

AMP-activated protein kinase 활성화 물질과 생체기능조절

최형철

영남대학교 의과대학 약리학교실, 노인성혈관질환 연구센터

AMP-activated protein kinase Activating Agent and Its Implication

Hyoung Chul Choi

Department of Pharmacology, Aging-associated Vascular Disease Research Center, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

AMP-activated protein kinase (AMPK) is an important cellular fuel sensor. Activation of AMPK requires phosphorylation at threonine (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 β . AMPK has been implicated in the regulation of physiological signals, such as inhibition of cholesterol, fatty acid, protein synthesis, and enhancement of glucose uptake and blood flow. AMPK activation also exhibits several salutary effects on vascular function and improves vascular abnormalities. AMPK is activated by numerous drugs and xenobiotics. Some of these are in clinical use for the treatment of type 2 diabetes (e.g., metformin and thiazolidinediones), hypertension (e.g., nifedipine and losartan), and impaired blood flow (e.g., aspirin, statins, and cilostazol). Plant-derived xenobiotics or nutraceuticals that were claimed to have health benefits in diabetes or cancer have been reported to activate AMPK. These include resveratrol from red wine, epigallocatechin gallate from green tea, capsaicin from peppers, berberine, which is a yellow dye of the genus berberis, genistein from soy bean, and ginsenoside from ginseng panax. AMPK is also modulated by numerous hormones and cytokines that regulate energy balance at the whole body level, including leptin, adiponectin, ghrelin, and even thyroid hormones. This work shows that the precise mechanisms of AMPK kinase and AMPK interaction. (*Endocrinol Metab* 27:109-115, 2012)

Key Words: AMP-activated protein kinase, AMPK activating agent, LKB1

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[1]. AMPK는 세포 내 에너지 소모 시 증가되는 AMP에 의해 활성화되어 ATP 사용을 억제시키며, 이화작용(catabolism)을 유도하여 에너지 항상성(homeostasis)을 유지하는 데 핵심적인 역할을 한다[2].

AMPK는 α , β , γ 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[3]. 이 중 α 소단위의 N-말단(N-terminal)에 촉매부위(catalytic site)가 있으며 이중 172번 threonine (Thr-172)가 인산화(phosphorylation)되는 것이 활성화되는 것이며 AMPK의 다른 활성화 부위는 알려져 있지 않다[4]. 따라서 AMPK 활성화를 측정하는 많은 실험은 Thr-172에 대한 인산화 항체를 이용한 실험이 주로 이루어진다. α 소단위의 C-말단에는 β , γ 소단위와 결합하는 부위가 있다. β 소단위에는 glycogen 부착부

Corresponding author: Hyoung Chul Choi

Department of Pharmacology, Aging-associated Vascular Disease Research Center, Yeungnam University College of Medicine, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu, Korea

Tel: +82-53-620-4353, Fax: +82-53-656-7995, E-mail: hcchoi@med.yu.ac.kr

※ This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea Government (MEST) (2012-0000288) (2012).

Copyright © 2012 Korean Endocrine Society

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.

위(glycogen binding domain)를 가져 glycogen 구조 변화를 감지하는 것으로 보고가[5] 있지만 생리학적 의미는 아직 알려지지 않고 있으며, γ 소단위는 2군데의 AMP/ATP 결합부위를 가지고 있어 세포 내 에너지 준위를 감지하는 역할을 한다[6].

AMPK의 생리작용은 대부분 α 소단위의 촉매부위에 의해 나타나기 때문에 α 소단위의 아형 분포를 파악하는 것이 중요하며 $\alpha 1$ 소단위는 인체의 대부분 세포에서 발현되며, $\alpha 2$ 소단위는 주로 간, 심근, 골격근, 평활근 등에서 발현된다[7].

지방대사 측면에서 AMPK 활성화는 지방산 합성을 유도하는 효소인 fatty acid synthase (FAS)와 acetyl CoA carboxylase (ACC)를 억제하며[8] 콜레스테롤 생합성의 제한효소(rate-limiting enzyme)인 HMG-CoA reductase를 억제하므로 체내 지질 생성조절에 영향을 미친다[9]. 포도당의 생성과정에는 gluconeogenesis를 억제하는 작용을[10] 하며, 근육세포의 GLUT4 양을 증가시켜 근육으로 포도당 이동을 증가시키는 작용을 한다[11]. 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 억제인자인 p21을 유도하여 세포 분열을 감소시키며[12], 최근 세포 증식에 중요한 작용을 한다고 알려진 mammalian target of rapamycin (mTOR)를 억제하는 작용을 동시에 가진다고 보고되었다[13].

AMPK는 정상 환경에서는 일반적으로 활성화되어 있지 않지만, 저혈당, 과격한 운동, 저산소증 및 허혈 등 AMP/ATP 비율을 증가시키는 신호전달과 세포 내부의 스트레스 반응에 의해 활성화된다. AMPK가 활성화 된 경우 이화반응을 유도하여 ATP 생성을 증가시키며, ATP 소모를 유도하는 반응인 생합성, 세포 성장, 세포 증식 등을 억제하기 때문에 생체의 에너지 센서의 역할을 담당하고 있다. 이런 에너지 항상성 유지는 AMPK가 매개하는 다양한 생체기능 변화에 대한 근간을 이루고 있다. AMPK의 대사학적인 작용은 간, 골격근, 지방세포, 시상하부 등에서는 비교적 잘 알려지고 있지만, 혈관을 포함한 몇 가지 조직에서는 각 조직에 대한 고유의 작용 변화에 대해서만 주로 연구되고 대사학적 역할은 아직 많은 부분이 알려지지 않고 있다.

동맥경화증 치료에 주로 사용되고 있는 statin계 약물은 HMG-CoA reductase를 억제하여 콜레스테롤 생합성을 조절한다고 보고되어 순환기 및 대사질환의 치료에 많이 투여되고 있으며 lovastatin, simvastatin 등 고전적 약물과 최근 사용빈도가 높아진 atorvastatin, rosuvastatin 등이 포함된다[14]. Statin계 약물의 치료기전에 AMPK 활성화 작용이 있을 경우 직접적으로 HMG-CoA reductase를 억제하는 효과와 AMPK 활성화를 통한 간접적인 HMG-CoA reductase 억제효과를 가져 콜레스테롤 생합성 억제에 대해 이중 작용(dual effect)을 나타낼 수 있으며, 동맥경화증 병변 부위에서 과도한 혈관 평활근세포증식을 억제하는 효과를 가지게 될 것이다. AMPK의 주

요한 작용인 체내 대사 조절효과와 혈관평활근세포 등 세포 증식을 억제하는 기전은 현재 동맥경화증의 치료와 같은 방향성을 가진다. 따라서 AMPK 활성화를 유도하는 약물은 동맥경화증의 예방과 치료에 널리 적용할 수 있다[15].

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 혈관기능의 유지에도 영향을 미친다[16].

AMPK는 대사조절작용 이외에 다양한 생체변화를 유도하는데 SIRT1 신호전달을 통한 항노화작용[17], NF- κ B 억제에 의한 항염증 작용[18], myosin light chain kinase 발현 억제와 인산화 myosin light chain 감소를 통한 혈관이완작용[19] 등이 있다.

이상에서 AMPK 활성화의 생리적 중요성은 강조할 수 있으며, 그 기전과 활성화 물질을 찾는 것은 큰 의미를 가진다(Fig. 1). 이 연구에서는 AMPK 활성화에 의해 유도되는 다양한 생리기능의 변화와 AMPK가 활성화되는 기전을 밝히고, 최근 AMPK 활성화를 유도한다고 알려진 약물과 자연계 물질의 종류와 그 작용에 대해서 알아보고자 하였다.

AMPK 활성화 기전과 생리적인 변화

AMPK 활성화 과정에는 세포 내부에서 증가된 AMP/ATP 비율을 γ 소단위에서 인식하여 AMPK가 활성화되는 기전과 AMPK 상위 인산화효소(upstream kinase)에 의하여 AMPK가 활성화되는 기전이

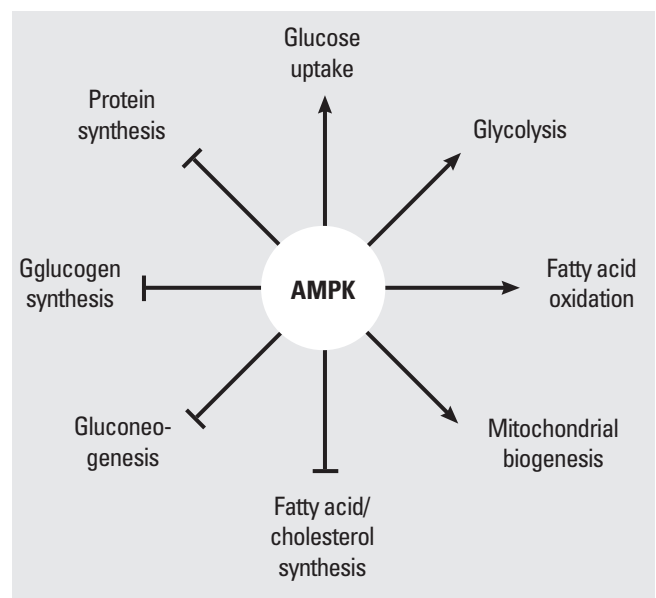


Fig. 1. Key processes of energy metabolism regulated by AMP-activated protein kinase (AMPK) (Adapted from Hardie DG, et al. J Physiol 574(Pt 1):7-15, 2006) [9].

있다. 세포의 에너지 소모에 의해 증가된 AMP는 α 소단위 Thr-172에 인산화를 유도하거나 구조적인 변동을 통해 AMPK 활성화 작용을 나타내지만, 이와 다르게 α 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-amino-imidazole-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[20]. ZMP는 AMP와 유사한 작용을 하여 AMPK를 활성화하지만 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[21].

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

LKB1은 serine/threonine protein kinase이며 *lkb1* 유전자에서 발현되는 효소 단백질이다[22]. LKB1은 STRAD나 MO25와 같은 보조 단백질들과 결합하고 있으며 이들 단백질이 LKB1의 활성을 증가시킨다는 보고가[23] 있으며 LKB1은 AMP가 γ 소단위에 부착하는 것을 강화시킨다는 보고도 있다[24].

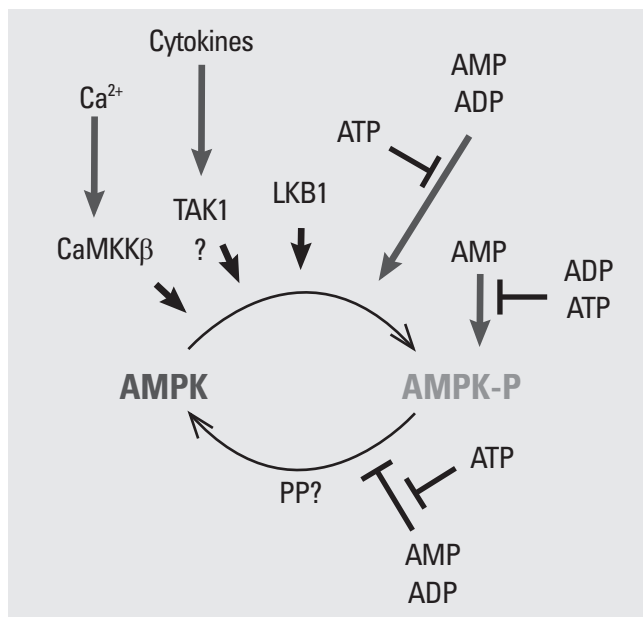


Fig. 2. Regulation of AMP-activated protein kinase (AMPK) by phosphorylation and adenine nucleotides (Adapted from Hardie DG. *Genes Dev* 25:1895-1908, 2011) [30].

LKB1은 Peutz-Jeghers 증후군에서 처음 알려졌으며 LKB1 돌연변이에 의해 유발된 Peutz-Jeghers 증후군의 경우 대장용종이나 대장암이 발생된다고 보고되는 등 AMPK 활성화 작용 이외 다양한 LKB1 작용이 알려지고 있다[25]. 또한 자궁경부암 세포주인 HeLa S3와 폐암 세포주인 A549 [26] 등 일부 암세포에서는 LKB1이 결여되어 있다고 보고되어 LKB1이 종양억제 효과를 가지는 것을 알 수 있으며, LKB1이 결여된 경우 암 발생 위험성 증가와 관련이 있을 것으로 알려졌다. 이런 일련의 연구는 당뇨병 등 대사질환과 발암과정의 연관성이 밝히는 데 도움이 될 것이다. LKB1은 AMPK와 유사한 많은 종류의 효소를 인산화시킬 수 있지만 세포 증식을 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, LKB1은 탈아세틸화 반응에 의해서도 활성화된다는 보고도 있었다[27].

몇몇 종류의 세포에서는 Ca^{2+} 에 의해 활성화되는 CaMKK β 가 AMPK 활성화 역할을 담당하는 것으로 알려지며 이 과정은 세포 내 AMP/ATP 비율의 변화와 관계없이 나타난다고 보고되었다[28]. CaMKK β 에 의한 AMPK 활성화 과정은 세포 내 Ca^{2+} 증가가 에너지 소비과정의 출발점으로 작용하는 신경세포, 혈관내피세포, T 임파구에서 중요한 역할을 한다. C2C12 근육세포에서 alpha-lipoic acid에 의한 AMPK 활성화와 갑상선 호르몬과 thrombin에 의한 AMPK 활성화에 CaMKK β 가 관련이 있다고 알려졌다.

TAK-1 (known as MAP3K7 or MEKK7)은 cytokine 수용체와 연결된 하위 인산화효소(downstream kinase)로 MAP kinase (JNK)와 NF- κ B 신호전달의 상위효소로 작용을 한다[29]. TAK-1은 종양괴사인자(tumor necrosis factor) 매개 apoptosis 과정에서 AMPK 활성화를 유도하는 것으로 알려졌지만, 생리적인 중요성은 아직 많은 연구가 이루어지지 않았다.

AMPK는 leptin, adiponectin, ghrelin, cannabinoids, 갑상선 호르몬 등 인체의 에너지 균형을 조절하는 많은 종류의 호르몬이나 사이토카인에 의해 활성화될 수 있다고 보고되고 있다[30]. 지방세포에서 분비되어 지방 축적을 유도하는 leptin은 근육세포의 AMP를 증가시켜 AMPK를 활성화한다고 알려졌지만 시상하부에서는 AMPK를 억제하는 작용이 보고되었다[31]. Adiponectin은 근육세포의 AMP를 증가시키며 간에서 AMPK 활성화를 통해 포도당 감소를 나타낸다고 보고되었지만[32] 상세한 기전은 아직 연구가 더 필요한 실정이다. AMPK 활성화에 대한 상위 인산화효소는 상기에 제시된 몇 가지가 있지만 이들은 세포의 종류와 활성화 유발 환경에 따라 각각 다르게 작용하기 때문에 AMPK 활성화에 공통적으로 작용하는 경우는 없는 것으로 알려져 있다.

AMPK 활성화를 유도하는 약물과 그 작용과의 관련성

생체 내에서 AMPK를 활성화시키는 조건으로는 산화스트레스(oxidative stress), 허혈(ischemia), 근육운동(exercise), 산화질소(nitric oxide) 등이 보고되었다[33]. 현재까지 알려진 AMPK 활성화 약물에는 당뇨병 치료제 및 종류와 statin계 약물 등이 보고되어 있으며, 최근 수종의 고혈압 약제들에서 AMPK 활성화 작용이 보고되고 있다. AMPK 활성화를 유도하는 것으로 알려진 치료 약물의 종류와 AMPK와 관련된 치료 작용은 다음과 같다.

2형 당뇨병의 치료 약물 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[34]. Metformin은 다양한 실험에서 AMPK 활성화 물질로 사용하는 대표적인 약제가 되고 있다. Peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ)에 작용하여 지방조직과 골격근에서 포도당 섭취와 산화를 촉진시키고 간, 골격근에서 insulin 작용을 증강시키는 rosiglitazone은 AMPK 활성화 작용이[35] 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 세포 내 AMP/ATP 비율의 변화를 통해 AMPK 활성화가 나타나는 것으로 알려졌다.

Aspirin에 의한 AMPK 활성화 작용은 최근 연구결과가 보고되고 [36] 있으며, 선천성고혈압 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 미약하게 관찰되어 질환 환경에 따른 선택적인 조절이 가능하다고 보고되었다[37]. 또한 aspirin의 항염증작용은 고유의 COX 억제에 의한 기전 외에 AMPK에 의한 염증 억제도 고려할 가치가 있는 것으로 생각된다.

Statin계 약물인 simvastatin과 atorvastatin은 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[38]. 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 알

려졌다. 이는 각각 항고혈압 약물의 고유한 치료 작용기전 외에 AMPK 활성화에 의한 myosin light chain kinase 발현 억제와 인산화 myosin light chain 감소에 의한 혈관이완효과도 같이 있음을 생각해 볼 수 있다[39].

칼슘통로봉쇄제인 nifedipine은 고유의 혈관이완작용 이외에 혈관평활근세포에서 증식과 활성산소종(reactive oxygen species)의 생성을 감소시키는데 이는 nifedipine에 의한 AMPK 활성화와 관련이 있다고 보고되었다[40]. 세포 증식 억제 작용은 세포주기의 중단에 의한 것으로 알려졌으며, 칼슘통로봉쇄제가 보이는 여러 생리적 효과 중 혈관평활근세포 증식 억제에 대한 새로운 기전이 될 수 있다.

AT₁ 수용체 봉쇄제(AT₁ receptor blocker) 작용을 통해 혈압 강하 효과를 나타내는 losartan도 AMPK 활성화를 유도하는 작용이 있으며, 세포주기의 진행을 중단시켜 혈관평활근세포의 증식을 억제한다고 보고되었다[41]. 항고혈압 약물에 의한 AMPK 활성화는 고유의 혈관이완효과 이외에 다수의 고혈압 환자에서 동반되어 있는 지질 대사 이상에 항고혈압 약물이 치료적 개입이 가능하다는 근거를 마련할 수 있다.

Cilostazol에 의한 AMPK 활성화 작용은 혈관평활근세포의 과다 증식과 활성산소종의 생성을 억제한다고 보고되었으며, cilostazol에 의해 발현된 heme oxygenase-1 (HO-1)이 AMPK 활성화를 유도한다고 알려졌다. 이 보고에서 HO-1 억제제인 SNPP IX와 HO-1 specific siRNA를 처리한 실험군은 cilostazol을 투여하여도 AMPK 활성화가 나타나지 않음을 확인하였다[42]. 또한 cilostazol은 AMPK 활성화를

Table 1. Various drugs and herbal medicines that activates AMP-activated protein kinase

Type of treatment	Treatment	Primary reference
Biguanide drugs	Metformin	Zou et al., 2004 [34]
Thiazolidinediones	Rosiglitazone	Boyle et al., 2008 [35]
NSAIDs	Aspirin	Sung et al., 2011 [37]
Statins	Simvastatin	Choi et al., 2008 [15]
	Atorvastatin	Sun et al., 2006 [38]
Ca ²⁺ channel blockers	Nifedipine	Sung et al., 2012 [40]
AT ₁ receptor blockers	Losartan	Kim et al., 2010 [41]
Phosphodiesterase inhibitors	Cilostazol	Kim et al., 2011 [42]
Red wine	Resveratrol	Zang et al., 2006 [43]
Pepper	Capsaicin	Kim et al., 2007 [45]
Soy bean	Genistein	Elmarakby et al., 2011 [47]
Green tea	EGCG	Chen et al., 2012 [49]
Genus <i>berberis</i>	Berberine	Jeong et al., 2009 [50]
Onion	Quercetin	Jung et al., 2010 [51]
<i>Salvia plebeia</i>	Hispirudin	Yang et al., 2010 [53]
<i>Curcuma longa</i>	Curcumin	Lee et al., 2009 [55]
<i>Juniperus chinensis</i>	Extract	Kim et al., 2008 [56]
Ginseng <i>Panax</i>	Gingsenoside Re	Quan et al., 2012 [57]

EGCG, epigallocatechin gallate; NSAIDs, nonsteroidal antiinflammatory drugs.

통해 NF- κ B 억제제를 유도한다고 알려져 고유의 phosphodiesterase 3 억제제로서의 효과와 AMPK 활성화에 의한 효과가 기대된다.

이상의 약물들은 고유의 치료효과 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).

AMPK 활성화를 유도하는 자연계 물질과 그 작용과의 관련성

식품 또는 자연계 유래 물질로서 AMPK 활성화 작용을 유도할 수 있는 물질은 적포도주에 포함된 resveratrol, 고추에서 유래된 capsaicin, 콩에서 유래된 genistein, 녹차의 주성분인 catechin, 매자나무(*Genus berberis*)에서 유래된 berberine, 양파껍질의 quercetin, 곰보배추(*Salvia plebeia*)에서 유래된 hispidulin과 그 외 카레의 주요성분인 curcumin과 감기, 류마치스 관절염에 민간요법으로 사용되었던 향나무(*Juniperus chinensis*) 수액, 인삼의 주요성분인 ginsenoside 등이 알려져 있다.

그러나 이들 물질들의 공통적인 화학구조는 알려져 있지 않으며 AMPK에 직접 결합하는 과정을 통해 활성화를 유도하지는 않는다고 생각된다. 제시된 자연계 물질 몇 종류는 미토콘드리아 ATP 합성 과정을 억제하여 AMP/ATP 비율을 증가시키는 것으로 알려져 있으며, 이들 자연계 물질들은 식물의 2차 대사산물로 대개 곤충에 대한 방어 작용의 일환으로 생성된 것으로 추측된다.

Resveratrol은 항산화작용, 혈중 지질의 개선, 항염증작용 등이 예전부터 알려져 있지만 그 기전이 명확하지 않았고 최근 resveratrol 작용기전으로 AMPK 활성화 작용이 대두되고 있다[43]. Resveratrol은 간세포, 신경세포, 혈관내피세포 등에서 AMPK 활성화 작용이 알려져 있으며, 각각 콜레스테롤 생합성 감소, 신경세포 및 혈관내피세포 보호효과와 관련이 있다고 알려졌다. Resveratrol에 의한 AMPK 활성화 기전은 NAD-의존성 deacetylase 단백질인 sirt1에 의해 LKB1이 탈아세틸화되어 매개된다고 알려졌다[44].

Capsaicin은 고추에서 매운 맛을 나타내는 물질로서 HT-29 대장암 세포에서 AMPK 활성화하여 apoptosis를 매개한다고 보고되고 [45] 있으며, 비만 쥐에서 capsaicin을 식이로 섭취한 경우에도 AMPK 활성화를 통하여 대사조절 작용이 나타난다고 보고되었다[46].

Genistein은 콩에서 추출된 단백질로서 항산화작용, tyrosine kinase 억제 작용을 통하여 다양한 생체작용을 유발하는 것으로 알려져 있지만, 최근 AMPK 활성화 작용이 보고되어 그 중요성이 증가하고 있다[47]. 상기 genistein의 효과들 중 일부는 AMPK 활성화를 경유하여 나타난다고 알려져 있으며, genistein은 여성호르몬 수용체인 ER α 에 작용할 수 있는 것으로 알려져 여성에게서 심혈관 질환이 적은 이유를 ER α -AMPK 측면에서 생각해 볼 수 있게 한다[48].

Catechin의 한 종류인 epigallocatechin gallate (EGCG)는 녹차에

서 유래되는 polyphenol로서 다양한 생리작용이 알려졌다. 항산화 작용과 활성산소 제거기능은 비타민 C와 비타민 E에 비교해 강한 활성산소 제거효과를 가지고 있으며, 항산화작용으로 인하여 심혈관계 보호효과가 있다. EGCG는 유방암 세포주에서 AMPK 활성화를 유도하여 세포 증식을 감소시켰다. 이 작용은 AMPK 하위단계로 p21 발현을 증가시키고, mTOR을 억제하여 증식을 감소시킨다는 보고가 있었다[49].

Berberine은 매자나무(*Genus berberis*)나 황련(*Coptis japonica*)에서 추출된 물질로서 대식세포에서 염증을 억제한다고 알려졌으며 이 작용은 AMPK 활성화에 의한 항염증작용이라고 보고되었다[50]. 이 보고에서 berberine은 세균내독소(lipopolysaccharide)가 유도하는 IL-1 β , IL-6, iNOS, MCP-1, COX-2 및 matrix metalloproteinase-9 발현을 억제하였다.

Quercetin은 양파의 껍질에서 주로 함유되어 있는 물질로서 AMPK 활성화 작용을 유도한다고 알려졌다. 이는 quercetin이 암세포주인 HeLa 세포에서 AMPK 활성화 작용을 통하여 상피세포성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor)를 억제하여 증식을 감소시키는 것과 관련이 있다[51]. 또한 quercetin이 비만억제 효과를 나타내는 것이 AMPK 활성화와 관련이 있다고 보고되었다[52].

Hispidulin은 곰보배추(*Salvia plebeia*)의 어린잎에 포함된 flavonoid 성분으로서 AMPK 활성화를 유도한다고 보고되었다. Hispidulin에 의한 AMPK 활성화는 난소암에서 apoptosis를 일으키며[53], glioblastoma multiforme 뇌종양 세포에서는 mTOR 억제와 함께 p21을 유도하여 암세포 증식을 감소시킨다는 보고가 있다[54].

Curcumin은 카레 특유의 노란색에 포함된 성분으로 강황(*Curcuma longa*)의 뿌리에서 유래된다. 항산화작용과 항염증작용을 가지며, 암세포의 증식을 억제한다고 알려져 있다. 최근 curcumin의 대사학적 효과는 gluconeogenesis 감소와 근육의 포도당 섭취를 증가시키는 작용을 통하여 나타난다고 보고되었으며 이러한 작용은 curcumin이 AMPK 활성화를 유도하기 때문이라고 알려졌다[55].

향나무(*Juniperus chinensis*)의 고온 추출액은 고지방 식이를 한 쥐의 내장 지방조직에서 AMPK 발현과 활성도 증가를 유도하여 비만 억제작용을 나타낸다고 보고되었다[56].

인삼은 다양한 생리작용이 있다고 알려지며, 인삼에서 분리된 ginsenoside Re 분획은 간세포에서 AMPK를 활성화하여 혈중 포도당과 지질대사를 개선한다는 보고가 있었다[57].

이상에서 제시된 자연계 물질도 천연물 약물로 개발될 경우 AMPK 활성화에 의한 치료효과를 얻을 수 있을 것으로 사료되기 때문에 더욱 연구가 필요하며, 이는 AMPK의 다양한 작용을 가지지만 천연물의 특성으로 부작용이 적은 약물이 될 수 있을 것이다(Table 1).

참고문헌

1. Hardie DG: Mini review: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. *Endocrinol* 144:5179-5183, 2003
2. Winder WW, Thomson DM: Cellular energy sensing and signaling by AMP-activated protein kinase. *Cell Biochem Biophys* 47:332-347, 2007
3. Hardie DG, Scott JW, Pan DA, Hudson ER: Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system. *FEBS Lett* 546:113-120, 2003
4. Hawley SA, Davison M, Woods A, Davies SP, Beri RK, Carling D, Hardie DG: Characterization of the AMP-activated protein kinase kinase from rat liver, and identification of threonine-172 as the major site at which it phosphorylates and activates AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 271:27879-27887, 1996
5. Hudson ER, Pan DA, James J, Lucocq JM, Hawley SA, Green KA, Baba O, Terashima T, Hardie DG: A novel domain in AMP-activated protein kinase causes glycogen storage bodies similar to those seen in hereditary cardiac arrhythmias. *Curr Biol* 13:861-866, 2003
6. Scott JW, Hawley SA, Green KA, Anis M, Stewart G, Scullion GA, Norman DG, Hardie DG: CBS domains form energy-sensing modules whose binding of adenosine ligands is disrupted by disease mutations. *J Clin Invest* 113:274-284, 2004
7. Stapleton D, Mitchelhill KI, Gao G, Widmer J, Michell BJ, Teh T, House CM, Fernandez CS, Cox T, Witters LA, Kemp BE: Mammalian AMP-activated protein kinase subfamily. *J Biol Chem* 271:611-614, 1996
8. Ouchi N, Shibata R, Walsh K: AMP-activated protein kinase signaling stimulates VEGF expression and angiogenesis in skeletal muscle. *Circ Res* 96:838-846, 2005
9. Hardie DG, Hawley SA, Scott JW: AMP-activated protein kinase-development of the energy sensor concept. *J Physiol* 574(Pt 1):7-15, 2006
10. Foretz M, Ancellin N, Andreelli F, Saintillan Y, Grondin P, Kahn A, Thorens B, Vaulont S, Viollet B: Short-term overexpression of a constitutively active form of AMP-activated protein kinase in the liver leads to mild hypoglycemia and fatty liver. *Diabetes* 54:1331-1339, 2005
11. Stoppani J, Hildebrandt AL, Sakamoto K, Cameron-Smith D, Goodyear LJ, Neufer PD: AMP-activated protein kinase activates transcription of the UCP3 and HKII genes in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283:E1239-E1248, 2002
12. Ferri N: AMP-activated protein kinase and the control of smooth muscle cell hyperproliferation in vascular disease. *Vascul Pharmacol* 56:9-13, 2012
13. Motoshima H, Goldstein BJ, Igata M, Araki E: AMPK and cell proliferation-AMPK as a therapeutic target for atherosclerosis and cancer. *J Physiol* 574(Pt 1):63-71, 2006
14. Cahoon WD Jr, Crouch MA: Preprocedural statin therapy in percutaneous coronary intervention. *Ann Pharmacother* 41:1687-1693, 2007
15. Choi HC, Song P, Xie Z, Wu Y, Xu J, Zhang M, Dong Y, Wang S, Lau K, Zou MH: Reactive nitrogen species is required for the activation of the AMP-activated protein kinase by statin in vivo. *J Biol Chem* 283:20186-20197, 2008
16. Han Y, Wang Q, Song P, Zhu Y, Zou MH: Redox regulation of the AMP-activated protein kinase. *PLoS One* 5:e15420, 2010
17. Wang Y, Liang Y, Vanhoutte PM: SIRT1 and AMPK in regulating mammalian senescence: a critical review and a working model. *FEBS Lett* 585:986-994, 2011
18. Salminen A, Hyttinen JM, Kaarniranta K: AMP-activated protein kinase inhibits NF- κ B signaling and inflammation: impact on healthspan and lifespan. *J Mol Med* 89:667-676, 2011
19. Sung JY, Choi HC: Metformin-induced AMP-activated protein kinase activation regulates phenylephrine-mediated contraction of rat aorta. *Biochem Biophys Res Commun* 421:599-604, 2012
20. Gadalla AE, Pearson T, Currie AJ, Dale N, Hawley SA, Sheehan M, Hirst W, Michel AD, Randall A, Hardie DG, Frenguelli BG: AICA riboside both activates AMP-activated protein kinase and competes with adenosine for the nucleoside transporter in the CA1 region of the rat hippocampus. *J Neurochem* 88:1272-1282, 2004
21. Oakhill JS, Scott JW, Kemp BE: AMPK functions as an adenylate charge-regulated protein kinase. *Trends Endocrinol Metab* 23:125-132, 2012
22. Boudeau J, Sapkota G, Alessi DR: LKB1, a protein kinase regulating cell proliferation and polarity. *FEBS Lett* 546:159-165, 2003
23. 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* 326:1707-1711, 2009
24. 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* 287:E310-E317, 2004
25. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, Offerhaus GJ, Gittelsohn AM, Booker SV, Krush AJ, Yardley JH, Luk GD: Increased risk of cancer in the Peutz Jeghers Syndrome. *N Engl J Med* 316:1511-1514, 1987
26. Carretero J, Medina PP, Blanco R, Smit L, Tang M, Roncador G, Maestre L, Conde E, Lopez-Rios F, Clevers HC, Sanchez-Cespedes M: Dysfunctional AMPK activity, signalling through mTOR and survival in response to energetic stress in LKB1-deficient lung cancer. *Oncogene* 26:1616-1625, 2007
27. 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* 283:27628-27635, 2008
28. Shen QW, Zhu MJ, Tong J, Ren J, Du M: Ca²⁺/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* 293:C1395-C1403, 2007
29. 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* 281:25336-25343, 2006
30. Hardie DG: AMP-activated protein kinase: an energy sensor that regulates all aspects of cell function. *Genes Dev* 25:1895-1908, 2011
31. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Muller C, Carling D, Kahn BB: Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 415:339-343, 2002
32. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T: Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 8:1288-1295, 2002
33. Hardie DG: The AMP-activated protein kinase pathway-new players upstream and downstream. *J Cell Sci* 117(Pt 23):5479-5487, 2004
34. Zou MH, Kirkpatrick SS, Davis BJ, Nelson JS, Wiles WG 4th, Schlattner

- U, Neumann D, Brownlee M, Freeman MB, Goldman MH: Activation of the AMP-activated protein kinase by the anti-diabetic drug metformin in vivo. Role of mitochondrial reactive nitrogen species. *J Biol Chem* 279: 43940-43951, 2004
35. Boyle JG, Logan PJ, Ewart MA, Reihill JA, Ritchie SA, Connell JM, Cleland SJ, Salt IP: Rosiglitazone stimulates nitric oxide synthesis in human aortic endothelial cells via AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 283:11210-11217, 2008
36. Hawley SA, Fullerton MD, Ross FA, Schertzer JD, Chevtzoff C, Walker KJ, Peggie MW, Zibrova D, Green KA, Mustard KJ, Kemp BE, Sakamoto K, Steinberg GR, Hardie DG: The ancient drug salicylate directly activates AMP-activated protein kinase. *Science* 336:918-922, 2012
37. 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* 408:312-317, 2011
38. Sun W, Lee TS, Zhu M, Gu C, Wang Y, Zhu Y, Shyy JY: Statins activate AMP-activated protein kinase in vitro and in vivo. *Circ* 114:2655-2662, 2006
39. Horman S, Morel N, Vertommen D, Hussain N, Neumann D, Beauloye C, El Najjar N, Forcet C, Viollet B, Walsh MP, Hue L, Rider MH: AMP-activated protein kinase phosphorylates and desensitizes smooth muscle myosin light chain kinase. *J Biol Chem* 283:18505-18512, 2008
40. 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* 56:1-8, 2012
41. Kim JE, Choi HC: Losartan inhibits vascular smooth muscle cell proliferation through activation of AMP-activated protein kinase. *Korean J Physiol Pharmacol* 14:299-304, 2010
42. Kim JE, Sung JY, Woo CH, Kang YJ, Lee KY, Kim HS, Kwun WH, Choi HC: 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* 15:203-210, 2011
43. Zang M, Xu S, Maitland-Toolan KA, Zuccollo A, Hou X, Jiang B, Wierzbicki M, Verbeuren TJ, Cohen RA: Polyphenols stimulate AMP-activated protein kinase, lower lipids, and inhibit accelerated atherosclerosis in diabetic LDL receptor-deficient mice. *Diabetes* 55:2180-2191, 2006
44. Wang S, Song P, Zou MH: Inhibition of AMP-activated protein kinase α (AMPK α) by doxorubicin accentuates genotoxic stress and cell death in mouse embryonic fibroblasts and cardiomyocytes: role of p53 and SIRT1. *J Biol Chem* 287:8001-8012, 2012
45. Kim YM, Hwang JT, Kwak DW, Lee YK, Park OJ: Involvement of AMPK signaling cascade in capsaicin-induced apoptosis of HT-29 colon cancer cells. *Ann N Y Acad Sci* 1095:496-503, 2007
46. Kang JH, Tsuyoshi G, Le Ngoc H, Kim HM, Tu TH, Noh HJ, Kim CS, Choe SY, Kawada T, Yoo H, Yu R: Dietary capsaicin attenuates metabolic dysregulation in genetically obese diabetic mice. *J Med Food* 14:310-315, 2011
47. Elmarakby AA, Ibrahim AS, Faulkner J, Mozaffari MS, Liou GI, Abdel-sayed R: Tyrosine kinase inhibitor, genistein, reduces renal inflammation and injury in streptozotocin-induced diabetic mice. *Vascul Pharmacol* 55:149-156, 2011
48. Gencel VB, Benjamin MM, Bahou SN, Khalil RA: Vascular effects of phytoestrogens and alternative menopausal hormone therapy in cardiovascular disease. *Mini Rev Med Chem* 12:149-174, 2012
49. Chen D, Pamu S, Cui Q, Chan TH, Dou QP: Novel epigallocatechin gallate (EGCG) analogs activate AMP-activated protein kinase pathway and target cancer stem cells. *Bioorg Med Chem* 20:3031-3037, 2012
50. Jeong HW, Hsu KC, Lee JW, Ham M, Huh JY, Shin HJ, Kim WS, Kim JB: Berberine suppresses proinflammatory responses through AMPK activation in macrophages. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296:E955-E964, 2009
51. Jung JH, Lee JO, Kim JH, Lee SK, You GY, Park SH, Park JM, Kim EK, Suh PG, An JK, Kim HS: Quercetin suppresses HeLa cell viability via AMPK-induced HSP70 and EGFR down-regulation. *J Cell Physiol* 223: 408-414, 2010
52. Ahn J, Lee H, Kim S, Park J, Ha T: The anti-obesity effect of quercetin is mediated by the AMPK and MAPK signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 373:545-549, 2008
53. Yang JM, Hung CM, Fu CN, Lee JC, Huang CH, Yang MH, Lin CL, Kao JY, Way TD: Hispidulin sensitizes human ovarian cancer cells to TRAIL-induced apoptosis by AMPK activation leading to Mcl-1 block in translation. *J Agric Food Chem* 58:10020-10026, 2010
54. Lin YC, Hung CM, Tsai JC, Lee JC, Chen YL, Wei CW, Kao JY, Way TD: Hispidulin potentially inhibits human glioblastoma multiforme cells through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK). *J Agric Food Chem* 58:9511-9517, 2010
55. Lee YK, Lee WS, Hwang JT, Kwon DY, Surh YJ, Park OJ: Curcumin exerts antidifferentiation effect through AMPK α -PPAR- γ in 3T3-L1 adipocytes and antiproliferatory effect through AMPK α -COX-2 in cancer cells. *J Agric Food Chem* 57:305-310, 2009
56. Kim SJ, Jung JY, Kim HW, Park T: Anti-obesity effects of *Juniperus chinensis* extract are associated with increased AMP-activated protein kinase expression and phosphorylation in the visceral adipose tissue of rats. *Biol Pharm Bull* 31:1415-1421, 2008
57. Quan HY, Yuan HD, Jung MS, Ko SK, Park YG, Chung SH: Ginsenoside Re lowers blood glucose and lipid levels via activation of AMP-activated protein kinase in HepG2 cells and high-fat diet fed mice. *Int J Mol Med* 29:73-80, 2012