

## 트롬복산 A<sub>2</sub> 와 트롬복산 A<sub>2</sub> 수용체 길항제의 활성형태

이종달\* · 도성탁\*

영남대학교 약학대학 약학과, \*대구보건전문대학 임상병리과  
(Received September 28, 1997)

### Active Conformation of Thromboxane A<sub>2</sub> and Thromboxane A<sub>2</sub> Receptor Antagonists

Jong-Dal Rhee\* and Seong-Tak Doh\*

Department of Pharmacy, College of Pharmacy, Yeungnam University  
\*Department of Clinical Pathology, Taegu Junior Health College

**Abstract**—Conformational analyses on thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) and thromboxane A<sub>2</sub> receptor antagonists (TxRA) were carried out by molecular mechanics method. Based on the assumption that active conformer is the nonintrahydrogen bonding and more stable former of TxA<sub>2</sub> and TxRA, the molecular structural requirements for potent TxA<sub>2</sub> receptor antagonists are like below: 1) The distance is 5.0~5.6Å between C atom of carboxyl group and S atom of sulfonyl group or C atom which is bonded to hydroxyl group in the active conformers. 2) The putative active conformers of TxA<sub>2</sub> and TxRAs are hairpin-like forms.

**Keywords** □ Thromboxane A<sub>2</sub>, Thromboxane A<sub>2</sub> receptor antagonists, Conformation analysis.

Thromboxane A<sub>2</sub>(TxA<sub>2</sub>)는 자연 prostanoids 중의 하나로 혈소판응집과 혈관과 호흡기의 평활근의 수축에 대해 강력한 활성을 가진다.<sup>1-3)</sup> Thromboxane A<sub>2</sub>와 이와 반대의 약물학적 성질을 갖는 prostacyclin(PGI<sub>2</sub>)는 혈관의 항상성을 유지하는데 중요한 역할을 한다. TxA<sub>2</sub>는 prostaglandin endo-peroxide(PGH<sub>2</sub>)에 thromboxane synthase(TxS)가 작용함으로써 생성되는데 PGH<sub>2</sub>자체가 thromboxane receptor(TxR)에 대해 강력한 agonist이다.<sup>4-5)</sup> 과량의 TxA<sub>2</sub>합성은 혈전증, 천식, 국소빈혈, 심근경색을 일으키는 원인의 하나로 생각되어지고 있다.<sup>6-9)</sup> 따라서 수용체자리에서 이의 작용을 차단하는 TxA<sub>2</sub>수용체 길항제(TxRA)는 이러한 질병에 대한 치료제로 임상적으로 유용하며,<sup>10)</sup> 많은 연구자들에 의해 개발되고있다.<sup>11-16)</sup> 길항제로 활성을 갖기 위해서는 agonist와 유사성을 갖는 3차원적 분자구조를 가져야

한다. 따라서 강력한 TxRA를 개발하기 위해서는, TxA<sub>2</sub>의 활성형태에 대한 연구가 필요하다. 그렇지만 TxA<sub>2</sub>는 37°C에서 32s 일생을 갖는 대단히 불안정한 화합물이다.<sup>17)</sup> 또 다른 문제는 agonist의 구조가 X-ray 결정구조분석과 같은 실험적 방법에 의해 결정되지 않고 있다는 것이다.

TxA<sub>2</sub> 합성효소저해제의 경우, 활성을 나타내기 위해서는 저해제의 imidazole 또는 pyridyl 부분의 질소원자와 carboxyl기의 탄소원자사이의 거리가 8.5~9.5Å가 되어야 하는 것으로 알려져 있으나<sup>18,19)</sup> TxA<sub>2</sub>수용체 길항제가 활성을 가지기 위해서는 carboxyl기와 phenylsulfonamido 기를 가져야 한다는 것이 알려져 있는 정도다.<sup>20)</sup> TxA<sub>2</sub>에 대한 수용체 길항제의 형태조사로 TxA<sub>2</sub>와 sulotroban을 superimposition한 연구<sup>21)</sup>가 있다. Hirata<sup>22)</sup>등은 TxA<sub>2</sub>와 TxRA의 카르복시기와 트롬복산수용체의 Arg-295가 상호작용할 것으로 보고하고 있다. 이 제안을 기초로하여 TxA<sub>2</sub>수용체 모델을 만들고 여기에 TxA<sub>2</sub>와 S145, (R)-(+)-AA-2414, (R)-

\* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 053-810-2826 (팩스) 053-811-3871

(+)-TCV-144를 docking시킨 연구가<sup>23)</sup> 있으나 구조적으로 다른 TxA<sub>2</sub>수용체 길항제의 형태비교에 대한 연구는 아직 행하여지지 않고 있다.

따라서 본 연구에서는 TxA<sub>2</sub>와 TxA<sub>2</sub>수용체 길항제로 구조가 다른 sulotroban, S-145, L-670596, ICI-192605에 대해 분자역학방법을 이용한 형태 조사를 하여 추정 활성 형태를 유추하고자 한다.

### 계산방법

분자구조와 형태에 대한 에너지는 Hyperchem package(Version 4.0)<sup>24)</sup>을 이용하였고 계산방법은 분자역학방법(MM+)<sup>25)</sup>을 사용하였다. 형태조사에 이용할 초기 구조의 최적화는 Polak-Ribiere방법을 이용하였다. 이 최적화된 구조에 대해서 회전가능한 단일 결합을 모두 회전시키면서 형태조사를 하였다.

Fig. 1에서 보는바와 같이 TxA<sub>2</sub>의 경우 12개의 비틀림각은 ±60°에서 180°로 변화시키면서 행하였다. 에너

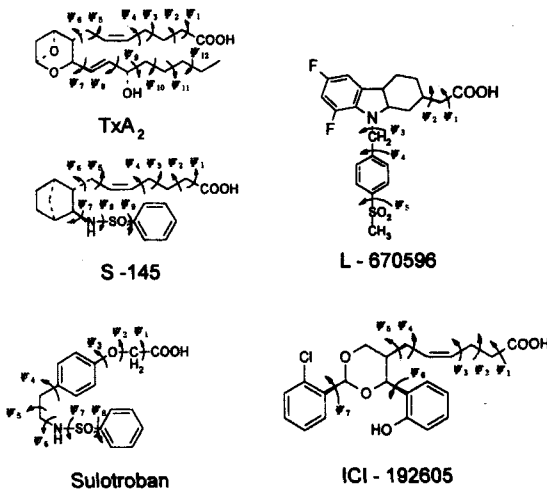


Fig. 1— Structures of compounds discussed and nomenclature of torsion angles.

지 최소화는 RMS gradient를 0.01 kcal로, 반복계산 cycles을 1000으로 형태의 수를 1000으로 하고, 형태 조사는 가장 낮은 총에너지 값으로부터 5.5 kcal/mol 이하의 값을 갖는 것들에 대해 계산하였다.

### 결과 및 고찰

TxA<sub>2</sub>와 TxRA가 이들의 수용체와 상호작용할 때의 model을 Yamamoto<sup>23)</sup>등이 제안하였는데, 이들의 결과는 TxA<sub>2</sub>의  $\alpha$ -chain의 카르복시기와 수용체의 Arg-295,  $\omega$ -chain의 히드록시기와 수용체의 Ser-201과 수소결합을 하고 있고 이때의 TxA<sub>2</sub>는 길게 펼쳐진 형태를 하고 있으며 bicyclic 고리는 수용체와 수소결합을 하지 않는 것으로 보고하고 있다. 이후 Cozzi<sup>15)</sup>등은 수용체에 결합한 TxA<sub>2</sub>는 펼쳐진 형태보다 hair-pin형태가 될 것으로, bicyclic 고리도 수용체와 작용하것으로 추정하였다. Lefer<sup>26)</sup>등은 bicyclic 고리의 산소를 -CH<sub>2</sub>로 치환해도 여전히 수용체에 대해 활성을 갖고 있는 것으로 보고하였다. 여하튼 bicyclic 고리와 인접해 있는 수용체의 부분이 활성부위에 해당하는 것으로 믿어지고 있다.<sup>15, 21)</sup> 따라서 수용체의 활성부위는 Arg-295와 Ser-201이 주가되고, bicyclic 고리와 상호작용하는 부위도 활성위치의 일부를 담당하고 있다고 생각하고 있다.

위의 사실로 미루어 볼 때 트롬복산수용체의 길항제(TxRA)가 되기 위해서는 TxA<sub>2</sub>의 카르복시기, 히드록시기, bicyclic 고리부위중 적어도 두 부분에서는 유사성을 가져야 할 것으로 사료된다. 위에서 언급한 세가지 모두를 고려하여 합성한 것이 S-145와 ICI-192605<sup>12)</sup> 전자의 두가지를 고려하여 합성한 것이 sulotroban과 daltroban<sup>11)</sup>이다. 따라서 TxA<sub>2</sub>와 TxRA의 형태를 비교 검토하면 TxRA가 되기위한 조건을 확인 할 수 있으며, TxA<sub>2</sub>의 활성형태도 유추할 수 있으리라 사료된다. 따라서 먼저 TxA<sub>2</sub>의 형태를 검토하고 이를 바탕으로 TxRA의 형태와 비교검토해 보기로 한다.

Table I— Conformational data for local minima of TxA<sub>2</sub> by the MM+Method

Conformer	E <sup>a</sup>	$\Psi_1^b$	$\Psi_2$	$\Psi_3$	$\Psi_4$	$\Psi_5$	$\Psi_6$	$\Psi_7$	$\Psi_8$	$\Psi_9$	$\Psi_{10}$	$\Psi_{11}$	$\Psi_{12}$
T1	0.00	99.0	177.8	-67.5	126.0	-89.4	-59.4	-122.2	-89.4	-59.4	-177.8	-176.8	179.8
T2	0.86	-0.9	-178.8	68.2	107.1	-81.7	-66.6	62.8	13.3	67.3	-174.1	173.5	63.5
T3	0.89	107.4	-176.7	-63.4	110.9	115.1	-61.0	-141.4	-91.2	-66.3	177.7	-174.0	179.1
T4	1.03	15.6	66.4	176.4	-84.0	122.3	-165.0	94.2	116.9	-60.8	177.8	178.1	66.2
T5	3.05	-17.6	-65.2	66.4	107.9	115.4	-65.3	-124.0	102.4	59.9	176.4	175.2	64.8
T6	5.00	106.9	-178.1	-178.1	-124.6	104.9	59.9	173.1	132.8	-69.9	72.6	170.5	63.6

<sup>a</sup> Total energy in kcal/mol <sup>b</sup> See text. Unit is degree.

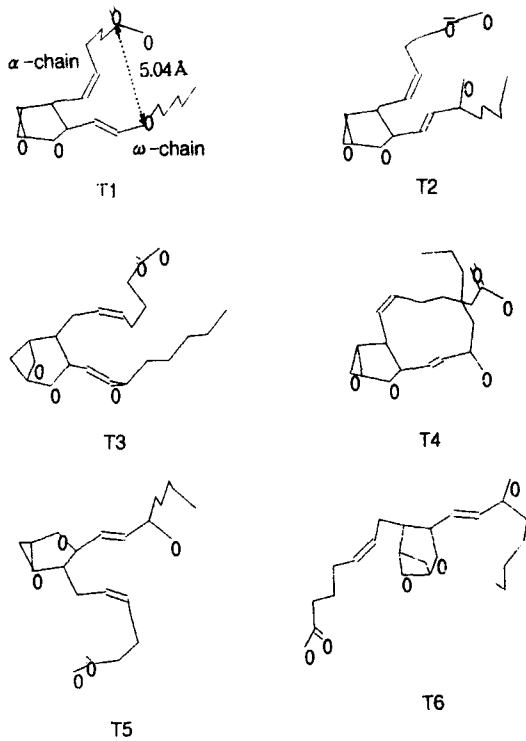


Fig. 2 — Representative conformers of TxA<sub>2</sub>.

**TxA<sub>2</sub>의 형태** - TxA<sub>2</sub>의 형태조사를 한 결과를 Table I과 Fig. 2에 나타내었다. T1은 확인된 394개의 형태중에서 가장 낮은 에너지값을 갖는 것으로 α-chain의 카르복시기와 ω-chain의 히드록시기와 수소결합을 하고 있는 형태인 T2보다도 낮은 에너지값을 가지고 있다. T1의 형태는 α-chain이 screwed된 hairpin모양을 하고 있으며 카르복시기의 탄소와 히드록시기가 결합한 탄소와의 거리는 5.04Å이었다. T2는 수소결합을 하고있는 형태중에서 가장 안정한 것이다. 이형태는 α-chain과 ω-chain 모두 screwed된 hairpin모양을 하고 있으며, 카르복실기의 카르보닐 산소와 히드록시기의 수소와의 거리는 2.55Å 이었고 카르복실기의

탄소와 히드록시기가 결합한 탄소와의 거리는 4.32Å이었다. T3는 T1보다 0.9 kcal/mol 에너지가 높은 형태로 상기한 탄소와 탄소사이의 거리가 8.79Å이었다. T4는 T1보다 에너지가 1.0 kcal/mol높고, T5와 T6는 T1보다 3.1 kcal, 5.0 kcal/mol 높은 형태이다. T6는 α-chain과 ω-chain이 펼쳐진 모양을 보여주고 있다. 높은 에너지를 가질수록 hairpin형태에서 벗어나 카르복시기와 히드록시기가 멀어짐을 알수 있다. TxA<sub>2</sub>의 카르복시가 수용체의 Arg-295잔기와 수소결합을 한다면 분자내 수소 결합하지않은 형태가 보다 활성형태에 가깝다고 볼 수 있다. 따라서 수소결합을 하지않은 형태중에서 비교적 안정한 형태인 T1과 T3가 수용체에 접근할 것으로 추정하고 이 형태를 기준으로 하여 TxRA의 형태분석을 하고자 하며, 또한 Yamamoto<sup>24)</sup>등이 제안한 α-와 ω-chain이 펼쳐진 형태와 유사한 T6에 대해서도 고찰해 보기로 한다.

**S-145의 형태** - S-145의 형태조사한 결과를 Table II와 Fig. 3에 나타 내었다. S1은 에너지적인 면에서 최소값을 갖는 것으로 카르복시기의 수소와 술포닐기의 산소와의 거리가 2.52Å으로 수소결합을 하고 있는 형태를 보여주고 있다. 에너지가 낮은 형태중 상당수가 수소결합을 하고 있는 형태를 보여 주었다. S2와 S4는 수소결합을 하지않은 형태이고 S3는 수소결합을 한 형태이고, S5는 S1보다 3.0 kcal/mol 에너지가 높은 형태이며 수소결합을 하지않고 있다. S6는 S1보다 약 5.5 kcal/mol 높은 형태로 고리에 결합한 두 chain이 펼쳐진 형태를 보여주고 있으며 카르복시기의 탄소와 술포닐기의 황사이의 거리는 8.52Å이었다. S1에서 1.3 kcal/mol 에너지범위내에 있는 형태는 모두 카르복시기의 탄소원자와 황원자간 거리가 3.8~6.0Å 범위내에 있었다. 수소결합한 형태에서 약간 벗어나고, 이들 원자간 거리가 5.6Å인 S4를 T1과 겹쳐 Fig. 4a에 나타내었다. 이는 고리를 이루는 두탄소원자와 이에 연결된 α-와 ω-chain의 탄소원자 하나씩 즉 4개의 탄소원자를

Table II — Conformational data for local minima of S-145 by the MM+Method

Conformer	E <sup>a</sup>	Ψ <sub>1</sub> <sup>b</sup>	Ψ <sub>2</sub>	Ψ <sub>3</sub>	Ψ <sub>4</sub>	Ψ <sub>5</sub>	Ψ <sub>6</sub>	Ψ <sub>7</sub>	Ψ <sub>8</sub>	Ψ <sub>9</sub>
S1	0.00	-57.7	-64.5	173.9	-110.5	73.0	-176.7	-97.4	-171.1	-149.5
S2	0.60	-9.7	-73.4	177.2	-120.0	76.8	-168.6	-162.2	150.4	127.0
S3	1.32	-143.1	65.5	-76.6	137.1	-91.5	-63.0	-131.0	-165.3	-131.0
S4	1.81	-56.5	170.0	-174.1	107.7	-73.2	-52.7	-153.4	158.8	-101.3
S5	2.99	136.8	-66.9	-65.5	138.1	-82.8	-54.7	-145.4	-72.1	119.7
S6	5.50	-11.1	-67.3	178.1	-93.2	-91.2	-62.4	-146.3	-67.5	-62.2

<sup>a</sup> Total energy in kcal/mol <sup>b</sup> See text. Unit is degree.

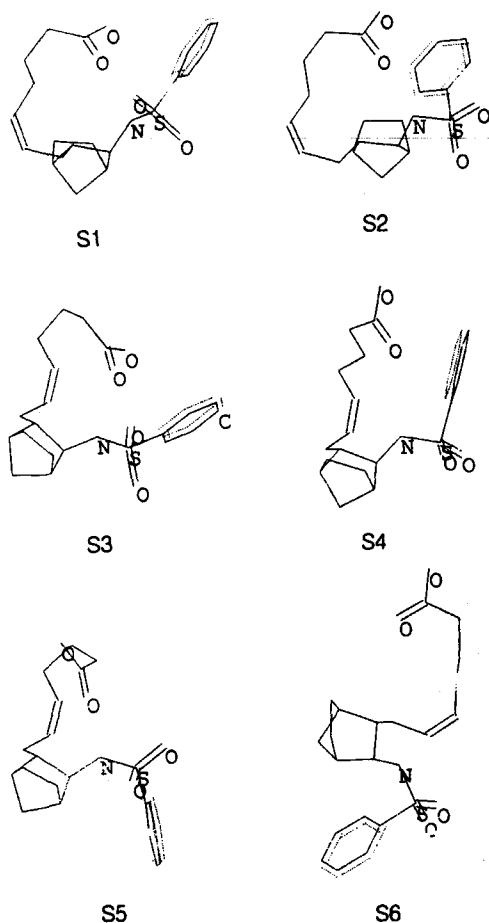


Fig. 3—Representative conformers of S-145.

overlay한 것이다. bicyclic고리부분과 카르복시기는 잘 겹쳐지며 S4의 술폰닐기의 산소와 T1의 히드록시기의 산소는 2.5Å 떨어져 있었다. 수용체의 Ser잔기가 이들 위치의 중간에 있다면 어느 것이나 이와 수소결합을 할 수 있으리라 생각된다. 따라서 S4는 수용체에 결합하기에 적합한 활성형태의 하나로 기대된다. Fig. 4b와 c는 T3와 S6, T6와 S6를 카르복시기의 탄소원자로 부터 히드록시기 및 술폰닐기의 산소에 이르는 각각의 11개의

원자를 택해 overlay한 것이다. b와 c도 상당부분 겹쳐지나 a가 가장 잘 겹쳐지고 있으며, 특히 TxA<sub>2</sub>의 ω-chain부위에서 a는 겹쳐짐을 b와 c는 겹쳐지지 않음을 확인할 수 있었다.

**Sulotroban의 형태** - 형태조사한 결과를 Table III에 나타내었다. 조사된 모든 형태에서 분자내 수소결합을 하지 않고 있었다. 가장 안정한 Su1에서 2.0 kcal/mol높은 범위에 있는 형태들은 대체적으로 3.9Å 거리를 두고 페닐고리가 stacking하는 hairpin형태를 보여 주었으며 에너지가 높은 Su3와 Su4는 각각 직선과 S자형태를 보여주었다. Su2와 T1을 Fig. 4a와 같은 방법으로 overlay하고 Su3와 T3, Su3와 T6를 Fig. 4b, c에서 행한 방법으로 RMS overlay하여 Fig. 5a, b, c에 나타내었다. Fig. 5a에서 술폰닐기와 히드록시기는 인접해 있으며 T1의 ω-chain에 벤젠고리가 위치하고 있다. 카르복시기는 겹쳐지지 않으나, T1에서 α-chain이 연결된 고리내의 탄소로 부터 카르복시기의 탄소까지의 거리는 5.35Å이고 Su2에서는 6.60Å이었다. T1에 있어서 카르복시기의 탄소와 히드록시기가 결합한 탄소와의 거리는 5.04Å이었고 Su2는 6.32Å이었다. b와 c에서는 카르복시기와 술폰닐기부분이 겹쳐지나 페닐기와 ω-chain은 겹쳐지지 않음을 볼 수 있다. Sulotroban의 경우는 카르복시기와 술폰닐기가 수용체에 작용해 약리작용을 나타내는 경우로 S-145와 달리 bicyclic고리부분이 없어도 약리작용을 나타내고 있다. 이 경우에는 수용체의 Arg-295잔기와 Ser-201잔기가 활성을 갖는 위치로 추론할 수 있고 이들간의 거리는 TxRA의 추정활성형태로 부터 유추될 수 있다고 생각된다. 만일 TxA<sub>2</sub>의 ω-chain의 알킬기가 수용체와 소수성상호작용을 한다면 이 부분과 잘 겹쳐지는 Su2가 활성형태가 될 것이다.

**L-670596의 형태** - 형태조사한 결과를 Table IV에 나타내었다. 이들의 형태는 메칠술폰닐기가 카르복시기와 같은 방향을 하고 있는 것과 엇갈린 방향을 하고 있는 두종류의 형태로 구분할 수 있다. 두 기가 같은 방

Table III—Conformational data for local minima of sulotroban by the MM+Method

Conformer	E <sub>a</sub>	Ψ <sub>1</sub> <sup>b</sup>	Ψ <sub>2</sub>	Ψ <sub>3</sub>	Ψ <sub>4</sub>	Ψ <sub>5</sub>	Ψ <sub>6</sub>	Ψ <sub>7</sub>	Ψ <sub>8</sub>
Su1	0.00	-0.5	172.5	-161.4	106.0	-52.9	119.3	-130.2	133.6
Su2	1.36	4.9	63.1	-156.3	79.8	58.0	-153.7	167.4	-52.5
Su3	4.27	3.3	68.8	-112.9	-85.3	-176.8	-88.2	-179.7	-49.6
Su4	5.05	134.2	-61.7	160.6	101.0	-60.0	117.0	-150.1	-2.5

<sup>a</sup> Total energy in kcal/mol <sup>b</sup> See text. Unit is degree.

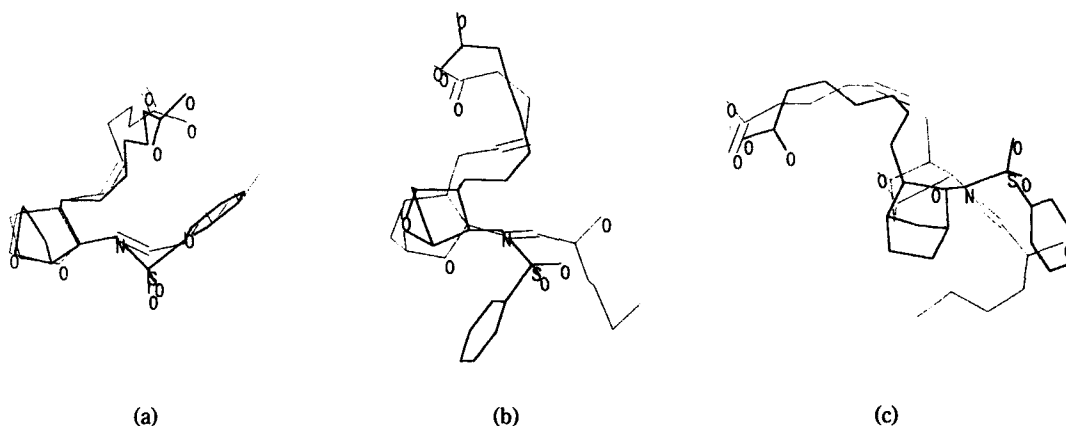


Fig. 4— Superimposition of TxA<sub>2</sub> and S-145. The superimposition was done by means of a root mean square fit to the four atoms : for TxA<sub>2</sub> and S-145, the two atoms in the ring bonded to the  $\alpha$  and  $\omega$  side chain and the two atoms in the side chains bonded to the ring.

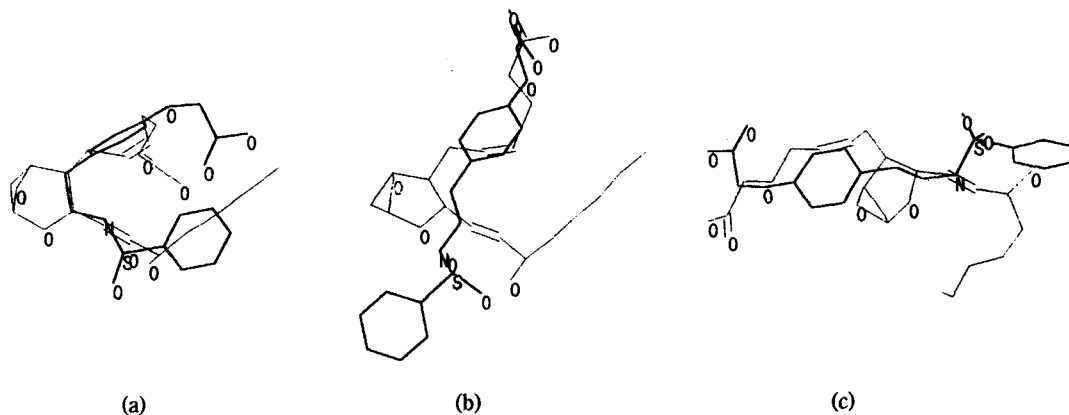


Fig. 5— Superimposition of TxA<sub>2</sub> and sulotroban. The suprimposition described in Fig. 4.

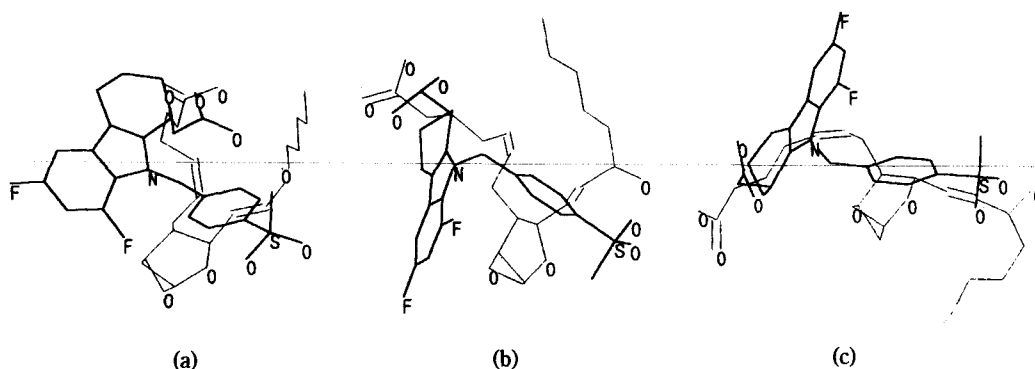
향을 취하고 있는 L1과 L4와 같은 형태에서 황원자와 카르복시기의 탄소원자의 거리는 5.0~5.6Å, 그렇지 않은 L2와 L3와 같은 형태에서는 9.3~9.7Å이었다. 카르복시기와 술포닐기의 산소가 다른 TxRA와 같이 수용체의 Arg-295잔기와 Ser-201잔기와 작용한다고 가정하면, 이는 TxRA로서의 조건과 활성형태를 유추하는데 있어 중요한 인자가 될 것이다. 즉 위의 거리범위

를 가지는 TxRA가 약물로서 활성을 가질것으로 가정할 수 있다. 앞에서 언급한 S-145, sulotroban은 에너지가 낮은 형태에서 5.0~5.6Å이 많이 나타나 이 범위 내에 있는 형태가 활성형일 가능성을 보여주고 있다 하겠다. Fig. 6은 L-670596의 대표적 두형태 L1과 L2에 T1과 T3, T6를 각각의 카르복시기의 탄소로부터 시작하여 술포닐기의 황또는 히드록시기 결합한 탄소까지

Table IV— Conformational data for local minima of L-670596 by the MM+Method

Conformer	E <sup>a</sup>	$\Psi_1^b$	$\Psi_2$	$\Psi_3$	$\Psi_4$	$\Psi_5$
L1	0.00	-83.4	174.1	77.5	46.4	137.6
L2	0.65	77.3	57.8	-92.1	59.0	156.7
L3	1.05	-75.0	171.4	-103.9	-130.1	-21.5
L4	4.75	122.5	-11.8	86.8	65.4	-35.2

<sup>a</sup> Total energy in kcal/mol <sup>b</sup> See text. Unit is degree.



**Fig. 6**— Superimposition of TxA<sub>2</sub> and L-670596. The superimposition was done for eleven atoms which are a carbon atom of carboxyl group and the other ten atoms connected to carboxyl group and sulfonyl or hydroxyl group of  $\omega$ -chain.

**Table V**— Conformational data for local minima of ICI192605 by the MM+ Method

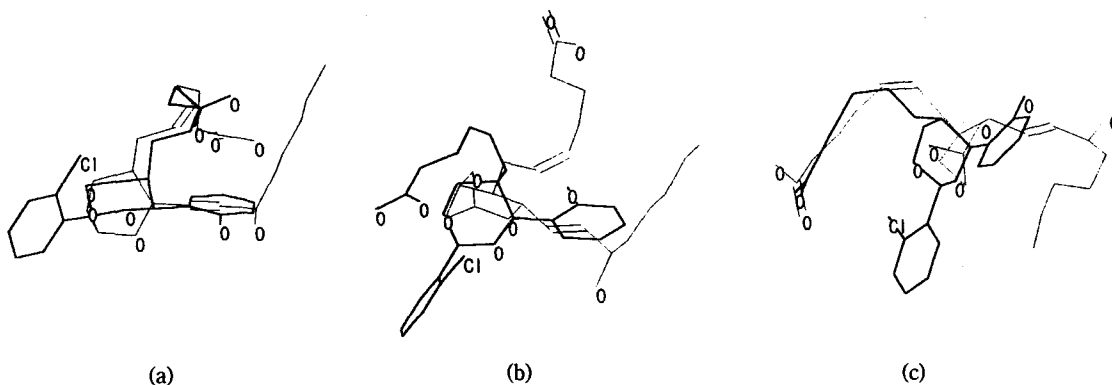
Conformer	E <sub>a</sub>	$\Psi_1^b$	$\Psi_2$	$\Psi_3$	$\Psi_4$	$\Psi_5$	$\Psi_6$	$\Psi_7$
ICI1	0.00	6.4	179.1	-94.5	127.3	179.2	-79.3	52.5
ICI2	0.72	7.3	62.8	95.6	-153.9	70.5	-73.8	56.6
ICI3	2.59	-113.5	60.6	113.5	-82.0	171.4	107.6	-63.8
ICI4	5.24	-15.2	-60.7	-85.6	133.8	-175.4	-79.1	-179.0

<sup>a</sup> Total energy in kcal/mol <sup>b</sup> See text. Unit is degree.

를 선택해 overlay한 것을 나타낸 것이다. T1과 T3에 겹친 a와 b를 보면 indole 부분이 bicyclic고리 인근에 돌출된 모습을 보여주고 있다.

**ICI-192605의 형태** - 형태조사한결과를 Table V에 나타내었다. ICI1은 가장 안정한 형태이고, 카르복시기의 탄소와 히드록시기가 결합한 탄소와의 거리는 8.47Å이었다. ICI2는 이거리가 5.7Å으로 L-670596의 추정활성형태의 값과 비슷하다. ICI3와 ICI4는 ICI1보다 에너지값이 각각 2.6 kcal/mol과 5.2 kcal/mol 높

은 형태이다. ICI2와 T1을 Fig. 6에서 행한 방법으로 겹쳐 그린 것을 Fig. 7a에 나타내었다. 카르복시기와 1,3-dioxane부분, 히드록시기 모두 T1과 잘 겹치며 클로로페닐기가 T1의 bicyclic 고리 부근에 돌출되어 있다. 이는 Fig. 6a와 비슷한 모습이다. 따라서 TxA<sub>2</sub> 수용체에는 bicyclic 고리와 결합하는 부위외에 또 다른 소수성을 띤 고리와 결합할 수 있는 부위가 있으리라 기대된다. 이는 Cozzi<sup>15</sup> 등이 합성한(((2-(1H-Imidazol-1-yl)ethylidene)amino)oxy)alkanoic acids가



**Fig. 7**— Superimposition of TxA<sub>2</sub> and ICI-192605. The superimposition was done as described in Fig. 4.

TxRAs로 작용한다는 사실은 이 가능성을 뒷받침하고 있다. 이 화합물은 TxA<sub>2</sub>의 bicyclic고리에 해당하는 위치에 cy-clohexyl기와 페닐기 두가지를 가지고 있다. 이중 한 부분이 bicyclic고리 수용체에 작용하고 다른 부분은 인접 수용부위에 작용할것으로 Cozzi등은 보고하고 있다. b와 c는 각각 ICI1과 T3, ICI1과 T6와 overlay한 것인데 둘다 bicyclic고리부위에 클로로페닐기가 돌출해 있어 TxR의 리간드결합pocket에 작용할 가능성이 적을 것으로 기대된다.

4종류의 대표적인 TxRAs의 형태조사를 하였다. 조사결과 TxRA는 TxA<sub>2</sub>의 카르복시기, 히드록시기, bicyclic고리에 대응하는 카르복시기, 술포아미노기 또는 히드록시기, 비극성 또는 극성의 고리와 이 주위에 또 다른 하나의 비극성고리가 필요할 것으로 생각된다. TxRA가 안정한 상태에서부터 3.0 kcal/mol 내에서 형태변화를 한다면 카르복시기의 탄소와 술포닐기의 황 또는 히드록시기가 결합한 탄소와의 거리는 5.0~5.6Å범위에 있음을 확인하였다. 이 거리내에 있는 TxRA의 형태는 hairpin형태를 하고있다. 따라서 TxA<sub>2</sub>의 수용체결합형태는 Yamamoto<sup>23)</sup>등이 제안한  $\alpha$ -와  $\omega$ -chain이 펼쳐진 형태보다는 Cozzi<sup>16)</sup> 등이 제안한 screwed-hairpin형태가 될 가능성이 클 것으로 기대된다.

## 결 론

TxRA의 형태조사를 한 결과 다음과 같은 사실을 확인하였다.

1. TxA<sub>2</sub> 또는 TxRAs가 이들의 수용체에 Docking 하는 형태는 높은 에너지를 가지는  $\alpha$ 와  $\omega$ -chain이 펼쳐진 형태보다는 낮은 에너지를 가지는 screwed-hairpin형태일 가능성이 높다.

2. 추정활성형태인 screwed-hairpin형태에서 카르복시기의 탄소와 술포닐기의 황 또는 히드록시기가 결합한 탄소와의 거리는 5.0~5.6Å이었다.

3. 수용체는 bicyclic고리와 결합하는 인근에 또 다른 하나의 비극성고리와 결합할 수 있는 부위를 가질 가능성이 크다.

## 감사의 말씀

이 논문은 1996년 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

## 문 헌

- 1) Samuelsson, B., Goldyne, E., Granström, E., Hamberg, M., Hammarström, S., Malmsten, C. : Prostaglandins and Thromboxanas. *Annu. Rev. Biochem.* **47**, 997 (1978).
- 2) Bhagwat, S. S., Hamann, P. R., Still, W. C., Bunting, S., Fitzpatrick, F. A. : Synthesis and structure of the platelet aggregation factor thromboxan A<sub>2</sub>. *Nature*. **315**, 511 (1985).
- 3) Smith, W. L. : The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action (Review article). *Biochem. J.* **289**, 315 (1989).
- 4) Mayeux, P. R., Morton, H. E., Gillard, J., Lord, A., Morinelli, T. A., Boehm, A., Mais, D. E., Halushka, P. V. : The affinities of prostaglandin H<sub>2</sub> and thromboxane A<sub>2</sub> for their receptor are similar in washed human. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **157**, 733 (1988).
- 5) Hornby, E. J., Skidmore, I. F. : Evidence that prostaglandin endoperoxides can induce platelet aggregation in the absence of thromboxane A<sub>2</sub> production. *Biochem. Pharmacol.* **31**, 1158 (1982).
- 6) Ogletree, M. L. : Overview of Physiological and Pathophysiological Effects of Thromboxane A<sub>2</sub>. *Fel. Proc. Fel. Am. Soc. Exp. Biol.* **46**, 133 (1987).
- 7) Fitzgerald, D. J., Doran, J., Jackson, E., Fitzgerald, G. A. : Coronary vascular occlusion mediated via thromboxane A<sub>2</sub>-prostaglandin endoperoxide receptor activation *in vivo*. *J. Clin. Invest.* **7**, 496 (1986).
- 8) Oates, J. A., Fitzgerald, G. A., Branch, R. A., Jackson, F. K., Knapp, H. R., Roberts, L. J. : Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A<sub>2</sub> formation. *N. Engl. J. Med.* **319**, 689 (part A), 761(part B) (1988).
- 9) Fiddler, G. I., Lumley, P. : Preliminary clinical studies with thromboxane synthase inhibitors and thromboxane receptor blockers. *Circulation*, **81**(suppl. I), I-69 (1990).
- 10) Hall, S. E. : Thromboxane A<sub>2</sub> Receptor Antagonists. *Med. Rev.* **11**, 503 (1991).
- 11) Cross, P., Dickenson, R. : Thromboxane Synthetase Inhibitors and Antagonists. In *Annual*

- Reports in Medicinal Chemistry Volume 22*, Bailey, D. M., Ed., Academic Press, Inc., Orlando, pp. 95 (1987).
- 12) Brewster, A. G., Brown, G. R., Foubister, A. J., Jeseup, R., Smithers, M. J. : The synthesis of a Novel Thromboxane Receptor Antagonist 4(z)-6-(2-*o*-chlorophenyl-4-*o*-hydroxyphenyl-1,3-dioxan-5-yl)Hexenoic Acid ICI 192605. *Prostaglandins*, **36**, 173 (1988).
  - 13) Bhagwat, S. S., Gude, C., Cohen, D. S., Lee, W., Furness, P., Clarke, F. H. : Thromboxane Receptor Antagonism Combined with Thromboxane Synthase Inhibition. 1.1. ( $\pm$ )-(3-Pyridinylbicyclohept-yl)alkanoic Acids. *J. Med. Chem.* **34**, 1790 (1991).
  - 14) Soyka, R., Heckel, A., Nicki, J., Eisert, W., Muller, T. H., Weisenberger, H. : 6,6-D-substituted Hex-5-enoic Acid Derivatives as Combined Thromboxane A<sub>2</sub> Receptor Antagonists and Synthase and Synthetase Inhibitor. *J. Med. Chem.* **37**, 26 (1994).
  - 15) Cozzi, P., Giordami, A., Menchineri, M., Pillan, A., Pinciroli, V., Rossi, A., Tonani, R., Volpi, D., Tamburin, M., Ferrario, R., Fusar, D., Salvati, P. : Agents Combining Thromboxane Receptor Antagonism with Thromboxane Synthase Inhibition : [2-(1H-Imidazol-1-yl-ethylidene)amino]oxy]alkanoic Acids. *J. Med. Chem.* **37**, 3588 (1994).
  - 16) Ackerley, N., Brewster, A. G., Brown, G. R., Clarke, D. S., Foubister, A. J., Griffin, S. J., Hudson, J. A., Smithers, M. J., Whittamore, P. R. : A Novel Approach to Dual-Acting Thromboxane Receptor Antagonist/Synthase Inhibitors Based on the Link of 1,3-Dioxane-Thromboxane Receptor Antagonists and Thromboxan Synthase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **38**, 1608 (1995).
  - 17) Hamberg, M., Svensson, J. and Samuelsson, B. : Thromboxanes: A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **72**, 2994 (1975).
  - 18) Kato, K., Ohkawa, S., Terashita, T. and Nishikawa, K. : Thromboxane synthetase inhibitor (TXSI) design, synthesis, and evaluation of a novel series of *w*-pyridylalkenoic acid. *J. Med. Chem.* **28**, 27, (1985).
  - 19) Rhee, J. D. and Doh, S. T. : The correlation between Conformations and Activities of *w*-pyridylalkenoic Acids. *Yakhakhoegi*, **41**, 298, (1997).
  - 20) Ladouceur, G., Mais, D. E., Jakubowsky, J. A., Utterback, B. G., Robertson, D. W. : Structural Homologies among Thromboxane Receptor Antagonists : Minimal Pharmacophoric Requirements for High Affinity Interaction with TxA<sub>2</sub> Receptors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **8**, 173 (1991).
  - 21) Ezumi, K., Yamakawa, M. and Narisada, M. : Computer-Aided Molecular Modeling of a Thromboxane Receptor Antagonist S-145 and Its Related Compounds. *J. Med. Chem.* **33**, 1117 (1990).
  - 22) Hirata, M., Hayashi, Y., Ushikubi, F., Yokota, Y., Kageyama, R., Nakanishi, S., Narumiya, S. : Cloning and Expression of cDNA for a Human Thromboxane A<sub>2</sub> Receptor. *Nature* **213**, 899 (1991).
  - 23) Yamamoto, Y., Kamiya, K. and Terao, S. : Modeling of Human Thromboxane A<sub>2</sub> Receptor and Analyser of the Receptor-Ligand Interaction. *J. Med. Chem.* **36**, 820 (1993).
  - 24) Hyperchem Package, Hypercube Inc., Waterloov, Ontario, N2L 3X2, Canada (1994).
  - 25) Burket, U. and Allinger, N. L. : Molecular Mechanics, ACS Monograph, 177, *Am. Chem. Soc.*: Washington D.C. (1981).
  - 26) Lefer, A. M., Smith, E. F. III, Araki, H., Smith, J. B., Aharony, D., Claremon, D. A., Magolida, R. L., Nicolaou, K. C. : Dissociation of Vasoconstrictor and Platelet Aggregatory Activities of Thromboxane by Carbocyclic Thromboxane A<sub>2</sub>, a Stable Analog of Thromboxane A<sub>2</sub>. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **77**, 1706 (1980).