

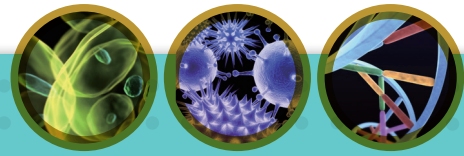
# 인플라마솜(Inflammasome) 활성조절에서의 미토콘드리아 항상성 (Mitochondria homeostasis) 유지의 중요성

## [참고문헌]

- Lupfer C, Thomas PG, Anand PK, Vogel P, Milasta S, Martinez J, Huang G, Green M, Kun여 M, Chi H, Xavier RJ, Green DR, Lamkanfi M, Dinarello CA, Doherty PC, Kanneganti TD. (2013). Receptor interacting protein kinase 2-mediated mitophagy regulates inflammasome activation during virus infection, *Nature Immunology*, 14(5), 480-488.
- Misawa T, Takahama M, Kozaki T, Lee H, Zou J, Saitoh T, Akira S. (2013). Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nature Immunology*, 14(5), 454-460.
- Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VAK, Lee SJ, Dolinay T, Lam HC, Englert JA, Rabinovitch M, Cernadas M, Kim HP, Fitzgerald KA, Ryter SW, Choi AMK. (2011). Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nature Immunology*, 12(3), 222-230.
- Schroder K, and Tschopp J. (2010). The inflammasomes. *Cell*, 140(6), 821-832.
- Shimada K, Crother TR, Karlin J, Dagvadorj J, Chiba N, Chen S, RAmanujan VK, Wolf AJ, Vergnes L, Ojcius DM, Rentsendorj A, Vargas M, Guerrero C, Wang Y, Fitzgerald KA, Underhill DM, Town T, Arditi N. (2012). Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis. *Immunity*, 36(3), 401-414.
- Subramanian N, Natarajan K, Clatworthy MR, Wang Z, Germain RN. (2013). The adaptor MAVS promotes NLRP3 mitochondrial localization and inflammasome activation. *Cell*, 153, 348-361.
- Zhang Z, Xu X, Ma J, Wu J, Wang Y, Zhou R, Han J. (2013). Gene deletion of gabarap enhances Nlrp3 inflammasome-dependent inflammatory responses. *Journal of Immunology*, 190(7), 3517-3524.
- Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. (2011). A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature*, 469, 221-225

## 서론

병원균의 감염에 의한 고등동물의 면역 방어체계는 크게 선천면역(innate immunity)와 획득면역(adaptive immunity)으로 나뉘어져 있다. 선천면역체계는 감염



초기에 대응하는 1차방어시스템으로서 주로 대식세포 (macrophages) 또는 수지상세포(dendritic cells)에서 수행되며, 이들 세포막에 존재하는 pattern-recognition receptors(PRRs)가 다양한 병원균의 분자적 패턴을 인식하여 세포 내 신호전달시스템을 활성화 시켜, 결국 염증유발 사이토카인의 생성 및 분비를 촉진하게 된다. 대표적인 PRRs로서 세포막에 존재하는 Toll-like receptors 이외에도 최근 NOD-like receptors(NLRs)들이 세포질에 존재하여 PRRs의 기능을 수행한다고 보고되고 있다(Schroder and Tschopp, 2010. Cell). NLRs중에서도 NLRP3는 가장 연구가 잘되어있는 수용체로서, 다양한 병원균유래 분자적 패턴(pathogen associated molecular pattern, PAMP)에 의해 활성화 되고, 활성화된 NLRP3는 인플라마솜(inflammasome)이라는 단백 복합체를 형성하여 pro-caspase-1을 cleaved active-caspase-1으로 만든다(signal 2). 이러한 active caspase-1은 TLR/NF- $\kappa$ b 신호전달에(signal 1) 의해 증가된 pro-IL-1 $\beta$ 와 pro-IL-18을 각각 cleaved-IL-1 $\beta$ 와 cleaved-IL-18로 만들어 세포 밖으로 분비하여 active 사이토카인의 기능을 하게 된다. 이때, TNF- $\alpha$ 와 같은 사이토카인은 인플라마솜의 활성화 없이도 세포 밖으로 분비되어 active 사이토카인의 기능을 하게 된다(그림 1).

한편 인플라마솜 활성을 위해서는 NLRP3는 PAMPs뿐만 아니라 손상된 조직이나 세포들에서 분비되는 hyaluronan,  $\beta$ -amyloid, 세포외 ATP와 같은 danger associated molecular pattern (DAMP)와 같은 비미생물 성분에 의해서도 자극을 받아야 한다(signal 2). 이러한 PAMP, DAMP, 결정(crystals), 금속입자들이 어떻게 NLRP3 인플라마솜을 활성화시키는지에 대한 정확한 기전을 알기 위해 많은 연구들이 진행되고 있다. 현재 NLRP3가 세포질 내에서 어떠한 특정 리간드에 의해 직접적으로 결합함으로써 활성화된다는 결정적 증거는 없다. 따라서 추측컨대 NLRP3 수용체가 PAMP나 DAMP자체를 인식하는 PRR로서 작용하기 보다는, 이러한 물질들 자극에 대해 발생하는 세포 내 환경변화를 인지하여 인플라마솜을 활성화 시킬 수 있리라 생각된다. 현재 제시되고 있는 작용기전(그림 1)은 칼륨이온의 efflux, mitochondria 유래 reactive oxygen species(ROS), 리소솜의 rupture에 의한 성분 유출신호에 의해 NLRP3 인플라마솜이 활성화 되리라 생각하고 있다. 이번 소식지에서 주로 다루고자 하는 내용은 자극 시 발생하는 mitochondria 손상 및 이에 따른 mitochondria ROS 발생에 의한 NLRP3 인플라마솜의 활성화 기전을 밝힌 최신 논문을 중심으로 진행하고자 한다.

### NLRP3 활성화에서 mitochondria ROS의 역할

2010년 이전까지 제시되어진 연구결과를 종합하면 NLRP3 인플라마솜 활성화는 밝혀지지 않은 세포 내 소기관에 의해 생성되어진 ROS에 의해 유도된다고 알려져 왔다. Tschopp 그룹(Nature, 2011) 연구를 통하여 매크로페이지에서 자극을 통해 damaged mitochondria가 축적되고, 이를 통해 생성된 mitochondria ROS가 NLRP3 인플라마솜을 활성화시킴을 밝혔다. 구체적 기전으로 mitochondria ROS는 NLRP3와 그의 adapter protein인 ASC를 perinuclear clustered된 damaged mitochondria로 이동시킴으로써 인플라마솜 복합체를 이루게 하고, 이를 통해 NLRP3 인플라마솜을 활성화 시킨다. 또한 자극에 대해 voltage dependent anion channels 1 or 2(VDAC1 or 2)들이 mitochondria

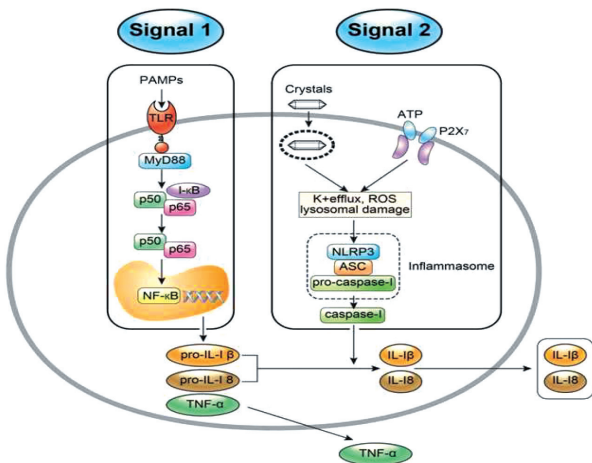


그림 1. NF- $\kappa$ b 신호전달(signal 1)과 NLRP3 인플라마솜(signal 2)의 작용 기전

ROS의 생성을 유도하는데 중요한 역할을 함을 밝혔다. 최근에는 자극에 의해 damaged mitochondria가 생성되면서 coenzyme NAD<sup>+</sup>의 농도가 감소하고, 이어서 acetylated  $\alpha$ -tubulin이 증가하게 되고, 증가된 acetylated  $\alpha$ -tubulin이 mitochondria에서의 ASC와 endoplasmic reticulum에서의 NLRP3의 interaction을 유도한다. 이를 통해 NLRP3 인플라마좀의 활성화를 유도하게 된다(Misawa et al, Nature Immunology, 2013). 또한 Mitochondria-associated adaptor molecule, MAVS가 자극에 대해 NLRP3를 mitochondria로 이동시킴으로써 인플라마좀을 활성화시킨다고 발표되었다(Subramanian et al, Cell, 2013).

이제까지는 자극에 의해 손상되어지는 mitochondria 유래 ROS가 NLRP3 인플라마좀을 활성화시키는 기전에 대해 이야기 하였다면, 지금부터는 damaged mitochondria를 제거함으로써 NLRP3 인플라마좀 활성을 억제하는 작용기전에 대해 이야기 하고자한다. Choi, augustine 그룹(Nature Immunology, 2011) 연구에서는 autophagy 생성관련 protein인 beclin 1과 LC3b 유전자 결손 마우스를 이용하여 자극 시 autophagy가 활성화 되고, 활성화된 autophagy는 손상된 mitochondria를 mitophagy를 통해 제거함으로써 NLRP3 인플라마좀의 과도한 활성을 억제함을 규명하였다. 또한 damaged mitochondria로부터 유출된 mitochondria ROS 뿐만 아니라 mitochondria DNA도 NLRP3 인플라마좀 활성에 관여함을 규명하였다. 더욱이 oxidized mitochondria DNA가 NLRP3에 직접적으로 결합하여 인플라마좀 활성을 유도한다는 보고(Shimada et al, Immunity, 2012)도 있지만, 좀 더 깊은 연구가 필요하다. 이러한 연구결과들을 종합해 보면 자극 시 손상되어진 mitochondria유래 ROS와 DNA가 NLRP3 인플라마좀을 활성화시키고, 동시에 autophagy가 활성화 되어 damaged mitochondria를 제거함으로써 mitochondria homeostasis를 유지하고, 결국 과도한 인플라마좀 활성을 억제하는 역할을 한다. 가장 최근에는 이러한 결과들을 뒷받침하는 논문들이 보고되었다. Receptor interacting protein kinase 2(RIPK2) protein이 자극 시 mitophagy를 유도하여 NLRP3 인플라마좀 활성을 억제함이 보고되었

고(Luper et al, Nature Immunology, 2013), autophagy 생성 및 mitophagy에 관여한다고 알려진  $\gamma$ -aminobutyric acid A receptor-associated protein(Gabarap) 역시 damaged mitochondria를 제거함으로써 NLRP3 인플라마좀 활성을 억제함이 유전자 결손마우스를 이용하여 보고되었다(Zhang et al, J Immunology, 2013).

## 앞으로의 연구전망

첫 번째로 DAMP에 의해 활성화되는 NLRP3 인플라마좀의 활성화 기전에 대한 규명이 필요하다. 두 번째로는 NLRP3 이외에 다른 종류의 NLR관련 수용체들의 인플라마좀 작용기전에 대한 연구가 필요하며, 특히 각각의 수용체에 결합하는 정확한 ligand의 규명이 절실하다. 세 번째로 damaged mitochondria를 제거하는 mitophagy의 정확한 작용기전에 대한 규명이 필요하다. 예를 들어 damaged mitochondria의 perinuclear clustering은 어떠한 기전에 의해 유도되는지, PAMP와 DAMP자극에 대해 활성화 되는 autophagy의 initiation단계는 어떠한 신호전달에 의해 유도되는지, 그리고 활성화된 autophagy는 어떠한 작용기전에 의해 mitophagy로 유도되는지에 대한 명확한 규명이 필요하다.

▶ 유지환 (연세대학교 의과대학 생체방어연구센터)