

영양과 호르몬에 의한 Acetyl-CoA Carboxylase 유전자 발현 조절

김 양 하

창원대학교 식품영양학과

I. 서 론

동물은 중성지방의 형태로 신체내 저장 에너지의 85%를 구성하고 있으나, 식이의 많은 부분은 탄수화물과 단백질로 섭취하고 있다. 결과적으로 에너지 저장은 탄수화물과 단백질의 지방으로의 전환을 통해 이루어진다. 우리 신체내에서는 식이로부터 과량의 에너지 섭취시 중간 대사산물인 acetyl-CoA를 통하여 탄수화물의 지방산으로의 전환을 통해 과량의 에너지를 필요시에 사용할 수 있는 저장 에너지의 형태로 바꾸어 주는 지방합성(lipogenesis)과 그와 반대의 충분한 에너지가 식이로부터 섭취되지 않았을 때는 저장에너지가 분해되는 지방분해(lipolysis)를 통해 신체내의 에너지 밸런스를 유지시킨다.

신체내의 지방 생합성(*de novo lipogenesis*)은 조직 특이적(tissue-specific)으로 영양, 호르몬, 성장상태에 의해 조절되는 중요한 대사과정이다. 즉, 영양상태가 좋은 동물의 경우 지방산으로의 생체내 합성이 빠른 반면에 기아상태의 동물에서는 생체내 지방산 합성이 매우 느리다. 체내에서의 지방 생합성(*de novo lipogenesis*)은 두단계로 구분되는데, 첫 번째는 acetyl-CoA carboxylase(ACC)효소에 의해 촉진되는 acetyl-CoA의 malonyl-CoA로 carboxylation 과정이다. 두번째 단계는 fatty acid synthase(FAS) 효소에 의해 촉진되는 long-chain 지방산으로의 elongation 과정이다. 지방합성에 관여하는 여러 가지 효소들 중에 지방 합성율을 조절해주는 주요 효소로는 ACC, FAS 그리고 elongation 과정에서 필요한 NADPH를 생성해주는 malic enzyme(ME) 등이 있다¹⁾.

지방합성은 ACC, FAS, ME 등의 활성도 변화에 의해 조절되는데, 이러한 지방합성 효소들의 활성도는 여러 영양소들과 호르몬들의 영양을 받는다. 효소의 활성도는 short-term과 long-term 조절을 받는데, short-term 조절은 효소의 인산화나 효소구조의 변화에 의해 활성도가 짧은 시간(수초에서 수분 내에) 안에 조절되는 것이다. long-term 조절은 효소의 합성율의 변화에 따른 효소의 양의 변화에 의하여 활성도가 비교적 긴 시간(수 시간) 후에 조절되는 것이다¹⁾.

Acetyl-CoA carboxylase는 α , β 2개의 형태가 있는데 ACC- α 는 지방합성이 활발한 간이

나 지방조직에서는 그 양이 많은 반면에 심장, 근육 같은 조직들에서는 그 농도가 낮다. ACC- β 에 대해서는 알려진 바가 거의 없으나 심장, 근육 같은 지방합성이 활발하지 않는 조직들에 분포하며, 심장과 골격근 등에서 지방산의 β -산화를 조절하는 것으로 추측되어지고 있다.²⁾ ACC- α 활성은 covalent modification과 allosteric regulation을 통한 short-term으로 조절되어지기도 하며^{3,4)} 또한 영양이나 호르몬 상태에 의해서 ACC- α 유전자의 발현 조절을 통한 long-term 과정으로 조절되어지기도 한다⁵⁻⁷⁾.

II. 영양과 호르몬에 의한 Acetyl-CoA carboxylase의 전사 (transcription) 조절

지방산의 생합성이 가장 활발한 간이나 지방조직에서 acetyl-CoA carboxylase 활성도의 변화는 동물의 영양섭취 상태에 따라 매우 민감하게 반응한다. 즉 24시간 절식시 ACC 효소의 활성도가 매우 낮아지며 절식후 고당질-무지방식으로 지방 합성을 유도하였을 때는 ACC의 활성도가 높아졌다⁸⁾. Evans등⁸⁾은 절식 후 고탄수화물 식이로 refeeding시 ACC 효소의 활성도 뿐만 아니라 ACC 단백질의 양도 증가되었음을 보고하였다. 또한 Kim등⁹⁾은 흰쥐를 48시간 절식시켰을 때 흰쥐의 간 및 지방조직에서 ACC mRNA 양이 50-90% 감소하였으며, 절식후 고당질-무지방식으로 refeeding 시켰을 때 ACC mRNA 양이 절식시에 비하여 20배 가량 증가하였음을 보고하였다. 그러나 간이나 지방조직에서의 β -actin mRNA 양은 영양상태에 의해 아무런 변화를 받지 않아 영양 상태에 따른 mRNA 양의 조절이 다른 유전자들에게도 적용되는 것은 아님을 알 수 있다⁹⁾.

조류인 병아리에서도 24시간 동안 절식시켰을 때 간의 ACC mRNA 양이 감소하였고, 절식후 고당질 식이로 refeeding 시켰을 때 ACC mRNA 양이 9배 증가하였다. 이때 transcription rate가 11 배 증가되어 mRNA 양과 전사율의 변화 비율이 일치함을 보여주고 있다¹⁰⁾.

이와 같은 실험 결과들은 절식과 고당질 식이의 refeeding에 의한 ACC 효소 활성의 조절이 ACC 유전자의 전사 단계에서 이루어짐을 보여주고 있다. 즉 식이섭취의 변화에 따라 신체내 에너지 밸런스를 유지하기 위하여 지방 생합성율을 조절하는 acetyl-CoA carboxylase가 영양상태에 따라 전사 단계에서 민감하게 조절되는 것을 알 수 있다.

식이중 다중불포화 지방산(polyunsaturated fatty acid: PUFA)은 신체내 지방합성과 지방 합성에 관여하는 지방합성 효소들의 활성도를 감소시키는 반면에, 포화지방산이나 혹은 monounsaturated 지방산(MUFA)의 경우는 이와 같은 억제 효과가 없는 것으로 보고되어 지고 있다^{13,14)}. 마우스에게 불포화지방산이 첨가된 식이를 주었을 때 간의 ACC mRNA 양이 감소되어 식이내 PUFA가 ACC 유전자의 발현을 조절하고 있다는 것을 추측할 수 있게 한다¹³⁾. Primary hepatocytes에 linoleic acid (C18:2, ω 3)로 처리하였을 때 ACC mRNA가 감소되었으며¹⁴⁾ arachidonic acid(C20:4, ω 6)로 처리하였을 때 ACC 유전자의 전사율이 저하되었다¹⁵⁾. 정확한 molecular mechanism은 밝혀지지 않았지만 PUFA의 효과는 ACC 유전자 전사 억제에 의한 ACC mRNA의 감소에 기인된 ACC 활성도의 저하로 추측되어지고 있다.

불포화 지방산은 ACC 유전자뿐만 아니라, 지방합성에 관여하는 것으로 알려진 fatty acid synthase, S14 및 SCD-1과 같은 유전자들의 전사율도 조절하는 것이 밝혀졌다^{16,17)}. 최근에 지방산이 peroxisome proliferator activated receptors(PPAR) family를 통하여 지방산 대사에 관여하는 유전자들의 발현을 조절한다라는 것이 보고되었는데¹⁸⁾, (n-3)와 (n-6) PUFA가 trans-acting-factor로 작용하는 PPAR과 반응하여 genomic level에서 ACC 유전자와 직접적으로 상호작용하지 않나 하고 추측해 볼 수도 있다. Clake와 Jump¹⁹⁾는 PUFA에 의한 유전자의 전사를 설명해 주는 모델을 다음과 같이 제시하였다. PUFA가 세포의 plasma membrane을 이동 후 cytosolic fatty acid binding protein(FABP)과 결합한다. FABP는 (n-3)/(n-6) 지방산들을 delta-6 desaturase로 전달 후 products를 핵으로 운반시켜 준다. 핵에서 ligand activation에 따라 핵의 PUFA-BP가 유전자 전사를 조절하는 specific cis-element에 결합하게 되어 결국 ACC 유전자의 전사를 억제하게 된다는 것이다. PUFA-BP 자체가 DNA에 결합하는 단백질이 아닐지는 몰라도, 유전자의 전사율을 조절하는데 참여하는 여러 단백질 중의 하나 일수도 있다. 현재까지는 PUFA-BP의 존재가 가설에 불과하지만 이 PUFA-BP의 존재를 밝혀 내기 위한 많은 연구들이 진행되고 있다.

Fukuda 등²⁰⁾은 흰쥐의 primary hepatocytes에서 호르몬에 의해 유도된 acetyl-CoA carboxylase 유전자 발현을 연구하였는데 $10^{-9}M \sim 10^{-5}M$ insulin 첨가 시 ACC mRNA 양이 약 4배 증가하였으며 이때 dexamethasone이 ACC mRNA에 미치는 insulin의 효과를 증폭시킴을 보고하였다. 또한 insulin 처리시 약 5.5배, insulin과 dexamethasone 처리시 약 8.5 배, T3와 dexamethasone 처리시 약 6배, insulin, dexamethasone 및 T3 모두를 처리했을 때 ACC mRNA 농도가 약 10배 증가되었다고 보고하였다.

그러나 Hillgartner 등²¹⁾은 ACC 유전자의 발현을 chick embryo hepatocytes에서 호르몬에 의해 유도하였는데 ACC mRNA의 양이 insulin 첨가에 의해 약 1.5배 증가하였고 T3에 의해 약 4 배, insulin과 T3 모두 첨가한 경우는 약 4배 증가되었다고 보고하여 insulin과 T3에 의한 synergistic effect가 없음을 시사하였다. Zhang 등²²⁾은 chick embryo hepatocytes에서 ACC 유전자의 전사가 T3에 의해서 7배 증가되었다고 보고하였는데 이 때 사용한 ACC promoter는 P1 이 아닌 P2 promoter였다. 따라서 현재 영양이나 호르몬 상태에 따라 변화가 없는 것으로 알려진 P2 promoter activity가 T3에 의하여 전사단계에서 조절된다는 것을 밝혔는데 이와 같은 결과는 조류와 포유류의 간세포에서 호르몬에 의한 ACC 유전자의 발현 조절이 다른 기전에 의해서 이루어짐을 추측케 해준다.

III. Acetyl-CoA carboxylase promoter 구조

전사 개시의 조절은 유전자 발현을 조절하는 중요기전이다. 전사 개시의 조절은 주로 유전자의 5'-flanking region에 위치하고 있는 specific DNA sequence (cis-acting element)에 핵에 있는

transcription factor 단백질(trans-acting element)의 상호 작용에 의해 이루어진다. 앞에서 살펴본 영양과 호르몬에 의한 ACC 유전자 발현의 분자 기전을 더욱 자세히 밝히기 위하여, ACC 유전자 promoter의 specific DNA sequence들의 정확한 위치와 transcription factor 단백질들을 분리하려는 연구들이 수행되고 있다.

ACC 유전자는 5개의 exon으로 구성되어 있으며 보통의 유전자들과는 달리 promoter I(PI)과 promoter 2(PII)의 2개의 promoter가 있는데 P1은 exon 1의 5' 말단의 up-stream에 위치하고 P2는 exon 2의 5' 말단의 up-stream에 위치하고 있다¹¹⁾. (Fig 1). Primer extension 분석을 통하여 간, 지방조직, 수유중인 쥐의 유선에서 ACC mRNA를 측정된 결과 promoter 1, 2를 각각 사용하여 여러 종류의 ACC mRNA들이 생성되었는데, 이 mRNA들은 alternative splicing 과정을 통하여 5' untranslated region은 각각 다르지만 coding region은 같은 염기 서열을 나타냄이 밝혀졌다¹²⁾. ACC가 지방 생합성 속도를 조절하는 주요 효소임에도 불구하고 promoter의 복잡한 구조로 인하여 조절 기전이 자세히 밝혀지지 않은 측면이 있다.

IV. Acetyl-CoA carboxylase promoter 활성도

흰쥐를 48시간 절식시킨 후 고당질-무지방 식이로 refeeding 시켰을 때 흰쥐의 간, brown 및 white 지방조직에서 ACC promoter 1에 의해 발현된 Class 1 ACC mRNA들은 그 양이 매우 증가한 반면에 promoter 2에 의해 발현된 Class 2 ACC mRNA들의 양에는 변화가 없었다²³⁾. 또한 타이로이드 호르몬 (thyroid hormone)에 의한 ACC 유전자의 발현 조절에서 ACC promoter 1에 의해 발현된 Class1 ACC mRNA의 양이 hypothyroidism 상태가 되었을 때는 감소되었고, hyperthyroidism 상태가 되었을 때에는 mRNA의 양이 증가하였다^{23,24)}. 그러나 영양상태 변화 시와 마찬가지로 promoter 2에 의해 발현된 Class 2 ACC mRNA들의 양에는 변화가 없었다^{23,24)}. 이와 같은 실험 결과들은 promoter 1에 의하여 발현된 ACC mRNA의 양은 영양 상태나 호르몬 상태에 따라 변화하나 promoter 2에 의하여 발현된 ACC mRNA의 양은 변화가 없어 영양이나 호르몬 상태에 따른 ACC 유전자의 발현을 조절하는데 ACC 유전자의 promoter 1이 관여함을 추측케 해준다.

ACC 유전자 promoter 1의 전사 개시점 근처에 TATA나 CCAAT boxes가 밝혀졌으며, -220 bp upstream에 위치한 28개의 CA 반복 서열과 이 28개의 CA 반복 서열 바로 upstream에 위치한 GCAAT 염기서열에 CCAAT/enhancer-binding protein(C/EBP)의 결합에 의한 상호작용이 ACC 발현 조절에 관여하는 것으로 보고되었다^{25,26)}. 또한 전사 개시점의 -114 bp upstream에 위치한 E-box와 upstream stimulatory factor-1(USF-1) 및 USF-2의 상호작용이 지방세포의 differentiation에 관여하는 것으로 보고되었다. O'Callaghan 등²⁷⁾은 ACC promoter 1의 -126/-102 bp 염기 서열사이에 glucose regulated-element가 있으며 이 염기 서열이 다른 지방 합성에 관련되어 영양이나 호르몬 상태에 따라 ACC와 비슷하게 반응을 나타내는 효소들 (fatty

acid synthase 및 S14)의 유전자 promoter에 있는 glucose regulated -element와 높은 homology를 보여주고 있음을 보고하였다.

이와 같은 결과들은 ACC promoter 1의 특정 염기 서열들과 transcription factor 단백질들과의 상호작용에 의하여 ACC 유전자 전사 개시가 조절되어짐을 알 수 있게 해준다.

V. 영양과 호르몬 상태에 따른 Acetyl-CoA Carboxylase Promoter 1 활성도

영양과 호르몬 상태에 의하여 ACC promoter I activity가 어떻게 조절되어지는가를 알아보기 위하여 ACC 유전자 promoter 1 중 exon 1의 5'-말단으로부터 약 -1.2 kb upstream region을 제한효소 Xho I과 Sac I을 이용하여 잘라내었다. Reporter 유전자로서 luciferase를 갖고 있는 pGL3-Basic vector (Promega)를 같은 제한효소 Xho I과 Sac I을 이용하여 linearized 하였다. Linearized pGL3-Basic vector에 ACC promoter 1 (-1.2 kb) DNA를 삽입하여 ACC P1(-1.2 kb)/Luc plasmid를 재조합하였다. ACC P1(-1.2 kb)/Luc plasmid를 primary 간세포에 transfection 후 여러 종류의 호르몬 및 영양소들을 처리하여 promoter activity를 측정하였다. 그 결과를 요약하면 다음과 같다²⁸⁾.

인슐린 농도에 의해 유도된 acetyl-CoA carboxylase promoter I의 activity는 10^{-7} M insulin에서 약 4.5배로 가장 크게 증가하였다. Dexamethasone 1μ M 첨가시 acetyl-CoA carboxylase promoter I activity는 인슐린을 단독으로 처리했을 때와 마찬가지로 10^{-7} M insulin 처리시 약 6배로 ACC promoter activity가 가장 많이 상승되었다. 인슐린을 단독으로 처리했을 때 보다 1μ M의 dexamethasone을 첨가했을 때 ACC promoter I activity가 전체적으로 약 1.5배 증가하여 insulin에 의한 ACC promoter I activity 상승작용에 dexamethasone의 additional effect가 있음을 보여주었다. 호르몬의 상호작용에 의한 ACC promoter I activity의 조절은 insulin, dexamethasone 및 T3를 처리했을 때 약 10배 증가하여 ACC promoter I activity가 3개의 호르몬을 모두 처리하였을 때 가장 많이 증가하였다.

영양상태에 의한 acetyl-CoA carboxylase promoter I의 activity를 보았을 때 25 mM 포도당 첨가시 약 1.7배의 증가를 나타내었다 (Table 1). 여러 종류의 불포화 지방산이 promoter I의 activity에 미치는 효과를 보았을 때 oleic acid(C18:1, ω 9),

linoleic acid(C18:2, ω 6), arachidonic acid(C20:4, ω 6), DHA 및 EPA 등이 모두 ACC promoter 1의 activity를 감소시키는 효과가 있었다 (Table 2).

Table 1. Effects of glucose on ACC promoter 1 activity in primary rat hepatocytes.

Treatment Plasmid	Luciferase activity/mg protein(fold)	
	ACC P1(-1.2kb)/Luc*	pGL3-Basic
Control	1.0±0.005	1.0±0.001
Glucose(5mM)	1.359±0.001	0.790±0.01
Glucose(25mM)	1.680±0.003	0.368±0.004

* ACC P1(-1.2kb)/Luc: ACC 1 promoter (-1.2kb)/pGL3-Basic plasmid

Hepatocytes were incubated for 48 hours in serum free media with or without glucose at the concentrations given in parentheses after transfection with ACC-1.2kb/pGL3-Basic vector. Hepatocytes were lysed and assayed for luciferase activity and protein concentration. Values are expressed relative to the luciferase activity/mg protein in hepatocytes cultured without glucose. Means ± SD.

Table 2. Effects of fatty acids on ACC Promoter 1 activity in primary rat hepatocytes.

Treatment Plasmid	Luciferase activity/mg protein(fold)	
	ACC P1(-1.2kb)/Luc*	pGL3-Basic
Control	1.0±0.003	1.0±0.004
Oleic acid	0.741±0.002	2.286±0.002
Linoleic acid	0.565±0.006	1.857±0.004
Arachidonic acid	0.451±0.002	1.429±0.009
DHA	0.512±0.001	1.714±0.003
EPA	0.344±0.007	2.286±0.004

* ACC P1(-1.2kb)/Luc: ACC 1 promoter (-1.2kb)/pGL3-Basic plasmid

Hepatocytes were incubated for 48 hours in serum free media with or without fatty acids at the concentrations given in parentheses after transfection with ACC-1.2kb/pGL3-Basic vector. Hepatocytes were lysed and assayed for luciferase activity and protein concentration. Values are expressed relative to the luciferase activity/mg protein in hepatocytes cultured without fatty acids. Means ± SD.

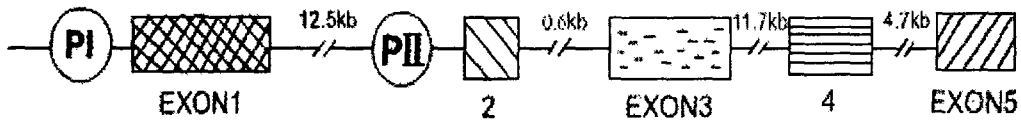


Fig 1. Structure of the rat acetyl-coA carboxylase (ACC)- α gene. The positions of the two ACC gene promoters are indicated by promoter 1(P I) and promoter 2(P II).

VI. 결론

이상의 연구 결과들을 종합하면 acetyl-CoA carboxylase promoter 1 (-1.2 kb)의 activity는 인슐린, dexamethasone, T3간의 상호작용에 의해 증가되는 것으로 나타나 acetyl-CoA carboxylase promoter 1의 -1.2 kb region에 인슐린, dexamethasone 및 T3의 response element 염기서열이 있음을 시사하고 있다. 또한 고탄수화물 농도에서 promoter 1의 activity가 증가하였음을 나타내 O'Callaghan 등¹⁷⁾이 보고한 glucose regulated-element가 있음을 뒷받침해 주고 있다. 또한 불포화 지방산에 의한 promoter 1의 activity가 저하됨을 보여주고 있어 역시 acetyl-CoA carboxylase promoter 1의 -1.2 kb region에 PUFA response element의 가능성을 시사해준다.

VII. 참고문헌

- 1) Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Biosynthesis of fatty acids. *In Harper's Biochemistry 25ed. Prentice-Hall, NJ* 230-237, 2000
- 2) Kim KH. Regulation of mammalian acetyl-coenzyme A carboxylase. *Annu Rev Nutr* 17 : 77-99, 1997
- 3) Wakil SJ, Stoops JK. Fatty acid synthesis and its regulation. *Annu Rev Biochem.* 52 : 537-579, 1983
- 4) Munday MR, Campbell DG, Carling D, Hardie PG. Identification by amino acid sequencing of the major regulatory phosphorylation sites on rat acetyl-CoA carboxylase. *Eur J Biochem* 175 : 331-338, 1988
- 5) Hillgartner FB, Charron T, Chesnut KA. Triiodothyronine stimulates and glucagon inhibits transcription of the acetyl-CoA carboxylase gene in chick embryo

-
- hepatocytes: glucose and insulin amplify the effect of triiodothyronine. *Arch Biochem Biophys* 15 : 337-340, 1997
- 6) Lopez-Casillas F, Osborne TF. Steroid regulation of acetyl-CoA carboxylase: mechanism for coordinate control of cellular lipid. *Proc Natl Acad Sci USA* 93 : 1049-1053, 1995
 - 7) Boone AN, Chan A, Kulpa JX, Brownsey RW. Bimodal activation of acetyl-CoA carboxylase by glutamates. *J Biol Chem* 275 : 10819-10825, 2000
 - 8) Evans JL, Witters LA. Quantitation by immunoblotting of the in vivo induction and subcellular distribution of hepatic acetyl-CoA carboxylase. *Arch Biochem Biophys* 264(1) : 103-113, 1988
 - 9) Kim TS, Freake HC. High carbohydrate diet and starvation regulate lipogenic mRNA in rats in a tissue-specific manner. *J Nutr.* 126(3) : 611-617, 1996
 - 10) Hillgartner FB, Charron T, Chesnut KA. Alterations in nutritional status regulate acetyl-CoA carboxylase expression in avian liver by a transcriptional mechanism. *Biochem J.* 319 : 263-268, 1996
 - 11) Luo X., Park K., Lopez-Casillas F. and Kim KH. Structural features of the acetyl-CoA carboxylase gene: mechanisms for the generation of mRNAs with 5' end heterogeneity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 86 : 4042-4046, 1989
 - 12) Lopez-Casillas, F., Ponce-Castaneda MV. and Kim KH. In vivo regulation of the activity of the two promoters of the rat acetyl-CoA carboxylase gene. *Endocrinology.* 129 : 1049-1058, 1991
 - 13) Cheema SK, Clandinin MT. Diet fat alters expression of genes for enzymes of lipogenesis in lean and obese mice. *Biochim Biophys Acta* 16;1299(3): 284-8, 1996
 - 14) Brun T, Assimacopoulos-Jeannet F, Corkey BE, Prentki M. Long-chain fatty acids inhibit acetyl-CoA carboxylase gene expression in the pancreatic beta-cell line INS-1. *Diabetes* 46(3):393-400, 1997
 - 15) Hillgartner FB, Charron TJ. Arachidonate and medium-chain fatty acids inhibit transcription of the acetyl-CoA carboxylase gene in hepatocytes in culture. *Lipid Res.* 38(12):2548-57, 1997
 - 16) Landschulz KT, Jump DB, MacDougald OA, Lane MD. Transcriptional control of the stearoyl-CoA desaturase-1 gene by polyunsaturated fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun.* 29;200(2): 763-8, 1994
 - 17) Jump DB, Clarke SD, Thelen A, Liimatta MJ. Coordinate regulation of glycolytic and lipogenic gene expression by polyunsaturated fatty acids. *Lipid Res.* 35(6):1076-84, 1994
 - 18) Keller H, Dreyer C, Medin J, Mahfoudi A, Ozato K, Wahli W. Fatty acids and

-
- retinoids control lipid metabolism through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-retinoid X receptor heterodimers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 90(6): 2160-4, 1993
- 19) Clarke SD, Jump DB. Regulation of gene transcription by polyunsaturated fatty acids. *Prog Lipid Res* 32(2): 139-49, 1993
 - 20) Fukuda H, Katsurada A, Iritani N. Nutritional and Hormonal Regulation of mRNA Levels of Lipogenic Enzymes in Primary Cultures of Rat Hepatocytes. *J Biochem* 111 : 25-31, 1992
 - 21) Hillgartner FB, Charron T, Chesnut KA. Triiodothyronine stimulates and glucagon inhibits transcription of the acetyl-CoA carboxylase gene in chick embryo hepatocytes: glucose and insulin amplify the effect of triiodothyronine. *Arch Biochem Biophys* 15 : 337-340, 1997
 - 22) Zhang Y, Yin L, Charron T, Hillgartner FB. Thyroid hormone, glucagon, and medium-chain fatty acids regulate transcription initiated from promoter 1 and promoter 2 of the acetyl-CoA carboxylase- α gene in chick embryo hepatocytes. *Biochem Biophys Acta* 1517 : 91-99, 2000
 - 23) Kim TS, Leahy P. and Freake HC. Promoter usage determines tissue specific responsiveness of the rat acetyl-CoA carboxylase gene. *Biochem. Biophys. Res. Commu.* 225 : 647-653, 1996
 - 24) Huang CL, Freake HC. Thyroid hormone regulates acetyl-CoA carboxylase PI promoter. *Biochem Biophys Res Commu* 249 : 704-708, 1998
 - 25) Tae HJ, Luo X. and Kim KH. Roles of CCAAT/ enhancing binding protein and its binding site on repression and depression of acetyl-CoA carboxylase gene. *J. Biol. Chem.*, 269 : 10475-10484, 1994
 - 26) Tae HJ., Zhang Y. Kim KH. Cyclic AMP activation of CAAT enhancer-binding protein-beta gene expression and promoter I of acetyl-CoA carboxylase. *J. Biol. Chem.*, 270 : 21487-21494, 1995
 - 27) O'Callaghan BL, Koo SH, Wu Y, Freake HC, Towle HC. Glucose regulation of the acetyl-CoA carboxylase promoter PI in rat hepatocytes. *J Biol Chem* 11;276(19) : 16033-16039, 2001
 - 28) Lee MS, Yang J, Kim YJ, Kim YH, Kim YH. Hormonal Regulation of Acetyl-CoA Carboxylase Promoter I Activity in Rat Primary Hepatocytes. *Korean J Nutr.* 35(2) : 207-212, 2002