

노화에 있어서의 영양소 감지 TOR 경로 (Nutrient-Sensing TOR Pathway)의 역할

A Key Role for the Conserved Nutrient-Sensing TOR Pathway in Aging

안지윤 | 기능성연구단

Ji-Yun Ahn | Functional Food Technology Research Group

TOR(target of rapamycin)은 모든 진핵세포에서 성장과 대사를 조절하는 영양소 인식 단백질 인산화효소(nutrient-sensing protein kinase)로 곤충, 효모, 마우스를 이용한 실험 결과 TOR 신호 전달계는 노화를 조절하는 것으로 밝혀졌다. 또한 TOR은 식이제한 시 나타나는 다양한 보호 효과(생명 연장, 노화 관련 질환 발병 억제 등)의 강력한 중계자로 알려졌다. 본 리뷰에서는 TOR 신호 전달계가 어떻게 노화를 지연시키는가에 대해 다루고자 한다. 노화조절인자로서의 TOR 신호전달계 조절 기전 구명은 매우 중요한 연구 분야이며 노화 관련 질환을 타겟으로 한 제약 및 건강기능식품의 개발을 통해 인간 수명 연장의 꿈을 성취하는 것을 조금 더 앞당길 수 있을 것으로 사료된다.

서론

TOR은 phosphatidylinositol kinase-related

kinase(PIKK) family에 속하는 conserved serine/threonine kinase이며, rapamycin은 *Streptomyces hygroscopicus*에서 분리된 면역저하 효능을 지닌 macrolide계 화합물로서 TOR 억제 활성이 있다. 효모에서 처음 발견된 이래, 모든 진핵세포에 존재하는 것으로 밝혀진 TOR은 다른 기능을 지닌 두 가지의 뚜렷한 복합체로 존재한다. 첫째로, TOR 복합체 1(TORC1)은 rapamycin sensitive이며 TOR과 관련 단백질인 Raptor(regulatory associated protein of TOR), mLst8, PPAS40, Deptor(포유류만 존재) 등으로 구성되어 있고 TOR 신호전달체계(그림 1)에 있어서 중요한 역할을 담당한다. 즉 세포 내외의 다양한 요소들을 모니터링 및 연계시키고 다양한 하위 신호 전달 체계 조절을 통해 세포 크기, 증식, 사멸 등을 유도한다. 반면에 TOR 복합체 2(TORC2)는 TOR, Rictor(rapamycin insensitive companion of mTOR), Sin1, Proctor/PRR5L, mLst8 및 포유류에서만 존재하는 Deptor로 구성되며 rapamycin insensitive하고 SGK(serum and glucocorticoid-induced kinase)의

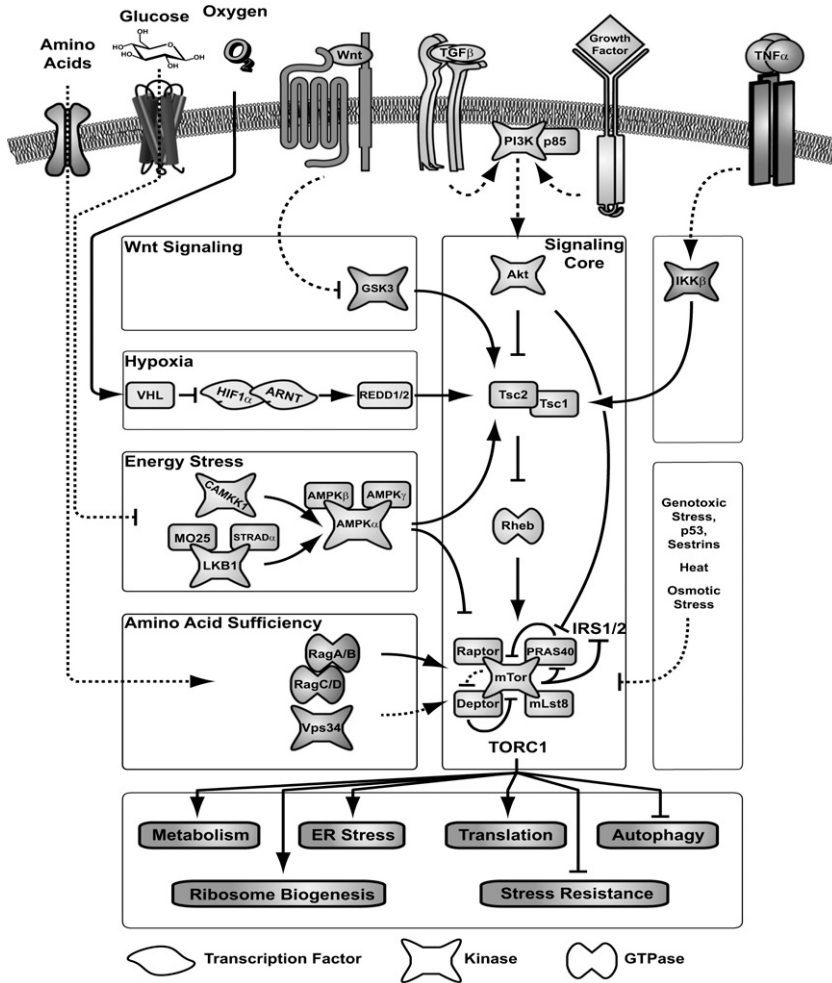


그림 1. TOR 신호 전달계의 개략도

활성 조절 및 Akt의 최대 활성을 유도한다.

TOR 신호전달 네트워크는 다양한 외부의 자극을 인식하여 중앙의 '신호 핵심(signaling core)'으로 전달하는 연결 인자들로 구성된다(그림 1). 신호 핵심은 Akt, Tsc(tuberous sclerosis complex proteins) 1 및 2, Ras 유사 small GTPase인 Rheb, TORC1로 구성된다. 포유류에서는 TORC1의 활성은 cascade 내에 존재하는 3종의 억제 인자(Tsc1/Tsc2 복합체,

PRAS40, Deptor)에 의해 조절된다. TORC1 신호 핵심의 활성화는 Akt 유도 억제 기전에 의해 유도된다. 일단 상위 신호전달계가 활성화되면 Akt는 억제 조절인자인 Tsc2와 PRAS40를 인산화시킴으로써 비활성화시키고, 이를 통해 GTPase Rheb가 활성화되고, TORC1이 억제상태에서 풀리게 된다.

TOR 신호 전달계는 각 개체에서 진화론적으로 보존된 경향을 나타내지만 종에 따라 약간의 차이

가 존재한다. 예를 들어, *Saccharomyces cerevisiae* 와 *S. pombe*는 TOR을 코딩하는 2개의 다른 유전자를 지니고 있고 이들이 각각 TORC 복합체로 포함된다. 그러나 *S. pombe*가 Rheb GTPase 및 Tsc1/Tsc2 유전자를 지니고 있는 반면, *S. cerevisiae*는 없다. *C. elegans*의 경우는 Tsc1/Tsc2 복합체가 없다. 대신 Akt 의존성 전사 조절인자인 Raptor가 그 역할을 대신한다. 이러한 약간의 차이가 있음에도, TOR 신호 네트워크는 다양한 종에서 유사한 생리학적 과정을 수행한다.

영양소에 의한 세포 성장 담당

TOR은 *S. cerevisiae*에 있어서 성장 조절 인자로 처음 발견된 이후 다양한 종에서 영양소 감지기 (nutrient sensor)로서의 유사한 역할을 담당하는 것으로 밝혀져 왔다. *C. elegans*에서는 CeTOR 유전자 제거 시 L3 larval stage에서 성장이 멈추고 장 위축 (intestinal atrophy)이 나타났고, 포유류의 Raptor와 유사한 daf-15의 돌연변이에서도 비슷한 표현형을 보였다. *Drosophila melanogaster*의 경우, TOR이 제거된 유충은 성장 정지, 인(nucleolus) 크기 감소, 지방구 침착 등과 같은 아미노산 고갈 상태와 유사한 특징을 보였다. 무척추동물과 유사하게 마우스에서 mammalian TOR(mTOR) 기능 부재 시 초기 배아 사멸이 나타난다. 골격근에서 Raptor가 제거 시 단백질 합성 장애가 있을 때처럼 진행성 근 위축이 나타난다. 즉 TOR 돌연변이는 다양한 종에서 발달 및 성장 장애가 유도되며 이는 영양소 부재 시 나타나는 특성과 유사하고 이러한 증거들은 TOR이 영양소에 의한 세포 성장에 있어서 중요한

역할을 담당한다는 것에 대한 매우 중요한 근거가 될 수 있다.

세포 내외부 자극 통합

TORC1은 nutrient sensor로서의 중요한 역할뿐만 아니라 다양한 원인으로부터의 신호들을 통합하는 허브로서 여러 생리학적 반응에 영향을 미친다(그림 1). TORC1은 성장인자, 영양소, 에너지 상태, 다양한 스트레스 등으로부터의 신호를 받아들여 세포 성장을 적절하게 조절하며 이러한 특성은 TOR 신호 전달계가 성장 검문소(growth checkpoint)로서의 역할을 담당하게 한다. 이렇게 다양한 신호 간의 균형을 유지하는 TOR의 기능은 그림 1에서 보는 바와 같이 신호 전달의 중심으로써 나타날 수 있다. 즉 동시다발적 신호의 입력은 통합되어 수많은 후속 신호 경로로 조절되어 전달된다. TORC1 활성화는 mRNA 번역, 자가포식, 대사, 세포 생존, 증식, 성장 등에 영향을 미친다. 많은 연구 결과에 따르면 이러한 반응 중 일부는 개체의 수명까지 영향을 미친다고 보고하고 있다.

아미노산 제거는 TORC1 활성을 강하게 억제하며, 필수아미노산 공급 시 L-glutamine 의존적으로 TORC1 활성을 증가시킨다. 세포질 내 아미노산의 풍부한 상태를 세포가 어떻게 인식하는지에 대해서는 아직 확실히 밝혀지지 않았지만, 2종의 small heterodimeric GTPase인 RagA/RagC와 RagB/RagD가 아미노산 풍부 상태를 TORC1에 전달하는 것으로 보고되었다. 또한 TOR은 세포 내 에너지 극성에도 반응하는데 이 때 glucose와 같은 영양소의 존재 여부에 의해 영향을 받을 수 있다.

세포 내 에너지 감소는 AMP/ATP ratio의 상승으로 나타나며 이 때 AMPK(AMP-dependent kinase)가 활성화되어 두 개의 key protein을 직접적으로 인산화하여 TOR 신호 경로를 억제한다. 즉 Tsc2의 인산화를 유도해 활성화시키고 억제 인자인 Raptor의 인산화를 유도해 궁극적으로 TORC1을 억제하게 된다. 질소 고갈뿐만 아니라 탄소 및 인 고갈 또한 *S. cerevisiae*에서 TORC1의 작용을 억제한다. 이와 같이 TOR 경로는 영양소의 질적 및 양적 상태를 감지하여 세포 상태에 대한 정보를 통합하는 역할을 담당한다.

위에 언급한 바와 같이, 단세포 개체는 아미노산이나 포도당과 같은 영양소의 부재를 감지하여 성장을 조절하는 등 즉각적 반응을 나타낸다. 다세포 개체에서는 다양한 조직으로부터의 영양소 요구가 세포 간 소통의 필요성을 상기시켰고 이는 확산 가능한 성장 인자에 의해서 가능하다. 이러한 성장 신호의 적절성을 계측하기 위해, 다세포 개체는 다양한 성장인자와 직접적인 영양소의 공급을 통합할 수 있도록 진화되어 왔다. 성장 조절 통합중추로서의 TORC1 역할은 다양한 성장 신호 경로에 의해 TORC1 활성을 조절할 수 있음이 밝혀졌다. IGF나 insulin과 같은 성장 조절 인자들은 Akt를 통해 TORC1 활성을 조절하며 Wnt signaling 또한 TORC1 활성을 조절하는 것으로 보고되었다. Wnt 자극 시 Gsk3(glycogen synthase kinase 3)의 활성이 억제되는데, Gsk3는 Tsc2의 phosphorylation 및 activation을 유도한다고 알려졌다. 즉 Wnt에 의한 Gsk3 억제는 Tsc2에 의한 Rheb 억제를 완화시켜 결국 TORC1을 활성화시킨다. TGF(transforming growth factor) β 와 같은 다른 여러 성장조절인자 관련 결과들은 세포 내 성장 상태를 감지하는 이러

한 TORC1의 역할을 더욱 확실하게 한다.

영양소 및 성장조절인자 외에도 적절한 세포 성장 조절을 위해서는 환경 스트레스 관련 정보의 통합 또한 필요하다. 그러므로 다양한 스트레스 관련 자극이 TORC1 활성 조절에 관여한다는 것은 예측 가능하다. TORC1은 *S. cerevisiae*에서 고온, hydrogen peroxide, 고염 등의 스트레스에 의해 활성이 감소된다. 또한 삼투압 스트레스는 미토콘드리아 기능을 조절하여 TORC1을 불활성화시키며 저산소증(hypoxia) 상태 시에는 HIF1a/ARNT heterodimer가 형성되어 Tsc2 의존적으로 TORC1 활성을 억제하는 hypoxic response genes(대표적으로 REDD1)의 전사를 촉진시킨다. 유전독성 자극 시에는 DNA 손상을 감지하는 p53의 타겟인 Sestrin1과 Sestrin2가 AMPK를 활성화시켜 TORC1을 억제시킨다.

식이제한 시 나타나는 유용한 효과 매개

노화는 선진국에서 나타나는 가장 큰 single risk factor로써 생명 의학 분야에 있어서 최고의 타겟 분야이다. 식이 제한(dietary restriction, DR)은 효모부터 설치류를 넘어 심지어 영장류에 이르기까지 다양한 생물종에서 노화를 저지하기 위한 가장 효과적인 수단으로 보고되고 있다. 또한 DR은 암, 신경퇴행성 질환, 심혈관계 질환 등 대부분의 노화 관련 질환의 진행을 낮추는데 효과적이다. DR은 원래 영양실조를 유도하지 않을 정도의 영양소 섭취 제한으로 정의되어 왔으나 실제로는 칼로리 섭취 제한, 특정 영양성분의 제한, 일시적 식품 섭취 조절 또는 이들의 혼용 등을 의미한다. DR의 강력

하고 확실한 효과 때문에 DR을 통해 수명을 조절하는 분자 메커니즘 구멍은 노화 기전 조절에 큰 도움이 될 것이다. 최근 몇 년간 DR의 유용한 효과에 대해 많은 연구가 이뤄졌는데, 이는 수명이 짧으면서도 강력한 유전학 기법의 적용이 가능한 *S. cerevisiae*, *C. elegans*, *D. melanogaster* 등의 활용을 통해서 가능하였다. DR의 기전으로써 제안된 것 중의 하나로 대사에너지 소비의 이동을 들 수 있는데 생식 및 성장에 주력하기 보다는 생존을 위한 유지 관련 기전에 에너지가 소비되었다. Nutrient sensor로써 TORC1에 관련된 많은 결과들은 DR에 의한 에너지 소비 패턴의 변화 조절을 TORC1이 매개한다는 가능성을 제안하였다.

*S. cerevisiae*에서 포도당 급여 제한 시 수명을 매우 크게 증가시키는 것으로 나타났다. 여러 세대에 걸친 수명 연장 효과는 TOR 활성이 감소되었을 때 증가하였으며, TORC1 deletion mutant에서는 포도당 제한으로 인한 추가적 수명 연장 효과는 나타나지 않았다. 또한 TOR 억제 시 영양소가 없는 상태의 stationary culture에서 시간에 따른 생존능력을 측정하는 효모의 chronological life span을 증가시켰다.

*C. elegans*를 활용한 여러 실험 결과를 통하여 TOR 신호 네트워크의 여러 요소들 또한 DR에 의한 수명 연장 증가에 관여하는 것으로 밝혀졌다. 성체에 있어서 RNAi에 의한 TOR 발현 억제 유도 시 수명이 연장되었으며, 이러한 효과는 insulin-like signaling pathway 감소 시 나타나는 수명 연장에 필수적인 FOXO ortholog인 DAF-16과 관계없이 나타났다. Heterozygous *daf-15* mutant(mammalian raptor ortholog)도 수명 연장을 보이며 이는 TORC1 활성의 부분적 억제도 수명을 연장시키기에 충분하다는 가정을 뒷받침한다. *C. elegans*에서 식이로 제

공하는 bacteria 양을 감소시켰을 때 나타나는 수명 연장 효과에 TOR 경로의 유전자들이 관련되어 있음이 보고되었다. 식이 제한 모델과는 뚜렷한 차이가 있는 인두펌프(pharyngeal pump) 결함을 지닌 *eat-2 mutant*에서도 DR 유사 반응에 의해 수명 연장 효과가 나타났다.

*D. melanogaster*의 경우, 식이 완전 제한 시 수명 연장 효과가 나타났다. 여러 연구 그룹들에 의해 주요 단백질 급원인 효모 급여를 줄이는 것만으로도 충분히 수명이 연장되는 것이 증명되었다. Tsc1이나 Tsc2 중 하나의 과발현 및 dominant-negative한 dTOR에서도 수명이 연장되었다. 효모 급여 제한과 같은 식이 제한 모델에서 TOR 경로상의 다른 요소들의 감소를 유도한 경우, 추가적 수명 연장 효과는 나타나지 않았으며 이는 TOR이 파리에서 DR에 의한 수명 연장 반응에 관여하는 것을 증명한다.

포유류의 노화 표현형에 있어서 TOR 신호 전달계의 역할 또한 보고되고 있다. 장수의 특징을 지닌 Ames 난장이 마우스는 뇌하수체 발달을 저해하는 것으로 알려진 Prop-1 유전자에 결함을 갖고 있고 TOR 신호계를 억제하여 단백질 생성을 억제한다고 알려져 마우스에서 TOR 하부 신호 전달계의 억제가 수명을 연장한다는 주장에 중요한 근거를 제공할 수 있었다. National Institute on Aging에서는 노화 진행을 지연시키고 다양한 노화 관련 질병의 이환을 감소시킬 수 있는 약물의 효능을 평가하기 위해 다른 세 군데의 실험실이 진행되는 Interventions Testing Program(ITP)을 시작하였다. TORC1 억제제인 rapamycin을 노년기(600일령 이상) 마우스에 투여한 결과 성별에 따른 차이는 있었지만(암컷 13%, 수컷 9%) 세 그룹 모두에서 수명이 증가하는

것을 확인할 수 있었다($p < 0.05$). 중년기(22~24 월령)에 수행된 두 번째 rapamycin 투여 실험에서도 마우스의 수명은 증가하였다. 또한 rapamycin의 투여는 면역기능을 증가시키고 조혈 줄기 세포도 활성을 되찾게 하는 특성도 보였다. TORC1의 역할에 관해 세포 노화 모델에서도 측정하였는데, DNA 손상 유도 물질인 doxorubicin에 의한 노화 유도도 rapamycin 투여에 의해 억제되었다. 이러한 결과를 바탕으로 TORC1 신호 체계가 억제되면 포유류에서도 수명이 연장된다는 것이 밝혀졌다.

위의 결과들은 여러 생물종에서 다양한 영양소 급여 조절에 의해 나타나는 수명 연장에 있어서 TORC1 활성화의 중요성을 강조한다. TORC2는 수명 연장 조절에 있어서 역할이 미비하다. *C. elegans*를 이용한 연구 결과, rictor mutant에서 일반 식이 급

여 시 수명이 감소되나 특정 영양소 과잉 급여 시 수명이 연장되는 것으로 나타났다. TOR 신호 네트워크가 수명 연장을 조절한다는 발견은 어떻게 DR이 수명을 연장시키는가에 대한 유전적 및 분자생물학적 기전에 대한 체계를 제공할 수 있었다. 생애 초기(발생기 또는 유충기)에 있어서 TORC1의 강력한 억제는 발생 자체를 억제하거나 정지시킬 수 있으나 성체시기의 억제는 수명을 연장시킨다. 이는 생애 초기에 중요한 역할을 담당하는 유전자들이 생애 후기의 수명 단축에 관여한다는 길항적 다면 발현(antagonistic pleiotropy) 이론과 일치한다. TORC1의 하부 신호전달계와 노화의 연관성과 관련된 많은 분자들이 밝혀졌고 이는 성장, 발달 및 노화가 서로 연결되어 있는가를 좀 더 완벽하게 이해하는데 도움을 주고 있다(표 1, 그림 2).

표 1. 다양한 동물종에서 수명 연장 조절을 담당하는 TOR 경로의 구성 요소들

Model System	Dietary Manipulation/Assay	Proteins Implicated	Reference
<i>M. musculus</i>	None	TOR	(Harrison et al., 2009)
<i>M. musculus</i>	None	S6K	(Selman et al., 2009)
<i>D. melanogaster</i>	Yeast restriction	TOR, TSC1, TSC2, S6K	(Kapahi et al., 2004)
<i>D. melanogaster</i>	Yeast restriction	4E-BP, mitochondrial ETC	(Zid et al., 2009)
<i>C. elegans</i>	None	TOR	(Vellai et al., 2003)
<i>C. elegans</i>	None	Raptor	(Jia et al., 2004)
<i>C. elegans</i>	None	S6K, eIF4F complex	(Pan et al., 2007)
<i>C. elegans</i>	None	Translation factors, ribosomal proteins	(Hansen et al., 2007)
<i>C. elegans</i>	None	eIF4E	(Syntichaki et al., 2007)
<i>C. elegans</i>	None	Translation factors, ribosomal proteins	(Curran and Ruvkun, 2007)
<i>C. elegans</i>	Bacterial restriction	AMPK, DAF-16	(Greer et al., 2007)
<i>C. elegans</i>	None	Translation factors, ribosomal proteins	(Chen et al., 2007)
<i>C. elegans</i>	None	autophagy	(Hansen et al., 2008)
<i>C. elegans</i>	None	S6K, PHA-4	(Sheaffer et al., 2008)
<i>C. elegans</i>	None	DAF-15, autophagy	(Toth et al., 2008)
<i>C. elegans</i>	Intermittent fasting	RHEB-1, DAF-16	(Honjoh et al., 2009)
<i>C. elegans</i>	Bacterial restriction	S6K, HIF-1, EGL-9, IRE-1, Raptor	(Chen et al., 2009b)
<i>C. elegans</i>	None	TOR-interacting proteins	(Bell et al., 2009)
<i>S. cerevisiae</i>	Glucose restriction (replicative life span)	TOR, SCH9	(Kaeberlein et al., 2005)
<i>S. cerevisiae</i>	Glucose restriction (chronological life span)	Mitochondrial ETC genes	(Bonawitz et al., 2007)
<i>S. cerevisiae</i>	Glucose restriction (replicative life span)	TOR, MSN2, MSN4, PNC1	(Medvedik et al., 2007)
<i>S. cerevisiae</i>	Glucose restriction (replicative life span)	GCN4, 60S ribosomal subunit, TOR	(Steffen et al., 2008)
<i>S. cerevisiae</i>	Glucose restriction (chronological life span)	TOR, SCH9, RIM15, MSN2/4, GIS1	(Wei et al., 2008)
<i>S. cerevisiae</i>	Glucose restriction (chronological life span)	TOR, SCH9, glycerol synthesis	(Wei et al., 2009)

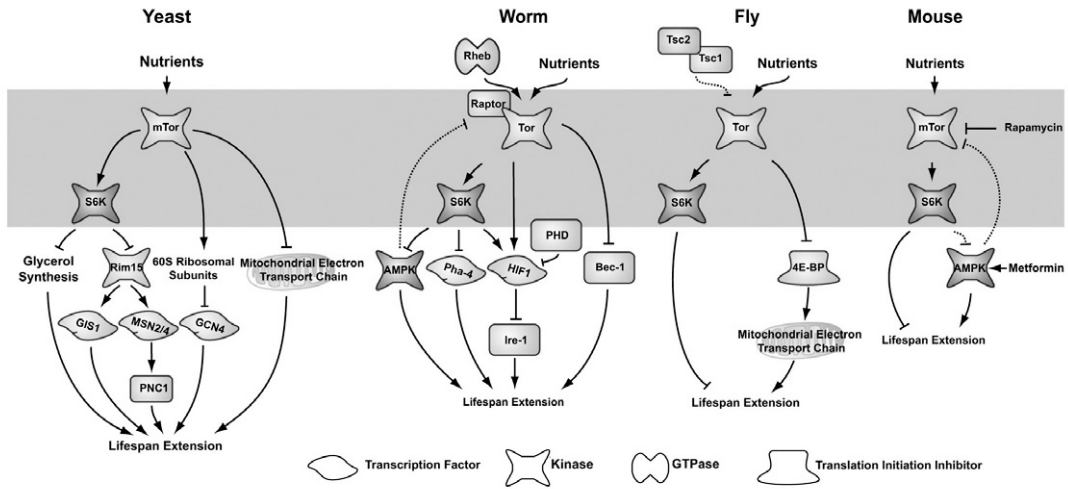


그림 2. 다양한 동물종에서 나타나는 수명 연장 매개체로서 TOR 경로

● 자료출처 ●

Kapahi P, Chen D, Rogers AN, Katewa SD, Li PW, Thomas EL, Kockel L, With TOR, Less Is More: A Key Role for the Conserved Nutrient-Sensing TOR Pathway in Aging, Cell Metabolism, 11(6), 453-465, 2010

안 지 윤 수의학박사

소 속 : 한국식품연구원 기능성연구단

전문분야 : 식품 소재의 생리 활성 연구

E-mail : jyan@kfri.re.kr

T E L : 031-780-9079

본 내용은 자료출처의 원문을 번역 기술한 것입니다.