquitin. To regulate these processes, deubiquitinating enzymes (DUBs) cleave ubiquitin or ubiquitin-like proteins from these substrates. DUBs have been implicated in the pathogenesis of cancer, leading to the development of increasing numbers of small-molecule DUB inhibitors. On the other hand, recent studies have focused on the function of DUBs in metabolic diseases such as obesity, diabetes, and fatty liver diseases. DUBs play a positive or negative role in the progression and development of metabolic diseases. Their involvement in cell pathology and regulation of major transcription factors in metabolic syndrome has been examined in vitro and in animal and human biopsies. UCH, USP7, and USP19 were linked to adipocyte differentiation, body weight gain, and insulin resistance in genetic or diet-induced obesity. CYLD, USP4, and USP18 were found to be closely associated with fatty liver diseases. In addition, these liver diseases were accompanied by body weight change in certain cases. Collectively, in this review, we discuss the current understanding of DUBs in metabolic diseases with a particular focus on obesity. We also provide basic knowledge and regulatory mechanisms of DUBs and suggest these enzymes as therapeutic targets for metabolic diseases.

Key words : Adipocytes, deubiquitinating enzymes, metabolic diseases, obesity, ubiquitin

서 론

고도화된 사회발달로 인한 활동량 감소, 음주, 고지방 음식 과다섭취 등으로 인해 대다수의 현대인의 비만 및 이와 관련되는 다양한 대사질환에 노출되어 있다. WHO의 통계에 따르면, 전세계 비만환자의 비율은 1975년도에 비해 2016년도에 약 3배가 증가하였으며 심각한 경우 사망에도 이르는 등의 문제로 전세계적인 공중 보건 문제로 부상되고 있다. 특히 이러한 비만으로 인한 당뇨, 심혈관 질환과 같은 대사증후군은 전 세계 인구의 건강 수명(disability-adjusted life years)을 위협하는 주요위험인자로 취급되고 있다. 이러한 대사증후군은 세포 내 산화적 스트레스, 저산소증, 미토콘드리아 기능 이상, 단백질 미접힘 등 다양한 스트레스 축적으로 인해 발생하며 궁극적으로는 각 대사 장기의 기능 이상 및 항상성 붕괴를 초래하

게 된다[6, 18]. 이러한 비만 및 대사질환 표적을 위해 세포 및 유전자를 및 유전자 치료 등 생명공학 기술을 기반으로 한 다양한 신규 전략 및 유전자 타겟 등이 지속적으로 활발히 연구개발되고 있는 상황이다.

체내 대다수의 단백질은 유비퀴틴-프로테오솜 시스템(Ubiquitin-Proteasome System)을 통해 분해되며 이를 통해 단백질의 합량, 위치, 활성 등을 조절함으로써 체내 항상성유지에 기여한다. 이와 반대로, 유비퀴틴과정은 deubiquitinating enzymes (DUBs)에 의해 억제될 수 있는데 이들은 ubiquitin에 직접 결합하거나 혹은 small ubiquitin-like modifier (SUMO)와 neural precursor cell expressed developmentally downregulated protein 8 (NEDD8)과 같은 ubiquitin-like proteins (UBLs)의 분해를 통해 단백질 안정성을 조절한다[17]. 이전의 수 많은 연구들은 DUBs의 발현과 유방, 골수, 자궁암 등 다양한 종양 및 암세포 간의 상관관계에 대해 보고해왔으며 이들의 활성 조절을 기반으로 한 신약개발 가능성 등을 제시해왔다[11, 16]. 한편, 최근의 연구들은 이러한 DUBs가 암뿐만 아닌 또 비만, 당뇨, 및 관련 대사성 질환에서도 주요한 역할을 할 수 있다고 보고하고 있다[7, 27]. 대사질환의 발병은 세포 내 endoplasmic reticulum (ER) stress 축적과 밀접한 관련이 있으며, 이로 인해 단백질 합성, 접힘, 성숙까지 일련의 과정에

*Corresponding author

Tel : +82-53-258-7358, Fax : +82-53-258-7355

E-mail : kwontk@dsmc.or.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.

문제가 발생하게 되면 이를 처리과정에 있어 DUB의 발현 및 활성 변화가 필수적으로 주요하게 작용하기 때문이다 [14]. 본 총설에서는 현재까지 보고된 비만 및 관련 대사질환에서의 DUBs의 역할 및 이의 작용 기전에 대한 연구내용들을 정리하여 향후 DUB를 표적으로 한 대사질환 신규 치료 전략 수립 등을 위한 기초자료를 제공하고자 한다.

본 론

DUBs의 종류 및 발현

인간은 약 100여개 이상의 DUBs를 발현하고 이는 cysteine proteases 와 metalloproteases로 분류할 수 있으며 그들의 서열 및 촉매 domain에 따라 USPs, UCHs, MJDs, OTUs, MCPIPs, ZUFSP 및 JAMMs 총 7개로 소분류 할 수 있다[8](Table 1). 이 중 ZUFSP는 2018년 처음 규명되었으며 DNA 손상 및 cellular survival에 관여한다고 보고되었다[10]. DUBs는 각기 세포막, endosome, ER, 미토콘드리아, 핵 등 다양한 세포 내 소기관에 위치한다고 보고되어 있다[25]. 이들은 유비퀴틴 전구체로부터 단위체를 형성하거나, 유비퀴틴 사슬을 분해 혹은 기질로부터 유비퀴틴을 결합을 직접적으로 방해하는 등의 작용 방식을 통해 체내 유비퀴틴 시스템의 항상성을 유지한다[19]. 이러한 작용은 궁극적으로 다양한 세포의 기능을 조절할 수 있는데 세포 성장과 사멸, chromosome 분리, 효소활성, DNA 수선 등과 같은 세포 생에 전반적인 과정을 포함한다[4, 8, 22].

지방세포의 분화 및 비만에서 DUBs의 기능

비만은 지방세포의 과도한 증식(hyperplasia) 및 비대(hypertrophy)에 의해 발생되며 이는 에너지 섭취, 소비, 저장 시스템 의 불균형을 유발함으로써 궁극적으로 지질 대사이상, 전신 항상성 붕괴 및 관련 대사질환 발병을 초래할 수 있다[15]. 이전의 연구들은 이러한 지방세포의 분화 및 특성 등에 있어 DUBs가 직접적으로 작용할 수 있다고 보고한 바 있다(Table 1). UCH는 지방세포 분화에 가장 핵심적인 신호전달 과정인 PPAR γ signaling 및 insulin receptor (IR)의 활성 조절을 통해 지방세포의 분화 및 비만을 조절할 수 있다[24]. 상기 연구에서 UCH의 결손은 IR/IGFIR 의 활성화 억제를 통해 지방세포의 분화를 억제함으로써 지방조직의 발생 및 유지에 관련할 수 있음을 입증하였다. 이와 유사하게 USP19 또한 PPAR γ signaling 의 억제를 통해 지방세포의 분화 및 비만을 조절함이 보고되었다[3, 12]. USP19의 결손은 마우스 유래 지방세포 분화 및 마우스의 비만을 억제할 뿐만 아니라, 이의 발현은 인간 지방조직 내 지방세포 분화 관련 바이오마커와의 발현과 양적 상관관계를 갖는다는 것을 제시하였다[3], 이러한 결과는 DUBs의 발현억제가 지방세포 분화에 있어 가장 핵심적인 PPAR γ 신호전달 경로 억제를 통해 체내 지질 축적 및 나아가 비만의 발병을 억제할 수 있음을 다양한 세포, 동물모델에서 제시하고 있다.

USP7은 histone acetyltransferase의 한 종류인 Tip60의 protein stability 조절을 통해 지방세포의 초기단계를 조절

Table 1. Classification Human of DUBs

Deubiquitinating enzymes											
Cysteine proteases						Metalloproteases					
USPs (n=58)				OTUs (n=18)		UCHs (n=4)		JAMMs (n=12)			
USP1	USP24	USP37	USP50	OTUB1	VCPIP	UCHL1	CSN5				
USP10	USP25	USP38	USP51	OTUB2	OTULIN	UCHL3	POH1				
USP11	USP26	USP39	USP52	OTUD1	FAM105A	UCHL5	BRCC3				
USP12	USP27X	USP4	USP53	OTUD2	MCPIPs (n=7)	BAP1	MPND				
USP13	USP28	USP40	USP54	OTUD3		MJDs (n=4)	MYSM1				
USP14	USP29	USP41	USP6	OTUD4	MCPIP1	ATXN3	EIE3H				
USP15	USP3	USP42	USP6NL	OTUD5	MCPIP2	ATXN3L	CSN6				
USP16	USP30	USP43	USP7	OTUD6A	MCPIP3	JOSD1	PSMD7				
USP17	USP31	USP44	USP8	OTUD6B	MCPIP4	JOSD2	EIE3F				
USP18	USP32	USP45	USP9X	ALG13	MCPIP5	ZUFSP (n=1)	AMSH				
USP19	USP32P2	USP46	USP9Y	HIN1L	MCPIP6		AMSH-LP	PRPF8			
USP2	USP33	USP47	CYLD	A20	MCPIP7	ZUP1					
USP20	USP34	USP48	USPL1	Cezanne							
USP21	USP35	USP49		Cezanne2							
USP22	USP36	USP5		TRABID							

할 수 있음을 보고한 바 있다[5]. USP7 억제제의 처리는 지방세포 분화 전반적 과정을 억제하며 이 때 억제제를 지방세포 분화 초기에 처리할 시 그 효과가 가장 우수하다는 것을 확인하였다. 또 다른 연구에 따르면, USP7은 인간 지방조직으로부터 유래한 줄기세포가 지방세포 및 골세포로 분화하는 것에 관여할 수 있다고 보고했다[24]. 이러한 결과는 USP7 이 줄기세포와 같은 지방전구체의 특성 조절을 통해 궁극적으로 비만을 조절할 수 있다는 것을 제시한다. 이러한 이전의 보고들은 DUBs가 지방세포 분화 조절에 가장 주요한 인자인 PPAR γ 및 인슐린 수용체 활성 조절 등의 다양한 경로를 통해 직접적으로 지방세포의 분화를 조절할 수 있음을 시사한다(Table 2). 즉, 이러한 DUBs의 억제는 지방세포 분화의 초기 혹은 후기단계 관여하여 지질 축적 억제 및 인슐린 저항성 개선 등을 통해 궁극적으로 비만 억제효과를 가질 수 있다(Fig. 1).

비만으로 인한 지방간 및 DUBs의 기능

DUBs는 단순히 식이로 인한 과체중, 인슐린 저항성 뿐만 아닌 이로 인한 지방간 발병에도 주요한 역할을 할 수 있다고 제안되어왔다(Table 3). 이전의 연구들은 식이 및 유전자 결손으로 인한 다양한 비만유도모델에서 DUBs가 비만으로 인한 지방간 발병 및 간염증으로의 진행 등을 조절할 수 있다고 보고했다. USP14는 식이 유도 혹은 유전적 결핍 유도 비만마우스의 체중을 조절할 뿐만 아니라 비만으로 인한 지방간 발생 및 진행에 주요한 역할을 한다고 제시한 바 있다[14]. USP14의 과발현은 지질 합성 및 축적에 주요한 인자인 fatty acid synthase (FASN)의 stability를 조절하여 지방간 형성을 촉진하며 이와 반대로 USP14의 결손은 이러한 효과를 역전시킴을 증명하였다. 다른 연구에서는 저농도의 tunicamycin 투여로 유도된 ER stress로 인한 당 내성 및 인슐린 장애에 USP14가 주요한

Table 2. DUBs connected with adipocytes and obesity

DUB	Target	Observed effect/ Pathophysiological phenotype	Subject/Model	References
UCH	PPAR γ IR/IGFIR	Adipocyte differentiation Adipose tissues expansion, weight gain Insulin-responsiveness	Mouse embryonic fibroblasts Chow-fed adult mice	[23]
USP19	PPAR γ Akt	Adipocyte differentiation Adipose tissues expansion, weight gain Glucose homeostasis	3T3-L1 adipocytes Diet-induced obese mice Human adipose tissues	[3]
	RAR CORO2A	Adipocyte differentiation	3T3-L1 adipocytes Mouse embryo fibroblasts	[12]
USP7	Tip60 Cdc20	Mitotic clonal expansion Early adipocyte differentiation	3T-3-L1 adipocytes	[5]
	PPAR γ C/EBP α	Adipocyte differentiation	Adipose-derived stem cells	[24]

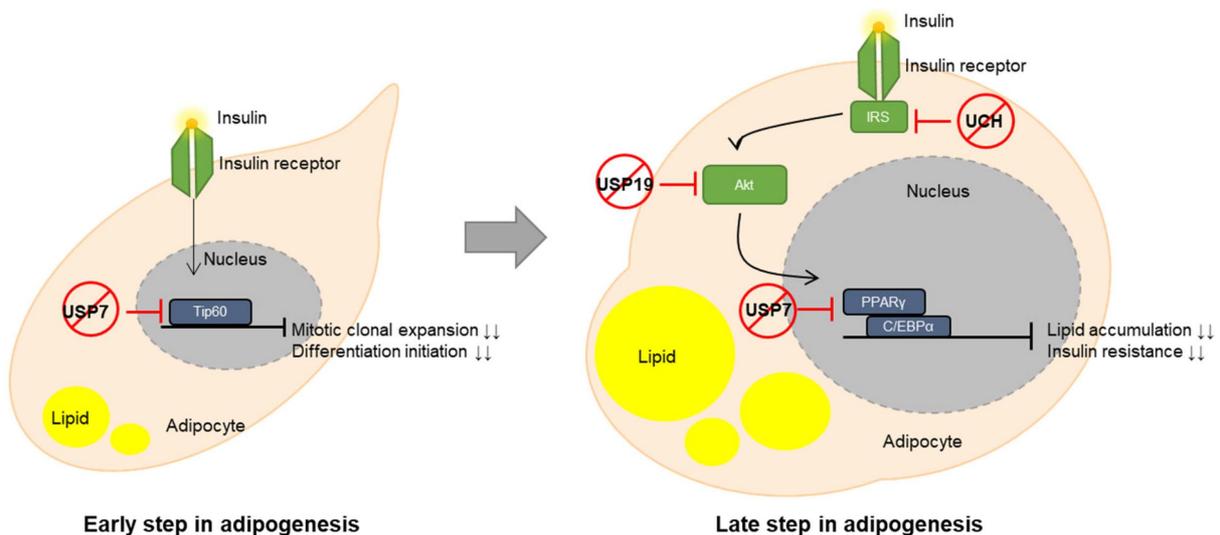


Fig. 1. General mechanisms of DUBs in adipogenesis.

Table 3. Reported studies for DUBs in obesity-induced fatty liver diseases

DUB	Target	Diseases association/ Pathophysiological phenotype	Subject/Model	References
USP14	Akt FASN	Hepatosteatosis Adipose tissues expansion, weight gain	db/db obese mice Diet-induced obese mice	[13]
	CBP	Glucose homeostasis without bodyweight change	Mouse primary hepatocytes ER stress-induced mice Diet-induced obese mice (diabetes)	[14]
USP18	TAK1 NF-kappaB	Hepatosteatosis Glucose homeostasis	Hepatocyte ob/ob obese mice Diet-induced obese mice	[2]
CYLD	TRIM47 TAK1	Hepatosteatosis Glucose homeostasis	Diet-induced obese mice Gene-engineered obese mice	[9]

역할을 할 수 있다고 제시하였다[15]. 상기 연구에서 USP14의 일시적 결손은 tunicamycin에 의한 혈당 상승을 억제하여 항상성 유지에 기여할 수 있음을 보여준다.

또 다른 DUBs인 CYLD 또한 지방간 형성에 주요한 역할을 할 수 있음을 마우스, 원숭이, 인간을 대상으로 한 실험을 통해 입증된 바 있다. CYLD의 발현은 지방간의 진행(단순 지방간에서 간세포 괴사 및 염증 반응이 동반된 상태로 진행)에 따라 발현수준이 증가하며 간세포에 특이적으로 CYLD 결손을 유도할 경우 지방간의 발병 및 진행이 억제됨을 확인하였다[10]. 또한 CYLD는 간세포 지질 축적을 유도 인자로 알려진 TAK-1의 단백질 항상성 유지를 조절함으로써 이러한 지방간을 초래한다고 제시하였다[21, 26]. 이러한 연구들은 DUBs의 한 종류인 CYLD 및 USP14가 식이로 인한 지방간 발병 및 관련된 대사 붕괴에 상당히 주요한 조절인자로서 작용할 수 있다는 직접적인 증거를 제시한다. 또한 이들은 지질 합성 및 축적에 주요한 하위 타겟 유전자의 단백질 항상성 조절 등을 통해 지방간을 유도할 수 있음을 보여주고 있다.

한편, USP18의 발현은 식이나 유전적 결함으로 인해 야기된 지방간에서 감소하는 경향을 나타냈으며, 이의 간세포 특이적 결손은 지방간으로 인한 염증, 인슐린 저항성 등을 상쇄시킨다고 보고했다[2]. 이러한 결과는 앞서 비만을 포함한 지방간과 같은 대사질환에서 대부분의

DUBs의 역할과 반대되는 역할을 제시함으로써 DUBs의 종류에 따라 그 역할이 상이할 수 있다는 것을 보여준다.

기타 만성대사질환에서 DUB의 기능

이외 USP17은 비만으로 인한 혈관질환에서[1], USP36은 당뇨병성 신장질환에서[27]의 역할 가능성이 제시된 바 있다(Table 4). USP25은 GLUT4 stability조절을 통해 glucose homeostasis에 주요한 역할을 할 것으로 보고된 바 있으나[21], 지방세포를 이용한 실험에서의 연구 결과를 한정적으로 제시하고 있으며 관련 후속 연구는 보고된 바 없다. 이러한 몇 가지의 연구보고는 현재 활발히 보고되고 있는 몇 종의 DUBs를 제외한 기타 다른 종류의 DUBs들 또한 비만 및 관련 대사질환에서 역할을 할 수 있다는 가능성을 제기하고 있다. 이러한 연구 보고를 바탕으로, 아직까지 대사질환에서 기능이 보고되지 않은 혹은 제시된 결과가 한정적인 DUBs의 관한 확장된 개념의 후속 연구 등은 새로운 유전자 치료 타겟을 제공할 수 있는 유망한 연구분야로 부상할 수 있을 것으로 예상된다.

DUB억제제의 대사질환 치료제 개발 가능성

현재까지 개발되고 있는 약 16종의 DUBs 억제제는 대부분 암, 염증 혹은 신경변성(neurodegeneration) 질환 치료를 목적으로 하고 있어 대사질환 용 DUBs 억제제는 아직

Table 4. Reported studies for DUBs in obesity-related metabolic diseases

DUB	Target	Diseases association/ Pathophysiological phenotype	Subject/Model	References
USP17	RAC1 NADPH oxidase	Cellular redox state Vascular complications	Vascular smooth muscle cells	[1]
USP36	Dock4 Wnt/B-catenin	Diabetic pathology	Renal epithelial cells Diabetic kidney disease-induced mice	[27]
USP25	Glut4	GLUT4 stability Insulin-responsiveness (Disease no mentioned)	3T-3-L1 adipocytes	[20]

까지 개발되지 못한 상황이다[8, 20]. 그러나 지난 세기 동안 개발되어 온 다양한 치료제들은 기존 사용 중이던 치료제의 화학적 구조 및 성질을 기반으로 약간의 변형 혹은 적용이 이루어진 점에 미루어 본다면, 비록 다른 질병 치료를 목적으로 개발된 DUBs 억제제라고 할 지라도 향후 대사질환 관련 질병에도 적용될 가능성이 있을 것으로 전망된다. 또한 이를 위해서는 대사질환에서 각 DUBs의 역할에 대한 구조학적, 분자적 기능에 대한 기초 연구 및 임상연구가 필수적으로 수반되어야 할 것으로 사료된다.

결론

최근의 많은 연구들은 DUBs가 비만을 포함한 지방간, 당뇨병 합병증 등 대사질환에 관여할 수 있다고 보고하였으며, USP18을 제외한 보고된 대다수의 DUBs의 발현은 이러한 질병의 부정적 예후와 관련이 있다고 제시하였다. 그러나, 연구들은 주로 보고된 몇 가지의 DUBs에만 집중된 경향이 있어 아직까지 대사질환에서 역할 보고되지 않은 DUBs의 잠재적 기능 또한 주목할 필요가 있다고 사료된다. 또한 이러한 기초연구를 기반으로 한 대사질환용 DUBs억제제 등의 연구개발 또한 동시에 진행된다면 이는 아직까지도 난제로 남아있는 비만을 포함한 다양한 대사질환의 예방 및 치료에 있어 혁신적인 신규 치료제를 개발하는 것에 기여할 수 있을 것으로 전망된다.

감사의 글

본 연구는 미래창조과학부의 재원으로 한국연구재단(NRF-2019R1A2C2005921)의 지원을 받아 수행되었으며 이에 감사드립니다.

The Conflict of Interest Statement

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

References

1. Akoumianakis, I. and Sanna, F. 2019. Adipose tissue-derived WNT5A regulates vascular redox signaling in obesity via USP17/RAC1-mediated activation of nadph oxidases. *Sci. Transl. Med.* **11**, 510.
2. An, S., Zhao L. P., Shen, L. J., Wang, S., Zhang, K., Qi Y., Zheng, J., Zhang, X. J., Zhu, X. Y., Bao, R., Yang, L., Lu, Y. X., She, Z. G. and Tang, Y. D. 2017. USP18 protects against hepatic steatosis and insulin resistance through its deubiquitinating activity. *Hepatology* **66**, 1866-1884.
3. Coyne, E. S., Bédard, N., Gong, Y. J., Faraj, M., Tchernof, A. and Wing, S. S. 2019. The deubiquitinating enzyme USP19 modulates adipogenesis and potentiates high-fat-diet-induced obesity and glucose intolerance in mice. *Diabetologia* **62**, 136-146.
4. Darling, S., Fielding, A. B., Sabat-Pośpiech, D., Prior, I. A. and Coulson, J. M. 2017. Regulation of the cell cycle and centrosome biology by deubiquitylases. *Biochem. Soc. Trans.* **45**, 1125-1136.
5. Gao, Y., Koppen, A., Rakhshandehroo, M., Tasdelen, I., van de Graaf, S. F., van Loosdregt, J., van Beekum, O., Hamers, N., van Leenen, D., Berkers, C. R., Berger, R., Holstege, F. C., Coffey, P. J., Brenkman, A. B., Ovaas, H. and Kalkhoven, E. 2013. Early adipogenesis is regulated through USP7-mediated deubiquitination of the histone acetyltransferase TIP60. *Nat. Commun.* **4**, 2656.
6. Ghemrawi, R., Battaglia-Hsu, S. F. and Arnold, C. 2018. Endoplasmic reticulum stress in metabolic disorders. *Cells* **7**, 63.
7. Gonidas, C., Hadweh, P. and Mosialos, G. 2022. Deubiquitinating enzymes at the crossroads of lipid metabolism and cancer. *J. Biol. Res.-Thessalon.* **29**, 1.
8. Jacq, X., Kemp, M., Martin, N. M. and Jackson, S. P. 2013. Deubiquitylating enzymes and DNA damage response pathways. *Cell Biochem. Biophys.* **67**, 25-43.
9. Ji, Y. X. and Huang, Z. 2018. The deubiquitinating enzyme cylindromatosis mitigates nonalcoholic steatohepatitis. *Nat. Med.* **24**, 213-223.
10. Kwasna, D., Abdul Rehman, S. A., Natarajan, J., Matthews, S., Madden, R., De Cesare, V., Weidlich, S., Virdee, S., Ahel, I., Gibbs-Seymour, I. and Kulathu, Y. 2018. Discovery and characterization of ZUFSP/ZUP1, a distinct deubiquitinase class important for genome stability. *Mol. Cell* **70**, 150-164.e156.
11. Li, S., Zhang, H. and Wei, X. 2021. Roles and mechanisms of deubiquitinases (DUBs) in breast cancer progression and targeted drug discovery. *Life (Basel)* **11**, 9.
12. Lim, K. H., Choi, J. H., Park, J. H., Cho, H. J., Park, J. J., Lee, E. J., Li L., Choi, Y. K. and Baek, K. H. 2016. Ubiquitin specific protease 19 involved in transcriptional repression of retinoic acid receptor by stabilizing CORO2A. *Oncotarget* **7**, 34759-34772.
13. Liu, B., Jiang, S., Li, M., Xiong, X., Zhu, M., Li, D., Zhao, L., Qian, L., Zhai, L. and Li, J. 2018. Proteome-wide analysis of USP14 substrates revealed its role in hepatosteatosis via stabilization of FASN. *Nat. Commun.* **9**, 4770.
14. Liu, B., Zhang, Z., Hu, Y., Lu, Y., Li, D., Liu, J., Liao, S., Hu, M., Wang, Y., Zhang, D., Chen, Y., Qian, Q., Lv, X., Wu, D., Tan, M., Hu, C., Xiong, X. and Li, X. 2019. Sustained ER stress promotes hyperglycemia by increasing glucagon action through the deubiquitinating enzyme USP 14. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **116**, 21732-21738.
15. Longo, M., Zatterale, F., Naderi, J., Parrillo, L., Formisano, P., Raciti, G. A., Beguinot, F. and Miele, C. 2019. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 9.
16. Mennerich, D., Kubaichuk, K. and Kietzmann, T. 2019.

- DUBs, hypoxia, and cancer. *Trends Cancer* **5**, 632-653.
17. Mevissen, T. E. T. and Komander, D. 2017. Mechanisms of deubiquitinase specificity and regulation. *Annu. Rev. Biochem.* **86**, 159-192.
 18. Mukherjee, A., Morales-Scheihing, D., Butler, P. C. and Soto, C. 2015. Type 2 diabetes as a protein misfolding disease. *Trends. Mol. Med.* **21**, 439-449.
 19. Poondla, N., Chandrasekaran, A. P., Kim, K. S. and Ramakrishna, S. 2019. Deubiquitinating enzymes as cancer biomarkers: New therapeutic opportunities? *BMB Rep.* **52**, 181-189.
 20. Sadler, J. B. A., Lamb, C. A., Welburn, C. R., Adamson, I. S., Kioumourtzoglou, D., Chi, N. W., Gould, G. W. and Bryant, N. J. 2019. The deubiquitinating enzyme USP25 binds tankyrase and regulates trafficking of the facilitative glucose transporter GLUT4 in adipocytes. *Sci. Rep.* **9**, 4710.
 21. Seki, E. 2014. TAK1-dependent autophagy: A suppressor of fatty liver disease and hepatic oncogenesis. *Mol. Cell Oncol.* **1**, e968507.
 22. Sharma, A., Alswillah, T., Singh, K., Chatterjee, P., Willard, B., Venere, M., Summers, M. K. and Almasan, A. 2018. USP14 regulates DNA damage repair by targeting RNF168-dependent ubiquitination. *Autophagy* **14**, 1976-1990.
 23. Suzuki, M., Setsuie, R. and Wada, K. 2009. Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 13 promotes insulin signaling and adipogenesis. *Endocrinology* **150**, 5230-5239.
 24. Tang, Y., Lv, L., Li, W., Zhang, X., Jiang, Y., Ge, W. and Zhou, Y. 2017. Protein deubiquitinase USP7 is required for osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells. *Stem. Cell. Res. Ther.* **8**, 186.
 25. Urbé, S., Liu, H., Hayes, S. D., Heride, C., Rigden, D. J. and Clague, M. J. 2012. Systematic survey of deubiquitinase localization identifies USP21 as a regulator of centrosome- and microtubule-associated functions. *Mol. Biol. Cell* **23**, 1095-1103.
 26. Yan, F. J., Zhang, X. J., Wang, W. X., Ji, Y. X., Wang, P. X., Yang, Y., Gong, J., Shen, L. J., Zhu, X. Y., Huang, Z. and Li, H. 2017. The E3 ligase tripartite motif 8 targets TAK1 to promote insulin resistance and steatohepatitis. *Hepatology* **65**, 1492-1511.
 27. Zhu, S., Hou, S., Lu, Y., Sheng, W., Cui, Z., Dong, T., Feng, H. and Wan, Q. 2021. USP36-mediated deubiquitination of DOCK4 contributes to the diabetic renal tubular epithelial cell injury via WNT/ β -catenin signaling pathway. *Front. Cell. Dev. Biol.* **9**, 638477.

초록 : 탈유비퀴틴화 효소 DUBs의 비만 및 대사 관련 질환에서 병태생리학적 기능

이슬기 · 권택규*

(계명대학교 의과대학 면역학교실)

유비퀴틴화는 단백질 안정성 조절을 통해 진핵세포 내 광범위한 과정에서 주요한 역할을 한다. 이 과정에서 탈유비퀴틴화 효소인 deubiquitinating enzymes (DUBs)은 표적단백질의 유비퀴틴 혹은 ubiquitin-like proteins에 결합하여 표적단백질의 분해를 억제하는 기능을 한다. DUBs의 역할은 주로 암생물학에서 다루어져 왔으며, 이를 통해 다양한 암 치료용 DUBs 억제제가 개발 중인 상황이다. 한편, 최근의 연구는 이러한 DUBs가 비만, 당뇨, 지방간을 포함한 대사질환에서 주요한 역할을 할 수 있을 것이라고 보고했다. 대사질환의 발생 및 진행에 있어 각기 다른 종류의 DUBs는 양적 혹은 음적 조절 작용을 갖음을 제시하였다. DUBs는 세포 내 다양한 전사인자의 단백질 발현 등 조절함으로써 대사질환의 발생 및 진행에 기여할 수 있음 생체 내, 외 및 인간 조직을 활용한 연구에서 입증되었다. UCH, USP7 및 USP19는 지방세포의 분화, 체중 증가, 및 인슐린 저항성에 관련이 있음을 식이 혹은 유전자조작으로 인한 비만 유도 마우스에서 검증하였다. CYLD, USP4 및 USP18의 경우 지방간의 발생과 밀접한 관계를 갖는다고 보고되었으며 이는 경우에 따라 체중 변화를 동반한다. 종합적으로, 본 총설에서는 비만 및 이와 관련한 대사질환에서 DUBs의 역할에 대한 최신 연구 결과 및 동향에 대해 기술하였다. 또한 DUBs에 새로운 역할에 관한 기초지식 및 분자적메커니즘을 제공함으로써 궁극적으로는 DUBs가 대사질환의 새로운 유전자 타겟이 될 수 있음을 시사한다.