

## 특별 기고

# 항노화인자, Sirtuin family의 새로운 스타 'Sirt6'



김 현 석

이화여자대학교 자연과학대 생명과학전공  
✉ kimhs0601@ewha.ac.kr

### 서론



생명과학의 최대 관심사 중 하나는 노화 현상이다. 다양한 노화관련 인자들 중 최근 10여 년 동안 가장 많은 관심이 모아졌던 단백질은 Deacetylation 효소 활성을 갖는 Sirtuin family 이다 [1]. 포유동물에 존재하는 Sirtuin family는 7개의 단백질들 (SIRT1-7)로 구성되어 있으며 [2], 이들은 효모에서 발견된 수명연장 조절 인자로(식이제한에 의해 유도 되는 수명연장 조절 단백질) 알려진 Sir2 (Silencing information regulator 2)와 유사한 아미노산 배열을 갖는 단백질들로서 발견되었다 (그림 1). 따라서 많은 연구자들은 효모에서와 같이 Sirtuin family 단백질들이 수명 조절 단백질로서 기능을 갖는지 그리고 식이제한에 의해서 나타나는 노인성 질환 억제 효과가 이들에 의해서 조절 될 수 있는지가 최대 관심사였다. Sirtuin family 멤버 중에서도 Sirt1은 효모 Sir2 단백질과 가장 유사한 아미노산 배열을 갖고 있어서, 다른 멤버들에 비해서 가장 많은

연구가 집중되었다. Sirtuin family의 생리학적 기능 연구는 Knockout 및 Transgenic 마우스 표현형 분석을 통해서 알려지기 시작하였는데 [3], 그 결과 SIRT1 KO 마우스는 Embryonic lethal 표현형을 보여 주었고 [4], 이 후 Tissue specific KO 마우스 연구를 통하여 Sirt1이 노인성 질환과 (퇴행성신경질환, 당뇨, 암, 등) 깊은 연관성이 있음을 보여주었지만 노화 조절 연관성은 관찰되지 않았다 [3]. 게다가 Sirt1 과발현 transgenic 마우스 및 Sirt1 활성인자인 Resveratrol을 섭취한 마우스들에서도 노인성 관련 질환들의 억제 효과는 있었지만, 수명 연장 효과는 관찰되지 않았다 [5-6]. 그 밖에 Sirt2, 3, 4, 5, 및 7 각각의 KO 마우스는 암발생 증가, Hearing loss, 심장질환 등 다양한 노인성 관련 질환 표현형들이 관찰되었지만 [3,7], 노화 조절의 직접적인 증거는 관찰되지 않았다. 그러나 Sirt1을 포함한 다른 Sirtuin family 멤버들과 다르게, Sirt6 KO 마우스는 조로증(Premature aging)과 유사한 표현형을 보여주었고 [8] 또한 Sirt6 과발현 transgenic 마우스는 수명이 약 15-20%

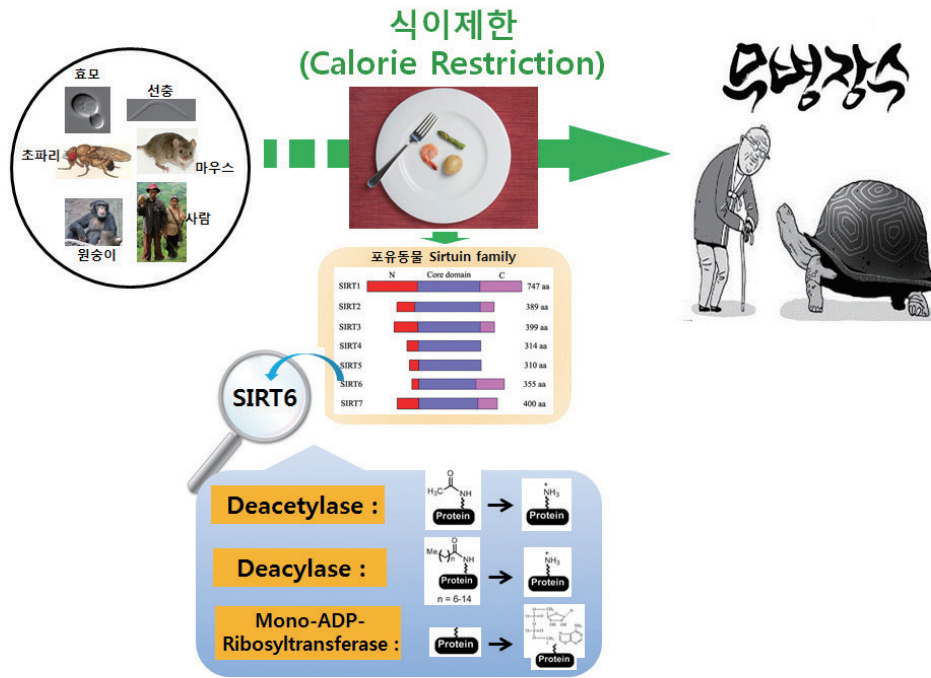
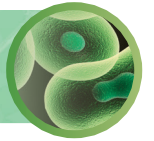


그림 1. 식이제한(Calorie Restriction), Sirtuin, 및 수명연장

증가한다는 연구 결과가 발표되었다 [9]. 이러한 연구 결과를 바탕으로 최근 많은 연구자들은 Sirtuin family 중에서, Sirt6가 노화 및 수명 조절에 가장 중요한 단백질로서 인식하기 시작했다 [10].

따라서 본 글에서는 최근까지도 많은 관심을 갖고 있는 Sirtuin family 중에서도 새롭게 중요성이 부각되고 있는 Sirt6의 분자생물학적 기전 및 생리학적 기능을 설명하고, 최근 연구 동향을 기술하고자 한다.

## 2. Sirt6의 생리학적 기능 : 동물모델



현재까지 보고 된 Sirt6 whole body knockout 마우스는 2 종류이다 (129vj 및 129vj X C57BL6 strain) [8,11]. 각각의 Sirt6 whole body KO 마우스는 태아 발생 단계는 정상적이었으나, 출생 후 wild type에 비해서 크기가 작고, 림프구 감소증 (Lymphopenia), 골감소증 (Osteopenia), 비정상적 대사, 유전체불안정성, 과도한 염증, 심근비대증

(Cardiac hypertrophy) 및 조로증(Premature aging) 유사 표현형들과 더불어 약 4주 정도의 수명을 갖는 것으로 관찰되었다. 이 후 여러 조직 혹은 기관들에서 Sirt6 KO 마우스들의 (Tissue specific KO mice)에서 표현형들이 보고되었는데, 성장지연 (Brain) [12], 지방간 (Liver) [13], 암발생 (Intestine 및 Liver cancer model) [14], 간경화/염증 (T cells and Myeloid derived cells) [15], 인슐린 분비 저하 (β cell in pancreas) [16], 및 골증가 (Osteoclast precursor cells) [17] 와 같은 표현형들이 관찰되었다 (그림 2).

이러한 동물모델 연구 결과를 바탕으로 Sirt6는 DNA damage repair, 대사항상성 조절 (포도당 대사 및 지방대사), 염증반응 조절, 및 다양한 수명관련 기전 조절의 기능을 갖고 있는 것으로 알려져 있으며 [3], Sirtuin 멤버들 중 특히 Sirt6 단백질이 노화 및 노화관련 질환과의 밀접한 연관성이 있음을 보여주고 있다. 특히 최근 Sirt6 과발현 transgenic male 마우스는 wild type에 비해서 수명이 약 15%까지 증가된다는 결과가 보고되어 [9], 항 노화조절 인

자로서 Sirt6의 중요성이 부각되고 있다.

### 3. Sirt6와 사람 질환과의 연계성



동물모델 연구를 통해서 Sirt6는 유전체안정성, 대사, 염증, 암, 및 수명과의 밀접한 연관성을 보여주고 있다. 그렇다면 실제 사람의 질환과도 연관성 있을까? 현재까지 알려진 것은 암 환자들 및 암세포주들에서 Sirt6의 발현 양상 및 유전체 변이에 관한 정보를 분석한 연구 논문에서 찾아 볼 수 있다 [18]. 실제로 TCGA (Cancer Genome Atlas database) 및 Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE)에서 분석된 결과에 따르면 전체 암 시료중 약 20%에서 그리고 약 1000개의 암세포주들 중 35%에서 Sirt6 유전자좌내 다양한 돌연변이가 관찰되었다 [14,19]. 또한 몇몇 연구결과에 따르면 초기 대장암 시료들에서 Sirt6 발현이 정상에 비해서 크게 감소되었다고 한다. 이러한 결과는 Sirt6 단백질이 암억제인자로서 기능함을 암시해주고 있기도 하지만, 이

와 반대로 편평상피세포 암종 (Squamous Cell Carcinoma) 및 만성 림프구 백혈병 (Chronic lymphocytic leukemia) 형태의 암 시료들에서는 Sirt6의 발현이 정상에 비해서 감소된 양상을 보여주기도 하여 [20-21], Sirt6의 기능이 암의 형태, 시기, 및 암세포 발생 과정에 따라 암축진 혹은 암억제 인자로서 역할 함을 엿 볼 수 있다.

### 4. Sirt6 단백질의 효소 활성 및 관련 기능



Sirt6는 세포질의 Stress granule 및 소포체 (Endoplasmic Reticulum)에 일부 존재하기도 하지만, 대부분 핵 내, 특히 크로마틴에 밀집되어 있으며, NAD+ 보조인자에 의해서 활성화 된다 [22]. 흥미로운 것은 Sirtuin 멤버들 중에서 유일하게 Deacetylase, Mono-ADP-ribosyltransferase, 및 Deacylase 와 같은 다양한 효소 활성들을 갖고 있는 것으로 알려져 있어 (그림 1) 많은 연구의 관심 대상이 되고 있다 [18].

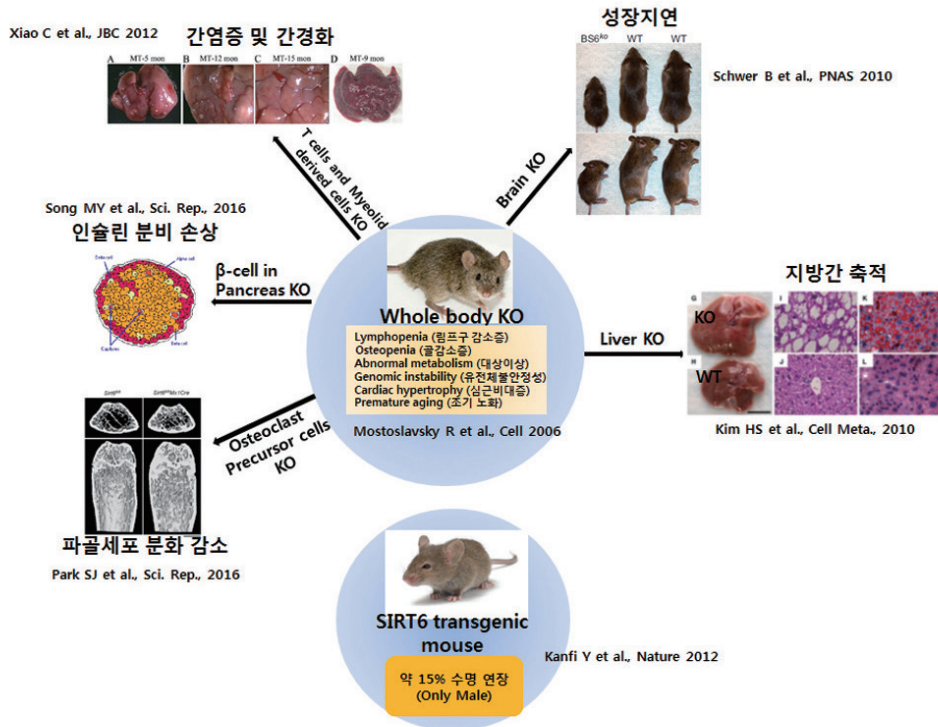


그림 2. SIRT6 동물모델 표현형 요약

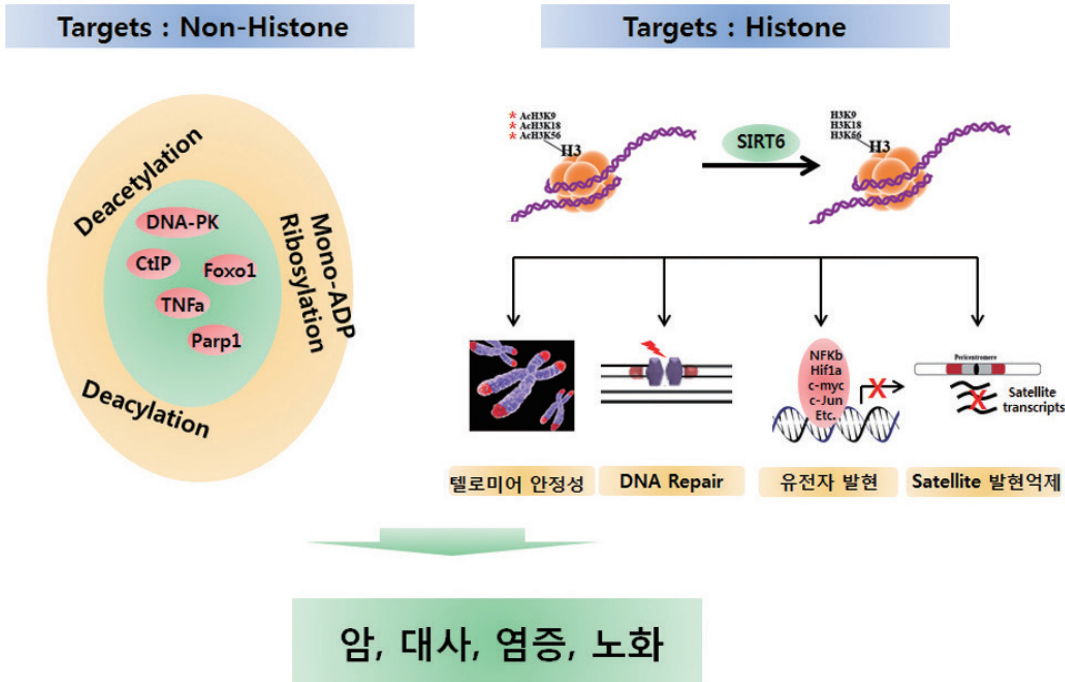
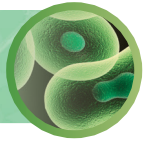


그림 3. Sirt6의 항노화 조절 기전

### Deacetylase 활성을 통한 Sirt6 단백질의 기능 및 기전:

먼저 Sirt6 deacetylase 효소 활성의 주요 타겟 단백질들은 H3K9, H3K56, H3K18, acetyltransferase GCN5, 및 CtIP (C-terminal binding protein interacting protein)가 알려져 있다 [18, 23-25] (그림 3). Sirt6의 첫 타겟으로 알려진 H3K9 및 H3K56는 아세틸화/탈아세틸화에 의해서 특정 유전자들의 전사 발현 및 텔로미어와 같은 특정 Heterochromatin의 안정성을 조절하는 것으로 보고되어 있으며 [24, 26-27], 이를 통해 유전체안정성 유지, 포도당 대사 및 지방 대사 관련 유전자들의 발현을 조절하고, 텔로미어 안정성에 기여 한다는 것이 밝혀졌다. 이러한 크로마틴 조절 기능을 통해서 결국 Sirt6의 결핍은 암, 지방간, 심근비대증, 조기 노화 (Premature aging)를 유도하는 것으로 설명되고 있다 [18]. 그렇다면, 전체 크로마틴 구조에서 Sirt6 단백질이 어떻게 특정 크로마틴 부위를 조절 할 수 있을까? 이 문제에 대한 설득력 있는 실마리는 바로 Sirt6 단백질이 NFkB, Hif1a, c-Jun 과 같은 특정 전사 인자들과

DNA repair 관련 단백질들과 결합하여, 각 전사 인자들의 타겟 유전자들의 프로모터나 Damaged DNA 부위에 위치 할 수 있고, 따라서 해당 부위의 H3K9 및 H3K56의 탈아세틸화를 조절 할 수 있다는 것이 밝혀졌다 [18, 23-27] (그림 3). 가장 최근에는 Sirt6의 새로운 타겟으로 H3K18이 보고 되기도 하였는데, H3K18의 탈아세틸화는 Pericentromeric heterochromatin에서 관찰되었으며, 이를 통해 Sirt6 단백질은 satellite 전사체들의 발현을 조절하고, Sirt6 결핍은 비정상적인 체세포 분열과 세포 노화를 유도하는 것으로 보고되기도 하였다 [25]. 그 밖에 Sirt6는 CtIP, DNA-PK, Foxo1 등과 같은 일부 non-histone 단백질들을 탈아세틸화하여 DNA damage repair, 암, 및 실포도당 생성 경로에 관여하는 것으로도 밝혀져 있다.

### Mono-ADP-ribosyltransferase 활성을 통한 Sirt6 기능 및 기전:

또 다른 활성으로 Sirt6는 NAD<sup>+</sup> 의존성 Mono-ADP-ribosyltransferase 기능을 갖는 것으로 밝혀졌다. 위에

서 언급한대로 Sirt6는 deacetylase 활성을 통하여 DNA damage repair를 조절하는 것으로 알려져 있지만, 산화적 스트레스에 의한 DNA damage repair 경우는 Parp1 (Poly-ADP-ribose polymerase 1)의 Mono-ADP-ribosylation을 통해 repair를 촉진하는 것으로 보고되기도 하였으며 [28], 최근에는 Sirt6에 의한 새로운 유전체안정성 조절 기전으로 KAP1 (KRAB-associated protein 1)의 Mono-ADP-ribosylation을 통해 retrotransposon 활성 (LINE1; Long interspersed nuclear elements)을 억제한다는 것이 밝혀지기도 하였다 [29].

### Deacylase 활성을 통한 Sirt6 기능 및 기전:

가장 최근에 알려진 Sirt6 단백질의 기능은 deacylase 효소 활성이다. 염증반응 조절인자로 잘 알려진 TNF $\alpha$ 는 myristoyl 지방산에 (Long chain fatty acid) 의해서 Lysine 잔기가 modification 되는 세포내 드문 단백질 중 하나이다. 이전 연구에서 Sirt6와 TNF $\alpha$  간의 상관성이 보고된 후, 최근 TNF $\alpha$ 의 19번째 Lysine 잔기에 부착된 myristoylation이 Sirt6에 의해서 제거되고, 이러한 deacylation에 의해서 TNF $\alpha$ 의 세포의 분비가 촉진되는 것으로 밝혀졌다 [30]. 비록 Sirt6에 의한 TNF $\alpha$  활성화 기전이 염증 및 암발생에 어떠한 영향을 미치는지는 앞으로 더 많은 연구가 필요한 상황이지만, 이러한 발견은 아직 밝혀지지 않은 많은 deacylation 타겟 발굴을 통해 Sirt6의 새로운 기전을 규명하는데 큰 도움이 될 것으로 예측된다.

## 5. Sirt6 연구의 전망



먼저 동물모델을 통한 Sirt6 연구 전망을 보면, 현재까지 다양한 조직들에서 Sirt6의 기능이 보고되었지만, 아직도 근육 및 지방과 같은 대사 관련 조직들에서의 Sirt6의 기능이 밝혀지지 않은 상황이다. 또한 Sirt6 transgenic mouse에서 관찰된 수명 연장 현상의 정확한 기전이 불분명하며, 특히 성(Sex) 특이적으로 수컷(male)에서만 수명 연장 효과가 나타나는지 그 기전이 규명되지 않은 실정이다.

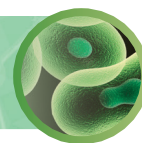
그렇다면 Sirt6의 항노화 효과는 어떤 기전을 통해서 이루어질까? 일부 연구결과는 Sirt6의 NF $\kappa$ b 억제 기전을 통해서 항노화 효과를 보여주는 것으로 설명하고 있다. 물론 NF $\kappa$ b

는 노화시에 활성이 증가하여 노화 촉진 인자로서 인식되고 있다. 그러나 이러한 설명은 설득력이 부족한 측면이 있는데, 그 이유는 실제 Sirt6 $^{-/-}$  마우스와 NF $\kappa$ b $^{+/-}$  마우스 교잡을 통해서 실험한 결과 여전히 많은 Sirt6 $^{-/-}$  마우스들의 수명이 약 4주정도로 lethal 표현형을 극복하지 못하고 있기 때문이다 [26]. 앞으로 이러한 Sirt6의 항노화 기전 이해를 위해서 좀 더 많은 타겟단백질들이 밝혀지고, 아마도 이들 중 노화 조절 단백질들이 존재하지 않을까 전망해 본다.

항 노화인자들로 인식되고 있는 Sirtuin family 연구는 주로 Sirt1에 집중되었다. 장기간의 식이제한을 통해 얻을 수 있는 장수 및 건강한 노화 (well-being aging) 효과를 대신 할 수 있는 물질을 개발하기 위하여, 많은 비용과 시간을 Sirt1 활성물질들을 탐색하는데 투자하였다. 그 결과 Resveratrol을 포함하여 몇몇 물질들이 탐색되었으나, 그 효능은 기대에 못 미치는 실정이다 [31]. 이러한 일부 답보 상태의 Sirtuin 연구는 최근 Sirt6의 동물모델 및 분자기전에 관한 연구 결과를 바탕으로 Sirt1이 아닌 Sirt6의 중요성이 부각되면서 Sirt6를 타겟으로 하는 약물 개발 및 분자생물학적 기초 연구가 다시 힘을 받고 있는 상황이다.

## 참고문헌

- Verdin E., Ott M. (2015) 50 years of protein acetylation: from gene regulation to epigenetics, metabolism and beyond. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 16(4), 258-64.
- Blander G., Guarente L. (2004) The Sir2 family of protein deacetylases. *Annu. Rev. Biochem.* 73, 417-35.
- Finkel T., Deng C.X., Mostoslavsky R. (2009) Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature* 460(7255), 587-91.
- Cheng H.L., Mostoslavsky R., Saito S., Manis J.P., Gu Y., Patel P., Bronson R., Appella E., Alt F.W., Chua K.F. (2003) Developmental defects and p53 hyperacetylation in Sir2 homolog (SIRT1)-deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100(19), 10794-9.
- Moynihan K.A., Grimm A.A., Plueger M.M., Bernal-Mizrachi E., Ford



- E., Cras-Méneur C., Permutt M.A., Imai S. (2005) Increased dosage of mammalian Sir2 in pancreatic beta cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice. *Cell Metab.* 2(2), 105-17.
6. Pearson K.J., Baur J.A., Lewis K.N., Peshkin L., Price N.L., Labinsky N., Swindell W.R., Kamara D., Minor R.K., Perez E., Jamieson H.A., Zhang Y., Dunn S.R., Sharma K., Pleshko N., Woollett L.A., Csiszar A., Ikeno Y., Le Couteur D., Elliott P.J., Becker K.G., Navas P., Ingram D.K., Wolf N.S., Ungvari Z., Sinclair D.A., de Cabo R. (2008) Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metab.* 8(2), 157-68.
  7. Kim H.S., Vassilopoulos A., Wang R.H., Lahusen T., Xiao X., Xu X., Li C., Veenstra T.D., Li B., Yu H., Ji J., Wang X.W., Park S.H., Cha Y.I., Gius D., Deng C.X. (2011) SIRT2 maintains genome integrity and suppresses tumorigenesis through regulating APC/C activity. *Cancer Cell.* 20(4), 487-99.
  8. Mostoslavsky R., Chua K.F., Lombard D.B., Pang W.W., Fischer M.R., Gellon L., Liu P., Mostoslavsky G., Franco S., Murphy M.M., Mills K.D., Patel P., Hsu J.T., Hong A.L., Ford E., Cheng H.L., Kennedy C., Nunez N., Bronson R., Frendewey D., Auerbach W., Valenzuela D., Karow M., Hottiger M.O., Hursting S., Barrett J.C., Guarente L., Mulligan R., Demple B., Yancopoulos G.D., Alt F.W. (2006) Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6. *Cell* 124(2), 315-29.
  9. Kanfi Y., Naiman S., Amir G., Peshti V., Zinman G., Nahum L., Bar-Joseph Z., Cohen H.Y. (2012) The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice. *Nature* 483(7388), 218-21.
  10. Liao C.Y., Kennedy B.K. (2012) Will the real aging Sirtuin please stand up? *Cell Res.* 22(8), 1215-7.
  11. Sundaresan N.R., Vasudevan P., Zhong L., Kim G., Samant S., Parekh V., Pillai V.B., Ravindra P.V., Gupta M., Jeevanandam V., Cunningham J.M., Deng C.X., Lombard D.B., Mostoslavsky R., Gupta M.P. (2012) The sirtuin SIRT6 blocks IGF-Akt signaling and development of cardiac hypertrophy by targeting c-Jun. *Nat. Med.* 18(11), 1643-50.
  12. Schwer B., Schumacher B., Lombard D.B., Xiao C., Kurtev M.V., Gao J., Schneider J.I., Chai H., Bronson R.T., Tsai L.H., Deng C.X., Alt F.W. (2010) Neural sirtuin 6 (Sirt6) ablation attenuates somatic growth and causes obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2010 107(50), 21790-4.
  13. Kim H.S., Xiao C., Wang R.H., Lahusen T., Xu X., Vassilopoulos A., Vazquez-Ortiz G., Jeong W.I., Park O., Ki S.H., Gao B., Deng C.X. (2010) Hepatic-specific disruption of SIRT6 in mice results in fatty liver formation due to enhanced glycolysis and triglyceride synthesis. *Cell Metab.* 12(3), 224-36.
  14. Sebastián C., Zwaans B.M., Silberman D.M., Gymrek M., Goren A., Zhong L., Ram O., Truelove J., Guimaraes A.R., Toiber D., Cosentino C., Greenson J.K., MacDonald A.I., McGlynn L., Maxwell F., Edwards J., Giacosa S., Guccione E., Weissleder R., Bernstein B.E., Regev A., Shiels P.G., Lombard D.B., Mostoslavsky R. (2012) The histone deacetylase SIRT6 is a tumor suppressor that controls cancer metabolism. *Cell* 151(6), 1185-99.
  15. Xiao C., Wang R.H., Lahusen T.J., Park O., Bertola A., Maruyama T., Reynolds D., Chen Q., Xu X., Young H.A., Chen W.J., Gao B., Deng C.X. (2012) Progression of chronic liver inflammation and fibrosis driven by activation of c-JUN signaling in Sirt6 mutant mice. *J. Biol. Chem.* 287(50), 41903-13.
  16. Song M.Y., Wang J., Ka S.O., Bae E.J., Park B.H. (2016) Insulin secretion impairment in Sirt6 knockout pancreatic  $\beta$  cells is mediated by suppression of the FoxO1-Pdx1-Glut2 pathway. *Sci Rep.* 2016 6:30321.
  17. Park S.J., Huh J.E., Shin J., Park D.R., Ko R., Jin G.R., Seo D.H., Kim H.S., Shin H.I., Oh G.T., Kim H.S., Lee S.Y. (2016) Sirt6 cooperates with Blimp1 to positively regulate osteoclast differentiation. *Sci. Rep.* 6:26186.
  18. Etchegaray J.P., Zhong L., Mostoslavsky R. (2013) The histone deacetylase SIRT6: at the crossroads between epigenetics, metabolism and disease. *Curr. Top. Med. Chem.* 13(23), 2991-3000.
  19. Kugel S., Feldman J.L., Klein M.A., Silberman D.M., Sebastián C., Mermel C., Dobersch S., Clark A.R., Getz G., Denu J.M., Mostoslavsky R. (2015) Identification of and Molecular Basis for SIRT6 Loss-of-Function Point Mutations in Cancer. *Cell Rep.* 13(3), 479-88.
  20. Ming M., Han W., Zhao B., Sundaresan N.R., Deng C.X., Gupta M.P., He Y.Y. (2014) SIRT6 promotes COX-2 expression and acts as an oncogene in skin cancer. *Cancer Res.* 74(20), 5925-33.
  21. Wang J.C., Kafeel M.I., Avezbakiev B., Chen C., Sun Y., Rathnasabapathy C., Kalavar M., He Z., Burton J., Lichter S. (2011) Histone deacetylase in chronic lymphocytic leukemia. *Oncology* 81(5-6), 325-9.
  22. Simeoni F., Tasselli L., Tanaka S., Villanova L., Hayashi M., Kubota K., Isono F., Garcia B.A., Michishita-Kioi E., Chua K.F. (2013) Proteomic analysis of the SIRT6 interactome: novel links to genome maintenance and cellular stress signaling. *Sci. Rep.* 3:3085.
  23. Michishita E., McCord R.A., Berber E., Kioi M., Padilla-Nash H., Damian M., Cheung P., Kusumoto R., Kawahara T.L., Barrett J.C., Chang H.Y., Bohr V.A., Ried T., Gozani O., Chua K.F. (2008) SIRT6 is a histone H3 lysine 9 deacetylase that modulates telomeric chromatin. *Nature* 452(7186), 492-6.
  24. Michishita E., McCord R.A., Boxer L.D., Barber M.F., Hong T., Gozani O., Chua K.F. (2009) Cell cycle-dependent deacetylation of telomeric histone H3 lysine K56 by human SIRT6. *Cell Cycle* 8(16), 2664-6.
  25. Tasselli L., Xi Y., Zheng W., Tennen R.I., Odrowaz Z., Simeoni F., Li W., Chua K.F. (2016) SIRT6 deacetylates H3K18ac at pericentric chromatin to prevent mitotic errors and cellular senescence. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 23(5), 434-40.
  26. Kawahara T.L., Michishita E., Adler A.S., Damian M., Berber E., Lin M., McCord R.A., Ongaigui K.C., Boxer L.D., Chang H.Y., Chua K.F. (2009) SIRT6 links histone H3 lysine 9 deacetylation to NF-kappaB-dependent gene expression and organismal life span. *Cell* 136(1), 62-74.
  27. Zhong L., D'Urso A., Toiber D., Sebastian C., Henry R.E., Vadyisirsack D.D., Guimaraes A., Marinelli B., Wikstrom J.D., Nir T., Clish C.B., Vaitheeswaran B., Iliopoulos O., Kurland I., Dor Y., Weissleder R., Shirihai O.S., Ellisen L.W., Espinosa J.M., Mostoslavsky R. The histone deacetylase Sirt6 regulates glucose homeostasis via Hif1alpha. *Cell* 140(2), 280-93.
  28. Mao Z., Hine C., Tian X., Van Meter M., Au M., Vaidya A., Seluanov A.,

- Gorbunova V. (2011) SIRT6 promotes DNA repair under stress by activating PARP1. *Science* 332(6036), 1443-6.
29. Van Meter M., Kashyap M., Rezazadeh S., Geneva A.J., Morello T.D., Seluanov A., Gorbunova V. (2014) SIRT6 represses LINE1 retrotransposons by ribosylating KAP1 but this repression fails with stress and age. *Nat. Commun.* 5:5011.
30. Jiang H., Khan S., Wang Y., Charron G., He B., Sebastian C., Du J., Kim R., Ge E., Mostoslavsky R., Hang H.C., Hao Q., Lin H. (2013) SIRT6 regulates TNF- $\alpha$  secretion through hydrolysis of long-chain fatty acyl lysine. *Nature* 496(7443), 110-3.
31. Schrauwen P., Timmers S. (2014) Can resveratrol help to maintain metabolic health? *Proc. Nutr. Soc.* 73(2), 271-7.

### 저자약력

#### 김 현 석

- 1998년 - 2003년 전임조교, 한림대학교 의과대학 생화학교실
- 2003년 - 2008년 Postdoc, 미국립보건원 (NIDDK/NIH)
- 2009년 - 2010년 Research Associate, 미국립암센터 (NCI)
- 2010년 - 2011년 Research Associate, Vanderbilt University of Medical Center
- 2011년 - 2012년 Research Instructor, Vanderbilt University of Medical Center
- 2012년 3월 - 현재 조교수, 이화여자대학교 자연과학대 생명과학 전공