

microRNAs regulation on lipid metabolism(지질 대사를 조절하는 microRNAs)

이성준

고려대학교 생명과학대학 식품공학부
E-mail: junelee@korea.ac.kr



김지영

고려대학교 일반대학원 생명공학과
E-mail: hosi87@gmail.com



서론

지방산, 콜레스테롤과 그 지질 유도체들은 정상적인 세포의 기능 유지에 필수적이며, 분자 신호전달, 체내의 에너지 대사에 있어서 중요한 역할을 하므로, 생물체에서 지질대사는 각 조직의 세포 내에서 혹은 여러 조직들간 대사활성이 세밀하게 조절되고 있다. 지질 성분은 생체 내 잉여 에너지를 저장하는 기능도 수행하는데, 현대인들의 운동부족과 서구식 식습관으로 인한 칼로리 과잉으로 인해 과도한 지방 축적과 비정상적인 체내 분포로 인한 제2형 당뇨병이나 동맥경화증과 같은 각종 생활습관병의 원인이 되고 있다. 이를 위해 적절한 칼로리를 섭취하는 것이 중요하나 효과적인 치료제를 개발하여 과도한 지질축적을 치료하는 것도 중요하므로 지질 대사 조절 메커니즘을 이해하고, 이를 통해 새로운 분자 표적을 이용한 새로운 치료제 개발을 시도하는 것이 중요하다.

에너지 대사 측면에서 지질 대사는 지방산의 합성 및 지방산 산화 대사관련 유전자 발현 조절을 통해 제어할 수 있는데, PPARs(peroxisome proliferator-activated receptors), LXRs(Liver X receptors)등 유전자 전사조절인자로 작용하는 핵 수용체의 기능이 중요한 것으로 알려져 왔으며[1], 몇몇의 최근 연구에서는 이러한 지질대사 조절에

관여하는 miRNAs의 역할이 새로이 밝혀지고 있다[2]. miRNAs는 단백질 합성에 관여하지 않는 작은 RNA분자로, 체장내분비나 간조직, 지방조직세포와 같은 대사 활성이 높은 조직세포에서 유전자의 발현에 관여한다.

지질대사의 조절에 있어서 최근에는 miR-33이 ABC수송체(ABC binding cassette transporter)인 ABCA1과 ABCG1의 발현을 억제함에 따라 혈관 중 조직세포에 축적된 콜레스테롤의 방출을 통한 HDL 합성을 촉진하는 것으로 알려지고 있다. 최근의 연구동향을 살펴보면 특정 miRNAs가 표적 mRNA의 활성을 저해하여 다양한 기전을 통해 이상지혈증 및 동맥경화에 연관된다는 것을 알 수 있다. 실제로 miRNA의 발현 및 활성변화는 몇몇의 질병을 야기할 수 있고, 이는 miRNA 발현의 정상화가 신진대사장애와 당뇨, 동맥경화와 같은 노화관련질병 모두에서 잠재적인 치료적 접근이 될 수 있다는 것을 보여주고 있어 이에대한 관심이 커지고 있다.

microRNAs

알려진 바와 같이 miRNAs는 21-25개의 뉴클레오타이드로 이루어진 단일 염기가닥의 작은 RNA로서 mRNA 상동염기서열과 결합하여 단백질 합성을 억제하는 기능을 가지고

있다. 초기에는 선충 모델계를 이용해 많이 연구되었는데, 사람세포에도 약 720개의 miRNA가 발견되는 것으로 알려져 있다. miRNAs가 발견되기 이전까지 RNA의 역할은 DNA에 포함된 유전정보를 단백질로 변환시키는 과정에서 DNA의 유전정보를 전달하거나 리보솜을 구성하는 등의 기능이 주요기능으로 알려져 왔다. 즉, DNA 염기서열의 유전 정보가 mRNA 염기서열로 전사된 후, 다시 tRNA를 통해 단백질의 아미노산 서열로 해독되고, 또한 이 과정에 관여하는 리보솜의 주요 구성분으로 RNA의 주요기능이 알려져 왔다. 이에 반해, miRNAs는 단백질 합성 과정에서 mRNA와 상보적인 결합을 통해 세포 내 유전자 발현을 저해하는 조절 인자로 작용하므로, 이전에 알려진 방법과는 전혀 새로운 기전에 의해 유전자 발현을 조절한다는 새로운 RNA의 기능이 밝혀졌으며 이러한 miRNA 발현이나 역할에 문제가 생기면 당뇨병이나 암과 같은 대사질환이 발생할 수 있는 사실이 알려지면서 신약개발을 위한 새로운 표적으로서 중요성이 커지고 있다.

miRNAs는 1993년 Victor Ambros 박사 연구실에서 처음으로 발견되었는데 선충의 발생 시기를 조절하는 일련의 유전자를 찾아내는 과정에서 단백질을 생성하지 않는 작은 RNA들도 발견되면서 그 기능연구가 진행 되었으며[3], 미국과 독일의 연구팀이 2000년대 초반에 각각 초파리와 사람의 세포 내에서 122개에 이르는 새로운 작은 RNA를 찾아냈고, 이 때부터 miRNAs라는 이름이 사용되면서 miRNAs는 모든 동물세포에 존재하는 새로운 종류의 유전자 발현 조절물질이라는 사실이 규명되었다.

인간 게놈에는 약 720개의 miRNA 유전자들이 염색체 전반에 분산되어 존재하는데, 이중 70%는 단백질-암호화 유전자의 빈 공간에, 30% 정도는 단백질-암호화 전사체의 인트론에 위치해있다. 어떤 miRNAs들은 독립적인 전사체에 위치해있는 경우도 있는데, 대다수가 miRNAs 클러스터를 포함한 전사체나 유전자의 인트론으로부터 합성된다. miRNA는 일반적으로 RNA polymerase II가 결합하는 프로모터 염기서열을 포함하고 있다[4]. 따라서 전사가 일어나

면 mRNAs의 불완전한 상보적 서열에 의해 이차구조가 형성되고(Pri-miRNA), Pri-miRNA 형성 이후에 핵 내부에서 일부 염기서열이 절단되어 pre-miRNAs가 생성된다. 이 절단단계는 “microprocessor” 효소중합체에 의해 매개되는데, 이 효소중합체는 RNASEN(DORSHA)와 DORSHA의 역할을 도와주는 RNA 결합 단백질인 DGCR8(DiGeorge syndrome critical region gene8)을 구성하고 있는 RNAase III가 포함되어 있다[5]. 이후에 pre-miRNA가 exportin5라는 단백질에 의해 ATP 가수분해 에너지를 이용하여 세포핵 밖으로 전달되는데[6], 세포질로 전달된 pre-miRNA는 가위역할을 하는 효소인 DICER I로 이뤄진 RNase III 효소 복합체와 결합한다. 즉, DICER I은 pre-miRNA 이중가닥을 인지하고 비고리형 말단에서부터 22개의 염기쌍으로 절단하며, 절단된 이중가닥 RNA는 RISC(RNA-induced silencing complex)에 의해 이중가닥이 풀리게 되고, 복합체를 형성한다[7] (Fig.1). 흥미롭게도,

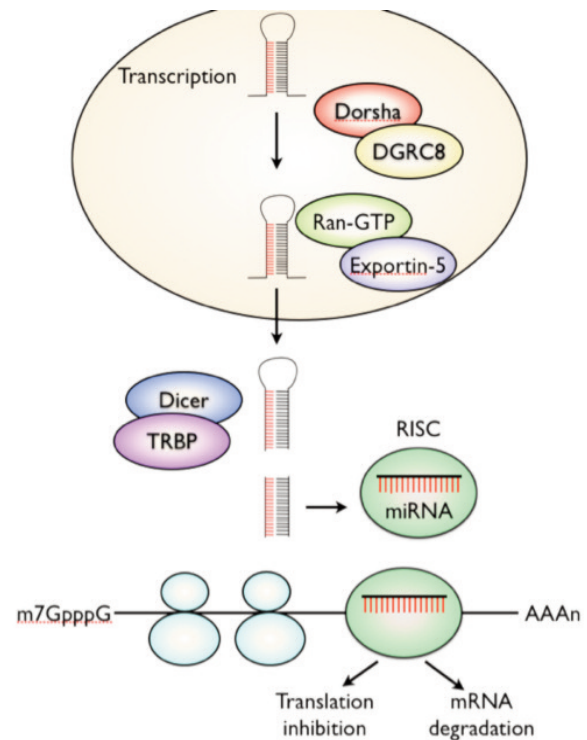


Fig1. The miRNA biogenesis pathway



다수의 pre-miRNAs 이중가닥 모두가 RISC와 결합해서 표적유전자 발현억제를 유도하는데, RISC와 결합되면, miRNAs는 표적 mRNA를 절단하거나 표적 mRNA의 단백질 형성을 억제, 또는 세포질 P-body의 메시지를 분해하는, 이 세가지 메커니즘 중 하나 이상의 방법에 의해 표적 유전자의 발현을 억제시킬 수 있다[8].

miR-33의 기능

Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs)는 세포 지질대사 조절의 핵심 전사 조절인자이다. SREBPs는 류신 지퍼계열 전사조절인자로서 유전자 프로모터에 결합해서 지질 대사에서 핵심 역할을 하는 표적 유전자들의 전사를 조절한다. SREBPs는 스테롤 조절요소 결합인자(SREBF) 유전자에 의해 생성된다. 척추동물은 SREBF1과 SREBF2 두 가지 유전자를 가지며, 이들은 각각 SREBP-1과 SREBP-2 단백질을 암호화 한다. SREBF1 암호화 부위에서 두 주요 mRNA인 SREBP-1a와 SREBP-1c가 전사되는데[9], 이들은 각각 다른 프로모터를 이용하는 alternate splicing에 의해 전사가 일어나게 된다. SREBP-1a, SREBP-1c, SREBP-2는 전사적 활성, 조직분포, 조절 방식에서 뚜렷한 차이를 보이는데, 일반적으로 SREBPs는 콜레스테롤, 지방산, 인지질 합성과 관련된 거의 모든 유전자 전사과정을 조절할 수 있다. 여러 연구결과에 의하면 SREBP-1a와 -1c는 주로 지방산 합성에 관여하는 유전자들의 전사를 활성화하는데 반해, SREBP-2는 콜레스테롤 생합성에 관여하는 유전자들을 특이적으로 활성화 시킨다고 알려져 있다[10]. 하지만 SREBP-1a도 콜레스테롤 합성에 중요한 유전자를 활성화하고, SREBP-2 또한 지방산 합성에 관련된 유전자의 전사를 조절하기 때문에 표적 유전자들을 공유하는 것도 있다[11]. 예를 들어, SREBP-1a와 SREBP-2 모두 지방산 합성에 필수적인 지방산 생성효소와 acetyl-CoA carboxylase를 암호화하는 유전자의 전사를 활성화시킨다. 마찬가지로, 두 인자들 모두 콜레스테롤 합성의 율속단계 효소인 3-hydroxy-3-methylglutaryl-

CoA(HMG-CoA)를 암호화 하는 유전자의 전사를 활성화시킨다. 흥미롭게도, 최근에 SREBF1과 SREBF2, 두 개의 유전자들이 miRNAs를 생성한다는 사실이 밝혀졌다. 즉 17번 염색체의 SREBF1유전자는 17번 인트론에 miR-33b가, 22번 염색체의 SREBF2는 16번 인트론에 miR-33a가 위치한다. 활성화형 miR-33a와 miR-33b는 두 개의 염기서열만 다르고, 다수의 표적 유전자군을 공유하는 것으로 알려지고 있다[12]. 인간에서 miR-33a과 miR-33b가 여러 조직세포에서 SREBF2와 SREBF1과 공동발현 된다는 사실은 이러한 miRNA-33a, -33b가 SREBF의 같은 1차 전사물로부터 유래한다는 것을 나타낸다[13].

콜레스테롤 항상성을 조절하는 miR-33에 의한 콜레스테롤 항상성을 조절

최근 몇몇의 연구에서는 miR-33a가 SREBP2 콜레스테롤 생합성 관련 전사요소와 함께 작용하여 세포 내 콜레스테롤 농도를 증가시킨다는 것을 보고했다. HDL 생성과정에서 세포 내 콜레스테롤은 ABCA1(ATP-binding cassette transporter subfamily A member1) 수송체를 통해 조직 세포에서 HDL 지단백으로 이동하는데[14], miR-33a와 miR-33b는 ABCA1 유전자의 전사 후 억제에 중요한 역할을 한다[15]. 혈장의 HDL 콜레스테롤 수준은 심혈관계 질환의 발병률과 높은 역상관관계를 보인다. 따라서 이를 높이기 위한 효과적인 약물학적 접근법을 찾기 위해 많은 노력을 기울이고 있으나 현재까지 부작용 없이 HDL 콜레스테롤을 효과적으로 상승시키는 약물은 아직 개발되지 않고 있다. ABCA1가 miR-33 isoform의 3'UTR (confirming ABCA1 as a direct miR-33 target)을 통해 조절됨에 따라서 miR-33a 수준이 변하게 되면 동맥에 축적된 대식세포에서 콜레스테롤의 배출 제거가 유도된다. 이는 15-20개의 뉴클레오티드로 이루어진 합성 DNA를 이용하여 miR-33과 상보적 결합하여 그 기능을 억제시키는 안티센스 접근법이 아테롬 유발 대식세포로부터 간조직으로의 콜레스테롤 역수송을 증가시키고 아테롬성 동맥 경화증을 감소시킨다는 것을

나타낸다. 즉, 마우스 모델에서 miR-33a가 저해되거나 제거됨에 따라 간과 대식세포의 ABCA1 발현과 혈중 HDL 콜레스테롤 농도가 증가한다는 점이다. 또한, 고콜레스테롤혈증이나 심혈관계 질환의 모델로 사용되고 있는 LDL 수용체 결핍 마우스에서 miR-33a의 안티센스 접근법에 의해 아테롬성 플라그의 크기와 혈중 지질농도의 감소, 콜레스테롤 역수송이 증가했다는 점은 miR-33이 심혈관계 질환 치료제의 새로운 표적이 될 수 있다는 것을 시사한다[16].

최근 연구에서 고탄수화물 식이를 한 영장류에서 간조직의 miR-33b의 발현이 증가했는데, 이를 통해 miR-33a와 miR-33b를 표적으로 하는 안티센스 접근법에 의해 HDL농도를 높이고, VLDL 중성지질의 농도를 저하할 수 있음을 증명하였다 [17]. 또한, ABCA1가 세포의 콜레스테롤 배출 조절에 관여하는데 앞서 언급한 miR-33a 이외에 miR-758이나 miR-106b 등 다른 miRNAs의 표적으로 발현이 조절된다는 사실이 밝혀져[18] miRNAs에 의한 ABCA1과 HDL의 조절이 복합적이며 복잡한 조절 메커니즘이 존재한다는 것을 시사한다.

지질대사의 항상성에 관여하는 여러 miR-33 표적 유전자들

miR-33a와 SREBP2 유전자의 생성물이 공동으로 콜레스테롤 농도를 조절한다는 사실은 SREBP 유전자와 그들의 intronic miRNAs가 콜레스테롤뿐만 아니라 지방산과 지질대사의 항상성 조절에도 광범위하게 영향을 준다고 생각되며, 실제 연구결과 miR-33a와 miR-33b가 SREBP 생성물과 함께 작용하여 세포 내 지방산과 지질의 농도를 조절한다는 것이 밝혀졌다[19].

첫째로, 지방산은 β-산화를 통해 미토콘드리아와 퍼옥시좀에서 분해되어 시트르산회로와 ATP합성을 위한 acetyl-CoA 및 환원형 전자전달체인 FADH₂, NADH를 생성하는데, miR-33a와 miR-33b는 지방산의 β-산화에 관여하는 몇몇의 단백질 발현을 직접적으로 조절하여 감소시키는 것으로 나타났다[20]. 이러한 단백질에는 퍼옥시좀에서 탄소수 20개 이상의 긴 사슬 지방산을 분해하는 CROT, 지방산을 미토콘드리아로 이동시키는 수송체인 CPT1A, 미토콘드리아에서

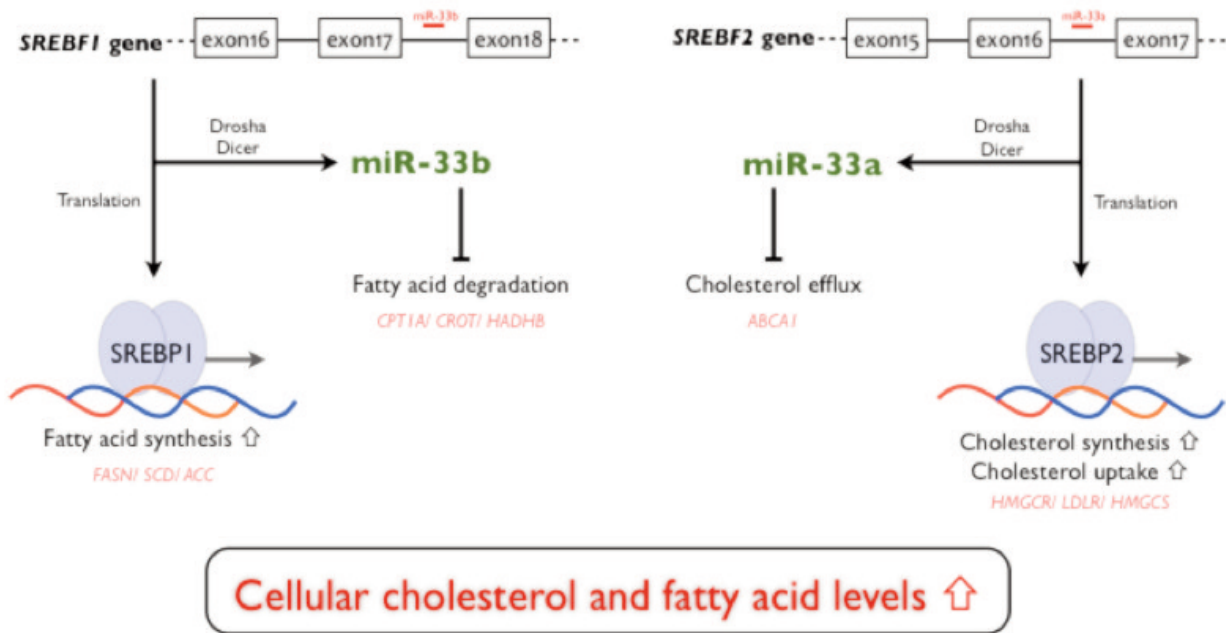


Fig2. Model of the SREBP and miR-33 circuit



지방산의 β -산화에 직접적으로 관여하는 HADHB 유전자가 miR-33의 표적 유전자들이다.

이 밖에도 miR-33a와 miR-33b는 지방산과 지질대사의 항상성 조절자들을 증가시키는데 큰 역할을 하는 것으로 나타났다. 예를 들어 포도당 대사의 중요한 조절자로 알려져 있는 SIRT6는 miR-33a와 miR-33b의 표적유전자라는 사실이 밝혀졌다. 흥미롭게도 최근의 연구에서 간조직 특이적인 Sirt6 결핍 마우스의 간에서 해당과정, 중성지방 생성, 지방질의 합성이 증가했고 그 결과, 지방간이 생성되었다[21]. 이는 SIRT6가 지방산 생성과 관련있는 Acc1, Scd1, Fasn과 같은 SREBP1 표적 유전자를 직접적으로 조절하는데 이러한 작용이 사라지면서 당대사 및 지질대사에 이상이 생기는 것으로 보여진다.

AMPK α 1 또한 miR-33a와 miR-33b의 표적 유전자이다. AMPK는 세포의 에너지 수준을 조절하는 주요 조절자로, AMP/ATP의 비율이 증가하여 세포 내 에너지 수준이 낮아지면 단백질이나 지방산, 콜레스테롤을 합성하여 에너지를 소모하는 작용을 감소시키고, 지방산의 β -산화와 포도당 흡수를 촉진시켜 ATP를 생성한다[22]. AMPK는 지질과 콜레스테롤 합성에 관여하는 ACC1이나 HMGCR과 같은 주요 SREBP 표적 유전자들을 직접적으로 인산화시키거나 비활성 시킨다. 또한 AMPK는 LXR을 통해 간접적으로 혹은, 인산화를 통해 직접적으로 SREBPs를 저해시킨다. 결과적으로, miR-33a와 miR-33b는 AMPK α 1의 수준을 낮춤으로써 SREBPs와 그 표적 유전자의 발현을 감소시켜 세포 내 콜레스테롤과 지방산의 농도를 증가시킬 수 있다(Fig.2).

miRNAs와 동맥경화증

동맥경화증은 여러 요인에 의해 유발되는 복합적 질병으로, 일부는 동맥 혈관벽에 콜레스테롤이 축적되어서 생기는 만성적 염증에 의해 일어난다[23]. 초기 지질축적에 의한 아테롬 진행에 있어서 첫 번째 주요 원인은 내피가 정상적 기능을 잃어버리는 것이다. 내피의 기능 장애가 콜레스테롤을 함유하고 있는 지단백을 내피 하부에 축적시키는데 이것이

염증작용과 혈전생성 작용을 촉진한다[24]. 최근 혈관형성 연구과정에서 내피 세포작용에 대한 miRNAs의 역할이 밝혀졌다. 내피세포를 이용한 연구를 통해 let-7, miR-221, miR-222가 내피세포의 기능에 중요한 역할을 한다는 사실을 밝혀냈고, 최근의 연구는 miR-92a가 혈관형성을 억제하는 반면에 miR-126은 혈관의 온전성을 유지시키고, 혈관형성과 관련된 신호를 촉진한다는 사실을 밝혀냈다[25]. 여기서 주목할만한 점은, 내피 혈관형성의 주요 결정인자들 또한 내피의 유지와 정상기능 유지에 기여한다는 것이다[26, 27]. 두 내피상태 사이에서 이 특이적인 miRNAs 들이 어느 정도 기여를 하는지는 아직 밝혀지지 않았다. 체내를 순환하는 내피세포의 모세포들은 손상된 세포나 사멸전 세포를 새로운 세포로 대체해서 내피를 강화하는 능력을 갖고 있기 때문에 내피의 온전성을 유지하는데 필수적인 역할을 한다고 알려져 있다[28, 29].

최근 연구에서 관상동맥질환인 아테롬성 동맥경화증을 가진 환자들은 관상동맥질환을 앓고 있지 않는 다른 피험자들과 비교했을 때 내피의 모세포에서 miR-221과 miR-222 모두 높은 발현 정도를 나타냈다[30]. 한편, 관상동맥질환 피험자들에게서는 상당히 낮은 농도의 내피 모세포가 관찰됨에 따라서 miR-221/222 농도는 내피 모세포의 농도와 역의 상관관계를 갖는다는 결과를 얻었다. 한편, 스타틴은 HMG-CoA 환원효소의 억제제로, 관상동맥질환 피험자의 혈중 내피 모세포 수를 증가시키는 것으로 보이는데 혈중콜레스테롤 저해제인 아트로바스타틴을 이용한 실험의 경우내피 모세포에서 miR-221/222의 발현이 감소되는 결과를 보였다 [31, 32]. 이 연구는 복합적 효과를 보여주는 스타틴이 miRNAs를 조절하는 역할이 있다는 것을 밝힌 점에서 상당한 가치가 있다. 이러한 결과들은 miRNAs가 아테롬성 플라그의 생성과 발달의 주요 원인인 혈관형성과 내피 세포의 정상적 기능 유지에 많은 역할을 한다는 것을 시사하며 내피 모세포 농도의 증가 및 miR-221/222발현 억제가 내피세포의 정상적 기능을 촉진할 수 있다.

혈관 손상 후에 일어나는 혈관 세포의 빠른 증식과 성장의



결과로 혈관 과혈장증(vascular hyperplasia)과 위내막 병변(neointimal lesion)이 생기게 된다. 위내막 병변은 무증상의 아테롬성 동맥경화 부위에서 일어날 수도 있지만 스텐트 주입, 혈관 확장술, 동맥 내막절제, 동맥이식 후 재협착의 전형적 특징으로도 발생한다[33, 34]. 최근의 연구결과에 따르면 심혈관 수술 후 miRNAs 발현 프로파일을 조사한 결과, 관상동맥의 급격한 물리적 변화에 의해서 동맥벽의 특정 miRNAs들의 발현이 역동적으로 변화한다고 보고되었다[35, 36]. 위 내막 형성 모델들에서 특히, miR-125a, miR-125b, miR-133, miR-143, miR-145, miR-365 발현이 감소되었고, miR-21, miR-146, miR-214, miR-352 발현이 증가되었다. 이 결과들에 따르면 miR-21이 상처에 따른 위내막의 성장과 증식을 촉진하는 것으로 보인다[35, 37].

아테롬성 동맥경화증에 의해 유도되는 기저막 단백질의 세포 침투와 무세포 축적은 내막 하를 두껍게 만들게 된다. 초기 아테롬성 플라그에서 염증성 대식세포는 콜레스테롤 에스테르를 수송하는 변형된 지단백이 내피 하에 축적되는 것을 억제하는 작용을 한다. 그 결과, 만성 염증을 유발하는 세포들이 이동하여 모이게 되는데, 이로 인해 콜레스테롤로 둘러싸인 대식세포들은 이동성이 감소되어서 거품 세포들의 최종 유전자 상태와 표현형의 변화를 가져온다[38]. 대식세포가 거품세포로 바뀌는 동안 miRNA 상태의 변화는 아직 밝혀지지 않았다. 하지만, 산화된 LDL이 처리된, 인간의 말초부분 혈액 내 단핵 백혈구에서 miRNA 발현의 뚜렷한 차이가 관찰되었다. 특히, mi-125a-5p, miR-146a, miR-146b-5p, miR-155, miR-9는 산화 LDL 처리에 의해 발현이 증가한다. 흥미롭게도, THP-1 세포에서 miR-125a-5p 발현을 저해하면, 지방의 흡수를 증가시키는 대식세포 스캐빈저 수용체(LOX-1, CD68)의 발현을 증가시키고, 염증성 시토카인(TGF- β , TNF- α , IL-2, IL-6)의 분비를 상당수준 증가시킨다[39]. 이런 연구결과는 miR-125a-5p가 대식세포 내에서 항아테롬 작용을 한다는 것을 암시하고 있다. 혈관 세포의 증식과 염증반응 밖에도, miRNA는 석회화, 플라그의 취약성, 혈전형성작용과 같은 다른 아테롬 관련 과정에

중요한 역할을 할 것으로 예측된다.

맺음말

조직의 대사적 활성조절 과정에서 miRNAs에 의한 유전자 발현 조절 메커니즘의 중요성이 강조되고 있다. miRNAs는 미세한 조정에서부터 세포 신호전달까지 정교한 제어를 통해서 전사과정을 조절한다. 이 밖에도 miRNAs는 전사적 신호전달 경로에서 여러 작용을 통해 그들을 통합하거나 기능을 조절함으로써 포도당과 지질의 항상성 유지에 관여한다.

현재까지의 결과를 종합해보면, 콜레스테롤 대사조절에 있어서 anti-miR-33의 사용 가능성이 실용적 치료법으로 제시되고 있다. anti-miR-33을 이용하면 ABCA1발현증가를 통해 혈중 HDL농도를 높이는 방법으로 심혈관계 질환의 예방과 치료에 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 기대되고 있다. 또한, miR-33을 저해함으로써 지방산의 산화와 간에서의 지방 축적을 감소시킬 수 있다. 이러한 점으로 볼 때 miR-33은 치료제 표적 물질로 중요성이 감소되고 있다. 또한 최근의 연구결과에 의하면 내피세포의 기능, 산화LDL에 대한 대식세포의 염증반응, 콜레스테롤 합성에 있어서 miRNAs의 역할이 알려지고 있다. 이 메커니즘은 모두 아테롬성 동맥경화증과 심혈관 질환의 예방에 있어서 중요하다. 한편, 최근에는 동맥경화와 지단백 대사에서도 miRNAs가 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있다.

【참고문헌】

1. Pyper, S.R., et al., *PRIC295, a Nuclear Receptor Coactivator, Identified from PPARalpha-Interacting Cofactor Complex*. PPAR Res, 2010. 2010.
2. Gerin, I., et al., *Expression of miR-33 from an SREBP2 intron inhibits cholesterol export and fatty acid oxidation*. J Biol Chem, 2010. 285(44): p. 33652-61.
3. Lee, R.C., R.L. Feinbaum, and V. Ambros, *The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small*



- RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 1993. 75(5): p. 843-54.
4. Kim, V.N., *MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing*. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005. 6(5): p. 376-85.
 5. Han, J., et al., *Molecular basis for the recognition of primary microRNAs by the Drosha-DGCR8 complex*. *Cell*, 2006. 125(5): p. 887-901.
 6. Yi, R., et al., *Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs*. *Genes Dev*, 2003. 17(24): p. 3011-6.
 7. Vermeulen, A., et al., *The contributions of dsRNA structure to Dicer specificity and efficiency*. *RNA*, 2005. 11(5): p. 674-82.
 8. Carthew, R.W. and E.J. Sontheimer, *Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs*. *Cell*, 2009. 136(4): p. 642-55.
 9. Shimomura, I., et al., *Differential expression of exons 1a and 1c in mRNAs for sterol regulatory element binding protein-1 in human and mouse organs and cultured cells*. *J Clin Invest*, 1997. 99(5): p. 838-45.
 10. Horton, J.D., et al., *Activation of cholesterol synthesis in preference to fatty acid synthesis in liver and adipose tissue of transgenic mice overproducing sterol regulatory element-binding protein-2*. *J Clin Invest*, 1998. 101(11): p. 2331-9.
 11. Horton, J.D., et al., *Combined analysis of oligonucleotide microarray data from transgenic and knockout mice identifies direct SREBP target genes*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003. 100(21): p. 12027-32.
 12. Rayner, K.J., et al., *MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis*. *Science*, 2010. 328(5985): p. 1570-3.
 13. Najafi-Shoushtari, S.H., et al., *MicroRNA-33 and the SREBP host genes cooperate to control cholesterol homeostasis*. *Science*, 2010. 328(5985): p. 1566-9.
 14. Horie, T., et al., *MicroRNA-33 encoded by an intron of sterol regulatory element-binding protein 2 (*Srebp2*) regulates HDL in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010. 107(40): p. 17321-6.
 15. Tang, C. and J.F. Oram, *The cell cholesterol exporter ABCA1 as a protector from cardiovascular disease and diabetes*. *Biochim Biophys Acta*, 2009. 1791(7): p. 563-72.
 16. Rayner, K.J., et al., *Antagonism of miR-33 in mice promotes reverse cholesterol transport and regression of atherosclerosis*. *J Clin Invest*, 2011. 121(7): p. 2921-31.
 17. Rayner, K.J., et al., *Inhibition of miR-33a/b in non-human primates raises plasma HDL and lowers VLDL triglycerides*. *Nature*, 2011. 478(7369): p. 404-7.
 18. Ramirez, C.M., et al., *MicroRNA-758 regulates cholesterol efflux through posttranscriptional repression of ATP-binding cassette transporter A1*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011. 31(11): p. 2707-14.
 19. Rottiers, V., et al., *MicroRNAs in metabolism and metabolic diseases*. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2011. 76: p. 225-33.
 20. Davalos, A., et al., *miR-33a/b contribute to the regulation of fatty acid metabolism and insulin signaling*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. 108(22): p. 9232-7.
 21. Kim, H.S., et al., *Hepatic-specific disruption of SIRT6 in mice results in fatty liver formation due to enhanced glycolysis and triglyceride synthesis*. *Cell Metab*, 2010. 12(3): p. 224-36.
 22. Hardie, D.G., *AMP-activated protein kinase: a cellular energy sensor with a key role in metabolic disorders and in cancer*. *Biochem Soc Trans*, 2011. 39(1): p. 1-13.
 23. Ross, R., *Atherosclerosis is an inflammatory disease*. *Am Heart J*, 1999. 138(5 Pt 2): p. S419-20.
 24. Suarez, Y., et al., *Dicer dependent microRNAs regulate gene expression and functions in human endothelial cells*. *Circ Res*, 2007. 100(8): p. 1164-73.
 25. Bonauer, A., et al., *MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice*. *Science*, 2009. 324(5935): p. 1710-3.
 26. Holm, P.W., et al., *Atherosclerotic plaque development and instability: a dual role for VEGF*. *Ann Med*, 2009. 41(4): p. 257-64.
 27. Urbich, C., A. Kuehbacher, and S. Dimmeler, *Role of microRNAs in vascular diseases, inflammation, and angiogenesis*. *Cardiovasc Res*, 2008. 79(4): p. 581-8.
 28. Zampetaki, A., J.P. Kirton, and Q. Xu, *Vascular repair by endothelial progenitor cells*. *Cardiovasc*

- Res, 2008. 78(3): p. 413-21.
29. Asahara, T., et al., *Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis*. Science, 1997. 275(5302): p. 964-7.
30. Minami, Y., et al., *Effect of atorvastatin on microRNA 221 / 222 expression in endothelial progenitor cells obtained from patients with coronary artery disease*. Eur J Clin Invest, 2009. 39(5): p. 359-67.
31. Dimmeler, S., et al., *HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway*. J Clin Invest, 2001. 108(3): p. 391-7.
32. Vasa, M., et al., *Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease*. Circulation, 2001. 103(24): p. 2885-90.
33. Rivard, A. and V. Andres, *Vascular smooth muscle cell proliferation in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular diseases*. Histol Histopathol, 2000. 15(2): p. 557-71.
34. Muto, A., et al., *Smooth muscle cell signal transduction: implications of vascular biology for vascular surgeons*. J Vasc Surg, 2007. 45 Suppl A: p. A15-24.
35. Ji, R., et al., *MicroRNA expression signature and antisense-mediated depletion reveal an essential role of MicroRNA in vascular neointimal lesion formation*. Circ Res, 2007. 100(11): p. 1579-88.
36. Cordes, K.R., et al., *miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity*. Nature, 2009. 460(7256): p. 705-10.
37. Lin, Y., et al., *Involvement of MicroRNAs in hydrogen peroxide-mediated gene regulation and cellular injury response in vascular smooth muscle cells*. J Biol Chem, 2009. 284(12): p. 7903-13.
38. Rader, D.J. and E. Pure, *Lipoproteins, macrophage function, and atherosclerosis: beyond the foam cell?* Cell Metab, 2005. 1(4): p. 223-30.
39. Chen, T., et al., *MicroRNA-125a-5p partly regulates the inflammatory response, lipid uptake, and ORP9 expression in oxLDL-stimulated monocyte/macrophages*. Cardiovasc Res, 2009. 83(1): p. 131-9.

저 | 자 | 약 | 력

이성준 연구책임자

| | |
|------------|----------------------------|
| 1991년 | 서울대학교 농과대학 식품공학과 학사 졸업 |
| 1993년 | 서울대학교 농과대학 식품공학과 석사 졸업 |
| 2001년 | 하버드 대학교 영양학과 영양생화학전공 박사 졸업 |
| 2001-2004년 | 스탠포드 대학교 박사후연구원 |
| 2004-현재 | 고려대학교 생명과학대학 식품공학부 교수 |

김지영

| | |
|-------|---------------------------|
| 2012년 | 고려대학교 생명과학대학 식품공학과 학사 졸업 |
| 2012년 | 현재 고려대학교 일반대학원 생명공학과 석사과정 |