

## Regulation of Mitochondrial Homeostasis in Response to Endurance Exercise Training in Skeletal Muscle

Jeong-sun Ju\*

Department of Sports Science, the University of Suwon, Hwaseong 18323, Korea

Received February 21, 2017 / Revised March 27, 2017 / Accepted March 27, 2017

Mitochondrial homeostasis is tightly regulated by two major processes: mitochondrial biogenesis and mitochondrial degradation by autophagy (mitophagy). Research in mitochondrial biogenesis in skeletal muscle in response to endurance exercise training has been well established, while the mechanisms regulating mitophagy and the relationship between mitochondrial biogenesis and degradation following endurance exercise training are not yet well defined. Studies have demonstrated that endurance exercise training increases the expression levels of mitochondrial biogenesis-, dynamics-, mitophagy-related genes in skeletal muscle. However, the increased levels of mitochondrial biogenesis marker proteins such as Cox IV and citrate synthase, by endurance exercise training were abolished when autophagy/mitophagy was inhibited in skeletal muscle. This suggests that both autophagy/mitophagy plays an important role in mitochondrial biogenesis/homeostasis and the coordination between the opposing processes may be important for skeletal muscle adaptation to endurance exercise training to improve metabolic function and endurance exercise performance. It is considered that endurance exercise training regulates each of these processes, mitochondrial biogenesis, fusion and fission events and autophagy/mitophagy, ensuring a relatively constant mitochondrial population. Exercise training may also have contributed to mitochondrial quality control which replaces old and/or unhealthy mitochondria with new and/or healthy ones in skeletal muscle. In this review paper, the molecular mechanisms regulating mitochondrial biogenesis and mitophagy and the coordination between the opposing processes is involved in the cellular adaptation to endurance exercise training in skeletal muscle will be discussed.

**Key words :** Autophagy, endurance exercise training, mitochondrion, mitophagy, skeletal muscle

### 서 론

규칙적인 유산소 운동이 건강에 여러 이점을 준다는 것은 많은 연구에서 보고되어 왔다[31]. 운동 훈련은 심혈관계, 신경 내분비계, 호흡계, 근골격계를 포함한 대부분의 조직에서 긍정적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 신체적 비활동은 관상동맥 질환, 뇌졸중, 제2형 당뇨병, 골다공증, 몇 가지 암과 같은 만성질환의 발병률을 상대적으로 증가시키며 노인들의 낙상, 우울증, 불안, 비만을 증가시킨다[31]. 반면, 규칙적인 운동은 이전부터 갖고 있는 여러 질환을 완화시키고 진전을 늦출 수 있다. 예를 들어, 체지방량의 감소, 혈당조절 향상, 비만자의 산소섭취량 증가, 대사증후군, 제2형 당뇨병, 심장 질환 등이 포함된다. 지구성 운동 훈련은 유익한 적응 과정을 통해 운동수행능력을 증가시킬 수 있다. 이 적응은 미토콘드리아의

함유량을 골격근뿐만 아니라 간, 뇌, 지방 조직과 신장과 같은 다른 대사적 조직에서도 증가시킨다[17]. 지구성 운동 훈련을 통한 적응에 대한 기전을 이해하기 위해 연구자들의 많은 노력이 미토콘드리아의 생합성(mitochondrial biogenesis)에 집중되어 왔다. 지구성 운동 훈련은 미토콘드리아의 질량을 나타내주는 지표들(e.g., cytochrome c oxidase-IV, Cox IV)의 발현, 미토콘드리아 효소 활동(e.g., citrate synthase, CS) 그리고 전신 최대산소섭취량의 측정을 통해 본 결과 미토콘드리아의 양을 증가시킨다고 오랫동안 인식되어 왔다[34]. 지구성 훈련에 의한 미토콘드리아 생합성은 peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator alpha (PGC-1α)라는 전사 보조인자의 활동에 의해 촉진된다. 활성화된 PGC-1α는 미토콘드리아 생합성, 산화적 인산화, 산화적 근섬유의 다른 특징들과 관련된 유전 인자의 발현을 조절한다[25].

미토콘드리아는 골격근 내 세포 대사의 중요한 조절 역할을 하고 그물망으로 형성되어 있다. 그물망 구조를 갖고 있는 미토콘드리아는 사실상 매우 역동적인 세포소기관이다. 미토콘드리아는 융합(fusion)이라는 과정에 의해 합쳐지기도 하고, 분열(fission)이라는 과정에 의해 떨어져 분리되기도 한다. 이러한 미토콘드리아의 역동적인 과정은 미토콘드리아 DNA와 같은 구성 요소를 서로 공유하기도 하지만, 산화 스트레스 등

#### \*Corresponding author

Tel : +82-31-230-2368, Fax : +82-31-230-2563

E-mail : [jjju625@hotmail.com](mailto:jjju625@hotmail.com)

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

에 의해 손상된 부분을 분해하고 제거시킬 수 있도록 도와준다. 미토콘드리아는 자가포식(autophagy)에 의해 분해되며, 이 과정을 마이토파지(mitophagy)라고 한다. 미토콘드리아 전환(turnover)은 다음의 3가지 기전에 의해 이루어진다; 1) 미토콘드리아 생합성, 2) 미토콘드리아 역동성(융합/분열), 3) 마이토파지[4]. 지금까지 밝혀진 증거들에 의하면 에너지, 영양상태 그리고 스트레스 등과 같은 세포 내 환경의 변화에 반응하여 미토콘드리아의 항상성이 유지되는 것은 3가지 과정들의 상호작용에 의해 정교하게 조절되는 것으로 알려져 있으며, 지구성 운동 훈련 또한 골격근 내 미토콘드리아의 양을 증가시키거나 높은 수준으로 유지시키기 위해 이러한 과정들을 조절하는 것으로 알려져 있다[34].

현재 지구성 운동 훈련으로 유도된 전사(transcription) 조절을 통한 미토콘드리아 생합성을 증가시키는 기전은 상당히 확립되어 있지만 지구성 운동 훈련이 미토콘드리아 생합성과 관련된 작용인 마이토파지에 미치는 영향, 그리고 그와 관련된 기전과 신호 시스템에 대한 연구는 최근에 와서 보고되기 시작하였다. 본 리뷰에서 저자는 현재까지 연구된 지구성 운동이 미토콘드리아 생합성, 미토콘드리아 역동성과 마이토파지에 미치는 영향과 이에 관련된 신호 기전들에 초점을 맞추었으며 지구성 운동 훈련에 의해 적응된 골격근에서 이러한 과정들이 어떻게 상호 작용하고 협업하여 미토콘드리아의 양적 그리고 질적 균형을 유지시키는 가를 논의하고자 한다. 신체구성에 대한 정보는 매우 다양한 차원으로 나타나는 관련성으로 인하여 많은 분야의 관심대상이 되고 있다. 오늘날 신체구성 정보는 기본적인 영양판정과 체형 평가 영역을 넘어서 건강 및 임상 영역에 이르기 까지 매우 광범하게 다루어지고 있다. 특히, 임상현장에서 신체구성 정보는 비만 평가뿐 아니라 AIDS, 영양실조, 탈수관련 질환, 심장병, 당뇨, 담낭질환, 특정 암, 골다공증 등 일반적 영역에서 특정 영역에 이르기까지 많은 분야에서 활용되고 있다.

## 운동과 미토콘드리아 생합성

운동 훈련은 새로운 미토콘드리아를 합성시키고 핵과 미토콘드리아 계층 간의 높은 상호 협응적 과정에 의해 유도된다. 미토콘드리아 유전자의 전사는 주로 PGC-1 $\alpha$ 에 의해 조절되며, PGC-1 $\alpha$ 는 운동 훈련에 의해 유도된 골격근의 미토콘드리아 생합성을 조절하고 운동 훈련에 대한 골격근 적응의 지표로 흔히 사용된다[24]. 지구성 운동 훈련에 의해 증가된 미토콘드리아 생합성은 각각의 일회성 운동의 축적에 의한 결과로 여겨진다[23]. 일회성 운동 후 골격근에서 일어나는 미토콘드리아 생합성의 경로 중의 하나는 p38 MAPK이며, p38 MAPK는 골격근 수축 시 증가된 세포질  $Ca^{2+}$ 에 의해 활성화될 수 있다. 활성화된 p38 MAPK가 activating transport factor-2 (ATF-2)를 인산화시키고 활성화시킨다(Fig. 1). 활성화된 ATF-

2는 PGC-1 $\alpha$  promoter에 위치한 cAMP-response element-binding protein (CREB)와 결합하여 PGC-1 $\alpha$  유전자를 발현시킨다[33]. 일회성 운동 후 골격근의 PGC-1 $\alpha$ , NRF-1, NRF-2, mitochondrial transcription factor A (Tfam)들은 nuclear respiratory factor 1과 2(NRF-1/NRF-2)와 결합하면서 유전자 발현이 증가된다[19]. 일회성 운동은 또한 AMP-activated protein kinase (AMPK)를 활성화시킨다(Fig. 1). 현재 알려져 있는 기전으로는, 증가된 AMP 그리고 ADP가 AMPK $\gamma$  subunit과 결합한다[33]. 그 결과 구조적 변화가 생겨 AMPK $\alpha$  subunit에 위치한 N-terminal kinase 도메인이 노출된다. 그러면 AMPK $\alpha$  subunit은 CaMK kinase (CaMKK)와 liver kinase B (LKB)-1과 같은 kinase들에 의해 Thr172 도메인이 인산화되어 AMPK가 활성화된다[3]. 활성화된 AMPK는 PGC-1 $\alpha$ 를 인산화시키고 활성화시킨다. 안정 시에 PGC-1 $\alpha$ 는 세포질에 위치하지만 지구성 운동 후 핵 안에 PGC-1 $\alpha$  단백질 수준이 증가한다. PGC-1 $\alpha$ 는 또한 지구성 운동 후 미토콘드리아로 이동하여 Tfam을 활성화시킬 수 있다[27].

골격근에서 PGC-1 $\alpha$ 는 번역후변형(posttranslational modification)에 의해서도 활성화된다. 골격근에서  $NAD^+$ 수준의 증가는 sirtuin-1 (SIRT-1)을 활성화시키고 활성화된 SIRT-1은 PGC-1 $\alpha$ 를 탈아세틸화시킨다[6]. SIRT-1 knockout 마우스 골격근에서 미토콘드리아의 양, 세포호흡, 운동능력이 감소된다[20]. 반면 SIRT-1 과발현 마우스에서는 전자운반연쇄 단백질의 유전자 암호를 갖고 있는 핵과 미토콘드리아 DNA들이 PGC-1 $\alpha$ 의 탈아세틸화에 의해 증가된다[1]. PGC-1 $\alpha$ 의 아세틸화가 운동 훈련에 의해 유발되는 골격근의 미토콘드리아 생합성에 중요한 과정임을 보여주는 것이라 하겠다.

운동 중 골격근에서 몇 가지 “스트레스”신호의 증가가 부분적이라 할지라도 운동 후 미토콘드리아 생합성의 초기 활성화에 영향을 미칠 수 있다(Fig. 1). 이 분자적 신호는 세포질  $Ca^{2+}$  농도 증가, 반응산소종(ROS), 그리고  $NAD^+$ 를 포함한다. 카페인 처리된 L6 근육세포에서 세포질의  $Ca^{2+}$  농도의 증가는  $Ca^{2+}$ -calmodulin kinase (CAMK)를 활성화시켰고 PGC-1 $\alpha$ , Tfam, COX IV, CS 등의 미토콘드리아 생합성 지표들을 증가시켰다. 반면  $Ca^{2+}$ 분비 억제제를 처리할 경우 그러한 카페인 효과는 사라졌다[19]. 골격근에서 ROS의 증가는 AMPK와 p38 MAPK를 활성화시켜 PGC-1 $\alpha$ 를 증가시킨 반면 항산화제 처리에 의해 이 ROS의 효과가 억제되었다[10]. 인간 대상 연구들에서 운동이 골격근의  $NAD^+$ 의 수준을 증가시키기도 또한 감소시킨다는 결과로 보아 운동 시 골격근의 미토콘드리아 생합성을 활성화시키는 분자적 신호로서의  $NAD^+$ 의 역할은 아직 명확하지 않다.

## 운동과 자가포식

자가포식과 유비퀴틴 프로테아좀 시스템(ubiquitin-protea-

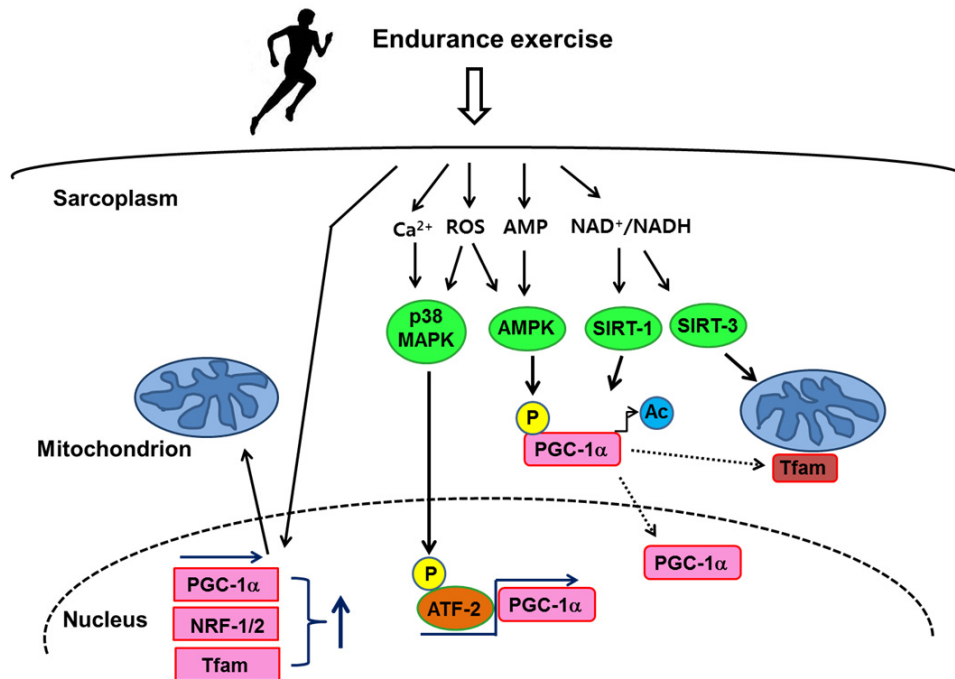


Fig. 1. Endurance exercise training induces mitochondrial biogenesis through transcriptional regulation (adapted from ref. 38). Endurance exercise training stimulates multiple signal transduction factors, p38 MAPK, AMPK, SIRT1/3, and ATF2 (transcription factor), to activate specific transcriptional regulators, PGC-1 $\alpha$ , NRF-1/2, and Tfam resulting in an increase in mitochondrial volume and biogenesis in skeletal muscle. Activation may occur via increased transcription or via post-transcriptional events such as phosphorylation (P) and acetylation (Ac). Exercise-induced PGC-1 $\alpha$  activation can cause PGC-1 $\alpha$  translocation into nucleus and to the mitochondria to co-activate Tfam. p38 MAPK, p38 mitogen-activated protein kinase; AMPK, AMP-activated protein kinase; SIRT-1/3, sirtuin 1 and 3; ATF-2, activating transcription factor-2; PGC-1 $\alpha$ , peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma coactivator-1 alpha; NRF-1/2, nuclear respiratory factors 1 and 2; Tfam, mitochondrial transcription factor.

some system)은 세포 내 물질들을 분해시키는 주요한 분해 경로이다. 자가포식은 3가지 종류가 있다; macroautophagy, microautophagy, chaperone-mediated autophagy. 이들 자가포식의 유형은 다른 경로를 이용하여 분해시킬 물질들을 리소솜으로 운반시킨다. Macroautophagy (거대 자가포식)는 세포질의 단백질과 세포소기관들을 이중 막으로 이루어진 자가포식체 (autophagosome)에 격리시켜 리소솜과 결합하여 autolysosome을 형성시킨다(Fig. 2). 거대 자가포식은 다음의 과정들이 필요하다; (1) phagophore의 형성과 연장(phagophore initiation and elongation), (2) 자가포식체 형성 (autophagosome formation), (3) 자가포식체와 리소솜 결합(fusion), (4) 리소솜에 의한 분해(degradation) (Fig. 2). Autolysosome의 내용물들은 분해되어 재활용되고 또 ATP 생산에 사용된다[21]. 본 리뷰 논문은 거대 자가포식만을 거론할 것이며 여기서부터 자가포식의 용어로 사용된다.

자가포식 과정은 autophagy-related gene (Atg)들에 의해 조절된다. 포유류 세포에서 자가포식은 2가지 유형으로 나눈다. 기본 자가포식(basal/constitutive autophagy)과 유도 자가포식(induced autophagy). 기본 자가포식은 계속 진행되며 청

소일(housekeeping)을 돕는 즉, 세포 내 물질들을 낮은 수준에서 분해시키는 역할을 한다. 세포 내 분자 물질들과 세포소기관들의 항상성의 균형을 유지하거나 품질을 조절하는데 중요한 역할을 한다[15]. 유도 자가포식은 세포가 산화적 스트레스나 에너지 불균형 등과 같은 대사적 스트레스를 받게 되면, 자가포식의 작용이 더 활발해진다. 이 경우는 자가포식이 세포 생존에 필수적인 적응 반응 시스템으로서 기능하며 신체 여러 조직에서 보호적인 역할을 하는 것으로 보고되었다[26]. 골격근에서 자가포식은 영양부족, 약물(e.g., rapamycin), 또는 운동에 의해 활성화된다[12].

운동에 의한 여러 대사성 스트레스 반응 분자들(e.g., AMPK, ROS, SIRT1, p38MAPK)은 자가포식을 활성화시키는 것으로 알려졌다. 자가포식은 phagophore라고 불리는 격리 막이 세포질에서 unc-51-like kinase 1 (ULK1) 복합체(ULK1, Atg13, FIP200)에 의해 형성되는 것으로 시작된다[30]. 운동 중 AMPK는 직접적으로 ULK1의 Ser-555 사이트를 인산화하고 자가포식 신호를 증가시킨다. 격리 막 형성은 또한 beclin-1 복합체 (beclin-1, Vps34, Vps15, AMBRA1, UVRAG)와 관련된다. Bcl-2가 Beclin-1과 AMBRA1을 격리시켜 이 과정을 억제시킬

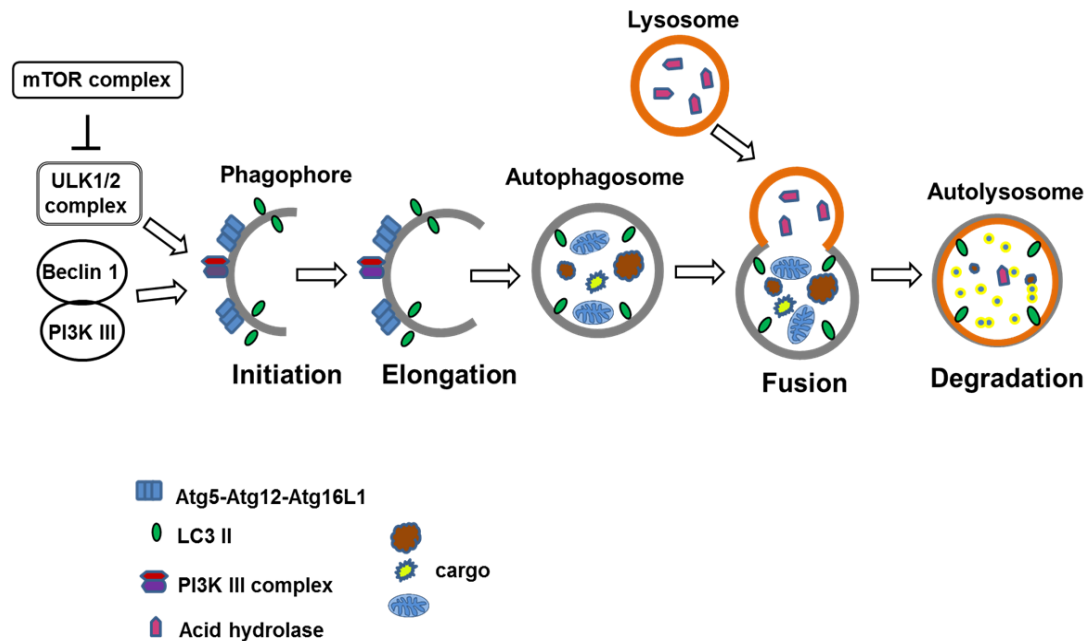


Fig. 2. The process of macroautophagy. In mammalian cells, the ULK complex (comprising ULK1/2-Atg13-FIP200-Atg101) is responsible for initiation of autophagy in response to certain signals. The formation of phagophore/isolation membrane requires the action of the PI3K III complex (Vps34 - Vps15, Beclin-1 - Barkor). The class III PI3K activity of this complex is required for phagophore formation. Next, two conjugation systems add the Atg12 - Atg5 - Atg16L complex and LC3-II to the elongation membrane. The membrane grows to enwrap a portion of the cytosol, forming an autophagosome. In the final step of the process, lysosomes fuse with the autophagosome, releasing lysosomal hydrolases into the interior, resulting in degradation of the vesicle contents such as proteins, lipids, and intracellular organelles, etc.

수 있다. 운동 중 Bcl-2가 인산화되면 beclin-1이 해방되어 자가포식체 형성이 이루어질 수 있다. 격리 막의 연장은 2가지 유비퀴틴-유사 단백질 결합 시스템(Ub-like protein conjugation system)이 관여 한다; Atg5-Atg12-Atg16L과 LC3 결합(conjugation) [4].

Atg12는 Atg7에 의해 활성화되고 활성화된 Atg12는 Atg10에 의해 Atg5와 결합한다. Atg5-Atg12 복합체는 Atg16L과 결합하여 Atg5-Atg12-Atg16L 복합체가 형성된다. 이 복합체는 격리 막으로 이동하여 결합한 뒤 격리 막을 연장시키는 데 관여한다[30]. 두 번째 시스템은 LC3의 결합 과정이다. 세포질 단백질인 LC3는 자가포식이 유도되면 Atg4에 의해 잘려져서 LC3-I이 만들어진다. 활성화된 LC3-I은 Atg3로 이동하여 LC3-II로 만들어 진다. LC3-II는 성장하는 격리 막의 phosphatidylethanolamine (PE)에 결합하게 된다(lipid conjugation). LC3-II는 자가포식체 표면의 안과 바깥쪽 두 곳에서 모두 결합한다(LC3 lipidation). LC3의 합성과 분해는 자가포식의 유동(flux)를 측정하는 중요한 측정 도구로 사용되고 있다[30].

자가포식체 성장 외에도 LC3-II는 분해될 물질 선별에 필수적인 역할을 하며 cargo 선별은 자가포식체의 성장 중에 발생한다. p62와 NBR-1 (neighbor of BRCA1 gene 1)과 같은 특정 수용체가 세포소기관에 위치한 유비퀴틴화된 단백질을 결합하는 수용체들이 자가포식체를 불러 모을 수 있다[2].

“Molecular adaptor”의 기능을 하는 이러한 단백질들은 ubiquitin과 LC3와 결합하는 사이트를 갖고 있다. Cargo-receptor 복합체는 자가포식체에 선별적으로 포위되어 분해된다[30].

## 운동과 마이토파지

세포 내 거대분자물질을 분해시키는 과정인 자가포식은 미토콘드리아를 제거시키는 역할을 하는 것으로 오랫동안 알려져 왔다. 지난 10여 년 동안 미토콘드리아를 분해시키는 과정과 기전에 관한 연구가 많이 진전되어 왔으며, 최근 연구들에 의하면 자가포식에 의한 미토콘드리아의 분해는 처음에 생각했던 것보다 훨씬 특징적이고 세밀하게 조절되는 것으로 밝혀졌다. 미토콘드리아가 포유류 세포와 효모의 자가포식체 내부에서 발견된 이후 미토콘드리아가 자가포식에 의해 특징적으로 표적이 되는 가 또는 아닌가에 대한 의문이 오랫동안 논쟁이었고 강도 높은 과학적 조사가 되어왔다[7]. 초기의 많은 학자들이 자가포식을 비특정적이고 세포질 물질들을 무작위로 에워싸서 제거시키는 과정으로 생각하였으나 최근의 연구들에 의하면 세포질 내부의 특정한 거대분자물질들을 우선적으로 분해시키는 “표적된” 또는 “특정적” 자가포식의 개념으로 발달하였다[7]. 마이토파지 외에도, 페록시솜(peroxisome)을 표적 분해시키는 과정(perophagy), 외부 물질 표적 분해

(xenophagy), 미분해 단백질 분해(aggrephagy), 소포체 분해(reticulophagy), 엔도솜(heterophagy)과 골지체 분해(crinophagy)가 있다[13].

마이토파지에 관한 분자적 기전은 NIX, Bnip3와 FUNDC1과 같은 몇 가지 마이토파지 수용체들과 PINK1-Parkin 신호경로의 발견으로 밝혀지기 시작하고 있다.

(1) PINK1-Parkin 신호경로: PINK1-Parkin 신호경로는 손상된 미토콘드리아를 제거시키는 조절에 중요한 역할을 한다. 건강한 세포에서, PINK1은 translocase of the outer membrane (TOM) complex에 의해 미토콘드리아 안으로 유입된 후 MPP와 PARL에 의해 분해되어 제거된다[11]. 하지만 미토콘드리아 막 전위가 상실되면, PINK1이 더 이상 미토콘드리아 안으로 유입되지 않고 미토콘드리아 외막에 축적된다. PINK1이 미토콘드리아 외막에 축적되면, E3 유비퀴틴 결합효소인 Parkin을 끌어들이고[11]. 미토콘드리아 외막에서 Parkin은 Hexokinase I, VDAC1, MFN1/MFN2, 그리고 Miro 등과 같은 미토콘드리아 외막의 단백질을 유비퀴틴화를 시작한다[5]. UPS에 의해 미토콘드리아의 융합 단백질들인 MFN1/MFN2가 분해되면 미토콘드리아는 마이토파지 과정에 필수적인 분열된 상태로 유지된다. 이러한 미토콘드리아 단백질들의 유비퀴틴화는 자가포식을 위한 신호를 제공한다. p62 단백질은 유비퀴틴화된 단백질들이 갖고 있는 UBA (ubiquitin-associated domain) 영역을 통해 결합하고 자가포식체 막에 붙어있는 LC3와도 결합한다. 따라서 p62는 LC3와 ubiquitin과 동시에 결합함으로써 유비퀴틴화된 미토콘드리아를 자가포식체가 집어 삼킬 수 있게 물리적으로 연결시켜 준다.

(2) 마이토파지 수용체(mitophagy receptors): 미토콘드리아 외막의 어떤 단백질과 지방들은 미토콘드리아의 수용체 역할을 한다. 따라서 미토콘드리아 단백질의 유비퀴틴화 그리고 adaptor 단백질들이 필요가 없다. 예를 들어, 미토콘드리아의 cardiolipin과 FUNDC1은 직접 자가포식체에 위치한 LC3와 결합하여 미토콘드리아의 분해를 유도할 수 있다[30]. 비슷하게, NIX/Bnip3L과 Bnip3는 pro-apoptotic BH3-only proteins로 미토콘드리아 외막에 위치해 있다[9]. 이들 단백질들은 미토콘드리아 기능 상실과 세포 사멸을 유도하는 것으로 알려져 있지만, 자가포식체에 있는 LC3 또는 GABARAP과 직접 결합함에 따라 이들 단백질들 또한 미토콘드리아를 분해시키기 위해 자가포식체로 향하게 할 수 있다[4].

운동에 의한 골격근의 마이토파지를 조절하는 분자적 기전은 잘 알려져 있지 않지만 Bnip3 의존적 기전이 가장 중요한 신호체계인 것 같다. 8주 수영훈련[12], 4주 자발적인 wheel running [16], 그리고 5개월 자발적 wheel running [29]이 설치류 동물의 골격근에서 Bnip3 단백질 수준을 증가시켰다. 따라서 Bnip3가 골격근에서 운동훈련에 반응하여 미토콘드리아를 선별하여 분해시키는 주요한 인자인 듯하다.

## 운동과 미토콘드리아 역동성

미토콘드리아 역동성은 미토콘드리아 분열과 융합을 포함하고 세포 골격을 따라 미토콘드리아의 이동은 미토콘드리아 항상성과 질을 조절한다(Fig. 3).

분열과 융합은 마이토파지에 대한 중요한 조절인자들이다. 이 두 과정들은 엄격히 조절되며 dynamin family에 속하는 GTPase에 의해 이루어진다[2]. 미토콘드리아의 융합은 미토콘드리아의 내막뿐만 아니라 외막을 융합시키는 2개의 과정을 포함한다. 외막의 융합은 mitofusin 1과 2 (MFN 1/2)에 의해 가능해진다. 이 두 단백질은 homo- 또는 hetero-oligomer 형태로 외막에 위치하며 두 개의 미토콘드리아의 외막을 묶어서 융합시킨다[2]. 미토콘드리아 융합은 마이토파지를 방지하고 따라서 과도한 미토콘드리아의 분해로부터 세포를 보호한다[8]. 융합은 또한 손상된 단백질을 회식시켜 없애 버림으로써 손상된 미토콘드리아를 구출할 수도 있고 또는 정상적인 미토콘드리아 DNA를 결합으로부터 만회시켜주는 기능을 할 수 있다(Fig. 3).

미토콘드리아의 내막에 위치한 Optic atrophy protein 1 (Opa1)은 미토콘드리아 내막의 융합에 관여한다. 이 GTPase는 복합체(dimer)를 이루며 미토콘드리아의 내막과 외막 사이의 공간 쪽으로 향해 있다[2]. 미토콘드리아 분열은 세포질 단백질인 Dynamin-related protein 1 (Drp1)에 의해 조절되며 활성화되면 세포질에서 미토콘드리아로 이동한다. 미토콘드리아 외부에서 링 모양으로 형태를 갖추고 나서 미토콘드리아를 죄어서 2개로 분리시킨다. 미토콘드리아의 외막에 위치한 mitochondrial fission 1 protein (Fis1)은 Drp1의 수용체로 미토콘드리아의 분열에 필수적인 분자이다. 이 단백질의 정확한 기능은 현재 알려져 있지 않다[4]. 분열은 미토콘드리아의 품질 관리 기전의 중요한 역할을 한다. 기능을 상실한 단백질은 알려져 있지 않은 기전에 의해 서로 다른 크기의 미토콘드리아의 한 영역으로 격리되어 떨어져 나갈 수 있다. 두 개의 영역으로의 분열은 2개의 미토콘드리아를 생산하고 막 전위가 더 높은 한쪽이 융합될 가능성이 높게 된다[29].

지구성 훈련이 골격근의 미토콘드리아 융합과 분열에 미치는 영향에 대한 연구는 그리 많지는 않다. Konopka et al. 은 12주 유산소 훈련이 MFN1/2 그리고 Fis1 단백질 수준을 젊은 사람과 노인들의 골격근에서 증가시킨다고 보고하였고[14], Perry et al. 또한 7차례 고강도 훈련이 인간 골격근의 Fis1, Drp1, MFN1의 단백질 수준을 증가시킨다는 것을 보여주었다[23]. Ju et al. 은 8주 수영훈련이 마우스 골격근에서 Fis1 단백질 수준을 변화시키지는 않았지만, MFN2, Opa1, Drp1 단백질 수준을 유의하게 증가시켰다고 보고하였다[12]. 따라서 지구성 훈련에 반응하여 골격근에서 미토콘드리아의 융합과 분열은 더 높은 수준에서 유지되며 이 증가된 미토콘드리아의 역동성은 지속적인 지구성 운동에 반응한 골격근의 적응에 기여



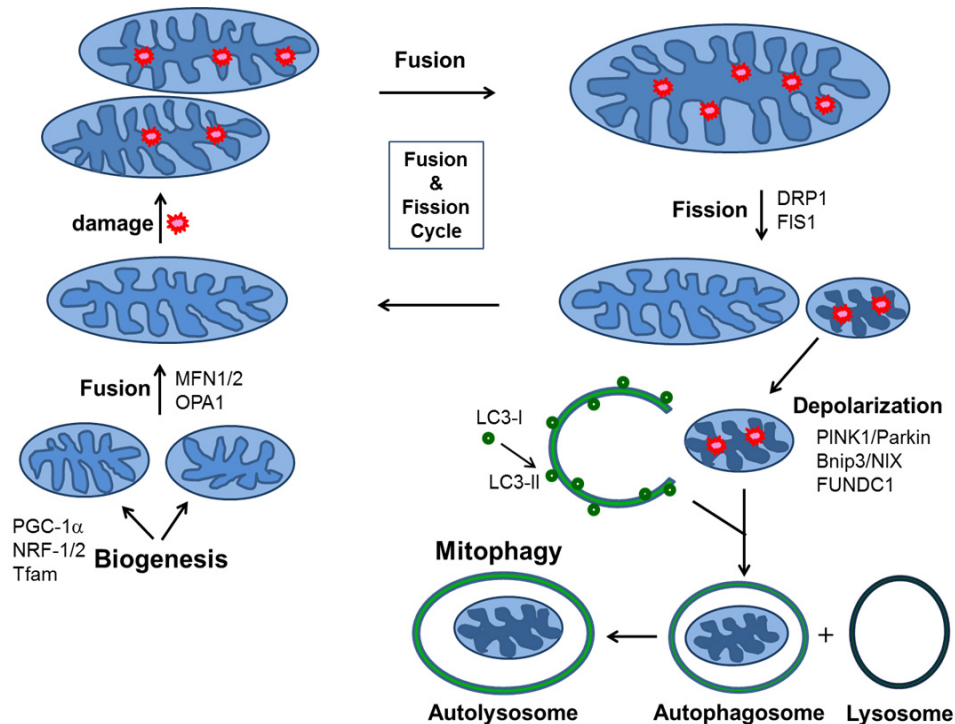


Fig. 3. Schematic diagram showing mitochondrial homeostatic processes (adapted from ref. 18). Mitochondrial dynamics and mitophagy contribute to quantity and quality control. Mitochondrial biogenesis is regulated by PGC-1 $\alpha$ , which activates NRF-1/2, and Tfam. Mitochondria undergo cycles of fusion to form elongated mitochondrial networks and fission into smaller individual organelles. Fusion is mediated by mitofusin (MFN) 1, MFN 2, and optic atrophy protein 1 (OPA1). Fission is mediated by dynamin-related protein-1 (DRP-1) and fission 1 (FIS 1). During their normal lifespan and in the setting of increased oxidative stress or hypoxia, damage to mitochondrial components accumulates. Fission provides a mechanism to isolate damaged components for elimination. Mitophagy removes damaged mitochondria via mitophagy receptor systems, PTEN-induced putative kinase protein 1 (PINK)-Parkin, Bnip3/NIX, and FUNDC1 to autophagic degradation.

하는 것 같다.

### 지구성 훈련에 의한 골격근의 미토콘드리아 양적/질적 균형 조절

미토콘드리아 생합성과 마이토파지는 정반대되는 생물학적 과정이다. 하지만 최근의 연구에 의하면 지속적인 근수축 반응이나 단식과 같은 환경적 자극에 의해 이 두 과정이 연결되어 서로 조절과 협응을 통해 미토콘드리아의 적응, 즉 미토콘드리아의 양적 그리고 질적 조절에 관여하는 것으로 보고되었다. Ju et al. 의 연구에서 마우스를 8주 수영 훈련 후 48시간 뒤, 골격근의 미토콘드리아 생합성 지표인, SDH와 COX IV 그리고 미토콘드리아 생합성 촉진 인자인 PGC-1 $\alpha$ 가 골격근에서 유의하게 증가되었지만 8주 수영훈련 후 48시간 자가포식억제제(colchicine)를 처리한 마우스의 골격근에서는 증가된 미토콘드리아 생합성 지표들의 효과가 상쇄되었다[12]. 이것은 지구성 훈련에 반응하여 골격근이 적응되는 동안 자가포식이 미토콘드리아 생합성에 분명히 영향을 준다는 것을 의미하고, 미토콘드리아의 분해가 이루어지고 나서야 미토콘드리아

생합성이 시작될 수 있다는 것을 말한다[12]. 즉, 미토콘드리아 생합성 과정이 미토콘드리아를 분해시키는 과정(자가포식/마이토파지)에 의해 조절된다는 것을 의미한다. 다른 두 연구에서도 비슷한 결과가 보고되었다; 자가포식체 형성에 관여하는 Atg5와 Atg7의 유전자를 각각 knockdown 또는 knockout시킨 동물 모델 쥐의 골격근에서 비정상적인 미토콘드리아가 발견되었고 미토콘드리아의 기능이 감소되었다[18, 23]. 또한 4주 자발적 wheel running 후 wild-type 마우스 골격근에서 cytochrome C와 COX IV 단백질의 증가가 Atg6가 결핍된 유전자 변형 쥐(Arg6<sup>-/-</sup>)에서는 나타나지 않았다[16]. 이와 같은 증거로 보아 미토콘드리아 생합성과 마이토파지는 긴밀히 연결되어 있으며 이 두 과정의 협응적 조절이 미토콘드리아의 적응에 필수적인 요인이라 할 수 있다[22]. 현재 두 과정을 조절하는 인자는 밝혀져 있지 않지만, AMPK, CaMK, PDK (protein kinase D1)가 마이토파지와 미토콘드리아 간의 연결 신호시스템이 제시되었다[22]. 이들 분자물질들은 마이토파지와 미토콘드리아 생합성 과정 둘 다 관여하는 것으로 보고되었다.

지구성 훈련은 미토콘드리아 생합성, 미토콘드리아 융합과

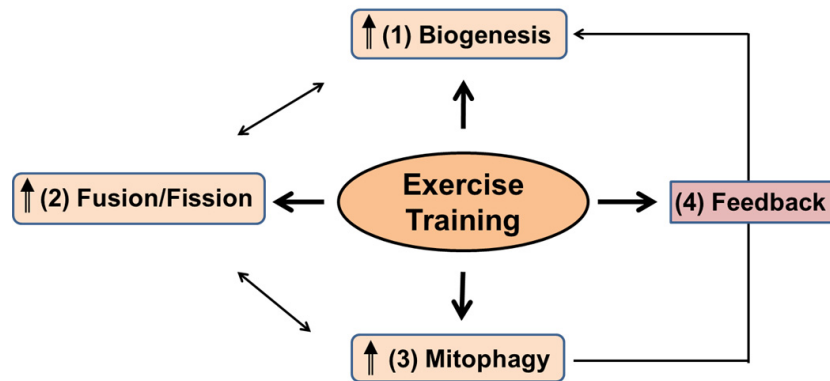


Fig. 4. Proposed model of exercise-induced mitochondrial turnover. Exercise is suggested to stimulate skeletal muscle mitochondrial biogenesis, dynamics (fusion and fission), mitophagy in an effort to both promote de novo biosynthesis of mitochondria and degradation of damaged and dysfunctional mitochondria. Increased mitophagy induced by endurance exercise training may also regulate the opposing process, mitochondrial biogenesis, via the feedback mechanism, to improve mitochondrial quantity and quality in skeletal muscle. These results may lead to the enhanced metabolic function and endurance exercise performance in the trained muscles.

분열, 그리고 마이토파지, 이들 세 과정들을 각각 조절하여 골격근에서 운동 반응에 적절한 미토콘드리아의 일정한 숫자를 유지시키는 데 기여한다. 또한 지구성 운동은 피드백 기전에 의해 마이토파지를 활성화시켜 미토콘드리아 생합성에 영향을 주는 것 같다(Fig. 4). 운동은 골격근에서 늙고 기능을 상실한 미토콘드리아들을 젊고 건강한 미토콘드리아로 교체시키는 품질 관리기능에도 기여할 수 있다. 지구성 훈련에 반응하여 골격근의 적응을 통해 질이 좋은 미토콘드리아를 갖게 된 근육세포들은 미토콘드리아의 숫자를 증가시키지 않고도 훨씬 향상된 미토콘드리아 기능(예, CS 효소 활성화의 증가)을 가질 수 있다. 따라서 운동 훈련에 적응된 골격근의 세포들은 추가적인 미토콘드리아 숫자의 증가 없이도 질적인 향상을 통해 골격근이 보다 많고 힘든 일을 수행할 수 있도록 도와줄 수 있을 것이다. 특히, 저강도의 지구성 훈련은 이러한 현상을 더욱 극명히 나타낼 수 있다.

## 결 론

지구성 훈련은 골격근에서 자가포식/마이토파지를 활성화시키고 자가포식과 마이토파지에 관련된 유전자 발현을 증가시킨다. 증가된 자가포식/마이토파지는 미토콘드리아의 분열과 융합을 활성화시키는 것과 깊은 관련이 있다. 또한 지구성 훈련에 반응해 증가된 자가포식/마이토파지는 미토콘드리아 생합성에 영향을 미치고 미토콘드리아 양과 질을 조절하여 미토콘드리아의 항상성과 건강에 중요한 역할을 할뿐만 아니라 대사적 기능과 지구력 운동수행 능력을 향상시키는데 기여한다.

## 감사의 글

이 논문은 2013년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 연구되었음(NRF-2013-332-2013S1A5A8021905).

## References

- Chalkiadaki, A, Igarashi, M, Nasamu, A. S, Knezevic, J. and Guarente, L. 2014. Muscle-specific SIRT1 gain-of-function increases slow-twitch fibers and ameliorates pathophysiology in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *PLoS Genet.* **10**, e1004490.
- Chan, D. C. 2012. Fusion and fission: interlinked processes critical for mitochondrial health. *Annu. Rev. Genet.* **46**, 265-287.
- Davies, S. P., Helps, N. R., Cohen, P. T. and Hardie, D. G. 1995. 5'-AMPK inhibits dephosphorylation, as well as promoting phosphorylation, of the AMPK-activated protein kinase: studies using bacterially expressed human protein phosphatase-2C alpha and native bovine protein phosphatase-2AC. *FEBS Lett.* **377**, 421-425.
- Drake, J. C., Wilson, R. J. and Yan, Z. 2016. Molecular mechanisms for mitochondrial adaptation to exercise training in skeletal muscle. *FASEB J.* **30**, 13-22.
- Geisler, S., Holmstrom, K. M., Skujat, D., Fiesel, F. C. and Rothfuss, O. C., et al. 2010. PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1. *Nat. Cell Biol.* **12**, 119-131.
- Gerhart-Hines, Z., Rodgers, J. T., Bare, O., Lerin, C. and Kim, S. H., et al. 2007. Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1alpha. *EMBO J.* **26**, 1913-1923.
- Goldman, S. J., Taylor, R., Zhang, Y. and Jin, S. 2010.

- Autophagy and the degradation of mitochondria. *Mitochondrion* **10**, 309-315.
8. Gomes, L. C., Di Benedetto, G. and Scorrano, L. 2011. During autophagy mitochondrial elongate, are spared from degradation and sustain cell viability. *Nat. Cell Biol.* **13**, 589-598.
  9. Hanna, R. A., Quinsay, M. N., Orogo, A. M., Giang, K. and Rikka, S., et al. 2012. Microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) interacts with Bnip3 protein to selectively remove endoplasmic reticulum and mitochondria via autophagy. *J. Biol. Chem.* **287**, 19094-19104.
  10. Irrcher, I., Liubicic, V. and Hood, D. A. 2009. Interactions between ROS and AMP kinase activity in the regulation of PGC-1 $\alpha$  transcription in skeletal muscle cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **296**, C116-123.
  11. Jin, S. M., Lazarou, M., Wang, C., Kane, L. A. and Narendra, D. P., et al. 2010. Mitochondrial membrane potential regulates PINK1 import and proteolytic destabilization by PARL. *J. Cell Biol.* **191**, 933-942.
  12. Ju, J. S., Jeon, S. I., Park, J. Y., Lee, J. Y. and Lee, S. C., et al. 2016. Autophagy plays a role in skeletal muscle mitochondrial biogenesis in an endurance exercise-trained condition. *J. Physiol. Sci.* **66**, 417-430.
  13. Klionsky, D. J. 2007. Autophagy: from phenomenology to molecular understanding in less than a decade. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **8**, 931-937.
  14. Konopka, A. R., Suer, M. K., Wolff, C. A. and Harber, M. P. 2014. Markers of human skeletal muscle mitochondrial biogenesis and quality control: effects of age and aerobic exercise training. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **69**, 371-378.
  15. Levine, B. and Klionsky, D. J. 2004. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev. Cell.* **6**, 463-477.
  16. Lira, V. A., Okutsu, M., Zhang, M., Greene, N. P. and Laker, R. C., et al. 2013. Autophagy is required for exercise training-induced skeletal muscle adaptation and improvement of physical performance. *FASEB J.* **27**, 4184-4193.
  17. Little, J. P., Safdar, A., Benton, C. R. and Wright, D.C. 2011. Skeletal muscle and beyond: the role of exercise as mediator of systemic mitochondrial biogenesis. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* **36**, 598-607.
  18. Masiero, E., Agatea, L., Mammucari, C., Blaauw, B. and Loro, E., et al. 2009. Autophagy is required to maintain muscle mass. *Cell Metab.* **10**, 507-515.
  19. McConell, G. K., Ng, G. P., Phillips, M., Ruan, Z. and Macaulay, S. L., et al. 2010. Central role of nitric oxide synthase in AICAR and caffeine-induced mitochondrial biogenesis in L6 myocytes. *J. Appl. Physiol.* **108**, 589-595.
  20. Menzies, K. J., Singh, K., Saleem, A. and Hood, D. A. 2013. Sirtuin 1-mediated effects of exercise and resveratrol on mitochondrial biogenesis. *J. Biol. Chem.* **288**, 6968-6979.
  21. Mizushima, N., Ohsumi, Y. and Yoshimori, T. 2002. Autophagosome formation in mammalian cells. *Cell Struct. Funct.* **27**, 421-429.
  22. Palikaras, K. and Tavernarakis, N. 2014. Mitochondrial homeostasis: the interplay between mitophagy and mitochondrial biogenesis. *Exp. Geront.* **56**, 182-188.
  23. Perry, C. G., Lally, J., Holloway, G. P. and Heigenhauser, G. J., et al. 2010. Repeated transient mRNA bursts precede increases in transcriptional and mitochondrial proteins during training in human skeletal muscle. *J. Physiol.* **588**, 4795-4810.
  24. Pilegaard, H., Saltin, B. and Neufer, P. D. 2003. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1  $\alpha$  gene in human skeletal muscle. *J. Physiol.* **546**, 851-858.
  25. Puigserver, P., Adelmant, G., Wu, Z., Fan, M. and Xu, J., et al. 1999. Activation of PPAR $\gamma$  coactivator-1 through transcription factor docking. *Science* **286**, 1368-1371.
  26. Ravikumar, B., Sarkar, S., Davies, J. E., Futter, M. and Garcia-Arencibia, M., et al. 2010. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.* **90**, 1383-1435.
  27. Safdar, A., Little, J. P., Stokl, A. J., Hettinga, B. P. and Akhtar, M., et al. 2011. Exercise increases mitochondrial PGC-1 $\alpha$  content and promotes nuclear-mitochondrial cross-talk to coordinate mitochondrial biogenesis. *J. Biol. Chem.* **286**, 10605-10617.
  28. Tam, B. T., Pei, X. M., Yu, A. P., Sin, T. K. and Leung, K. K., et al. 2015. Autophagic adaptation is associated with exercise-induced fibre-type shifting in skeletal muscle. *Acta Physiol.* **214**, 221-236.
  29. Twig, G., Elorza, A., Molina, A. J., Mohamed, H. and Wikstrom, J. D., et al. 2008. Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy. *EMBO J.* **27**, 433-446.
  30. Vainshtein, A. and Hood, D. A. 2016. The regulation of autophagy during exercise in skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* **120**, 664-673.
  31. Warburton, D. E., Nicol, C. W. and Bredin, S. S. 2006. Health benefits of physical activity: the evidence. *CM AJ.* **174**, 801-809.
  32. Wright, D. C., Han, D. H., Garcia-Roves, P. M., Geiger, P. C. and Jones, E. T., et al. 2007. Exercise-induced mitochondrial biogenesis begins before the increase in muscle PGC-1 $\alpha$  expression. *J. Biol. Chem.* **282**, 194-199.
  33. Xiao, B., Heath, R., Saiu, P., Leiper, F. C. and Leone, P., et al. 2007. Structural basis for AMP binding to mammalian AMP-activated protein kinase. *Nature* **449**, 496-500.
  34. Yan, Z., Lira, V. A. and Greene, N. P. 2012. Exercise training-induced regulation of mitochondrial quality. *Exerc. Sport Sci. Rev.* **40**, 159-164.



## 초록 : 지구성 훈련에 반응한 골격근의 미토콘드리아 항상성 조절

주정선\*

(수원대학교 스포츠과학부)

미토콘드리아의 항상성은 미토콘드리아 생합성과 마이토파지(자가포식에 의한 미토콘드리아 분해)로 불리는 2가지 주요 과정들에 의해 정교하게 조절되고 있다. 지구성 운동 훈련에 반응하여 골격근에서 미토콘드리아 생합성에 관한 기전들은 잘 정립되어 있는 반면 지구성 운동 훈련 후 골격근의 마이토파지 조절 기전과 마이토파지와 미토콘드리아 생합성의 협응을 조절하는 기전은 아직 명확히 밝혀져 있지 않다. 최근 연구들에 의하면 지구성 운동 훈련은 골격근에서 미토콘드리아 생합성, 미토콘드리아 역동성, 미토콘드리아 분해와 관련된 유전인자들의 발현을 증가시킨다고 하였다. 하지만 골격근에서 자가포식이 억제되었을 경우, 지구성 운동 훈련에 의한 미토콘드리아 생합성과 관련된 지표들인 Cox IV와 citrate synthase의 증가는 상쇄되었다. 따라서 자가포식과 마이토파지는 골격근의 미토콘드리아 생합성에 중요한 역할을 하며 정반대되는 이 두 과정(이화 또는 동화작용)의 협응 과정이 지구성 운동 훈련에 반응하여 대사적 기능과 지구력 운동 수행능력을 향상시키는 것과 같은 골격근의 적응에 중요한 듯하다. 지구성 운동은 미토콘드리아의 일정한 숫자를 유지시키기 위해 미토콘드리아 생합성, 미토콘드리아의 융합과 분열, 자가포식/마이토파지들의 각각의 과정들을 조절하는 것으로 여겨진다. 지구성 운동 훈련은 골격근에서 마이토파지를 활성화시켜 미토콘드리아 양과 질을 조절하여 늙고 건강하지 않은 미토콘드리아를 젊고 건강한 미토콘드리아로 교체시킬 수 있다. 이 총론에서 미토콘드리아 생합성과 마이토파지의 분자학적 기전과 서로 상반되는 이 두 과정간의 협응이 골격근의 지구성 훈련에 대한 세포적 적응에 관련한다는 내용이 논의될 것이다.