

# N'-[(2-Hydroxy-1-naphthyl)methylene]arylhydrazide 화합물의 HIF-2 $\alpha$ 저해 활성

이효성

서원대학교 제약식품공학부 교수

## N'-[(2-Hydroxy-1-naphthyl)methylene]arylhydrazides as Potent HIF-2 $\alpha$ Inhibitors

Hyosung Lee

Professor, Department of Food & Pharmaceutical Science & Engineering, Seowon University

**요약** HIF-2 $\alpha$ 는 저산소 조건에서 활성화되는 전사인자로 암, 대사증후군, 관절염, 간염 등의 발병 기전에서 핵심 역할을 한다고 보고된 바 있다. 이에 HIF-2 $\alpha$  저해제를 도출하고자 기존 약리활성 구조를 도입한 N'-aryl isonicotinolyhydrazide를 골격으로 설정하고 화합물 라이브러리로부터 해당 화합물들을 선택하여 HIF-2 $\alpha$  저해 활성을 측정하였다. 이를 위해 HRE-luciferase를 HTB-94세포에 transfection하고 아데노바이러스를 이용하여 HIF-2 $\alpha$ 를 세포 내로 도입하여 luciferase reporter gene assay를 수행하였다. 2-hydroxy-1-naphthyl 기를 포함한 화합물에서 저해활성이 발견됨에 따라 이 구조를 포함하는 골격을 다시 설정하고 해당 화합물들을 선정하여 활성을 측정하였다. 그 결과 HIF-2 $\alpha$  저해활성과 위양성 시험을 통하여 2종의 HIF-2 $\alpha$  저해제를 도출하였다. 본 연구는 생물학과 화학의 융합연구로 수행되었으며 도출된 저해제는 후속 저해제 탐색 연구와 HIF-2 $\alpha$ 의 기능 연구에 활용될 수 있고 관련 질환의 치료제 개발에도 기여 할 것으로 사료된다.

**주제어** : 융합, HIF-2 $\alpha$  저해제, HTB94 세포주, 2-Hydroxy-1-naphthyl, Isonicotinolyhydrazides

**Abstract** HIF-2 $\alpha$  is a transcription factor activated mainly in hypoxic condition known to play crucial roles in a wide variety of pathophysiological events including cancer, metabolic syndrome, arthritis etc. In this context, a number of N'-aryl isonicotinolyhydrazides, in which known pharmacophores are included, have been selected from commercial chemical library and tested for the inhibitory activities targeting HIF-2 $\alpha$  in cultured HTB94 cell. HRE-luciferase and HIF-2 $\alpha$  were introduced into the cell by transfection and adenovirus infection, respectively and the reporter gene assay discovered the potency of 2-hydroxy-1-naphthyl structure. Accordingly, the scaffold has been adjusted based on this structure and subjected to anti-HIF-2 $\alpha$  activity test, identifying 2 compounds as HIF-2 $\alpha$  inhibitors. The activities were confirmed by false positive test. This study has been performed via the convergence of biology and chemistry and the results may be useful for discovering novel inhibitors and HIF-2 $\alpha$  biology studies, and contribute to the development of therapeutic agents.

**Key Words** : Convergence, HIF-2 $\alpha$  inhibitor, HTB94 cell line, 2-Hydroxy-1-naphthyl, Isonicotinolyhydrazides

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

## 1. 서론

HIF (Hypoxia Inducible Factor)는 저산소 상태에 대한 세포 반응을 조절하는 주된 전사인자이다[1-3]. HIF는 세포 내에서 지속적으로 발현되며 산소 존재 시에는 PHDs (Prolyl Hydroxylase Domain proteins)에 의해 산화되고 산화된 HIF는 Ubiquitin-proteasome 경로에 의해 분해된다. 반면 산소가 부족하면 산화가 일어나지 않아 HIF는 안정화되어 분해되지 않고 핵 내부로 이동하고 핵 내에서 ARNT (Arylhydrocarbon Receptor Nuclear Translocator, HIF-β)와 이합체를 형성하며 HRE (hypoxia responsive element)에 결합하여 전사인자로서의 역할을 수행한다 [1-3]. HIF에는 HIF-1α, HIF-2α, HIF-3α의 3가지 종류가 있으며 서로 구조적 유사성이 높고 저산소 조건에서 작동하는 등 기능적 측면도 유사하다[6]. HIF의 세포 내 기능은 매우 다양하게 알려져 있으며 HIF-1α는 주로 저산소 조건에서 즉각적으로 작용하여 해당 과정에 관련된 유전자 발현에 주로 관여하고 HIF-2α는 세포주기, 종양성장, 줄기세포의 분화능 유지 등에 기여하는 부분이 크다[4-6]. HIF-1α는 대부분의 세포에서 발현되지만 HIF-2는 발달 단계의 배아, 혈관, 폐, 자궁, 심장에서 가장 많이 발현된다[7]. 그러나 HIF-3α의 역할은 아직 명확하지 않다[8].

저산소 조건과 혈관 생성이 종양세포의 발달에 중요하므로 HIF-1α과 HIF-2α는 항암제 표적으로 많은 연구가 진행되었다[7]. 그러나 HIF-2α는 급성신사구체염, 대사증후군, 퇴행성관절염, 비알콜성간염, 동맥경화 등 다양한 질환의 발병경로에 관여됨이 보고되어 새로운 약물 표적으로 가치가 높다. [9-14]. 이에 HIF-2α 저해제를 도출하여 치료제로서의 개발 가능성을 제시하고자 하였다.

약물도출 연구에서 heterocycle 화합물은 높은 생리활성을 지니는 화학구조를 제공하며 중요한 역할을 수행해 왔다. Pyridine도 이러한 heterocycle의 하나로서 생리활성을 가지는 수많은 약물 구조에 도입되어 약물 개발에 이용되어왔다[15]. Hydrazone 역시 많은 약물에서 약리활성의 핵심구조로 작용하며 의약품 개발에 많이 이용된다[16]. Fig. 1에서 보듯 본 연구에서는 이 두 가지 구조로부터 화합물의 골격 구조인 N'-arylidene-isonicotinolyhydrazides를 설계하고 기업에서 제공하는 화합물 라이브러리로부터 이 골격에 해당하는 화합물들을 선정하고 활성을 측정하였다.

HIF-2α가 작동하는 조건을 구현하기 위하여 정상조건에서도 저산소환경이 이루어지는 연골조직을 고려하여 인간 연골암 유래의 HTB94세포에서 화합물의 활성을 측정하

였다. HRE (HIF Responsive Element)를 세포 내로 도입하고 실험 출력값을 극대화하기 위하여 아테노바이러스를 이용하여 HIF-2α를 세포 내로 다량 도입한 후 화합물을 처리하여 화합물의 HIF-2α 저해활성을 평가하였다. 이어서 SP1 (Specificity Protein 1)과 GC box를 이용하여 동일한 실험을 구성하고 HIF-2α 저해활성이 있는 화합물을 대상으로 시험하여 위양성을 배제하였다. 본 연구에서는 이렇게 도출된 HIF-2α 저해제를 활용하여 HIF-2α 기능과 관련 질환 치료제의 개발 연구에 단서가 될 정보를 제공하고자 하였다.

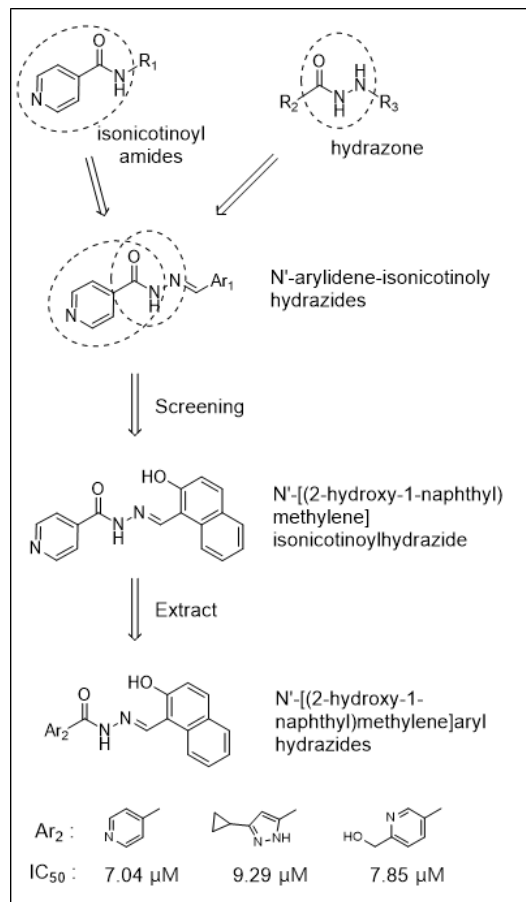


Fig. 1. Design of scaffold for HIF-2α inhibitors

## 2. 연구 방법

### 2.1 화합물

본 연구에서 사용된 화합물은 ChemBrigde에서 제공하는 ChemBrigde library (EXPRESS-Pick Stock,

ChemBrigde, San Diego, CA, USA)의 화합물을 선정하여 이용하였다. 각 화합물의 ClogP (Calculated partition coefficient)와 tPSA (topological Polar Surface Area)는 Chemoffice (PerkinElmer, Waltham, MA, USA)를 이용하여 계산하였고 logP (partition coefficient)는 Chemoffice의 database에서 발췌하였다.

## 2.2 HIF-2 $\alpha$ 저해 활성, Reporter Gene Assay

인간 연골암세포주인 HTB94 세포를 DMEM (Dulbecco's modified eagle's medium, Gibco, Carlsbad, CA, USA) 배지에 10% FBS를 첨가한 배양액에서 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 조건에서 배양한 후 100 mm 배양접시에 2.2 × 10<sup>6</sup> cells/plate로 세포를 분주하고 16 시간동안 배양하여 배양접시 표면적의 70% 수준으로 성장시키고 Metafectene (Sigmaaldrich, Burlington, MA, USA)를 이용하여 human HRE-Luc를 transfection하고 48시간동안 배양하여 안정화하였다. 이 세포를 1.0 × 10<sup>4</sup> cells/well로 96-well 플레이트에 분주하고 12 시간 동안 배양한 후 HIF-2 $\alpha$  를 포함한 아데노바이러스(Ad-HIF-2 $\alpha$ ) 또는 GFP (Green Fluorescence Protein, MOCK)를 포함한 아데노바이러스(Ad-GFP)를 800 MOI (Multiplicity of infection)로 처리한 후 90 분 동안 배양하였다. HIF-2 $\alpha$  또는 GFP를 포함한 아데노바이러스는 Takara Korea biomedical (서울, 한국)에 의뢰하여 제조하였다. 이후 배지를 교체하고 화합물을 농도별로 처리하고(0.3125 ~ 50  $\mu$ M) 4 시간 동안 배양하였다. 각 실험군에 One-Glo 용액(Promega, Madison, WI, USA)을 20  $\mu$  L씩 주입하고 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 조건에서 5 분간 배양한 후 Glomax luminometer (Promega)를 이용하여 luminoscence를 측정하였다. 각 실험은 모두 6 회 반복 시행되었다. IC<sub>50</sub> (half maximal inhibitory concentration)는 MS Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA)을 이용하여 계산되었다.

## 2.3 활성 검증, 위양성 배제

위양성(false positive)을 배제하기 위하여 또 다른 전사인자인 SP1과 GC box를 이용하여 reporter gene assay를 구성하였다. HTB94 세포에 GC box를 transfection하고 안정화하고 SP1을 포함하는 아데

노바이러스(Takara Korea biomedical)를 투여하여 전술한 바와 동일한 방법으로 Reporter gene assay를 수행하였다. 각 실험은 HIF-2 $\alpha$  저해활성을 나타내는 화합물에 대해 3 회 반복되었다.

## 2.4 세포 생존성 평가

각 화합물이 세포 성장에 미치는 영향을 평가하기 위하여 Cell Counting Kit-8 (Dojindo, Kumamoto, Japan)를 이용하여 세포의 생존성을 평가하였다. HTB94 세포를 96-well plate에 1 well 당 1.0 × 10<sup>4</sup> cells을 분주한 후 5% CO<sub>2</sub>, 37°C에서 24 시간 동안 배양하고 각 화합물을 10  $\mu$ M 농도로 처리하였다. 4 시간 배양 후 WST-8 (water-soluble tetrazolium-8)를 처리하고 37°C에서 2 시간 동안 배양한 후 Synergy 2 Multi-Mode Microplate Reader (BioTek, Winooski, VT, USA)를 이용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 각 실험은 모두 3 회 반복 시행되었다.

## 2.5 통계 분석

각 화합물의 활성은 음성대조군의 luciferase의 활성을 1/2로 감소시키기 위해 필요한 화합물의 농도인 IC<sub>50</sub> 값으로 평가하였다. 각 실험군 간의 차이는 Student's paired t-test를 적용하여 평가하였으며  $p < 0.05$  로 유의성을 판정하였다.

## 3. 결과

### 3.1 N'-Arylidene-isonicotinolyhydrazide 화합물들의 HIF-2 $\alpha$ 저해활성

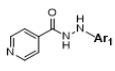








표적분자(HIF-2 $\alpha$ )와 상호작용하는 화합물을 찾기 위하여 우선 다양한 생물학적 활성을 가지는 구조로부터 화합물의 골격을 구성하였다. Pyridine과

hydrazone 구조는 다양한 세포 내 표적에 결합하여 다양한 활성을 가지는 것으로 잘 알려져 있다 [15,16]. 이에 HIF-2 $\alpha$ 에 대해서도 저해활성을 위해 도입하여 isonicotinolyhydrazide 골격을 구성하였고 라이브리리에서 가용한 화합물 중 이 골격에 해당하는 화합물을 선택하였다.

표적 분자인 HIF-2 $\alpha$ 의 위치가 세포질 내이므로 세포 내 유입을 위해 방향성 고리를 도입하였다. 단순히 pyridine과 hydrazone 구조만으로 이루어진 화합물은

logP가 -0.6으로 수용성이므로 세포 내 유입에 불리하므로 방향성 구조를 넣어 지용성 지표를 개선하고자 하였다. 방향성 구조의 역할을 확인하기 위하여 방향성 고리 대신 크기가 작은 acetyl 구조를 도입하여 방향성 화합물들과 비교하였다. Table 1에서 보듯 선정된 8종의 화합물은 2~3 근처의 ClogP를 나타내므로 세포 내 유입을 위한 극성으로 적절한 것으로 판단하였다. 화합물 **6**의 ClogP는 -0.442로 수용성으로 나타났으나 tPSA (topological Polar Surface Area)가 70.62로 계산되어 세포막을 통과할 수 있는 구조로 판단되어 대상에 포함시켰다. 화합물 **7**의 ClogP는 -0.981이지만 실측된 logP는 0.62로 지용성이므로 대상에 포함시켰다. 선정된 화합물들의 HIF-2 $\alpha$  저해활성을 측정하고 Table 1에서 보듯 2-hydroxy-1-naphthyl기를 포함한 화합물 **8**이 7.04  $\mu$ M의 IC<sub>50</sub>를 나타내며 HIF-2 $\alpha$  저해제로 판정되었다.

**Table 1.** Biological activities and lipophilicities of N' -arylidene-isonicotinolyhydrazides.

No.		Anti-HIF2 $\alpha$ IC <sub>50</sub> $\pm$ SE ( $\mu$ M)	Anti-SP1	Cellular Toxicity	ClogP
1		> 50	N.D.	<sup>b</sup> N.F.	1.364
2		> 50	N.D.	N.F.	2.903
3		> 50	N.D.	N.F.	3.506
4		> 50	N.D.	N.F.	1.218
5		> 50	N.D.	N.F.	1.909
6		> 50	N.D.	N.F.	-0.442
7		> 50	N.D.	N.F.	-0.981
8		7.04 $\pm$ 0.73	N.F.	N.F.	3.244

<sup>a</sup>Determined by cell viability test. <sup>b</sup>Not Determined. <sup>c</sup>Tested but Not Found.

### 3.1 N'-[(2-hydroxy-1-naphthyl)methylene]arylhydrazide 화합물의 HIF-2 $\alpha$ 저해활성

Pyridine과 hydrazone 구조만으로도 상당한 HIF-2 $\alpha$  저해 활성이 있을 것으로 예상했으나 Table. 1의 구조에서 Ar<sub>1</sub> 위치에 2-hydroxy-1-naphthyl기가 도입된 화합물에서만 활성이 나타나 isonicotinolyhydrazide 구조는 골격으로 적합하지 않다고 판단되어 Fig. 1에서와 같이 골격을 재설정하였다. 재설정된 골격에서는 화합물 **8**의 Table 2의 구조에서 Ar<sub>2</sub> 위치의 pyridine 구조가 치환된 화합물을 선정하여 활성을 측정하였다. Pyridine을 대체하되 지용성 지표의 보존을 위해 방향성 구조만을 대상으로 하였고 heterocycle이 생체분자와의 상호작용 가능성이 높은 점을 고려하여 heterocycle 구조를 가급적 포함하고자 하였다. 이러한 기준으로 라이브러리로부터 선정된 6 종의 화합물의 활성을 탐색하였고 Table 2에서 보듯 화합물 **11** (IC<sub>50</sub> = 9.29  $\mu$ M)과 화합물 **13** (IC<sub>50</sub> = 7.85  $\mu$ M)에서 HIF-2 $\alpha$  저해활성이 발견되었다.

HIF-2 $\alpha$  저해활성을 나타낸 화합물을 대상으로 위양성을 시험한 결과 모두 3 종의 화합물 모두 유효한 것으로 나타났다(Table 2.). 그러나 화합물 **8**은 0.625  $\mu$ M과 0.3125  $\mu$ M 처리군에서 HIF-2 $\alpha$  활성을 150 ~ 200% 상승시키는 현상이 나타났다(데이터 표기 안함). 생리활성 물질 중 다수가 저농도에서 활성이 역으로 작용하는 hormesis 현상을 나타낸다[17]. 화합물 **8**의 활성이 비교적 고농도에서는 농도 의존적이고 hormesis 현상을 고려한다고 해도 표적분자의 활성을 2배 가까이 높이므로 화합물 **8**은 HIF-2 $\alpha$  저해제에서 제외하였다.

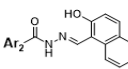







이상의 과정과 같이 생물학적 활성이 알려진 화학 구조를 기반으로 골격을 설정하고 기업에서 제공하는 대규모 라이브러리로부터 화합물을 선정하여 저해활성을 탐색하여 2 종의 HIF-2 $\alpha$  저해제를 도출하였다.

## 4. 고찰

현대의 의약화학 연구는 스크리닝 방법론을 구축하고 다수의 화합물을 투입하여 활성을 탐색하는 고속 활성 탐색법(HTS, High Through-put Screening)으로 유효 화합물(Hit compounds)을 빠르게 선별하는 것으로 시작한다[18]. 유효 화합물의 구조를 분석하여 활성부위를 파악하고 이로부터 새로운 화합물의 골격을 설계한다.

생리활성 물질의 화학구조에 대한 데이터베이스가 구축되어 있어 새롭게 설계한 골격도 이미 밝혀진 구조인 경우가 대부분이다. 신규 의약품의 개발이 목적인 경우에는 지적 재산권 분쟁을 피하기 어렵고 신규 물질을 도출하여 특허를 취득하여도 독성, 약물성(druglikeness), 임상시험에서의 실패 등으로 의약품으로 승인받기 힘들다. 따라서 최근의 신약 개발은 동일한 구조를 만들기 어렵고 복제 의 약품을 만들어도 임상시험을 다시 수행해야하는 생물학적 의약품에 집중하는 경향이 있다. 이런 이유로 구조의 신규성을 추구하는 전통적인 방법론보다는 기존 화합물을 활용하여 신규활성 탐색에 집중하는 방향이 더 바람직할 것이다. 효과와 안전성이 확보된 기존 의약품의 새로운 활성을 탐색하는 연구도 '약물재창출(drug repositioning)'이라 일컬어지며 많이 이루어지고 있는데 이러한 연구도 같은 이유에서 좋은 접근이라고 판단된다[18].

**Table 2. Biological activities and lipophilicities of N'-[(2-hydroxy-1-naphthyl)methylene]arylhazides.**

No.		Anti-HIF2 $\alpha$		Anti-SP1	Cellular Toxicity	ClogP
		IC <sub>50</sub> $\pm$ SE ( $\mu$ M)				
<b>8</b>		7.04 $\pm$ 0.73	N.F. <sup>b</sup>	N.F.	3.244	
<b>9</b>		> 50	N.D. <sup>c</sup>	N.F.	4.492	
<b>11</b>		9.29 $\pm$ 2.79	N.F.	N.F.	2.656	
<b>12</b>		> 50	N.D.	N.F.	3.539	
<b>13</b>		7.85 $\pm$ 1.72	N.F.	N.F.	3.981	
<b>14</b>		> 50	N.D.	N.F.	4.404	
<b>15</b>		> 50	N.D.	N.F.	6.644	

<sup>a</sup>Determined by cell viability test. <sup>b</sup>Not Determined. <sup>c</sup>Tested but Not Found.

본 연구에서도 기업에서 제공하는 화합물 라이브러리에서 화합물을 선별하여 HIF-2 $\alpha$  활성 저해라는 신규활성 탐색에 집중하였다. 약물과 생체분자는 상호작용 측면에서 그 구조가 무한하지 않다. 약물도 생체분자도 상호작용이

일어나는 화학 구조의 다양성이 제한적이다. 이에 다양한 활성이 밝혀진 구조를 도입하여 골격을 설계하고 화합물을 선정하여 HIF-2 $\alpha$ 의 저해활성을 탐색하였으나 예상과 달리 pyridine의 역할이 제한적이었다. Ar<sub>1</sub> 위치에 더 다양한 구조를 도입하여 활성 화합물을 더 찾아낼 수 있으나 선정된 8 종의 화합물만으로도 HIF-2 $\alpha$ 의 저해활성을 위해 pyridine과 hydrazone의 조합은 충분하지 않다는 결론을 내릴 수 있다. 이어서 Ar<sub>1</sub> 위치를 화합물 **8**의 2-hydroxy-1-naphthylmethylene구조로 고정된 구조로 골격을 재설정하였고 활성을 탐색하여 2 종의 HIF-2 $\alpha$  저해제를 도출해냈다. 이 결과가 2-hydroxy-1-naphthyl 구조의 일반적인 유효성을 의미하지는 않으나 화합물 **11**과 **13**은 시험된 농도에서 HIF-2 $\alpha$ 의 활성을 높이는 현상이 발견되지 않아 좀 더 유효한 HIF-2 $\alpha$  저해제를 도출했다는 점에서 의미가 있다.

화합물 **11**은 ARNT-TAC3 (tachykinin precursor 3), NOD1 (nucleotide binding oligomerization domain containing 1), NS3 (non-structural viral proteins 3), TNF (tumor necrosis factor), IDE (insulin-degrading enzyme), Rorc (RAR related orphan receptor C), MDM2 (mouse double minute 2) 등 다양한 생체분자에 대한 저해활성이 보고된 바 있고 화합물 **8**은 SCARB1 (scavenger receptor class B member 1), MITF (melanocyte inducing transcription factor), troponin, NCOA3 (nuclear receptor coactivator 3), ARNT-TAC3 등에 대한 저해 활성이 보고된 바 있다[19,20]. 2 종의 화합물 모두 HIF-2 $\alpha$ 에 대한 활성은 보고된 바 없고 차후 신규 골격 설정과 신규 저해제의 도출에 중요한 정보를 제공한다는 점에서 의미가 있다.

HIF-2 $\alpha$ 는 다양한 병리 현상에서의 기능이 밝혀지고 있어 약물 표적으로서의 유효성도 커지고 있다[6-13]. 따라서 다양한 관련 질환의 연구와 치료에 이용할 수 있도록 다양한 저해제 개발이 필요하다. 본 연구는 이러한 노력의 일환으로 생물학과 화학의 융합 연구에 현대적 방법론을 도입하여 HIF-2 $\alpha$  저해제를 도출하였고 이는 HIF-2 $\alpha$  기능 연구에 적절한 방법론을 제공하고 관련 질환에 유효한 약물 개발의 토대가 될 가능성을 제시한다. 이러한 접근은 학문적 의미도 있겠으나 기존화합물을 활용한 신약개발 또는 신약재창출이라는 면에서 제약 산업적 가치도 높은 연구라 할 수 있을 것이다.

## REFERENCES

- [1] C. Corrado & S. Fontana. (2020). Hypoxia and HIF signaling: One axis with divergent effects. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5611-5627.
- [2] G. Semenza. (2012). Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*, 148(3), 399-408.
- [3] B. Keith, R. S. Johnson & M. C. Simon. (2011). HIF1 $\alpha$  and HIF2 $\alpha$ : sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. *Nature Review Cancer*, 12(1), 9-22.
- [4] C. J. Hu et al. (2003). Differential roles of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) and HIF-2 $\alpha$  in hypoxic gene regulation. *Molecular and Cellular Biology*, 23(24), 9361-9374.
- [5] V. Wang et al. (2005). Differential gene upregulation by hypoxia-inducible factor -1 $\alpha$  and hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  in HEK293T cells. *Cancer Research*, 65(8), 3299-3306.
- [6] F. Hajizadeh et al. (2019). Hypoxia inducible factors in the tumor microenvironment as therapeutic targets of cancer stem cells. *Life Sciences*, 237(116952), 1-13.
- [7] N. Albadari, S. Deng & W. Li. (2019). The transcriptional factors HIF-1 and HIF-2 and their novel inhibitors in cancer therapy. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 14(7), 667-682.
- [8] M. Serocki et al. (2018). miRNAs regulate the HIF switch during hypoxia: a novel therapeutic target. *Angiogenesis*, 21(2), 183-202.
- [9] M. Ding et al. (2013). Y. I. Kim. (2017). Regulation of hypoxia-inducible factor 2-a is essential for integrity of the glomerular barrier. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 304(1), F120-126.
- [10] C. M. Girgis et al. (2012). Novel links between HIFs, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 23(8), 372-80.
- [11] S. Yang et al. (2010). Hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  is a catabolic regulator of osteoarthritic cartilage destruction. *Nature Medicine*, 16(6), 687-694.
- [12] L. Yu et al. (2020). Oxygen therapy alleviates hepatic steatosis by inhibiting hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  *Journal of Endocrinology*, 246(1), 57-67.
- [13] J. E. Gunton. (2020). Hypoxia-inducible factors and diabetes. *J Clin Invest*, 130(10), 5063-5073.
- [14] A. Didangelos et al. (2012). Novel role of ADAMTS-5 protein in proteoglycan turnover and lipoprotein retention in atherosclerosis. *Journal of Biological Chemistry*, 287(23), 19341-19345
- [15] S. M. Siddiqui, A. Salahuddin & A. Azam. (2012). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some hydrazone and azole derivatives bearing pyridyl moiety as a promising heterocyclic scaffold. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 49, 411-416.
- [16] S. Rollas & S. G. Küçükgülzel. (2007). Biological activities of hydrazone derivatives. *Molecules* 12(8), 1910-39.
- [17] M. P. Mattson. (2008). Hormesis defined. *Ageing Research Review*, 7(1), 1-7.
- [18] D. Velmurugan, R. Pachaiappan & C Ramakrishnan. (2020). Recent Trends in Drug Design and Discovery. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 20(19), 1761-1770.
- [19] National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information (Bethesda, MD, USA). (Dec. 15, 2021). 6-(hydroxymethyl)-N'-[(2-hydroxy-1-naphthyl)methyl]nicotinohydrazide. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135403085>
- [20] National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information (Bethesda, MD, USA). (Dec. 5, 2021). N'-[(Z)-(2-oxonaphthalen-1-ylidene)methyl]pyridine-4-carbohydrazide. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4491>.

이 효 성(Hyosung Lee)

[정회원]



- 2000년 2월 : 연세대학교 생명공학과 (공학사, 공학석사)
- 2010년 5월 : 쉐링대학교 대학원 약학대학(약학박사)
- 2015년 3월 ~ 현재 : 서원대학교 제약 공학과 교수

- 관심분야 : 의약화학, 약물설계, 화학생물학
- E-mail : hyosunglee@gmail.com