

제 목	Angiotensin Converting Enzyme 억제제 개발 약리연구
연구자	진창배*, 김동현, 박혜영*, 이향숙, 박종세
소 속	한국과학기술연구원 도핑콘트롤센터, *이화여자대학교 약학대학
내 용	

Angiotensin converting enzyme (ACE)을 비가역적으로 불활성화시킴으로써 오랫동안 작용할 수 있는 고혈압치료제로서의 ACE 억제제를 개발하기 위하여 pseudomechanism-based inhibition 이라는 새로운 억제기전을 가질 것으로 추정되는 아래 그림과 같은 기본 분자구조를 갖는 epoxide 유도체들을 합성하여 in vitro 에서 ACE 활성 억제효과를, HPLC 법을 이용하여 측정하였다. 그 결과 합성되어진 epoxide 유도체들은, epoxide group 대신에 sulfhydryl 또는 carboxyl group 으로 치환되어져 있는 기존의 ACE 억제제들보다도 효능이 현저히 저하됨으로써, ACE의 Zn<sup>2+</sup> binding site와는 배위결합력이 미약하다는 것을 의미하여 준다. 또한 유도체들의 phenyl ring 에 chloride, hydroxyl, nitro group 과 같은 polar group 의 도입으로 말미암아 ACE 억제효과가 저하됨으로써 이 부위에서의 hydrophobic interaction 이 ACE를 억제하는데 중요하다는 것을 시사해 주며 이외에도 이미 알려진 바와같이 carbonyl carbon 과 인접한 carbon atom 에 methyl group 의 도입이 억제효과에 중요한 역할을 하였다. 따라서 향후에는 ACE 의 Zn<sup>2+</sup> binding site 와 강력한 배위결합을 하는 carboxyl group 을 도입하고 epoxide 의 위치를 변경시키며 또한 hydrophobic interaction 하는 부위의 구조를 변화시켜 보다 효능이 우수한 새로운 기전의 ACE 억제제를 개발해 나가고자 한다.

