

# Tertomotide 유래 옥타펩타이드의 항염증 활성

이효성  
서원대학교 제약식품공학부

## Anti-inflammatory activities of octapeptides derived from tertomotide

Hyosung Lee  
Department of Food & Pharmaceutical Science & Engineering, Seowon University

**요약** Tertomotide는 hTert의 일부편이며 항암 백신으로 개발된 펩타이드이나 임상시험과 동물실험에서 염증성 질환을 개선하는 활성이 다수 보고된 바 있다. 다양한 연구에서 발견된 항염활성에도 불구하고 약물성이 높지 않아 일반적인 항염약물로의 개발이 어렵다. 다양한 부위에서 일어나는 염증성 증상에 활용하기 위해서는 항염활성과 약물성이 동반되어야 하므로 구조의 개선이 필요하다. 본 연구에서는 tertomotide의 구조를 기반으로 12종의 옥타펩타이드를 설계하고 항염증 활성을 측정하여 약물성이 개선된 tertomotide 유래의 항염 펩타이드를 도출하고자 하였다. 이를 위해 활성화된 단핵구에서 염증성 cytokine인 TNF- $\alpha$ 의 분비에 미치는 영향을 측정하여 각 펩타이드의 항염 활성을 평가하였고 양성대조군으로 비교한 estradiol이나 tertomotide 이상의 항염활성을 가진 펩타이드를 도출하였다. 본 연구의 결과는 tertotmotide 유래 펩타이드들을 활용한 신규 항염증 소재 개발 연구에 도움이 될 것으로 예상되며, 항염증 활성 등의 생리활성이 있으나 약물성이 낮은 펩타이드에 대해 계산화학적 접근으로 구조를 변경하여 기능적 잠재력 있는 신규활성물질을 도출하는 융합연구의 좋은 예가 될 것으로 사료된다.

**주제어** : 융합, 항염활성, 옥타펩타이드, TNF- $\alpha$ , Tertomotide

**Abstract** Tertomotide is a peptide fragment of hTert and developed as a vaccine targeting cancer. It has been reportedly known to ameliorate inflammatory symptoms in clinical tests and in animal studies. However, the therapeutic potential of tertomotide is not supposed to be comparable to conventional anti-inflammatory agents due to low druglikeness. In order to treat inflammations present in various lesions, the structure of tertomotide is required to be modified. In this context, 12 octapeptides were designed based on tertomotide and screened for the anti-inflammatory activity in activated monocyte by measuring TNF- $\alpha$  secretion. As a result, some octapeptides have been exerted anti-inflammatory activity, comparable to or better than tertomotide and estradiol, known anti-inflammatory agents. This result is supposed to be helpful for developing therapeutic purpose exploiting other tertomotide-derived peptides and would be an example for designing novel drug based on active biomolecules with undesirable structure by convergence study of biology and computer-aided medicinal chemistry.

**Key Words** : Convergence, Anti-inflammation, Octapeptide, TNF- $\alpha$ , Tertomotide

\*Corresponding Author : Hyosung Lee(hyosunglee@ymail.com)

Received December 7, 2021

Accepted February 20, 2022

Revised December 30, 2021

Published February 28, 2022

### 1. 서론

염증은 선천성 면역(innate immunity)의 일부로 상처나 외부 물질의 침입에 대응하여 가장 먼저 일어난다. 외부 자극으로부터 자기를 보호하는 면역체계의 일부이나 과도한 염증상태가 지속적으로 유지되어 만성염증이 유도되면 조직의 섬유화를 비롯하여 심혈관질환, 건선, 퇴행성관절염, 염증성 장질환 및 암에 이르는 다양한 질환으로 이행될 수 있다[1]. 현대에 이르러 식생활이 서구화되면서 비만으로 인해 염증성 질환이 증가하고 있으며 환경오염에 따른 각종 오염물질의 증가, 스트레스 등도 염증성 질환의 증가에 기여하고 있다[2]. 정상적인 염증 반응은 염증세포가 IL-1, IL-18, TNF- $\alpha$  등의 염증성 사이토카인, chemokine, nitric oxide, prostaglandin E2를 분비하여 면역계가 활성화되면서 시작되고 염증의 원인을 제거하고 나면 IL-10, TGF- $\beta$  등의 항염증 사이토카인이 분비되어 이에 의해 염증성 사이토카인의 분비가 억제되고 조직이 재생되면서 종료된다[3].

염증의 개시와 함께 분비되는 염증성 매개물질 중 TNF- $\alpha$ 는 여러 염증성 질환에서 약물의 표적이 되고 있다. 크론병(Crohn's Disease) 등의 염증성 장질환, 건선 등의 염증성 피부질환, 류머티스 등의 염증성 관절질환의 처치를 위해 TNF- $\alpha$ 의 활성을 막는 저해제나 TNF- $\alpha$ 의 생성, 분비를 감소시키는 저해제가 사용, 개발되고 있으며 최근 염증성 질환에서 사용되는 단일클론항체 의약품도 TNF- $\alpha$ 의 활성을 저해하는 작용기전을 가지는 경우가 다수이다[4-6]. 이는 약물의 표적으로서 TNF- $\alpha$ 가 유효함을 의미한다.

Tertomotide는 16개의 아미노산으로 이루어진 펩타이드로 인간 텔로머레이즈 hTert (human telomerase catalytic subunit)의 일부로서 췌장암, 흑색종, 비소세포폐암 등의 치료를 위해 개발된 항암백신이다[7]. hTert의 아미노산 서열 중 MHC molecule과의 결합 친화도가 높은 부분을 포함하는 16개의 아미노산 길이의 조각이 선택되어 의약품으로 개발되었다[7]. 임상시험에서 염증성 증상이 완화되는 현상이 발견되어 동물실험과 다수의 염증성 질환 모델을 대상으로 수행된 실험에서 항염 활성이 확인된 바 있다[8-10]. 인체 내의 다양한 장소에서 발생하는 염증성 증상에 적용하려면 약물이 전신 순환계로 유입되어야 하지만 tertomotide는 약물 투여 방식이 피내주사로 제한되어 있다[7]. 전신 순환계로 약물이 유입되려면 그에 따른 흡수, 분포, 대사, 배출 등의 약물성(druglikeness)을 평가하는 약물 동태연구가 수행

되어야 한다. Tertomotide의 약물 동태연구는 수행된 바 없으나 합성 의약품에 비해 상대적으로 큰 분자량(MW = 1866.21), 일정한 컨포메이션이 없는 유연한 구조, 양친매성(amphiphilicity), 혈액이나 간에서의 분해가능성 등을 고려하면 약물성이 높을 것으로 예상하기 힘들기에 tertomotide를 항염증 약물로 개발하는 것은 쉽지 않을 것으로 판단된다.[11]

본 연구에서는 Tertomotide의 구조상의 단점을 극복하기 위하여 구조를 축소하여 8개 아미노산 길이의 펩타이드 모티프를 선정하고 아미노산을 일부 치환하여 펩타이드를 설계했다(Fig.1). 각 펩타이드가 활성화된 단핵구에서 TNF- $\alpha$  분비에 미치는 영향을 평가하여 구조-활성관계(Structure-Activity Relationship, SAR) 연구를 수행하였고 이를 통해 항염증 활성을 가지는 신규 항염 펩타이드를 도출하고자 하였다.

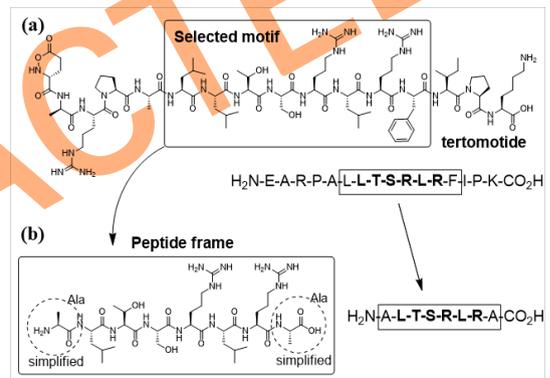


Fig. 1. Design of octapeptides for anti-inflammatory activity. (a) Structure and amino acid sequence of tertomotide. (b) Structure and amino acid sequence of novel octapeptides.

### 2. 연구 방법

#### 2.1 펩타이드 설계와 극성 및 공간 지표

본 연구에서 설계된 펩타이드는 구조가 단백질에 비해 현저히 작아 국소비교에 유리한 BLOSUM 100을 이용하여 아미노산을 치환하였고 tertomotide로부터 추출한 옥타펩타이드 프레임을 기준으로 구조적 유사성을 분석하였다[12]. 8번 위치의 alanine은 tertomotide의 원래 구조에서는 phenyl-alanine 이었으므로 방향성 상호작용 여부를 알기 위해 모든 펩타이드에서 8번 위치는 phenyl- alanine, alanine, glycine을 각각 배치하여

비교하였다. 극성지표로는 tPSA (topological Polar Surface Area)와 ClogP (Calculated partition coefficient)를 채택하였고 공간 지표로는 MW (Molecular Weight)와 CMR (Calculated Molar Refractivity)를 채택하여 표기하였다[13]. tPSA, ClogP, MW, CMR은 Chemoffice 소프트웨어(PerkinElmer, Waltham, MA, USA)를 이용하여 계산하였다.

## 2.2 펩타이드 합성

본 연구에서 사용된 펩타이드는 모두 Fmoc-기반 고체상 펩타이드 합성법을 통하여 제조되었고 질량분석(Mass spectrometry, Shimadzu, Kyoto, Japan)와 서열분석으로 화학적 특성이 분석되었다. 펩타이드의 순도는 HPLC (Shimadzu, Kyoto, Japan)로 분석하여 95% 이상임을 확인하였다. 펩타이드 합성과 분석은 모두 펩트론(Peptron, 대전, 한국)에서 수행하였다.

## 2.3 항염 활성 평가

항염 활성은 macrophage-like THP-1 세포에서 분비되는 TNF- $\alpha$ 의 양을 측정하여 평가하였다. Human TNF- $\alpha$  Quantikine ELISA kits (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)를 이용하여 ELISA를 수행하였다. THP-1세포(ATCC, Manassas, VA, USA)를 10% fetal bovine serum (FBS, invitrogen, Carlsbad, CA, USA)를 포함한 DMEM (Dulbecco's modified eagle's medium, Gibco, Carlsbad, CA, USA)에서 배양 후 96-well plate에 각 well 당  $2 \times 10^3$  세포가 되도록 분주하고 100 ng/mL의 PMA (Phorbol-12-myristate-13-acetate, Sigmaaldirich, Burlington, MA, USA)를 처리하여 20시간 동안 분화를 유도하고 1  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$  LPS (lipopolysaccharides, Sigmaaldirich) 또는 LPS와 각 펩타이드가 함께 포함된 배지로 교체하고 1 시간 동안 배양하였다. 제조사의 가이드에 따라 상등액을 취하여 ELISA를 수행하였다. TNF- $\alpha$ 의 양은 2 Multi-Mode Microplate Reader (BioTek, Winooski, VT, USA)에서 450 nm 흡광도를 측정하여 결정하였다. 펩타이드는 0.05~5  $\mu\text{M}$ 의 범위로 처리하였다.

## 2.4 세포 생존성 평가

옥타펩타이드가 세포 생장에 미치는 영향은 세포의 생존성으로 평가하였다. Cell Counting Kit-8 (Dojindo, Kumamoto, Japan)를 이용하였다. 세포를 96-well

plate에 well 당  $2-5 \times 10^3$  개의 세포를 분주하고 24시간 동안 37°C, 5% CO<sub>2</sub> incubator (Thermo Scientific, IL, USA)에서 배양하고 펩타이드를 표기된 농도대로 처리하였다. 4시간 동안 배양한 후 WST-8 (water soluble tetrazolium)를 처리하고 37°C에서 2 시간 동안 배양한 후 Synergy 2 Multi-Mode Microplate Reader (BioTek, Winooski, VT, USA)를 이용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하여 생존성을 평가하였다.

## 2.5 통계 처리

본 연구의 모든 실험 결과는 3회 이상 반복한 평균값으로 나타내었다. 대조군과 실험군 사이의 통계학적 유의성 검정은 Student's paired t-test를 적용하였으며  $p < 0.05$  수준에서 유의성을 결정하였다.

## 3. 결과

### 3.1 펩타이드 설계, 아미노산 치환

옥타펩타이드를 설계하기 위한 펩타이드 프레임은 tertomotide로부터 추출하였다. 극성 상호작용을 고려하여 tertomotide 내부에 threonine, serine과 2개의 arginine이 위치하는 부분을 중심으로 프레임을 선정하였다. 약물성을 고려하여 분자량을 1000 이하로 낮추고 자 하였고 따라서 펩타이드의 길이를 아미노산 8개로 제한하였다. 프레임은 좌우로 더 옮겨질 수 있으나 위치가 바뀌면 극성 잔기와 비극성 잔기가 편재화(localized)되어 물성이 크게 바뀔 수 있어 Fig.1 (a)에 나타난 모티프로 위치를 선정하고 표적과의 결합 시에 비극성 잔기가 유발할 수 있는 공간적 장애를 최소화하기 위하여 양 말단에 alanine을 배치하여 비극성 잔기를 메틸기로 치환하여 옥타펩타이드 프레임을 설계하였다(Fig.1(b)).

옥타펩타이드 프레임을 기반으로 몇몇 아미노산을 치환하여 12 종의 옥타펩타이드를 설계하였다. 표적과의 상호작용을 최대한 유지하기 위하여 유사한 성질의 아미노산으로 치환하였고 이를 위하여 BLOSUM 100을 이용하였다[12]. Table 1.에서 보듯 유사성 기준을 70%로 설정하고 치환을 진행하였다. 다만 펩타이드 5와 6은 유사성이 70%에 미치지 못하였는데 이는 다른 펩타이드들이 2개 이하의 아미노산이 치환된 반면 펩타이드 5와 6은 3개의 아미노산이 치환되었기 때문이다(Table.1. 5,

Table 1. Biological and physicochemical property of octapeptides.

Serial No. frame (position)	Octapeptides H <sub>2</sub> N-A-L-T-S-R-L-R-A-CO <sub>2</sub> H (1-2-3-4-5-6-7-8)	Structural homology (%) <sup>a</sup>	Steric property		Lipophilicity		Activity <sup>f</sup>	Cellular toxicity <sup>g</sup>
			MW <sup>b</sup>	CMR <sup>c</sup>	tPSA <sup>d</sup>	ClogP <sup>e</sup>		
1	H <sub>2</sub> N-A-L-S-S-R-L-R-A-CO <sub>2</sub> H	90.0	873.01	18.01	354.44	-5.94	+	-
2	H <sub>2</sub> N-A-L-S-S-R-L-R-G-CO <sub>2</sub> H	77.1	858.99	17.64	354.44	-6.19	++	-
3	H <sub>2</sub> N-A-L-S-S-R-L-R-F-CO <sub>2</sub> H	71.4	949.11	20.02	354.44	-4.81	++	-
4	H <sub>2</sub> N-A-L-S-T-R-L-R-A-CO <sub>2</sub> H	80.0	887.04	18.38	354.44	-5.70	-	-
5	H <sub>2</sub> N-A-L-S-T-R-L-R-G-CO <sub>2</sub> H	67.1	873.01	18.01	354.44	-5.94	-	-
6	H <sub>2</sub> N-A-L-S-T-R-L-R-F-CO <sub>2</sub> H	61.4	963.13	20.39	354.44	-4.56	-	-
7	H <sub>2</sub> N-A-L-T-S-R-V-R-A-CO <sub>2</sub> H	88.6	873.01	17.64	354.44	-6.44	-	-
8	H <sub>2</sub> N-A-L-T-S-R-V-R-G-CO <sub>2</sub> H	75.7	858.99	17.27	354.44	-6.69	+++	-
9	H <sub>2</sub> N-A-L-T-S-R-V-R-F-CO <sub>2</sub> H	70.0	949.11	19.65	354.44	-5.30	+++	-
10	H <sub>2</sub> N-A-L-T-S-K-L-R-A-CO <sub>2</sub> H	90.0	859.03	17.93	325.74	-4.60	++	-
11	H <sub>2</sub> N-A-L-T-S-K-L-R-G-CO <sub>2</sub> H	77.1	845.00	17.56	325.74	-4.85	+++	-
12	H <sub>2</sub> N-A-L-T-S-K-L-R-F-CO <sub>2</sub> H	71.4	935.12	19.94	325.74	-3.47	+++	-
tertomotide	-L-L-T-S-R-L-R-F-		1866.21				++	-
estradiol(E2)			272.38				++	-

<sup>a</sup>The homology was calculated based on the frame to each peptide substituted by BLOSUM 100. <sup>b</sup>Molecular Weight. <sup>c</sup>Calculated Molar Refractivity. <sup>d</sup>Topological Polar Surface Area. <sup>e</sup>Calculated partition coefficient. <sup>f</sup>The effect of peptides and positive controls on the TNF- $\alpha$  secretion by Macrophage-like THP-1 cell line. <sup>g</sup>Determined by cell viability test using WST-8. The activity and toxicity was qualitatively determined as follows, - not effective, + modestly active, ++ moderately active, +++ highly active.

6. 8번 위치의 alanine은 tertomotide의 원래 구조에서는 phenylalanine이었으므로 방향성 상호작용 여부를 알기 위해 모든 펩타이드에서 8번 위치는 phenylalanine, alanine, glycine을 각각 배치하여 비교하였다.

### 3.2 약물성, 물리화학적 성질

약물성 평가를 위한 물리화학적 분석을 수행하였고 공간 지표로 분자량과 CMR을 계산하였다. 분자량은 850~950 근처에서 12 종의 펩타이드 모두 유사하였고 CMR 역시 17~20 근처에서 모두 유사하게 나타났다. 따라서 공간적으로 모두 유사한 구조를 이룬다고 판단된다. 극성지표로 계산된 tPSA와 ClogP역시 설계된 펩타이드 사이에 큰 차이를 나타내지 않아 모두 수용성 펩타이드로 판단된다. 다만 8번 위치에 phenylalanine이 도입된 펩타이드 군에서 ClogP가 높아지는 경향이 있었으나 여전히 높은 수용성을 나타냈다.

### 3.3 구조-활성 관계

Tertomotide와 estrogen을 양성대조군으로 설정하고 설정된 농도(0.05 ~ 5  $\mu$ M)에서 macrophage-like THP-1 세포주의 TNF- $\alpha$  분비를 측정하여 항염증 활성을 측정하였고 양성대조군에 준하거나 더 높은 활성을

가지는 펩타이드를 찾고자하였다. 펩타이드 2, 3, 10이 양성대조군과 유사한 활성을 나타냈고 펩타이드 8, 9, 11, 12는 더 높은 활성을 나타냈다(Fig. 2). 펩타이드의 활성이 농도 의존적이지 않아 활성을 정성적으로 평가하여 Table.1에 표기하였다.

3번 위치의 threonine을 serine으로 치환한 펩타이드들은 활성이 그리 높지 않았고(Table. 1. 1, 2, 3), 3번, 4번의 threonine, serine을 각각 serine, threonine으로 동시에 치환한 펩타이드는 활성이 현저하게 떨어졌다(Table. 1. 4, 5, 6). 이는 3번, 4번 위치의 threonine, serine 서열이 구조적으로 매우 작은 차이임에도 표적과의 상호작용에 중요한 역할을 함을 나타낸다. 6번 위치의 leucine을 valine으로 치환한 구조에서는 대체로 높은 활성이 관찰됨에 따라 비극성 잔기의 크기를 축소한 공간적 접근이 유효함을 보여준다(Table. 1. 7, 8, 9). 5번 위치의 arginine을 lysine으로 치환한 펩타이드에서도 대체로 높은 활성이 나타났다(Table. 1. 10, 11, 12). Arginine과 lysine은 모두 염기성, 양전하성 잔기를 가진 아미노산이므로 유사한 성질의 아미노산으로 치환한 시도이지만 3번, 4번 위치에서의 치환과는 달리 높은 활성이 나타났고 잔기의 크기에서의 차이가 활성의 변화를 일으켰다고 사료된다.

8번 위치에 alanine이 도입된 펩타이드들은 전반적으로 활성이 낮게 관찰되었다(Table. 1. 1, 4, 7, 10). 반면

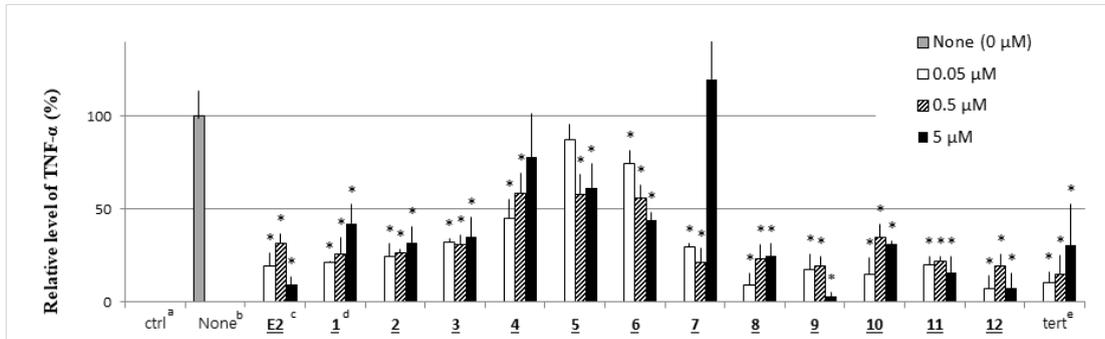


Fig. 2. Impact of octapeptides on the secretion of TNF- $\alpha$  by macrophage-like THP-1 cell. <sup>a</sup>Control. <sup>b</sup>Vehicle. <sup>c</sup>Estradiol. <sup>d</sup>Peptides (1~12). <sup>e</sup>Tertomotide. \* $p < 0.05$  versus vehicle by Student's paired t-test. n = 6, Error bar: S. D.

에 8번 위치에 phenylalanine이 있는 펩타이드들은 대체로 활성이 높게 나타났다(Table. 1. 3, 9, 12). 원래 구조에는 8번 위치에 phenylalanine이 배치되어 있으나 프레임 설계 시 표적과의 상호작용과 극성지표 등을 고려하여 alanine으로 교체하였는데 이 접근은 유효하지 않았다. Phenylalanine의 benzyl 기가 공간 채움 효과나 방향성 상호작용을 통하여 표적과의 상호작용에 역할을 수행한다고 판단된다. 8번 위치를 glycine으로 치환한 펩타이드들은 대체로 높은 활성을 나타냈다(Table. 1. 2, 8, 11). 따라서 원래의 구조(benzyl-)를 유지하거나 제거(H-)하여야 하며 중간크기의 methyl 기를 도입하는 것은 상호작용을 오히려 방해하는 것으로 나타났다.

### 3.4 세포 독성

THP-1세포를 대상으로 세포 생존력 실험을 수행하여 양성대조군인 tertomotide, estradiol과 모든 옥타펩타이드가 세포 생장에 미치는 영향을 평가한 결과 처리된 농도 내에서 특별한 영향은 관찰되지 않았다.

## 4. 결론 및 고찰

염증성 질환 치료를 위해 진통제, 소염제가 사용된다. 스테로이드 계 소염제로는 dexamethasone, hydrocortisone 등이 사용되나 부작용과 후유장애가 심각하고 비 스테로이드 계 소염제는 스테로이드 계 약물을 대체하며 항염증 약물로 오랜 기간 사용되어 왔으나 장기간 투여시의 부작용이 알려지며 새로운 항염 소재가 필요한 상황이다 [14-16]. 이에 본 연구에서는 항염 활성이 알려진 펩타이드인 tertomotide를 기반으로 새로운 항염 물질을 도출

하고자 하였다.

염증 반응과 관련된 tertomotide의 결합 표적은 아직 밝혀진 바 없으나 tertomotide가 수용성이므로 세포막을 통과하지 못할 것으로 판단하였다. 임상시험이나 동물 실험에서는 수용액으로 투여하고 활성이 나타났으므로 표적과의 결합 환경은 수용성이라고 판단된다[7-10].

프레임 설계 시에 8번 위치에 배치한 alanine은 오히려 활성을 낮추는 것으로 나타나 방향성 상호작용이 있을 것으로 판단된다. 구조적 유사성을 위해 BLOSUM 100을 이용하였는데 아미노산 치환에 따른 단백질의 유사성 분석에는 PAM (Point Accepted Mutation) 매트릭스가 더 많이 쓰이지만 국소 서열 비교를 위해서는 BLOSUM이 더 우수하고 옥타펩타이드는 단백질에 비해 현저히 작은 구조이므로 BLOSUM 100을 이용하였다 [17]. 물리화학적 정보를 활용하여 공간적 성질과 극성을 비교한 결과 12 종의 옥타펩타이드의 구조적 차이나 극성의 차이가 크지 않아 유사한 약물성을 나타낼 것으로 판단된다.

측정된 항염 활성은 농도-의존적 양상을 나타내지 않았는데 이는 생체분자에서는 흔히 발견되는 hormesis 현상으로 볼 수 있다. 이 현상은 농도에 따라 활성이 biphasic, triphasic 양상을 나타내기도 한다[18]. 또한 펩타이드 특유의 유연한 양친매성 구조에 의해 부분적으로 응집되는 현상에 의한 것일 수도 있다[11]. 본 연구에서는 결과가 정량적으로 평가할 수 없는 형태였으므로 양성대조군으로 estradiol과 tertomotide를 설정하고 이와 비교하여 정성적으로 평가하였다.

이상의 결과를 요약하면 tertomotide를 기반으로 약물성이 개선되도록 설계된 옥타펩타이드 중 양성 대조군보다 항염활성이 우수한 펩타이드들이 도출되었고 펩타

이드 9가 가장 우수한 활성을 나타냈다. 물론 활성이 농도 의존적이지 않고 TNF- $\alpha$ 의 만으로 평가한 결과이므로 차후 정량적 연구와 작용기전에 대한 후속 연구가 이루어져야 한다. 그러나 TNF- $\alpha$ 가 염증성 질환의 표적으로 유효한 만큼 항염증 약물로서의 가능성은 있다고 판단된다. 또한 tertomotide 유래 펩타이드 들을 새로운 항염 물질 개발의 소재로 활용할 수 있는 가능성을 제시한다.

## REFERENCES

- [1] L. Ferrero-Miliani et al. (2007). Chronic inflammation: Importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 $\beta$  generation. *Clinical Experimental Immunology*, 147(2), 227-235.  
DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03261.x
- [2] H. Vlassara. (2005). Advanced glycation in health and disease role of the modern environment. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1043, 452-460.  
DOI: 10.1196/annals.1333.051
- [3] R. Medzhitov. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428-435.  
DOI: 10.1038/nature07201
- [4] K. Cushing, P. Higgins, (2021). Management of Crohn Disease. *JAMA*, 325(1), 69-80.  
DOI:10.1001/jama.2020.18936
- [5] M. Tokuyama, T. Mabuchi. (2020). New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 21(7488), 1-16.  
DOI: 10.3390/ijms21207488
- [6] P. Mehta, J. J. Manson. (2020). What Is the Clinical Relevance of TNF Inhibitor Immunogenicity in the Management of Patients With Rheumatoid Arthritis? *Frontiers in Immunology*, 11(589), 1-8.  
DOI: 10.3389/fimmu.2020.00589.
- [7] Y. H. Park et al. (2019). GV1001 inhibits cell viability and induces apoptosis in castration-resistant prostate cancer cells through the AKT/NF-kappaB/VEGF pathway. *Journal of Cancer*. 10(25), 6269-6277.  
DOI: 10.7150/jca.34859
- [8] J. Choi et al. (2015). The Anti-inflammatory Effect of GV1001 Mediated by the Downregulation of ENO1-induced Pro-inflammatory Cytokine Production. *Immune Network*, 15(6), 291-303.  
DOI: 10.4110/in.2015.15.6.291
- [9] Y. J. Ko et al. (2015). The Anti-Inflammatory Effect of Human Telomerase-Derived Peptide on P. gingivalis Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Cytokine Production and Its Mechanism in Human Dental Pulp Cells. *Mediators in Inflammation*, 2015(385127), 1-8.  
DOI: 10.1155/2015/385127
- [10] Y. M. Choi et al. (2020). A Telomerase-Derived Peptide Exerts an Anti-Hepatitis B Virus Effect via Mitochondrial DNA Stress-Dependent Type I Interferon Production. *Frontiers in Immunology*. 11(652).  
DOI: 10.3389/fimmu.2020.00652.
- [11] K. L. Zapadka. (2017). Factors affecting the physical stability (aggregation) of peptide therapeutics. *Interface focus*. 7(6), 20170030.  
DOI: 10.1098/rsfs.2017.0030
- [12] H. Elabd et al. (2020). Amino acid encoding for deep learning applications. *BMC Bioinformatics* 21(235), 1-12.  
DOI: 10.1186/s12859-020-03546-x
- [13] P. Achary. (2020). Applications of Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) based Virtual Screening in Drug Design: A Review. *Mini-Review in Medicinal Chemistry*, 20(13), 1375-1388.  
DOI: 10.2174/13895575200666200429102334
- [14] D. Grennan, S. Wang. Steroid Side Effects. (2019). *JAMA*. 322(3), 282.  
DOI: 10.1001/jama.2019.8506
- [15] J. A. Michell et al. (1993). Selectivity of nonsteroid anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclo-oxygenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, 90(24), 11693-11697.  
DOI: 10.1073/pnas.90.24.11693
- [16] S. Harirforoosh et al. (2013). Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 16(5), 821-847.  
DOI: 10.18433/j3vw2f
- [17] V. Polyanovsky. (2020). The ranging of amino acids substitution matrices of various types in accordance with the alignment accuracy criterion. *BMC Bioinformatics*. 21(Suppl 11), 294-318.
- [18] M. P. Mattson. (2008). Hormesis defined. *Ageing Research Reviews*. 7(1), 1-7.  
DOI: 10.1016/j.arr.2007.08.007

### 이 효 성(Hyosung Lee)

[정회원]



- 2000년 2월 : 연세대학교 생명공학과 (공학사, 공학석사)
- 2010년 5월 : 센터키대학교 약학대학 (약학박사)
- 2015년 3월 ~ 현재 : 서원대학교 제약공학과 교수
- 관심분야 : 의약화학, 약물설계

· E-Mail : hyosunglee@ymail.com