

세포의 생리 및 병리적 측면에서 보는 미토파지의 기전

이 하 닐

서울대학교

E-mail: danji122@snu.ac.kr

요약문

미토파지는 손상되거나 과도한 미토콘드리아를 제거하여 그 수와 기능을 유지하고 에너지 대사를 보존하는, 진화적으로 잘 보존된 기전이다. 이 리뷰는 미토파지를 관장하는 신호전달 체계를 밝히기 위한 최근의 성과들을 살펴보고 특히 생리적, 병리적 관점에서 밝혀진 그 기전과 의미를 확인하고 미토파지 조절을 통한 치료법 개발의 가능성을 짚어본다.

Key Words: 미토콘드리아, 미토파지, 스트레스 반응, 신경퇴행성질환

본 자료는 Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology. *Nat. Cell Biol.* 20, 1013–1022 (2018). 의 논문을 한글로 번역, 요약한 자료입니다.

목 차

1. 서론
2. 미토파지를 조절하는 분자적 신호들
 - 2.1. PINK1-Parkin에 의해 매개되는 미토파지
 - 2.2. Parkin에 비 의존적인 미토파지
 - 2.3. 에너지 대사와 미토파지 수용체
3. 미토파지의 다양한 생리적 역할들
 - 3.1. 기저 미토파지
 - 3.2. 스트레스에 의해 유발되는 미토파지
 - 3.3. 예정된 미토파지
4. 병리생리학 측면에서의 미토파지
5. 미토파지 조절을 통한 치료적 개선
6. 결론

1. 서론

미토콘드리아는 대사에 필수적인 세포 소기관으로, 미토콘드리아의 기능 이상은 다양한 층위의 병변과 연관되어 있다. 그렇기에 그 기능을 유지하는 기전이 진화적으로 잘 보존되어 있는데, 미토콘드리아의 지속적인 기능 이상은 미토콘드리아 자체를 제거하는 기전인 미토파지를 유발한다. 미토파지가 제대로 기능하지 못하면 세포 내에 이상 미토콘드리아가 축적되고, 이는 곧 세포와 조직의 손상을 유발한다. 본 리뷰는 미토콘드리아의 분해를 관장하는 미토파지의 기전을 알아보고 또 생리적, 병리적 상황에서 그 역할을 살펴 미토파지 조절을 통한 질병의 치료법 개발의 가능성을 확인하고자 한다.

2. 미토파지를 조절하는 분자적 신호들

세포 내 다양한 상황에서 여러 신호들이 상이한 신호전달체계를 통해 미토파지를 촉진할 수 있다. 미토파지를 조절하는 신호전달체계는 크게 유비퀴틴에 의존적인 것과 비 의존적인 것으로 나눌 수 있다. 최근의 연구들은 이들 신호전달체계 간의 복잡한 상호작용이 있으며, 또한 미토파지 조절 인자들이 효모에서 포유류에 이르기까지 잘 보존되어 있음을 보여주고 있다.

2.1. PINK1-Parkin에 의해 매개되는 미토파지

PINK1-Parkin 신호전달체계는 유비퀴틴 의존적으로 미토파지를 조절한다. 이는 미토콘드리아의 생성, 이동 및 자가포식작용에 의한 제거 조절과 같은 여러 층위에서 작동하여 손상된 미토콘드리아를 제거한다. 정상적인 미토콘드리아에서 PINK1은 미토콘드리아 내막으로 이동하여 여러 단백질 분해효소들에 의해 잘리고 유비퀴틴-프로테아좀 복합체에 의해 분해된다. 미토콘드리아 막 전위의 소실은 이러한 PINK1의 내막으로의 이동을 저해하여 PINK1은 미토콘드리아 외막에서 안정화되고 자가인산화에 의해 활성화되어 원형질의 Parkin을 미토콘드리아로 이동시킨다. 여러 연구들이 미토콘드리아가 손상되었을 때 인산화에 의해 활성화된 PINK1이 Parkin을 활성화시킬 수 있음을 보여준다. PINK1에 의존적인 Parkin의 인산화는 Parkin의 구조를 바꾸어 미토콘드리아 외벽과 잘 결합할 수 있게 하며, 이는 Parkin의 E3 ligase 활성을 촉진한다. 뿐만 아니라, PINK1은 미토콘드리아가 손상되었을 때 유비퀴틴도 인산화시킨다. 활성화되지 않은 Parkin은 인산화된 유비퀴틴에 결합하고 이는 PINK1에 의한 Parkin의 활성화를 촉진시켜 미토파지 신호를 증폭시키는 결과를 낳는다. 그러나 이러한 연구의 대부분은 불멸화된 세포주에 PINK1과 Parkin을 과 발현시킨 인위적인 상황에서 행해진 것으로 생리적인 측면에서 이러한 기전을 다시 검토해야 한다는 지적도 있다.

유비퀴틴 체인의 인산화는 탈 유비퀴틴 효소에 의한 가수분해를 감소시키기도 한다. USP15, USP30, USP35와 같은 탈 유비퀴틴 효소들은 미토콘드리아 표면의 Parkin에 의해 형성된 유비퀴틴 체인을 제거하여 미토파지를 억제한다. 손상된 세포 소기관의 유비퀴틴 체인이 포식작용을 유발하는 신호임을 감안하면 유비퀴틴을 붙이고 떼어내는 과정의 절묘한 밸런스가 에너지 항상성을 조절하는 것으로 생각된다.

Parkin에 의해 매개되는 여러 미토콘드리아 외막 단백질의 유비퀴틴화는 그들이 자가포식 수용체에 의해 인식되고, 프로테아좀에 의해 분해되게끔 한다. 그러나 미토콘드리아 표면에 위치하는 Parkin 기질 단백질들의 운명은 잘 밝혀져 있지 않다. 최근의 한 연구는 암세포나 신경세포에서 미토콘드리아 막 전위 소실이 Parkin 기질 단백질들의 광범위한 분해로 이어진다는 기존 연구에 위배되는 결과를 보여 주었다. 이 연구는 미토콘드리아 외막 단백질들이 세포, 조직 특이적으로 Parkin에 의해 유비퀴틴화되고 분해될 수 있음을 보여 주었을 뿐 아니라, PINK1이나 Parkin의 발현 양 조절이 기질 단백질이 유비퀴틴화되는 정도나 분해되는 정도를 바꿀 수 있음을 보여 주었다. 에너지 스트레스 상황에서 Parkin의 활성 조절과 이에 의한 특이적인 미토콘드리아 외막 단백질의 분해기전을 밝히기 위해서는 *in vivo* 모델이나 포유류 세포를 이용한 연구가 후속 진행되어야 할 것이다.

미토콘드리아 유래 소낭(mitochondria-derived vesicles, MDVs)이나, 에너지 항상성을 유지하기 위한 미토콘드리아 역동성 조절 기전과 같은 또 다른 인자들이 PINK1-Parkin 신호전달체계에 관여하기도 한다. 미토콘드리아 역동성 측면에서 PINK1은 간접적으로 DRP1을 활성화시켜 손상된 미토콘드리아의 분열(fission)을 촉진하고 자가포식작용을 통해 분해되게 한다. 단백질 독성 스트레스(prototoxic stress)에 의해 생기는 잘못 접힌(misfolded) 단백질들은 미토콘드리아의 특정 부분으로 이동하여 국소적인(piece-meal) 미토파지에 의해 제거되는데, DRP1은 PINK1과 Parkin의 활성을 공간적으로 제한하여 미토콘드리아의 손상을 국소적으로 제거하는 일종의 절연제로 작동한다. 이러한 모델에 의해 PINK1-Parkin 신호전달체계에 의해 조절되는 여러 단백질의 서로 다른 회전이 설명되지만, DRP1에 의해 매개되는 분열(fission)이 여기에 관여하는지는 생리적인 관점에서 좀 더 검토할 필요가 있다.

Parkin은 프로테아좀에 의한 mitofusin (MFNs)의 분해를 조절해 미토콘드리아의 융합(fusion)을 억제하고 이를 통해 손상된 조직이 건강한 미토콘드리아와 결합하는 것을 막는다. PINK1에 의한 MFN2의 인산화는 Parkin과의 상호작용을 촉진한다. PINK1과 Parkin에 의해 매개되는 MFN2의 분해는 소포체와 미토콘드리아의 접촉면을 망가뜨려 손상된 기관을 분리시켜 제거될 수 있게 한다. 이러한 결과는 소포체와 미토콘드리아 간의 접촉면이 PINK1과 Parkin이 활성화되는, 미토파지에 핵심적인 공간임을 암시한다. PINK1과 Beclin1이 이러한 접촉면으로 옮겨가는 것이 미토파지 신호에 따른 자가포식체 형성을 강화하나, 반대로 소포체와 미토콘드리아의 접촉면은 특정한 미토콘드리아 외막 단백질을 PINK1과 Parkin에 의한 분해로부터 보호해 미토파지를 억제하는 기능을 하기도 한다.

에너지 대사가 저하되면 미토콘드리아의 운동성 역시 감소하는데, 미토콘드리아 막 전위 소실은 PINK1에 의한 Miro 단백질의 인산화를 촉진시킨다. Miro 단백질은 미토콘드리아 외막에 위치한 Rho GTPase로 미토콘드리아를 세포골격에 지탱하는 역할을 한다. Parkin은 Miro를 유비퀴틴화시켜 분해되게 하고 이는 미토콘드리아 내 물질 이동을 감소시킨다. 미토콘드리아 내부 이동의 감소와 분열(fission)의 증가는 미토파지를 촉진하는데, 아마도 더 작고 운동성이 없는 미토콘드리아를 자가포식체에 의해 분해되게 하여 필요 없는 미토콘드리아를 제거할 것으로 생각된다.

2.2. Parkin에 비 의존적인 미토파지

Parkin 외에도 Gp78, SMURF1, SIAH1, MUL1, ARIH1과 같은 여러 E3 ligase가 미토파지에 관여한다. 이들은 미토콘드리아 표면으로 이동하여 유비퀴틴 체인을 형성하여 ORTN, NDP52, p62와 같은 자가포식체의 어댑터 단백질들을 불러온다. 어댑터 단백질들은 ULK1, DECP1, WIPI1과 같이 자기

포식작용에 참여하는 단백질들을 불러와 격리막(phagophore) 생성을 매개하고 막 팽창을 유도한다. 자가포식체 어댑터 단백질들은 그들의 LIR 모티프를 통해 LC3와 직접적으로 상호작용하여 유비퀴틴화된 미토콘드리아를 자가포식체로 끌고 간다. 유비퀴틴 인산화 효소로서의 PINK1의 활성이 어댑터 단백질을 손상된 미토콘드리아로 불러와 미토파지를 일으키는 데 중요하다. 이때 TBK1은 OPTN, NDP52, p62와 같은 어댑터 단백질의 인산화 상태를 조절하여 유비퀴틴 체인과 결합하기 쉽게 만든다. OPTN-TBK1 복합체는 OPTN이 유비퀴틴 체인에 결합하는 것을 강화시키고 TBK1을 활성화시켜 다시 OPTN이 손상된 기관에 가게 하는 feed forward 기전을 통해 작동한다. 미토콘드리아가 손상을 입었을 때, 처음 TBK1을 활성화시키는 신호가 무엇인지, TBK1의 인산화 효소로서의 기능이 자가포식체 어댑터로서의 기능보다 더 중요한지, 또 TBK1이 인산화 효소 기능과 관계없이 자가포식체에 의한 기관 분해를 촉진하는지 등, TBK1이 미토콘드리아 분해에 어떻게 정확히 기능하는지에 대한 질문은 여전히 남아 있다. 또한 여러 연구들이 p62가 미토파지에 꼭 필요한 것은 아님을 보여주었기에 p62가 미토콘드리아 제거에 필수적인지 세포, 조직 특이적인 연구가 필요하다.

2.3. 에너지 대사와 미토파지 수용체

몇몇 미토콘드리아 단백질들은 손상된 미토콘드리아가 자가포식체에 의해 분해되게 하는 미토파지 수용체로 기능한다. 이러한 미토파지 수용체는 L3와 GABARAP를 비롯한 자가포식체 막 단백질과 직접적으로 결합하는데, 이런 결합에는 수용체의 LIR 모티프가 중요하다. 여러 연구를 통해 다양한 종에서 미토파지 수용체의 기능적 상동 유전자가 밝혀져 왔다. *Saccharomyces Cerevisiae*를 이용한 유전학적 연구는 Atg32가 호흡 성장 과정에서 미토콘드리아 분해와 생성에 필수적임을 밝혔다. Atg32는 미토콘드리아의 외막에 위치하여 Atg8, Atg11과 같은 어댑터 단백질과 상호작용해 자가포식체 형성이 시작되게 한다. Hog1과 CK2 같은 인산화 효소가 Atg32의 인산화를 조절하는데, 이것이 Atg11과의 결합을 촉진시키고 Atg11은 미토콘드리아 분열 단백질인 Dmn1을 불러와 미토콘드리아가 분해되게 한다. Atg32, Atg8, Atg11으로 이뤄진 단백질 복합체는 미토콘드리아의 역동성과 미토파지 개시에 고루 관여한다. Atg32의 포유류 상동 유전자인 BCL2L13은 LIR 모티프를 가지고 있고 DRP1이 결여된 세포의 미토콘드리아 분해에 관여하는데, 이는 Parkin 비 의존적인 미토파지를 유발한다. FKBP8 또한 Parkin에 비 의존적인 미토파지에 관여하는데, 이는 미토콘드리아 외막에 위치하여 LIR 모티프를 통해 자가포식체 단백질을 끌어들이며 미토파지가 일어나게 한다.

NIX와 FUNDC1은 미토콘드리아 외막에 위치한 미토파지 수용체로, 여러 자극에 반응하여 미토콘드리아의 수를 정교하게 조절한다. NIX는 분화 과정에서 예정된 미토파지(programmed mitophagy)에 필수적인 역할을 한다. NIX이 결핍된 세포는 미토콘드리아가 축적되어 세포사멸과 이상 발달이 증가한다. NIX가 어떻게 미토파지에 관여하는지 그 기전은 명확치 않으나, Rheb small GTPase가 미토콘드리아로 이동해 NIX와 물리적인 상호작용하는 것이 미토콘드리아 제거와 에너지 대사 유지에 필수적임을 고려할 때, Rheb small GTPase가 관여할 것으로 보인다. NIX와 유사하게, BNIP3 역시 미토파지 수용체로 미토파지에 관여하는데 이는 OPA를 분비하고 DRP1을 미토콘드리아 표면으로 불러오므로써 손상된 기관의 분열을 촉진한다. BNIP3는 PINK1의 분해를 억제하여 안정화 시키기도 한다. NIX와 BNIP3 모두 Parkin을 미토콘드리아로 불러오는 것을 조절하여 미토콘드리아 항상성을 조절하는데, 이는 미토파지 수용체와 PINK1-Parkin 신호전달체계 간에 상호작용(crosstalk)이 일어남을

뜻한다. NIX의 유비퀴틴화는 Parkin의 효소 활성화에 영향을 주어 미토파지를 촉진한다. *C. elegans*의 BNIP3, NIX의 상동유전자인 DCT-1은 미토파지를 매개하고 노화 과정에서 세포 그리고 나아가 개체의 항상성을 유지하는데 관여한다. DCT-1은 미토파지를 야기하는 상황에서 PINK1 의존적으로 Parkin의 상동유전자인 PDR-1에 의해 인산화되는 것으로 알려져 있다.

FUNDC1은 특히 잘 보존된 미토파지 수용체로, 저산소 상황(hypoxia)에서 미토콘드리아 제거를 촉진한다. Sc와 CK2 인산화 효소가 FUNDC1의 LIR 모티프를 인산화시켜 스트레스가 없는 상황에서 활성을 띄지 않게 한다. 저산소 상황에서 미토콘드리아의 인산가수분해효소인 PGAM5가 FUNDC1를 탈 인산화시켜 OPA1과의 결합을 방해하고 미토콘드리아의 융합을 막는다. 결과적으로 FUNDC1은 소포체와 미토콘드리아가 만나는 부위로 이동하고 DRP1을 불러와 미토콘드리아가 분해되게 한다. ULK1 역시 FUNDC1의 인산화를 통해 미토파지를 촉진할 수 있는데, FUNDC1이 ULK1을 미토콘드리아로 불러와 격리막 생성을 돕는 어댑터 단백질의 역할을 하는 듯 하지만 그 기전은 명확하지 않다. NIX와 BNIP3도 저산소 상황에서 미토파지를 조절할 수 있으며, 잘 알려진 저산소반응 매개 단백질인 HIF1이 NIX와 BNIP3의 발현을 늘려 미토파지를 유발한다. FUNDC1과 NIX, BNIP3 간의 상호작용은 잘 밝혀지지 않았으나 이것이 미토콘드리아의 질과 에너지 항상성을 유지하는 데 기여할 것이다.

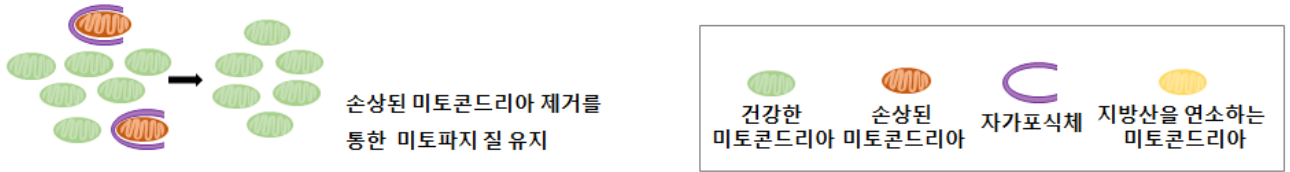
미토콘드리아 내막 단백질인 Prohibitins (PHBs) 역시 미토콘드리아 대사와 생리작용을 조절한다. PHB2는 에너지 스트레스 상황에서 Parkin에 의존적으로 미토콘드리아 제거를 매개하는 수용체 단백질로 생각된다. 미토콘드리아의 막 전위 감소와 프로테아좀 활성 증가는 미토콘드리아 외막을 망가뜨려 PHB2를 원형질로 노출시키고 L3와 만나게 한다. 손상된 미토콘드리아의 PHB2, LC3, p62로 구성된 단백질 복합체는 격리막을 형성하고 기관을 제거해 세포가 항상성을 유지하게 한다. 미토콘드리아의 내막의 인지질인 Cardiolipin은 PHB2와 마찬가지로 미토콘드리아 손상 시 외막으로 노출되어 L3와 결합, 자가포식체에 의해 인식되는 신호로 기능한다.

이렇게 다양한 수용체와 어댑터 단백질들의 존재는 세포 내, 외부의 신호에 의해 미토콘드리아의 수를 조절하는 다양한 분자적 기전이 존재함을 나타낸다. 이러한 기전들의 상호작용에 의해 에너지 레벨과 조직의 항상성이 유지되고 나아가 개체가 생존할 수 있게 된다.

3. 미토파지의 다양한 생리적 역할들

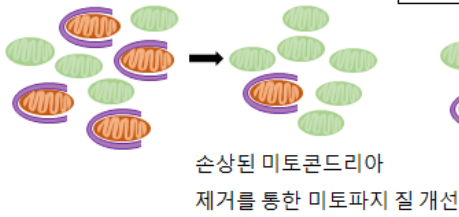
미토파지는 이를 유발하는 상황에 따라서 기저(basal), 스트레스에 의한(stress-induced) 것, 예정된(programmed) 것으로 나눌 수 있다 (그림 1). 기저 미토파지는 오래되거나 손상된 미토콘드리아를 제거하고 수를 일정하게 유지하는 반응이다. 세포 외부에서 오는 스트레스는 미토콘드리아의 생리에 영향을 주어 즉각적인 미토콘드리아 제거 반응을 유발하기도 한다. 예정된 미토파지는 발달 과정의 여러 세포에서 관찰된다.

1. 기저 미토파지 (심장, 뇌, 간, 신장, 근육 세포 등에서 특히 활성화되어 있음)



2. 스트레스에 의해 유발되는 미토파지

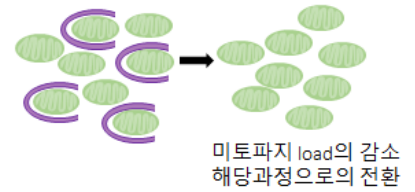
• 막전위의 소실



• 질소 결핍 상태

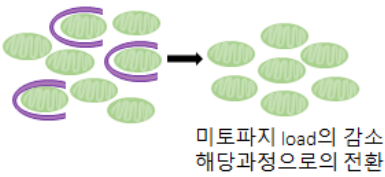


• 저산소 스트레스

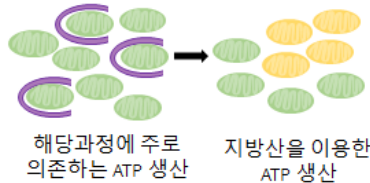


3. 예정된 미토파지

• 망막신경절세포의 발생, 역분화, 체세포의 리프로그래밍



• 심장근육세포의 성숙 과정



• 적혈구 분화, 수정란의 정자 유래 미토콘드리아의 제거



그림 1. 미토파지의 생리적인 기능

3.1. 기저 미토파지

최근까지도 미토파지는 특정 유전자를 과발현시킨 세포주에 화학 물질을 처리해 만든 인위적인 상황에서 주로 연구되어 왔기에 세포 내에서 일상적으로 일어나는 기저 미토파지에 대해서는 잘 밝혀지지 않았다. pH에 민감한 형광 표지자를 미토콘드리아에 발현시킨 두 가지 생쥐 모델이 주로 기저 미토파지 연구에 이용되었는데 두 모델 모두 미토콘드리아 유지를 위한 기저 미토파지가 대부분의 세포에서 일어남을 보여 주었다. 조직 간 또는 같은 조직 내의 서로 다른 세포 간에 보이는 기저 미토파지 반응의 다양성은 이것이 세포 내에서 조절되는 현상일 것임을 암시한다. 특히 흉선(thymus)과 비장(spleen)은 심장이나 근육, 신경계 등에 비해 기저 미토파지가 매우 낮게 일어난다. 이러한 기저 미토파지는 PINK1에 비 의존적으로 나타나는 것으로 보이며 대부분 미토파지 관련 인자들이 세포 특이적으로 발현함을 감안할 때, 조직 특이적인 미토파지 조절 인자들이 관여할 것으로 생각된다.

3.2. 스트레스에 의해 유발되는 미토파지

스트레스에 의해 유발되는 미토파지는 외부의 변화에 대응해 대사를 안정적으로 유지하기 위해 미토콘드리아의 질적 조절을 촉진한다. 미토콘드리아 짝풀림제(uncoupler)는 PINK1-Parkin 신호 전달체계를 활성화하며 기아나 저산소 스트레스는 수용체에 의해 매개되는 미토파지를 일으키는 주요 원인이다. 질소가 결핍된 효모에서 미토파지는 탄소 공급원에 따라 촉진되거나, 억제되기도 한다. 발효되지 않는 탄소 공급원은 질소 기아에 의한 미토파지를 억제하고 발효되는 탄소 공급원은 같은 상황에서 미토파지를 촉진한다. 이러한 연구 결과들은 기아에 의해 유발되는 광범위한 자가포식작용과 달리 미토파지가 특이적으로 조절됨을 보여주나 그 기전에 대해서는 연구가 더 필요하다. 특히 기아 상황에서 일어나는 미토파지가 주어진 스트레스를 해소하기 위한 미토콘드리아의 네트워크 재건에 기여하는지 확인하는 것은 흥미로운 것이다. 이러한 경우라면, 미토파지는 영양이 충분히 공급되는 상황에 적응한 기존의 미토콘드리아를 제거하고 스트레스 상황에서 작동할 수 있는 새로운 미토콘드리아를 공급하는데 기능할 것이다. 앞서 언급했듯이 저산소 스트레스에 의해 유발되는 미토파지는 미토파지 수용체에 주로 의존하지만 PINK1-Parkin 신호전달체계가 상호작용을 통해 기능할 가능성 역시 제시된다. 포유류 세포주에서 기아와 저산소에 의해 유발되는 미토파지는 부분적으로 기존의 거대자가포식(macroautophagy)에 비 의존적이며, 대안적 자가포식 기전에 필수적이라 알려진 RAB9A와 RAB9B에 의존한다. 또한 여러 최근 연구들은 엔도솜(endosome)을 조절하는 기전과 미토콘드리아를 제거하는 기전 간의 상호작용이 있음을 보여주어 서로 다른 생리적 상황에서 미토파지가 얼마나 복잡하게 조절되는지 확인할 수 있다.

3.3. 예정된 미토파지

세포 종류에 따라 발달 과정에서 미토콘드리아 제거가 계획적으로 일어나기도 한다. 적혈구 발생과정에서 미토콘드리아 제거는 NIX에 의해 매개되는 미토파지에 의존적이며 ATG5에는 비의존적이다. 선충, 초파리 나아가 쥐의 초기 배아에서 수정란 내의 정자 유래 미토콘드리아를 제거하는 과정 또한 미토파지에 의해 관장된다. 발달 중인 심장근육세포나 성체의 심장 세포에서도 에너지 요구가 커져 ATP 합성을 위해 지방산을 써야 할 때 미토파지가 일어난다. 심장 근육세포의 성숙 과정에서 Parkin-MFN2-PINK1에 의해 매개되는 미토파지는 포도당을 이용해 ATP를 합성하는 태아의 미토콘드리아를 제거한다. 이를 통해 미토콘드리아 네트워크가 개편되어 성숙한 심장의 에너지 요구를 충족할 수 있게 된다.

미토콘드리아는 세포의 에너지 요구에 따라 산화적 인산화와 해당과정 간을 전환하며 ATP를 합성한다. 망막신경절 세포(retinal ganglion cells, RGCs)의 분화과정에서 조직의 저산소반응은 HIF1을 안정화시키고 NIX에 의한 미토파지를 강화해 산화적 인산화 반응에서 해당과정으로의 전환을 유발한다. 이와 유사한 미토파지에 의한 해당과정으로의 전환은 대식세포의 분화과정에서도 일어난다. 배아줄기세포에서 줄기세포의 정체성과 분화 능력은 대사 상태에 의존적인데, 분화 다능성 줄기세포는 해당과정을 주로 이용하며, 구 형태의 소량의 미토콘드리아를 갖는다. 체세포의 리프로그래밍으로 만들어진 분화 다능성 줄기세포에서는 초기에 미토콘드리아의 양이 증가하다가, NIX에 의한 미토파지를 통해 미토콘드리아가 서서히 감소한다. 이는 미토콘드리아 막 전위 감소와는 별개의 미토파

지 반응이며 PINK1의 결핍은 세포주의 리프로그래밍을 어렵게 만든다. 반대로, 분화하는 세포의 미토콘드리아는 구보다는 관의 형태를 띠고, 그 양이 증가하며 대사 과정이 산화적 인산화로 치우치게 된다. 미토파지는 이렇듯 대사의 재편에 중요한 역할을 하여 줄기세포의 운명과 체세포의 리프로그래밍을 조절한다.

4. 병리생리학적 측면에서의 미토파지

미토파지의 이상은 노화뿐 아니라, 신경퇴행성질환, 근육병증(myopathy), 대사장애, 염증성 질환 및 암과 같은 여러 병리적 현상과 연관되어 있다. 이 중에서 특히 에너지 수요가 높아 미토콘드리아의 질 유지가 중요한 조직에서 미토파지 이상에 의한 병리에 대해 살펴보고자 한다..

심장은 우리 몸에서 에너지를 가장 많이 소모하는 기관 중 하나로 미토콘드리아의 기능은 심장이 제대로 작동하는데 필수적이며 노화에 관련한 심장근육병증(cardiomyopathy)의 진행에도 관여한다. PINK1이 결핍된 쥐 모델은 심장근육세포에서 형태가 망가진 미토콘드리아와 ROS의 양이 크게 증가하며 심장 근육 비대와 심실의 기능 이상을 보인다. 이는 미토파지의 이상이 심장 병리에 기여함을 보여준다. 또 미토파지는 노화한 쥐의 심장이나 독소루비신(doxorubicine)에 의한 심장 독성 모델에서 모두 감소하고 혈소판의 활성도 조절하여 허혈이나 재관류에 의한 손상에서 심장을 보호한다. 이런 결과들은 심장이 제 기능을 하거나 허혈, 재관류에 의한 기능 손상을 예방하는 데에 미토파지가 중요한 역할을 함을 뜻한다.

노화에 의해 나타나는 미토콘드리아의 기능적 손상은 미토파지 반응의 감소와 함께 일어난다. 이는 미토파지 기전의 감소가 노화에 따라 나타나는 손상된 미토콘드리아의 증가의 원인일 수 있음을 뜻한다. 신경세포와 같은 분열후(postmitotic) 세포는 잘 재생되지 않기에 미토콘드리아 손상에 좀 더 민감할 수 있는데, 여러 연구를 통해 미토파지 기전 이상이 신경퇴행성질환의 병리에 영향을 줄 수 있음이 밝혀졌다. 돌연변이형 헌팅틴 단백질 발현과 같은 단백질 독성 스트레스는 *in vivo*에서 미토파지를 감소시킨다. 또한 아밀로이드 전구체 단백질을 발현시킨 알츠하이머병 쥐 모델의 해마 신경세포는 PINK1 발현이 잘 조절되지 않고, 미토콘드리아의 수와 산화적 스트레스가 증가한다. 이 모델에 약물이나 유전학적 방법을 통해 미토파지를 증가시켜준 경우, 알츠하이머와 관련한 형질이 감소한다. 각각 Parkin과 PINK의 상동유전자인 PARK2와 PARK6은 가족성 파킨슨병과 연관되어 있다. 초파리에서 PINK1과 Parkin의 돌연변이는 도파민성 신경세포의 손실, 근육의 퇴행 및 수명 감소와 같은 파킨슨병의 형질에 관여하는 미토콘드리아의 손상을 보인다. 그러나 쥐에서 PINK1과 Parkin의 결손은 미토콘드리아의 손상은 유발하나, 파킨슨병과 관련한 형질을 나타내지는 않는다. 새로이 부상하는 가설은 PINK1과 Parkin이 미토파지에 비의존적으로 미토콘드리아 유지에 관여하며, 파킨슨병과 관련된 형질을 나타내기 위해서는 PINK1과 Parkin 이외에 또 다른 유전자의 결손이 있어야 한다는 것이다. 한 예로 Parkin이 결핍된 쥐와 DNA 합성효소 감마가 결핍된 쥐를 교배해 얻은 자손은 노화에 동반하는 도파민성 신경세포의 결손과 이에 따른 운동 이상과 같은 파킨슨병 형질을 보인다. PINK-Parkin 신호전달체계가 도파민성 신경세포에서 강화되어 있는 걸로 볼 때 아마 이 신경세포군이 미토콘드리아 스트레스가 많은 상태이며, 따라서 PINK1과 Parkin의 결손에 더 민감하게 반응할 것으로 여겨진다.

가족성, 산발성 파킨슨병 환자에서 유래한 섬유아세포를 티로신 수산화효소(tyrosin hydroxylase)를 발현하는 도파민성 신경세포로 분화시킨 연구를 통해 PINK1-Parkin 신호전달체계에 비의존적으로 미토파지를 조절하는 신호전달체계가 밝혀졌다. 이 신호전달체계는 파킨슨병에서 가장 흔히 발견되는 유전자의 돌연변이와 연관되어 있는데, 이는 LRRK2의 인산화효소 도메인에 위치한 G2019S 돌연변이다. LRRK2는 손상된 미토콘드리아의 운동성을 감소시키는데, 미토콘드리아의 운동성을 조절하는 인자인 Miro를 부분적으로 감소시키면 G2019S로 인한 손상이 회복된다. Miro가 PINK1-Parkin에 의한 프로테아좀 활성화에 의해 분해되지만, Parkin의 과발현만으로는 Miro의 분해를 촉진시키지 못한다. 이러한 결과들은 신경세포의 미토파지를 조절하는 여러 신호전달체계들이 복잡하게 상호작용하고 있음을 나타낸다.

최근의 한 연구는 세포 내 스트레스 상황에서 PINK1-Parkin 신호전달체계가 미토콘드리아의 MDVs 분비를 조절해 면역세포 표면으로 MHC class1 항원을 제시하는 것에 관여함을 밝혔다. PINK1-Parkin의 결핍은 이러한 항원 제시 반응을 강화시켜 자가면역 반응을 통한 신경세포의 퇴행을 유발할 수 있다. 이러한 결과는 MHC class1을 주로 발현하는 도파민성 신경이 미토콘드리아 손상에 왜 민감한지를 설명해준다. 나아가 신경세포의 손상된 미토콘드리아는 신경세포에서 빠져나와 주변의 정상세포에 의해 분해되기도 하는데 이런 기전은 미토파지 손상의 세포 외적인 영향이 신경퇴행에 영향을 줄 수 있음을 보여주기도 한다.

미토파지의 결핍 뿐 아니라 과도한 활성화 역시 병리적 결과를 낳을 수 있다. ATAD3는 PINK1의 미토콘드리아 내로의 수송을 촉진하여 미토파지를 억제한다. ATAD3가 결핍된 쥐는 골수의 세포충실도(cellularity)가 감소하며 이러한 형질은 PINK1 결손으로 완화된다. NIX와 BNIP3 과발현은 신경근육세포의 자가포식성 세포 사멸을 유발한다. 아마 이것은 NIX와 BNIP3가 자가포식을 촉진하는 기능을 하기 때문으로 생각되나, 강화된 미토파지가 심장근육세포 사멸에 기능할 수도 있다.

5. 미토파지 조절을 통한 치료적 개선

미토파지의 이상은 여러 병리적 상황의 공통분모로 생각된다. 따라서 미토파지 조절을 통해 치료적 해법을 찾고자 하는 시도가 많이 이뤄지고 있다. 손상된 기관을 조절, 개선하고 또 효과적으로 제거하는 약물을 찾는 스크리닝들이 진행되었고 여러 가지 합성 또는 자연적 화합물들이 미토파지를 조절할 수 있음이 밝혀졌다.

Rapamycin, metformin은 전반적인 자가포식작용을 촉진하는 약물로 미토파지와 미토콘드리아 생성을 촉진하여 에너지 대사를 보존한다. Rapamycin 처리는 에너지 항상성과 스트레스 저항성을 유지시켜 미토콘드리아 손상에 대응할 수 있게 해주고 Metformin은 p53 저해를 통한 Parkin의 활성화를 통해 미토파지를 촉진한다. 세포질에서 p53은 Parkin과 직접적으로 상호작용하여 미토콘드리아 제거를 막는다. p53의 저해는 Parkin에 의존적인 미토파지를 촉진하여 미토콘드리아 손상을 제거하고 당내성과 심장 이상으로부터 보호한다.

자연 유래물질인 resveratrol, spermidine, urolithin A 그리고 여러 항생제들은 미토파지 촉진을 통해 미토콘드리아의 내구성을 유지하는 것으로 알려져 있다. 이러한 물질의 처리는 효모, 초파리, 선충과 쥐를 비롯한 여러 모델동물에서 미토파지를 통해 에너지 대사를 유지하고 세포를 보호하여 항노화효과를 보였다. 그러나 이들이 작동하는 기전에 대한 연구는 더 필요하다. Resveratrol은 SIRT1-PGC-1a 축을 활성화함을 통해, Urolithin A는 SKN-1 활성화를 통해 미토콘드리아 생성을 촉진하기도 한다. SKN-1은 산화스트레스 상황에서 미토콘드리아 생성과 제거에 모두 관여한다. 합성화합물인 PMI는 Nrf2의 안정화를 통해 p62에 의해 매개되는 미토파지를 촉진함이 포유류의 세포주를 이용한 실험에서 확인되었다. p62와 NDP52 자가포식 어댑터 모두 Nrf2에 의해 전사가 조절되는데, Nrf2는 미토파지와 미토콘드리아 생성을 모두 조절하여 미토콘드리아 대사를 유지한다.

미토콘드리아의 제 기능을 통한 개체의 항상성 유지는 미토콘드리아의 생성과 분해를 조절하여 이뤄진다. 따라서 미토파지를 조절하는 화합물을 발굴하는 것이 미토콘드리아 관련 질병을 치료하기 위한 치료제 개발의 유력한 표적일 것이다.

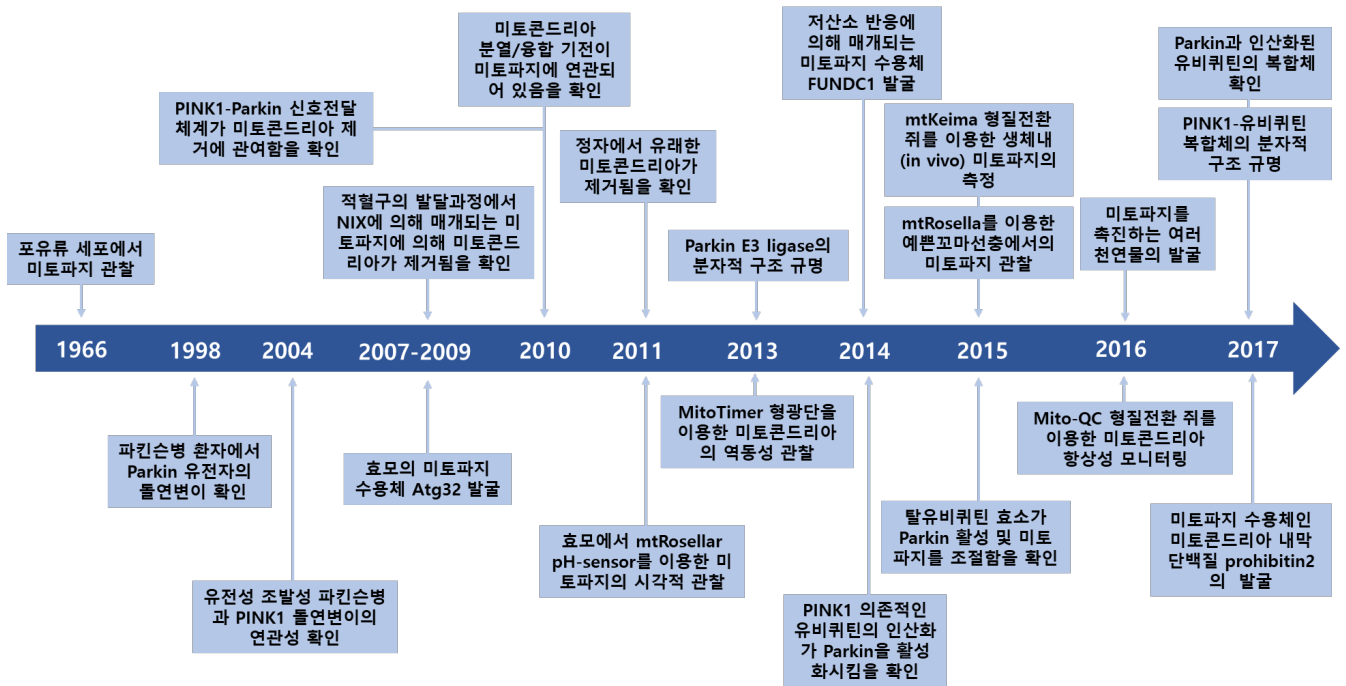


그림 2. 미토파지 기전을 밝히는 주요 업적들.

6. 결론

미토파지 기전을 밝히는 중요한 발견들이 지난 몇 십년 간 주로 이뤄졌으나 (그림 2) 여전히 중요한 질문들은 남아있다. 미토파지 조절 인자들의 *in vivo*에서의 기능, 서로 다른 생리적, 병리적 상황에서 미토파지의 시·공간적인 조절 기전, 상이한 미토파지 조절 신호전달체계 간의 상호작용이 그 예이다. 질병 동물 모델에서 이뤄지는 *In vivo* 미토파지 이미징이 질병의 병인과 진행 기전을 밝

히고 분석하는 연구에 도움이 되고 있다. 화합물에 의해 유발되는 미토파지 촉진 역시 서로 다른 세포주와 조직을 이용해 *in vivo*에서 이뤄져야 할 것이다. 미토파지를 조절하는 인자를 밝히는 것은 미토콘드리아에 연관된 질병의 병리를 밝히고 치료법 개발을 위한 중요한 표적이 될 것이며, 이것이 두루 인간의 건강과 삶의 질을 높이는 방안을 제시할 것이다.

The views and opinions expressed by its writers do not necessarily reflect those of the Biological Research Information Center.

이하늬(2020). 세포의 생리 및 병리적 측면에서 보는 미토파지의 기전. BRIC View 2020-R35
Available from <https://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=3625> (Oct. 29, 2020)

Email: member@ibric.org