

## AMP-activated protein kinase 활성화 기전과 관련 약물의 효과

최 형 철

영남대학교 의과대학 약리학교실

## Effects of AMP-activated Protein Kinase Activating Compounds and Its Mechanism

Hyoung Chul Choi

*Department of Pharmacology, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

AMP-activated protein kinase (AMPK) is an important cellular fuel sensor. Its activation requires phosphorylation at Thr-172, which resides in the activation loop of the  $\alpha 1$  and  $\alpha 2$  subunits. Several AMPK upstream kinases are capable of phosphorylating AMPK at Thr-172, including LKB1 and CaMKK $\beta$  (Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase kinase $\beta$ ). AMPK has been implicated in the regulation of physiological signals, such as in the inhibition of cholesterol fatty acid, and protein synthesis, and enhancement of glucose uptake and blood flow. AMPK activation also exhibits several salutary effects on the vascular function and improves vascular abnormalities. AMPK is modulated by numerous hormones and cytokines that regulate the energy balance in the whole body. These hormone and cytokines include leptin, adiponectin, ghrelin, and even thyroid hormones. Moreover, AMPK is activated by several drugs and xenobiotics. Some of these are in being clinically used to treat type 2 diabetes (e.g., metformin and thiazolidinediones), hypertension (e.g., nifedipine and losartan), and impaired blood flow (e.g., aspirin, statins, and cilostazol). I reviewed the precise mechanisms of the AMPK activation pathway and AMPK-modulating drugs.

**Key Words:** AMPK, LKB1, Metformin, Nifedipine, Aspirin

## 서 론

살아있는 세포의 대사과정은 ATP와 ADP를 에너지원으로 사용하고 AMP를 생성하게 된다. AMP-activated protein kinase (AMPK)는 serine/threonine kinase로서 지질과 포도당 대사의 조절인자로 알려져 있으며, 당뇨와 비만에 중요한 조절작용을 한다.<sup>1</sup> AMPK는 세포내 에너지 소모 시 증가되는 AMP에 의해 활성화되어 ATP 사용을 억제시키며, 이화작용(catabolism)을 유도하여 에너지 항상성(homeostasis)을 유지하는데 핵심적인 역할을 한다.<sup>2</sup>

AMPK는  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  3개의 소단위로 구성된 heterotrimeric complex로 이루어져 있으며 각각 소단위들은  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\gamma 1$ ,  $\gamma 2$ ,  $\gamma 3$  아형으로 분류되어 12개의 조합이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>3</sup> 이 중  $\alpha$  소단위의 N-말단(N-terminal)에 촉매부위(catalytic site)가 있으며, 이중 172번 threonine (Thr-172)이 인산화(phosphorylation) 되는 것이 활성화되는 것이며, AMPK의 다른 활성화 부위는 알려져 있지 않다.<sup>4</sup> 따라서 AMPK 활성화를 측정하는 많은 실험은 Thr-172에 대한 인산화 항체를 이용한 실험이 주로 이루어진다. AMPK의 생리작용은 대부분  $\alpha$  소단위의 촉매부위에 의해 나타나기 때문에  $\alpha$  소단위의 아형 분포를 파악하는 것이 중요하며,  $\alpha 1$  소단위는 인체의 대부분 세포에서 발현되며,  $\alpha 2$  소단위는 주로 간, 심근, 골격근, 평활근 등에서 발현된다.<sup>5</sup>  $\alpha$  소단위의 C-말단에는  $\beta$ ,  $\gamma$  소단위와 결합하는 부위가 있다.  $\beta$  소단위에는 glyco-gen 부착부위(glycogen binding domain)를 가져 glycogen 구

Received: November 12, 2012, Accepted: December 11, 2012

교신저자: 최형철, 705-717, 대구광역시 남구 현충로 170  
영남대학교 의과대학 약리학교실  
Tel: (053) 620-4353, Fax: (053) 656-7995  
E-mail: hcchoi@med.yu.ac.kr

조변화를 감지하는 것으로 보고가<sup>6</sup> 있지만, 생리학적 의미는 아직 알려지지 않고 있으며,  $\gamma$  소단위에는 2군데의 AMP/ATP 결합부위를 가지고 있어 세포내 에너지 준위를 감지하는 역할을 한다.<sup>7</sup>

지방대사 측면에서 AMPK 활성화는 지방산 합성을 유도하는 효소인 FAS (fatty acid synthase)와 ACC (acetyl CoA carboxylase)를 억제하며<sup>8</sup>, 콜레스테롤 생합성의 제한효소 (rate-limiting enzyme)인 HMG-CoA reductase를 억제하므로 체내 지질 생성 조절에 영향을 미친다.<sup>9</sup> 포도당의 생성과정에는 gluconeogenesis를 억제하는 작용을<sup>10</sup> 하며, 근육세포의 GLUT4 양을 증가시켜 근육으로 포도당 이동을 증가시키는 작용을 한다.<sup>11</sup> 따라서 당뇨병 환자에서 AMPK 활성화를 유도하면 다양한 치료기전을 가지게 된다.

이러한 대사조절 이외에 AMPK는 암세포를 포함한 여러 종류의 세포에서 증식을 억제하는 작용을 가지는데, cyclin-dependent kinase 억제 인자인 p21을 유도하여 세포분열을 감소시키며,<sup>12</sup> 최근 세포증식에 중요한 작용을 한다고 알려진 mTOR (mammalian target of rapamycin)를 억제하는 작용을 동시에 가진다고 보고되었다.<sup>13</sup>

AMPK는 혈관내피세포의 보호 작용에 대해서도 중요한 관점을 가지며, AMPK-eNOS-NO 신호전달경로를 통해 그 효과를 가진다. 그리고 AMPK 활성화는 혈관내피세포의 대사학적 인자와 인슐린 저항성 개선을 통해 혈관 기능의 유지에도 영향을 미친다.<sup>14</sup>

AMPK는 다양한 생체변화를 유도하는데 SIRT1 신호전달을 통한 항노화 작용,<sup>15</sup> NF- $\kappa$ B 억제에 의한 항염증작용,<sup>16</sup> myosin light chain kinase 발현 억제와 인산화 myosin light chain 감소를 통한 혈관이완작용<sup>17</sup> 등이 있다.

AMPK는 저혈당, 과격한 운동, 저산소증 및 허혈 등 AMP/ATP 비율을 증가시키는 신호전달과 세포 내부의 스트레스 반응에 의해 활성화되며, 정상 환경에서는 일반적으로 활성화되어 있지 않다. AMPK가 활성화된 경우 이화반응을 유도하여 ATP 생성을 증가시키며, ATP 소모를 유도하는 반응인 (e.g., 생합성, 세포성장, 세포증식)을 억제하기 때문에 생체의 에너지 센서의 역할을 담당하고 있다. 이런 에너지 항상성 유지에 AMPK가 매개하는 다양한 생체기능 변화에 대한 구간을 이루고 있다. AMPK 활성화를 유도할 수 있는 물질은 인체의 에너지 대사 조절을 비롯한 여러 작용의 변동을 유발하기 때문에 연구에 의의를 가지며, 저자는 AMPK 활성화 과정과 이에 변동을 유발한다고 알려진 약물에 대해 기술하고자 한다.

## 본 론

### 1. AMPK 활성화 기전

#### 1) LKB1에 의한 활성화 기전

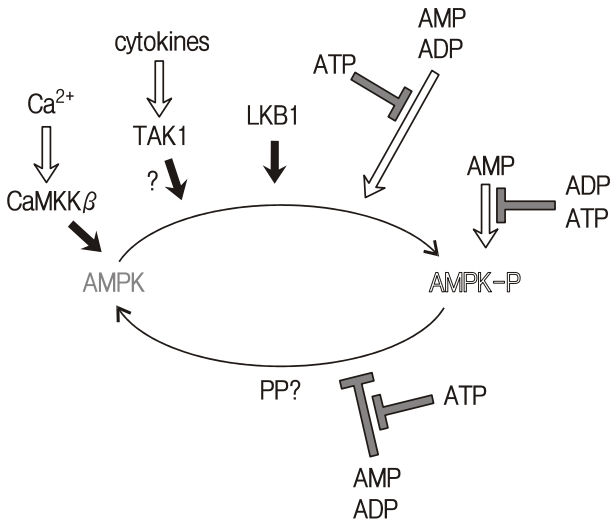
AMPK 활성화 과정에는 세포내부에서 증가된 AMP/ATP 비율을  $\gamma$  소단위에서 인식하여 AMPK가 활성화되는 기전과 AMPK 상위 인산화효소(upstream kinase)에 의하여 AMPK가 활성화 되는 기전이 있다. 세포의 에너지 소모에 의해 증가된 AMP는  $\alpha$  소단위 Thr-172에 인산화를 유도하거나 구조적인 변동을 통해 AMPK 활성화 작용을 나타내지만, 이와 다르게  $\alpha$  소단위에 존재하는 Thr-172를 직접적으로 인산화시키는 효소인 AMPK 상위 인산화효소(upstream kinase) 몇 종류가 알려졌다.

증가된 AMP를 감지하여 AMPK가 활성화되는 기전은 운동 등 육체적 활동에서 나타나는 일반적인 생리반응의 일종이며, 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside (AICAR)는 세포를 이용한 여러 실험과 생체실험에서 AMPK 활성화를 유도하기 위해 주로 사용되는 약물로서 adenosine transporter에 의해 세포내로 들어간 후 adenosine kinase에 의해 ZMP로 전환된다.<sup>18</sup> ZMP는 AMP와 유사한 작용을 하여 AMPK를 활성화 하지만, 그 효과는 AMP에 비해 미약하다. AICAR는 현재 여러 질환의 대해서 임상시험 2상 과정에 있으며, 최근 AMP 외에 ADP도 AMPK 활성화 과정에 밀접한 관련이 있다고 알려지고 있다.<sup>19</sup>

AMPK  $\alpha$  소단위 Thr-172를 인산화하기 위한 상위 인산화효소의 종류는 liver kinase B1 (LKB1),  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase kinase  $\beta$  (CaMKK $\beta$ ), TGF $\beta$ -activated kinase (TAK-1) 등이 알려져 있다(Fig. 1).

LKB1은 serine/threonine protein kinase이며, *lkb1* 유전자에서 발견되어 지는 효소 단백질이다.<sup>20</sup> LKB1은 STRAD나 MO25와 같은 보조 단백질들과 결합하고 있으며, 이들 단백질이 LKB1의 활성을 증가시킨다는 보고가<sup>21</sup> 있으며, LKB1은 AMP가  $\gamma$  소단위에 부착하는 것을 강화시킨다는 보고도 있다.<sup>22</sup>

LKB1은 Peutz-Jeghers 증후군에서 처음 알려졌다으며, LKB1 돌연변이에 의해 유발된 Peutz-Jeghers 증후군의 경우 대장 용종이나, 대장암이 발생된다고 보고되는 등 AMPK 활성화 작용 이외 다양한 LKB1 작용이 알려지고 있다.<sup>23</sup> 또한 자궁 경부암 세포주인 HeLa S3와 폐암 세포주인 A549<sup>24</sup> 등 일부 암세포에서는 LKB1이 결여되어 있다고 보고되어 LKB1이



**Fig. 1.** Regulation of AMPK by phosphorylation and adenine nucleotides (Adapted figure from Hardie DG, Genes Dev 2011; 25:1895-908).

종양억제 효과를 가지는 것을 알 수 있으며, LKB1이 결여된 경우 암 발생 위험성 증가와 관련이 있을 것으로 알려졌다. 이런 일련의 연구는 AMPK 활성 감소에 의한 당뇨병 등 대사 질환과 LKB1-AMPK 활성 감소에 의한 발암과정의 연관성이 밝히는데 도움이 될 것이다. LKB1은 AMPK와 유사한 많은 종류의 효소를 인산화 시킬 수 있지만, 세포증식을 조절할 수 있는 효소는 AMPK가 유일하기 때문에 LKB1의 종양억제 효과는 AMPK를 매개하여 나타나는 것으로 생각된다.

Statin계 약물, metformin 등 다수의 약물의 경우 AMP-dependent AMPK kinase인 LKB1의 428번 serine을 인산화시켜 AMPK 활성화 작용을 나타낸다고 알려졌지만, sirt1은 LKB1을 탈아세틸화시켜 활성화 시킨다는 보고도 있었다.<sup>25</sup>

## 2) CaMKKβ 및 기타 기전에 의한 활성화 기전

몇몇 종류의 세포에서는 Ca<sup>2+</sup>에 의해 활성화 되는 CaMKKβ가 AMPK 활성화 역할을 담당하는 것으로 알려지며, 이 과정은 세포내 AMP/ATP 비율의 변화와 관계없이 나타난다고 보고되었다.<sup>26</sup> CaMKKβ에 의한 AMPK 활성화 과정은 세포내 Ca<sup>2+</sup> 증가가 에너지 소비과정의 출발점으로 작용하는 신경세포, 혈관내피세포, T 림프구에서 중요한 역할을 한다. C2C12 근육세포에서 alpha-lipoic acid에 의한 AMPK 활성화와 갑상선 호르몬과 thrombin에 의한 AMPK 활성화에 CaMKKβ가 관련이 있다고 알려졌다.

TAK-1 (known as MAP3K7 or MEKK7)은 cytokine 수용

체와 연결된 하위 인산화효소(downstream kinase)로 MAP kinase (JNK)와 NF-κB 신호전달의 상위효소로 작용을 한다.<sup>27</sup> TAK-1은 종양괴사인자(tumor necrosis factor) 매개 apoptosis 과정에서 AMPK 활성화를 유도하는 것으로 알려졌다지만, 생리적인 중요성은 아직 많은 연구가 이루어지지 않았다.

AMPK는 leptin, adiponectin, ghrelin, cannabinoids, 갑상선 호르몬 등 인체의 에너지 균형을 조절하는 많은 종류의 호르몬이나 사이토카인에 의해 활성화 될 수 있다고 보고되고 있다.<sup>28</sup> 지방세포에서 분비되어 지방축적을 유도하는 leptin은 근육세포의 AMP를 증가시켜 AMPK를 활성화 한다고 알려졌다지만 시상하부에서는 AMPK를 억제하는 작용이 보고되었다.<sup>29</sup> Adiponectin은 근육세포의 AMP를 증가시키며, 간에서 AMPK 활성화를 통해 포도당 감소를 나타낸다고 보고되었지만<sup>30</sup> 상세한 기전은 아직 연구가 더 필요한 실정이다.

## 2. AMPK 활성조절약물

### 1) 당뇨병 치료제 및 aspirin

2형 당뇨병의 치료약물 중에서 AMPK 활성화를 유도할 수 있는 약물은 2가지가 있다. Metformin은 골격근에서 포도당 섭취 증가, gluconeogenesis 감소 효과를 통해 혈중 포도당을 감소시키는 약물로 잘 알려져 있지만, 최근 AMPK 활성화 작용이 알려졌고, 이는 metformin의 당뇨병 치료 작용의 새로운 기전으로 대두된다.<sup>31</sup> Metformin은 다양한 실험에서 AMPK 활성화 물질로 사용하는 대표적인 약제가 되고 있다. Peroxisome proliferator activated receptor γ (PPARγ)에 작용하여 지방조직과 골격근에서 포도당 섭취와 산화를 촉진시키고 간, 골격근에서 insulin 작용을 증강시키는 rosiglitazone은 AMPK 활성화 작용이<sup>32</sup> 알려져 당뇨병 약물로서의 중요성이 부각이 되었지만, 심장독성으로 인해 2010년에 퇴출된 상황이다. 이 2가지 약제들의 AMPK 활성화 과정에서의 차이점은 metformin은 LKB1 활성화를 통해 AMPK 활성화가 유도되지만, rosiglitazone은 세포내 AMP/ATP 비율의 변화를 통해 AMPK 활성화가 나타나는 것으로 알려진다.

Aspirin에 의한 AMPK 활성화 작용에 관한 최근 연구 결과가 알려졌으며,<sup>33</sup> 선천성 고혈압 쥐(spontaneous hypertensive rat, SHR)에서 AMPK 활성화 작용이 강하게 나타내기 때문에 SHR에서 관찰되는 혈관평활근세포의 과다증식을 억제할 수 있는 것으로 알려지고 있다. 그러나 SHR의 대조군인 wistar kyoto rat에서는 aspirin에 의한 AMPK 활성화가 미약

하게 관찰되어 혈관평활근세포의 증식조절 기능이 적었으며, 이는 고혈압 등 혈관질환 환경에 따라 선택적인 조절이 가능한 것을 나타낸다.<sup>34</sup> 또한 aspirin의 항염증작용은 고유의 COX 억제에 의한 기전 외에 AMPK에 의한 염증 억제도 고려할 가치가 있는 것으로 생각된다.

## 2) 순환기계 약물

Statin계 약물인 simvastatin은 직접작용으로 간세포의 HMG-CoA reductase를 억제하여 콜레스테롤 생합성 과정을 감소시키는 약물이지만, 혈관내피세포에서 AMPK 활성화 작용을 나타내었으며, 이는 콜레스테롤 생합성 과정에 있어 간접작용을 나타내는 기전이 된다.<sup>35</sup> 이 보고는 statin계 약물이 콜레스테롤 생합성 과정에 있어 이중 작용(dual action)을 한다는 의미를 내포하고 있다. Statin계 약물에 의한 AMPK 활성화 과정은 LKB1이 없는 A549 세포에서는 나타나지 않기 때문에 LKB1이 AMPK 활성화에 중요한 역할을 하고 있다고 보고되고 있다.

최근 항고혈압 약물 중 몇 종류가 AMPK 활성화를 유도한다고 알려졌다. 이는 각각 항고혈압 약물의 고유한 치료 작용 기전 외에 AMPK 활성화에 의한 myosin light chain kinase 발현 억제와 인산화 myosin light chain 감소에 의한 혈관이완 효과도 같이 있음을 생각해 볼 수 있다.

칼슘통로 봉쇄제인 nifedipine은 고유의 혈관 이완작용 이외에 혈관평활근세포에서 증식과 활성산소종(reactive oxygen species)의 생성을 감소시키는데, 이는 nifedipine에 의한 AMPK 활성화와 관련이 있다고 보고되었다.<sup>36</sup> 세포증식 억제 작용은 세포주기의 중단에 의한 것으로 알려졌다으며, 칼슘통로 봉쇄제가 보이는 여러 생리적 효과 중 혈관평활근세포 증식 억제에 대한 새로운 기전이 될 수 있다.

AT1 수용체 봉쇄제(AT1 receptor blocker) 작용을 통해 혈압 강하효과를 나타내는 losartan도 AMPK 활성화를 유도하는 작용이 있으며, 세포주기의 진행을 중단시켜 혈관평활근세포의 증식을 억제 한다고 보고되었다.<sup>37</sup> 항고혈압 약물에 의한 AMPK 활성화는 고유의 혈관이완 효과 이외에 다수의 고혈압 환자에서 동반되어 있는 지질대사 이상에 항고혈압 약물이 치료적 개입이 가능하다는 근거를 마련할 수 있다.

Cilostazol에 의한 AMPK 활성화 작용은 혈관평활근세포의 과다증식과 활성산소종의 생성을 억제한다고 보고되었으며, cilostazol에 의해 발현된 heme oxygenase-1 (HO-1)이 AMPK 활성화를 유도한다고 알려졌다. 이 보고에서 HO-1 억제제인 SNPP IX과 HO-1 specific siRNA를 처리한 실험군

**Table 1. Various drugs that activate AMPK**

Type of treatment	Treatment	Primary reference
Biguanide drugs	Metformin	Zou, et al. <sup>31</sup> 2004
Thiazolidinediones	Rosiglitazone	Boyle, et al. <sup>32</sup> 2008
NSAIDs	Aspirin	Hawley, et al. <sup>33</sup> 2012 Sung, et al. <sup>34</sup> 2011
Statins	Simvastatin	Choi, et al. <sup>35</sup> 2008
Ca <sup>2+</sup> channel blockers	Nifedipine	Sung, et al. <sup>36</sup> 2012
AT1 receptor blockers	Losartan	Kim, et al. <sup>37</sup> 2010
Phosphodiesterase inhibitors	Cilostazol	Kim, et al. <sup>38</sup> 2011

은 cilostazol을 투여하여도 AMPK 활성화가 나타나지 않음을 확인하였다.<sup>38</sup> 또한 cilostazol은 AMPK 활성화를 통해 NF-κB 억제를 유도한다고 알려져 고유의 phosphodiesterase 3억제제로서의 효과와 AMPK 활성화에 의한 효과가 기대된다.

## 결론

본문에서 기술된 약물들은 고유의 치료 효과 이외에 AMPK 활성화를 유도하는 기전을 가지는 예로서 새로운 치료적 적응증을 얻을 수 있게 하거나, 기존의 치료 효과에 대해 알려지지 않았던 기전을 제시할 수 있는 근거를 마련할 수 있다 (Table 1).

다양한 생체기능의 변동을 유발하는 AMPK 활성화의 생리적 중요성은 강조할 수 있으며, 그 기전과 활성화 물질을 연구하는 것은 큰 의미를 가진다. 이 연구에서는 AMPK 활성화에 의해 유도되는 다양한 생리기능의 변화와 AMPK가 활성화 되는 기전을 밝히고, 최근 AMPK 활성화를 유도한다고 알려진 약물과 그 작용에 대해서 고찰하고 정리하여 제시된 약물을 이용한 여러 질환의 치료에 도움을 주고자 하였다.

## 참고문헌

1. Hardie DG. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. *Endocrinology* 2003;144:5179-83.
2. Winder WW, Thomson DM. Cellular energy sensing and signaling by AMP-activated protein kinase. *Cell Biochem Biophys* 2007;47:332-47.
3. Hardie DG, Scott JW, Pan DA, Hudson ER. Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system. *FEBS Lett* 2003;546:113-20.
4. Hawley SA, Davison M, Woods A, Davies SP, Beri RK, Carling D, et al. Characterization of the AMP-activated protein kinase from rat liver and identification of threonine 172 as

- the major site at which it phosphorylates AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 1996;271:27879-87.
5. Stapleton D, Mitchelhill KI, Gao G, Widmer J, Michell BJ, Teh T, et al. Mammalian AMP-activated protein kinase subfamily. *J Biol Chem* 1996;271:611-4.
  6. Hudson ER, Pan DA, James J, Lucocq JM, Hawley SA, Green KA, et al. A novel domain in AMP-activated protein kinase causes glycogen storage bodies similar to those seen in hereditary cardiac arrhythmias. *Curr Biol* 2003;13:861-6.
  7. Scott JW, Hawley SA, Green KA, Anis M, Stewart G, Scullion GA, et al. CBS domains form energy-sensing modules whose binding of adenosine ligands is disrupted by disease mutations. *J Clin Invest* 2004;113:274-84.
  8. Ouchi N, Shibata R, Walsh K. AMP-activated protein kinase signaling stimulates VEGF expression and angiogenesis in skeletal muscle. *Circ Res* 2005;96:838-46.
  9. Hardie DG, Hawley SA, Scott JW. AMP-activated protein kinase-development of the energy sensor concept. *J Physiol* 2006;574:7-15.
  10. Foretz M, Ancellin N, Andreelli F, Saintillan Y, Grondin P, Kahn A, et al. Short-term overexpression of a constitutively active form of AMP-activated protein kinase in the liver leads to mild hypoglycemia and fatty liver. *Diabetes* 2005;54:1331-9.
  11. Stoppani J, Hildebrandt AL, Sakamoto K, Cameron-Smith D, Goodyear LJ, Neuffer PD. AMP-activated protein kinase activates transcription of the UCP3 and HKII genes in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E1239-48.
  12. Ferri N. AMP-activated protein kinase and the control of smooth muscle cell hyperproliferation in vascular disease. *Vascul Pharmacol* 2012;56:9-13.
  13. Motoshima H, Goldstein BJ, Igata M, Araki E. AMPK and cell proliferation-AMPK as a therapeutic target for atherosclerosis and cancer. *J Physiol* 2006;574:63-71.
  14. Han Y, Wang Q, Song P, Zhu Y, Zou MH. Redox regulation of the AMP-activated protein kinase. *PLoS One* 2010;5:e15420.
  15. Wang Y, Liang Y, Vanhoutte PM. SIRT1 and AMPK in regulating mammalian senescence: a critical review and a working model. *FEBS Lett* 2011;585:986-94.
  16. Salminen A, Hyttinen JM, Kaarniranta K. AMP-activated protein kinase inhibits NF- $\kappa$ B signaling and inflammation: impact on healthspan and lifespan. *J Mol Med (Berl)* 2011;89:667-76.
  17. Sung JY, Choi HC. Metformin-induced AMP-activated protein kinase activation regulates phenylephrine-mediated contraction of rat aorta. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;421:599-604.
  18. Gadalla AE, Pearson T, Currie AJ, Dale N, Hawley SA, Randall AD, et al. Distinct mechanisms underlie the activation of rat brain AMP-activated protein kinase and the inhibition of excitatory synaptic transmission by AICA riboside (Acadesine) in area CA1 of rat hippocampus. *J Neurochem* 2004;8:1272-82.
  19. Oakhill JS, Scott JW, Kemp BE. AMPK functions as an adenylate charge-regulated protein kinase. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23:125-32.
  20. Boudeau J, Sapkota G, Alessi DR. LKB1, a protein kinase regulating cell proliferation and polarity. *FEBS Lett* 2003;546:159-65.
  21. Zeqiraj E, Filippi BM, Deak M, Alessi DR, van Aalten DM. Structure of the LKB1-STRAD-MO25 complex reveals an allosteric mechanism of kinase activation. *Science* 2009;326:1707-11.
  22. Sakamoto K, Göransson O, Hardie DG, Alessi DR. Activity of LKB1 and AMPK-related kinases in skeletal muscle: effects of contraction, phenformin, and AICAR. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E310-7.
  23. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, Offerhaus GJ, Gittelsohn AM, Booker SV, et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987;316:1511-4.
  24. Carretero J, Medina PP, Blanco R, Smit L, Tang M, Roncador G, et al. Dysfunctional AMPK activity, signalling through mTOR and survival in response to energetic stress in LKB1-deficient lung cancer. *Oncogene* 2007;26:1616-25.
  25. Lan F, Cacicedo JM, Ruderman N, Ido Y. SIRT1 modulation of the acetylation status, cytosolic localization, and activity of LKB1. Possible role in AMP-activated protein kinase activation. *J Biol Chem* 2008;283:27628-35.
  26. Shen QW, Zhu MJ, Tong J, Ren J, Du M. Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase kinase is involved in AMP-activated protein kinase activation by alpha-lipoic acid in C2C12 myotubes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;293:C1395-403.
  27. Momcilovic M, Hong SP, Carlson M. Mammalian TAK1 activates Snf1 protein kinase in yeast and phosphorylates AMP-activated protein kinase in vitro. *J Biol Chem* 2006;281:25336-43.
  28. Hardie DG. AMP-activated protein kinase: an energy sensor that regulates all aspects of cell function. *Genes Dev* 2011;25:1895-908.
  29. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Müller C, Carling D, et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002;415:339-43.
  30. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002;8:1288-95.
  31. Zou MH, Kirkpatrick SS, Davis BJ, Nelson JS, Wiles WG 4th, Schlattner U, et al. Activation of the AMP-activated protein kinase by the anti-diabetic drug metformin in vivo. Role of mitochondrial reactive nitrogen species. *J Biol Chem* 2004;279:43940-51.
  32. Boyle JG, Logan PJ, Ewart MA, Reihill JA, Ritchie SA, Connell JM, et al. Rosiglitazone stimulates nitric oxide synthesis in human aortic endothelial cells via AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 2008;283:11210-7.
  33. Hawley SA, Fullerton MD, Ross FA, Schertzer JD, Chevtzoff C, Walker KJ, et al. The ancient drug salicylate directly activates AMP-activated protein kinase. *Science* 2012;336:918-22.
  34. Sung JY, Choi HC. Aspirin-induced AMP-activated protein kinase activation regulates the proliferation of vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;408:312-7.
  35. Choi HC, Song P, Xie Z, Wu Y, Xu J, Zhang M, et al. Reactive nitrogen species is required for the activation of the AMP-activated protein kinase by statin in vivo. *J Biol Chem*

최형철

- 2008;283:20186-97.
36. Sung JY, Choi HC. Nifedipine inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and reactive oxygen species production through AMP-activated protein kinase signaling pathway. *Vascul Pharmacol* 2012;56:1-8.
  37. Kim JE, Choi HC. Losartan inhibits vascular smooth muscle cell proliferation through activation of AMP-activated protein kinase. *Korean J Physiol Pharmacol* 2010;14:299-304.
  38. Kim JE, Sung JY, Woo CH, Kang YJ, Lee KY, Kim HS, et al. Cilostazol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and reactive oxygen species production through activation of AMP-activated protein kinase induced by heme oxygenase-1. *Korean J Physiol Pharmacol* 2011;15:203-10.