



인플라마솜

사이토카인 IL-1은 강력한 염증유도인자들 중 하나로 알려져 있다. 병원체나 조직 손상, 위험-관련 분자 등에 노출되면, IL-1 유전자의 전사가 활성화되는 것이 알려졌지만, 커다란 세포내 IL-1 전구체(pro-IL-1)에서 성숙된 IL-1 단백질이 생성되기 위해서는 더 필요한 과정이 있다. 이전에 IL-1 전

환효소(IL-1 converting enzyme, ICE)로 알려진 캐스페이즈-1가 pro-IL-1을 잘라서 IL-1을 만드는 역할을 하지만, 이 단백질은 대부분의 세포에서 활성이 없는 전구체 형태로 존재한다. 2002년 초프(Jürg Tschopp)와 몇몇 연구자들은 어떻게 성숙된 IL-1이 생산되는지에 관한 기전을 밝혀

냈는데, 이들은 생화학적 연구를 통해 LPS에 의해 활성화된 세포들에서 NLR과 성숙된 캐스페이즈-1이 포함된 커다란 다단백 복합체가 형성되며, 이 성숙된 캐스페이즈-1이 pro-IL-1을 잘라서 성숙한 IL-1이 세포로부터 분비된다는 사실을 증명하였다. IL-1은 염증을 촉진하는 데 중요한 역할을

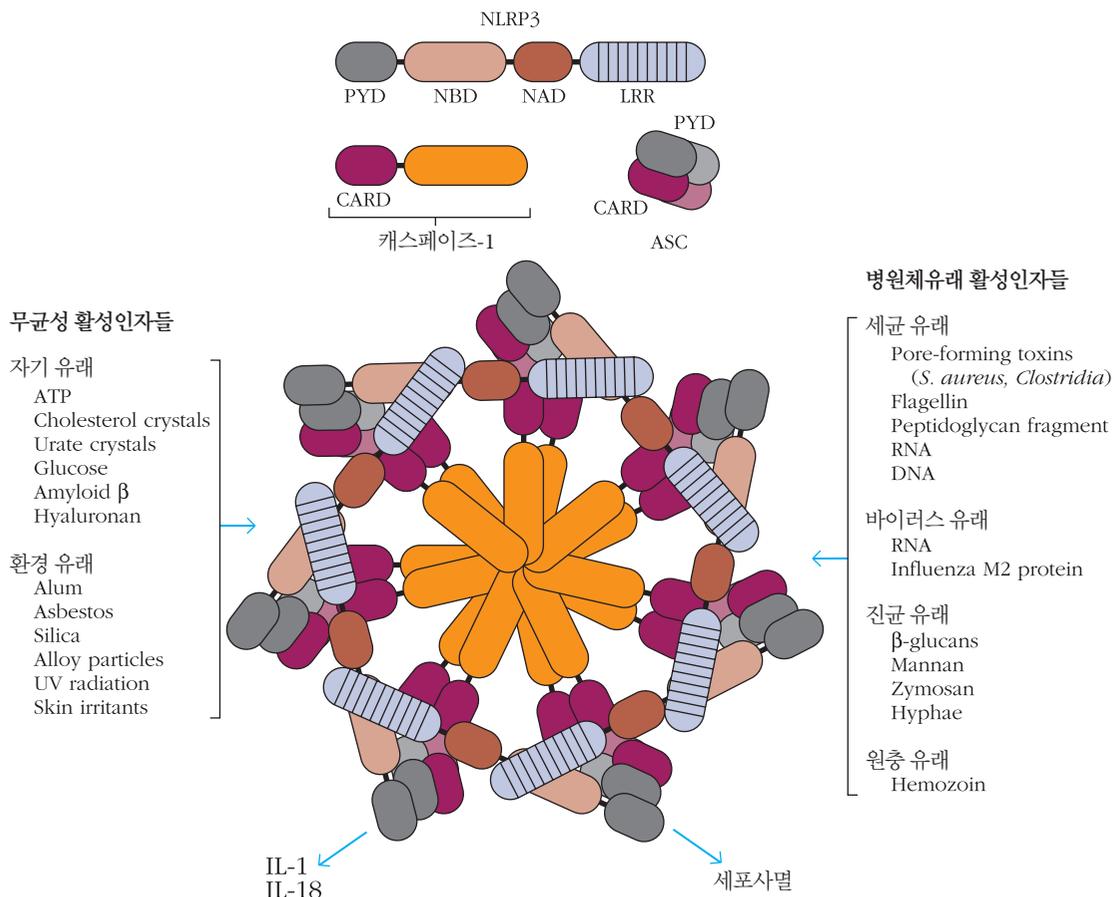


그림 1

NLRP3 인플라마솜과 활성화 물질들. NLR, ASC, 캐스페이즈-1은 동형 도메인 사이의 상호작용을 통해 오량체(pentamer)나 칠량체(heptamer) 구조의 인플라마솜을 형성한다. 인플라마솜을 활성화시킬 수 있는 활성화물질은 크게 두 부류로 나뉜다: 비미생물 유래 물질들로, 숙주나 환경에서 유래된 무균성 활성화물질들과 세균, 바이러스, 진균, 원생동물 같은 미생물에서 유래된 활성화물질들. 인플라마솜 활성화는 IL-1, IL-18의 성숙화 및 분비를 유도하고, 때로는 염증성 세포사멸에 이르는 과정을 유발하기도 한다(약어: ASC, apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain. 다른 단백질은 그림 5-15 해설과 본문 참조) [출처: B. K. Davis et al. 2011. Annual Review of Immunology 29:707.]

발달

박스 5-1

하므로 Tschopp 그룹에서는 IL-1을 생산하는 데 필요한 캐스페이즈-1을 활성화시키는 이 커다란 단백 복합체를 *인플라마솜(inflammasome)*이라고 명명하였다. 세 가지 NLR (NLRP1, NLRP3, NLRP4) 단백질이 인플라마솜을 형성하여 캐스페이즈-1을 활성화하고, IL-1과 IL-18의 전구체를 잘라서 성숙된 염증성 사이토카인들을 만들어낸다.

NLRP3 인플라마솜은 가장 연구가 잘 되어 있는 인플라마솜으로 단핵구, 큰포식세포, 호중구, 수지상세포, 일부 림프구나 상피세포에서 발현된다. NLRP3 인플라마솜은 NLRP3와 어댑터단백인 ASC (NLRP3와 ASC가 공통적으로 가지고 있는 PYD 도메인이 서로 결합), 그리고 캐스페이즈-1 단백질로 구성된다(그림 1). NLRP3는 세균, 진균, 일부 바이러스들로부터 유래된 다양한 성분들에 의해 활성화될 수 있다. 미생물 성분들 뿐만 아니라, NLRP3는 손상된 조직이나 세포들에서 분비되는 히알 유론산(hyaluronan), 베타-아밀로이드(β -amyloid, 알츠하이머 플라크와 관련됨), 세포외 ATP나 포도당 등의 비미생물(무균) 성분에 의해서도 활성화될 수 있다. 최근 연구에 따르면 결정들 같이 비정상적인 종류의 해로운 물질들에 의해 유발되는 심각한 염증 상황들을 NLRP3 인플라마솜이 매개한다는 사실들이 알려지고 있다. 고요산혈증(hyperuricemia) 환자들에서 요산

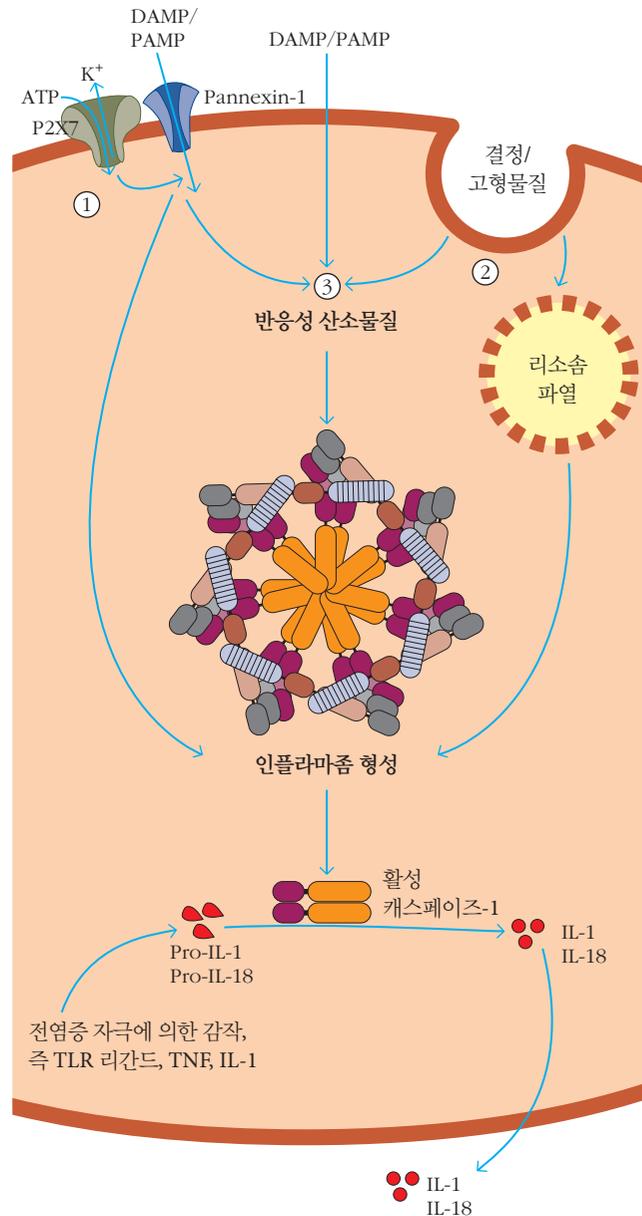


그림 2

NLRP3 인플라마솜 활성화 모델. NLRP3 인플라마솜의 활성화에 대한 주요 모델은 3가지가 있으며, 이 모델들은 서로 배타적이지 않을 수도 있다. 모델 1: NLRP3 활성화 물질인 ATP가 P2X7 의존적으로 작용하여 pannexin-1 hemichannel에 의한 통로 형성을 유도하고, 이를 통해 칼륨이온 유출과 세포외 DAMP 및 PAMP들이 세포질내로 유입되어 NLRP3와 직접 결합한다. 모델 2: NLRP3 작용제(agonist)인 결정이나 미세입자들이 포식되면 이들의 물리적 특징 때문에 리소솜 막을 파괴시킨다. 효소들을 포함한 리소솜 성분들이 세포질로 노출되면서 NLRP3 인플라마솜을 활성화시키는데, 활성화 메커니즘은 아직 밝혀지지 않았다. 현재 제기되고 있는 가능성 중 한 가지는 리소솜 효소인 카텝신-B (cathepsin-B)에 의해 NLRP3 리간드가 직접적 처리될 수 있다는 것이다. 모델 3: ATP, 결정이나 미세입자를 포함한 모든 DAMP와 PAMP가 활성산소종(ROS)의 발생을 유도한다. 활성산소에 의존적인 경로를 통해 NLRP3 인플라마솜 복합체가 형성되고, 캐스페이즈-1이 이 인플라마솜과 결합하여 활성화되면 성숙한 IL-1과 IL-18이 만들어져 분비된다. 위 과정을 통해 일부 세포는 사멸이 유도되기도 한다. [출처: K. Schroder and J. Tschopp. 2010. Cell 140:821.]

발달

박스 5-1

나트륨(monosodium urate) 결정이 염증성 관절 질환인 통풍을 유발하며, 호흡으로 흡입된 실리카(silica)나 석면 결정은 치명적인 폐 염증 질환인 규폐증(silicosis)이나 석면침착증(asbestosis)을 유발할 수 있다. 이 결정들이 포식되면 리소솜 막이 파괴되면서 리소솜 내의 여러 성분들이 세포질로 방출된다. 인공관절 보형물에서 유래된 미세한 금속들이 유사한 과정을 통해 NLRP3 인플라마솜을 활성화시키고, 결과적으로는 무균성 골용해(aseptic osteolysis)를 일으켜 인공관절이 느슨해지도록 하기도 한다.

어떻게 이렇게 이질적인 PAMP, DAMP, 결정, 금속 입자들이 모두 NLRP3 인플라마솜을 활성화시키는지 알아내기 위하여 심도 있는 연구들이 진행되고 있지만, 아직까지 NLRP3가 특정 리간드를 직접적으로 인지한다는 결정적인 증거는 없다. 그러므로 NLRP3 단백질이 PAMP나 DAMP 자체를 인지하는 PRR로 작용하는 것이 아니라, 이러한 물질들에 노출과정에서 발생하는 세포내 환경의 변화를 인지할 수도 있다. 현재 제시되고 있는 모델(그림 2)은 칼륨이온의 유출이나 활성산소종(ROS), 리소솜 성분의 유출과 같은 보편적인 일련의 신호들

의 다양한 자극들에 의한 활성화가 관여할 것으로 제시하고 있으며, 이 모든 자극들은 NLRP3 인플라마솜의 조립과 캐스페이즈-1의 활성화를 유도하고 IL-1과 IL-18의 절단과 분비를 유도하게 된다는 것이다. 그러나 세포내에서 인플라마솜은 보통 다른 PRR들과 협력하여 이 사이토카인들을 생산하고 있음은 명확하다. PAMP나 DAMP에 의한 많은 TLR, CLR, RLR, NOD NLR의 활성화는 위에서 언급된 신호전달 경로를 거쳐 IL-1과 IL-18 유전자들의 전사를 유도하여 염증반응을 촉발시킨다. 일단 활성화되면(활성화를 유도하는 세포내 매개물은 아직 밝혀지지 않았다), NLRP3 인플라마솜은 미성숙 사이토카인 전구체들을 가공처리하고 성숙시켜 활성이 있는 IL-1과 IL-18으로 만들고 아직 알려지지 않은 비전형적인 분비과정을 통해 세포 밖으로 분비된다.

다른 인플라마솜들도 NLR과 관련 단백질, 캐스페이즈를 포함하는 커다란 다단백 복합체를 형성하고 성숙한 IL-1과 IL-18을 생산하지만, NLRP3 이외의 다른 NLR을 포함하는 인플라마솜들은 알려진 것이 다소 적다. Tschopp이 발견한 인플라마솜은 현재 NLRP1으로 알려진 NLR 단백질을 포함하고 있으며(그림 5-15 참조), 매우 다

양한 조혈세포들과 다른 세포 유형들에서 발현된다. *Bacillus anthracis*의 치사독소(lethal toxin)는 NLRP1 인플라마솜을 활성화하여 탄저병에 의한 사망에 기여한다. NLRC4 (IPAF라고도 함) 인플라마솜은 조혈세포에서 주로 발현되며, 그람음성세균이나 세포질에 노출된 세균의 편모에 의해서 활성화된다. 네 번째 인플라마솜은 NLR 대신 NBD 도메인이 없는 AIM2 단백질을 이용하는 데, 이 단백질은 PYD 도메인을 보유하고 있어서 ASC, 캐스페이즈-1과 함께 인플라마솜을 구성할 수 있다. 흥미롭게도, 인터페론에 의해 합성이 유도되는 AIM2는 세포내 바이러스나 세균으로부터 유래된 이중가닥 DNA에 결합하여 성숙한 IL-1과 IL-18을 생성하도록 한다는 사실이 최근 밝혀졌다.

인플라마솜에 대한 이러한 최근의 발견들은 어떻게 성숙한 IL-1이 선천면역과 염증 자극에 반응하여 합성되는지에 대한 답을 제공하였다. 하지만 어떤 기전에 의해서 인플라마솜이 활성화되어서 가장 중요한 효소인 캐스페이즈-1이 기능을 갖게 되는지에 대한 의문이 아직도 남아 있으며, 몇 가지 다른 NLR 단백질들의 기능이 아직 밝혀지지 않았고, 다른 인플라마솜들이 더 발견되어야 할 것으로 보인다.