

제 목	신합성 화합물 1,4-Naphthoquinone 유도체들의 세포독성 기전에 관한연구
연구자	정명희, 오지영*, 정세영*
소 속	서울대학교 의과대학 약리학교실, 경희대학교 약학대학*
내 용	<p>새로이 합성된 1,4-Naphthoquinone(1,4-NQ) 화합물의 세포독성의 확인과 그 작용기전을 규명코저 본 실험을 수행하였다. 분리된 원위 간세포를 1,4-NQ 유도체들과 반응 시켰을때 이들 중 YC 001과 YC 008은 독성을 나타냈으나 YC 012는 독성을 나타내지 아니하였다. 세포독성은 세포치사, lactate dehydrogenase 유출 및 산소소비의 억제등으로 확인하였다. 세포독성의 기전은 mitochondria에서의 전자흐름 차단작용과 microsome에서 redox-cycling 기전에 의한 산소라디칼 생성의 두가지에 대하여 검토하였다.</p> <p>분리된 mitochondria를 YC 001과 YC 008은 반응 시켰을때 mitochondria의 호흡은 완전히 억제되었다. 그러나 YC 012는 전혀 작용을 나타내지 아니하였다. 이는 간세포에 대한 독성작용과 일치하는 결과이며 따라서 mitochondria에 대한 억제 작용은 이들의 세포독성에 주요한 요인이라고 추측되었다.</p> <p>Submitochondrial particle에 대한 각종 기질 즉 NADH, succinate 및 TMPD/ascorbate 등에 의한 전자흐름에 YC 001과 YC 008은 현저한 영향을 나타낸 반면, YC 012는 전혀 영향을 나타내지 아니하였다. 그리고 이들의 작용 양상을 분석한 결과 이들은 적어도 mitochondria의 respiratory chain 에 대하여 두가지 작용 부위를 가지고 있음을 알 수 있었다. 즉 하나는 succinate-CoQ 축에서 전자흐름을 차단하는 작용과 또 다른 하나는 NADH로부터 나온 전자를 받아 CoQ 이 하로의 흐름을 방해하는 작용이라고 할 수 있다. 이때 전자를 받은 1,4-NQ 유도체는 다시 전자를 산소에 주어 산소라디칼을 생성할 가능성을 시사하였다.</p> <p>NADPH 존재하에서 microsome과 1,4-NQ 유도체들과 반응 시켰을 때 세포독성을 나타내었던 YC 001과 YC 008은 현저히 지질과산화물을 유발하였다. 그러나 세포독성이 없는 YC 012는 아무런 작용을 나타내지 아니하였다.</p> <p>이상의 결과로 종합하면, 신합성 1,4-NQ 유도체는 확실히 세포독성을 가지고 있으며 이는 mitochondria에 대한 전자흐름 차단과 microsome에 의한 대사에서 redox-cycling을 통한 지질과산화가 그 기전으로 시사되었다. 이들 화합물의 이와같은 성질은 앞으로 이들의 약제로서의 유용성 개발에 중요한 자료를 제공한다고 할 수 있다.</p>