

우수 논문
소개

Leucyl-tRNA synthetase의 세포 내 leucine 농도 인식을 통한 mTORC1 신호전달 체계의 활성화전 규명



한정민

서울대학교 의학바이오컨버전스연구단
jhan@snu.ac.kr



김성훈

서울대학교 분자의학 및 바이오제약학과
sungkim@snu.ac.kr

Leucyl-tRNA Synthetase Serves as Intracellular Leucine Sensor for mTORC1 Signaling Pathway
Cell, 149(2), 410-424, 2012

연구배경

최근의 cancer 연구에서 중요하게 다루어지는 주제 중 하나가 cancer-metabolism-translation의 상관관계에 대한 내용인데 이를 매개하는 것으로 알려져 있는 mTOR 신호전달 경로가 주목을 받아 왔다. 원래 mTOR(mammalian Target of Rapamycin)는 장기이식을 위한 면역억제제로 사용되고 있는 rapamycin의 타겟으로 처음 발견되었는데, 아미노산이나 growth factor에 의한 translation initiation과 growth 조절, rapamycin의 수명 연장 효과에 따른 mTOR와 life span과의 상관성 등 calorie restriction이나 nutrient에 의한 세포 내 생리 현상 조절에 핵심 역할을 담당하는 것으로 밝혀져 왔다. 또한 대부분의 암에서 mTOR 신호전달 경로가 암 성장에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. mTOR 신호전달 경로에서 오랫동안 풀리지 않은 수수께끼는 ‘어떻게 mTOR 신호전달 경로가 아미노산에 의해 조절되는가, 과연 아미노산을 인식하는 센서가 무엇인가’라는 질문이었다. 이와 관련된 연구들이 최근 3-4년간 주요 저널들에 발표가 되었고, Rag GTPase, Phosphatidylinositol kinase/Vps34, MAP4K3가 아미노산에 의한 mTOR 신호전달 경로를 매개하는 것으로 보고가 되었다. 하지만 여전히 아미노산 센서의 정체와 자세한 활성화 기작에 대해서는 여전히 규명이 되지 못했다.

본 연구에서는 aminoacyl-tRNA를 만들어 내는 aminoacyl-tRNA synthetase 중 leucyl-tRNA synthetase가 세포 내 leucine 농도를 감지하는 leucine sensor로 작용함으로써 mTOR pathway를 활성화시키는 일련의 과정들을 상세히 밝혀내고자 하였다.

연구결과

Leucyl-tRNA synthetase는 원래 leucine, ATP, tRNA^{Leu}를 이용하여 leucyl-tRNA^{Leu}를 만들어 내는 효소로 translation에 필요한 원료를 만든다. 그런데 leucyl-tRNA synthetase가 leucine을 세포에 처리하였을 때 lysosome으로 이동하는 현상이 관찰되었고 이것은 leucyl-tRNA

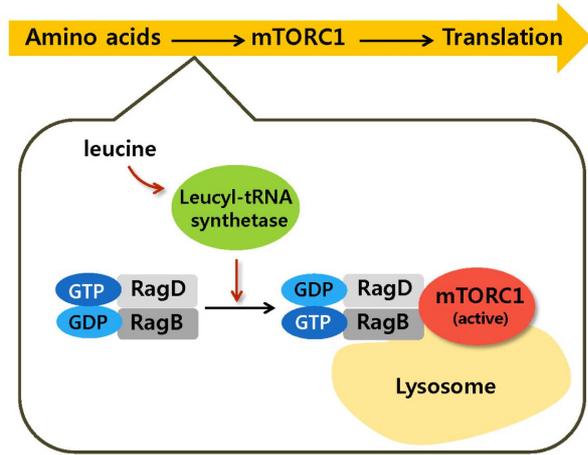


그림 1. Leucyl-tRNA synthetase에 의한 mTORC1 활성화 기전 모식도

synthetase가 leucine을 인지하여 어떤 기능을 한다는 것을 의미하는 것이었다. Leucyl-tRNA synthetase가 lysosome에서 mTORC1 complex와 결합을 한다는 것을 밝혀내고 이러한 결합이 leucine에 의한 mTORC1 활성화에 어떤 영향이 있는지 여러 가지 방법을 통해 분석한 결과, Leucyl-tRNA synthetase가 다른 aminoacyl-tRNA synthetase와는 달리 특이적으로 mTORC1의 lysosome으로의 이동과 활성화에 관여하는 것을 알게 되었다. mTORC1 complex와 관련된 여러 분자들을 분석하였을 때 특이적으로 RagD라고 하는 Ras-like small GTPase가 GTP 결합 상태인 경우에 leucyl-tRNA synthetase와 결합을 하였기 때문에 leucyl-tRNA synthetase가 RagD의 GTPase-activating protein (GAP) 혹은 RagD의 downstream effector일 가능성이 제기가 되었고 실제로 leucyl-tRNA synthetase의 C-terminal region에 RagD에 대한 GAP motif가 존재함을 규명하였다. Leucyl-tRNA synthetase가 이런 일련의 작용을 하는데 있어 active site의 leucine-binding이 중요하게 작용하고 tRNA의 결합과는 상관없이 일어나는 것으로 보아 Leucyl-tRNA

synthetase가 leucine 인지 후 mTORC1을 활성화 시키는 기작이 기존의 효소 작용과는 다른 경로를 통해 일어난다는 것을 규명하였다.

연구의 성과 및 의의

세포 내 아미노산 신호전달 체계가 존재함을 leucine sensor의 발견을 통해 규명하였다는 데 큰 의의가 있다. 특히 leucyl-tRNA synthetase가 기존의 통념상 단백질 합성에 필요한 원료를 만드는 기능에 머물지 않고 자신의 substrate인 leucine의 많고 적음을 인식하여 mTORC1을 통한 translation initiation 조절에 영향을 미친다는 사실은 세포 외부의 영양 상태를 세포가 인식하여 세포 내부의 단백질 합성과정을 정밀하게 조절한다는 것을 알려준다.

또한 최근 mTORC1 신호전달 경로가 암과 중요하게 관련되어 있다는 사실이 알려져 있기 때문에 leucyl-tRNA synthetase가 metabolism-translation-cancer가 연결이 되는 중요한 역할을 담당하고 있다고 할 수 있다.

최근 mTOR kinase의 돌연변이가 cancer genome sequencing 결과들에서 속속 밝혀 지고 있고 기존에 개발된 약물에 대한 내성을 보이는 것으로 알려져 있기 때문에 leucyl-tRNA synthetase와 mTOR신호전달 경로의 관계에 대한 연구 결과는 암 치료제 개발에 있어서 신규 타겟과 약물을 제시하는 데 이론적 바탕이 될 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Han, J. M., Jeong, S. J., Park, M. C., Kim, G., Kwon, N. H., Han, S. H., Ryu, S. H., Kim, S. (2012) Leucyl-tRNA Synthetase Serves as Intracellular Leucine Sensor for mTORC1 Signaling Pathway. *Cell*, 149(2), 410-424.
2. Bonfils, G., Jaquenoud, M., Bontron, S., Ostrowicz, C., Ungermann, C., De Virgilio, C. (2012) Leucyl-tRNA

- Synthetase Controls TORC1 via the EGO Complex. *Molecular Cell*, 46(1), 105-110.
3. Sancak, Y., Peterson, T. R., Shaul, Y. D., Lindquist, R. A., Thoreen, C. C., Bar-Peled, L., Sabatini, D. M. (2008) The Rag GTPases bind raptor and mediate amino acid signaling to mTORC1. *Science*, 320, 1496-1501.
 4. Kim, E., Goraksha-Hicks, P., Li, L., Neufeld, T. P., Guan, K. L. (2008) Regulation of TORC1 by Rag GTPases in nutrient response. *Nature Cell Biology*, 10, 935-945.
 5. Ma, X. M., Blenis, J. (2009) Molecular mechanisms of mTOR-mediated translational control. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 10, 307-318.
 6. Sancak, Y., Bar-Peled, L., Zoncu, R., Markhard, A. L., Nada, S., Sabatini, D. M. Ragulator-Rag complex targets mTORC1 to the lysosomal surface and is necessary for its activation by amino acids. *Cell*, 141, 290-303.