

## REVIEW

# 전사억제인자 Small Heterodimer Partner-Interacting Leucine Zipper(SMILE)의 당대사와 지질대사 조절

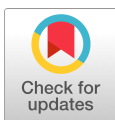
박우람<sup>†</sup> · 최병윤<sup>†</sup> · 사다시밤 난티니<sup>†</sup> · 김돈규<sup>\*</sup>

전남대학교 융합식품바이오공학과

## The Role of Small Heterodimer Partner-Interacting Leucine Zipper (SMILE) as a Transcriptional Corepressor in Hepatic Glucose and Lipid Metabolism

Woo-Ram Park<sup>†</sup>, Byungyoon Choi<sup>†</sup>, Nanthini Sadasivam<sup>†</sup>, and Don-Kyu Kim<sup>\*</sup>

Department of Integrative Food, Bioscience and Biotechnology, Chonnam National University, Gwangju, Korea



Received: September 29, 2022

Revised: October 21, 2022

Accepted: November 23, 2022

<sup>†</sup>These authors contributed equally to this study.

\*Corresponding author :  
Don-Kyu Kim  
Department of Integrative Food,  
Bioscience and Biotechnology, Chonnam  
National University, Gwangju, Korea  
Tel : +82-62-530-2166  
E-mail : dkkim2@jnu.ac.kr

Copyright © 2022 Institute of Agricultural Science & Technology, Chonnam National University.  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### ORCID

Woo-Ram Park  
<https://orcid.org/0009-0001-1857-0584>  
Byungyoon Choi  
<https://orcid.org/0009-0006-8280-8389>  
Nanthini Sadasivam  
<https://orcid.org/0009-0008-4760-9856>  
Don-Kyu Kim  
<https://orcid.org/0000-0002-6251-6438>

### Abstract

Small heterodimer partner-interacting leucine zipper (SMILE) is a member of the cAMP response element-binding protein / activator transcription factor (CREB/ATF) family of basic leucine zipper (bZIP) transcription factors. Structurally, it exists in small and long isoforms resulting from alternative usage of the initiation codon. Though structurally similar to bZIP proteins, SMILE cannot bind to DNA but can homodimerize like them. SMILE acts as a corepressor for nuclear receptors related transcriptional activity and other transcription factors. SMILE plays a crucial role in metabolic signaling pathways by inhibiting DNA binding, competing with coactivators, and directly repressing transcription. This review focuses on the role of SMILE in hepatic glucose and lipid metabolism. Regulation of SMILE improves pathological conditions such as hepatitis, diabetes and fatty liver disease. Therefore, understanding the role of SMILE in metabolism and signaling pathways paves the way to consider SMILE as a potential target in treating liver metabolic diseases.

### Keywords

small heterodimer partner interacting leucine zipper (SMILE), nuclear receptor, corepressor, transcription factor, glucose metabolism, lipid metabolism

## 서론

Small heterodimer partner(SHP)-interacting leucine zipper protein(SMILE)은 처음에 Zhangfei라고 불리는 basic leucine zipper protein(bZIP) 전사조절인자로, 바이러스 단백질 VP16을 통해 단순포진바이러스(Herpes simplex virus, HSV)의 극초기 유전자(immediate early genes) 전이 활성화를 위해 필요한 수용체 세포 인자(host cell factor, HCF)에 결합하는 보조조절인자(coregulator) 중 하나로 알려졌다[1,2]. bZIP 단백질은 이합체화(dimerization), DNA 결합, 전사 조절을 담당하는 세 개의 기능 부위가 있는 반면에, SMILE은 bZIP 단백질과 달리 bZIP 결합 부위나 프로모터 결합 부위에 결합하지 못한다[1,3]. bZIP 단백질은 류신과 아르기닌이 많은 구조로 이루어져 있으며, 이러한 구조는 DNA 넓은 홈(major groove)에 결합하여 전사활동을 촉진한다[4-6]. 또한, bZIP 아미노산 잔기 중 아스파라진, 아르기닌, 류신 및 이소류신 잔기가 DNA 결합에 중요하게 작용한다고 보고된 바가 있다[7]. 실제로, bZIP 단백질 중 하나인 C/EBP-homologous protein-10

은 아스파라진 잔기가 없어, DNA에 결합하지 않았다[8]. SMILE 또한 마찬가지로 아스파라진 잔기의 결핍에 의한 구조적 변화로 DNA에 결합할 수 없다는 것을 보여주었다[9]. 이러한 결과는 SMILE이 bZIP 단백질과 달리 DNA에 결합하는 전사조절인자가 아닌 보조조절인자로 작용한다는 것을 시사한다.

추가 연구를 통해 SMILE은 다양한 핵수용체 및 전사조절인자의 보조조절인자로 밝혀졌다[10]. 핵수용체는 리간드 비의존적인 전사 활성 도메인(Activation Function 1, AF-1), DNA 결합 도메인(DNA binding domain), hinge 도메인, 리간드 결합 도메인(ligand binding domain, LBD), 리간드 의존적인 전사 활성 도메인(AF-2) 5개의 도메인으로 이루어져 있다. 핵수용체는 표적유전자의 프로모터 전사조절부위에 직접 결합하여, 보조활성인자(coactivator) 혹은 보조억제인자(corepressor)와의 상호작용을 통해 유전자 발현을 조절하는 리간드 의존성 전사조절인자이다[11]. 리간드가 없을 때 SMILE은 핵수용체 전사활성을 저해하는 보조억제인자로 작용하며, 실제로 constitutive androstane receptors(CAR), retinoid X receptors(RXR), and estrogen-related receptor gamma(ERR $\gamma$ ) 등 여러 핵수용체의 전사활성을 저해한다[10,12]. 따라서, 다양한 대사과정에 관여하는 bZIP 단백질 또는 핵수용체와 SMILE의 상호작용을 이해하는 것은 매우 중요하다.

흥미롭게도, SMILE은 세포 외부 자극에 따라 유전자 발현이 조절되는 보조억제인자이며, 간에서 인슐린(insulin), 메트포민(metformin), 담즙과 같은 내분비 대사신호의 mediator로 작용한다고 알려져 있다[13-15]. 그렇기 때문에, SMILE은 당뇨, 비알콜성지방간(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), 고혈당, 당뇨병 성유종 같은 질병을 억제하는데 중요하다[14,16]. 최근 연구들을 통해 SMILE은 포도당 대사, 지질 대사, 담즙 대사와 관련된 liver X receptor(LXR), pregnane X receptors, farnesoid X receptor, CAR, hepatocyte nuclear factor 4(HNF4), and ERRs과 같은 핵수용체와, cAMP response element-binding protein(CREB), CREBH, steroid regulatory element binding protein-1c(SREBP-1c), forkhead box protein O1(FoxO1), and signal transducer and activator of transcription 3 같은 전사조절인자의 전사활성을 억제하는 것으로 알려졌다[10,17-19]. 이러한 이유들을 통해, SMILE이 대사관련 질병의 중요한 표적유전자가 될 수 있다는 것을 시사한다.

## 본 론

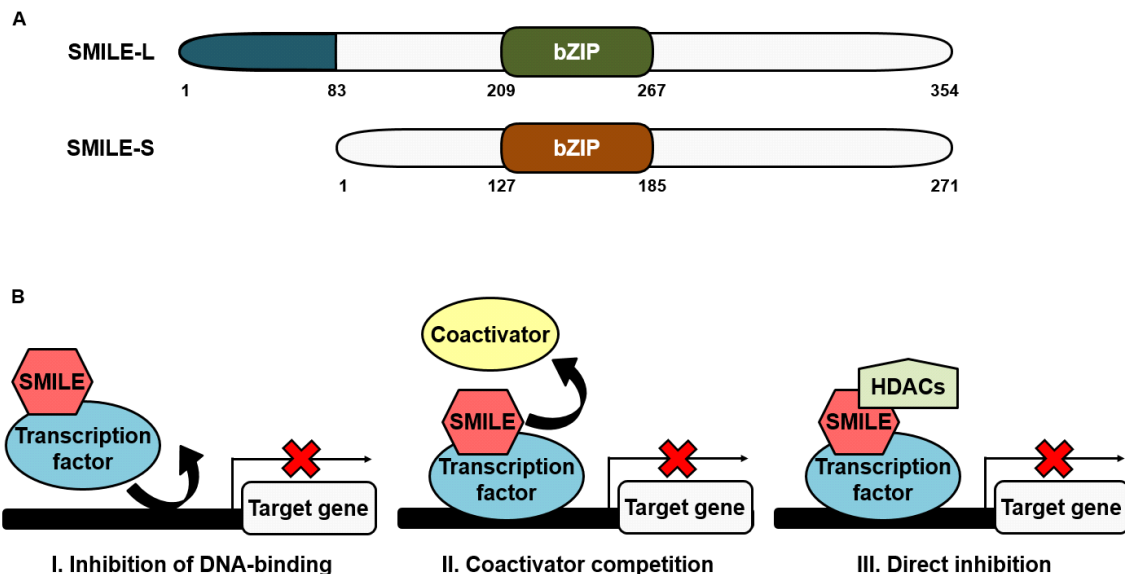
### 1. Small heterodimer partner-interacting leucine zipper(SMILE)의 배경

SMILE은 bZIP 단백질의 CREB/activator transcription factor(ATF) 계열의 단백질이다[20]. SMILE은 estrogen receptor(ER)에 의한 전사조절을 저해하는 SHP에 결합하여 SHP의 억제작용을 증가시키는 것이 yeast hybrid 시스템을 이용하여 밝혀졌다[21]. 이러한 결과를 통해 SMILE이 핵수용체의 전사조절을 억제하는 보조억제인자로 작용한다는 것을 보여주었다. 구조적으로, SMILE은 354개의 아미노산으로 이루어져 있으며, 이 중 113부터 202번째 아미노산은 핵수용체 LBD와 결합하기 때문에 그것의 보조억제인자 활성화에 중요하다. SMILE은 선택적 스플라이싱(alternative splicing)을 통해 두 개의 동형체(isoform)를 가지고 있으며, 긴 동형체(SMILE-L)는 짧은 동형체(SMILE-S)와 비교하여 83개의 아미노산을 추가로 가지고 있다(Fig. 1A). SMILE은 특정 전사조절인자와 상호작용에 의해 보조활성인자 혹은 보조억제인자로 작용한다. 예를 들면, ATF4와 heterodimer 복합체를 이루어 CRE reporter의 활성을 증가시키는 반면에, CREB3와 결합하여 HCF 활성을 억제하는 보조억제인자로 작용한다[22]. 흥미롭게도, 간에서 SMILE은 보조억제인자로 존재하며, curcumin, ursodeoxycholic acid(UDCA), epigallocatechin gallate-1, 메트포민, 인슐린과 같은 인자들에 의한 신호전달경로에 의해 유전자 발현이 조절된다[18,23,24]. 이러한 인자들에 의해 매개된 SMILE은 다른 전사조절인자 혹은 핵수용체의 상호작용을 통해 활성을 저해하여 대

사, 발달, 항상성 등을 조절한다.

## 2. Small heterodimer partner-interacting leucine zipper(SMILE)의 유전자 조절 기전

SMILE은 다양한 방법으로 핵수용체와 bZIP 전사조절인자의 활성을 조절한다(Fig. 1B). 첫째로, peroxisome proliferator-activated receptors(PPARs), HNF4, LXRs, CAR, ERR $\gamma$ , runt-related transcription factor 2와 같은 핵수용체와 전사조절인자의 프로모터 결합을 억제하여 전사 활성을 저해한다. PPARs은 thyroid hormone receptor과 유사한 핵수용체이며, RXR과 heterodimer를 구성한다. PPARs은 리간드가 존재할 때 보조활성인자와 복합체를 이루어 유전자 발현을 조절하지만, 리간드가 없을 때 보조억제인자가 PPAR과 RXR heterodimer에 결합해 complex의 DNA 결합을 억제한다. PPAR $\gamma$ 는 adiponectin(Adipoq) 프로모터에 직접 결합하고, 지방세포 분화를 촉진시켜 지방축적을 유도한다[25]. 실제로, ER-stress에 의해 유전자 발현이 유도된 SMILE은 PPAR $\gamma$ 에 직접 결합하고, PPAR $\gamma$ 의 Adipoq 프로모터 결합을 억제하여 유전자 발현을 감소시켜 지방 축적이 줄이는 것으로 보고되었다[26]. 둘째로, SMILE은 핵수용체의 LBD 혹은 AF-2 도메인과 결합하여 전사활성을 조절하며, proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ (PGC-1 $\alpha$ ), glucocorticoid receptor interacting protein 1과 같은 보조활성인자와 경쟁을 통해 전사활성을 억제한다[10]. PGC-1 $\alpha$ 는 HNF4 $\alpha$ , FoxO1, glucocorticoid receptor와 같은 전사조절인자에 결합하여 glucose-6-phosphatase(G6Pase) 및 phosphoenolpyruvate carboxykinase(PEPCK)와 같은 당신생합성(gluconeogenesis) 유전자 발현을 조절한다고 알려져 있다[27]. 실제로, SMILE은 HNF4 $\alpha$ 과 PGC-1 $\alpha$ 의 결합을 방해하여 당신생합성 유전자의 발현을 억제한다[10,28]. 마지막으로, SMILE은 histone deacetylases(HDACs)과 상호작용하여 전사조절인자에 의한 표적유전자의 발현을 직접 억제한다. HDAC은 히스톤의 아세틸그룹을 제거하여 히스톤 꼬리와 DNA의 상호작용을



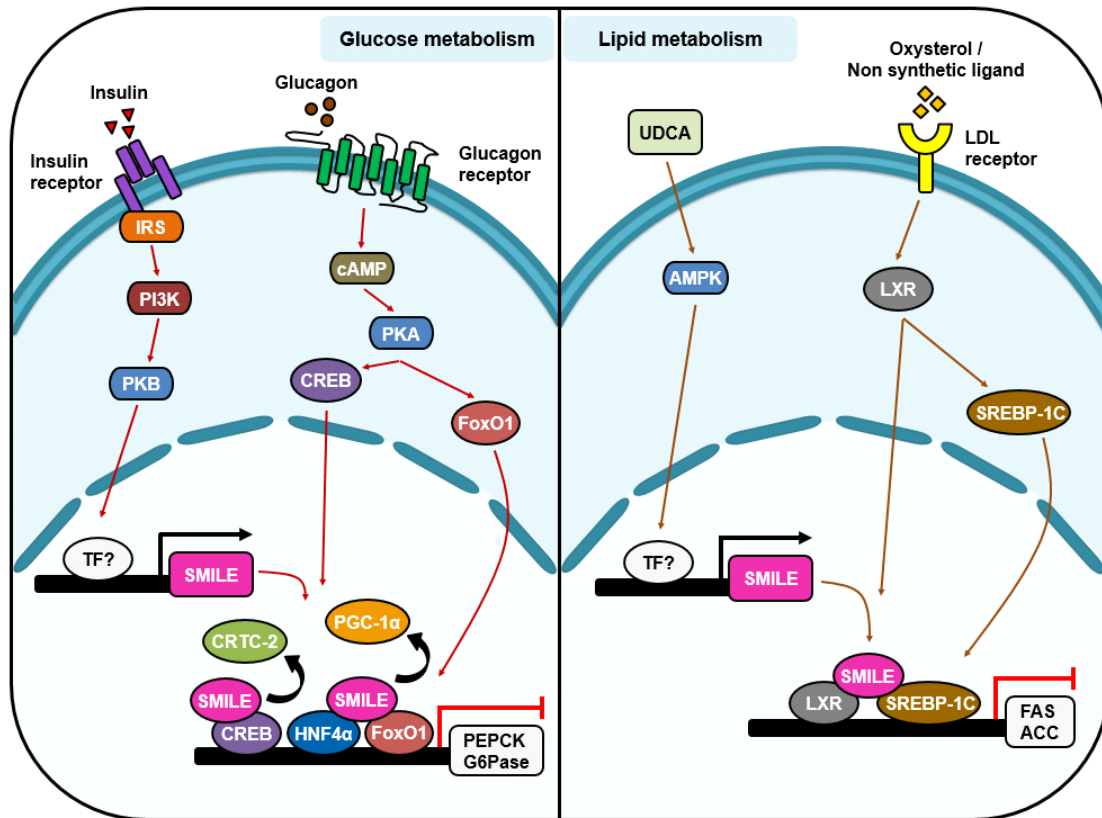
**Fig. 1.** SMILE structure and transcriptional repression mechanism. (A) Schematic representation of SMILE isoform, including the long form (SMILE-L) and short form (SMILE-S). The N-terminus of SMILE-L has 83 more amino acids than SMILE-S. The numbers show the amino acid number. (B) SMILE represses transcription factors through three repression mechanisms. I. The corepressor SMILE binds to transcription factors and inhibits binding affinity of transcription factors for target gene. II. SMILE inhibits transcription of target genes through competition with several coactivators of the transcription factors. III. SMILE inhibits the transcription factors by recruiting histone deacetylase (HDACs), resulting suppression of the target gene transcription. SMILE, small heterodimer partner-interacting leucine zipper.

강화하고 DNA에 전사 유도 단백질 복합체의 접근을 차단시켜 전사과정을 억제한다[29]. 실제로, GST-pull down assay를 통해 SMILE은 HDAC(HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC4, HDAC5, and HDAC6)중 HDAC1, 3, 4와 결합하는 것으로 밝혀졌다[10]. 추가로 SMILE은 HDAC 중 하나인 sirtuin type 1을 끌어들여, ERR $\gamma$ 와 직접 결합하여 표적유전자의 발현을 억제한다[12]. 하지만, SMILE과 HDAC의 상호작용에 의한 생리학적 효과는 아직 밝혀진 바가 없기 때문에 좀 더 많은 연구가 필요하다.

### 3. Small heterodimer partner-interacting leucine zipper(SMILE)에 의한 포도당 대사와 지질대사 조절

많은 핵수용체 및 bZIP 전사인자는 간에서 매개되는 내분비 대사 신호 조절에 관여한다. 포도당 대사는 주로 간에서 조절되는 대사 경로이다[30]. 포도당 대사에 관여하는 주요 보조활성화인자는 PGC-1 $\alpha$ 와 CREB-regulated transcription coactivator-2(CRTC-2)이다(Fig. 2). 이러한 보조활성인자는 섭식 및 공복 상태에서 췌장  $\beta$ 세포에서 분비되는 인슐린과 췌장  $\alpha$ 세포에서 분비되는 글루카곤(glucagon)에 의해 조절된다[31-33]. 글루카곤은 공복 상태에서 G 단백질연결수용체(G protein-coupled receptor)인 글루카곤 수용체에 결합하여 cAMP를 증가시켜 protein kinase A(PKA)를 활성화한다. 활성화된 PKA는 CREB을 인산화(phosphorylation)시켜 당신생합성 유전자의 발현을 증가시킨다[34]. 또한, 활성화된 CREB은 보조활성인자 CRTC-2와 상호작용하여 또다른 보조활성인자 PGC-1 $\alpha$ 의 발현을 증가시킨다[31,35,36]. 그 결과, PGC-1 $\alpha$ 은 핵수용체 HNF4 $\alpha$  및 전사조절인자 FoxO1의 보조활성인자로 작용하여 당신생합성 유전자 발현을 유도한다[37,38]. 반면에, 섭식 상태에서 인슐린은 티로신 인산화효소 수용체(tyrosine kinase receptor)인 인슐린 수용체에 결합하여 인산화효소인 Akt를 활성화시킨다. Akt는 FoxO1을 인산화하며 동시에 salt-inducible kinase(SIK)을 활성화시키고, SIK은 CRTC-2를 인산화한다. 인산화된 CRTC-2와 FoxO1은 핵으로 이동하지 못해 글루카곤에 의해 조절되는 전사인자의 활성을 억제한다[39-41]. 이후에 마우스 모델 연구를 통해 인슐린에 의한 간의 당신생합성 억제가 보조억제인자인 SMILE의 활성과 관련이 있다는 것이 밝혀졌다(Fig. 2). 실제로, 인슐린은 인슐린/Akt 신호전달경로를 통하여 SMILE의 발현을 증가시켰다. 인슐린에 의해 유도된 SMILE 유전자 발현은 핵수용체 HNF4 $\alpha$ 와 보조활성인자 PGC-1 $\alpha$ 의 상호작용에서 PGC-1 $\alpha$ 과 경쟁하여 HNF4 $\alpha$ 에 의해 유도된 G6Pase 및 PEPCK와 같은 당신생합성 유전자의 발현을 감소시켰으며, 당뇨 모델 쥐에서 SMILE의 과발현은 고혈당을 개선시키는 결과를 보였다[14]. 추가로, SMILE은 CRTC-2와 경쟁을 통해 CREB/CRTC-2에 의한 PGC-1 $\alpha$ 와 PEPCK 발현을 억제하였다[42]. 이러한 결과는 SMILE이 보조억제인자로서 다른 보조활성인자와 경쟁하는 기전을 통해 포도당 대사를 조절하는 것을 알 수 있다. 한편, ERR $\gamma$  역시 포도당 대사를 조절하는 핵수용체로 알려져 있다. 공복 상태에서, ERR $\gamma$ 는 글루카곤/CREB/CRTC-2 신호전달에 의해 발현이 증가하고, 보조활성인자인 PGC-1 $\alpha$ 와 복합체를 이루어 G6Pase 및 PEPCK 유전자의 발현을 조절한다고 알려졌다[43]. 또한, 보조억제인자인 SHP가 PGC-1 $\alpha$ 과 경쟁하는 기전을 통해 ERR $\gamma$ 에 의한 당신생합성을 억제하는 것을 확인하였다. 따라서, SMILE이 HNF4 $\alpha$ 와 PGC-1 $\alpha$ 의 상호작용에서 PGC-1 $\alpha$ 과 경쟁하여 HNF4 $\alpha$ 의 전사활성을 억제하기 때문에, ERR $\gamma$ 와 PGC-1 $\alpha$  간의 상호작용에 의한 전사활성도 SMILE이 조절할 수 있는지 추가 연구가 필요하다.

지질 대사에 관여하는 주요 전사 조절 인자는 LXR, SREBP-1c, PPAR $\gamma$  및 ERR $\gamma$ 가 알려져 있으며 이들은 지방 생성 경로를 통해 조절된다[44-47]. LIPIN1은 지방 생성 단백질 phosphatidic acid phosphatase인 Lipin-1을 암호화하는 유전자이다. ERR $\gamma$ 와 Lipin-1에 대한 연구에서 ERR $\gamma$ 가 보조활성인자인 PGC-1 $\alpha$ 와 상호작용하여 Lipin-1의 발현을 유도하지만, SHP는 PGC-1 $\alpha$ 와 경쟁하여 Lipin-1의 발현을 억제한다[48]. SMILE 또한 SHP와 같은 보조억제인자이기 때문에, ERR $\gamma$



**Fig. 2.** The role of SMILE in glucose and lipid metabolism. Glucose homeostasis involves two different conditions. During the fasting state, glucagon mediates gluconeogenic genes (PEPCK and G6Pase) via the cAMP pathway, which activates PKA and results in the phosphorylation of transcription factors (CREB and FoxO1). CREB binds to the DNA and transactivates the PEPCK and G6Pase upon binding of the coactivator CRTC-2. PGC-1 $\alpha$  as a coactivator, binds to HNF4 $\alpha$  and FoxO1 and transactivates PEPCK and G6Pase, resulting in glucose production. In contrast, insulin inhibits the transcription of gluconeogenic genes during feeding conditions. Insulin activates the corepressor SMILE via the IRS-PI3K-PKB pathway, which inhibits the transcriptional activity of the transcription factors (CREB, HNF4 $\alpha$ , FoxO1) by competition with coactivators (CRTC-2, PGC-1 $\alpha$ ). In lipid metabolism, oxysterols and non-synthetic ligands bind to the low-density lipoprotein (LDL) receptor, activate the transcription factors LXR and SREBP-1c, and induce the lipogenic genes (FAS and ACC). Through the action of UDCA, SMILE is induced via the AMPK pathway. SMILE binds to LXR or SREBP-1c and inhibits the transactivation of lipogenic genes. SMILE, small heterodimer partner-interacting leucine zipper; PEPCK, phosphoenolpyruvate carboxykinase; G6Pase, glucose-6-phosphatase; PKA, protein kinase A; CREB, cAMP response element-binding protein; FoxO1, forkhead box protein O1; CRTC-2, CREB-regulated transcription coactivator-2; PGC-1 $\alpha$ , proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ ; HNF4 $\alpha$ , hepatocyte nuclear factor 4; ACC, acetyl-CoA carboxylase; LDL, Low-density lipoprotein; LXR, liver X receptor; CREB, cyclic AMP-responsive element-binding protein; SREBP-1c, steroid regulatory element binding protein-1c; AMPK, AMP-activated protein kinase.

의 전사 활성을 통해 Lipin-1과 관련된 지질 합성에도 관여할 수 있다. 지질 합성을 조절하는 SREBP-1c는 LXR과 콜레스테롤 부산물인 옥시스테롤을 통해 활성화된다[49,50]. SMILE은 LXR 및 SREBP-1c로 조절되는 지질 대사 속도제한효소(rate limiting enzyme)인 FAS(fatty acid synthase) 및 ACC(acetyl-CoA carboxylase)와 같은 표적유전자의 전사 활성을 억제하는 보조억제 인자로 알려져 있다(Fig. 2). 또한, 우르솔산(ursolic acid, UA)은 LXR의 발현과 SREBP-1c의 프로모터 활성을 감소시키고 간 지질 함량을 감소시키는 식물 화합물이다. 흥미롭게도, 우르솔산은 간세포에서 AMP-activated protein kinase(AMPK) 인산화를 통해 SMILE 활성을 증가시킨다[51]. 이러한 결과는 우르솔산이 SMILE을 통해 SREBP-1C 및 LXR의 전사 활성 억제를 유도하는 잠재적 요인으로 작용할 수 있음을 나타낸다. 한편, SMILE은 인슐린/Akt 신호 경로를 통해 인슐린으로

매개되는 지방 생성을 조절한다. 인슐린에 의해 유도된 SMILE은 ATFs와 heterodimer를 이루어 insulin-induced gene-2(insig-2)의 발현을 감소시키고, 이러한 insig-2의 감소는 SREBP-1c에 의한 지방생성을 증가시킨다[52]. 추가로, SMILE의 간 특이적 제거(knockout)는 insig-2의 활성을 유도하고 지방 생성 과정을 억제하여 간 지방증을 악화시켰다. 흥미롭게도, SMILE은 인슐린 저항성 또는 ob/ob 쥐, 지방증이 있는 인간의 간에서 발현이 증가했다. 이러한 결과는 SMILE이 선택적 인슐린 저항성 하에 간에서 지속적인 지방 생성 발달에 잠재적 역할을 할 수 있으며, 나아가 지방간 질환 및 인슐린 저항성을 치료할 수 있는 표적유전자가 될 수 있다. 추가로, 간 지질 대사에서 SMILE의 기능에 대한 분석을 위해 중성 지방 항상성 및 대사에 중요한 담즙산에 초점을 맞추어 분석을 진행한 결과, 간 담즙을 유도하는 UDCA은 phosphoinositide 3-kinase/Akt/nuclear factor erythroid-2-related receptor 2 경로를 활성화하여 간 지방증과 인슐린 저항성이 개선되었음을 확인하였다. 한편, UDCA는 AMPK를 통해 SMILE의 발현을 증가시켰고, 이는 LXR과 상호작용하여 LXR로 매개된 지방 생성 유전자의 발현을 억제하였다[18]. 이러한 결과는 SMILE이 간 지방증, NAFLD 및 고지혈증과 같은 다양한 지질 대사 질환을 치료하기 위한 표적유전자가 될 수 있음을 시사한다.

## 결론

SMILE은 bZIP 전사조절인자 중 하나인 CREB/ATF 계열 단백질이다. 그러나 기존 bZIP 단백질과 다르게 SMILE은 아스파라진 잔기의 결핍으로 DNA에 결합하지 못하지만 단백질과 상호작용이 가능하다. 따라서, SMILE은 전사조절인자인 핵수용체 혹은 bZIP 단백질과 상호작용하여 DNA 결합을 방해하거나, 보조활성인자와의 경쟁 혹은 직접적인 억제를 통해 다양한 대사과정에 관여하는 표적 유전자의 발현을 조절한다. 특히, 이번 리뷰에서는 SMILE이 공동억제인자로서 간에서 중요한 당대사와 지질대사 조절을 통해 당뇨병, 고혈당 및 저혈당, 간지방증, 비알콜성지방간, 고지혈증과 같은 대사성질환을 제어할 수 있음을 보여주었다. 그러므로, SMILE은 다양한 대사와 관련된 질병의 치료제로서 중요한 표적유전자가 될 수 있음을 시사한다.

## Conflict of Interest

The authors declare no potential conflict of interest.

## 감사의 글

본 연구는 정부(과학기술정보통신부) 재원으로 한국연구재단 중견연구자지원사업(No. 2021R1A2C1011136) 및 박사과정생연구장려금지원사업(No. 2021R1A6A3A13038592, No. 2022R1A6A3A13053076)의 지원을 받아 이루어진 것입니다.

## References

1. Lu R, Misra V. Zhangfei: a second cellular protein interacts with herpes simplex virus accessory factor HCF in a manner similar to Luman and VP16. *Nucleic Acids Res.* 2000;28:2446-2454.
2. Cockram GP, Hogan MR, Burnett HF, Lu R. Identification and characterization of the DNA-binding properties of a Zhangfei homologue in Japanese pufferfish,

- Takifugu rubripes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;339:1238-1245.
3. Fujii Y, Shimizu T, Toda T, Yanagida M, Hakoshima T. Structural basis for the diversity of DNA recognition by bZIP transcription factors. *Nat Struct Mol Biol.* 2000;7:889-893.
4. Ellenberger TE, Brandl CJ, Struhl K, Harrison SC. The GCN4 basic region leucine zipper binds DNA as a dimer of uninterrupted  $\alpha$  helices: crystal structure of the protein-DNA complex. *Cell.* 1992;71:1223-1237.
5. Vinson CR, Sigler PB, McKnight SL. Scissors-grip model for DNA recognition by a family of leucine zipper proteins. *Science.* 1989;246:911-916.
6. Hurst HC. Transcription factors 1: bZIP proteins. *Protein Profile.* 1995;2:101-168.
7. Vinson C, Myakishev M, Acharya A, Mir AA, Moll JR, Bonovich M. Classification of human B-ZIP proteins based on dimerization properties. *Mol Cell Biol.* 2002;22:6321-6335.
8. Ron D, Habener JF. CHOP, a novel developmentally regulated nuclear protein that dimerizes with transcription factors C/EBP and LAP and functions as a dominant-negative inhibitor of gene transcription. *Genes Dev.* 1992;6:439-453.
9. Misra V, Rapin N, Akhova O, Bainbridge M, Korchinski P. Zhangfei is a potent and specific inhibitor of the host cell factor-binding transcription factor Luman. *J Biol Chem.* 2005;280:15257-15266.
10. Xie YB, Nedumaran B, Choi HS. Molecular characterization of SMILE as a novel corepressor of nuclear receptors. *Nucleic Acids Res.* 2009;37:4100-4115.
11. Jenster G. Coactivators and corepressors as mediators of nuclear receptor function: an update. *Mol Cell Endocrinol.* 1998;143:1-7.
12. Xie YB, Park JH, Kim DK, Hwang JH, Oh S, Park SB, et al. Transcriptional corepressor SMILE recruits SIRT1 to inhibit nuclear receptor estrogen receptor-related receptor  $\gamma$  transactivation. *J Biol Chem.* 2009;284:28762-28774.
13. Yang SC, Park JS, Hwang SH, Cho KH, Na HS, Choi J, et al. Metformin-inducible small heterodimer partner interacting leucine zipper protein ameliorates intestinal inflammation. *Front Immunol.* 2021;12:652709.
14. Lee JM, Seo WY, Han HS, Oh KJ, Lee YS, Kim DK, et al. Insulin-inducible SMILE inhibits hepatic gluconeogenesis. *Diabetes.* 2016;65:62-73.
15. Lee EJ, Kwon JE, Park MJ, Jung KA, Kim DS, Kim EK, et al. Ursodeoxycholic acid attenuates experimental autoimmune arthritis by targeting Th17 and inducing pAMPK and transcriptional corepressor SMILE. *Immunol Lett.* 2017;188:1-8.
16. Sandoval V, Sanz-Lamora H, Marrero PF, Relat J, Haro D. Lyophilized Maqui (*Aristotelia chilensis*) berry administration suppresses high-fat diet-induced liver lipogenesis through the induction of the nuclear corepressor SMILE. *Antioxidants.* 2021;10:637.
17. Lin YN, Chang HY, Wang CCN, Chu FY, Shen HY, Chen CJ, et al. Oleanolic acid inhibits liver X receptor alpha and pregnane X receptor to attenuate ligand-induced lipogenesis. *J Agric Food Chem.* 2018;66:10964-10976.
18. Lee JM, Gang GT, Kim DK, Kim YD, Koo SH, Lee CH, et al. Ursodeoxycholic acid

- inhibits liver X receptor  $\alpha$ -mediated hepatic lipogenesis via induction of the nuclear corepressor SMILE. *J Biol Chem.* 2014;289:1079-1091.
19. Lee KM, Seo YJ, Kim MK, Seo HA, Jeong JY, Choi HS, et al. Mediation of glucolipotoxicity in INS-1 rat insulinoma cells by small heterodimer partner interacting leucine zipper protein (SMILE). *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;419:768-773.
  20. Chen F, Lin PF, Li X, Sun J, Zhang Z, Du E, et al. Construction and expression of lentiviral vectors encoding recombinant mouse CREBZF in NIH 3T3 cells. *Plasmid.* 2014;76:24-31.
  21. Xie YB, Lee OH, Nedumaran B, Seong HA, Lee KM, Ha H, et al. SMILE, a new orphan nuclear receptor SHP-interacting protein, regulates SHP-repressed estrogen receptor transactivation. *Biochem J.* 2008;416:463-473.
  22. Hogan MR, Cockram GP, Lu R. Cooperative interaction of Zhangfei and ATF4 in transactivation of the cyclic AMP response element. *FEBS Lett.* 2006;580:58-62.
  23. Kim MY, Ahn YH. SMILE is an insulin-inducible transcriptional corepressor of hepatic gluconeogenic gene programs. *Diabetes.* 2016;65:14-15.
  24. Lee SY, Song CH, Xie YB, Jung C, Choi HS, Lee K. SMILE upregulated by metformin inhibits the function of androgen receptor in prostate cancer cells. *Cancer Lett.* 2014;354:390-397.
  25. Kersten S, Stienstra R. The role and regulation of the peroxisome proliferator activated receptor alpha in human liver. *Biochimie.* 2017;136:75-84.
  26. Jang H, Kim HJ, Kim DH, Park JK, Sun WS, Hwang S, et al. Small heterodimer partner-interacting leucine zipper protein inhibits adipogenesis by regulating peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  activity. *Life Sci.* 2015;132:49-54.
  27. Cliff Yoon J, Puigserver P, Chen G, Donovan J, Wu Z, Rhee J, et al. Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1. *Nature* 2001;413:131-138.
  28. Sharabi K, Lin H, Tavares CDJ, Dominy JE, Camporez JP, Perry RJ, et al. Selective chemical inhibition of PGC-1 $\alpha$  gluconeogenic activity ameliorates type 2 diabetes. *Cell.* 2017;169:148-160.
  29. Gallinari P, Di Marco S, Jones P, Pallaoro M, Steinkühler C. HDACs, histone deacetylation and gene transcription: from molecular biology to cancer therapeutics. *Cell Res.* 2007;17:195-211.
  30. Han HS, Kang G, Kim JS, Choi BH, Koo SH. Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. *Exp Mol Med.* 2016;48:e218.
  31. Han HS, Kwon Y, Koo SH. Role of CRTC2 in metabolic homeostasis: key regulator of whole-body energy metabolism? *Diabetes Metab J.* 2020;44:498-508.
  32. Wu H, Deng X, Shi Y, Su Y, Wei J, Duan H. PGC-1 $\alpha$ , glucose metabolism and type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol.* 2016;229:R99-R115.
  33. Lee JM, Seo WY, Song KH, Chanda D, Kim YD, Kim DK, et al. AMPK-dependent repression of hepatic gluconeogenesis via disruption of CREB-CRTC2 complex by orphan nuclear receptor small heterodimer partner. *J Biol Chem.* 2010;285:32182-32191.



34. Wang Y, Inoue H, Ravnskjaer K, Viste K, Miller N, Liu Y, et al. Targeted disruption of the CREB coactivator *Crtc2* increases insulin sensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:3087-3092.
35. Herzig S, Long F, Jhala US, Hedrick S, Quinn R, Bauer A, et al. CREB regulates hepatic gluconeogenesis through the coactivator PGC-1. *Nature*. 2001;413:179-183.
36. Goldstein I, Hager GL. The three Ds of transcription activation by glucagon: direct, delayed, and dynamic. *Endocrinology*. 2018;159:206-216.
37. Puigserver P, Rhee J, Donovan J, Walkey CJ, Cliff Yoon J, Oriente F, et al. Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1-PGC-1 $\alpha$  interaction. *Nature*. 2003;423:550-555.
38. Soyak S, Krempler F, Oberkofler H, Patsch W. PGC-1 $\alpha$ : a potent transcriptional cofactor involved in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49:1477-1488.
39. Hatting M, Tavares CDJ, Sharabi K, Rines AK, Puigserver P. Insulin regulation of gluconeogenesis. *Ann NY Acad Sci*. 2018;1411:21-35.
40. Dentin R, Liu Y, Koo SH, Hedrick S, Vargas T, Heredia J, et al. Insulin modulates gluconeogenesis by inhibition of the coactivator TORC2. *Nature*. 2007;449:366-369.
41. He L, Sabet A, Djedjos S, Miller R, Sun X, Hussain MA, et al. Metformin and insulin suppress hepatic gluconeogenesis through phosphorylation of CREB binding protein. *Cell*. 2009;137:635-646.
42. Lee JM, Han HS, Jung YS, Harris RA, Koo SH, Choi HS. The SMILE transcriptional corepressor inhibits cAMP response element-binding protein (CREB)-mediated transactivation of gluconeogenic genes. *J Biol Chem*. 2018;293:13125-13133.
43. Kim DK, Ryu D, Koh M, Lee MW, Lim D, Kim MJ, et al. Orphan nuclear receptor estrogen-related receptor  $\gamma$  (ERR $\gamma$ ) is key regulator of hepatic gluconeogenesis. *J Biol Chem*. 2012;287:21628-21639.
44. Schultz JR, Tu H, Luk A, Repa JJ, Medina JC, Li L, et al. Role of LXRs in control of lipogenesis. *Genes Dev*. 2000;14:2831-2838.
45. Bertolio R, Napoletano F, Mano M, Maurer-Stroh S, Fantuz M, Zannini A, et al. Sterol regulatory element binding protein 1 couples mechanical cues and lipid metabolism. *Nat Commun*. 2019;10:1326.
46. Deng Q, Li X, Fu S, Yin L, Zhang Y, Wang T, et al. SREBP-1c gene silencing can decrease lipid deposits in bovine hepatocytes cultured in vitro. *Cell Physiol Biochem*. 2014;33:1568-1578.
47. Huss JM, Torra IP, Staels B, Giguère V, Kelly DP. Estrogen-related receptor  $\alpha$  directs peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  signaling in the transcriptional control of energy metabolism in cardiac and skeletal muscle. *Mol Cell Biol*. 2004;24:9079-9091.
48. Kim DK, Kim JR, Koh M, Kim YD, Lee JM, Chanda D, et al. Estrogen-related receptor  $\gamma$  (ERR $\gamma$ ) is a novel transcriptional regulator of phosphatidic acid phosphatase, LIPIN1, and inhibits hepatic insulin signaling. *J Biol Chem*. 2011;286:38035-38042.

49. Chen W, Chen G, Head DL, Mangelsdorf DJ, Russell DW. Enzymatic reduction of oxysterols impairs LXR signaling in cultured cells and the livers of mice. *Cell Metab.* 2007;5:73-79.
50. Lehmann JM, Kliewer SA, Moore LB, Smith-Oliver TA, Oliver BB, Su JL, et al. Activation of the nuclear receptor LXR by oxysterols defines a new hormone response pathway. *J Biol Chem.* 1997;272:3137-3140.
51. Lin YN, Wang CCN, Chang HY, Chu FY, Hsu YA, Cheng WK, et al. Ursolic acid, a novel liver X receptor  $\alpha$  (LXR $\alpha$ ) antagonist inhibiting ligand-induced nonalcoholic fatty liver and drug-induced lipogenesis. *J Agric Food Chem.* 2018;66:11647-11662.
52. Zhang F, Hu Z, Li G, Huo S, Ma F, Cui A, et al. Hepatic CREBZF couples insulin to lipogenesis by inhibiting insig activity and contributes to hepatic steatosis in diet-induced insulin-resistant mice. *Hepatology.* 2018;68:1361-1375.