

근위축 마우스 모델에서 한국산 겨우살이 추출물에 의한 단백질 합성 신호전달 경로의 활성화

정주성* · 박춘호** · 김인보*** · †김종배***

*한동대학교 생명과학부, ** (주) 미슬바이오텍

Activation of Signaling Pathways for Protein Synthesis by Korean Mistletoe (*Viscum album coloratum*) Extract in a Mouse Model of Muscle Atrophy

Juseong Jeong*, Choon-Ho Park**, Inbo Kim*** and †Jong-Bae Kim***

*School of Life Science, Handong Global University, Pohang 37544, Korea

**Mistle Biotech Co., Ltd., Pohang 37668, Korea

Abstract

Muscle atrophy is characterized by a decrease in the mass of the muscle. With an increase in life expectancy and chronic illnesses, the incidence of muscle atrophy is increasing and the quality of life of patients is decreasing. Thus, reducing muscle atrophy is of high clinical and socio-economic importance. Mistletoe is a semi-parasitic plant that has been used as a traditional medicine in many countries to treat various human illnesses. It has been reported that Korean mistletoe extract (KME) has diverse biological functions including anti-tumor, anti-oxidant, anti-diabetic, anti-obesity properties, and extension of lifespan. Especially, we have recently reported that KME improves exercise endurance in mice, indicating its beneficial roles in enhancing the capacity of skeletal muscle. In this study, we investigated whether KME could activate the signaling pathway related to protein synthesis in a mouse model of muscle atrophy. Interestingly, KME efficiently activated the Akt/mTOR pathway, and Akt and mTOR are important signaling hub molecules for the acceleration of protein synthesis in muscle cells. In addition, KME also increased the activity of S6 kinase which is involved in the regulation of muscle cell size. Moreover, the ERK activity, required for transcription of ribosomal RNA for protein synthesis, was also enhanced in KME-treated mouse muscle. These data support the idea that KME increases muscle mass via increased protein synthesis. Our findings also suggest that Korean mistletoe might be a promising candidate for the development of functional foods that are beneficial for preventing muscle atrophy.

Key words: muscle atrophy, muscle hypertrophy, Korean mistletoe, protein synthesis

서 론

근육(skeletal muscle)은 정상인의 체중의 약 40~50% 차지하는 우리 몸에서 가장 큰 조직이며, 운동과 호흡, 심장박동 등과 같은 필수적인 기능을 담당한다(Nader GA 2005; Ehrenborg & Krook 2009; Frontera & Ochala 2015). 이처럼 인체의 활동에 중요한 근육의 양은 사람의 경우, 50세 이상이 되면 해마다

1~2%씩 줄어들기 시작하여 80세가 되면 최대 근육량의 약 절반 정도로 그 양이 크게 감소하여 많은 노인들이 근육감소증(sarcopenia) 또는 근위축증(muscle atrophy)을 겪게 되고, 이에 따른 신체기능의 감소, 장애 및 낙상 등으로 인한 삶의 질의 저하가 빈번히 일어나고 있다(Won HS 1991; Rosenberg IH 1997; Rossi 등 2008). 특히 세계적으로 평균수명이 늘고 노인의 비율이 급증함에 따라 근위축은 중요한 노령질환으로 인

† Corresponding author: Jong-Bae Kim, School of Life Science, Handong Global University, Pohang 37554, Korea, Tel: +82-54-223-2534, Fax: +82-54-261-6705, E-mail: i1948@naver.com

식되고 있는 상황이다(Cruz-Jentoft 등 2010).

또한 근육양의 감소는 혈당조절 능력을 약화시켜 당뇨병 발병률을 높이며, 암환자의 경우, 80% 정도가 근위축을 가지고 있는데, 근육의 양이 적을수록 항암치료 시 부작용의 발생률은 높아지고, 사망률이 증가하게 됨이 보고되었다(Jung 등 2015; Bianchi & Volpato 2016). 따라서 근위축을 개선하는 것은 노인과 만성 난치성 질환자의 삶의 질과 생존율을 높이고, 사회 및 경제적 비용을 줄이기 위해 절실히 필요한 상황이다.

근위축의 발생은 근섬유 단백질(myofibrillar protein)들의 분해는 증가하는 반면에, 단백질분해를 촉진하는 Atrogin-1 및 Murf-1과 같은 단백질은 증가하는 것과 관련된 것으로 보고되었다(Jackman & Kandarian 2004). 구체적으로 근위축 현상에서 마이오신(myosin)을 비롯한 근육 단백질들을 분해하는 유비퀴틴-프로테아좀(ubiquitin-proteasome) 시스템이 활성화 되어 근육을 구성하는 단백질들의 분해가 가속화 되고, 한편으로는 근육관련 단백질 합성에 관여하는 PI3K-Akt-mTOR 신호전달 경로의 활성이 낮아지면서 근육 단백질 합성의 억제가 함께 일어나는 것으로 확인되었다(Gomes 등 2001; Latres 등 2005). 따라서 근위축을 효과적으로 저해하기 위해서는 단백질 분해경로에 관련되는 신호전달 경로를 억제할 뿐 아니라, 근육의 양의 증가와 근육세포의 활성에 필수적인 단백질의 생합성에 관련된 신호전달 경로들을 상승조절(up-regulation) 하는 것이 필요하다고 할 수 있다. 최근 미국 아이오와 대학 연구진은 노화에 의해 근육이 쇠약해지는 근위축(muscle atrophy)을 억제하는 물질을 스크리닝하여 사과껍질에 많이 함유되어 있는 우르솔산(ursolic acid)의 효능을 보고한 바 있다. 우르솔산을 투여한 생쥐들은 대조군에 비해 근육이 비대해지고 근력도 강화되었다고 발표하였는데, 특히 대퇴사두근에서 단백질 합성에 필요한 Akt의 활성이 증가함을 확인하였다(Kunkel 등 2012).

겨우살이(mistletoe)는 유럽을 비롯하여 우리나라 및 세계 여러 나라에서 오래 전부터 여러가지 질병에 대한 민간요법으로 널리 사용하여 왔다. 특히 독일을 위주로 한 유럽에선 항암제로 오래 전부터 사용되어 왔고, 우리나라에서도 겨우살이 항암 주사제가 수입되어 임상적으로 현재 사용되고 있다(Kienle & Kiene 2010). 최근의 연구결과에 의하면 한국산 겨우살이는 유럽산과 성분상에서 차이를 보이며, 항암 및 면역증강 활성뿐 아니라, 항산화, 항당뇨, 항비만 및 생명연장 기능 등 다양한 생물학적 활성을 가지고 있음이 확인되었다(Jung 등 2013; Kim 등 2013; Kim 등 2014; Lee 등 2014). 특히 한국산 겨우살이 추출물이 생쥐에서 미토콘드리아의 활성을 증가시켜 운동능력을 획기적으로 향상시킨다는 최근 보고는 한국산 겨우살이 추출물이 근육의 활성과 기능을 증가시키고, 근위축을 억제하는 효과가 있음을 보여준 것이라 할 수

있다(Jung 등 2012).

최근의 보고에서 겨우살이 추출물은 분화된 생쥐의 근육 세포주와 근위축 모델에서 근육단백질의 분해에 관여하는 Atrogin-1의 발현을 감소시키는 것이 확인되었다(Jeong 등 2017). 따라서 본 연구에서는 한국산 겨우살이 추출물에 의한 운동 및 근육기능 향상 능력에 대한 또 다른 분자기전을 살펴보기 위하여 신경절단(denervation)시켜 근위축이 유발된 생쥐에 겨우살이 추출물을 급여한 후, 이들의 대퇴사두근(quadriceps)에서 근위축을 억제하고, 근비대(muscle hypertrophy)를 촉진할 수 있는 단백질 합성을 유도하는 신호전달경로가 활성화 되어 있는지의 여부를 확인하였다. 따라서 본 연구의 결과는 겨우살이 추출물을 이용한 근기능 개선 및 근위축 억제기능이 있는 기능성 식품개발을 위한 기초자료로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

재료 및 방법

1. 실험 동물

실험용 생쥐는 대한실험동물(Seoul, Korea)에서 구입하였다. 구입한 5주령 SPF 수컷 ICR 생쥐를 구입하여 한동대학교(Pohang, Korea) 실험동물사육실에서 1주일간 안정화 시킨 후 실험에 사용하였다. 실험동물은 일정한 온도(22±1℃)와 습도(55±5%)가 유지되는 사육환경에서 12시간 간격으로 light-dark cycle을 유지하였다.

2. 겨우살이 추출물 제조 방법

한국산 겨우살이 추출물은 (주)대호양행(Gyeonggi-do, Korea)에서 생산하였다. 이를 간략히 소개하자면 겨울에 강원도에서 채취한 한국산 겨우살이의 잎, 가지, 줄기를 7배(w/v)의 정제수를 가하여 분쇄한 뒤, 100℃의 물에서 8시간 이상 추출하였다. 이후 원물에 4배(w/v)의 정제수를 가하여 2차로 추출한 뒤 추출액을 모아 여과하였다. 여액은 진공 농축 후 분무 건조하여 밀봉된 분말 형태로 보관하였다.

3. 한국산 겨우살이 투여 및 신경절단을 통한 근위축 실험동물 제작

실마취한 6령 수컷 ICR 생쥐의 우측 다리의 피부를 열어 궁둥신경(sciatic nerve)을 절단한 후 봉합하였다. Phosphate-buffered saline(PBS) (Lonza, Basel, Switzerland) 혹은 PBS에 녹인 한국산 겨우살이 추출물을 사료에 0.5% 혹은 1.5%의 농도로 첨가하여 4주간 급여하였으며, 각 군마다 10마리의 생쥐를 사용하였다(Jeong 등 2017). 4주 후 실험동물을 희생한 후, 대퇴사두근(quadriceps)을 분리하여 실험에 사용하기까지 -80℃에 보관하였다.

4. Western blotting

분리한 근육 조직을 lysis buffer에 넣고 분쇄한 뒤, 원심분리하여 상등액만 회수하였다. BCA 키트(Thermo Scientific, Waltham, MA, USA)를 이용하여 단백질 정량을 한 다음 30 ug의 단백질 시료를 10% poly-acrylamide gel에 넣고 전기영동을 실시하였다. Gel을 꺼내서 PVDF membrane에 transfer한 다음 각각의 항체를 넣고 blotting 하였다. Phospho-Akt, total Akt, phospho-ERK, total ERK, phospho-S6k, total S6K, phospho-mTOR, total mTOR 항체는 모두 Cell signaling(Danvers, MA, USA)에서 구입하였다.

5. 통계 분석

본 연구에서 얻어진 실험 결과의 통계분석은 GraphPad prism 5 software (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA)을 이용하였다. 결과는 mean±S.D.로 나타내었고, 각 군간의 비교는 one-way ANOVA test와 Newman Keuls multiple comparison test를 이용하였다. P 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결과 및 고찰

1. 한국산 겨우살이 추출물에 의한 근육세포에서의 Akt 인산화의 증가

신경을 절단시킨 근위축 모델마우스에서 겨우살이 추출물에 의한 근육 단백질 합성신호가 증가하는 것을 확인하기 위하여 먼저 Akt 인산화 효소의 활성이 증가하는지의 여부를 western blotting을 통해 확인하였다(Fig. 1). 0.3%와 1.5%의 겨우살이 추출물을 투여한 실험군들에서는 PBS만 투여한 대조군에 비하여 강력한 Akt의 인산화를 나타내었다. 이를 통해 한국산 겨우살이 추출물이 근위축 동물 모델에서 근육단백질의 합성을 위한 신호전달 경로의 상위에 위치하는 Akt를 활성화함을 일차적으로 확인하였다.

근육세포에서 단백질 합성을 유도하는 신호전달은 수용체에 인슐린 유사성장인자-1(insulin-like growth factor, IGF-1)과 같은 단백질이 결합하고, 이어서 세포 내부에서 phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)와 Akt가 연속적으로 활성화되면서 시작된다(Sandri, 2008). 활성화된 Akt는 다시 mTOR(mammalian target of rapamycin)를 인산화시키고, 다시 mTOR에 의해 활성화된 S6K(p70 ribosomal protein S6 Kinase)가 단백질 번역의 개시에 관계되는 여러 기질들을 인산화시키면서 근육세포에서는 단백질 합성이 활발히 일어나게 된다(Sandri M 2008).

2. 한국산 겨우살이 추출물이 mTOR 활성화에 미치는 영향 두 번째로 겨우살이 추출물에 의해 의하여 Akt의 하부 신

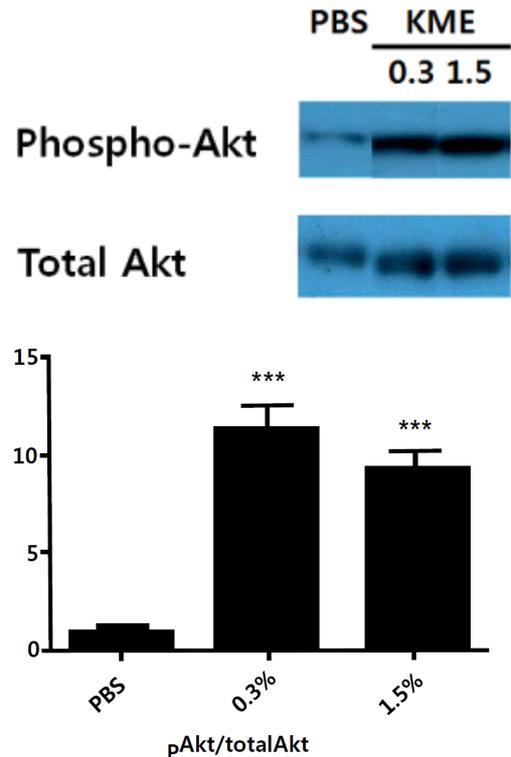


Fig. 1. Effect of Korean mistletoe extract (KME) on akt phosphorylation in mouse muscle cells. Western blot analyses of Akt and phospho-Akt in quadriceps muscles from denervated mice fed PBS, 0.3% and 1.5% mistletoe extract, respectively. Whole cell lysates from quadriceps were immunoblotted with antibodies to Akt, phospho-Akt. *** denotes $p < 0.0001$.

호전달 경로에 있는 mTOR가 활성화되어 있는지를 확인하였다. Fig. 2에서 나타난 바와 같이, 0.3%와 1.5%의 겨우살이 추출물을 투여한 생쥐들의 대퇴사두근 근육세포에서 mTOR의 인산화가 활발히 유도됨을 western blotting으로 확인할 수 있었다. 일반적으로 라파마이신(Rapamycin)의 포유류 타겟인 mTOR는 신호전달 과정에서 Akt의 하위에 위치하며, 세포 성장, 세포 증식, 세포의 운동성, 생명연장 등을 조절한다(Zarogoulidis 등 2014). 하지만 분열하지 않는 근육세포에서 mTOR 신호전달 경로가 활성화되면 단백질 합성이 촉진되고, 반면에 단백질의 분해는 억제하는 것으로 보고되었다(Schiaffino & Mammucari 2011). 따라서 한국산 겨우살이 추출물이 Akt/mTOR 신호전달 과정을 통해 근육세포의 단백질 합성 신호전달 경로의 활성화에 긍정적인 영향을 미치고 있음을 알 수 있었다.

3. 한국산 겨우살이 추출물에 의한 S6K의 활성화 세 번째로 겨우살이 추출물에 의해 의하여 활성화된 mTOR

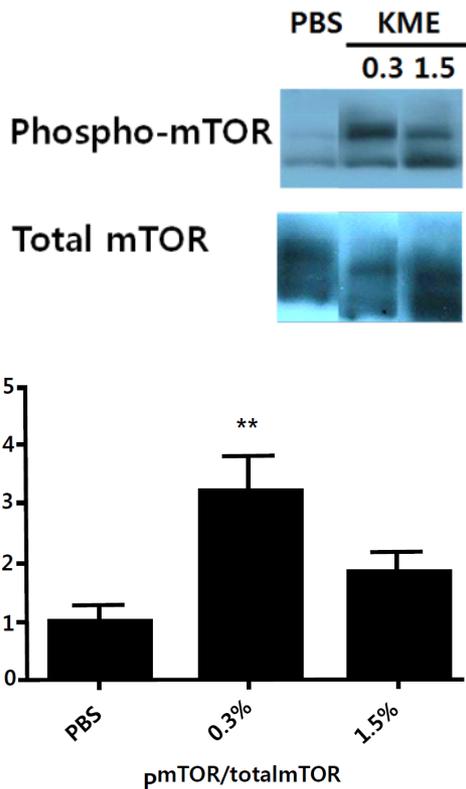


Fig. 2. Korean mistletoe extract (KME) activates the phosphorylation of mTOR in muscle cells. Western blot analyses of mTOR and phospho-mTOR in quadriceps muscles from denervated mice fed PBS, 0.3% and 1.5% mistletoe extract, respectively. Whole cell lysates from quadriceps were immunoblotted with antibodies to mTOR and phospho-mTOR. ** denotes $p < 0.001$.

에 S6K의 인산화도 역시 증가하는지의 여부를 확인하였다. Fig. 3에서 나타난 것과 같이, S6K의 인산화는 고농도인 1.5% 겨우살이 추출물을 투여한 생쥐의 대퇴사두근에서 강하게 증가함을 확인하였다. mTOR를 경유하는 신호전달체계의 핵심조절인자의 역할을 하는 S6 Kinase(S6K)는 단백질, 핵산 및 지질 합성 등의 다양한 생체 이화반응에서 중요한 역할을 한다(Magnuson 등 2012). 또한 S6K는 라파마이신에 의해 저해되며, PI3K의 inhibitor인 wortmannin에 의해서도 활성이 억제되므로 이들을 이용한 연구에서 PI3K/Akt/mTOR 신호전달 경로를 통해서 조절되는 것이 잘 연구되어 있다(Arvisais 등 2006). 특히 S6K가 결여된 마우스의 근육세포는 성장과 분화에는 문제를 보이지 않았지만, 근육세포의 크기가 감소하는 것이 확인되어 S6K가 근육세포 단백질 합성을 활성화시켜 근육세포의 크기 조절에 관여함이 확인되었다(Ohanna 등 2005). 1.5%의 겨우살이 추출물을 처리한 근위축 마우스에서 대조군에 비해 세배 이상의 S6K인산화가 확인된 것은(Fig. 3) 겨

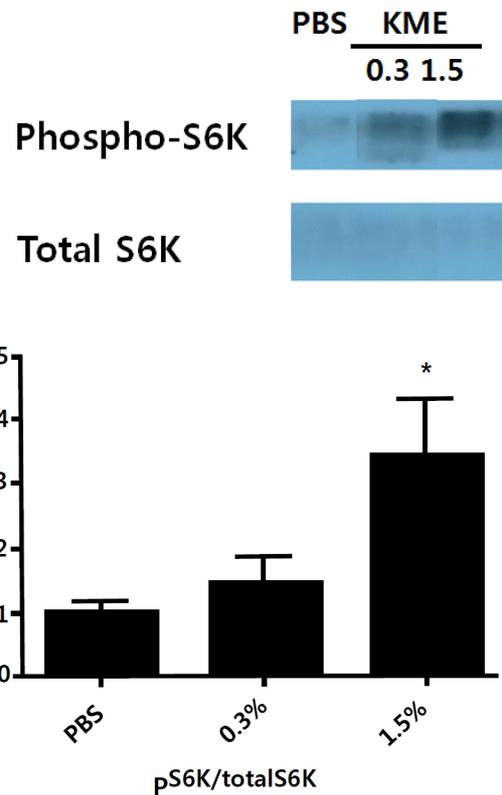


Fig. 3. Induction of S6k phosphorylation by Korean mistletoe extract (KME) in muscle cells. Western blot analyses of S6K and phospho-S6K in quadriceps muscles from denervated mice fed PBS, 0.3% and 1.5% mistletoe extract, respectively. Whole cell lysates from quadriceps were immunoblotted with antibodies to S6K and phospho-S6K. * denotes $p < 0.05$.

우살이 추출물이 S6K의 활성을 증강시켜 단백질 합성 증대를 통하여 근세포의 크기를 신장시키는 기능이 있음을 보여준 것이라 하겠다.

4. 한국산 겨우살이 추출물에 의한 ERK의 활성 증가

근위축 생쥐에서 겨우살이 추출물에 의해 단백질 합성을 촉진하는 신호전달 경로가 활성화 되는 것이 확인되었기에 따라서 라이보솜 RNA의 합성에 관여하여 단백질 합성을 증가시키는 ERK의 활성도 함께 증가하는 지를 마지막으로 확인하여 보았다. Fig. 4에서 나타난 것과 같이, ERK의 활성이 겨우살이 추출물을 투여한 근위축 생쥐의 근육에서 증가하는 경향이 확인되었다. Mitogen-activated protein kinases (MAPKs)는 세포 외의 자극을 세포막에서부터 세포내의 핵까지 전달하는 대표적인 신호전달 경로의 하나로, 성장호르몬 등의 수용체로부터 활성화된 신호를 세포 내로 전달하여 세포의 증식, 분화, 사멸 등 다양한 기능을 담당한다(Strniskova 등

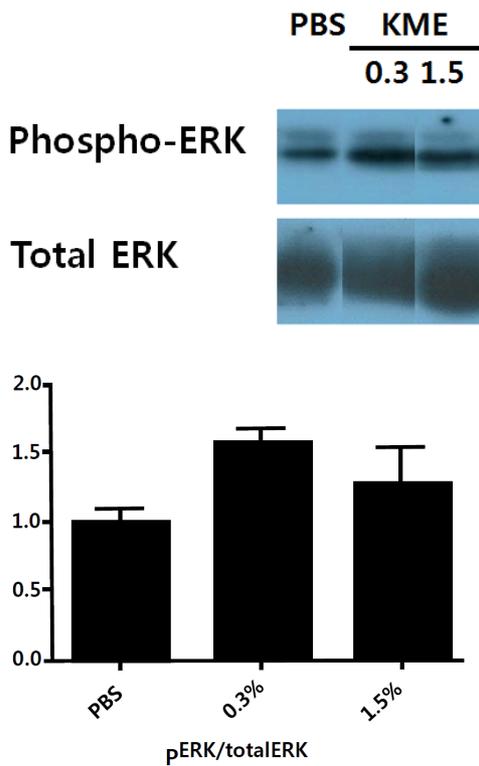


Figure 4. Korean mistletoe extract (KME) treatment promotes the phosphorylation of ERK in muscle cells. Western blot analyses of ERK and phospho-ERK in quadriceps muscles from denervated mice fed PBS, 0.3% and 1.5% mistletoe extract, respectively. Whole cell lysates from quadriceps were immunoblotted with antibodies to ERK and phospho-ERK.

2002). MAPK 중의 하나인 ERK(extracellular signal-activated kinase)는 성장호르몬 신호전달에 주로 관여하여 세포의 증식 및 분화에서 중추적인 역할을 하는데, 근육세포에서 이것이 활성화되면 단백질 합성에 필수적인 라이보솜 RNA의 전사를 촉진하는 것으로 알려져 있다(Stefanovsky 등 2006). 따라서 한국산 겨우살이 추출물 Akt 신호전달 경로와 더불어서 MAPK 경로를 활성화 시켜 근육세포의 단백질 합성을 증가시키는 것으로 사료된다.

요약 및 결론

본 연구에서는 겨우살이 추출물에 의한 근위축 억제 및 근육비대 활성화에 대한 분자기전을 밝히기 위하여 근위축이 유도된 생쥐모델에서 겨우살이 추출물이 기존에 알려진 근육 단백질의 합성을 유도하는 신호전달 경로를 활성화 시키는지의 여부를 조사하였다. 그 결과, 겨우살이 추출물은 효과적으로 단백질 합성에 관여하는 Akt/mTOR/S6K 신호전달 경

로를 활성화함을 확인할 수 있었다. 또한 단백질 합성에 필요한 리보솜 RNA 합성을 증가시키는 ERK도 활성화 되는 것을 볼 때, 겨우살이 추출물이 근육세포의 단백질 합성 증대를 위한 다양한 신호전달 경로를 동시에 상승조절하는 것으로 확인되었다. 겨우살이 추출물을 이용한 본 연구의 결과는 근기능을 개선시키는 우르솔산(Kunkel 등 2012)과 매우 유사하게 Akt를 중심으로 하는 단백질 합성을 위한 신호전달 경로를 활성화 시키는 것은 큰 의미가 있다. 따라서 겨우살이 추출물이 근위축의 억제뿐만 아니라(Jeong 등 2017년), 근육을 비대하게 하고, 강화시키는 활성화도 동시에 가지고 있을 것으로 사료된다.

현재까지는 근위축을 방지하는 뚜렷한 치료법이나 효과적인 약품은 개발되지 않아서 운동을 통하여 근육량의 감소를 막거나 늦추는 방법이 유일한 해결책으로 제시되고 있는 실정이다(Cohen 등 2015). 따라서 체계적으로 운동하기 어려운 환자나 노인들의 근감소를 억제 또는 지연할 수 있는 건강식품이나 약을 개발하는데 있어서 한국산 겨우살이는 유망한 소재가 될 수 있을 것으로 판단된다. 그러나 한국산 겨우살이의 근기능과 관련된 생리활성을 보다 확실하게 규명하기 위해선 겨우살이 추출물 내의 활성 성분에 대한 연구가 요구된다.

감사의 글

본 결과물은 농림축산식품부의 재원으로 농림수산식품기술기획평가원의 고부가가치 식품개발 사업(112084 - 2, 2012)의 지원을 받아 연구되었음.

References

Arvais EW, Romanelli A, Hou X, Davis JS. 2006. AKT-independent phosphorylation of TSC2 and activation of mTOR and ribosomal protein S6 kinase signaling by prostaglandin F2alpha. *J Biol Chem* 281:26904-26913

Bianchi L, Volpato S. 2016. Muscle dysfunction in type 2 diabetes: a major threat to patient's mobility and independence. *Acta Diabetol* 53:1-11

Cohen S, Nathan JA, Goldberg AL. 2015. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. *Nat Rev Drug Discov* 14:58-74

Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinkova E, Michel JP. 2010. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 13:1-7

Ehrenborg E, Krook A. 2009. Regulation of skeletal muscle physiology and metabolism by peroxisome proliferator-

- activated receptor delta. *Pharmacol Rev* 61:373-393
- Frontera WR, Ochala J. 2015. Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcif Tissue Int* 96:183-195
- Gomes MD, Lecker SH, Jagoe RT, Navon A, Goldberg AL. 2001. Atrogin-1, a muscle-specific F-box protein highly expressed during muscle atrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:14440-14445
- Jackman RW, Kandarian SC. 2004. The molecular basis of skeletal muscle atrophy. *Am J Physiol Cell Physiol* 287:C834-843
- Jeong J, Park CH, Kim IB, Kim YH, Yoon JM, Kim KS, Kim JB. 2017. Korean mistletoe (*Viscum album coloratum*) extract regulates gene expression related to muscle atrophy and muscle hypertrophy. *BMC Complement Alternat Med* 17:68-77
- Jung HW, Kim JW, Kim JY, Kim SW, Yang HK, Lee JW, Lee KW, Kim DW, Kang SB, Kim KI, Kim CH, Kim JH. 2015. Effect of muscle mass on toxicity and survival in patients with colon cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer* 23:687-694
- Jung HY, Lee AN, Song TJ, An HS, Kim YH, Kim KD, Kim IB, Kim KS, Han BS, Kim CH, Kim KS, Kim JB. 2012. Korean mistletoe (*Viscum album coloratum*) extract improves endurance capacity in mice by stimulating mitochondrial activity. *J Med Food* 15:621-628
- Jung HY, Kim YH, Kim IB, Jeong JS, Lee JH, Do MS, Jung SP, Kim KS, Kim KT, Kim JB. 2013. The Korean mistletoe (*Viscum album coloratum*) extract has an antiobesity effect and protects against hepatic steatosis in mice with high-fat diet-induced obesity. *Evid Based Complement Alternat Med* 168207
- Kienle GS, Kiene H. 2010. Review article: Influence of *Viscum album L* (European mistletoe) extracts on quality of life in cancer patients: a systematic review of controlled clinical studies. *Integr Cancer Ther* 9:142-157
- Kim IB, Jeong JS, Yoon TJ, Kim JB. 2013. Safety evaluation of Korean mistletoe extract. *Korean J Food and Nutr* 26: 383-390
- Kim KW, Yang SH, Kim JB. 2014. Protein fractions from Korean mistletoe (*Viscum album coloratum*) extract induce insulin secretion from pancreatic beta cells. *Evid Based Complement Alternat Med* e703624
- Kunkel SD, Elmore CJ, Bongers KS, Ebert SM, Fox DK, Dyle MC, Bullard SA, Adams CM. 2012. Ursolic acid increases skeletal muscle and brown fat and decreases diet-induced obesity, glucose intolerance and fatty liver disease. *PLoS One* 7:e39332
- Latres E, Amini AR, Amini AA, Griffiths J, Martin FJ, Wei Y, Lin HC, Yancopoulos GD, Glass DJ. 2005. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) inversely regulates atrophy-induced genes via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR) pathway. *J Biol Chem* 280: 2737-2744
- Lee SH, An HS, Jung YW, Lee EJ, Lee HY, Choi ES, An SW, Son H, Lee SJ, Kim JB, Min KJ. 2014. Korean mistletoe (*Viscum album coloratum*) extract extends the lifespan of nematodes and fruit flies. *Biogerontology* 15:153-164
- Magnuson B, Ekim B, Fingar DC. 2012. Regulation and function of ribosomal protein S6 kinase (S6K) within mTOR signalling networks. *Biochem J* 441:1-21
- Nader GA. 2005. Molecular determinants of skeletal muscle mass: getting the "AKT" together. *Int J Biochem Cell Biol* 37: 1985-1996
- Ohanna M, Sobering AK, Lapointe T, Lorenzo L, Praud C, Petroulakis E, Sonenberg N, Kelly PA, Sotiropoulos A, Pende M. 2005. Atrophy of S6K1(-/-) skeletal muscle cells reveals distinct mTOR effectors for cell cycle and size control. *Nat Cell Biol* 7:286-294
- Rosenberg IH. 1997. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 127:990S-991S
- Rossi P, Marzani B, Giardina S, Negro M, Marzatico F. 2008. Human skeletal muscle aging and the oxidative system: cellular events. *Curr Aging Sci* 1:182-191
- Sandri M. 2008. Signaling in muscle atrophy and hypertrophy. *Physiology (Bethesda)* 23:160-170
- Schiaffino S, Mammucari C. 2011. Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway: insights from genetic models. *Skelet Muscle* 1:4
- Stefanovsky V, Langlois F, Gagnon-Kugler T, Rothblum LI, Moss T. 2006. Growth factor signaling regulates elongation of RNA polymerase I transcription in mammals via UBF phosphorylation and r-chromatin remodeling. *Mol Cell* 21:629-639
- Strniskova M, Barancik M, Ravingerova T. 2002. Mitogen-activated protein kinases and their role in regulation of cellular processes. *Gen Physiol Biophys* 21:231-255
- Won HS. 1991. Age-related changes in body growth, muscle protein content and cellular-mediated immunity and rats fed stock diets. *Korean J Food and Nutr* 4:133-139
- Zarogoulidis P, Lampaki S, Turner JF, Huang H, Kakolyris S, Syrigos K, Zarogoulidis K. 2014. mTOR pathway: A current,

up-to-date mini-review (Review). *Oncol Lett* 8:2367-2370

Received 10 March, 2017

Revised 05 April, 2017

Accepted 18 April, 2017