

## Recent Research Trends in Induction of Cellular Senescence by Microplastics

Yung Hyun Choi<sup>1,2\*</sup><sup>1</sup>Basic Research Laboratory for the Regulation of Microplastic-Mediated Diseases and Anti-Aging Research Center, Dong-eui University, Busan 47227, Korea<sup>2</sup>Department of Biochemistry, Dong-eui University College of Korean Medicine, Busan 47227, Korea

Received March 26, 2024 / Revised April 19, 2024 / Accepted April 23, 2024

Plastic products have long been widely used in both industrial and household applications. However, tiny plastic particles derived from plastic products, such as microplastics (MPs) and nanoplastics (NPs), can infiltrate the human body through inhalation, ingestion, or skin contact. Once inside cells *via* endocytosis, MPs and NPs (MNPs) can trigger autophagy, but lysosomal dysfunction can block autophagic flux. Accumulating in the cytoplasm, these particles induce cellular stress, including oxidative stress from free radicals, mitochondrial dysfunction, and increased inflammatory response. Meanwhile, cellular senescence is a hallmark of aging and is defined as the stable termination of the cell cycle in response to cell damage and stress. In particular, the accumulation of oxidative stress, a key factor in inducing cellular senescence, induces the expression of major senescence markers. Senescent cells increase the secretion of senescence-associated secretory phenotype, including inflammatory cytokines and chemokines. Despite growing interest in how MNPs induce cellular senescence, there remains a gap regarding their onset and therapeutic targets. Therefore, this review focuses on identifying recent research trends on how MNPs induce cellular aging in key human cell types and proposes future research directions to overcome these challenges.

**Key words :** Cellular senescence, inflammation, microplastics, nanoplastics, oxidative stress

## 서론

플라스틱(plastic)은 그리스어의 *plastikos*와 라틴어의 *plasticus*에서 파생된 용어로서 압력 또는 열에 의하여 성형할 수 있는 유기물 기반 고분자 물질 및 그 혼합물을 의미한다. 지난 수년 동안 플라스틱 수요가 엄청나게 증가하면서 광범위한 플라스틱 사용으로 인해 필연적으로 엄청난 플라스틱 폐기물을 발생시키고 있다. 플라스틱 폐기물은 그 자체로 문제가 있을 뿐만 아니라 지속성과 느린 분해 때문에 생태계에 축적된 플라스틱 오염물질은 다양한 생물 종에 심각한 위협을 가하고 있다. 플라스틱은 소수성 성질로 인하여 살아있는 유기체에 대한 중금속, 미생물과 오염물질의 운반체 역할을 하며, 더욱이 플라스틱 표면에 흡착된 화합물과 오염물질로 인해 식물 성장을 억제하고 균류 및 미생물 종과의 식물 공생 불균형을 초래할 수 있다[101]. 플라스틱은 크기에 따라 편의

상 크게 3가지로 분류하며(Fig. 1), 미세 플라스틱(microplastics, MPs)은 지름이 5 mm-1  $\mu$ m 정도이며, 나노 플라스틱(nanoplastics, NPs)은 1  $\mu$ m (1,000 nm) 이하의 크기를 말한다[24].

올해 초 미국국립과학원(National Academy of Sciences)의 공식 저널인 “Proceedings of the National Academy of Sciences”에 컬럼비아대학 연구팀은 단일 입자 수준에서 마이크로 및 나노 플라스틱(MNPs)의 분석 *imaging platform*을 개발했다는 논문을 발표하였다[75]. 이 논문이 일반인에게 화제가 된 것은 연구 결과보다도 유명 생수 3종에 대한 미세플라스틱의 정량분석 검사 결과 때문이다. 그들의 결과에 의하면, 1 L의 생수병에서 평균 24만 개의 MPs가 존재하며, 그 중, 90% 이상이 NPs로 확인되었다. 사실 유사한 결과는 이미 독일 연구팀(Hochschule Rhein Main)에 의해서도 발표된 바 있다[92]. MPs는 해산물과

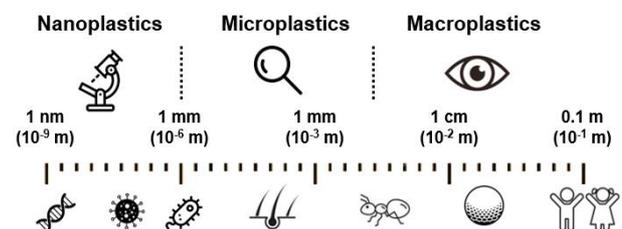


Fig. 1. Size classification and references of plastic particles.

## \*Corresponding author

Tel : +82-51-890-3319, Fax : +82-51-893-3333

E-mail : [choiyh@deu.ac.kr](mailto:choiyh@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.

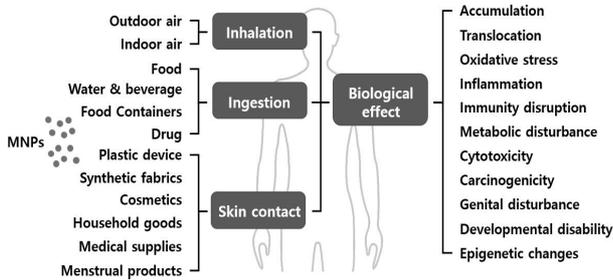


Fig. 2. Representative chemical composition substances contained in MNPs.

소금뿐만 아니라 우리가 일상생활에 널리 사용하는 화장품에서부터 합성 의류, 필름, 비닐봉지, 병, 장난감에서 고내열, 고강도 재료에 이르기까지 다양한 제품에 존재하며 주로 섭취, 흡입 또는 피부 접촉을 통해 이루어지며 인체에 노출된다(Fig. 2). MPs는 열 산화 또는 기계적 분리와 같은 분해 과정에 의해 NPs로 전환된다. 상대적으로 입자가 큰 미세플라스틱은 몸속에 들어오기 전에 걸러지거나 몸 밖으로 배출될 가능성이 있지만, DNA 크기 정도로 작은 NPs는 우리 몸 깊숙이 침투할 수 있어 잠재적인 독성에 대한 대중의 우려를 불러일으키고 있다[13]. NPs는 1차 및 2차 NPs로 분류되며, 1차 NPs는 의도적으로 제조되어 화장품, 개인 위생용품, 의약품, 페인트, 세제, 살충제와 같은 소비자 및 상업용 제품에 첨가된다. 반면 2차 NPs는 플라스틱병, 비닐봉지, 플라스틱 식품 용기, 낚시 도구 등 대형 플라스틱이 물리적, 화학적, 생물학적 과정을 통해 분해되어 의도치 않게 생성되는 것들을 포함한다[79]. 그리고 NPs는 화학적 조성에 따라 polystyrene (PS), polyethylene (PE), polypropylene (PP), polyvinyl chloride (PVC), polyamine (PA), polyethylene terephthalate (PET) 등으로 분류될 수 있다(Fig. 3). 이들 중, PS는 가격이 저렴하며, 반응성이 높기 때문에 가전제품의 외장뿐만 아니라 일상 생활용품에 가장 널리 사용되는 플라스틱 중 하나이다[96]. 최근 PS-MPs와 PS-NPs 모두 세포독성을 유발하지만 PS-MPs에 비해 PS-NPs는 더 많은 산화적 스트레스와 향상된 염증 반응을 일으키는데, 이는 인체 내 침투력의 차이에 기인한다[34].

여러 경로를 통해 인체로 유입된 MNPs는 순환계를 통해 폐와 뇌, 자궁이나 난소 같은 생식기관과 태반까지 이동하며 축적되어 다양한 생물학적 유해성을 초래할 수 있다[3]. MNPs의 세포독성과 관련된 일반적인 기전은 생물학적 과정에 관여하는 화학적으로 활성인 분자인 활성 산소종(reactive oxygen species, ROS)과 같은 자유 라디칼(free radicals)의 생성에 의한 산화적 스트레스(oxidative stress)의 유발이다[23]. 또한, MNPs에 노출되면 염증 반응, 면역 기능 장애, 생화학적 및 에너지 대사 변경, 세포 증식 손상, 비정상적인 장기 발달 및 발암성 등을 통해 건강에 영향을 미칠 수 있다(Fig. 2). 특히 많은 병리학적 현상 중에서, 산화적 스트레스는 세포 증식의 차단과 함께 노화 유발 인자이며 세포 노화(cellular senescence)의 전 과정에 관여하는 것으로 알려져 있다. 정상적인 체세포의 분열 과정에서 세포 분열 주기의 정지(cell cycle arrest)는 스트레스 유발 요인에 대한 반응으로 복구 메커니즘을 활성화하기 위한 과정이다. 그러나 영구적인 세포 분열의 중지는 노화 단계로 들어가며, 노화된 세포는 증식을 위한 세포 분열로 재 진입하지 못하기 때문에 노화의 진행에 따라 노화된 세포가 축적된다[47]. 세포 노화 현상은 인간 섬유아세포를 연구하던 Hayflick과 Moorehead에 의해 처음으로 기술된 이후[35], 이 과정은 발달 신호뿐만 아니라 다양한 내인성 및 외인성 자극에 반응하여 영구적인 세포 주기 정지 상태에 들어가는 역동적인 다단계 과정으로 인식되고 있다. 노화된 세포는 형태학적으로 더 편평하고 큰 세포로 바뀌면서 senescence-associated  $\beta$ -galactosidase (SA- $\beta$ -gal)에 대한 양성 반응을 보인다. 그리고 세포 주기 진행 억제제인 종양 억제 유전자 p53과 cyclin-dependent kinase 억제제인 p16 및 p21 등의 발현 증가는 노화 표지자로 사용되며[48], 노화된 세포에서는 노화 관련 분비 표현형(senescence-associated secretory phenotype, SASP)이라고 정의되는 cytokines, chemokines, proteases, 성장 인자, 생리활성 지질, 세포사멸(apoptosis) 촉진 인자 등의 발현을 증가시킨다[77].

최근 MNPs의 유해성 증가와 그들이 노화에 미치는 영향에 관한 연구 및 이를 해결하고자 하는 노력에 관심이 증대되고 있다. 비록 아직 노화 관련 연구가 다른 병리적

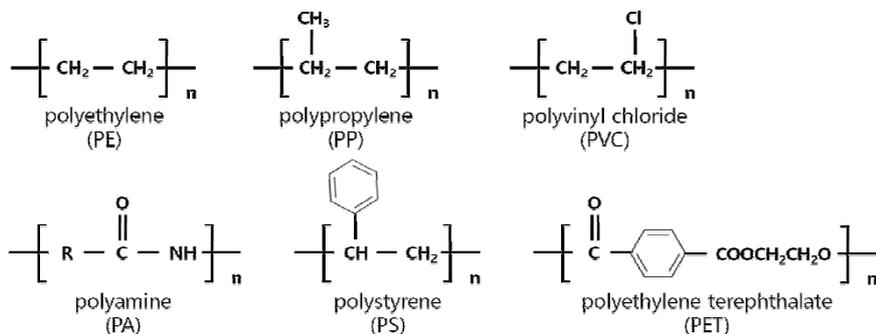


Fig. 3. Process of micro- and nanoparticles (MNPs) entering the body and causes of predictable pathologies.

현상의 발견에 비하여 상대적으로 미비한 실정이지만, 최근 발표된 결과들에 의하면 MNPs가 다양한 인체 기관계에서 노화 촉진 인자로 작용함은 분명하다. 따라서 본 총설에서는 최근 발표된 주요 논문의 연구 결과를 기반으로 MNPs가 유발하는 노화 관련 현상과 기전 및 이를 극복하고자 하는 방안에 관하여 몇몇 인체 기관계를 구성하는 핵심 세포 위주로 정리하였다.

## 본 론

### 외피계 세포의 노화에 미치는 MNPs의 영향

인체의 기관계 중, 외피계는 피부, 머리카락, 피하 조직 및 손톱 등의 부속기를 포함한다. 신체의 가장 크고 주요한 보호 기관인 피부는 MNPs 노출과 같은 변화하는 환경에 대한 1차 물리적 장벽의 역할을 한다. 피부는 표피(epidermis), 진피(dermis) 및 피하층(subcutaneous layer)으로 구분되며, 체온 조절, 감각 및 배설을 포함한 여러 가지 중요한 기능도 수행한다. 피부의 외부 층인 표피에는 멜라닌세포(melanocytes)와 랑게르한스 세포(Langerhans cells)도 존재하지만, 대부분은 각질세포(keratinocytes)로 구성되어 있다. 여기서는 외피계 중, 가장 많은 연구가 수행된 각질세포의 노화에 미치는 MNPs의 영향을 중심으로 최근 연구 동향을 살펴보고자 한다.

외부 환경으로부터의 직접적인 MNPs의 노출도 피부 손상에 영향을 줄 수 있지만, 연마성(abrasiveness)과 필름형성(film-forming) 및 점도 조절 능력(viscosity controlling capacity)의 목적으로 화장품에 포함된 NPs는 경피 흡수를 통해 직접적인 침투가 가능하다[99]. 이들의 침투에 따른 염증성 반응을 동반한 산화적 스트레스는 피부 노화의 직접적인 원인으로 작용한다[23]. Gopinath 등[31]의 결과에 의하면, 인간 각질세포에 부착된 NPs는 단백질-코로나 형성(protein-corona formation)을 통한 거대음작용(macropinocytosis)으로 세포 내에서 거대음성해소체(macropinosome)를 형성하면서 자가포식성 조기 노화(autophagic premature aging)를 유도하였다. 그리고, 피부에 노출된 NPs 입자는 피부 고랑, 지질 채널(lipid channels) 및 연모모낭(vellus hair follicles)을 통해 각질층(stratum corneum)으로 침투하고 표피 세포 내뿐만 아니라 각질층 바로 아래의 생존 가능한 표피에 축적된다[15]. 이는 각질층이 침투된 NPs 입자의 장기 저장소 역할을 할 수 있고 NPs가 생존 가능한 조직으로 이동하는 것을 촉진할 수 있다는 선행 연구들의 결과를 잘 지지해준다[65, 85]. 각질층에서 이들은 지속적인 산화적 스트레스에 의한 세포독성을 유발하여 궁극적으로 각질세포의 세포 증식 억제 및 세포사멸을 유도한다. 산화적 스트레스 동안 생성된 자유 라디칼은 세포막의 지질과 지방산을 손상시켜 세포 또는 세포 내 소기관 손상의 주요 지표인 지질 과산화물을 증가시킬

수 있다[31].

세포 내 항산화 방어 시스템은 세포를 산화적 스트레스로부터 방어하고 정상적인 기능을 유지하도록 한다. Superoxide dismutase (SOD)는 산소 유래 자유 라디칼에 대한 첫 번째 방어선이며, 이 효소의 반응 산물인 과산화수소( $H_2O_2$ )는 catalase (CAT)에 의하여 물과 산소로 분해된다. NPs 입자의 종류에 따라 감수성의 정도는 차이가 나지만, 대부분의 NPs 입자에 노출된 각질세포에서 SOD와 CAT의 활성은 저하되어[31] 산화-환원 항상성의 불균형이 야기되었음을 알 수 있다. 비록 낮은 수준의 ROS는 세포 증식을 촉진할 수 있는 신호 분자로 작용할 수 있지만, 세포 내 과잉의 ROS는 기능 장애가 있는 세포 내 소기관과 거대분자를 제거하기 위한 세포의 항상성 유지 기전인 자가포식(autophagy) 및 노화와 같은 생물학적 반응을 유도하여 세포사멸과 염증 반응을 증가시킨다[62, 89]. Kantha 등[42]은 zebrafish (*Danio rerio*) 배아의 피부 세포에서 PS-NPs는 항산화 유전자(SOD, CAT 및 glutathione peroxidase 1a)의 발현을 감소시키고 세포사멸 관련 유전자의 발현이 촉진되었음을 보고한 바 있다. 그들의 결과는 또한 PS-NPs가 항산화 반응을 억제하고 산화적 스트레스를 유발하여 미토콘드리아 손상과 이온 세포(ionocytes)의 세포사멸을 초래하여 이온 흡수, pH 조절 및 암모니아 배설의 교란에 따른 피부 기능이 손상될 수 있음을 보여 주었다. 따라서 NPs의 노출에 따른 증가된 산화적 스트레스는 궁극적으로 피부세포의 세포사멸 유도 인자로 작용할 것이다.

한편, 질 점막은 구조적으로 여러 측면에서 표피와 유사한 다층 중층 편평 상피로서 각질세포로 구성되어 있다. 질의 각질층은 얇고 투과성이 높으며 표면적이 넓은 구조적 특징으로 인하여 외부 환경 유해 물질 노출이 피부보다 더 용이하기 때문에[6], 외부 환경 및 다양한 생리 용품에 포함된 NPs에 취약할 수 있다. Pontecorvi 등[73]은 최근 PE 입자가 인간 질 각질형성세포(vaginal keratinocytes)에서 단백질-코로나 형성을 통해 세포 형태의 변화를 유발하고 세포 활성을 억제하였음을 보고한 바 있다. 나아가 PE 입자는 질 각질형성세포에서 p21의 발현을 증가시키면서 세포 주기 진행을 G1기에서 차단하고 PE가 침착된 엔도솜 유사 구조(endosomal-like structures)를 형성하면서 자가포식과 세포사멸을 유도하였다. 그들의 결과는 나노 입자가 주로 초기 엔도솜과 융합되는 소포를 생성하는 clathrin 및 caveolae 매개 세포 내 이입(endocytosis)과 함께 거대음작용을 통해 세포로 들어가 리소솜(lysosomes)에 함유한다는 선행 결과와 유사하다[46]. 그러나 리소솜 효소는 플라스틱 폴리머(plastic polymers)를 분해할 수는 없기 때문에 리소솜에의 응집은 리소솜 막을 불안정하게 만들고 자가포식 과정을 방해하여 결국 세포사멸을 유발한다[103]. 따라서 PE에 의한 질 각질형성세

포의 세포사멸로 인한 생존 가능한 질 세포 수의 감소는 엔도솜-리소솜 시스템(endosomal-lysosomal system)의 변화에 기인할 수 있음을 시사한다. 액틴 세포골격(actin cytoskeleton)은 부착 세포 사이의  $\beta$ -catenin/E-cadherin 복합체의 생성과 안정화를 조절하는데, 이는 상피 완전성(epithelial integrity) 유지에 중요한 기능을 한다. 그리고  $\beta$ -catenin은 핵으로 이동하여 세포 부착, 조직 형태형성 및 종양 발달과 관련된 전사인자에 대한 활성화제로 작용한다[87]. PE에 노출된 질 각질형성세포에  $\beta$ -catenin의 발현은 세포 접합부 또는 핵에서 증가되어  $\beta$ -catenin이 세포골격 구조 변화에 기여하였을 것으로 추정된다. 아울러, 세포 내로 유입된 입자들이 접합 및 부착 단백질의 발현과 액틴 피질(actin cortex)의 구성을 변화시켜 산화적 스트레스 신호 전달 경로에 관련된 유전자 수준과 상피 장벽(epithelial barrier) 기능과 관련된 microRNA (miRNA)의 수준에 영향을 미쳤다. 특히 PE의 노출은 DNA methyltransferase 및 demethylase의 지속적인 변화 변화를 증가시켰다. 이는 PE가 후생유전적 조절(epigenetic regulation) 과정에 영향을 미쳐 세포 노화 및 염증이 가속화되거나 악성형질전환이 발생할 수 있음을 시사한다. 그리고, PE에 의한 DNA 메틸화 증가는 PE에 의한 DNA의 유전독성 유도[20] 및 줄기세포의 다능성(pluripotency) 변화[83] 등에서도 관찰된 바 있다. DNA의 유전 정보가 변화하지 않는 상태에서 나타나는 유전자 발현의 조절인 후생유전적 조절은 MNPs 입자의 유해성을 뒷받침하는 새로운 연구 영역으로 대두되고 있다.

#### 순환계 세포의 노화에 미치는 MNPs의 영향

순환계는 혈액 또는 림프액을 통하여 섭취한 영양분이 나 체내에 생긴 호르몬 등을 몸의 각 부위로 이동시키고 가스 교환, 노폐물 배출 등을 담당한다. 순환계에서 특히 단일 세포층으로 형성된 내피세포(endothelial cells)는 혈관 완전성을 유지하고 혈류의 조절에 중요한 역할을 한다. 내피세포의 노화는 내피 기능 장애와 연관되어 있으며 죽상동맥경화증, 고혈압, 뇌졸중, 심근경색 등 다양한 심혈관 질환(cardiovascular diseases, CVD) 발병 및 진행의 주요 위험 요소로 작용한다. 따라서 순환계로 유입되는 MNPs에 의한 내피세포의 노화 촉진은 노화 매개 심혈관 질환의 촉진제로 작용할 수 있다.

혈관 내피세포의 조기 노화의 발병 및 진행에는 산화적 스트레스가 중심적인 역할을 한다. 최근 발표된 Shiwakoti 등[81]의 결과에 의하면, PS-NPs는 endothelial nitric oxide synthase (eNOS)의 발현을 억제함으로써 관상동맥 내피세포(coronary artery endothelial cells)와 관상동맥(coronary artery)의 조기 노화를 유도하였다. 그들은 PS-NPs에 의한 산화적 스트레스에 의해 유발된 과도한 ROS 형성이 NADPH oxidase/Sirtuin1 (Sirt1) 경로와 관련되어 있음을

보여주었다. 산화-환원 상태 조절자로 잘 알려진 Sirt1은 내피세포에서 산화적 스트레스를 완화하고 eNOS 유래 NO 생체 이용률을 증가시키며 노화를 예방할 수 있는 것으로 밝혀졌다[4, 11]. 그리고 내피의 기능 장애는 eNOS 활성 감소에 의한 NO 형성 감소 또는 ROS에 의한 NO 분해 증가로 인해 NO 생체 이용률이 저하되는 것과 관련이 깊으며[88], NO 생체 이용률 저하는 혈관계에서 산화적 스트레스의 개시 및 진행을 촉발하기도 한다[5]. PS-NPs의 유해성은 산화적 스트레스를 직접 유도하거나 항산화 효소의 활성을 감소시켜 기존 산화 반응을 악화시킨다[64]. 특히, PS-NPs에 의한 관상동맥 내피세포에서의 ROS 생성을 인위적으로 차단하였을 경우, PS-NPs 유발 내피세포의 노화가 개선되었고 세포 증식도 회복되었다[81]. 아울러, p53, p16 및 p21의 발현 또한 PS-NPs에 의하여 ROS 의존적으로 증가하였으며, 이는 PS-NPs에 의한 내피세포의 노화에 산화적 스트레스가 주요 조절 요인으로 작용함을 의미한다.

내피세포에서 ROS의 생성에는 다양한 효소들이 관여하지만, NADPH oxidase가 가장 핵심 인자로 작용한다[52]. NADPH oxidase는 세포막 결합 세포질 구성 요소를 포함하는 다중 하위 단위 효소 복합체(multisubunit enzyme complexes)이며, NADPH oxidase의 비촉매 조절 하위 단위(noncatalytic regulatory subunit)인 Nox2가 NADPH oxidase의 활성화에 중심 역할을 하며 주로 내피세포에서 발현된다[16]. Nox2의 과발현은 다양한 CVD 상태와 밀접한 연관성을 가지며, Nox2는 NADPH oxidase 활성을 증가시키고 하류 신호 전달 경로를 활성화하여 내피세포의 산화적 스트레스를 증가시킨다[7]. 또한, NADPH oxidase의 촉매 하위 단위인 p22phox는 효소 활성과 안정성을 담당하며 혈관 노화와의 상관관계가 있다[105]. 내피세포에서 PS-NPs는 Nox2와 p22phox 발현을 증가시키며 이는 NADPH oxidase 발현 및 활성의 증가와 연계된다. Apocynin과 같은 NADPH oxidase 억제제는 내피세포에서 PS-NPs에 의한 산화적 스트레스의 감소뿐만 아니라 내피세포의 노화 및 세포 증식 감소를 회복시켰다. 그리고 PS-NPs에 의해 억제된 eNOS 발현 또한 NADPH oxidase 억제제에 의하여 개선되었으며, 이는 PS-NPs에 의한 내피 기능 장애에서 eNOS의 중요성을 시사하는 결과이다[81]. 아울러 이 결과는 PS-NPs에 의한 내피세포 노화 및 내피 기능 장애 예방에 Nox2 및 p22phox와 같은 NADPH oxidase의 특정 하위 단위가 PS-NPs 유발 NADPH oxidase 의존성 산화적 스트레스 조절을 위한 표적이 될 수 있음을 시사한다.

한편, 산화적 스트레스로 인한 Sirt1의 불활성화는 세포 노화, 혈관 노화 및 노화 관련 심혈관 합병증과 관련이 있다[36]. 내피세포에서 PS-NPs 처리는 Sirt1의 발현을 감소시켰지만, 많은 식물에서 발견되는 polyphenol의 일종으로 Sirt1 활성화 인자로 잘 알려진 resveratrol [90]은 PS-

NPs에 의한 ROS 형성을 억제하면서 노화를 개선하였다[81]. Resveratrol은 혈관 이완 장애, eNOS uncoupling, 백혈구 부착, 내피 노화 및 내피 중간엽 전이(endothelial mesenchymal transition) 등과 같은 내피 기능 장애와 관련된 현상들을 잘 제어할 수 있는 것으로 보고된 바 있다[70]. 이러한 resveratrol의 역할에서 예측 가능할 수 있듯이, 내피 세포에서 resveratrol은 PS-NPs로 유발된 eNOS 발현의 하향 조절을 방지하였다. 흥미롭게도 resveratrol은 PS-NPs에 의해 유발된 p22phox 및 Nox 하위 단위의 발현 수준을 감소시켰는데, 이는 NADPH oxidase에 의해 유발되는 산화적 스트레스에 Sirt1이 관여함[2]을 의미한다. 따라서 PS-NPs에 의해 유발된 조기 내피세포의 노화 조절은 Sirt1 의존적이며, Sirt1은 PS-NPs 매개 내피세포의 노화 제어를 위한 표적 인자로 작용할 수 있다.

최근 나트륨 포도당 공동 수송체(sodium-glucose co-transporter type 2, SGLT2)의 억제제가 내피 노화 및 기능 장애를 개선할 수 있을 것으로 밝혀졌다. 이는 내피 노화 및 기능 장애의 주요 유발 요인 중 하나인 ROS의 형성을 SGLT2의 억제에 의하여 차단할 수 있기 때문이다[17]. 또한, SGLT2 억제제들은 다양한 스트레스 요인에 의한 내피 노화 감소를 감소시키고 혈관 반응성 개선과 세포 내 산화 스트레스 억제 및 angiotensin 시스템의 균형 유지를 통해 내피 항상성을 회복시켜 주었다[43]. 나아가 에너지 대사, 자가포식, 리소좀 분해 및 혈관 기능 등이 SGLT2 억제제에 의해 개선되었으며, 염증 반응을 감소시켜 혈관 노화 및 혈관 노화 관련 장애를 예방할 수 있음이 보고된 바 있다[57, 59]. 최근 Dhakal 등[14]의 결과에 의하면, PS-NPs는 관상동맥 내피세포와 관상동맥에서 SGLT2의 발현을 증가시켰지만, SGLT2 저해제인 enavogliflozin은 PS-NPs에 의한 내피세포의 성장 억제 및 노화 마커의 발현을 감소시켰다. 이는 SGLT2의 억제제가 PS-NPs에 의해 유발된 내피 노화를 예방할 수 있음을 시사하며, enavogliflozin은 또한 Nox2 및 p22phox의 하향 조절을 통해 ROS의 생성을 억제하였으며 eNOS의 발현은 증가시켰다. 이는 PS-NPs에 의한 조기 내피 노화에는 적어도 SGLT2가 관여하고 있음을 의미한다.

Sirt1과 proliferator-activated receptor gamma co-activator 1- $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ )와 fibroblast growth factor 21 (FGF21) 같은 Sirt1의 하류 매개 인자들은 포도당 신생합성 및 케톤 생성에 대한 주요 분자 자극인자들이다. 영양 결핍 상태와 같은 조건에서 SGLT2 억제제는 세포의 에너지 항상성 유지에 중요한 역할을 하는 adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)와 함께 SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /FGF21 신호 전달을 활성화하고 자가포식을 촉진한다[68]. SGLT2 억제제는 내피세포에서 산화적 환경에서 억제된 eNOS와 SIRT1의 활성을 회복시킬 수 있으며, SIRT1 매개 eNOS의 deacetylation은 SGLT2 억제제에 의해 강화된 eNOS의 활

성화에 관여함이 최근 밝혀졌다[104]. 따라서 SGLT2 억제제는 PS-NPs에 의한 산화적 스트레스에 의해 억제된 eNOS 활성화와 NO 생체 이용률을 복원하고, SIRT1 활성화를 통해 ROS 생성을 감소시킴으로써 내피 기능 장애를 개선할 수 있다. 따라서 Sirt1과 SGLT는 PS-NPs에 의한 내피세포의 조기 노화의 제어를 위한 또 하나의 표적이 될 수 있다.

#### 호흡계 세포의 노화에 미치는 MNPs의 영향

호흡계의 중요한 구성 요소인 폐 조직은 신체와 환경 사이에서 산소를 운반하고 여분의 이산화탄소를 제거하는 역할을 담당하기 때문에 MNPs와 같은 공기 중 오염물질에 취약하다. 따라서 폐포 공간의 고도로 특화된 상피는 인체 항상성을 위한 산소 공급과 자기 보호 및 복구 프로그램을 동시에 실행해야 한다. 폐포 상피(alveolar epithelium)는 폐포 벽을 덮고 있는 폐포 유형 I (alveolar type I)과 공기와 액체의 계면에서 표면장력을 저하시켜 폐포가 수축하는 것을 막는 계면 활성제(surfactant)를 생성하는 유형 II 세포로 구성되어 있다. 계면 활성제는 폐포를 감싸는 얇은 액체층의 공기-액체 경계면에 막(film)을 형성하고 이 막은 표면장력을 낮춘다. 공기에 직접 노출되는 폐포 상피 세포(alveolar epithelial cells)는 흡입된 이물질들을 분리하고 물과 이온 수송을 조절함으로써 환경적 손상으로부터 보호하는 물리적 장벽을 나타내며, 이를 통해 폐포 표면 체액 균형 유지에 기여한다[32].

Li 등[53]은 분자 역학 시뮬레이션을 통해 폐포 액에서 NPs의 변형과 폐포 공기-물 경계면(alveolar air-water interface)에서 폐 계면활성제 필름(lung surfactant film)에 미치는 영향을 예측하였다. 그들의 결과에 의하면, NPs에 계면활성제 분자가 자발적으로 흡착되었으며, 흡착층은 입자 크기를 더욱 증가시키고 표면 소수성의 감소와 균등화되어 NPs에 음의 표면 전하를 부여시켜 코로나(coronas)를 형성하였다. PP와 PVC 소재의 NPs는 계면활성제에 의해 용해되어 polymers 과정과 독성 첨가제의 생체 이용률을 높일 수 있다. 따라서 NPs는 소포 융합(vesicle fusion)을 통해 폐포 공기-물 경계면으로 전달되면 계면활성제 구조와 유동성을 방해하고 계면활성제 필름의 붕괴를 촉진하여 정상적인 생물물리학적 기능을 방해할 수 있다. 비록 MNPs가 인간의 폐 관련 질병을 유발할 수 있다는 직접적인 증거는 미비하지만 세포 및 동물 모델에서 그들이 폐에 미치는 영향에 관한 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 그동안의 연구 결과에 의하면 PE와 PS-MPs가 인간 폐포 상피 세포 모델에서 세포의 형태적 변화를 유도하고 세포 증식을 억제하며 ROS를 생성할 수 있음이 입증되었다[26, 29]. 예를 들어 PET-MPs는 폐 상피 세포에서 NO와 ROS 생성을 유도하였으며, 대표적인 염증성 cytokine인 tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )와 interleukin-6 (IL-6)의 분비를 증가시켰는데, 이는 세포 내 신호 전달계인 mitogen-

activated protein kinase (MAPK) 구성 요소 중 extracellular signal-regulated kinase (ERK)의 활성화와 연관성이 있었다 [41]. 그리고 동물 모델에서 폐 손상을 일으키는 것 외에도 주로 PS로 대표되는 MPs가 폐에서 염증 반응과 섬유성 병리학적 변화를 유발하였지만[8, 19], 이에 관한 구체적인 기전 연구는 미비한 실정이다.

다양한 요인에 의한 폐 조직에 노화 세포가 축적되면 폐 관련 질환 발생에 기여하는데[80], 예를 들어, 노화 과정에서 폐포의 상피 세포 노화와 SASP 분비는 전형적인 연령 관련 질환인 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis)의 진행과 높은 상관관계가 있다[97]. 또한, Luo 등[63]은 PS-MPs 노출이 폐 기능 장애를 유발하고, 폐 조직의 SA- $\beta$ -gal 양성 세포를 증가시키며, 기관지 폐포 세척액에서 SASP 수준을 증가시킨다고 보고한 바 있다. 최근 Jin 등[38]은 PVC가 마우스 모델뿐만 아니라 세포 수준에서 효과적인 노화 유도제임을 입증한 바 있다. 그러나 항산화제 처리는 이 과정을 역전시켜 증가된 ROS 수준은 PVC로 인한 세포 노화 사이에 직접적인 인과관계가 있을 수 있다. 그리고 단백질체학 결과에 의하면, PVC 처리된 폐 유래 세포에서 많은 미토콘드리아 항상성 관련 단백질의 발현이 크게 변화되어 미토콘드리아 기능 장애가 ROS 생성과 연계성이 있었다. 폐 기능을 반영할 수 있는 treadmill 검사의 결과에 의하면, PVC가 처리된 쥐에서는 실행 시간이 크게 감소되었고, 혈액 생화학적 지수 분석에서 PVC 노출로 인해 백혈구 및 과립구의 수가 유의적으로 증가하였는데, 이는 순환계의 염증 반응이 활성화되었음을 의미한다. 나아가 신장 및 간 기능 또한 손상되어 PVC 노출에 따른 신체 기능의 불균형은 노화의 가속화와 밀접한 연관성이 있었다[38].

아울러, Luo 등[63]도 PS-MPs에 노출된 폐 조직에서 폐 조직 손상과 함께 SA- $\beta$ -gal과 노화 관련 마커(p21, p16 및 p27) 및 SASP 분비 수준이 높아졌음을 보고하였고, Fan 등[19]은 Gene Ontology 및 Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes 분석에서 PS-MPs에 의한 폐 손상에는 이온 막 횡단 수송, peroxide 활성화, oxidoreductase 등의 조절 변화가 관련되었음을 제안하였다. 그들은 또한 PS-MPs에 노출된 쥐의 폐 조직에서 다수의 circular RNAs (circRNA)와 long noncoding RNAs (lncRNAs)가 차별적으로 발현되었으며, 이들이 PS-MPs에 의한 폐 염증 발생에 중요한 역할을 할 수 있음을 제안하였다. 특히 고리 구조의 비암호화 RNA (ring-structured non-coding RNA, ncRNA)인 circ-kif26b가 PS-MPs에 노출된 쥐의 폐 조직뿐만 아니라 폐 상피 세포에서 증가하였으며, miR-346-3p를 통해 폐 상피 세포의 노화를 중재하고 PS-MPs 유발 폐 염증에 관여하였음이 입증되었다[63]. 이는 호흡계에서 MNPs에 의한 노화 유도에 후생유전적 조절이 관여하고 있음을 보여주는 또 다른 예가 될 수 있다.

### 골격계 세포의 노화에 미치는 MNPs의 영향

뼈, 연골, 인대, 힘줄로 구성된 골격계는 신체의 모양을 형성하고, 신체의 움직임을 관장하며, 혈액 세포의 생성과 기관 보호 및 미네랄 저장 등의 기능을 수행한다. 특히 뼈의 항상성(bone homeostasis)은 세 가지 핵심적인 세포인, 조골세포(osteoblasts), 파골세포(osteoclasts) 및 골세포(osteocytes)의 조절 작용으로 유지되며, 이들 세포의 활동 조절로 순 골량이 유지된다. 최근 다양한 동물 모델에서 MNPs의 노출이 체중뿐만 아니라 골격과 신장의 기능을 억제한다는 증거가 늘어나고 있다[37]. 이러한 결과는 순환계를 통하여 골격계로 유입된 MNPs 입자가 신체 성장을 방해하기 위해 골격계 구성 세포에 영향을 줄 수 있음을 암시한다. 여기서는 뼈의 미세환경에 대한 MNPs의 영향에 관한 최근 연구 결과를 논하고자 한다.

노화 동안에 발생하는 골격 무결성(skeleton integrity) 붕괴에 가장 큰 요인은 ROS 과잉 생산에 의한 과도한 산화적 스트레스이다[4]. 항산화 효소 활성의 감소와 산화적 스트레스의 증가는 골 감소증(osteopenia)을 유발하고 골량(bone mass)을 감소시키기 때문에 자유 라디칼과 ROS의 증가는 뼈의 항상성 교란 및 노화 유도의 일반적인 기전으로 인식되고 있다[82]. 따라서 MNPs는 산화 스트레스의 잠재적 유도자이므로 MNPs에 노출되면 새로운 뼈 형성을 촉진하는 조골세포의 활동에 영향을 미쳐 유년기 뼈 축적을 방해하고 뼈 흡수를 주도하는 파골세포의 활성을 증가시키면서 노화 동안 뼈 손실을 증가시킬 수 있다[28]. 아울러 NPs는 골수에 침투하여 조혈 활동을 방해하고 뼈 미세환경을 파괴할 수 있음이 밝혀졌다[39]. 특히 조골세포의 골 형성 분화(osteogenic differentiation) 능력 감소는 청소년기 골격 발달과 키 성장 장애의 주요 원인이며, 사춘기 이후 낮은 뼈 성장은 조골세포 노화와 밀접한 관련이 있다. 따라서 노화된 조골세포는 골격 취약성, 뼈 손실 및 골다공증성 골질의 증가와 밀접한 연관성이 있다[50].

최근, Pan 등[69]은 PS-MPs가 청소년의 뼈 손실을 강화하고 뼈 발달을 파괴함을 보고한 바 있다. 그들의 결과에 의하면, PS-MPs는 쥐의 대퇴골, 경골 및 척추에 축적에서 축적되었으며, 이에 따른 소주골(trabecular bone) 미세 구조가 손상되어 골격 이형성증이 유발되었다. 그리고, 대퇴골의 조골세포에서 후기 사춘기 동안 노화 마커인 SA- $\beta$ -gal의 발현, p16 및 p21, 기질 분해 분자(matrix-degrading molecules) 및 SASP (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 및 MMP-13 등)의 발현과 생산도 증가하였다. 그리고, 쥐 조골세포(murine osteoblast MC3T3-E1 cells)에서도 MNPs는 골형성 분화를 억제하였으며, 이는 골 형성 분화 마커인 osteocalcin과 골형성 분화에 관여하는 주요 전사인자(Runx2, MSX2 및 DLX5)의 발현 감소에 의한 것이었다. 그들은 또한 대퇴골과 MC3T3-E1 세포에서 PS-MPs로 유발된 뼈

이형성증에서 자가포식 기능이 손상되었지만, 자가포식을 활성화하였을 경우, PS-MPs에 의한 세포 노화가 억제되면서 골 형성 분화 억제 또한 완화되었음을 보여주었다. PS-NPs에 노출된 예쁜 꼬마선충(*Caenorhabditis elegans*)에서의 결과를 뒷받침하여 주듯이[102], 이는 자가포식이 PS-MPs에 의한 세포 노화를 지연시켜 조골세포의 골 형성 능을 조절할 수 있음을 의미한다. 자가포식의 오류는 세포 노화를 촉진하는 반면[61], 자가포식 활성화는 골 형성 분화 및 광물화를 효과적으로 유도할 수 있다[54]. 따라서 뼈 조직에서 비정상적인 자가포식의 기능은 MNPs에 의한 유해성에 결정적 역할을 함을 시사하며, 자가포식의 제어는 노화를 지연시키고 골격 성장을 정상적인 방식으로 회복시켜 뼈 항상성 유지를 위한 새로운 치료 표적이 될 수 있다.

아울러 NPs는 조골세포의 전구체인 전조골세포(preosteoblasts)의 이동성을 악화시키면서 ROS 의존적 세포사멸을 유도하였다[28]. 골 형성에 중요한 과정인 Wnt/ $\beta$ -catenin 경로를 통한 조골세포 이동 활동의 향상은 뼈 질환에 대한 혁신적인 치료 전략 중의 하나이다[9]. 그러나 이 과정은 산화적 스트레스에 의해 억제되기 때문에 NPs에 의한 전조골세포의 이동성 소실은 뼈 형성의 큰 장애 요인일 수 있다. 반면, NPs는 전과골세포(preosteoclasts)의 파골세포 생성(osteoclastogenesis)을 강화시켰으며, 뼈 침착(bone deposition)과 관련된 유전자 수준의 감소를 유도하였음이 전사체 profile 분석에서 확인되었다. 이는 염증성 cytokine인 IL-15의 발현 유도와 같은 염증 반응을 동반한 산화적 스트레스와 관련성이 매우 높았다[28]. IL-15 신호 전달의 중요한 구성 요소인 IL-15 receptor  $\alpha$  (IL15RA)와 IL-15는 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis) 및 뼈 손실과 관련된 기타 만성 염증성 질환을 앓는 환자의 윤활액에서 높게 발현되어 있다[60]. 특히, 자연살해세포(natural killer cells)에 의해 매개되는 파골세포의 활성화에 IL-15가 핵심적으로 관여하기 때문에[22] IL-15 경로는 NPs에 의한 뼈 형성 억제의 주요 조절자로 작용함을 의미한다. 아울러 사춘기 동안 골격의 성장과 뼈 항상성에 관여하는 성장 호르몬과 뼈 성장의 중요한 중재자인 인슐린 유사 성장 인자(insulin-like growth factor, IGF-1)의 발현도 NPs에 의해 감소하였다[28].

Transforming growth factor (TGF)- $\beta$  계열 구성원으로서 다기능 cytokine인 뼈 형태발생 단백질(bone morphogenetic proteins, BMPs) 계열 단백질들은 이소성 뼈 형성(ectopic bone formation)을 유도하는 단백질로 처음 발견되었다[78]. 이들은 이후 뼈, 연골, 근육, 신장 및 혈관을 비롯한 다양한 기관의 형성 및 유지 과정에서도 핵심적인 역할을 하는 것으로 밝혀졌다[1]. 그 중, BMP-2는 중간엽 줄기세포의 섬유아세포 및 연골아세포로의 분화를 촉진하는 강력한 골 형성 인자이다. 그리고, BMP-4는 근육 유래 줄기

세포의 골 형성 분화와 뼈 재생 가능성을 촉진하며 배아 및 체세포 줄기세포의 자가 재생에 관여한다[10]. 신경 조직, 근육 및 뼈를 포함한 많은 신체 조직의 발달에 관여하는 Noggin은 BMPs에 결합하여 그들이 수용체에 결합하는 것을 방지하는 길항제(antagonist)로서 BMP-2와 BMP-4에 대한 선호도가 특히 높다[100]. Noggin에 의한 BMP-2와 BMP-4의 활성 억제는 골량 침착을 방해할 수 있으며, 노화와 악액질(cachexia) 발병에도 관여한다[98]. 한편, TNF 수용체 계열에 속하는 cluster of differentiation 40 (CD40)은 뼈 대사뿐만 아니라 염증성 cytokine의 전사에 관여하는 경로를 활성화한다[67]. 그리고 Cannabinoid 수용체 계열의 G 단백질 결합 수용체인 Cannabinoid receptor 2 (CNR2)는 일반적인 염증 반응과 함께 노화성 골다공증(osteoporosis)의 병인에 중요한 역할을 하며 골밀도 및 골다공증의 유전적 위험 인자로 밝혀졌다[25]. 그러나 현재까지 MNPs에 의한 골다공증 유발에 대한 실험적 증거는 부족하며, BMPs 조절의 중요성이 밝혀졌음에도 불구하고 Noggin과 CD40 또는 CNR2의 조절에 관한 연구도 이루어진 바 없다. 그러나 뼈 대사에 관련된 이러한 복잡성은 뼈 미세환경에서 MNPs가 뼈 침착과 흡수 사이의 골격 리모델링(skeleton remodeling) 불균형을 초래하였음을 시사하며, 이에 관한 구체적인 연구는 지속적으로 이루어져야 할 것이다.

#### 신경계 세포의 노화에 미치는 MNPs의 영향

신경계는 뇌와 척수로 구성되어 있으며 정보 통합을 판단하는 중추신경계와 몸의 감각기관에서 받은 정보를 중추신경에 전달하거나 중추신경계의 명령을 효과기에 전달하는 기능을 담당하는 말초신경계로 구성되어 있다. 신경계의 구조적 및 기능적 단위인 신경세포는 이러한 기능을 수행하기 위하여 다양하게 특화되어 있다. 뇌의 노화는 알츠하이머병과 파킨슨병을 포함한 대부분의 신경퇴행성 질환의 주요 위험 요소이다. 최근 MNPs가 세포 내 이입을 통해 뇌에 도달하여 뇌 발달에 신경독성과 이상을 유발할 수 있음이 밝혀졌으며, MNPs에 의한 신경퇴행의 완화를 위한 전략을 제시하기 위한 연구 또한 증가하고 있다[34].

Murali 등[66]은 신경세포에서 PS-NPs가 미토콘드리아 활동과 세포막 손상의 지표인 lactate dehydrogenase (LDH) 누출에 영향을 미칠 수 있음을 보여주었다. 그들의 결과에 의하면 PS-NPs의 신선한 입자(fresh particles)에 비해 6개월 이상 보관된 오래된 입자(aged particles)에서 독성이 증가하였는데, 이는 아마도 입자의 응집(particle aggregation) 또는 생리 활성 화합물의 흡착으로 인한 것일 수 있다. 신경계 내로 더 깊이 침투할 수 있는 PS-NPs는 PS-MPs와 비교하여 더 많은 ROS 생성과 염증 반응을 유도하기 때문에 더 많은 독성을 발휘한다. 실제로 PS-NPs

의 응집체는 더 높은 신경독성 잠재력을 가질 수 있음이 입증되었다[66]. 아울러 PS-MPs와 PS-NPs는 환경 유해 화학물질은 물론 심지어 병원균까지 흡착할 수 있기 때문에 [45, 91], PS-MPs와 PS-NPs는 이러한 잠재적인 유해 물질에 대한 노출을 촉진하여 간접적으로 신경독성을 악화시킬 수 있다.

Acetylcholinesterase (AChE)의 활성 감소는 알츠하이머병 및 파킨슨병과 같은 다양한 노화 연관 신경퇴행성 질환에서 전형적으로 관찰되는 현상이며[71], Prust 등[74]은 PS-NPs의 신경독성 유도가 AChE의 활성 감소와 연관성이 있음을 보고하였다. Zebrafish (*Danio rerio*) 모델이나 뇌 미세혈관 내피세포(brain microvascular endothelial cells)에서 뇌혈관 장벽(blood-brain barrier, BBB)의 기저막이 PS-NPs에 의해 손상되었다는 보고는 있었지만[51, 86], PS-NPs가 뇌에 도달하는 기전과 BBB를 통과하는 능력은 불명확하다. 그러나 뇌에서 PS-NPs가 축적된다는 사실은 잘 알려져 있으며, 뇌에서 PS-NPs 유발 염증 및 산화적 스트레스는 뇌 신경염증 및 신경변성을 유발하였다. 또한, 뇌에 PS-NPs가 축적되면 쥐의 행동 패턴이 변경되고 AChE를 포함한 주요 신경 표지자 발현도 억제됨이 추가로 확인되었다[58]. 다른 유형의 세포들에서와 유사하게, 인간 신경모세포종 세포에서 PS-NPs는 미토콘드리아 기능 장애, 산화적 스트레스 및 자가포식 관련 신경독성과 함께 세포사멸을 일으키는 것으로 나타났으며[84], PS-NPs에 의한 자가포식 흐름(autophagic flux)의 차단은 다양한 신경퇴행성 질환의 진행을 촉진할 수 있다고 제안된 바 있다[33]. 신경퇴행성 질환에서 발견되는 병원성 단백질 집합체(amyloid  $\beta$ , Tau, huntingtin 및  $\alpha$ -synuclein 등)의 변성은 ubiquitin-proteasome system 또는 자가포식-리소좀 경로(autophagy-lysosome pathway)의 손상과 관련이 있기 때문에[12, 72], PS-NPs에 의한 자가포식 경로 손상은 신경퇴행성 질환 유발과 밀접한 관련이 있을 수 있다. 또한, PS-NPs 노출은 다양한 유해 자극과 신경퇴행성 질환으로 인해 주변 뉴런이 파괴되어 성상교세포(astrocytes) 수가 비정상적으로 증가하는 반응성 성상세포증(reactive astrocytosis)을 유도하였고, 반응성 성상세포에서 뉴런의 사멸을 유도하는 신경 독소인 lipocalin-2의 발현 수준을 증가시켰다[40]. 이러한 결과들은 PS-NPs에 의한 신경독성 효과는 산화적 스트레스 관련 신경염증 및 신경변성과 밀접하게 연관되었음을 보여준다[34].

최근 histone deacetylase 6 (HDAC6)의 억제제가 세포 외 유출(exocytosis)에 의한 세포에서 PS-NPs 방출을 증가시켰다는 흥미로운 결과가 보고되었다[33]. DNA 전사 활성은 이를 싸고 있는 히스톤 단백질의 acetylation 및 deacetylation에 의해 조절되며, HDAC는 히스톤의  $\epsilon$ -N-아세틸 리신 아미노산( $\epsilon$ -N-acetyl lysine amino acid)에서 아세틸기를 제거하여 DNA가 히스톤을 보다 더 단단히 감쌀 수 있게

한다. 특히, HDAC6은 여러 유형의 신경 퇴행성 장애 및 암을 퇴치하기 위한 치료 전략에 매우 유망한 후보로 부상하였다[27]. 그리고 HDAC6과 세포의 미세소관을 따라 이동하는 세포골격 운동 단백질의 한 종류인 dynein은 자가포식소체-리소좀 융합을 조절하며[44, 49], 이들 단백질의 조절되지 않은 활성은 자가포식소체 성숙을 지연시키고[49, 76], 노화 관련 신경퇴행성 질환의 진행을 촉진한다[56]. 따라서 HDAC6 활성 억제는 PS-NPs의 신경독성을 줄이는 잠재적인 표적이 될 수 있다.

MNPs 입자는 반데르발스 힘(Van der Waals forces), 강한 소수성 결합(hydrophobic bond)을 통한 표면 전기 극성(surface electric polarity) 변경, 수소 결합(hydrogen bond)에 의한 쌍극자 결합(dipole bonding) 또는 아미노산 함량에 따른 자발적 흡착 등과 같은 비특이적 인력을 통해 단백질 층과 같은 생물학적 기질에 빠르게 부착되어 그들의 응집 및 안정성을 증가시킨다[30]. 아울러 MNPs의 전하 변화는 MNPs의 흡착력 및 세포독성에도 밀접한 관련이 있다[54, 94]. 최근 Yang 등[95]은 전하에 기초한 PS-NPs의 독성 스크리닝에서 양이온성 아민 변형 PS (cationic amine-modified PS, PS-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)가 신경 전구 세포(C17.2 neuronal progenitor cells)에서 세포독성을 유도하였음을 보고하였다. 그러나 음이온성 카르복실산염 변형 PS (anionic carboxylate-modified polystyrene, PS-COO<sup>-</sup>)와 중성 PS-NPs는 세포독성을 나타내지 않았다. 그들의 결과는 쥐의 비장 림프구에서의 결과와 유사하였으며[55], PS-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>는 세포 사멸이나 괴사와 관련이 없이 C17.2 세포의 증식을 감소시켰지만, 이는 p53 비의존적으로 p21과 p27의 수준을 증가시키면서 G1기에서 세포 주기의 진행 정지를 유도하였다. 이는 많은 종류의 항암제에 의한 세포 주기의 정지가 p53 결손 또는 변이된 암세포에서 발견된 것과 같은 현상이다[18, 93]. PS-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>는 또한 ROS 의존적으로 DNA 손상을 증가시켰는데, 이는 PS-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>의 세포독성이 산화 스트레스와 ROS 생성 유도에 의한 선행 결과들과 잘 일치되지 만[21], 세포 주기의 정지는 회복시키지 못하였다. 반면, PS-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>는 미토콘드리아에 축적되어 과산화물 라디칼 생성을 유도하고 미토콘드리아 에너지 대사의 손상과 형태 변화를 동반한 노화 지표들의 발현을 증가시켰고 PS-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>가 투여된 쥐에서 기억력 감소는 해마 신경 발생의 손상에 의한 것이었다. 따라서 이러한 결과는 PS-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>에 의한 세포 노화가 미토콘드리아 기능 장애에 의해 매개될 수 있음을 보여주는 것이며, MNPs에 의한 노화 유발의 정도는 그들의 전하 변화와 밀접한 관련성이 있음을 의미한다.

## 결론

본 총설에서는 MNPs가 인체 기관계를 구성하는 다양한 세포에서 세포 노화를 유도할 수 있다는 최근 연구

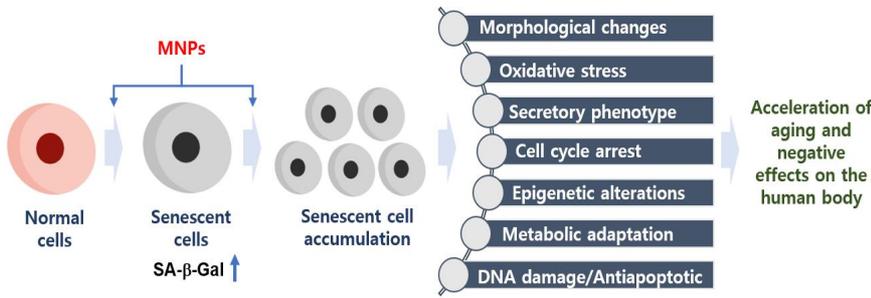


Fig. 4. Schematic diagram of the process of inducing cellular aging by predictable MNPs.

동향을 살펴보았다. 선행 연구에서 MNPs에 의한 다양한 세포에서의 유해성 유발에 가장 공통적으로 작용하는 것이 산화적 스트레스와 염증 반응의 증가였듯이, 두 가지 인자가 세포 노화 유도에도 핵심적인 요인임을 알 수 있다(Fig. 4). 그러나 현재까지 밝혀진 세포 노화 유도 인자로서 MNPs는 구성 인자와 전하 상태, 그리고 형성 시기에 따라 다양성을 보임을 알 수 있다. 몇몇 인체 기관계 주요 세포에서 MNPs에 의한 세포 노화의 지연이나 억제를 위한 표적 인자들도 발굴되었지만, 이들이 공통적으로 관여하는지는 확실하지 않다. 따라서 세포 유형별 MNPs에 대응할 수 있는 표적 인자의 발굴은 지속적으로 이루어져야 할 것이며, 본 총설은 이를 위한 기초 지식의 제공에 기여할 것이다.

### 감사의 글

본 연구는 과학기술정보통신부의 재원으로 한국연구재단에서 시행한 기초연구사업 지원(No. RS-2023-00217899)에 의해 수행되었음.

### The Conflict of Interest Statement

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

### References

1. Akiyama, T., Raftery, L. A. and Wharton, K. A. 2024. Bone morphogenetic protein signaling: The pathway and its regulation. *Genetics* **226**, iyad200.
2. Alcendor, R. R., Gao, S., Zhai, P., Zablocki, D., Holle, E., Yu, X., Tian, B., Wagner, T., Vatner, S. F. and Sadoshima, J. 2007. Sirt1 regulates aging and resistance to oxidative stress in the heart. *Circ. Res.* **100**, 1512-1521.
3. Ali, N., Katsouli, J., Marczylo, E. L., Gant, T. W., Wright, S. and Bernardino de la Serna, J. 2024. The potential impacts of micro-and-nano plastics on various organ systems in humans. *EBioMedicine* **99**, 104901.
4. Almeida, M. and O'Brien, C. A. 2013. Basic biology of skeletal aging: Role of stress response pathways. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **68**, 1197-1208.
5. Ancion, A., Tridetti, J., Nguyen Trung, M. L., Oury, C. and Lancellotti, P. 2019. A review of the role of bradykinin and nitric oxide in the cardioprotective action of angiotensin-converting enzyme inhibitors: Focus on perindopril. *Cardiol. Ther.* **8**, 179-191.
6. Anderson, D. J., Marathe, J. and Pudney, J. 2014. The structure of the human vaginal stratum corneum and its role in immune defense. *Am. J. Reprod. Immunol.* **71**, 618-623.
7. Bendall, J. K., Rinze, R., Adlam, D., Tatham, A. L., de Bono, J., Wilson, N., Volpi, E. and Channon, K. M. 2007. Endothelial Nox2 overexpression potentiates vascular oxidative stress and hemodynamic response to angiotensin II: Studies in endothelial-targeted Nox2 transgenic mice. *Circ. Res.* **100**, 1616-1625.
8. Cao, J., Xu, R., Geng, Y., Xu, S. and Guo, M. 2023. Exposure to polystyrene microplastics triggers lung injury via targeting toll-like receptor 2 and activation of the NF-κB signal in mice. *Environ. Pollut.* **320**, 121068.
9. Casati, L., Pagani, F., Limonta, P., Vanetti, C., Stancari, G. and Sibilila, V. 2020. Beneficial effects of δ-tocotrienol against oxidative stress in osteoblastic cells: studies on the mechanisms of action. *Eur. J. Nutr.* **59**, 1975-1987.
10. Chen, Y., Ma, B., Wang, X., Zha, X., Sheng, C., Yang, P. and Qu, S. 2021. Potential functions of the BMP family in bone, obesity, and glucose metabolism. *J. Diabetes Res.* **2021**, 6707464.
11. Chen, Z., Peng, I. C., Cui, X., Li, Y. S., Chien, S. and Shyy, J. Y. 2010. Shear stress, SIRT1, and vascular homeostasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **107**, 10268-10273.
12. Croce, K. R. and Yamamoto, A. 2019. A role for autophagy in Huntington's disease. *Neurobiol. Dis.* **122**, 16-22.
13. de Souza Machado, A. A., Kloas, W., Zarfl, C., Hempel, S. and Rillig, M. C. 2018. Microplastics as an emerging threat to terrestrial ecosystems. *Glob. Chang. Biol.* **24**, 1405-1416.
14. Dhakal, B., Shiwakoti, S., Park, E. Y., Kang, K. W., Schinikerth, V. B., Park, S. H., Ji, H. Y., Park, J. S., Ko, J. Y. and Oak, M. H. 2023. SGLT2 inhibition ameliorates nano plastics-induced premature endothelial senescence and dysfunction. *Sci. Rep.* **13**, 6256.
15. Döge, N., Hadam, S., Volz, P., Wolf, A., Schönborn, K. H., Blume-Peytavi, U., Alexiev, U. and Vogt, A. 2018. Identification of polystyrene nanoparticle penetration across

- intact skin barrier as rare event at sites of focal particle aggregations. *J. Biophotonics* **11**, e201700169.
16. Douglas, G., Bendall, J. K., Crabtree, M. J., Tatham, A. L., Carter, E. E., Hale, A. B. and Channon, K. M. 2012. Endothelial-specific Nox2 overexpression increases vascular superoxide and macrophage recruitment in ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Cardiovasc. Res.* **94**, 20-29.
  17. Durante, W., Behnammanesh, G. and Peyton, K. J. 2021. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on vascular cell function and arterial remodeling. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 8786.
  18. El-Deiry, W. S. 2016. p21(WAF1) mediates cell-cycle inhibition, relevant to cancer suppression and therapy. *Cancer Res.* **76**, 5189-5191.
  19. Fan, Z., Xiao, T., Luo, H., Chen, D., Lu, K., Shi, W., Sun, C. and Bian, Q. 2022. A study on the roles of long non-coding RNA and circular RNA in the pulmonary injuries induced by polystyrene microplastics. *Environ. Int.* **163**, 107223.
  20. Farag, A. A., Youssef, H. S., Sliem, R. E., El Gazzar, W. B., Nabil, N., Mokhtar, M. M., Marei, Y. M., Ismail, N. S., Radwaan, S. E., Badr, A. M. and Sayed, A. E. H. 2023. Hematological consequences of polyethylene microplastics toxicity in male rats: Oxidative stress, genetic, and epigenetic links. *Toxicology* **492**, 153545.
  21. Feng, L. J., Li, J. W., Xu, E. G., Sun, X. D., Zhu, F. P., Ding, Z., Tian, H., Dong, S. S., Xia, P. F. and Yuan, X. Z. 2019. Short-term exposure to positively charged polystyrene nanoparticles causes oxidative stress and membrane destruction in cyanobacteria. *Environ. Sci. Nano* **6**, 3072-3079.
  22. Feng, S., Madsen, S. H., Viller, N. N., Neutzsky-Wulff, A. V., Geisler, C., Karlsson, L. and Söderström, K. 2015. Interleukin-15-activated natural killer cells kill autologous osteoclasts via LFA-1, DNAM-1 and TRAIL, and inhibit osteoclast-mediated bone erosion *in vitro*. *Immunology* **145**, 367-379.
  23. Feng, Y., Tu, C., Li, R., Wu, D., Yang, J., Xia, Y., Peijnenburg, W. J. G. M. and Luo, Y. 2023. A systematic review of the impacts of exposure to micro- and nano-plastics on human tissue accumulation and health. *Eco. Environ. Health* **2**, 195-207.
  24. Frias, J. P. G. L. and Nash, R. 2019. Microplastics: Finding a consensus on the definition. *Mar. Pollut. Bull.* **138**, 145-147.
  25. Gasperi, V., Guzzo, T., Topai, A., Gambacorta, N., Ciriaco, F., Nicolotti, O. and Maccarrone, M. 2023. Recent advances on type-2 cannabinoid (CB2) receptor agonists and their therapeutic potential. *Curr. Med. Chem.* **30**, 1420-1457.
  26. Gautam, R., Jo, J., Acharya, M., Maharjan, A., Lee, D., Pramod, B. K. C., Kim, C., Kim, K., Kim, H. and Heo, Y. 2022. Evaluation of potential toxicity of polyethylene microplastics on human derived cell lines. *Sci. Total Environ.* **838**, 156089.
  27. Geurs, S., Clarisse, D., Baele, F., Franceus, J., Desmet, T., De Bosscher, K. and D'hooghe, M. 2022. Identification of mercaptoacetamide-based HDAC6 inhibitors *via* a lean inhibitor strategy: Screening, synthesis, and biological evaluation. *Chem. Commun. (Camb).* **58**, 6239-6242.
  28. Giannandrea, D., Parolini, M., Citro, V., De Felice, B., Pezzotta, A., Abazari, N., Platonova, N., Sugni, M., Chiu, M., Villa, A., Lesma, E., Chiaramonte, R. and Casati, L. 2024. Nanoplastic impact on bone microenvironment: A snapshot from murine bone cells. *J. Hazard. Mater.* **462**, 132717.
  29. Goodman, K. E., Hare, J. T., Khamis, Z. I., Hua, T. and Sang, Q. A. 2021. Exposure of human lung cells to polystyrene microplastics significantly retards cell proliferation and triggers morphological changes. *Chem. Res. Toxicol.* **34**, 1069-1081.
  30. Gopinath, P. M., Saranya, V., Vijayakumar, S., Mythili Meera, M., Ruprekha, S., Kunal, R., Pranay, A., Thomas, J., Mukherjee, A. and Chandrasekaran, N. 2019. Assessment on interactive prospectives of nanoplastics with plasma proteins and the toxicological impacts of virgin, coronated and environmentally released-nanoplastics. *Sci. Rep.* **9**, 8860.
  31. Gopinath, P. M., Twayana, K. S., Ramanan, P., Thomas, J., Mukherjee, A., Jenkins, D. F. and Chandrasekaran, N. 2021. Prospects on the nano-plastic particles internalization and induction of cellular response in human keratinocytes. *Part. Fibre Toxicol.* **18**, 35.
  32. Guillot, L., Nathan, N., Tabary, O., Thouvenin, G., Le Rouzic, P., Corvol, H., Amselem, S. and Clement, A. 2013. Alveolar epithelial cells: Master regulators of lung homeostasis. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* **45**, 2568-2573.
  33. Han, S. W. and Ryu, K. Y. 2022. Increased clearance of non-biodegradable polystyrene nanoplastics by exocytosis through inhibition of retrograde intracellular transport. *J. Hazard Mater.* **439**, 129576.
  34. Han, S. W., Choi, J. and Ryu, K. Y. 2024. Recent progress and future directions of the research on nanoplastic-induced neurotoxicity. *Neural. Regen. Res.* **19**, 331-335.
  35. Hayflick, L. and Moorehead, P. S. 1961. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* **25**, 585-621.
  36. Hwang, J. W., Yao, H., Caito, S., Sundar, I. K. and Rahman, I. 2013. Redox regulation of SIRT1 in inflammation and cellular senescence. *Free Radic. Biol. Med.* **61**, 95-110.
  37. Jin, H., Ma, T., Sha, X., Liu, Z., Zhou, Y., Meng, X., Chen, Y., Han, X. and Ding, J. 2021. Polystyrene microplastics induced male reproductive toxicity in mice. *J. Hazard Mater.* **401**, 123430.
  38. Jin, W., Zhang, W., Tang, H., Wang, P., Zhang, Y., Liu, S., Qiu, J., Chen, H., Wang, L., Wang, R., Sun, Y., Liu, P., Tang, H. and Zhu, Y. 2024. Microplastics exposure causes the senescence of human lung epithelial cells and mouse lungs by inducing ROS signaling. *Environ. Int.* **185**, 108489.
  39. Jing, J., Zhang, L., Han, L., Wang, J., Zhang, W., Liu, Z. and Gao, A. 2022. Polystyrene micro-/nanoplastics in-

- duced hematopoietic damages via the crosstalk of gut microbiota, metabolites, and cytokines. *Environ. Int.* **161**, 107131.
40. Jung, B. K., Park, Y., Yoon, B., Bae, J. S., Han, S. W., Heo, J. E., Kim, D. E. and Ryu, K. Y. 2023. Reduced secretion of LCN2 (lipocalin 2) from reactive astrocytes through autophagic and proteasomal regulation alleviates inflammatory stress and neuronal damage. *Autophagy* **219**, 2296-2317.
  41. K C, P. B., Maharjan, A., Acharya, M., Lee, D., Kusma, S., Gautam, R., Kwon, J. T., Kim, C., Kim, K., Kim, H. and Heo, Y. 2023. Polytetrafluoroethylene microplastic particles mediated oxidative stress, inflammation, and intracellular signaling pathway alteration in human derived cell lines. *Sci. Total Environ.* **897**, 165295.
  42. Kantha, P., Liu, S. T., Hornig, J. L. and Lin, L. Y. 2022. Acute exposure to polystyrene nanoplastics impairs skin cells and ion regulation in zebrafish embryos. *Aquat. Toxicol.* **248**, 106203.
  43. Khemais-Benkhiat, S., Belcastro, E., Idris-Khodja, N., Park, S. H., Amoura, L., Abbas, M., Auger, C., Kessler, L., Mayoux, E., Toti, F. and Schini-Kerth, V. B. 2020. Angiotensin II-induced redox-sensitive SGLT1 and 2 expression promotes high glucose-induced endothelial cell senescence. *J. Cell. Mol. Med.* **24**, 2109-2122.
  44. Kimura, S., Noda, T. and Yoshimori, T. 2008. Dynein-dependent movement of autophagosomes mediates efficient encounters with lysosomes. *Cell Struct. Funct.* **33**, 109-122.
  45. Koelmans, A. A., Bakir, A., Burton, G. A. and Janssen, C R. 2016. Microplastic as a vector for chemicals in the aquatic environment: Critical review and model-supported reinterpretation of empirical studies. *Environ. Sci. Technol.* **50**, 3315-3326.
  46. Kuhn, D. A., Vanhecke, D., Michen, B., Blank, F., Gehr, P., Petri-Fink, A. and Rothen-Rutishauser, B. 2014. Different endocytotic uptake mechanisms for nanoparticles in epithelial cells and macrophages. *Beilstein J. Nanotechnol.* **5**, 1625-1636.
  47. Kumar, A. and Thirumurugan, K. 2023. Understanding cellular senescence: pathways involved, therapeutics and longevity aiding. *Cell Cycle* **22**, 2324-2345.
  48. Kumari, R. and Jat, P. 2021. Mechanisms of cellular senescence: Cell cycle arrest and senescence associated secretory phenotype. *Front. Cell. Dev. Biol.* **9**, 645593.
  49. Lee, J. Y., Koga, H., Kawaguchi, Y., Tang, W., Wong, E., Gao, Y. S., Pandey, U. B., Kaushik, S., Tresse, E., Lu, J., Taylor, J. P., Cuervo, A. M. and Yao, T. P. 2010. HDAC6 controls autophagosome maturation essential for ubiquitin-selective quality-control autophagy. *EMBO J.* **29**, 969-980.
  50. Li, C., Chai, Y., Wang, L., Gao, B., Chen, H., Gao, P., Zhou, F. Q., Luo, X., Crane, J. L., Yu, B., Cao, X. and Wan, M. 2017. Programmed cell senescence in skeleton during late puberty. *Nat. Commun.* **8**, 1312.
  51. Li, C., Chen, X., Du, Z., Geng, X., Li, M., Yang, X., Bo, C., Jia, Q., Yu, G. and Shi, L. 2024. Inhibiting ferroptosis in brain microvascular endothelial cells: A potential strategy to mitigate polystyrene nanoplastics-induced blood-brain barrier dysfunction. *Environ. Res.* **250**, 118506
  52. Li, H., Horke, S. and Förstermann, U. 2014. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. *Atherosclerosis* **237**, 208-219.
  53. Li, L., Xu, Y., Li, S., Zhang, X., Feng, H., Dai, Y., Zhao, J. and Yue, T. 2022. Molecular modeling of nanoplastic transformations in alveolar fluid and impacts on the lung surfactant film. *J. Hazard Mater.* **427**, 127872.
  54. Li, W., Zhang, S., Liu, J., Liu, Y. and Liang, Q. 2019. Vitamin K2 stimulates MC3T3E1 osteoblast differentiation and mineralization through autophagy induction. *Mol. Med. Rep.* **19**, 3676-3684.
  55. Li, Y., Xu, M., Zhang, Z., Halimu, G., Li, Y., Li, Y., Gu, W., Zhang, B. and Wang, X. 2022. *In vitro* study on the toxicity of nanoplastics with different charges to murine splenic lymphocytes. *J. Hazard Mater.* **424**, 127508.
  56. Liu, F., Zhang, Y., Zhong, L., Feng, Q., Dong, Z. and Xu, Z. 2024. Dialdehyde modified and cationic aerogel for efficient microplastics adsorption from environmental waters. *Int. J. Biol. Macromol.* **256**, 128326.
  57. Liu, L., Ni, Y. Q., Zhan, J. K. and Liu, Y. S. 2021. The role of SGLT2 inhibitors in vascular aging. *Aging Dis.* **12**, 1323-1336.
  58. Liu, X., Zhao, Y., Dou, J., Hou, Q., Cheng, J. and Jiang, X. 2022. Bioeffects of inhaled nanoplastics on neurons and alteration of animal behaviors through deposition in the brain. *Nano. Lett.* **22**, 1091-1099.
  59. Lopaschuk, G. D. and Verma, S. 2020. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A state-of-the-art review. *JACC Basic Transl. Sci.* **5**, 632-644.
  60. Loro, E., Ramaswamy, G., Chandra, A., Tseng, W. J., Mishra, M. K., Shore, E. M. and Khurana, T. S. 2017. IL15RA is required for osteoblast function and bone mineralization. *Bone* **103**, 20-30.
  61. Lotz, M. and Carames, B. 2012. Autophagy: A new therapeutic target in cartilage injury and osteoarthritis. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* **20**, 261-262.
  62. Lu, G., Wang, Y., Shi, Y., Zhang, Z., Huang, C., He, W., Wang, C. and Shen, H. M. 2022. Autophagy in health and disease: From molecular mechanisms to therapeutic target. *MedComm.* **3**, e150.
  63. Luo, H., Xiao, T., Sun, X., Song, Y., Shi, W., Lu, K., Chen, D., Sun, C. and Bian, Q. 2023. The regulation of circRNA\_kif26b on alveolar epithelial cell senescence via miR-346-3p is involved in microplastics-induced lung injuries. *Sci. Total Environ.* **882**, 163512.
  64. Mahadevan, G. and Valiyaveetil, S. 2021. Understanding the interactions of poly(methyl methacrylate) and poly(vinyl chloride) nanoparticles with BHK-21 cell line. *Sci. Rep.* **11**, 2089.
  65. Mahe, B., Vogt, A., Liard, C., Duffy, D., Abadie, V., Bonduelle, O., Boissonnas, A., Sterry, W., Verrier, B., Blume-

- Peytavi, U. and Combadiere, B. 2009. Nanoparticle-based targeting of vaccine compounds to skin antigen-presenting cells by hair follicles and their transport in mice. *J. Invest. Dermatol.* **129**, 1156-1164.
66. Murali, K., Kenesei, K., Li, Y., Demeter, K., Környei, Z. and Madarász, E. 2015. Uptake and bio-reactivity of polystyrene nanoparticles is affected by surface modifications, ageing and LPS adsorption: *In vitro* studies on neural tissue cells. *Nanoscale* **7**, 4199-4210.
67. Pacifici, R. 2013. Osteoimmunology and its implications for transplantation. *Am. J. Transplant.* **13**, 2245-2254.
68. Packer, M. 2020. Cardioprotective effects of sirtuin-1 and its downstream effectors: Potential role in mediating the heart failure benefits of SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2) inhibitors. *Circ. Heart Fail.* **13**, e007197.
69. Pan, C., Wu, Y., Hu, S., Li, K., Liu, X., Shi, Y., Lin, W., Wang, X., Shi, Y., Xu, Z., Wang, H. and Chen, H. 2023. Polystyrene microplastics arrest skeletal growth in puberty through accelerating osteoblast senescence. *Environ. Pollut.* **322**, 121217.
70. Parsamanesh, N., Asghari, A., Sardari, S., Tasbandi, A., Jamialahmadi, T., Xu, S. and Sahebkar, A. 2021. Resveratrol and endothelial function: A literature review. *Pharmacol. Res.* **170**, 105725.
71. Paul, R. and Borah, A. 2017. Global loss of acetylcholinesterase activity with mitochondrial complexes inhibition and inflammation in brain of hypercholesterolemic mice. *Sci. Rep.* **7**, 17922.
72. Piras, A., Collin, L., Grüniger, F., Graff, C. and Rönnebeck, A. 2016. Autophagic and lysosomal defects in human tauopathies: Analysis of post-mortem brain from patients with familial Alzheimer disease, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Acta. Neuropathol. Commun.* **4**, 22.
73. Pontecorvi, P., Ceccarelli, S., Cece, F., Camero, S., Lotti, L. V., Niccolai, E., Nannini, G., Gerini, G., Anastasiadou, E., Scialis, E. S., Romano, E., Venneri, M. A., Amedei, A., Angeloni, A., Megiorni, F. and Marchese, C. 2023. Assessing the impact of polyethylene nano/microplastic exposure on human vaginal keratinocytes. *Int. J. Mol. Sci.* **24**, 11379.
74. Prüst, M., Meijer, J. and Westerink, R. H. S. 2020. The plastic brain: Neurotoxicity of micro- and nanoplastics. *Part. Fibre Toxicol.* **17**, 24.
75. Qian, N., Gao, X., Lang, X., Deng, H., Bratu, T. M., Chen, Q., Stapleton, P., Yan, B. and Min, W. 2024. Rapid single-particle chemical imaging of nanoplastics by SRS microscopy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **121**, e2300582121.
76. Ravikumar, B., Acevedo-Arozena, A., Imarisio, S., Berger, Z., Vacher, C., O’Kane, C. J., Brown, S. D. and Rubinsztein, D. C. 2005. Dynein mutations impair autophagic clearance of aggregate prone proteins. *Nat. Genet.* **37**, 771-776.
77. Reed, R. and Miwa, S. 2023. Cellular senescence and ageing. *Subcell. Biochem.* **102**, 139-173.
78. Sampath, T. K. and Reddi, A. H. 2020. Discovery of bone morphogenetic proteins – A historical perspective. *Bone* **140**, 115548.
79. Sarkar, S., Diab, H. and Thompson, J. 2023. Microplastic pollution: Chemical characterization and impact on wildlife. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **20**, 1745.
80. Schneider, J. L., Rowe, J. H., Garcia-de-Alba, C., Kim, C. F., Sharpe, A. H. and Haigis, M. C. 2021. The aging lung: Physiology, disease, and immunity. *Cell* **184**, 1990-2019.
81. Shiwakoti, S., Ko, J. Y., Gong, D., Dhakal, B., Lee, J. H., Adhikari, R., Gwak, Y., Park, S. H., Choi, I. J., Schinikerth, V. B., Kang, K. W. and Oak, M. H. 2022. Effects of polystyrene nanoplastics on endothelium senescence and its underlying mechanism. *Environ. Int.* **164**, 107248.
82. Sibilia, V., Bottai, D., Maggi, R., Pagani, F., Chiaramonte, R., Giannandrea, D., Citro, V., Platonova, N. and Casati, L. 2021. Sex steroid regulation of oxidative stress in bone cells: An *in vitro* study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **18**, 12168.
83. Stojkovic, M., Ortuño Guzmán, F. M., Han, D., Stojkovic, P., Dopazo, J. and Stankovic, K. M. 2023. Polystyrene nanoplastics affect transcriptomic and epigenomic signatures of human fibroblasts and derived induced pluripotent stem cells: Implications for human health. *Environ. Pollut.* **320**, 120849.
84. Tang, Q., Li, T., Chen, K., Deng, X., Zhang, Q., Tang, H., Shi, Z., Zhu, T. and Zhu, J. 2022. PS-NPs induced neurotoxic effects in SHSY-5Y cells *via* autophagy activation and mitochondrial dysfunction. *Brain Sci.* **12**, 952.
85. Teichmann, A., Jacobi, U., Weigmann, H. J., Sterry, W. and Lademann, J. 2005. Reservoir function of the stratum corneum: Development of an *in vivo* method to quantitatively determine the stratum corneum reservoir for topically applied substances. *Skin Pharmacol. Physiol.* **18**, 75-80.
86. Teng, M., Li, Y., Zhao, X., White, J. C., Zhao, L., Sun, J., Zhu, W. and Wu, F. 2023. Vitamin D modulation of brain-gut-virome disorder caused by polystyrene nanoplastics exposure in zebrafish (*Danio rerio*). *Microbiome* **11**, 266.
87. Tian, X., Liu, Z., Niu, B., Zhang, J., Tan, T. K., Lee, S. R., Zhao, Y., Harris, D. C. and Zheng, G. 2011. E-cadherin/ $\beta$ -catenin complex and the epithelial barrier. *J. Biomed. Biotechnol.* **2011**, 567305.
88. Tomasian, D., Keaney, J. F. and Vita, J. A. 2000. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc. Res.* **47**, 426-435.
89. Trachootham, D., Lu, W., Ogasawara, M. A., Valle, N. R. and Huang, P. 2008. Redox regulation of cell survival. *Antioxid. Redox Signal.* **10**, 1343-1374.
90. Ungurianu, A., Zanfirescu, A. and Margină, D. 2023. Sirtuins, resveratrol and the intertwining cellular pathways connecting them. *Ageing Res. Rev.* **88**, 101936.
91. Virsek, M. K., Lovsin, M. N., Koren, S., Krzan, A. and Peterlin, M. 2017. Microplastics as a vector for the transport of the bacterial fish pathogen species *Aeromonas salmonicida*. *Mar. Pollut. Bull.* **125**, 301-309.

92. Weber, F., Kerpen, J., Wolff, S., Langer, R. and Eschweiler, V. 2021. Investigation of microplastics contamination in drinking water of a German city. *Sci. Total Environ.* **755**, 143421.
93. Xiao, B. D., Zhao, Y. J., Jia, X. Y., Wu, J., Wang, Y. G. and Huang, F. 2020. Multifaceted p21 in carcinogenesis, stemness of tumor and tumor therapy. *World J. Stem Cells* **12**, 481-487.
94. Xie, R., Xing, X., Nie, X., Ma, X., Wan, Q., Chen, Q., Li, Z. and Wang, J. 2023. Deposition behaviors of carboxyl-modified polystyrene nanoplastics with goethite in aquatic environment: Effects of solution chemistry and organic macromolecules. *Sci. Total Environ.* **904**, 166783.
95. Yang, S., Lee, S., Lee, Y., Cho, J. H., Kim, S. H., Ha, E. S., Jung, Y. S., Chung, H. Y., Kim, M. S., Kim, H. S., Chang, S. C., Min, K. J. and Lee, J. 2023. Cationic nanoplastic causes mitochondrial dysfunction in neural progenitor cells and impairs hippocampal neurogenesis. *Free Radic. Biol. Med.* **208**, 194-210.
96. Yang, Z., DeLoid, G. M., Zarbl, H., Baw, J. and Demokritou, P. 2023. Micro- and nanoplastics (MNPs) and their potential toxicological outcomes: State of science, knowledge gaps and research needs. *NanoImpact* **32**, 100481.
97. Yao, C., Guan, X., Carraro, G., Parimon, T., Liu, X., Huang, G., Mulay, A., Soukiasian, H. J., David, G., Weigt, S. S., Belperio, J. A., Chen, P., Jiang, D., Noble, P. W. and Stripp, B. R. 2021. Senescence of alveolar type 2 cells drives progressive pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **203**, 707-717.
98. Yao, X. W., Liu, H. D., Ren, M. X., Li, T. L., Jiang, W. K., Zhou, Z., Liu, Z. Y. and Yang, M. 2022. Aloe polysaccharide promotes osteogenesis potential of adipose-derived stromal cells via BMP-2/Smads and prevents ovariectomized-induced osteoporosis. *Mol. Biol. Rep.* **49**, 11913-11924.
99. Yaseen, A., Assad, I., Sofi, M. S., Hashmi, M. Z. and Bhat, S. U. 2022. A global review of microplastics in wastewater treatment plants: Understanding their occurrence, fate and impact. *Environ. Res.* **212**, 113258.
100. Zaidi, M., Yuen, T., Sun, L. and Rosen, C. J. 2018. Regulation of skeletal homeostasis. *Endocr. Rev.* **39**, 701-718.
101. Zhou, G., Wang, Q., Li, J., Li, Q., Xu, H., Ye, Q., Wang, Y., Shu, S. and Zhang, J. 2021. Removal of polystyrene and polyethylene microplastics using PAC and FeCl<sub>3</sub> coagulation: Performance and mechanism. *Sci. Total Environ.* **752**, 141837.
102. Zhou, L., Yu, Z., Xia, Y., Cheng, S., Gao, J., Sun, W., Jiang, X., Zhang, J., Mao, L., Qin, X., Zou, Z., Qiu, J. and Chen, C. 2022. Repression of autophagy leads to acrosome biogenesis disruption caused by a sub-chronic oral administration of polystyrene nanoparticles. *Environ. Int.* **163**, 107220.
103. Zhou, Y., He, G., Jiang, H., Pan, K. and Liu, W. 2023. Nanoplastics induces oxidative stress and triggers lysosome-associated immune-defensive cell death in the earthworm *Eisenia fetida*. *Environ. Int.* **174**, 107899.
104. Zhou, Y., Tai, S., Zhang, N., Fu, L. and Wang, Y. 2023. Dapagliflozin prevents oxidative stress-induced endothelial dysfunction via sirtuin 1 activation. *Biomed. Pharmacother.* **165**, 115213.
105. Zhou, Z., Yin, Y., Chang, Q., Sun, G., Lin, J. and Dai, Y. 2017. Downregulation of B-myb promotes senescence via the ROS-mediated p53/p21 pathway, in vascular endothelial cells. *Cell Prolif.* **50**, e12319.

## 초록 : 미세플라스틱에 의한 세포 노화 유도 of 최근 연구 동향

최영현<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>동의대학교 미세플라스틱 매개 질환제어 기초연구실 및 항노화연구소, <sup>2</sup>동의대학교 한의과대학 생화학교실)

다양한 종류의 플라스틱 제품이 오랫동안 산업 및 생활 제품 분야에서 널리 사용되고 있다. 플라스틱 제품에서 파생된 크기가 작은 플라스틱 입자인 MPs와 NPs는 흡입, 섭취 또는 피부 접촉을 통해 인체 내로 유입될 수 있다. 세포 내 이입을 통해 세포 안으로 들어온 MNPs는 세포의 자가 포식을 활성화할 수 있지만, 리소좀 기능 장애로 인해 자가포식 플럭스가 차단될 수 있다. 나아가 세포질에 축적된 그들은 ROS 생성으로 인한 산화적 스트레스, 미토콘드리아 기능 장애, 염증 반응 증가 등과 같은 다양한 스트레스를 유발할 수 있다. 한편 많은 질병과 연관된 세포 노화는 노화의 특징으로, 세포 손상과 스트레스에 반응하여 세포 주기가 안정적으로 종료되는 것으로 정의된다. 특히 세포 노화 유도의 핵심 인자인 산화적 스트레스의 축적은 주요 노화 표지 인자들이 발현을 유도하고, 노화 세포는 염증성 cytokine과 chemokine을 포함한 SASP의 분비를 증가시킨다. 최근 MNPs에 의한 세포 노화 유도에 대한 관심이 높아지고 있지만, 이들에 의한 세포 노화 개시의 기전 및 치료 표적에 대한 연구는 여전히 부족한 실정이다. 따라서 이 총설에서는 MNPs로 인한 다양한 인체 기관계를 구성하는 주요 세포의 세포 노화 유도에 대한 최근 연구 동향을 파악하는데 중점을 두었으며, 아울러 이를 극복하기 위한 방향을 제시하였다.