

2-Methyl-4-(phenyldiazenyl)phenyl picolinamide의 o-toluidinyl 구조가 AHR 길항저해 활성에 미치는 영향

이효성

서원대학교 제약공학과

The Impact of o-Toluidinyl Structure of 2-Methyl-4-(2-methylphenyldiazenyl)phenyl picolinamide on the AHR Antagonistic Activity

Hyosung Lee

Department of Pharmaceutical Science & Engineering, Seowon University

요약 AHR(Aryl Hydrocarbon Receptor, 방향성탄화수소 수용체)은 리간드에 의해 활성화되어 체내 외래물질의 대사를 조절하는 전사인자다. 생체 내에서 AHR의 생리학적 역할은 오랜 기간 연구되어 왔으나 antagonist를 비롯한 적절한 화학적 도구의 부재로 그 역할 규명이 제한되어 있다. AHR이 암을 비롯한 여러 질병의 발병기전에 관여되어 있다는 것이 밝혀짐에 따라 유효한 약물 표적으로 간주되나 화학적 도구의 부재로 인해 치료용 약물 개발 역시 제한되어 있다. 기존 antagonist 들은 저농도에서는 활성이 있으나 높은 농도에서는 AHR의 활성화를 유도하는 부분적 antagonist이므로 순수 저해활성을 가지는 신규 antagonist의 개발이 필요하다. 본 연구에서는 2-methyl-4-(2-methylphenyldiazenyl)phenyl picolinamide의 o-toluidinyl 고리구조의 변경하여 활성을 평가하는 유기화학과 분자생물학의 융합연구를 통하여 o-toluidinyl 구조를 최적화하였다.

• **주제어** : AHR(방향성 탄화수소 수용체), 길항저해제, 2-methyl-4-(2-methylphenyldiazenyl)phenyl picolinamide, 화학적 도구, 약물 표적, 유기화학과 분자생물학의 융합연구

Abstract AHR is a transcription factor activated by aryl hydrocarbons, regulating the expression of XMEs (xenobiotics Metabolizing Enzymes). Even though the role of AHR in human physiology has been intensively investigated for the past decades, our understandings are still largely limited due to the deficiency of adequate chemical agents. In addition, it has been demonstrated that AHR correlates to pathogenesises for some diseases. Furthermore, emerging data suggest that the study on the AHR may provide a valid therapeutic target. Classical antagonists in current use are reported to be partial agonistic whereas a pure antagonist is demanded. In this study, o-toluidinyl ring structure of 2-methyl-4-(2-methylphenyldiazenyl)phenyl picolinamide has been modified into various structures to optimize the AHR antagonistic activity by means of convergence study of organic synthesis and molecular biology.

• **Key Words** : AHR (aryl hydrocarbon receptor), 2-methyl-4-(2-methylphenyldiazenyl)phenyl picolinamide, antagonist, therapeutic target, convergence study of organic synthesis and molecular biology.

*Corresponding Author : 이효성 (hyosunglee@ymail.com)

Received November 23, 2016

Revised December 30, 2016

Accepted January 20, 2017

Published January 28, 2017

1. 서론

1.1 AHR(방향성탄화수소 수용체)

AHR(Arylhydrocarbon Receptor, 방향성탄화수소 수용체)은 리간드에 의해 활성화되는 전사인자로 basic helix-loop-helix/Per-Arnt-Sim (bHLH/PAS) 패밀리에 속하는 단백질이다[1]. AHR은 다환 방향성탄화수소나 할로젠화 방향성탄화수소 등 체내로 유입된 외래 화학물질의 독성 효과를 매개하는 것으로 잘 알려져 있다[2]. 최근 연구에 따르면 AHR는 생리학적으로 다른 기능을 수행하기도 하는데 세포주기 조절, 임신, 발생, 생체주기 등에 관련되어 있고 면역반응의 신호체계에서도 중요한 역할을 수행하는 것으로 밝혀졌다. 따라서 외래 화학물질에 의한 신호체계에 혼선이 독성이나 질환을 유발할 수도 있다[3].

세포 내에서 활성화되지 않은 AHR은 HSP90 이합체 (Heat Shock Protein 90 dimer), XAP2(hepatitis B virus X-associated protein 2), P23(prostaglandin E synthase 3), ARA9(Arylhydrocarbon receptor activated 9), 등 다양한 단백질로 구성된 사페론 복합체에 결합되어 있다[2]. AHR의 활성화는 방향성탄화수소로 대표되는 화학물질이 리간드로 작용하여 시작되며 상응하여 활성화되는 표적유전자는 XMEs(Xenobiotic Metabolizing Enzymes, 외래화학물 대사 효소류)가 잘 알려져 있으나 TGF α , p27^{Kip1}, COX-2, LTBP-1 등 신규 표적 유전자도 지속적으로 발견되면서 AHR의 생리학적 역할이 단순하지 않다는 것을 증명한다[4,5,6,7].

실제로 AHR은 다양한 생물학적 과정에서 중요한 역할을 수행하는 신호 수용체이므로 이 신호전달체계의 교란은 여러 질환의 발병기전으로 이어지게 되며 암, 당뇨, 수신증, 간경화 등의 질환이나 구개열, 동맥관잔존증 등의 발생기형이 AHR의 기능 이상에 의해 발생할 수 있다는 것이 알려져 있다[8-10]. 그러나 적절한 화학적 도구의 결여로 인해 연구가 매우 제한되므로 상세한 발병기전이나 분자수준에서의 조절 기전에 대한 이해가 상당히 부족하다[11].

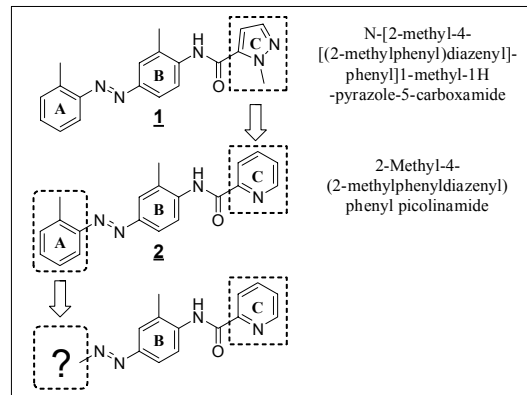
1.2 AHR antagonist

AHR은 다양한 화합물과 결합하는 것으로 알려져 있고 따라서 다양한 구조와 상호작용한다. 이는 AHR의 활성화를 유도하지 않는 순수 antagonist가 개발되기 힘든 이유이기도 하다. 플라보노이드 유도체인 3', 4'-dimethoxy-

flavone(DMF)나 3'-methoxy-4'-nitro-flavone(MNF) 등이 생물학적 실험에서 antagonist로 사용되고 있으나 높은 농도에서는 여전히 AHR의 활성화를 유도하므로 활용도가 제한적이다[12,13,14].

1.3 연구 목표

2-Methyl-4-(2-methylphenyldiazenyl)phenyl picolinamide(**2**)는 최근 보고된 합성 antagonist인 N-[2-methyl-4-[(2-methylphenyl)diazenyl]-phenyl]1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide(**1**)의 말단에 위치한 pyrazole 고리 구조를 AHR 길항제해 활성화에 따라 최적화한 합성 antagonist이다[15,16]. 본 연구에서는 화합물 **2**의 다른 말단에 위치한 2-toluidinyl 고리 구조를 변형한 유도체들을 합성하고 AHR 길항제해 활성을 측정하여 구조-활성관계를 연구하고 길항 저해 활성을 기반으로 구조를 최적화하고자 하였다.



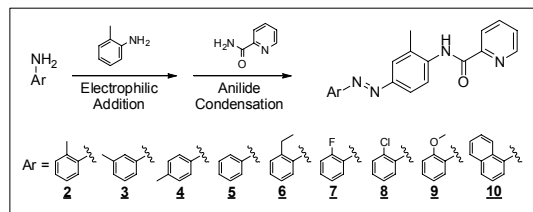
[Fig. 1] Optimization of *o*-toluidinyl structure of 2-methyl-4-(2-methylphenyldiazenyl)phenyl picolinamide

2. 방법

2.1 유도체 합성

2-Picolinic acid (27.3 mg, 0.2219 mmol)의 메틸렌클로라이드(CH₂Cl₂; 0.5 ml) 용액에 dichlorotriphenyl phosphorane (PPh₃Cl₂; 74.0 mg, 0.2219 mmol)와 diisopropyl ethylamine 한 방울을 가하여 용해시켰다. 상온에서 30분간 교반한 후 각 화합물에 상응하는 diazenyltoluidine (0.0444 mmol) 을 가하고 한 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고 메틸렌

클로라이드(CH_2Cl_2)를 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 법으로 화합물을 분리하였다. 분리된 화합물들은 분취용 HPLC(waters 600)를 이용하여 정제되었다.



[Fig. 2] Synthetic scheme for analogues of 2-methyl-4-(2-methylphenyldiazenyl) phenyl picolinamide

2.2 실험방법

2.2.1 세포 배양

HepG2(human hepatoma)세포는 글루코스, 글루타민(Mediattech사, Herndon, VA, USA)가 첨가된 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's media) 배지에 10% FBS(Fetal Bovine Serum, invitrogen사, Carlsbad, CA, USA)을 첨가하여 37°C, 5% CO_2 조건에서 배양되었다.

2.2.2 Luciferase Assays

HepG2-Luc 세포를 96-well 플레이트에서 배양하여 DMSO를 단독으로 또는 화합물과 주어진 농도에서 1시간 동안 전처리하였다. 이어서 각 세포에 TCDD (1 nM)를 처리하였고 4시간 동안 배양한 후 세포를 채취하고 생산된 루시페라아제의 활성을 측정하여 CYP1A1 프로모터의 활성을 결정하였다. 본 측정 실험은 Promega 사(Fitchburg, WI, USA)의 Luciferase Assay System kit 사용하여 제조사가 제공하는 프로토콜에 따라 수행되었고 측정기기는 Applied Biosystem사(Foster City, CA, USA)의 TR717 미세소판과 미세소판 루미노미터를 사용하였다.

3. 결과

3.1 유도체 합성

N-[2-methyl-4-[(2-methylphenyl)diazenyl]phenyl]-2-picolinamide의 2-toluidinyl 구조를 변경한 유도체들이 아래와 같이 합성되었다.

N-[2-methyl-4-[(2-methylphenyl)diazenyl]phenyl]-

2-picolinamide (**2**), $^1\text{H NMR}$: δ = 2.56 (s, 3H), 7.30 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 7.54 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.98-7.88 (dq, J_a =1.6Hz, J_b = 7.5 Hz, 2H), 8.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H) ppm. Mass calcd. for [M] 330.15, found (ES) [M] 330.

N-[2-methyl-4-[(3-methylphenyl)diazenyl]phenyl]-2-picolinamide (**3**), $^1\text{H NMR}$: δ = 2.47 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 7.93 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.66 (m, 2H) ppm. Mass calcd. for [M] 330.15, found (ES) [M] 330.

N-[2-methyl-4-[(4-methylphenyl)diazenyl]phenyl]-2-picolinamide (**4**), $^1\text{H NMR}$: δ = 2.44 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.83 (m, 3H), 7.88 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 10.0 Hz, 1H) ppm. Mass calcd. for [M] 330.15, found (ES) [M] 330.

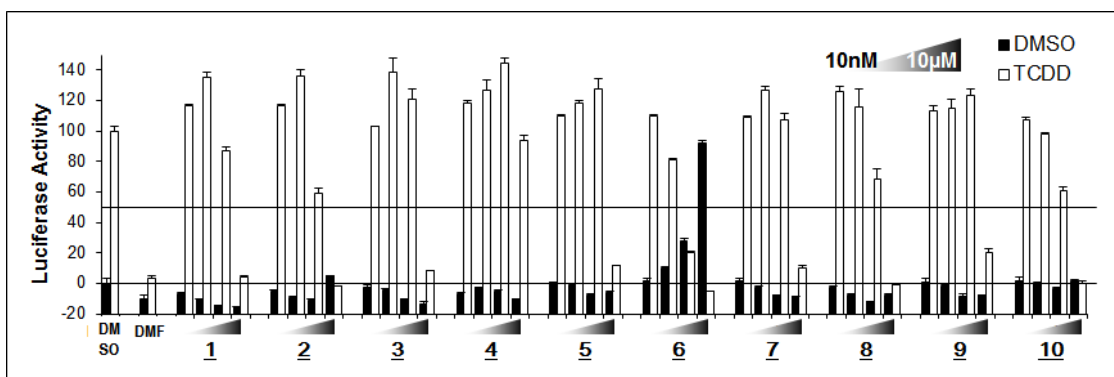
N-(2-methyl-4-phenyldiazenyl-phenyl)-2-picolinamide (**5**), $^1\text{H NMR}$: δ = 2.55 (s, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.92 (m, 4H), 7.96 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 4.5 Hz, 1H) ppm. Mass calcd. for [M] 316.13, found (ES) [M] 316.

N-[2-methyl-4-[(2-ethylphenyl)diazenyl]phenyl]-2-picolinamide (**6**), $^1\text{H NMR}$: δ = 1.32 (s, 3H), 2.76 (m, 5H), 7.29 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.63 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H) ppm. Mass calcd. for [M + H] 345.17, found (ES) [M + H] 345.

N-[2-methyl-4-[(2-fluorophenyl)diazenyl]phenyl]-2-picolinamide (**7**), $^1\text{H NMR}$: δ = 2.54 (s, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 8.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.66 (m, 2H) ppm. Mass calcd. for [M] 334.12, found (ES) [M] 334.

N-[2-methyl-4-[(2-chlorophenyl)diazenyl]phenyl]-2-picolinamide (**8**), $^1\text{H NMR}$: δ = 2.55 (s, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 8.34 (m, 1H), 8.66 (m, 2H) ppm. Mass calcd. for [M] 350.09, found (ES) [M] 350.

N-[2-methyl-4-[(2-methoxyphenyl)diazenyl]phenyl]-2-picolinamide (**9**), $^1\text{H NMR}$: δ = 2.54 (s, 3H), 4.04 (s,



[Fig. 3] AHR antagonistic activities of the compounds, HepG2 cells were transfected with human CYP1A1 promoter (HepG2-p450 luc) and treated with either DMSO or the compounds at the concentration of 10 nM to 10 μ M for 1 hr. DMF (10 μ M) was also treated as a positive control. The cells were then incubated in the presence of TCDD (1 nM) for 4hr. The cells were then harvested and the promoter activities were determined by measurement of luciferase activities. *TCDD: 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-p-dioxin, **DMF: 5,7-dimethoxyflavone.

3H), 7.05 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 8.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H) ppm. Mass calcd. for [M] 346.14, found (ES) [M] 346.

N-[2-methyl-4-(1-naphthylidiazanyl)phenyl]-2-picolinamide (**10**), $^1\text{H NMR}$: $\delta = 2.56$ (s, 3H), 7.54 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 5H), 8.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.68 (m, 2H), 8.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ppm. Mass calcd. for [M] 366.15, found (ES) [M] 366.

3.2 유도체들의 AHR 길항저해 활성 평가

o-Toluidinyl 고리의 구조를 활성 기반으로 최적화하기 위하여 수행한 구조 변경은 다음과 같다. 1) 메틸기 위치 변경, 2) 메틸기 제거, 3) 메틸기 확장, 4) 할로젠으로 대체, 5) 메톡시기로 대체 그리고 6) 방향성 확대이다. 각 구조 변경의 영향을 화합물 **2**와 비교하였다.

3.2.1 메틸기 위치의 영향

ortho-, *meta*-, *para*- 세 위치에 각각 메틸기를 도입한 유도체 (**2**, **3**, **4**)를 합성하여 활성을 측정하였다. 세 화합물 중 *ortho*- 유도체(**2**)의 활성이 가장 강하였다.

3.2.2 메틸기 제거의 영향

메틸기가 없는 유도체(**5**)의 활성은 *ortho*-메틸 화합물

(**2**)보다 낮은 것으로 평가되었다. 화합물 **3**, **4**와는 활성이 유사하므로 *ortho* 위치의 메틸기가 활성을 위하여 필요하다고 평가된다.

3.2.3 메틸기 확장의 영향

메틸기를 에틸기로 치환하여 탄소골격을 확장한 유도체(**6**)는 화합물 **2**보다 월등히 높은 활성을 나타냈다. 그러나 agonist를 처리하지 않은 상태에서 단독으로 처리했을 때 농도-의존적으로 AHR를 크게 활성화하는 것이 관찰되었다.

3.2.4 할로젠으로의 대체의 영향

메틸기와 등전자체(isostere)이며 입체구조가 동등한 플루린 또는 클로린으로 메틸기를 대체하여 그 활성을 측정하였다. 플루로 유도체(**8**)는 활성이 낮아졌으나 클로로 유도체(**9**)는 메틸화합물(**2**)와 유사한 활성을 나타냈다.

3.2.5 방향성 확대의 영향

Phenyl 고리 구조에 방향성 고리를 확장하여 naphthyl 유도체(**10**)를 합성하여 활성을 측정된 결과 *ortho*-메틸 화합물(**2**)과 유사한 활성을 나타냈다.

4. 논의

4.1 AHR 리간드 구조

AHR은 체내로 유입된 다양한 외래 화합물과 결합한

대[2-4]. 강력한 agonist로 밝혀진 화합물들은 대체로 방향성 고리를 다수 보유하고 클로린 등이 다수 도입된 평면형 다전자 분자구조이다. AHR의 활성화의 결과는 리간드로서 AHR과 결합한 화합물을 제거하는 대사효소의 발현의 상향조절이다. 이는 AHR의 신호체계가 외래화합물의 제거를 위하여 작동함을 시사한다. 동시에 AHR은 다양한 생리학적 현상과 연관되어 있음이 밝혀져 있다. 외래화합물에 의해 신호체계가 시동하므로 센서단백질로 작용한다고 추측할 수 있다. 그러나 그 상세한 기전은 여전히 수수께끼 수준에 머무르고 있다. 이는 다양한 구조의 화합물과 결합하는 성질에 기인한다. 다양한 구조에 의해 활성화되므로 활성화를 유도하지 않고 결합친화성이 agonist보다 높은 물질을 찾는다는 것은 쉽지 않은 작업이다.

강력한 agonist들이 넓은 평면에 전자가 풍부한 경직된 평면 구조를 하고 있는데 반해 화합물 **1**은 세 개의 방향성 고리가 회전이 가능한 연결체로 결합된 유연한 구조이다. 방향성 탄화수소 류 화합물의 결합친화력이 높은 것은 방향성 상호작용이 리간드-수용체 간 결합의 주요 요인일 것으로 추측되며 방향성 상호작용이 유지된다면 AHR의 입체구조 변화를 최소화하기 위하여 유연한 구조를 가진 리간드가 antagonist로서 유리할 것으로 추론할 수 있다. 이런 면에서 화합물 **1**과 유연한 연결 구조를 공유하는 유도체들은 AHR antagonist로서 매우 유력한 후보군이라고 할 수 있다. 이런 추론을 바탕으로 화합물 **1**의 말단에 위치한 N-methyl-pyrazole 고리가 최적화된 구조가 화합물 **2**이다[16]. 본 연구에서는 화합물 **2**를 구조변형을 위한 원형으로 사용하여 또 다른 말단인 *o*-toluidinyl 고리의 구조를 최적화 하였다.

4.2 구조-활성 상관관계 연구

Heterocycle 구조로서 고리 내 전자배치가 균일하지 않은 pyrazole과는 달리 *o*-toluidine은 전자배치가 균일한 방향성 고리인 phenyl 구조를 가진다. 이는 파이오비탈 중첩에 의한 방향성 상호작용을 고려할 때 구조를 변경할 이유가 크지 않다. 그러나 비극성 요소인 ortho 메틸기는 방향성 상호작용에 기여하는 바가 작고 오히려 입체적인 구조 적합성에 기여할 가능성이 있으므로 다양한 구조적 변화를 통해 구조-활성 상관관계를 연구하였다.

메틸기가 ortho 위치에서 para 위치로 바뀔 때 길항저해 활성이 약간 낮아졌고 메틸기를 제거했을 때에도 유사한 수준으로 낮아졌다. 그러나 meta 위치로 옮겨지자

활성이 대폭 낮아졌다. 약한 비극성 상호작용만이 가능하며 크기와 모양에 따른 입체 구조 적합성에는 기여하는 바가 크지 않은 메틸기의 위치는 결합 부위의 구조에 대한 중요한 단서가 된다. 이에 따라 이후의 유도체는 모두 ortho 위치에 도입하여 메틸기와 비교하였다.

탄소사슬을 연장한 경우(**6**) antagonist 활성이 크게 개선되었으나 agonist 활성도 역시 크게 증가되어 결합친화력은 증대했으나 AHR의 구조변화를 유도했다고 추론할 수 있다. AHR상의 메틸기 결합 위치에 허용되는 기능을 확인하기 위하여 할로젠과 메톡시기를 도입하여 확인한 결과 클로로 유도체(**8**)가 ortho 메틸 유도체(**2**)와 유사한 활성을 나타냈다. 플로로 유도체(**7**)와 메톡시 유도체는 활성이 낮아졌고 이는 phenyl 고리구조에 도입될 기능기는 위치, 크기, 모양이 모두 중요하게 작용함을 시사한다.

이상의 결과로부터 메틸기 또는 염소와 동등한 등전자체를 ortho 위치에 도입한 phenyl 구조가 최적구조로 추정되며 N-[2-methyl-4-[(2-methylphenyl)diazanyl]phenyl]-2-picolinamide에서 *o*-toluidinyl 구조가 AHR 길항저해활성을 위하여 중요함을 확인하였다.

그러나 2-naphthyl 유도체(**10**)가 ortho 메틸 유도체(**2**)와 유사한 활성을 나타내고 agonist 활성은 발견되지 않음에 따라 방향성 구조의 확대 역시 순수 antagonist 활성에 기여한다고 판단된다. *o*-toluidinyl 구조와 naphthyl 구조는 크기와 성질이 상이하므로 상호작용을 상세히 파악하기 위해서는 AHR 결합 부위에 대하여 단백질 분자수준의 전문적인 추가 연구가 필요하다.

5. 결론 및 제언

본 연구는 유연한 구조로 연결된 방향성탄화수소 골격을 가진 신규 화합물의 구조를 AHR 길항저해활성에 따라 최적화하여 AHR 길항저해체를 개발하는 연구이다. 현대사회는 생활환경 전반에서 인체가 외래화합물에 심각하게 노출되어 있어 AHR의 기능과 역할에 대한 심도 있는 연구는 매우 중요하다. 그러나 순수 길항저해체 등의 화학적 도구의 부재로 연구가 제한되어있다. 이에 순수길항저해체 개발을 위하여 관련 연구를 종합 계승한 연구가 필요하다. 이는 AHR 기능 연구에 적절한 방법론을 제공하고 관련 질환에 유효한 약물 후보로 개발될 가능성을 동시에 제시한다. 궁극적으로는 AHR을 유효 표

적으로 하는 병증과 그 기능을 제어하는 약물의 개발에 연계되므로 학문적으로는 물론 공중보건 분야의 정책면이나 의료 산업적인 측면에서도 매우 유효한 연구가 될 것이다.

REFERENCES

- [1] K. M. Burbach, A. Poland and C. A. Bradfield, "Cloning of the Ah-receptor cDNA reveals a distinctive ligand-activated transcription factor", *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, Vol. 89, No. 17, pp. 8185-8189 1992.
- [2] A. B. Okey, D. S. Riddick and P. A. Harper, "Molecular biology of the aromatic hydrocarbon (dioxin) receptor", *Trends in Pharmacological Sciences*, Vol. 15, No. 7, pp. 226-232 1994.
- [3] C. Ma, J. L. Marlowe and A. Puga, "The aryl hydrocarbon receptor at the crossroads of multiple signaling pathways", *EXS* Vol. 99, pp. 231-257, 2009.
- [4] E. J. Choi, D. G. Toscano, J. A. Ryan, N. Riedel and W. A. Toscano, Jr., "Dioxin induces transforming growth factor- α in human keratinocytes", *The Journal of Biological Chemistry*, Vol. 266, No. 15, pp. 9591-9597, 1991.
- [5] A. Levine-Fridman, L. Chen and C. J. Elferink, "Cytochrome P4501A1 promotes G1 phase cell cycle progression by controlling aryl hydrocarbon receptor activity", *Molecular Pharmacology*, Vol. 65, No. 2, pp. 461-469, 2004.
- [6] F. Yang and D. Bleich, "Transcriptional regulation of cyclooxygenase-2 gene in pancreatic beta-cells", *Journal of Biological Chemistry*, Vol. 279, No. 34, pp. 35403-35411, 2004.
- [7] J. Guo, M. Sartor, S. Karyala, M. Medvedovic, S. Kann, A. Puga, P. Ryan and C. R. Tomlinson, "Expression of genes in the TGF- β signaling pathway is significantly deregulated in smooth muscle cells from aorta of aryl hydrocarbon receptor knockout mice", *Toxicology and Applied Pharmacology*, Vol. 194, No. 1, pp. 79-89, 2004.
- [8] B. D. Abbott, G. H. Perdew and L. S. Birnbaum, "Ah receptor in embryonic mouse palate and effects of TCDD on receptor expression", *Toxicology and Applied Pharmacology*, Vol. 126, No. 1, pp. 16-25, 1989.
- [9] E. A. Thackaberry, E. J. Bedrick, M. B. Goens, L. Danielson, A. K. Lund, D. Gabaldon, S. M. Smith and M. K. Walker, "Insulin regulation in AhR-null mice: embryonic cardiac enlargement, neonatal macrosomia, and altered insulin regulation and response in pregnant and aging AhR-null females", *Toxicological Sciences*, Vol. 76, No. 2, pp. 407-417, 2003.
- [10] P. Fernandez-Salguero, T. Pineau, D. M. Hilbert, T. McPhail, S. S. Lee, S. Kimura, D. W. Nebert, S. Rudikoff, J. M. Ward and F. J. Gonzalez, "Immune system impairment and hepatic fibrosis in mice lacking the dioxin-binding Ah receptor", *Science*, Vol. 268, No. 5211, pp. 722-726, 1995.
- [11] H. Lee, "Development of Novel AHR Antagonists", *Doctoral Dissertation, University of Kentucky*, 2010.
- [12] Y. F. Lu, M. Santostefano, B. D. Cunningham, M. D. Threadgill and S. Safe, "Substituted flavones as aryl hydrocarbon receptor agonists and antagonists", *Biochemical Pharmacology*, Vol. 51, No. 8, pp. 1077-1087, 1996.
- [13] J. E. Lee and S. Safe, "3',4'-dimethoxyflavone as an aryl hydrocarbon receptor antagonist in human breast cancer cells", *Toxicological Sciences*, Vol. 58, No. 2, pp. 235-242, 2000.
- [14] J. J. Reiners, Jr., R. Clift and P. Mathieu, "Suppression of cell cycle progression by flavonoids: dependence on the aryl hydrocarbon receptor", *Carcinogenesis*, Vol. 20, No. 8, pp. 1561-1566, 1999.
- [15] B. D. Cunningham, M. D. Threadgill, P. W. Groundwater, I. L. Dale and J. A. Hickman, "Synthesis and biological evaluation of a series of flavones designed as inhibitors of protein tyrosine kinases", *Anticancer Drug Design*, Vol. 7, No. 5, pp. 365-384, 1992.
- [16] E. Y. Choi, H. Lee, R. W. Dingle, K. B. Kim and H. I. Swanson, "AHR-based Therapeutic Agents", *Molecular and Cellular Pharmacology*, Vol. 4, No. 2, pp. 53-60, 2012.

저자소개

이 효 성 (Hyosung Lee)

[정회원]



- 2000년 2월 : 연세대학교 대학원
생명공학과(공학석사)
- 2010년 5월 : 켄터키대 대학원 약
학대학(약학박사)
- 2010년 5월 ~ 2011년 10월 : 시카
고대 화학과 연구원

- 2011년 11월 ~ 2013년 1월 : UNC-CH 약학대학 연구원
 - 2013년 3월 ~ 2014년 5월 : GIST 생명과학과 연구교수
 - 2015년 3월 ~ 현재 : 서원대학교 제약공학과 교수
- <관심분야> : 의약화학, 약물설계, 화학생물학