

Recent Trends on Telomerase Activators, Sirtuin Activators, and Senolytics as a Potential Anti-aging Agent

Moon-Moo Kim*

Department of Applied Chemistry, Dong-Eui University, Busan 614-714, Korea

Received August 11, 2020 / Revised September 7, 2020 / Accepted September 9, 2020

All living organisms exhibit the characteristics of aging, such as skin wrinkle formation, muscle degeneration, cataracts, and hair graying as the number of aged cells increases over time. Senescence, which is known as a key cause of aging, is directly related to the aging of living organisms because cells are aged by external and internal factors and eventually cell proliferation is stopped. Senescence is caused by the gradual shortening of the telomere with cell division, and lifespan is determined by the length of the telomere. Recently, it has been found that the histone deacetylase, which can influence gene expression, is not only involved in yeast but also deeply involved in anti-aging mechanisms in both *C. elegans* and humans. It was also discovered that old cells play a decisive role in the aging phenomenon, and it has been reported that it is possible to promote the proliferation of young cells and delay aging by removing these senescent cells from the inside. Therefore, in order to develop potential anti-aging agents in the future, research should begin with an in-depth study of telomerase activators, sirtuin activators, and senolytics.

Key words : Aging, anti-aging, senolytics, sirtuins, telomerase

서 론

지구상에 존재하는 인간을 포함하는 모든 다세포 생물은 생로병사를 경험한다. 분자생물학적인 수준에서 노화의 원인을 해명하기 위하여 과학자들이 부단히 연구한 결과, 최근에도 그 실마리가 조금씩 해명되고 있다. 특히 세포수준에서 노화의 원인을 연구한 결과 세포 분열 횟수의 한계가 노화기전에 결정적으로 중요한 역할을 하고 있다는 것이 밝혀졌다[33]. 이러한 현상에 대한 보다 심층적인 연구로부터 텔로미어가 세포 분열에 따라 점차적으로 짧아진다는 것을 발견하게 되었다. 현재는 노화의 원인이 텔로미어의 길이에 의해서 결정된다는 것이 해명되었다[28]. 뿐만 아니라 Werner syndrome 환자의 늙은 세포속으로 텔로미어 길이를 확장시킬 수 있는 텔로머레이즈 유전자를 벡터에 삽입하여 전달하면, 늙은 세포가 젊은 세포로 전환됨을 보여줌으로써[42], 항노화 연구에 대한 돌파구를 열어 항노화 소재의 개발 가능성을 열었다. 이리하여 최근에는 항노화 물질을 개발하기 위하여 텔로미어 길이를 확장시킬 수 있는 텔로머레이즈 효소 활성을 촉진시킬 수 있는 물질에 대한 관심이 증가되고 있다.

다른 한편으로 유전자 발현에 영향을 줄 수 있는 히스톤 디아세틸레이즈에 대한 연구가 크게 각광받고 있다. 히스톤 디아세틸레이즈 유전자는 효모에서만 아니라 예쁜 꼬마 선충 및 사람의 항노와 기전에 깊숙히 관여하고 있다는 것이 밝혀졌다[12]. 특히 SIRT1 효소를 활성화시키는 소재는 항노화 활성을 가질 수 있다고 보고되었는데, 특히, 적포도주에 함유되어 있는 레스베라트롤은 SIRT1 효소 활성을 촉진시킨다고 보고되어 항노화 소재로 각광받고 있다[2]. 뿐만 아니라, mouse모델에서 칼로리 제한으로 인한 수명의 연장은 SIRT1 유전자에 발현과 관련 있다는 것이 밝혀졌다[2]. 이리하여 최근에 이 효소의 활성을 촉진시키는 소재를 개발하여 항노화 소재로 개발하려고 하는 임상실험이 진행 중이다.

최근에는 늙은 세포가 노화 현상에 결정적인 역할을 한다는 것이 발견하여, 이러한 노화세포를 체내로부터 제거함으로써 젊은 세포의 증식을 촉진하여 노화를 지연 할 수 있다는 것이 보고되었다[3]. 인간의 육체가 노화 됨에 따라 몸에 있는 모든 세포가 동시에 노화되는 것이 아니라 일부 세포가 노화되는 반면에 젊은 세포는 그대로 유지되므로, 늙은 세포만 제거 시키면 젊은 세포가 분열할 수 있는 공간을 확보하여 젊은세포가 분열을 계속하여 조직재생을 촉진하여 노화를 지연시킬 수 있을 것으로 추정된다. 이와 같이 늙은 세포를 사멸시켜 노화를 지연시키는 약물을 "senolytics"라고 언급하고, 노화를 억제시키기 위하여 최근에는 이러한 senolytic 화합물을 개발하는 연구가 각광받고 있다.

그러므로 향후 잠재적인 항노화제를 개발하기 위해서는 sirtuin 활성화제, telomerase 활성화제, senolytics에 대한 심층

*Corresponding author

Tel : +82-51-890-1511, Fax : +82-51-890-2620

E-mail : mmkim@deu.ac.kr

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.

연구로부터 시작되어야 한다고 판단되어, 본문에서는 이러한 3가지 분야로 나누어 상세하게 기술한다.

텔로머레이즈 활성화제를 기반으로 한 항노화 전략

텔로미어는 염색체의 말단에서 반복되는 DNA 서열로 복제 동안 염색체를 안정화 시키는 기능을 가지고 있으나, 텔로미어 길이는 각 세포가 분열함에 따라 점차적으로 줄어든다. 텔로미어의 길이가 심오하게 감소하면 세포 분열이 더 이상 일어나지 않아서 세포는 노화하게 되고, 뿐만 아니라, 세포가 산화 스트레스를 받으면 텔로미어의 길이가 짧아지게 된다는 보고가 있다[31]. 텔로미어의 길이를 신장시키는 텔로머레이즈는 구조적 RNA 및 2개의 단백질로 구성된 역전사 효소이다. 이 효소는 텔로미어에 새로운 DNA를 추가하므로 텔로미어 길이를 신장시키는 역할을 한다[26]. 사람의 체세포에는 텔로머레이즈 역전사 효소(hTERT) 발현의 부족으로 인해 텔로머레이즈 활성이 없으며; 이러한 상황으로 인해 텔로미어는 세포분열에 따라 점차적으로 줄어들어 세포의 노화를 유발시킨다. 텔로미어의 길이가 짧아지면 노화 및 만성 질환 동안 세포의 재생 능력을 감소하고 동시에 중앙 진행을 억제한다[26]. 텔로미어 단축은 간 중앙 형성을 억제하고 만성 간 손상을 가진 텔로미어 녹아웃(mTERC^{-/-}) 마우스에서 생존을 감소시켰다. 텔로미어 단축에 의해 유도된 생존 감소는 간 세포 증식과 간 세포 사멸사 사이의 불균형과 관련이 있는 것으로 추정되었다. 그리고 아데노 바이러스 매개된 텔로머레이즈 유전자 전달에 의해 노화 관련 유전자 발현 변화가 부분적으로 역전되었다[22]. 따라서, 텔로머레이즈 활성화는 노화 방지 전략 및 노화 관련 질환의 퇴치를 위한 잠재적으로 유용한 기술이다. 따라서 최근에 노화 관련 질환의 치료를 위하여 텔로머레이즈 활성화제를 응용하는 기술은 항노화를 연구하는

매력적인 항노화 전략으로 각광 받고 있다. 첫 번째 잠재적인 텔로머레이즈 활성화제는 TA-65으로 황기(*Astragalus membranaceus*)의 뿌리 추출물로부터 유래된 분자량이 작은 분자인 cycloastragenol이다[5, 44]. 기존에 연구된 결과를 살펴보면, 텔로머레이즈 활성화가 인간 각질 세포, 섬유아세포 및 면역 세포에서 TA-65에 의해서 유발되었다[5]. 뿐만 아니라 TA-65로 투여된 인간 T 세포에서는 MAPK- 특이적인 텔로머레이즈 활성화 및 세포증식 활성이 관찰되었다[27]. TA-65 보충은 또한 사람에서 뼈, 대사 및 심혈관을 개선시키고[16], 조기 관련 황반 변성을 치료하였다[8]. 한편 다른 보고에서는 이 TA-65을 마우스에 섭취한 결과 텔로머레이즈 길이를 증가시킬 뿐만 아니라 동시에 골다공증, 포도당 내성 및 피부 건강을 포함한 건강 범위 지표를 개선하여 노화 방지 요법에 사용될 가능성을 보여주었다[5]. 두번째 잠재적인 텔로머레이즈 활성화제는 GGNR665/TAT2로부터 유래된 GRN510로 생체 외에서 조혈 전구 세포 및 생체 내에서 골수 및 폐 조직에서 텔로머레이즈를 활성화시킨다[20]. 세번째는 AGS-499 및 AGS-500합성 화합물로 인간 골수 중간엽 줄기 세포에서 텔로머레이즈 활성 및 TERT 수준을 증가시켰고, 과산화수소에 의해 유도된 세포 사멸사 및 DNA 손상으로부터 세포를 보호하였다[37]. 마지막으로 Genistein은 DU-145 및 LNCaP 전립선, MCF-7 유방 및 SKOV-3 난소 암 세포에서 저농도에서 텔로머레이즈의 활성화를 유발하였으나 고농도에서는 억제하였다[4]. 그외에 사람의 말초 혈액 단핵 세포에서 텔로머레이즈 활성화에 대한 천연 화합물의 효과의 연구로부터 *Centella asiatica* 추출물, *Astragalus extract* 추출물, 올레아놀산, maslinic acid에서 텔로머레이즈 활성이 증가되는 것으로 나타났다[39]. 이상에 언급한 텔로머레이즈 활성화제를 Table 1에 요약 되어있다. 그러나, 지금까지 이러한 텔로머레이즈 유전자를 활성화제에 대한

Table 1. Recent anti-aging agents as a telomerase activator, a SIRT1 activator and a senolytics

Anti-aging agents	Sources	Positive efficacy	Ref.
Cycloastragenol (TA-65)	<i>Astragalus membranaceus</i>	Telomeraseactivator	[5, 41]
GRN510	GRN665/TAT2	Telomerase activator	[18]
AGS-500	Synthetic triaryl compounds	Telomerase activator	[34]
Genistein	Soy bean	Telomerase activator	[4]
<i>Centella asiatica</i> extract	<i>Centella asiatica</i>	Telomerase activator	[36]
Maslinic acid	Olive-pomace oil	Telomerase activator	[36]
Resveratrol	Natural phenol	SIRT1 activator	[6, 20]
NAD	Coenzyme	SIRT1 activator	[16]
1,4-Dihydropyridines	Pyridine derivatives	SIRT1 activator	[24, 38]
Ginsenosides	Natural triterpene saponins	SIRT1 activator	[33]
Melatonin	Hormon	SIRT1 activator	[14]
Navitoclax	Synthetic compound	Senolytics via Bcl2/Bcl-xL	[21]
Dasatinib+Quercetin	Synthetic compound+ Natural flavonol	Senolytics via p53/p21, tyrosinase kinase	[16]
Fisetin	Natural polyphenol	Senolytics via PI3K/Akt	[40]
17-DMAG	Synthetic compound	Senolytics via HSP90	[14]
Gal-duocamycin	Substrate of SA-β-galactosidase	Senolytics via SA-β-galactosidase	[13]
SSK1	Substrate of SA-β-galactosidase	Senolytics via SA-β-galactosidase	[13]

연구는 미비하여 건강하고 긴 수명을 유지하기 위해 보다 세밀한 연구가 수행되어야 한다.

Sirtuins (SIRT) 활성화제를 기반으로 한 항노화 전략

Sirtuins (SIRT)은 nicotinamide adenine dinucleotide-dependent deacetylase 혹은 adenosine diphosphateribosyl-transferase 활성을 갖는 단백질 한 분류이다. Sirtuin (SIRT) 유전자는 고도로 보존된 단백질로 박테리아에서 포유류까지 거의 모든 생물에 존재한다. 포유동물에서는 SIRT1에서 SIRT7까지 7개의 sirtuin 유전자가 발견되었다. SIRT1 및 SIRT2는 핵 및 세포질속에서 발견되며, SIRT3, SIRT4 및 SIRT5는 미토콘드리아에 있고, SIRT6 및 SIRT7은 핵속에 존재한다. 포유동물 SIRTs는 classIII 히스톤디아세틸레이즈(HDAC)에 속한다. 7개의 family (SIRT1-7)은 NAD + 의존성 촉매 lysin deacetylase 혹은 mono-ADP-ribosylase로 다양한 생물학적 과정에 관여한다. SIRTs는 N-말단과 C- 말단에서 길이와 서열이 다양하다[41]. 현재, 리신 탈 아세틸 화가 가장 많이 연구되었으나 최근의 연구에 따르면 몇몇 SIRT가 다른 유형의 아실인 succinyl, malonyl, glutaryl 및 긴사슬의 지방산 아실 잔기 절단 할 수 있다는 것이 밝혀졌다[9]. SIRT 억제제는 암치료, 바이러스 감염, 근육 질환 및 신경 퇴행성 장애에 유익 할 수 있는 반면에 SIRT 활성화는 대사 및 노화 관련 장애에 긍정적인 영향을 미칠 수 있다[30]. 따라서 화학 물질의 스크리닝을 통한 SIRT 구조-활성 관계를 통한 메커니즘 기반 설계를 기반으로 화학 물질의 스크리닝을 통한 SIRT조절자의 발견은 활발한 연구분야이다. Sirtuins를 연구한 결과 다양한 신호경로에 복잡한 방식으로 영향을 미치는 생물학적 반응 시스템으로 작동하고 있다. 뿐만 아니라 SIRT 표적 치료제는 비만, 당뇨병, 암 및 신경 퇴행성 질환의 치료를 위하여 사용될 수 있다[41]. 비타민 B는 sirtuin 효소 활성을 증가시키는 반면에 그 조효소인 아미드 형태인 nicotinamide는 sirtuin 효소 활성을 억제한다[11]. 폴리 페놀, 특히 레스베라트롤은 sirtuin을 활성화시킨다고 알려져 있고 관절염에도 효능이 있다고 보고되었다[6]. 혈관 노화는 내피 및 혈관 평활근 세포의 노화 과정을 수반하는데, 2 가지 유형의 세포 노화가 확인되었다. 하나는 텔로미어 마모에 의한 복제 노화이고 다른 하나는 텔로미어 길이 감소없이 스트레스-유발 조기 노화이다. 두 유형의 노화는 혈관 세포 성장 정지 및 혈관 항상성의 상실을 유도하여 심혈관 질환의 개시 및 진행에 기여한다. SIRT1, SIRT3 및 SIRT6은 혈관 노화에 대한 보호 기능을 나타낸다. 따라서, SIRT의 직접적인 조절 및 nicotinamide adenine dinucleotide에 의한 SIRT의 활성 촉진은 심혈관 질환 치료에 유망한 후보이다[17]. SIRT1 활성화제(SIRT1a)는 AMPK 활성화 혹은 PDE 억제와 같은 다른 경로의 직접적인 경로보다는 다른 경로의 간접적으로 조절할 수 있으며[29], 최근에는 SIRT1이 FOXO3a의 직접적으로 활성화를 시킨다는 것이 확인되었다[32]. 한편 늙어 스트

레스를 받는 세포의 증식을 정지시키는 것으로 알려진 세포노화는 암 발생에 대항하는 중요한 역할을 하며 생물체의 노화와 밀접한 관련이 있다. 증가된 인슐린 유사 성장 인자(IGF) 신호 전달은 세포 증식, 생존 및 암 진행을 유도하지만, 감소된 IGF 신호 전달은 노화 과정의 지연과 함께 수명을 향상시키는 것으로 알려져 있다. IGF-1은 세포증식 뿐만 아니라 세포 노화 촉진하는 이중 기능을 발휘한다. 단기적인 IGF-1 처리는 세포 증식을 촉진하고 p53을 억제하나 장기적인 IGF-1 처리는 p53을 활성화시켜 세포노화를 유도한다. 장기적인 IGF-1 처리는 SIRT 1 deacetylase 활성을 억제하여 p53 acetylation뿐만 아니라 p53 안정화 및 활성화로 세포의 조기노화를 초래하나 SIRT 1의 발현 또는 p53의 억제는 IGF-1- 유도된 조기 세포 노화를 방지 하였다. 그러므로 IGF -1-SIRT/ p53 신호경로가 세포노화 및 생물체의 노화에 중요한 역할을 하고 있다[38].

선택적 SIRT1 활성화제(SIRT1a)의 대량 스크리닝 결과 처음으로 발견된 SIRT1의 활성화제는 resveratrol인 자연의 polyphenolic 화합물로 효모, 예쁜꼬마선충, 물고기, 초파리, 벌과 같은 단순한 형태의 생물체의 수명을 연장시키는 것으로 입증되었다[21] 뿐만 아니라 resveratrol은 건강에 유익한 효과를 나타내고[10], 건강한 마우스에서는 미토콘드리아의 기능을 향상시켰다[19]. 한편 SIRT 활성화제로 1,4-Dihydropyridines (DHPs)가 합성되었고, 이들 DHP 중 일부는 마우스 모델에서 상처 치유 및 피부 회복을 개선시키고, keratinocyte HaCaT 세포 및 myoblasts 에서 SIRT1/AMPK 경로를 활성화시켜 미토콘드리아 기능을 향상시켰으며, 일부 수용성 DHP 유도체는 여러가지 세포의 증식억제 효과를 나타내었다[25, 40]. 뿐만 아니라 ginsenosides는 SIRT1의 조절을 통하여 혈관내피세포

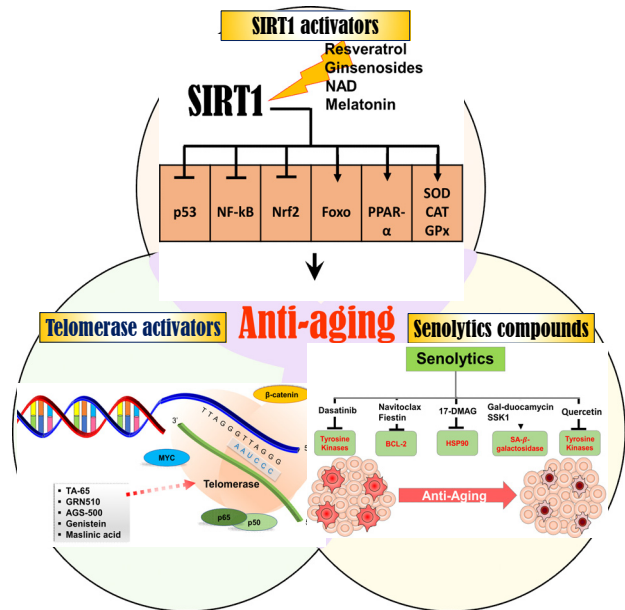


Fig. 1. Illustration of anti-aging strategy using a telomerase activator, a SIRT1 activator and a senolytics.

의 노화를 억제하고[34], Roflumilast, Grape seed, Panax ginseng, Glycyrrhizic acid와 같은 SIRT-1 활성화제는 당뇨병성 신장 병증을 치료할 가능성을 가지고 있다[35]. 노화 및 다양한 노화 관련 질환은 멜라토닌 분비의 감소, 면역계의 염증유발 전구물질의 변화, 일주기 체계의 약화 및 sirtuin-1 (SIRT1) 활성의 감소와 관련이 있다. 비 종양 세포에서는 melatonin의 여러 효능은 SIRT1의 통하여 나타난다[15]. 붉은 쌀겨 Hom Dang 품종의 추출물은 풍부한 페놀 산과 플라보노이드를 함유하고 있으며, 높은 항산화 활성을 나타낸다. 벼 과피에 함유되어 있는 quercetin과 protocatechuic acids는 세포 내 활성산소종 (ROS)의 수준을 감소시키고, 원형질막 손상을 회복시켰으며, 효모 세포의 수명을 연장시켰다. 중요하게도, 이들 분자들은 Tor1- 및 Sir2-의존적 신호 경로 하에서 유사한 ROS 감소 메커니즘을 통해 수명 연장을 조절 하였다[36].

Senolytics를 기반으로 한 항노화 전략

노화 세포는 노화와 함께 여러 만성 질환에서 병리 부위에 축적되며, senolytics는 노화 세포가 스스로 세포자살을 촉진하는 약물이다. Senolytics에는 dasatinib, quercetin, navitoclax (ABT263), fisetin, Geldanamycin (17-DMAG), A1331852, A1155463 및 piperlongumine 등 다양한 약물들이 알려져 있다[43]. 특히 독성이 낮은 flavone인 fisetin과 선택적 BCL-XL 억제제 A1331852 및 A1155463은 navitoclax보다 낮은 혈액학적 독성을 나타내는 노화세포 사멸 약물로 확인되었다. Fisetin은 노화 세포는 세포자살을 유도시켰으나 증식하는 인간 제대혈 정맥 내피 세포(HUVEC)에서는 세포자살을 유도시키지 않았고, 노화 된 IMR90 세포, 인간 폐 섬유아세포, 제 1차 인간 전 지방 세포에서는 노화세포가 사멸되지 않았다. A1331852 및 A1155463은 HUVEC 및 IMR90 세포에서 senolytic이지만 preadipocytes에는 사멸효과가 없었다. 그러므로 이러한 약제는 임상시험을 통하여 노화제로서의 잠재성을 확인 할 수 있다[43]. Dasatinib와 quercetin의 병합, navitoclax, 17-DMAG, 및 BCL-2와 p53 관련 SCAPs를 표적으로하는 펩티드를 포함한 여러 senolytics는 세포 노화 관련 β -galactosidase (SA- β gal) 활성, p16Ink4a + 세포, p16 Ink4a, p21 Cip1 및 SASP 인자 mRNA, 텔로미어 관련 병소 및 기타 노화 세포 지표의 감소와 더불어 마우스의 노화 세포 감소시키는 데 효과적이다[18]. 특히, dasatinib과 quercetin은 노화 세포에서 우선적으로 세포 세포사멸을 유도하는 작용제 인 senolytics로 확인되었다. Bcl-2 억제제인 navitoclax 및 TW-37은 senolytic 화합물로 노화 된 인간 제대 정맥 상피 세포 (HUVECs), IMR 90 인간 폐 섬유 아세포 및 쥐 배아 섬유아세포(MEF)의 생존력 감소시켰다[23]. 한편, *B. subtilis*에 의해 생성된 the quorum-sensing pentapeptide CSF와 nitric oxide는 *C. elegans* 수명을 연장시켰다. ABT263에 의한 노화 세포를 사멸시키는 마우스에서 노화된 조혈 줄기 세포를 젊어지게 하였다. 세포자

살을 억제하는 BCL-2 및 BCL-xL의 억제제인 ABT263는 잠재적인 노화세포 사멸 약물로 확인되었다. ABT263는 세포자살을 유도시켜 노화세포를 사멸시켜 노화된 조직 줄기 세포의 재생효과를 보여주어 항노화제로 기능을 확인 할 수 있었다[7]. 한편 ABT-263는 노화 섬유아세포(HEF)와 내피 세포를 제거하나, 전 지방 세포에는 효과가 미비하다. 반면에 Dasatinib과 Quercetin의 조합은 이 세 가지 모든 유형의 노화 세포를 사멸하고, 일부 노화되지 않은 세포도 사멸시킨다. Fisetin은 고농도에서 노화 된 HEF 및 전 지방 세포에 대한 보통 정도의 효과를 나타낸다. 그러므로 senolytics 화합물 중 가장 특이한 전략으로 노화세포를 사멸하는 전략으로 노화마커 인 효소를 타겟으로 개발하면 가장 바람직한 항노화제로 이용될 수 있을 것이다. 한편 17-DMAG는 HSP90을 억제하여 세포자살을 유도하여 세포를 사멸시키는 것으로 보고되었다[14]. 최근에는 A galactose-modified duocarmycin (Gal-duocarmycin) [13]과 senescence-specific killing compound 1 (SSK1)은[24] 이러한 한계성을 극복하여 효과적으로 노화 세포만을 제거하고, 비 노화 세포에 대한 독성을 감소시킨다. 특히, SSK1는 리소좀 β -galactosidase에 의해 세포 독성이 있는 독성이 있는 최종산물의 화합물로 독특하게 전환되어 노화 세포군에 대해서 특이적으로 세포자살을 유도하는 화합물을 발굴하는 실험을 설계하여 합성된 신규 전구 약물이다. SSK1는 노화세포의 β -galactosidase에 의해 절단되어 세포 독성이 있는 gemcitabine으로 전환된다. 마우스 및 인간 노화 세포에서 사멸을 유도하나 노화세포에서는 안전하다. SSK1는 다양한 종류의 노화 세포를 선택적으로 사멸했다. 그 기전을 연구한 결과 p38 MAPK 경로의 활성화를 통한 세포자살을 유도하고, 손상된 생리 기능을 회복하고, 노화 된 마우스 및 bleomycin 유도된 마우스에서의 SASP 및 소상 반응을 약화시켜 폐 손상을 회복시켰다[24]. 마지막으로 노화 세포의 생존에 핵심적인 역할을 하는 FOXO4를 타겟으로 p53과 FOXO4 상호 작용을 교란시키도록 합성된 FOXO4 펩티드는 노화 세포에서 선택적으로 p53을 핵에서 배제하여 세포 자살을 유발시켰다. 그리고 자연적으로 노화 된 마우스에서 체력, 모피 밀도 및 신장 기능을 회복시켰다. 따라서, 이러한 노화 세포의 치료 적 표적화는 조직 항상성을 효과적으로 회복시킬 수 있다[1].

결론

향후 잠재적인 항노화제를 개발하기 위해서는 텔로머레이즈 활성화제, 서르투언 활성화제, 세노리틱스에 대한 심층연구로부터 시작되어야 하며, 그중에서 향후에 한다고 세노리틱스를 기반으로 한 항노화 전략의 개발이 가능할 것으로 판단된다. 특히, senolytics 화합물 중 가장 특이한 전략으로 노화세포를 사멸하는 전략으로 노화마커 인 효소를 타겟으로 개발하면 가장 바람직한 항노화제로 이용될 수 있을 것이다.

감사의 글

이 논문은 2020년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(No.2017R1D1A3B06028000).

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

1. Baar, M. P., Brandt, R. M., Putavet, D. A., Klein, J. D., Derks, K. W., Bourgeois, B. R., Stryeck, S., Rijksen, Y., van Willigenburg, H. and Feijtel, D. A. 2017. Targeted apoptosis of senescent cells restores tissue homeostasis in response to chemotoxicity and aging. *Cell* **169**, 132-147. e116.
2. Borra, M. T., Smith, B. C. and Denu, J. M. 2005. Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol. *J. Biol. Chem.* **280**, 17187-17195.
3. Buffard, T. and Ferbeyre, G. 2020. Senolytics Target Senescent Cells and Improve Aging and Age-Related Diseases.63-84. *Senolytics in Disease, Ageing and Longevity*. Springer.
4. Chau, M. N., El Touny, L. H., Jagadeesh, S. and Banerjee, P. P. 2007. Physiologically achievable concentrations of genistein enhance telomerase activity in prostate cancer cells via the activation of STAT3. *Carcinogenesis* **28**, 2282-2290.
5. de Jesus, B. B., Schneeberger, K., Vera, E., Tejera, A., Harley, C. B. and Blasco, M. A. 2011. The telomerase activator TA-65 elongates short telomeres and increases health span of adult/ old mice without increasing cancer incidence. *Aging Cell* **10**, 604-621.
6. Deng, Z., Li, Y., Liu, H., Xiao, S., Li, L., Tian, J., Cheng, C., Zhang, G. and Zhang, F. 2019. The role of sirtuin 1 and its activator, resveratrol in osteoarthritis. *Biosci. Rep.* **39**, BSR 20190189.
7. Donato, V., Ayala, F. R., Cogliati, S., Bauman, C., Costa, J. G., Lenini, C. and Grau, R. 2017. Bacillus subtilis biofilm extends Caenorhabditis elegans longevity through down-regulation of the insulin-like signalling pathway. *Nat. Commun.* **8**, 1-15.
8. Dow, C. T. and Harley, C. B. 2016. Evaluation of an oral telomerase activator for early age-related macular degeneration-a pilot study. *Clin. Ophthalmol. (Auckland, NZ)* **10**, 243.
9. Fang, Y., Tang, S. and Li, X. 2019. Sirtuins in metabolic and epigenetic regulation of stem cells. *Trends Endocrinol. Metab.* **30**, 177-188.
10. Galiniak, S., Aebischer, D. and Bartusik-Aebischer, D. 2019. Health benefits of resveratrol administration. *Acta. Biochimica Polonica* **66**, 13-21.
11. Guan, Y., Wang, S. R., Huang, X. Z., Xie, Q. H., Xu, Y. Y., Shang, D. and Hao, C. M. 2017. Nicotinamide mononucleotide, an NAD⁺ precursor, rescues age-associated susceptibility to AKI in a sirtuin 1 - dependent manner. *J. Am. Soc. Nephrol.* **28**, 2337-2352.
12. Guarente, L. 2000. Sir2 links chromatin silencing, metabolism, and aging. *Genes Dev.* **14**, 1021-1026.
13. Guerrero, A., Guiho, R., Herranz, N., Uren, A., Withers, D. J., Martínez-Barbera, J. P., Tietze, L. F. and Gil, J. 2020. Galactose-modified duocarmycin prodrugs as senolytics. *Aging Cell* **19**, e13133.
14. Gupta, S. D. and Pan, C. H. 2020. Recent update on discovery and development of Hsp90 inhibitors as senolytic agents. *Int. J. Biol. Macromol.* **161**, 1086-1098.
15. Hardeband, R. 2019. Aging, melatonin, and the pro-and anti-inflammatory networks. *Int. J. Mol. Cell Med.* **20**, 1223.
16. Harley, C. B., Liu, W., Flom, P. L. and Raffaele, J. M. 2013. A natural product telomerase activator as part of a health maintenance program: metabolic and cardiovascular response. *Rejuvenation Res.* **16**, 386-395.
17. Kida, Y. and Goligorsky, M. S. 2016. Sirtuins, cell senescence, and vascular aging. *Can. J. Cardiol.* **32**, 634-641.
18. Kirkland, J. L., Tchkonja, T., Zhu, Y., Niedernhofer, L. J. and Robbins, P. D. 2017. The clinical potential of senolytic drugs. *J. Am. Geriatr. Soc.* **65**, 2297-2301.
19. Kiss, T., Nyúl-Tóth, Á., Balasubramanian, P., Tarantini, S., Ahire, C., Yabluchanskiy, A., Csipo, T., Farkas, E., Wren, J. D. and Garman, L. 2020. Nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation promotes neurovascular rejuvenation in aged mice: transcriptional footprint of SIRT1 activation, mitochondrial protection, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects. *Geroscience* **42**, 527-546.
20. Le Saux, C. J., Davy, P., Brampton, C., Ahuja, S. S., Fauce, S., Shivshankar, P., Nguyen, H., Ramaseshan, M., Tressler, R. and Pirot, Z. 2013. A novel telomerase activator suppresses lung damage in a murine model of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* **8**, e58423.
21. Lee, S. H., Lee, J. H., Lee, H. Y. and Min, K. J. 2019. Sirtuin signaling in cellular senescence and aging. *BMB Reports* **52**, 24.
22. Li, H., Wei, C., Zhou, R., Wang, B., Zhang, Y., Shao, C. and Luo, Y. 2019. Mouse models in modeling aging and cancer. *Exp. Gerontol.* **120**, 88-94.
23. Lin, C., Li, H., Liu, J., Hu, Q., Zhang, S., Zhang, N., Liu, L., Dai, Y., Cao, D. and Li, X. 2020. Arginine hypomethylation-mediated proteasomal degradation of histone H4—an early biomarker of cellular senescence. *Cell Death Differ.* **27**, 2967-2709.
24. Liu, X., Belmonte, J. C. I., Zhang, W. and Liu, G. H. 2020. A β -galactosidase kiss of death for senescent cells. *Cell Res.* **1-2**.
25. Mai, A., Valente, S., Meade, S., Carafa, V., Tardugno, M., Nebbioso, A., Galmozzi, A., Mitro, N., De Fabiani, E. and Altucci, L. 2009. Study of 1, 4-dihydropyridine structural scaffold: discovery of novel sirtuin activators and inhibitors. *J. Med. Chem.* **52**, 5496-5504.
26. Mishra, D. K., Prasad, R. and Yadava, P. 2020. Telomeres, Telomerase, and Aging.119-133. *Models, Molecules and Mechanisms in Biogerontology*: Springer.

27. Molgora, B., Bateman, R., Sweeney, G., Finger, D., Dimler, T., Effros, R. B. and Valenzuela, H. F. 2013. Functional assessment of pharmacological telomerase activators in human T cells. *Cells* **2**, 57-66.
28. Morin, G. B. 1997. Telomere control of replicative lifespan. *Exp. Gerontol.* **32**, 375-382.
29. Park, S. J., Ahmad, F., Um, J. H., Brown, A. L., Xu, X., Kang, H., Ke, H., Feng, X., Ryall, J. and Philp, A. 2017. Specific Sirt1 activator-mediated improvement in glucose homeostasis requires Sirt1-independent activation of AMPK. *EBioMedicine* **18**, 128-138.
30. Rahnasto-Rilla, M., Tyni, J. and Lahtela-Kakkonen, M. 2020. Sirtuin inhibitors and activators. *Chem. Epigenet.* 55-92.
31. Razgonova, M. P., Zakharenko, A. M., Golokhvast, K. S., Thanasoula, M., Sarandi, E., Nikolouzakis, K., Fragkiadaki, P., Tsoukalas, D., Spandidos, D. A. and Tsatsakis, A. 2020. Telomerase and telomeres in aging theory and chronological aging theory. *Mol. Med. Rep.* **22**, 1679-1694.
32. Ren, Z., He, H., Zuo, Z., Xu, Z., Wei, Z. and Deng, J. 2019. The role of different SIRT1-mediated signaling pathways in toxic injury. *Cell Mol. Biol. Lett.* **24**, 36.
33. Shay, J. W. and Wright, W. E. 2000. Hayflick, his limit, and cellular ageing. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **1**, 72-76.
34. Shi, G., Liu, D., Zhou, B., Liu, Y., Hao, B., Yu, S., Wu, L., Wang, M., Song, Z. and Wu, C. 2020. Ginsenoside Rb1 alleviates oxidative low-density lipoprotein - induced vascular endothelium senescence via the SIRT1/Beclin-1/Autophagy Axis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **75**, 155-167.
35. Soni, N. O. 2017. SIRT-1 ACTIVATORS - IN DIABETIC NEPHROPATHY.
36. Sunthonkun, P., Palajai, R., Somboon, P., Suan, C. L., Ungsurangsri, M. and Soontornngun, N. 2019. Life-span extension by pigmented rice bran in the model yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Sci. Rep.* **9**, 1-16.
37. Tichon, A., Eitan, E., Kurkalli, B., Braiman, A., Gazit, A., Slavin, S., Beith-Yannai, E. and Priel, E. 2013. Oxidative stress protection by novel telomerase activators in mesenchymal stem cells derived from healthy and diseased individuals. *Curr. Mol. Med.* **13**, 1010-1022.
38. Tran, D., Bergholz, J., Zhang, H., He, H., Wang, Y., Zhang, Y., Li, Q., Kirkland, J. L. and Xiao, Z. X. 2014. Insulin-like growth factor-1 regulates the SIRT 1-p53 pathway in cellular senescence. *Aging Cell* **13**, 669-678.
39. Tsoukalas, D., Fragkiadaki, P., Docea, A. O., Alegakis, A. K., Sarandi, E., Thanasoula, M., Spandidos, D. A., Tsatsakis, A., Razgonova, M. P. and Calina, D. 2019. Discovery of potent telomerase activators: Unfolding new therapeutic and anti-aging perspectives. *Mol. Med. Rep.* **20**, 3701-3708.
40. Valente, S., Mellini, P., Spallotta, F., Carafa, V., Nebbioso, A., Polletta, L., Carnevale, I., Saladini, S., Trisciuglio, D. and Gabellini, C. 2016. 1, 4-Dihydropyridines active on the SIRT1/AMPK pathway ameliorate skin repair and mitochondrial function and exhibit inhibition of proliferation in cancer cells. *J. Med. Chem.* **59**, 1471-1491.
41. Wang, Y., He, J., Liao, M., Hu, M., Li, W., Ouyang, H., Wang, X., Ye, T., Zhang, Y. and Ouyang, L. 2019. An overview of Sirtuins as potential therapeutic target: structure, function and modulators. *Eur. J. Med. Chem.* **161**, 48-77.
42. Wyllie, F. S., Jones, C. J., Skinner, J. W., Haughton, M. F., Wallis, C., Wynford-Thomas, D., Faragher, R. G. and Kipling, D. 2000. Telomerase prevents the accelerated cell ageing of Werner syndrome fibroblasts. *Nat. Genet.* **24**, 16-17.
43. Zhu, Y., Doornebal, E. J., Pirtskhalava, T., Giorgadze, N., Wentworth, M., Fuhrmann-Stroissnigg, H., Niedernhofer, L. J., Robbins, P. D., Tchkonja, T. and Kirkland, J. L. 2017. New agents that target senescent cells: the flavone, fisetin, and the BCL-XL inhibitors, A1331852 and A1155463. *Aging (Albany NY)* **9**, 955.
44. Zhu, Y., Liu, X., Ding, X., Wang, F. and Geng, X. 2019. Telomere and its role in the aging pathways: telomere shortening, cell senescence and mitochondria dysfunction. *Biogerontology* **20**, 1-16.

초록 : 잠재적인 항노화제로 텔로머레이즈 활성화제, 서르튜언 활성화제, 세노리틱스에 대한 최신 동향

김문무*

(동의대학교 응용화학과)

모든 생명체는 연령이 증가함에 따라 생체 내에서 노화된 세포수가 축적되면서 피부주름 형성, 근육퇴화, 백내장 및 모발의 백발화 과정 같은 노화의 특성을 나타낸다. 이러한 노화의 핵심적인 원인으로 알려진 세포노화는 세포가 외부 및 내부요인에 의하여 늙어서 결국 세포의 증식이 정지됨으로 생물체의 노화와 직접적으로 밀접하게 연관되어 있다. 이러한 현상에 대한 보다 심층적인 연구로부터 세포노화의 원인이 텔로미어가 세포 분열에 따라 점차적으로 짧아짐으로, 텔로미어의 길이에 의해서 결정된다는 것이다. 최근에는 유전자 발현에 영향을 줄 수 있는 히스톤 디아세틸레이즈 유전자가 효모에서 뿐만 아니라 예쁜 꼬마 선충 및 사람의 항노와 기전에 깊숙히 관여하고 있다는 것이 밝혀졌다. 한편, 최근에는 늙은 세포가 노화 현상에 결정적인 역할을 한다는 것이 발견하여 이러한 노화세포를 체내로부터 제거함으로써 젊은 세포의 증식을 촉진하여 노화를 지연 할 수 있다는 것이 보고되었다. 그러므로 향후 잠재적인 항노화제를 개발하기 위해서는 텔로머레이즈 활성화제, 서르튜언 활성화제, 세노리틱스에 대한 심층연구로부터 시작되어야 한다고 판단되어, 최근에 각광 받고 있는 위와 관련된 항노화 후보물질에 대한 최근 연구에 대하여 기술한다.