



최근의 연구 동향을 이해할 수 있도록 몇 편의 논문을 요약하여 하나의 주제로 소개합니다.

Autophagy를 통한 Salmonella 감염 억제 관련 기전: TBK1을 이용한 autophagy receptor인 Optineurin의 인산화

Wild P, Farhan H, McEwan DG, Wagner S, Rogov VV, Brady NR, Richter B, Korac J, Waidmann O, Choudhary C, Dötsch V, Bumann D, Dikic I. Phosphorylation of the autophagy receptor optineurin restricts Salmonella growth. Science 2011 Jul 8;333(6039):228-33.

Autophagy는 세포질내의 mitochondria와 같은 거대 구조체를 lysosome으로 보내서 분해하는 과정이다. Autophagy는 주로 세포가 starvation 상태에 놓여서 세포내에 에너지원이 부족할 때 일어나게 되는 데, 세포는 세포질 내의 mitochondria 등을 분해해서 에너지와 필요한 물질 생산을 위한 재료를 얻게 되고, 이를 통해서 세포는 starvation 상태에서도 어느 정도 생존할 수 있게 된다. starvation시의 Autophagy는 세포내 영양 상태를 나타내는 AMP와 ATP의 비율에 따라 활성화되는 AMP dependet kinase (AMPK)에 의해서 조절된다고 알려져 있다.

Salmonella는 장티푸스 등의 원인이 되는 bacteria로써 세포 감염 시에 세포질 내에서 자라는 특성이 있다. 최근 연구에 따르면, Autophagy는 Salmonella와 같은 intracellular infection에도 대처할 수 있는 데, Salmonella를 autophagosome으로 둘러쌓게 되면 Salmonella의 세포질 내에서의 성장을 억제할 수 있게 된다. 이러한 pathogen에 대한 autophagy 기전은 일종의 innate immune system

으로 생각될 수 있으며, Salmonella와 같은 pathogen에 의해서 나타나는 autophagy는 starvation시에 나타나는 Autophagy와는 조금 다른 신호전달 체계를 가지게 된다. Salmonella가 세포질로 들어오게 되면 ubiquitin화된 단백질로 둘러 쌓이게 되고, 다시 ATG8/LC3 단백질로 둘러쌓여서 autophagosome에 이르게 되는 데, 이 과정을 매개하는 단백질을 autophagy receptor라 한다.

본 논문에서는 Optineurin (OPTN)이라는 단백질이 LC3와 결합할 수 있는 autophagy receptor라는 것을 밝혔으며, LC3 interacting motif (LIR)이라 불리는 4개의 peptide를 통해서 LC3와 결합한다는 것을 확인하였다. 특히 OPTN 단백질은 인산화에 의해서 활성화되며, 인산화가 되지 않는 mutant는 autophagy receptor로서의 기능을 잃게 된다는 것을 입증하여 OPTN의 인산화가 OPTN기능을 조절하는 데 있어서 매우 중요함을 밝혀냈다.

다음 과정으로 OPTN을 인산화 시키는 protein kinase를 찾았는데, TANK binding kinase 1 (TBK1)이 OPTN을 활성화 시킨다는 것을 알게 되었다. TBK1은 Gram negative bacteria의 세포벽에 존재하는 lipopolysaccharide (LPS) 등에 의해서 활성화되기 때문에 LPS의 처리는 OPTN단백질을 인산화 시켰다. 뿐만 아니라 LPS 처리는 ATG8/LC3단백질과 OPTN, TBK1 단백질과의 결합시킴으로써 autophagy가 촉진됨을 확인 할 수 있었다. 마지막 실험으로 논문에서 역할을 증명된 TBK1과 OPTN을 siRNA 후 shRNA로 knockout 시켰더니 세포질 내의 Salmonella의 양이 증가하여 이들 단백질에 의해서 Salmonella의 성장이 억제됨을 증명하였다.

Autophagy가 starvation에 의해서 활성화되는 기작은 비교적 자세히 알려져 있지만, Salmonella와 같은



pathogen에 의해서 어떻게 활성화되는 지는 거의 알려지지 않았다. 비슷한 autophagy 기작이라도 autophagy를 유도하는 신호가 다르기 때문이며, 신호전달 체계 역시 많은 차이가 있을 것이다. 여기서 소개한 논문은 Salmonella에 의해서 유도되는 autophagy의 신호체계에 중요한 OPTN의 기작을 밝혔을 뿐만 아니라 Bacteria의 세포벽에 존재하는 LPS에 의해서 활성화되는 TBK1에 의해서 자식작용이 유도

됨을 보여서 Salmonella에 의해서 일어나는 autophagy 기작의 매우 중요한 신호전달 체계를 밝혔으며, 후속 연구들에 의해서 starvation시의 AMPK의 의해서 autophagy가 촉진되는 시스템과 같은 TBK1을 중심으로 한 또 다른 autophagy 신호전달 체계가 만들어 질것으로 예측한다.

▶ 박준수 / 연세대학교 생명과학기술학부