

## 트레드밀 운동이 고지방 식이 쥐 심근세포의 미토콘드리아 역동성에 미치는 영향

## The effects of treadmill exercise on mitochondrial dynamics in cardiac muscles high-fat diet fed rats

강은범(대전대학교 교수) · 조준용\* (한국체육대학교 교수)

Eun-Bum Kang *Daejeon University/Professor* · Joon-Yong Cho\* *Korea National Sport University/Professor*

## 요약

심장의 기능을 정상적으로 유지하기 위해 에너지를 생성하는 미토콘드리아는 매우 중요한 역할을 하고 있다. 비만은 다양한 심장질환과 간접적으로 연결되어 있다고 알려져 있다. 본 연구는 신체활동을 통한 비만 개선이 미토콘드리아 비정상적인 역동성을 개선할 수 있는지 확인하고자 한다. 실험동물은 장기간의 고지방 식이(20주)를 통해 비만을 유도하였으며, 집단은 Normal Diet-Control (ND-CON; n=12), High Fat Diet-Control (HFD-CON; n=12), High Fat Diet-Treadmill Exercise (HFD-TE; n=12)으로 구분하였다. 트레드밀 운동은 주 5일, 8주간 실시하였다 (운동시작 5분; 8 m/min, 다음 5분; 11 m/min, 마지막 20분; 14 m/min 경사도 0%). 트레드밀 운동을 통한 심장 근육 내 미토콘드리아 항상성은 western blot 실험을 활용해서 미토콘드리아 역동성 관련 단백질 발현을 확인하였다. 먼저 미토콘드리아 융합 관련 인자인 Mfn1, Mfn2 그리고 Opa1은 모두 ND-CON 그룹에 비해 HFD-CON 그룹은 단백질 발현량이 통계적으로 유의하게 감소된 것으로 나타났다. 하지만 HFD-CON 그룹에 비해 HFD-TE 그룹은 단백질 발현량이 통계적으로 유의하게 증가한 것으로 나타났다. 또한 미토콘드리아 융합 관련 인자인 Drp1과 Fis1은 ND-CON 그룹에 비해 HFD-CON 그룹에서 단백질 발현량이 증가되었지만, HFD-CON 그룹에 비해 HFD-TE 그룹에서 단백질 발현량이 감소된 것으로 나타났다. 결론적으로 비만은 심장 근육에서 미토콘드리아의 융합과 분열의 비정상적으로 유도되지만, 트레드밀 운동을 통해 이러한 병리적 현상이 개선되는 것으로 나타났다. 결과적으로 미토콘드리아의 역동성이 긍정적으로 조절되는 효과가 있는 것으로 판단된다. 따라서 트레드밀 운동과 같은 신체활동은 비만으로 유도되는 심장의 기능 저하를 효과적으로 예방할 수 있을 것으로 판단된다.

## Abstract

Mitochondria that produce energy to keep the function of the heart normal play a very important role. Obesity is known to be indirectly linked to various heart diseases. This study would check if the improvement of obesity through physical activities could improve the abnormal mitochondrial dynamics in cardiac muscles. For experimental animals, obesity was induced through a long-term high-fat diet (20 weeks). The groups were divided into ND-CON (n=7), HFD-CON (n=7), and HFD-TE (n=7) groups. Treadmill exercise was conducted 5 days a week, for 8 weeks. Regarding mitochondrial homeostasis in the cardiac muscles through treadmill exercise, mitochondrial dynamics-related protein expression was checked, using a Western blot test. First, for factors related to mitochondrial fusion-related factors, including Mfn1, Mfn2, and Opa1, there was a statistically significant decrease in protein expression in the HFD-CON group than in the ND-CON group. In contrast, there was a statistically significant increase in protein expression in the HFD-TE group than in the HFD-CON group. In addition, as for mitochondrial fusion-related factors, including Drp1 and Fis1, protein expression increased in the HFD-CON group than in the ND-CON group while it decreased in the HFD-TE group than in the HFD-CON group. In conclusion, obesity abnormally induces mitochondrial fusion and fission in the cardiac muscles; however, it turned out that this pathological phenomenon is improved by treadmill exercise. As a result, it is judged that it affected the positive regulation of mitochondrial dynamics. Thus, it is judged that physical activities like treadmill exercise can effectively prevent the decreased heart function induced by obesity.

Key words : High-fat diet, treadmill exercise, mitochondrial dynamic, cardiac muscles

## I. 서론

비만은 낮은 수준의 만성 전신성 염증질환 (a low-grade systemic inflammatory state)으로 정의되며, 비만으로 유도된 염증은 인슐린 저항성, 심혈관질환, 그리고 제2형 당뇨병과 같은 대사성질환의 발생 위험을 증가시킨다(Wellen & Hotamisligil 2005). 영양과잉, 신체활동의 부족으로 체내에 과도한 지방이 축적되고, 고지방식이 및 비만으로 인한 산화 스트레스는 면역체계의 이상을 가져와 비정상적인 아디포카인의 생성과 전염증신호전달의 활성화를 유도하기 때문에 각종 대사성질환의 주요 위험인자로 인식되고 있다(Rajala & Scherer, 2003; Xu et al., 2003).

심장질환은 포괄적인 용어로 관상동맥심장질환, 심장 마비, 협심증, 급성관상동맥 증후군, 부정맥, 심근증, 선천성 심장질환, 심부전, 류마치스성 심장질환, 감염성 심장질환 등을 포함하며, 대표적인 심장질환은 관상동맥 심장질환으로 알려져 있다(박형욱, 2014). 이러한 심장질환의 위험을 증가시키는 위험인자로 비만, 흡연, 노화, 운동부족, 유전 등이 알려져 있다(홍명호, 2006). 심장은 우리 몸에서 혈액을 순환시키는 펌프 역할을 하는 기관으로 크기는 어른 주먹 정도이며, 하루에 10만 번 정도 수축, 이완을 하며 약 3,500리터의 혈액을 펌프질 한다(홍명호, 2006). 이처럼 심장은 지속적으로 많은 양의 에너지가 필요하기 때문에 심장 근육 내 미토콘드리아가 심장의 기능을 유지하는 데 중추적인 역할을 담당하고 있다. 미토콘드리아는 산화적 인산화를 통해 세포 에너지를 생성하는 필수 세포 기관으로 adenosine triphosphate(ATP)를 생성한다. 인간의 심장에서 미토콘드리아는 총 심근 세포 체적의 약 30%를 구성하고 수축 및 기타 기능을 위해 매일 6kg의 ATP를 생성한다(Hall et al., 2014). 따라서 심장질환에서의 생리학적 증상들은 미토콘드리아의 기능장애와 밀접한 연관이 있으며, 손상된 소기관을 제거하는 과정이 심장의 기능을 유지하는 데 있어 매우 필수적이다(Delbridge et al., 2017). 하지만 심근세포는 최종분화세포(terminally differentiated cell)로 증식 속도는 극히 낮아서 근섬유(myocyte) 대체에 대한 용량이 제한적이다(Senyo et al., 2014). 따라서 세포 내 재생 혹은 재활용은 심근세포 기능 및 수명을 결정하는 중요한 부분이다(Nakai et al., 2007).

미토콘드리아는 산화적 인산화를 통한 ATP 생산을 포함하여 세포 대사 및 생체 에너지를 조절하는 동적 소기관으로 대부분의 진핵세포에서 생물학적 산화 (biological oxidation)의 기능을 담당하는 역동적인 세포 내 소기관으로 알려져 있다. 이러한 미토콘드리아의 역동성 (mitochondrial dynamics)은 fusion (미토콘드리아 길이가 길어지는 현상)과 fission (미토콘드리아가 쪼개지는 현상)을 반복하면서 조절된다(Archer et al., 2013; Hall et al., 2014). 미토콘드리아 융합은 손상된 미토콘드리아를 건강한 미토콘드리아에 결합시켜 손상된 미토콘드리아를 보상할 수 있는 반면, 미토콘드리아 분열은 손상된 미토콘드리아 부위를 건강한 미토콘드리아로부터 분리함으로써 미토콘드리아 정상적인 기능을 유지한다. 이러한 미토콘드리아 형태변화 조절을 통한 항상성 유지는 미토콘드리아의 정상

적인 기능유지에 매우 중요하며, 적절한 균형을 이루기 위해서는 미토콘드리아 형태변화 조절 단백질들의 양적 및 질적 조절이 필요하다(Zhan, et al., 2013). 여러 연구를 통해 미토콘드리아의 형태변화를 조절하는 핵심 단백질들이 알려져 있는데, dynamin-related protein 1 (Drp1), mitochondrial fission 1 (Fis1), mitochondrial fission factor (MFF), mitochondrial dynamics 49 (Mif49), Mif51은 미토콘드리아의 fission 현상 촉진과 관계가 있으며, mitofusion1 (MFN1), MFN2, optic atrophy protein 1 (OPA1)은 미토콘드리아 fusion에 관여하는 것으로 알려져 있다(Archer et al., 2013; Chen and Chan 2009). 이처럼 세포 내 에너지 대사의 중추적인 역할을 담당하는 미토콘드리아는 지속적인 fusion과 fission을 반복하면서 미토콘드리아의 형태 및 기능이 조절되는데(Held & Houtkooper, 2015),

최근 연구에 의하면, 당뇨, 비만과 같은 생체 내 에너지 대사 불균형에 있어 미토콘드리아의 형태변화가 보고되고 있다(Roy et al., 2015). 이러한 대사성 질환의 발병기전에 미토콘드리아의 기능 이상(mitochondria dysfunction)이 관여한다는 것이다(Naudi et al., 2012; Reeve et al., 2008; Sanchez-Alvarez et al., 2013). 즉 비만으로 인해 췌장, 간, 근육조직에서 미토콘드리아의 fusion과 fission을 조절하는 단백질의 발현이 정상적으로 조절되지 못하면, 미토콘드리아의 형태변화가 유도되고, reactive oxygen species (ROS) 생성이 증가하여 인슐린 신호전달 과정에 문제가 발생하였으며 췌장 베타세포의 기능저하 현상이 나타나 인슐린 저항성을 포함한 당뇨 현상 발생을 증가시킨다는 것이다(Dahlmans et al., 2016; Tak et al., 2014; Wang et al., 2015). 따라서 본 연구는 고지방 식이로 비만이 유도된 실험동물을 대상으로 트레드밀 운동을 실시하여 심근세포의 미토콘드리아 역동성을 확인하는데 그 목적이 있다.

## II. 연구방법

### 1. 실험동물

본 연구는 H대학교 동물실험윤리위원회의 승인을 얻은 후에 진행하였다. 실험동물은 8주령 Sprague Dawley계 수컷 쥐를 (주) KOATECH으로부터 분양받아 24주령이 될 때까지 H대학교 동물사육실(온도 22±2℃, 습도 50±5%, 명암주기 12시간)에서 사육하였다. 24주령이 되었을 때 비만을 유도하기 위한 실험동물(n=20)은 20주간 중앙실험동물에서 구입한 고지방사료(D12492; 탄수화물: 20%, 지방: 60%, 단백질: 20%)를 공급하고 식이량과 물은 자유 공급하였다. 실험동물은 정상식이 비교집단(Normal Diet-Control; ND-CON, n=7), 고지방식이 비교집단(High Fat Diet-Control; HFD-CON, n=7), 고지방식이 운동집단(High Fat Diet-Treadmill Exercise; HFD-TE, n=7)으로 구분하였다. 체중은 실험실용 저울을 이용하여 전체 실험기간 동안 주 2회 측정하여 평균값을 사용하였다.

## 2. 운동방법

트레드밀 운동은 rodent 트레드밀(DJ2-242, Daejong Instrument Industry Co. Seoul, Korea) 장비를 활용하여 실시하였다. 하루 30분씩 5일간 사전 적응 훈련을 실시하였다(경사도 0%). 사전 적응훈련을 마친 후 본 운동은 주 5일, 8주간 실시하였다. 본 운동은 점증적 부하 강도(운동시작 5분, 8 m/min, 다음 5분, 11 m/min, 마지막 20분, 14 m/min)로 실시하였다. 본 연구에서 활용한 운동 프로토콜은 Kim et al. (2003)이 제시한 운동 프로그램을 수정하여 실시하였다.

## 3. 조직 적출 및 혈액검사

8주간 트레드밀 운동이 끝나고 24시간 후에 림폰/줄리틸 혼합액(2:1, 10mg/kg)을 복강 내 주사하여 마취한 후 혈액, 복부지방 조직 그리고 단백질 발현 측정을 위한 심장 조직을 적출하였다. 혈액은 배대동맥채혈(Abdominal aorta blood collection)을 통해 실시하고 원심분리기를 이용하여 glucose, insulin 분석을 위한 혈청을 분리하였다. 분리된 혈청은 녹십자의료재단에 의뢰하여 분석하였다. 심장 조직은 빠르게 적출하여 액체질소에 급냉하여 분석 시까지 -80°C의 초저온 냉동기에 보관하였다.

## 4. 미토콘드리아 분리

미토콘드리아 분리는 시중에 시판되는 제품(NBP2-29448, Novus Biologicals, Littleton, CO, USA)을 구매하여 제조업체의 지침에 따라 진행하였다. 심장조직 100mg 당 1 mL의 homogenizing buffer를 넣어 균질화 후, 4°C에서 10분간 3,000 rpm으로 원심 분리하고 분리된 상층액을 다시 4°C에서 30분간 12,000 rpm으로 원심 분리하였다. 원심분리 후 pellet 을 1 mL의 suspension buffer를 넣어 잘 섞어 준 다음 다시 4°C에서 10분간 12,000 rpm으로 원심 분리하였다. 이후 상층액을 제거 후 다시 suspension buffer 1 mL을 넣고 잘 섞어 준 후 4°C에서 10분간 12,000 rpm으로 원심분리하여 상층액을 제거하고 남은 pellet은 1 mL의 Complete Mitochondrial lysis buffer를 넣어 4°C에서 30분간 녹인 후 분리된 mitochondrial extract를 4°C에서 5분간 12,000 rpm으로 원심분리하여 상층액(mitochondria fraction)을 얻었다.

## 5. Western blot

준비된 미토콘드리아 추출액을 Bradford method에 따라 총 단백질량을 정량하였다. 단백질은 30μg으로 SDS-Polyacrylamide gel(7%, 10%)에서 전기영동 후 PVDF membrane (Amersham, Arlington Heights, IL, USA)으로 전이시키고, 3% BSA가 첨가된 1x TBS-T 용액으로 1시간동안 실온에서 blocking 시킨 후, 각각의 1차 항체(Mfn1; sc-166644, Mfn2; sc-100560, Opa1; sc-393296, Drp1; sc-271583, Fis1; sc-376447, β-Actin; sc-47778 Santa Cruz)와

1:1000 비율로 희석하여 4°C에서 (12시간 이상) 반응시켰다. 다음날 TBS-T 완충액으로 10분간 3회 세척 후 1차 항체에 반응하는 2차 항체(Horseradish peroxidase (HRP)-conjugated goat anti-rabbit; invitrogen, 656120)와 실온에서 1시간동안 반응시킨 후에 다시 TBS-T 완충액으로 10분간 3회 세척후, WBLR solution(Western Blotting Luminol Reagent SC-2048, Santacruz Biotechnology, USA)에 membrane을 넣고 1분간 발색하고 얻어진 membrane을 이미지 분석 시스템(Molecular Imager ChemiDoc XRS System, Bio-Rad, USA)을 이용하여 스캔한 후 Quantity One 1D Analysis Software (Bio-Rad, USA)를 이용하여 단백질량을 산출하였다.

## 6. 자료처리 및 평가방법

본 연구에서 얻어진 모든 자료는 윈도우용 18.0 SPSS 통계 프로그램을 이용하여 기술 통계치(mean±SE)를 산출하였다. 체중, HOMA-IR 그리고 심장 조직에서 미토콘드리아 역동성 관련 단백질의 집단 간 차이 분석을 위해 일원변량분석(one way ANOVA)을 실시하고, 집단 간 유의한 차이가 있을 경우 Bonferroni 방법을 이용하여 사후 검증을 실시하였다. 이때 통계적 유의수준은  $\alpha = .05$ 로 설정하였다.

## III. 연구결과

### 1. 미토콘드리아 역동성 관련 단백질 변화

#### 1) 미토콘드리아 융합 단백질의 변화

트레드밀 운동에 따른 미토콘드리아 융합 관련 인자 (Mfn1, Mfn2 및 Opa1)의 결과는 Figure. 1에 제시하였다. 미토콘드리아 융합 관련 인자를 분산분석한 결과, Mfn1의 경우, 그룹 간에 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다( $F_{(2,20)}=19.301, p=.001$ ). 사후검증을 실시한 결과, ND-CON 그룹에 비해 HFD-CON 그룹의 단백질 발현량이 통계적으로 유의하게 감소 되었으며( $p=.001$ ), HFD-CON 그룹에 비해 HFD-TE 그룹은 단백질 발현량이 증가한 것으로 나타났다( $p=.005$ ). Mfn2의 경우, 그룹 간에 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다( $F_{(2,20)}=55.620, p=.013$ ). 사후검증을 실시한 결과, ND-CON 그룹에 비해 HFD-CON 그룹은 단백질 발현량이 감소되었으며( $p=.001$ ), HFD-TE 그룹도 단백질 발현량이 감소된 것으로 나타났다( $p=.005$ ). HFD-CON 그룹에 비해 HFD-TE 그룹은 단백질 발현량이 증가한 것으로 나타났다( $p=.001$ ). Opa1의 경우, 그룹 간에 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다( $F_{(2,20)}=21.033, p=.001$ ). 사후검증을 실시한 결과 ND-CON 그룹에 비해 HFD-CON 그룹은 단백질 발현량이 감소되었으며( $p=.001$ ), HFD-CON 그룹에 비해 HFD-TE 그룹은 단백질 발현량이 증가한 것으로 나타났다( $p=.001$ ).

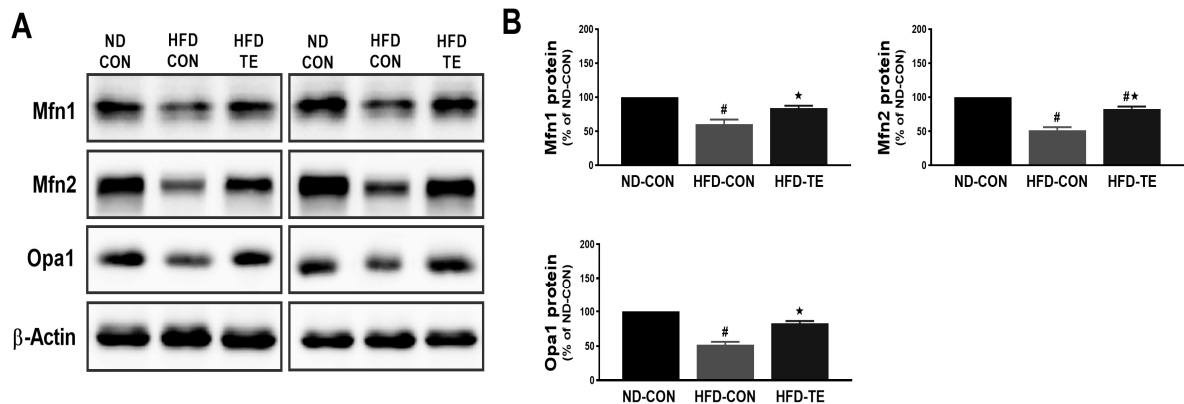


Figure 1. The effects of TE on the expression of mitochondrial fusion-related proteins in the cardiac muscle of the HFD-fed rats, Bonferroni post hoc test after ANOVA. Values are presented as means $\pm$ SE. #Denotes statistical difference from the ND-CON group, \*Denotes statistical difference from the HFD-CON group ( $p < .05$ ).

## 2) 미토콘드리아 분열 단백질의 변화

트레드밀 운동에 따른 미토콘드리아 분열 관련 인자 (Drp1, Fis1)의 결과는 Figure. 2에 제시하였다. 미토콘드리아 융합 관련 인자를 분산분석한 결과, Drp1의 경우, 그룹 간에 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다( $F_{(2,20)}=36.785$ ,  $p<.001$ ). 사후검증을 실시한 결과, ND-CON 그룹에 비해 HFD-CON 그룹은 단백질 발현량이 증가되었으며( $p<.001$ ), HFD-TE 그룹도 단백질 발현량이 증가된 것으로 나타났다( $p=.015$ ). HFD-CON 그룹에 비해 HFD-TE 그룹은 단백질 발현량이 감소한 것으로 나타났다( $p=.001$ ). Fis1의 경우, 그룹 간에 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다( $F_{(2,20)}=25.262$ ,  $p<.001$ ). 사후검증을 실시한 결과 ND-CON 그룹에 비해 HFD-CON 그룹은 단백질 발현량이 증가되었으며( $p<.001$ ), HFD-CON 그룹에 비해 HFD-TE 그룹은 단백질 발현량이 감소한 것으로 나타났다( $p<.001$ ).

## IV. 논의

심장의 기능을 정상적으로 유지하기 위해 에너지를 생성하는 미토콘드리아는 매우 중요한 역할을 하고 있다. 하지만 비만은 다양한 심장질환과 간접적으로 연결되어 있다고 알려져 있다. 먼저 본 연구자들은 선행연구를 통해 고지방 식이로 유발된 비만으로 인해 몸무게, 복부내장지방, HOMA-IR 그리고 혈당처리능력이 저하되었지만 운동을 통해 이러한 병리적 현상이 개선되었음을 보고 하였다(Koo & Kang, 2019). 선행연구에서는 뇌 조직에서 미토콘드리아 역동성 관련 단백질을 확인하였으며, 본 연구는 신체활동을 통한 비만 개선이 심장 근육에서 미토콘드리아의 비정상적인 역동성을 개선할 수 있는지 확인하고자 한다. 장기간의 고지방 식이는 심장 근육에서 고지방 식이로 유도된 비만은 심장 근육 내 미토콘드리아의 융합을 감소시키고, 분열이 증가되는 현상이 나타났다. 하지만 트레드밀 운동은 미토콘드리아 융합을 증가시키고, 분열이 감소된 것으로 나타났다. 이를 통해 미토콘드리아 항상성이 긍정적으로 개선된 것으로 나타났다. 이에 대한 자세한 논의는 다음과 같다.

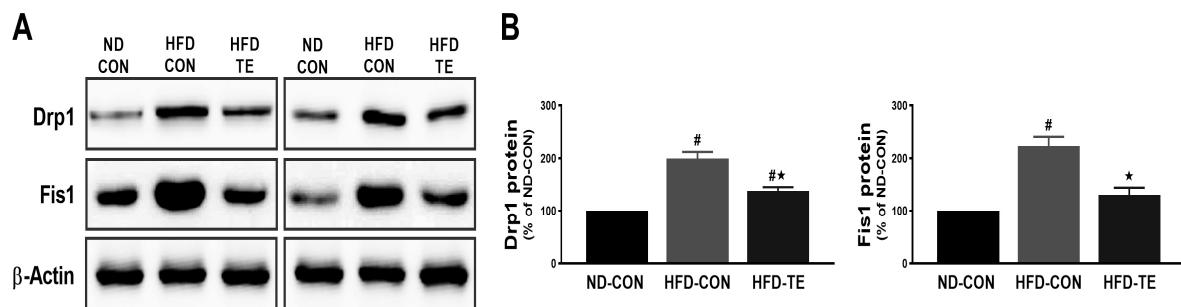


Figure 2. The effects of TE on the expression of mitochondrial fission-related proteins in the cardiac muscle of the HFD-fed rats, Bonferroni post hoc test after ANOVA. Values are presented as means $\pm$ SE. #Denotes statistical difference from the ND-CON group, \*Denotes statistical difference from the HFD-CON group ( $p < .05$ ).

미토콘드리아는 융합과 분열을 포함하는 일정하는 구조적 및 형태학적 순환이 일어나며 이는 세포 생존과 분열, 성장 및 분열에 필수적인 과정이다(van der Bliek et al., 2013). 하지만 비만과 당뇨병은 지방산 흡수 및 사용 증가, 미토콘드리아 ROS 생성 증가, 미토콘드리아 생체 에너지 장애를 포함하여 심근 대사 및 미토콘드리아 기능의 많은 변화와 관련이 있다고 보고되고 있다(Boudina & Abel, 2007). 본 연구에서는 장기간의 고지방식으로 유도된 비만 상황에서 트레드밀 운동이 미토콘드리아 역동성에 어떤 영향을 미치는지에 대해 알아보았다. 먼저 미토콘드리아 융합 관련 인자인 Mfn1, Mfn2 그리고 Opa1은 모두 ND-CON 그룹에 비해 HFD-CON 그룹은 단백질 발현량이 통계적으로 유의하게 감소된 것으로 나타났다. 하지만 HFD-CON 그룹에 비해 HFD-TE 그룹은 단백질 발현량이 통계적으로 유의하게 증가한 것으로 나타났다. 또한 미토콘드리아 융합 관련 인자인 Drp1과 Fis1은 ND-CON 그룹에 비해 HFD-CON 그룹에서 단백질 발현량이 증가되었지만, HFD-CON 그룹에 비해 HFD-TE 그룹에서 단백질 발현량이 감소된 것으로 나타났다.

미토콘드리아 융합 관련 인자인 Mfn2의 억제제는 비만 상태에서 ETC 복합체의 기질 산화, 세포 대사 및 막 전위 감소와 관련이 있다는 보고가 있다(Bach et al., 2003). Liu et al(2014)는 40주 동안 고지방식을 섭취하면 골격근의 Mfn1 및 Mfn2 단백질 수준이 20% 감소하고, Drp1 및 Fis1의 단백질 수준은 50% 증가했다고 보고가 있다. 물론 본 연구는 심장 근육을 분석하였기 때문에 골격근 선행연구와 다소 차이는 있지만, 시사하는 점이 있을 것으로 판단된다. 비만과 관련된 선행연구에서 Jheng et al(2012)은 미토콘드리아 융합 단백질(Mfn1, Mfn2, Opa1) 수준은 변화가 없었지만 미토콘드리아 핵분열 단백질(Drp1 및 Fis1) 수준은 유전적으로 유도된 비만 마우스( ob / ob ) 및 고지방식이 유도 비만 마우스에 비해 유의하게 증가되었다고 보고하였다. 즉 비만 동물의 골격근에서 미토콘드리아 분열이 일어난다고 보고하였다. 골격근과 관련된 선행연구를 살펴보면 골격근에서 미토콘드리아 융합 인자인 Mfn2가 감소되면 미토콘드리아 분해가 증가되고, 이로 인해 산소 소비량과 ATP 생성이 감소된다고 보고하였다. 운동과 미토콘드리아 융합(Mfn1과 Mfn2) 관련 선행연구를 살펴보면 운동이 인간의 근육에서 미토콘드리아의 융합과 분열을 조절하여 미토콘드리아의 번역 후 수정(post-translational modifications)에 관여할 수 있으며(Axelrod et al., 2019), 12주간의 운동을 통해 젊은층과 노년층 모두에서 Mfn1과 Mfn2의 골격근 발현이 증가되었다고 보고하였다(Konopka et al., 2000). 본 연구의 결과와 선행연구 결과를 종합해보면, 비만은 미토콘드리아 역동성의 비정상적인 조절을 통해 미토콘드리아 기능저하를 가져오지만, 트레드밀 운동은 미토콘드리아 역동성 과정을 긍정적으로 조절하여 미토콘드리아 기능개선에 효과적인 것으로 판단된다.

장기간의 고지방 식이로 유발된 비만상태는 미토콘드리아의 분열이 과도하게 증가되어 미토콘드리아 기능이 일부 감소되었지만, 트레드밀 운동을 통해 이러한 비정상적인 미토콘드리아 항상성 조

절이 정상적인 과정으로 개선된 것으로 해석될 수 있다. 결론적으로 비만은 심장 근육에서 미토콘드리아의 융합과 분열의 비정상적으로 유도하지만 트레드밀 운동을 통해 이러한 병리적 현상이 개선되는 것으로 나타났다.

## V. 결론 및 제언

본 연구는 신체활동을 통한 비만 개선이 미토콘드리아 비정상적인 역동성을 개선할 수 있는지 알아보았다. 정상식이 집단에서 유도되는 미토콘드리아 융합과 분열이 정상적인 항상성 조절과정이라고 가정하면, 고지방 식이로 유도된 비만은 심장 근육 내 미토콘드리아의 융합을 감소시키고, 분열이 증가되는 현상이 나타나지만, 트레드밀 운동은 융합을 증가시키고, 분열이 감소되어 정상식이 집단과 유사한 단백질 발현이 나타났다. 결론적으로 비만은 심장 근육에서 미토콘드리아의 융합과 분열이 비정상적으로 유도되지만, 트레드밀 운동을 통해 이러한 병리적 현상이 개선되는 것으로 나타났다. 결과적으로 미토콘드리아의 역동성이 긍정적으로 조절되는 효과가 있는 것으로 판단된다. 따라서 트레드밀 운동과 같은 신체활동은 비만으로 유도되는 심장의 기능 저하를 효과적으로 예방할 수 있을 것으로 판단된다.

## 참고문헌

- 박형욱 (2014). 심혈관 위험을 낮추기 위한 생활습관 관리. 대한내과 학회지. 82(2): p. 131-135.
- 홍명호 (2006). 심장병(Heart Disease and Emotional Stress). 스트레스 연구. 14(4): p. 299-308.
- Archer, S. L. (2013). Mitochondrial dynamics—mitochondrial fission and fusion in human diseases. *N Engl J Med*, 369(23), 2236-51.
- Axelrod, C. L., Fealy, C. E., Mulya, A., & Kirwan, J. P. (2019). Exercise training remodels human skeletal muscle mitochondrial fission and fusion machinery towards a pro-elongation phenotype. *Acta physiologica (Oxford, England)*, 225(4), e13216.
- Bach, D., Pich, S., Soriano, F. X., Vega, N., Baumgartner, B., Oriola, J., Dugaard, J. R., Lloberas, J., Camps, M., Zierath, J. R., Rabasa-Lhoret, R., Wallberg-Henriksson, H., Laville, M., Palacin, M., Vidal, H., Rivera, F., Brand, M., & Zorzano, A. (2003). Mitofusin-2 determines mitochondrial network architecture and mitochondrial metabolism. A novel regulatory mechanism altered in obesity. *The Journal of biological chemistry*, 278(19), 17190-17197.

- Boudina, S., & Abel, E. D. (2007). Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*, 115(25), 3213-3223.
- Dahlmans, D., Houzelle, A., Schrauwen, P., Hoeks, J. (2016). Mitochondrial dynamics, quality control and miRNA regulation in skeletal muscle: implications for obesity and related metabolic disease. *Clin Sci*, 130(11), 843-52.
- Delbridge, L. M. D., Mellor, K. M., Taylor, D. J., Gottlieb, R. A. (2017). Myocardial stress and autophagy: mechanisms and potential therapies. *Nat Rev Cardiol*, 14(7): p. 412-425.
- Hall A. R., Burke N., Dongworth R. K., Hausenloy D. J. (2014). Mitochondrial fusion and fission proteins: novel therapeutic targets for combating cardiovascular disease. *Br J Pharmacol*, 171(8): p. 1890-906.
- Held, N. M., Houtkooper, R. H. (2015). Mitochondrial quality control pathways as determinants of metabolic health. *Bioessays*, 37(8), 867-76.
- Jheng, H. F., Tsai, P. J., Guo, S. M., Kuo, L. H., Chang, C. S., Su, I. J., Chang, C. R., & Tsai, Y. S. (2012). Mitochondrial fission contributes to mitochondrial dysfunction and insulin resistance in skeletal muscle. *Molecular and cellular biology*, 32(2), 309-319.
- Koo, J. H., & Kang, E. B. (2019). Effects of treadmill exercise on the regulatory mechanisms of mitochondrial dynamics and oxidative stress in the brains of high-fat diet fed rats. *Journal of exercise nutrition & biochemistry*, 23(1), 28-35.
- Konopka, A. R., Suer, M. K., Wolff, C. A., & Harber, M. P. (2014). Markers of human skeletal muscle mitochondrial biogenesis and quality control: effects of age and aerobic exercise training. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 69(4), 371-378.
- Senyo, S. E., Lee, R. T., Kuhn B. (2014). Cardiac regeneration based on mechanisms of cardiomyocyte proliferation and differentiation. *Stem Cell Res*, 13(3 Pt B): p. 532-41.
- Liu, R., Jin, P., Yu, L., Wang, Y., Han, L., Shi, T., & Li, X. (2014). Impaired mitochondrial dynamics and bioenergetics in diabetic skeletal muscle. *PLoS one*, 9(3), e92810.
- Nakai, A., Yamaguchi, O., Takeda, T., Higuchi, Y., Hikoso, S., Taniike, M., Omiya, S., Mizote, I., Matsumura, Y., Asahi, M., Nishida, K., Hori, M., Mizushima, N., Otsu, K. (2007). The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress. *Nat Med*, 13(5): p. 619-24.
- Naudi, A., Jove, M., Ayala, V., Cassanye, A., Serrano, J., Gonzalo, H., Boada, J., Prat, J., Portero-Otin, M., Pamplona, R. (2012). Cellular dysfunction in diabetes as maladaptive response to mitochondrial oxidative stress. *Exp Diabetes Res*.
- Rajala, M. W., Scherer, P. E. (2003). Minireview: The adipocyte—at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Diabetes*, 52(12), 3323-3331.
- Reeve, A. K., Krishnan, K. J., Turnbull, D. M. (2008). Age related mitochondrial degenerative disorders in humans. *Biotechnol J*. 3(6), 750-6.
- Roy, M., Reddy, P. H., Iijima, M., Sesaki, H. (2015). Mitochondrial division and fusion in metabolism. *Curr Opin Cell Biol*, 33, 111-8.
- Sanchez-Alvarez, R., Martinez-Outschoorn, U. E., Lamb, R., Hult, J., Howell, A., Gandara, R., Sartini, M., Rubin, E., Lisanti, M. P., Sotgia, F. (2013). Mitochondrial dysfunction in breast cancer cells prevents tumor growth: understanding chemoprevention with metformin. *Cell Cycle*. 12(1), 172-82.
- Tak, H., Kim, J., Jayabalan, A. K., Lee, H., Kang, H., Cho, D. H., Ohn, T., Nam, S. W., Kim, W., Lee, E. K. (2014). miR-27 regulates mitochondrial networks by directly targeting the mitochondrial fission factor. *Exp Mol Med*, 46, e123.
- Wang, L., Ishihara, T., Ibayashi, Y., Tatsushima, K., Setoyama, D., Hanada, Y., Takeichi, Y., Sakamoto, S., Yokota, S., Mihara, K., Kang, D., Ishihara, N., Takayanagi, R., Nomura, M. (2015). Disruption of mitochondrial fission in the liver protects mice from diet-induced obesity and metabolic deterioration. *Diabetologia*, 58(10), 2371-80.
- Xu, H., Barnes, G. T., Yang, Q., Tan, G., Yang, D., Chou, C. J., Sole, J., Nichols, A., Ross, J. S., Tartaglia, L. A., & Chen, H. (2003). Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*, 112(12), 1821-1830.
- Zhan, M., Brooks, C., Liu, F., Sun, L., Dong, Z. (2013). Mitochondrial dynamics: regulatory mechanisms and emerging role in renal pathophysiology. *Kidney Int*. 83(4), 568-81.