

# Phenyldiazenylaniline 유도체가 방향족탄화수소 수용체의 활성화에 미치는 영향

이효성

서원대학교 제약식품공학부 교수

## Study on the Effects of Phenyldiazenylanilines on the Activation of Arylhydrocarbon Receptor

Hyosung Lee

Professor, School of Food and Pharmaceutical Science & Engineering, Seowon University

요 약 방향성 탄화수소 수용체(Aryl Hydrocarbon Receptor, AHR)은 리간드에 의해 활성화되어 체내 외래물질의 대사를 조절하는 전사인자다. 생체 내에서 AHR의 생리학적 역할은 오랜 기간 연구되어 왔으나 길항제를 비롯한 적절한 화학적 도구의 부재로 그 역할 규명이 제한되어 있다. AHR이 다양한 질병의 발병기전에 관여되어 있다는 것이 밝혀짐에 따라 유효한 약물 표적으로 인식되고 있으나 치료나 예방을 위한 유효한 약물은 아직 개발되지 않았다. 길항제로 알려진 화합물들은 낮은 농도에서는 길항활성이 있어 연구 목적으로는 활용되고 있으나 높은 농도에서는 AHR을 활성화하는 부분적 agonist로 작용한다. 이에 AHR 활성화를 유도하지 않는 순수한 길항제의 개발이 필요하다. 본 연구에서는 이미 알려진 AHR 길항제인 Resveratrol과 CH223191의 구조를 기반으로 phenyldiazenylaniline 구조를 설계하였고 이를 골격으로 다양한 유도체를 합성하고 화학적 구조와 생물학적 활성의 상관 관계에 대한 융합 연구를 통하여 신규 AHR 길항제를 도출하였다.

주제어 : 방향성탄화수소 수용체, 길항제, 화학적 도구, phenyldiazenylaniline, 화학적 구조와 생물학적 활성의 상관 관계에 대한 융합 연구

**Abstract** AHR regulates the expression of xenobiotics metabolizing enzymes (XMEs) as a transcription fact upon binding of ligands that are mainly aryl hydrocarbons. The role of AHR in human physiology has been intensively investigated for the past decades, however our understanding on AHR yet to be elucidated largely due to the lack of proper chemical agents. It has been demonstrated that AHR correlates to pathogenesis for some diseases in recent studies suggesting that the study on the AHR may provide a valid therapeutic target. Classical antagonists in current use are reported to be partially agonistic whereas a pure antagonist is yet to be found. In this study, phenyldiazenylaniline has been designed based on the structure of two known AHR antagonist, Resveratrol and CH223191. The derivatives of phenyldiazenylaniline have been prepared and subjected to assessment as an AHR antagonist in order to optimize the AHR antagonistic activity of the designed structure by means of convergence study of organic synthesis and molecular biology.

**Key Words** : AHR (aryl hydrocarbon receptor), antagonist, phenyldiazenylaniline, proper chemical agent, phenyldiazenylaniline, convergence study of chemical structure and biological activity.

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

Received November 15, 2018

Accepted January 20, 2019

Revised January 7, 2019

Published January 28, 2019

## 1. 서론

### 1.1 방향성 탄화수소 수용체

방향성탄화수소 수용체(Arylhydrocarbon Receptor, AHR)는 basic Helix-Loof-Helix/per-arnt-sim (bHLH/PAS) 패밀리에 속하는 단백질로 리간드에 의해 활성화 되는 전사인자이다[1]. 평시에는 HSP90 (Heat Shock Protein 90), XAP2 (hepatitis B virus X-associated protein 2), P23 (prostaglandin E synthase 3), ARA9 (Aryl hydrocarbon receptor activated 9) 등 다양한 단백질로 구성된 Chaperon과 결합한 상태로 존재한다. 방향성을 가진 체내의 다양한 화합물이 리간드로 작용하며 리간드와 결합하면 AHR 단백질의 구조가 변형되면서 Chaperon과 분리되어 AHR의 Nucleus localization signal (NLS)이 노출되고 이에 따라 세포핵 내부로 이동하여 Arylhydrocarbon Receptor Nuclear Translocator (ARNT)와 결합하여 전사인자로서 활성화된다[1]. 주요 표적 유전자로는 외래화합물 대사 효소류(Xenobiotic Metabolizing Enzymes, XMEs)로 외래 방향성 화합물질의 독성효과를 매개하는 것으로 알려져 있고 다양한 질환의 발병기전과 관련되어 있다[2]. 특히 여러 종류의 암의 발병기전에 관계되어있고 따라서 유효한 항암 약물 표적으로 제안되기도 하였다[3].

XMEs외에도 TGF $\alpha$ , p27<sup>Kip1</sup>, COX-2, LTPB-1 등이 표적 유전자로 보고된 바 있고 체내에서도 다수의 리간드가 발견됨에 따라 AHR은 다양한 생리학적인 역할이 있을 것으로 추정된다. 그러나 오랜 연구기간에 비해 발생학적인 역할 외에는 잘 알려져 있지 않다. 이는 이 수용체의 기능을 제어하는 화학적 도구의 부족에 기인한다 [4-7].

### 1.2 AHR 길항제

AHR은 다양한 구조의 화합물과 결합하여 활성화 된다. 이는 AHR이 리간드와 결합할 때 단백질 구조의 변화가 일어나면서 Chaperon 복합체로부터 분리되기 때문이며 이는 단백질 구조의 변화를 유발하지 않는 길항제가 개발되기 힘든 이유이다. 플라보노이드 유도체인 3',4'-dimethoxy-flavone (DMF)나 3'-methoxy-4'-nitro-flavone (MNF) 등이 실험적으로는 길항제로 사용되고 있으나 이들은 대체로 경직된 구조이므로 농도에서는 단백질 구조를 변화시켜 AHR의 활성화를 유도하

로 활용도가 제한적이다[8,9].

최근 보고된 유용한 리간드로는 Resveratrol과 CH223191이 있다. Resveratrol은 다양한 생리활성을 가지는 천연물로서 AHR의 활성화에 의해 발생하는 병리적 현상을 제어하는 생리활성을 지닌 것으로 알려져 있고 CH223191은 대규모 화합물 라이브러리에서 AHR 활성화를 저해하는 활성으로 탐색되어 도출된 물질로 TCDD 등 강력한 AHR 리간드의 작용을 낮은 농도에서도 기저수준으로 제어하는 것으로 알려져 있다[10,11]. 외래 리간드에 의해 주로 활성화 되는 AHR은 외부에서 특별한 리간드가 유입되지 않아도 세포 내에서 일정수준으로 활성화되는데 CH223191은 단독으로 처리될 때 이 기저수준의 생리학적 활성화마저 저해한다. 또한 Resveratrol은 단독으로 처리했을 때 높은 농도에서 AHR의 활성화를 유도하여 두 물질 모두 AHR과 높은 결합 친화력을 나타내지만 길항제로서의 활용은 제한적이어서 AHR의 활성화를 유도하지 않는 길항제의 개발은 여전히 필요하다[10,11].

### 1.3 연구 목표

본 연구에서는 알려진 AHR 길항제인 Resveratrol 과 CH223191의 구조를 기반으로 신규 화합물을 설계하고 이를 통하여 AHR 단백질 구조의 변화를 유도하지 않는 유연한 구조를 가진 길항제를 개발하고자 하였다.

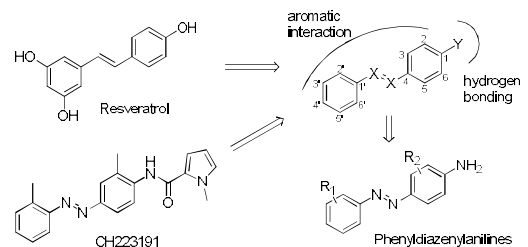


Fig. 1. Design of phenyldiazenylanilines as an AHR antagonist.

Resveratrol과 CH223191의 구조는 방향성 상호작용으로 결합할 수 있는 두 개의 방향성 고리와 수소결합을 할 수 있는 수소공여체 및 수소수용체 기능을 공유한다. 이에 따라 이 공통 구조를 모두 포함하는 간단한 phenyldiazenylaniline 구조를 도출하였고 이를 골격으로 다양한 기능을 도입하여 이 구조의 AHR 길항활성을 최적화하고자 하였다.

## 2. 방법

### 2.1 유도체 합성

유도체 합성은 Clarke의 방법을 수정하여 Scheme 1에 나타낸 대로 아래와 같이 수행하였다[12].

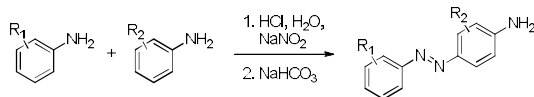


Fig. 2. Synthesis of phenyldiazenylanilines

염산 수용액 (2 N)에 aniline (1.0 eq)을 용해시키고 온도를 0~5 °C로 냉각한 후 NaNO<sub>2</sub> (1.2 eq)를 서서히 가한 후 2시간 동안 교반하였다. 구조에 상응하는 두번째 aniline (1.0 eq)을 가하고 냉각을 해제하여 온도가 실온까지 상승하도록 한 후 10분간 더 교반하였다. 반응 혼합물에 pH가 8~9가 되도록 NaHCO<sub>3</sub>를 가하고 CHCl<sub>2</sub>를 이용하여 조화합물을 추출하고 이를 감압 농축하여 플래시 컬럼 크로마토그래피(silica gel, CHCl<sub>2</sub>)로 화합물을 분리하였다. 분리된 화합물은 분취용 HPLC (순상, Waters 600)를 이용하여 정제하였다.

유도체 합성에 사용한 aniline 과 HCl, NaNO<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub>는 Sigma-Aldrich 사(USA)의 제품을 사용하였고 반응 용매와 분취용 용매는 덕산케미컬 사의 제품을 사용하였으며 분취용 silica gel 은 Sorbtech 사(USA)의 제품을 사용하였다.

### 2.2 실험방법

#### 2.2.1 세포 배양

HepG2 (human hepatoma) 세포는 Mediatech사(VA, USA)의 glucose, glutamine이 첨가된 DMEM (Dulbecco's modified Eagle's media) 배지에 invitrogen사(CA, USA)의 FBS (Fetal Bovine Serum)를 10%가 되도록 첨가하여 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 조건에서 배양하여 사용하였다.

#### 2.2.2 Luciferase Assays

HepG2 세포에 human CYP1A1 promotor-Luc를 transfection하고 안정화한 후 96-well 플레이트에서 배양하여 DMSO 또는 화합물의 DMSO 용액을 다양한 농도로 처리하고 1시간 동안 배양하였다. 이 후 각 세포에 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD, 1 nM)를 처

리하였고 4 시간 동안 배양한 후 세포 내에 생산된 luciferase의 활성을 측정하였다. 활성 측정은 Promega 사(WI, USA)의 Luciferase Assay System kit를 사용하여 제조사의 프로토콜에 따라 수행되었고 광학적 측정은 Applied Biosystem 사(CA, USA)의 TR717 microplate와 microplate luminometer를 사용하여 수행하였다.

## 3. 결과

### 3.1 유도체 합성

Phenyldiazenylanilines 유도체들이 아래와 같이 합성되었다.

**Compd 1:** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.24 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 6.46 (dd, J<sub>a</sub> = 8.0 Hz, J<sub>b</sub> = 1.0 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.57 (dd, J<sub>a</sub> = 7.5 Hz, J<sub>b</sub> = 1.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 2H) ppm. Mass calcd. for [M] 225.13, found (ES) [M] 225.

**Compd 2:** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.34 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.57 (dd, J<sub>a</sub> = 8.0 Hz, J<sub>b</sub> = 1.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J<sub>a</sub> = 8.5 Hz, J<sub>b</sub> = 1.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 2H) ppm. Mass calcd. for [M] 225.13, found (ES) [M] 225.

**Compd 3:** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.25 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H) ppm. Mass calcd. for [M] 225.13, found (ES) [M] 225.

**Compd 4:** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.26 (s, 3H), 6.76 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.89 (dd, J<sub>a</sub> = 8.5 Hz, J<sub>b</sub> = 0.5 Hz, 2H) ppm. Mass calcd. for [M] 211.11, found (ES) [M] 211.

**Compd 5:** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.37 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H) ppm. Mass calcd. for [M] 239.14, found (ES) [M] 239.

**Compd 6:** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.14 (s, 3H), 6.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.67 (s, 2H) ppm. Mass calcd. for [M] 229.10, found (ES) [M] 229.

**Compd 7:** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.21 (s, 3H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H),

7.65 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 2H) ppm. Mass calcd. for [M] 245.07, found (ES) [M] 245.

Cmpd **8**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.22 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.62 (dd, J<sub>a</sub> = 8.0 Hz, J<sub>b</sub> = 1.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 2H) ppm. Mass calcd. for [M] 241.12, found (ES) [M] 241.

Cmpd **9**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.29 (s, 3H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.75 (dd, J<sub>a</sub> = 8.0 Hz, J<sub>b</sub> = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H) ppm. Mass calcd. for [M] 261.13, found (ES) [M] 261.

Cmpd **10**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.67 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 6.54 (dd, J<sub>a</sub> = 9.0 Hz, J<sub>b</sub> = 2.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.59 (dd, J<sub>a</sub> = 8.0 Hz, J<sub>b</sub> = 1.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H) ppm. Mass calcd. for [M] 225.13, found (ES) [M] 225.

Cmpd **11**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.25 (s, 3H), 6.76 (m, 2H), 7.41–7.38 (m, 1H), 7.50–7.47 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.85 (m, 3H) ppm. Mass calcd. for [M] 211.11, found (ES) [M] 211.

Cmpd **12**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.15 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 6.76 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.71–7.68 (m, 1H), 7.76 (s, 1H) ppm. Mass calcd. for [M] 239.14, found (ES) [M] 239.

Cmpd **13**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.75 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.85–7.80 (m, 4H), ppm. Mass calcd. for [M] 197.10, found (ES) [M] 197.

Cmpd **14**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.44 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.55 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.66 (m, 3H), ppm. Mass calcd. for [M] 225.13, found (ES) [M] 225.

Cmpd **15**: <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.88 (m, 3H), 1.45 (m, 2H), 2.05 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 3.18–3.12 (m, 4H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), ppm. Mass calcd. for [M] 338.21, found (ES) [M] 338.

### 3.2 유도체들의 AHR 길항저해 활성 평가

Table 1 에서 볼 수 있듯이 유도체 **1**은 CH223191 구

조의 일부이지만 길항 활성은 매우 낮았고 오히려 AHR의 활성화를 유도하였다. 2'-methyl 기의 위치를 3'으로 옮겼을 때 길항 활성이 더 높아지고 AHR 활성화는 유도하지 않았고(**2**) 4'으로 옮겼을 때에는 양성 대조 물질인 CH223191과 유사한 수준으로 길항 활성이 높아졌으나 단독으로 처리하였을 때 AHR의 활성화를 높은 수준으로 유도하였다(**3**). 이후 CH223191의 구조와 유사하게 2번 탄소에 methyl 기를 고정하고 2'번 탄소에 다양한 크기와 성질의 기능기를 도입하였으나 주목할 만한 활성의 개선은 나타나지 않았다(**4~9**).

2'-methyl을 고정하고 2-methyl을 3번 탄소에 옮겨도 AHR 길항 활성은 개선되지 않았다(**10**). 2-methyl을 ethyl기로 치환하였을 때 길항 활성이 높아졌고(**12**) 2-methyl을 제거하였을 때에도 길항 활성이 미세하게 개선되었으나 AHR의 활성화를 유도하였다(**11**).

Table 1. Antagonistic activities of phenyldiazenylanilines.

No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Antagonistic activity <sup>a</sup>		Other Activity
			IC <sub>50</sub> (μM)	SEM	
<b>1</b>	2'-CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	75.8	7.4	Ag <sup>d</sup>
<b>2</b>	3'-CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	31.8	2.4	-
<b>3</b>	4'-CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	16.3	1.2	Ag <sup>d</sup> Syn <sup>c</sup>
<b>4</b>	H	2-CH <sub>3</sub>	51.7	3.7	-
<b>5</b>	2'-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-CH <sub>3</sub>	139.5	7.3	Ag <sup>d</sup>
<b>6</b>	2'-F	2-CH <sub>3</sub>	79.5	3.9	-
<b>7</b>	2'-Cl	2-CH <sub>3</sub>	49.4	4.1	-
<b>8</b>	2'-OCH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	48.5	3.6	-
<b>9</b>	2',3'-benzo	2-CH <sub>3</sub>	69.3	77	Ag <sup>d</sup>
<b>10</b>	2'-CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	183.4	31.8	-
<b>11</b>	2'-CH <sub>3</sub>	H	85.6	3.5	Ag <sup>d</sup>
<b>12</b>	2'-CH <sub>3</sub>	2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	66.1	4.5	-
<b>13</b>	3'-CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	49.9	3.3	-
<b>14</b>	H	H		ND <sup>f</sup>	-
<b>15</b>	2'-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NHCO C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-CH <sub>3</sub>		ND <sup>f</sup>	-
<b>CH223191<sup>g</sup></b>			13.3	2.8	

<sup>a</sup>AHR antagonistic activities were determined by inhibitory concentration 50% (IC<sub>50</sub>) of TCDD<sup>d</sup>-induced AHR activation. human CYP1A1 promoter was exploited to measure AHR activation in HepG2 cells (HepG2-p450 luc). The cells were treated with either DMSO or the compounds at various concentration of 10 nM to 10 μM for 1 hr, then further incubated with TCDD (1 nM) for 4 hr. The promoter activities were determined by luciferase activities. <sup>b</sup>These compounds appeared to be agonists. <sup>c</sup>This compound was reported to synergistically enhance AHR activation induced by TCDD[14]. <sup>d</sup>Not determined. These compounds did not exert antagonistic activity. <sup>e</sup>CH223191 was exploited as a positive control.

3-methyl을 고정하고 2'-methyl을 3'으로 옮겼을 때 길항 활성이 높아졌으나(13) methyl기를 모두 제거하면 실험 농도범위 내에서는 AHR 길항 활성이나 AHR 활성화가 관찰되지 않았다(14). 2' 위치에 극단적으로 긴 사슬 ( $C_8H_7-NHCOC_8H_6$ )을 도입한 유도체도 길항 활성을 나타내지 않았다(15).

이상의 결과에서 본 연구에서 시험한 phenyldiazenylaniline 유도체 중 2,3'-dimethylphenyldiazenylaniline (2)이 AHR의 활성화를 유도하지 않으며 상대적으로 높은 AHR 길항 활성을 나타냈다.

#### 4. 논의

최근의 생활 환경은 호흡기를 통하여 미세먼지와 함께 체내로 유입되는 다양한 방향성 화합물에 심각하게 노출되어 있어 AHR의 기능과 역할에 대한 심도 있는 연구가 필요하다. 그러나 리간드와 결합할 때 리간드의 구조에 맞춰 단백질의 구조가 쉽게 변화하여 활성화 되는 AHR의 특성 때문에 단백질 구조의 변화를 유도하지 않는 길항제의 개발이 어렵고 이 때문에 심도 있는 연구는 제한될 수 밖에 없다[15]. 이에 다양한 구조의 방향성 화합물들을 대상으로 AHR에 대한 영향을 측정하여 AHR과의 높은 결합친화력을 가지되 전사활성은 유도하지 않는 순수 길항저해제를 도출하는 연구가 지속적으로 진행되어야 한다. 이는 환경오염으로 인하여 인체가 외래 화합물에 지속적으로 노출되는 현 상황에서 AHR의 과활성화로 인하여 발생할 수 있는 병리증상의 완화와 관련 질환의 치료를 위한 약물 개발에 중요한 단서를 제공할 것이다.

본 연구의 결과로 AHR과의 결합에 방향성 고리의 특정 위치에 methyl기의 존재가 중요하게 작용하며 그 위치가 변경되면 AHR에 미치는 영향이 크게 변화한다는 사실을 확인하였다. 구조를 다양하게 변화시키며 AHR 길항 활성을 평가한 결과 이 유도체들이 같은 기본 골격을 바탕으로 구조적 차이가 크지 않음에도 2,3'-dimethylphenyldiazenylaniline (2)만이 AHR의 활성화를 유도하지 않으며 양성 대조물질인 CH223191에 비견할 수준의 AHR 길항활성을 나타냈다. 이에 2,3'-dimethylphenyldiazenylaniline (2)가 AHR과 관련된 질환의 치료 또는 예방을 위한 약물 개발의 후보물질로 제안될 수 있다. 또한 미세한 구조적 차이에 따라 변화하

는 확연한 길항 활성 차이가 관찰됨에 따라 본 골격 구조의 최적화를 위한 후속 연구가 진행되어야 할 것이다.

#### 5. 결론 및 제언

본 연구는 알려진 길항제인 Resvertrol과 CH223191의 골격을 기반으로 유연한 구조로 연결된 방향성탄화수소 골격을 설계하고 이를 바탕으로 다양한 유도체를 합성하고 활성을 측정하여 구조-활성관계 연구를 통하여 신규 AHR 길항제를 도출하는 연구이다. 이는 AHR의 생리학적 역할에 대한 적절한 방법론을 제공하고 동시에 관련되어 있는 다양한 질환에 치료적으로 또는 예방적으로 유효한 약물 후보 물질을 도출한다. 궁극적으로는 AHR을 유효 표적으로 하는 질환과 그 기능을 제어하는 약물의 개발에 연계되므로 학문적으로는 물론 공중보건 분야의 정책면이나 의료 산업적인 측면에서도 매우 유효한 연구가 될 것이다.

신규 약물의 부가가치가 지속적으로 높아지는 현 상황에서 단편적으로 보고되는 수많은 화합물들의 다양한 생물학적 또는 의학적 활성이 단일 플랫폼으로 정리되어 화학적 구조가 생물학적 활성화에 미치는 영향을 단시간 내에 검색하여 연구에 활용할 수 있는 chemoinformatics 체계의 구축이 필요하나 이는 개인이나 소수의 연구진의 노력으로는 한계가 극명하고 또한 그 결과물에 대한 활용도나 부가가치의 분배 등을 고려할 때 정부가 주도하여 정책적으로 추진할 필요가 있다고 사료된다.

#### REFERENCES

- [1] K. M. Burbach, A. Poland & C. A. Bradfield. (1992). Cloning of the Ah-receptor cDNA reveals a distinctive ligand-activated transcription factor, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(17), 8185-8189.
- [2] A. B. Okey, D. S. Riddick & P. A. Harper. (1994). Molecular biology of the aromatic hydrocarbon (dioxin) receptor, *Trends in Pharmacological Sciences*, 15(7), 226-232.
- [3] Ma C., Marlowe J.L., Puga A. (2009) The aryl hydrocarbon receptor at the crossroads of multiple signaling pathways. In: Luch A. (eds) *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology. Experientia Supplementum*, Basel, Birkhäuser.

DOI : [https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8336-7\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8336-7_9)

- [4] E. J. Choi, D. G. Toscano, J. A. Ryan, N. Riedel & W. A. Toscano, Jr. (1991). Dioxin induces transforming growth factor- $\alpha$  in human keratinocytes, *The Journal of Biological Chemistry*, *266*(15), 9591-9597.
- [5] A. Levine-Fridman, L. Chen & C. J. Elferink. (2004). Cytochrome P4501A1 promotes G1 phase cell cycle progression by controlling aryl hydrocarbon receptor activity, *Molecular Pharmacology*, *65*(2), 461-469.
- [6] F. Yang & D. Bleich. (2004). Transcriptional regulation of cyclooxygenase-2 gene in pancreatic beta-cells, *Journal of Biological Chemistry*, *279*(34), 35403-35411.
- [7] J. Guo, M. Sartor, S. Karyala, M. Medvedovic, S. Kann, A. Puga, P. Ryan & C. R. Tomlinson. (2004). Expression of genes in the TGF- $\beta$  signaling pathway is significantly deregulated in smooth muscle cells from aorta of aryl hydrocarbon receptor knockout mice, *Toxicology and Applied Pharmacology*, *194*(1), 79-89.
- [8] Y. F. Lu, M. Santostefano, B. D. Cunningham, M. D. (1996). Threadgill and S. Safe, Substituted flavones as aryl hydrocarbon receptor agonists and antagonists, *Biochemical Pharmacology*, *51*(8), 1077-1087.
- [9] J. E. Lee & S. Safe. (2000). 3',4'-dimethoxyflavone as an aryl hydrocarbon receptor antagonist in human breast cancer cells, *Toxicological Sciences*, *58*(2), 235-242.
- [10] A. Y. Berman, R. A. Metechin, M. Y. Wiesenfeld, M. K. Holz. (2017). The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials, *NPJ Precision Oncology*, *1*(1), 35-43.
- [11] S. H. Kim, E. C. Henry, D. K. Kim, Y. H. Kim, K. J. Shin, M. S. Han, T. G. Lee, J. K. Kang, T. A. Gasiewicz, S. H. Ryu, P. G. Suh. (2006). Novel compound 2-methyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid (2-methyl-4-o-tolylazo-phenyl)-amide (CH-223191) prevents 2,3,7,8-TCDD-induced toxicity by antagonizing the aryl hydrocarbon receptor, *Molecular Pharmacology*, *69*(6), 1871-1878.
- [12] H. T. Clarke, W. R. Kirner. (1922). Methyl Red, *Organic Synthesis*, *2*, 47-50.
- [13] J. Reiners, Jr., R. Clift & P. Mathieu. (1999). Suppression of cell cycle progression by flavonoids: dependence on the aryl hydrocarbon receptor, *Carcinogenesis*, *20*(8), 561-566.
- [14] E. Y. Choi, H. Lee, R. W. Dingle, K. B. Kim & H. I. Swanson. (2012). AHR-based Therapeutic Agents, *Molecular and Cellular Pharmacology*, *4*(2), 53-60.
- [15] S. Kronenberg, C. Esser, & C. Carlberg. (2000). An aryl hydrocarbon receptor conformation acts as the functional

core of nuclear dioxin signaling, *Nucleic Acids Research* *28*(12), 2286 - 2291.

이 효 성(Hyosung Lee)

[정회원]



- 2000년 2월 : 연세대학교 대학원 생명공학과(공학석사)
- 2010년 5월 : 쉐링어게르트 대학원 약학대학(약학박사)
- 2010년 5월 ~ 2011년 10월 : 시카고대 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
- E-Mail : hyosunglee@ymail.com