

## 곽향의 성분 분석 및 주요 성분들의 *in silico* 항당뇨 타겟 단백질 탐색

최종근  
청운대학교 화학공학과

### Analysis of Chemical Constituents of *Agastachis Herba* and *in silico* Investigation on Antidiabetic Target Proteins of its Major Compounds

Jongkeun Choi

Department of Chemical Engineering, Chungwoon University

**요약** 곽향은 식욕부진, 메스꺼움 등의 치료에 사용될 뿐만 아니라 최근에는 항당뇨 효능도 알려졌다. 본 연구에서는 곽향의 항산화력과 주요 성분들을 조사한 다음, *in-silico* 방법론을 적용하여 타겟 단백질들을 예측하였다. 먼저 메탄올 추출물의 DPPH와 ABTS 라디칼 소거능의 EC<sub>50</sub> 값은 각각 78.6 µg/mL과 31.0 µg/mL이었다. 이것은 ascorbic acid의 값(9.9 µg/mL, 5.2 µg/mL)과 비교할 때 항산화력이 뛰어나다고 할 수 있다. HPLC-PDA-MS/MS를 이용하여 성분들을 정성 분석한 결과, 추출물의 주요 화합물로 rosmarinic acid, tilianin, agastachoside 그리고 acacetin을 확인하였다. 이들 성분들의 항당뇨 작용 타겟 단백질을 DIA-DB 서버를 사용하여 구조 유사도와 inverse docking 방법론을 적용하여 예측하였다. 본 가상 탐색 결과, 주요 타겟 단백질들은 PPAR-γ, DPP IV, glucokinase, α-glucosidase, SGLT2, aldose reductase, corticosteroid 11-beta-dehydrogenase로 예측되었다. 그리고 이들 단백질들 중 일부는 이미 실험적으로 검증된 타겟 단백질이었다. 따라서 *in silico* 검색 방법이 유효하다고 생각할 수 있다. 마지막으로 활성 성분들의 최적의 추출 조건을 결정하기 위하여 여러 추출 용매들로 곽향을 추출하였다. 여러 유기 용매들 중에는 메탄올이 그리고 에탄올-물 혼합용매에서는 80% 에탄올이 가장 효과적인 추출 용매로 확인되었다.

**Abstract** *Agastachis Herba* (AH) to treat anorexia and nausea and its antidiabetic efficacy was recently reported. This study examined the antioxidant activities and chemical constituents of AH and predicted the target proteins of each compound using *in silico* approaches. The results showed that EC<sub>50</sub> values of AH methanol extract for DPPH and ABTS radical scavenging were 78.6 µg/mL and 31.0 µg/mL, respectively. Compared to the EC<sub>50</sub> values of ascorbic acid (9.9 µg/mL, 5.2 µg/mL), the AH methanol extract possessed excellent antioxidant activities. Rosmarinic acid, tilianin, agastachoside, and acetin were confirmed as the major compounds of extracts by qualitative analysis performed with HPLC-PDA-MS/MS. The antidiabetic target proteins of these compounds were predicted by applying a structural similarity and inverse docking methodology using a DIA-DB server. The resulting target proteins were PPAR-γ, DPP IV, glucokinase, α-glucosidase, SGLT2, aldose reductase, and corticosteroid 11-beta-dehydrogenase, some of which have already been proven experimentally as target proteins. Therefore, the *in silico* methods can be considered valid. Finally, AH were extracted with various solvents to determine the optimal conditions for the extraction of active components. Methanol among organic solvents and 80% ethanol in ethanol-water mixtures were identified as the most effective solvent for the extraction.

**Keywords** : *Agastachis herba*, *Agastache rugosa*, Antioxidative Activities, DIA-DB, In silico Target Screening

본 논문은 2019년 해양수산부 재원으로 한국해양과학기술진흥원의 지원을 받아 수행된 연구임(과제명: 해양수산생명자원으로부터 가능성 물질 발굴을 위한 생물정보학 파이프라인 구축).

\*Corresponding Author : Jongkeun Choi(Chungwoon Univ.)

email: jkchoi@chungwoon.ac.kr

Received January 6, 2021

Revised February 24, 2021

Accepted April 2, 2021

Published April 30, 2021

## 1. 서론

당뇨병은 혈당의 수치가 비정상적으로 높은 대사성 질환이다. 높은 혈당은 저혈당, 케톤혈증, 협심증, 뇌경색, 복부궤양, 망막증, 운동신경 장애 등 다양한 합병증을 유발하여 환자의 삶의 질을 나쁘게 하고 사망에 이르게 할 수 있다[1]. 췌장에서 분비되는 인슐린은 혈당조절 호르몬으로 포도당을 글리코겐의 형태로 저장하는 것을 촉진하여 혈당을 낮추어준다. 당뇨병은 인슐린이 췌장에서 만들어지지 않는 제1형 당뇨병과 인슐린의 감수성이 낮아져 인슐린이 분비됨에도 혈당을 낮추어주는 역할을 하지 못하게 되는 제 2형 당뇨병(인슐린 저항성 당뇨병)이 있다. 제 2형 당뇨병의 원인은 고령, 비만, 약물, 스트레스의 환경적 요인과 함께 유전적 요인이 작용한다[2]. 2019년 DIABETES ATLAS에서 발표한 통계 자료에 따르면 20세에서 79세의 세계인구 11명당 1명이 당뇨병 환자이며, 전체 의료비의 10%가 당뇨 환자의 치료에 사용되고 있다고 한다[3]. 만성 성인병인 당뇨병의 관리 및 치료에는 부족한 인슐린을 주사로 투약하거나 혈당을 낮추어 주는 여러 경우 투여 항당뇨 약이 사용되고 있다. 하지만, 이러한 치료 방법은 저혈당 혹은 위장 장애와 같은 부작용을 유발할 수 있다[1]. 따라서 식이 조절과 운동으로 정상 범위의 혈당치를 유지하거나 다양한 기능성 건강식품, 생약제제 등의 천연물의 섭취 등을 고려할 수 있다[4,5]. 특히, 플라보노이드를 다량 함유한 약용식물들은 에너지 대사를 촉진하는 신호 경로(signaling pathways)들을 활성화하고 hepatocyte와 adipocyte에서 인슐린 감수성을 높여줄 수 있음이 알려져 있다[6].

곽향(Korean mint, *Agastachis Herba*)은 대한민국 약전외한약(생약)규격집에 꿀풀과의 배초향(*Agastache rugosa* (Fisher et Meyer) O. Kuntze)의 지상부로 특유한 향기가 있고 맛은 담담하고 약간 시원한 약재로 수록되어 있다[7]. 곽향은 화습화중(化濕和中), 해서(解暑), 진정(鎮靜), 지사(止瀉) 그리고 해열(解熱) 효능이 있다. 곽향에는 다양한 terpenoid, sterol, flavone, flavonoid (glycoside) 그리고 squalene류들이 존재하며 특히,  $\beta$ -caryophyllene, 4-allylanisole (estragole), isoagastachoside, tilianin 그리고 acacetin가 주성분으로 알려져 있다[8]. 곽향 추출물은 뛰어난 항산화 활성과 더불어 항균, 항염증, 항노화, 항당뇨 등 다양한 생리활성을 가지고 있다[9]. 곽향에서 추출한 에센셜 오일의 주성분은 pulegone, estragole, p-Menthan-3-one으로 항균, anti-biofilm 그리고 항암 효능을 가지고 있

며[9], 민감초와 곽향을 섞은 한약재의 glycyrrhizic acid, tilianin 성분이 CXCL<sub>2</sub>, interleukin-17/STAT<sub>3</sub> 신호전달에 영향을 미쳐 폐렴을 저해하였다[10], 그리고 UV-B를 쬐여 광노화를 유발한 Hairless 쥐들의 광노화가 완화되었다[11]. 또한 곽향 추출물은 당뇨병 치료의 타겟인 PPAR- $\gamma$ 의 활성을 높여주며  $\alpha$ -glucosidase의 활성을 낮추어주는 것으로 알려졌다[12, 13]. 하지만, 당뇨병 치료제의 타겟 단백질이 다양하기 때문에 곽향의 성분들과 항당뇨 효능과의 관계를 체계적으로 규명할 필요가 있다. 본 연구에서는 곽향 추출물의 성분들을 분석하고 *in silico* 방법을 사용하여 곽향의 각 성분들의 항당뇨 타겟 단백질을 탐색한 다음 추출 조건에 따른 각 성분들의 상대적 비율의 차이를 조사하였다.

## 2. 재료 및 방법

### 2.1 실험재료, 시약 및 기구

본 연구에서 사용한 곽향은 ㈜휴먼허브에서 2018년 3월에 구입한 약재로 믹서로 분쇄하고 30 mesh의 체로 거른 후 냉동 보관하였다. 성분 분석에는 Alliance 2795HT (Waters, Milford MS, USA)에 YMC-Pack C18 (150 × 3.0 mm ID, 3  $\mu$ m, YMC, Japan)이 996 PDA와 Quattro Micro mass spectrometer (Micromass, Manchester, UK)가 검출기로 연결된 LC-PDA-MS/MS 시스템을 사용하였다. J.T. Baker Inc. (Phillipsburg, NJ, USA)의 HPLC 등급의 용매를 HPLC의 이동상과 시료 추출에 사용하였다. 또한 이동상에 첨가한 formic acid은 Sigma-Aldrich (St. Louis MO, USA)에서 LC-MS 급으로 구입하여 사용하였다. 총 폴리페놀 함량과 항산화력 평가에 사용한 Folin & Ciocalteu' phenol reagent,  $\alpha$ , $\alpha$ -diphenyl- $\beta$ -picrylhydrazyl (DPPH), 2,2'-azinobis(3-ethylbenzo thiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS)는 Sigma-Aldrich (St. Louis MO, USA)에서 구입하여 사용하였다. 또한 시료액의 흡광도는 SpectraMax Plus 384 (Molecular Devices, USA) 마이크로플레이트 리더를 사용하여 측정하였다. 그 외 기타 시약은 Sigma-Aldrich (St. Louis MO, USA) 혹은 덕산종합화학에서 특급으로 구입하여 사용하였다.

### 2.2 곽향 메탄올 추출물 제조

분쇄한 곽향 10 g에 메탄올 100 mL를 넣은 다음 상

온에서 가끔씩 흔들어 주면서 일주일간 방치하고 여과하여 추출액을 준비하였다. 추출액은 회전식 감압농축기 (EYELA N-N, Tokyo Rikakikai Co., Tokyo, Japan)로 농축하여 추출물을 제조하고 -20 ℃ 냉동고에 보관하였다. 실험에는 메탄올 추출액 혹은 추출물을 적당한 용매에 녹인 다음 사용하였다.

### 2.3 총 폴리페놀(Total polyphenol) 함량

총 폴리페놀 함량은 Folin-Ciocalteu 방법을 변형하여 측정하였다[14]. 메탄올 추출액을 검량선 범위의 농도로 희석한 시료액 70  $\mu$ L와 1 N Folin & Ciocalteu phenol reagent 70  $\mu$ L를 96 well 플레이트에 넣고 잘 섞어 준 다음 5 분간 실온에서 반응시켰다. 여기에 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액(7 %, w/v) 70  $\mu$ L를 넣고 실온에서 30 분간 반응시킨 후 마이크로플레이트리더로 750 nm에서 흡광도를 측정하였다. 따로 gallic acid를 5~100 ppm의 농도로 희석하여 표준액을 준비하고 이를 이용하여 검량선을 작성하였다. 검량선을 이용하여 구한 시료의 총 폴리페놀 함량은 gallic acid 상당량 (GAE)으로 나타내었다.

### 2.4 DPPH 라디칼 소거능

DPPH 라디칼 소거능은 Dietz 등의 방법을 마이크로플레이트 판독기에 맞게 변형하여 측정하였다[15]. 곽향 메탄올 추출액을 여러 농도로 희석한 시료액 100  $\mu$ L와 메탄올로 제조한 0.1 mM DPPH용액 100  $\mu$ L를 96 well 플레이트에 넣고 잘 섞어 준 다음 상온에서 30분간 암소에 방치 한 뒤 517 nm에서 흡광도를 측정하였다. 측정된 값을 가지고 다음의 식으로 DPPH 라디칼 소거능(%)을 구하고 Prism 8.0을 이용하여 비선형 회귀 분석으로 EC<sub>50</sub> 값을 계산하였다. 양성 대조로는 ascorbic acid를 사용하였다.

$$\text{DPPH radical scavenging activity (\%)} = (1 - A_{517} \text{ in sample} / A_{517} \text{ in control}) \times 100$$

### 2.5 ABTS 라디칼 소거능

ABTS 라디칼 소거능으로 곽향 추출물의 양이온 라디칼 소거능을 평가하였다[16]. 먼저 7.4 mM ABTS와 2.6 mM potassium persulfate를 섞고 실온, 암소에서 15 시간 동안 방치하여 라디칼을 형성하고 이 용액을 735 nm에서 흡광도 값이 1.4가 되도록 증류수로 희석하여 반응액을 준비하였다. 또한 곽향 메탄올 추출액을 여러

농도로 희석하여 시료액을 준비하였다. 시료액 100  $\mu$ L와 준비된 ABTS 용액 100  $\mu$ L를 96 well 마이크로플레이트에 넣고 잘 섞어 준 다음 30 분간 암소에서 방치하고 735 nm에서 흡광도를 측정하였다. ABTS 라디칼 소거능은 시료 용액의 무첨가군과의 흡광도 차이를 가지고 다음의 식에 따라 계산하였다. 양성 대조로는 ascorbic acid를 사용하였으며 EC<sub>50</sub> 값은 Prism 8.0을 이용하여 비선형 회귀 분석으로 계산하였다.

$$\text{ABTS radical scavenging activity (\%)} = (1 - A_{735} \text{ in sample} / A_{735} \text{ in control}) \times 100$$

### 2.6 HPLC-PDA-ESI-MS/MS를 이용한 성분 프로파일 분석

곽향 추출물의 HPLC 크로마토그램을 얻기 위하여 식품의약품안전처의 한약 생약 제제의 성분프로파일 설정가이드라인[17]을 참조하여 시험하였다. 곽향 메탄올 추출물의 성분 프로파일 분석은 Waters사의 2795 separation 모듈에 996 PDA 검출기와 Micromass Quattro 질량분석기가 연결된 액체크로마토그래프를 사용하였다. 질량분석기의 분석조건은 Table 1과 같으며, positive와 negative ion mode로 *m/z* 100 에서 1000 범위에서 질량 스펙트럼들을 얻어 MassLynx 3.1 소프트웨어로 분석하였다. 0.45  $\mu$ m nylon syringe filter로 여과한 시료액 5  $\mu$ L를 주입하고 YMC-Pack C18 컬럼으로 성분들을 분리하였다. 이때, 이동상은 0.1 % formic acid 수용액 (A)과 0.1% formic acid-acetonitrile 액 (B)을 초기 10% B에서 시작하여 100% B까지 60분 동안 직선적으로 높였다.

### 2.7 DIA-DB를 활용한 곽향 성분들의 항당뇨 타겟 단백질 예측

곽향 추출물에 존재하는 주요 성분들의 항당뇨 효능의 타겟 단백질은 온라인 예측 툴을 활용하여 탐색하였다. 각 성분들의 구조 정보는 PubChem에서 내려 받았으며 Canonical simplified molecular-input inline-entry system (SMILES) format으로 DIA-DB 입력하고 계산 결과를 내려 받은 다음 결과를 분석하였다[18]. 타겟 단백질의 예측은 구조 유사성과 inverse docking의 2가지 다른 방법론을 적용하여 시행하였다.

Table 1. Mass spectrometry parameters for LC-MS

Parameters	Electro-spray ionization (ESI)
Cone voltage	40.0 V
Capillary voltage	3.5 kV
extractor voltage	3.0 V
Source temperature	120 ℃
Desolvation temperature	350 ℃
Desolvation gas flow	900 L/h
Cone gas flow	50 L/h

## 2.8 추출 조건에 따른 성분들의 함량 변화

성분들의 조성에 따라 추출물의 생리활성이 달라질 수 있으므로 추출 용매의 종류와 혼합비율을 달리한 물-에탄올 혼합 용매를 사용하여 추출할 때 주요성분들의 상대적인 함량 변화를 HPLC-PDA로 크로마토그램을 얻어 피크의 면적들을 비교 분석하였다.

## 3. 결과 및 고찰

### 3.1 추출 수율 및 항산화력

곽향 분말에 10배 분량(w/v)의 메탄올을 넣고 잘 흔들어 섞은 다음 일주일간 가끔씩 흔들어 주면서 방치하여 추출하였다. 추출액은 거름종이로 여과하고 감압하에서 건조하여 추출물을 준비하였으며 무게를 달아 추출수율을 추산한 결과  $7.3 \pm 0.18\%$ 이었다.

천연물의 항산화력은 항당뇨 효능과 관계가 깊다고 알려져 있다[19]. 높은 혈당은 활성산소의 산화적 스트레스를 유발하여 조직의 손상과 당뇨병의 다양한 합병증의 원인이 된다[20]. 따라서 추출물의 항당뇨 효능의 기본 특성으로 총 폴리페놀 함량과 항산화력을 측정하였다. 먼저 Folin-Ciocalteu법으로 측정된 총 폴리페놀 함량은 gallic acid를 기준으로  $92 \pm 2.8$  mg GAE/g추출물이었다. 추출물의 항산화력은 DPPH 라디칼과 ABTS 라디칼의 소거능으로 평가하였다(Table 2). 재료 및 방법에 서술한 것과 같이 시험한 결과 강력한 항산화력을 가진 ascorbic acid(양성 대조)의 EC<sub>50</sub> 값과 비교할 때 곽향 추출물의 EC<sub>50</sub> 값들은 약 8배와 6배 큰 값을 보였다. 이것은 곽향 추출물의 항산화력은 ascorbic acid보다는 낮지만 매우 우수하다고 할 수 있을 것이다.

Table 2. Antioxidant activities of Agastachis Herba extract

Sample	DPPH <sup>a</sup> EC <sub>50</sub> (μg/mL)	ABTS <sup>a</sup> EC <sub>50</sub> (μg/mL)
Ascorbic acid (positive control)	9.9 ± 0.39	5.2 ± 0.33
Extract of Agastachis Herba	78.6 ± 7.69	31.0 ± 1.62

<sup>a</sup>Values were expressed as mean ± SD (n=3). EC<sub>50</sub>: the concentration of a sample that gives half-maximal response.

### 3.2 HPLC-PDA-ESI-MS/MS를 활용한 성분 프로파일 분석

추출물의 성분을 확인하기 위하여 HPLC-PDA-ESI-MS/MS를 활용하여 성분 프로파일 분석을 수행하였다(Fig. 1). 크로마토그램에서 주피크로 확인된 피크는 6개였으며, 주요 피크 5개에 대하여 UV spectrum, MS 그리고 MS/MS spectrum을 분석하여 성분을 동정하였다(Table 3). 첫 번째 피크는 mass spectrum으로부터 물질량이 360.31 g/mol인 rosmarinic acid로 예측되었다. Negative ion mode에서 *m/z* 359인 molecular ion peak ([M-H]<sup>-</sup>)를 보여주었으며 *m/z* 197, 161에서 특징적인 fragment ion의 피크를 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 Chen 등 및 Xu 등의 연구에서의 결과와 동일하였다[21, 22]. 한편 positive ion mode에서는 *m/z* 163의 주피크를 볼 수 있으며 이것은 rosmarinic acid의 ester 결합이 절단되어 생긴 caffeic acid에서 hydroxyl group이 탈락하여 만들어진다고 할 수 있다[23].

두 번째에서 다섯 번째 피크는 유사한 fragment 피크를 보였으며 이것은 모두가 acacetin(몰 질량 284.3 g/mol)의 유도체이기 때문이라고 생각되었다. 먼저 두 번째 피크는 positive ion mode에서 *m/z* 447의 molecular ion peak ([M+H]<sup>+</sup>)를 보여주었으며 335 nm의 최대 흡수파장을 나타내었다. 따라서 acacetin에 glucose가 결합되어 있어 물질량이 446.4 g/mol인 tilianin으로 추정할 수 있었다. 이것은 An 등의 연구와 일치한다[24].

세 번째와 네 번째 피크는 최대흡수 파장이 334 nm로 동일하고 positive ion mode에서 *m/z* 489의 molecular ion peak ([M+H]<sup>+</sup>)이며 mass spectrum도 유사하므로 물질량이 488.4 g/mol인 agastachoside 혹은 isoagastachoside로 생각할 수 있었다. 이것은 Itokawa 등의 연구에서 확인한 성분과 일치한다[25].

마지막으로 다섯 번째 피크의 최대흡수파장은 335 nm이며 molecular ion peak는 negative([M-H]<sup>-</sup>)와 positive ion mode([M+H]<sup>+</sup>)에서 각각 *m/z* 283과 285이었다. 따라서 물질량이 284.3 g/mol인 acacetin 으로 추정할 수 있었다. 그리고 이것은 An 등의 연구와 일치하는 것이었다[24].

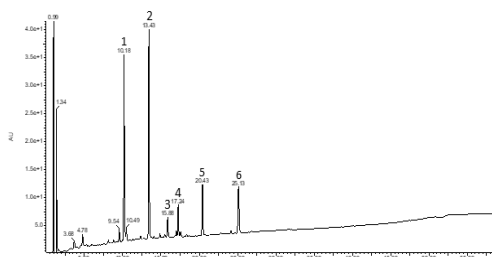


Fig. 1. HPLC-PDA chromatogram of Agastachis Herba extract

Table 3. Results of HPLC-PDA-ESI-MS/MS profile analysis

Peak number	Retention time	$\lambda_{max}$	Positive ion mode ( <i>m/z</i> )	Negative ion mode ( <i>m/z</i> )
1	10.18	330	163	359 [M-H] <sup>-</sup>
2	13.43	335	447 [M+H] <sup>+</sup>	283
3	15.88	334	489 [M+H] <sup>+</sup>	283
4	17.24	334	489 [M+H] <sup>+</sup>	283
5	20.43	335	285 [M+H] <sup>+</sup>	283 [M-H] <sup>-</sup>

### 3.3 *in silico* 타겟 단백질 예측

곽향 추출물은  $\alpha$ -glucosidase,  $\alpha$ -amylase을 저해하고 PPAR- $\gamma$ 의 활성을 증진시키는 등 다수의 항당뇨 효능 연구 결과들이 보고되었다[12, 13]. 따라서 곽향은 당뇨의 예방이나 치료를 보조하는 한약제제, 건강기능식품 등으로 활용될 수 있을 것이다. 성분 프로파일 연구를 통하여 확인된 rosmarinic acid, tilianin 그리고 acacetin의 항당뇨 타겟 단백질을 DIA-DB web service를 이용하여 탐색하였다[18, 25-27]. DIA-DB는 구조 유사도와 inverse docking 방법론을 적용하여 SMILES String 형식으로 본자의 정보를 입력하면 항당뇨병 치료를 위한 타겟을 검색해주는 웹기반 서비스이다 [28, 29]. 유사도와 docking score가 높은 주요 물질을 Table 4과 Table 5에 나타내었다. 곽향 추출물의 성분들이 작용하는 타겟 단백질들은 PPAR- $\gamma$ , DPP IV, glucokinase,  $\alpha$ -glucosidase, SGLT2, aldose reductase,

Corticosteroid 11-beta-dehydro-genase 등이 대상이 될 수 있을 것으로 예측되었다.

Table 4. The result of antidiabetic target predictions with DIA-DB similarity search.

Query	Similar Compound (target protein)	Similarity
Rosmarinic Acid	Anagliptin (Dipeptidyl peptidase IV)	0.816
	Sitagliptin (Dipeptidyl peptidase IV)	0.796
	2-(methylamino)-N-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]benzamide (Glucokinase)	0.780
	8-Hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid (ATP-citrate synthase)	0.765
	Nateglinide (Peroxisome proliferator- activated receptor gamma)	0.765
Tilianin	Dapagliflozin (Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2))	0.753
	Empagliflozin (Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2))	0.750
	Canagliflozin (Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2))	0.746
	Pioglitazone (Peroxisome proliferator- activated receptor gamma)	0.744
	Ertugliflozin (Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2))	0.733
Acacetin	Naringenin ( $\alpha$ -glucosidase)	0.957
	Luteolin ( $\alpha$ -glucosidase)	0.944
	Quercetin (Estrogen receptor)	0.917
	Myricetin (Tyrosine-protein kinase JAK1)	0.888
	Trans-resveratrol (Estrogen receptor)	0.869

#### 3.3.1 Rosmarinic acid

Rosmarinic acid는 oregano, sage, mint, sweet basil, perilla 등 *Boraginaceae*와 *Labiatae* 종에서 널리 발견되는 폴리페놀이다[30, 31]. rosmarinic acid는 항산화, 항염증, 항균 등의 생리활성이 알려져 있다 [32-34]. DIA-DB을 이용한 유사도와 docking 결과 rosmarinic acid는 당뇨병 치료 타겟으로 잘 알려진 DPP IV, glucokinase, PPAR- $\gamma$  등에 작용하는 약물과 유사한 구조를 가졌으며 aldose reductase, PPAR- $\gamma$ ,

Table 5. The result of antidiabetic target predictions with DIA-DB inverse docking

Query	Target Protein (PDB code)	Docking Score (kcal/mol)
Rosmarinic Acid	aldose reductase (3G5E)	-10.5
	Free fatty acid receptor 1 (4PHU)	-9.3
	Retinol-binding protein 4 precursor (2WR6)	-9.1
	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (2FVJ)	-9.0
	Corticosteroid 11-beta-dehydrogenase isozyme 1 (4K1L)	-8.9
Tilianin	Corticosteroid 11-beta-dehydrogenase isozyme 1 (4K1L)	-9.8
	Peroxisome proliferator-activated receptor delta (3PEQ)	-9.7
	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (2FVJ)	-9.5
	Dipeptidyl peptidase 4 (4A5S)	-9.4
	Pancreatic alpha-amylase precursor (4GQR)	-8.8
Acacetin	Retinol-binding protein 4 precursor (2WR6)	-9.7
	Aldose reductase (3G5E)	-9.2
	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (1FM9)	-9.0
	Free fatty acid receptor 1 (4PHU)	-8.8
	Corticosteroid 11-beta-dehydrogenase isozyme 1 (4K1L)	-8.7

11-beta-dehydrogenase 등에 잘 결합하는 것으로 예측되었다(Table 4, Table 5). 이는 이전의 연구와도 일치하는 것으로 Zhang 등은 rosmarinic acid가 PPAR- $\gamma$ 와 5' AMP-activated protein kinase alpha (AMPK $\alpha$ )을 활성화하는 것을 보고하였다[35]. Kang 등은 *Salvia grandifolia*의 뿌리로부터 rosmarinic acid 유도체를 분리하여 aldose reductase 활성 저해 효능을 평가한 결과 IC<sub>50</sub> 값이 0.30  $\mu$ M로 다소간의 활성을 확인하였다[36]. 또한, rosmarinic acid는 DPP IV의 저해 효능의 IC<sub>50</sub> 값이 14.1  $\mu$ M로 보고되었다[37]. 따라서 DIA-DB의 가상 탐색 결과가 유효함을 확인할 수 있었다.

### 3.3.2 Tilianin

Tilianin을 대상으로 진행한 DIA-DB의 가상 탐색 결과는 이 화합물이 sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 및 PPAR- $\gamma$ 의 저해제로 알려진 약물과 유사도가 높고 PPAR- $\gamma$ , DPP IV, corticosteroid 11-beta-dehydrogenase,  $\alpha$ -amylase 등에 잘 결합하는 것으로 예측되었다. Tilianin은 여러 식품에서 ingredient로 사용되고 있으며[38], tilianin은 라디칼 소거능, 항산화력, 항염증, 항우울증, 고혈압 및 당뇨 치료 효능 등이 알려져 있다[39-41]. 특히 tilianin을 처리한 당뇨병 모델 rat에서 혈액 중 포도당, triacylglyceride 그리고 cholesterol을 감소시켰으며, 이것은 adipose tissue에서 PPAR $\alpha$ 의 발현을 촉진하여 PPAR $\gamma$ 를 활성화하기 때문으로 알려졌다[42]. 하지만 tilianin이 SGLT2, DPP IV, Corticosteroid 11-beta-dehydrogenase,  $\alpha$ -amylase에 미치는 생리활성에 대하여 보고된 연구는 발견할 수 없었다. 따라서 *in silico* 예측 결과로 부터 향후 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

### 3.3.3 Acacetin

DIA-DB의 검색 결과, acacetin의 타겟 단백질로  $\alpha$ -glucosidase, estrogen receptor, retinol-binding protein 4 precursor, aldose reductase, corticosteroid 11-beta-dehydrogenase 그리고 PPAR- $\gamma$ 등이 예측되었다. Acacetin은 자연계에 흔히 존재하는 식물유래 flavonoid로 신경보호, 심장보호, 항노화, 항암, 항균 그리고 항바이러스 등 다양한 생물학적 활성이 알려져 최근 주목을 받고 있다[43, 44]. Acacetin의 항당뇨 효능과 관련해서는 estrogen receptor에 결합할 수 있다는 것과 aldose reductase의 저해효과가 있는 것이 알려졌다[45, 46]. 또한 acacetin은 GLUT4 의존적으로 포도당의 흡수를 촉진한다[47]. 그렇지만 DIA-DB가 예측한 타겟에서  $\alpha$ -glucosidase, retinol-binding protein 4 precursor, corticosteroid 11-beta-dehydrogenase 그리고 PPAR- $\gamma$  대한 실험적 결과는 아직까지 발표되어 있지 않다. 따라서 향후 이에 대한 연구의 필요성을 *in silico* 예측 결과로부터 생각할 수 있다.

### 3.4 추출용매에 따른 상대적인 추출량

추출 조건을 최적화하기 위하여 유기용매의 종류들과 물-에탄올의 혼합비를 달리하여 곽향을 추출한 다음 HPLC-PDA로 측정된 크로마토그램에서 피크 면적을 이

용하여 주요 성분들의 상대적인 함량 변화를 구하였다. 곽향 활성 성분들의 비율이 달라지면 곽향추출물의 생리 활성도 달라질 것이다. 그리고 각 성분들을 순수 분리하고자 한다면 용매의 종류에 따른 추출수율을 확인하는 것은 향후 분리·정제에 활용될 수 있다. Rosmarinic acid, tilianin 그리고 acacetin이 추출 용매를 달리하여 추출할 때 상대적인 함량의 변화를 상대적인 피크 면적의 크기로 나타내었다. 곽향 분말에 10배 분량의 추출 용매를 넣고 잘 흔들어 섞은 다음 상온에서 이틀간 방치하고 여과한 다음 HPLC-PDA로 분석하였다(Table 6, Table 7). 각 성분들은 메탄올에서 가장 높은 수율로 추출되었으며 메탄올을 기준으로 극성이 낮아지거나 높아지면 상대적인 추출량이 감소하였다(Table 6). Acacetin의 추출 선택성은 에칠아세테이트, 부탄올, 클로로포름과 같은 비극성 용매에서 우수하였으며 rosmarinic acid는 극성이 낮아짐에 따라 급격하게 추출량이 감소하였다.

또한 에탄올과 물의 혼합액에서 에탄올의 함량에 따른 추출량을 비교하였다. 각 성분들은 40%에서부터 추출량이 급격히 증가하여 80%까지 증가하였으며 100% 에탄올에서는 오히려 감소하였다.

이상의 결과로부터 곽향을 메탄올 혹은 80% 내외의 에탄올을 용매로 사용하였을 때 주요 성분들의 추출 수율이 가장 우수하며 향후 액-액 분액법으로 각 성분을 분리·정제할 때는 에칠아세테이트를 사용하면 acacetin을 높은 효율로 분리할 수 있을 것으로 예측되었다. 그렇지만 에탄올 함량을 달리했을 때 성분들 간의 상대적인 추출함량에서는 큰 차이를 보이지는 않았다.

Table 6. Relative content of constituents when different extraction solvents were used (ND: not detected)

Solvent	Rosmarinic acid	Tilianin	Acacetin
Water (1.00) <sup>a</sup>	1.0	0.9	2.9
Methanol (0.79)	100.0	100.0	100.0
Ethanol (0.65)	35.0	63.8	84.6
1-Butanol (0.59)	2.0	8.7	50.7
Iso-propanol (0.55)	11.4	26.3	53.1
Acetonitrile (0.46)	5.9	19.5	50.9
Acetone (0.35)	19.5	50.7	73.3
Chloroform (0.26)	0.2	18.6	75.0
Ethyl Acetate (0.23)	0.1	2.1	63.2
Hexane(0.0)	ND	ND	0.6

<sup>a</sup>solvent relative polarity index

Table 7. Relative content of constituents according to the ratio of aqueous ethanol solution (ND: not detected)

Solvent	Rosmarinic acid	Tilianin	Acacetin
Water	0.3	ND	2.0
20% Ethanol	0.5	28.4	22.5
40% Ethanol	70.2	73.5	76.0
60% Ethanol	82.9	87.5	82.1
80% Ethanol	100.0	100.0	100.0
Ethanol	25.5	38.9	66.2

#### 4. 결론

곽향 메탄올추출물은 DPPH와 ABTS 라디칼 소거능이 양성대조인 ascorbic acid와 비교할 때 활성이 높았으며 HPLC-PDA-ESI-MS/MS 분석결과 주요 성분은 rosmarinic acid, tilianin, agastachoside 그리고 acacetin이었다. DIA-DB 서버를 활용한 *in silico* 타겟 탐색결과 항당뇨 타겟 단백질이 PPAR- $\gamma$ , DPP IV, glucokinase,  $\alpha$ -glucosidase, SGLT2, aldose reductase, corticosteroid 11-beta-dehydrogenase 등으로 예측되었다. 이것들 중에 일부는 문헌에 보고된 실험 결과와 일치하는 것이었으며, 새롭게 예측된 타겟 단백질에 대해서는 차후 실험적으로 확인할 필요가 있을 것이다. 추출 용매를 최적화하기 위해 유기용매의 종류와 물-에탄올 혼합비를 달리하여 추출하고 주요 성분들의 상대적인 함량을 HPLC 크로마토그램의 피크면적을 이용하여 구하였다. 곽향의 활성 성분들은 메탄올 혹은 80% 에탄올 수용액에서 추출이 가장 많이 되었으며 acacetin은 상대적으로 비극성 용매에서 추출효율이 높았다.

#### References

- [1] Korean Diabetes Association. Diabetes fact sheet in Korea 2016. Available From: <http://www.diabetes.or.kr>
- [2] J. Meece, "Dispelling Myths and Removing Barriers About Insulin in Type 2 Diabetes", *The Diabetes Educator*, Vol.32, No.1, pp.9S-18S, 2006.
- [3] American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. Vol.42,

- Suppl.1, pp.90S-102S. 2019. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc19-S009>
- [4] X.-L. Tong, L. Dong, L. Chen, Z. Zhen. "Treatment of diabetes using traditional Chinese medicine: past, present and future", *The American Journal of Chinese Medicine*. Vol.40, No.5, pp.877-886, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1142/S0192415X12500656>
- [5] M. S. H. Akash, K. Rehman, S. Chen, "Effects of coffee on type 2 diabetes mellitus", *Nutrition*. Vol.30, No.7-8, pp.755-763, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.11.020>
- [6] P. V. Babu, D. Liu, E. R. Gilbert, "Recent advances in understanding the anti-diabetic actions of dietary flavonoids", *J. Nutr. Biochem.*, Vol.24, No.11 pp.1777-1789, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.06.003>
- [7] Korea Food and Drug Administration. The Korean Herbal Pharmacopoeia. *Korea Food and Drug Administration*. Cheongju. pp.53, 2014.
- [8] S. K. Lee, *Agastachis Herba*. Research Report, Research Center for Standardization of Herbal Medicines, Korea, pp. 8-10. Available From: [https://www.nifds.go.kr/brd/m\\_184/down.do?brd\\_id=303&seq=5&data\\_tp=A&file\\_seq=9](https://www.nifds.go.kr/brd/m_184/down.do?brd_id=303&seq=5&data_tp=A&file_seq=9)
- [9] G. Haiyan, H. Lijuan, L. Shaoyu, Z. Chen, M. A. Ashraf, "Antimicrobial, antibiofilm and antitumor activities of essential oil of *Agastache rugosa* from Xinjiang, China", *Saudi J. Biol. Sci.*, Vol.23 No.4, pp.524-530, Jul. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.02.020>
- [10] S. H. Kim, J. H. Hong, W. K. Yang, J. H. Geum, H. R. Kim, S. Y. Choi, Y. M. Kang, H. J. An, Y. C. Lee, "Herbal Combinational Medication of Glycyrrhiza glabra, *Agastache rugosa* Containing Glycyrrhizic Acid, Tiliarin Inhibits Neutrophilic Lung Inflammation by Affecting CXCL2, Interleukin-17/STAT3 Signal Pathways in a Murine Model of COPD", *Nutrients*. Vol.27, No.4, pp.926, Mar. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12040926>
- [11] M. S. Yun, C. Kim, J. K. Hwang, "*Agastache rugosa* Kuntze Attenuates UVB-Induced Photoaging in Hairless Mice through the Regulation of MAPK/AP-1 and TGF- $\beta$ / Smad Pathways", *J. Microbiol. Biotechnol.*, Vol.29, No.9, pp.1349-1360, Sep. 2019. DOI: <https://doi.org/10.4014/jmb.1908.08020>
- [12] S. M. Shin, J. J. Jeong, D. W. Park, H. Ko, G. T. Kim, E.-H. Kim, T. Kim, E.-H. Sohn, J.E. Kwon, E. J. Koo, S. C. Kang, "Screening for Anti-diabetic Effects of Prescribed Korean Traditional Medicines", *Korean J. Plant Res.*, Vol.25, No.6, pp.670-681, 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.7732/kjpr.2012.25.6.670>
- [13] Y.-J. Ji, E. Y. Lee, J. Y. Lee, Y. J. Lee, S. E. Lee, K. H. Seo, †H. D. Kim, "Antioxidant and anti-diabetic effects of *Agastache rugosa* extract", *J. East Asian Soc. Diet Life*, Vol.30, No.4, pp.297-305, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.17495/easdl.2020.8.30.4.297>
- [14] Q. Zhang, J. Zhang, J. Shen, A. Silva, D. A. Dennis, C. J. Barrow, "A simple 96-well microplate method for estimation of total polyphenol content in seaweeds", *J Appl. Phycol.*, Vol.18, pp.445-450, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10811-006-9048-4>
- [15] B. M. Dietz, Y. H. Kang, G. Liu, A. L. Egger, P. Yao, L. R. Chadwick, G. F. Pauli, N. R. Farnsworth, A. D. Mesecar, R. B. van Breemen, J. L. Bolton, "Xanthohumol isolated from *Humulus lupulus* Inhibits menadione-induced DNA damage through induction of quinone reductase", *Chem. Res. Toxicol.*, Vol.18, No.8, pp.1296-1305, Aug. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1021/tx050058x>
- [16] R. Re, N. Pellegrini, A. Proteggente, A. Pannala, M. Yang, C. Rice-Evans, "Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay", *Free Radic. Biol. Med.* Vol.26, No.9-10, pp.1231-1237, May 1999. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00315-3)
- [17] Ministry of Food and Drug Safety. The Korean Herbal Standard Chemical Profile Guideline. Ministry of Food and Drug Safety. Cheongju, pp.7-23, 2017
- [18] H. Pérez-Sánchez, H. den-Haan, J. Peña-García, J. Lozano-Sánchez, M. E. Martínez Moreno, A. Sánchez-Pérez, A. Muñoz, P. Ruiz-Espinosa, A. S. P. Pereira, A. Katsikoudi, J. A. Gabaldón Hernández, I. Stojanovic, A. S. Carretero, A. G. Tzakos. "DIA-DB: A Database and Web Server for the Prediction of Diabetes Drugs", *J. Chem. Inf. Model*. Vol.28, No.9 pp.4124-4130, Sep. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.icim.0c00107>
- [19] D. R. Laybutt, H. Kaneto, W. Hasenkamp, S. Grey, J. C. Jonas, D. C. Sgroi, A. Groff, C. Ferran, S. Bonner-Weir, A. Sharma, G. C. Weir, "Increased expression of antioxidant and antiapoptotic genes in islets that may contribute to  $\beta$ -cell survival during chronic hyperglycemia", *Diabetes*, Vol.51, No.2, pp.413-456, 2002. DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.2.413>
- [20] M. S. Ola, D. Al-Dosari, A. S. Alhomida, "Role of oxidative stress in diabetic retinopathy and the beneficial effects of flavonoids", *Curr. Pharm. Des.*, Vol.24, No.19, pp.2180-2187, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612824666180515151043>
- [21] H. Chen, Q. Zhang, X. Wang, J. Yang, Q. Wang, "Qualitative analysis and simultaneous quantification of phenolic compounds in the aerial parts of *Salvia miltiorrhiza* by HPLC-DAD and ESI/MS(n)", *Phytochem. Anal.*, Vol.22, No.3, pp.247-257, May-Jun 2011. DOI: <https://doi.org/10.1002/pca.1272>
- [22] L. L. Xu, J. J. Xu, K. R. Zhong, Z. P. Shang, F. Wang, R. F. Wang, L. Zhang, J. Y. Zhang, B. Liu, "Analysis of Non-Volatile Chemical Constituents of *Menthae Haplocalycis Herba* by Ultra-High Performance Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry", *Molecules*, Vol.22, No.10, pp.1756, Oct. 2017. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules22101756>



- [23] J. L. Santos, V. S. Bispo, A. B. Filho, I. F. Pinto, L. S. Dantas, D. F. Vasconcelos, F. F. Abreu, D. A. Melo, I. A. Matos, F. P. Freitas, O. F. Gomes, M. H. Medeiros, H. R. Matos, "Evaluation of chemical constituents and antioxidant activity of coconut water (*Cocos nucifera* L.) and caffeic acid in cell culture", *An. Acad. Bras. Cienc.*, Vol.85, No.4, pp.1235-1247, 2013.  
DOI: <https://doi.org/10.1590/0001-37652013105312>
- [24] J. H. An, H. J. Yuk, D.-Y. Kim, C. W. Nho, D. Lee, H. W. Ryu, S.-R. Oh, "Evaluation of phytochemicals in *Agastache rugosa* (Fisch. & C.A.Mey.) Kuntze at different growth stages by UPLC-QToF-MS", *Ind. Crops Prod.*, Vol.112, pp.608-616, 2018.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.12.050>
- [25] D. Gfeller, A. Grosdidier, M. Wirth, A. Daina, O. Michielin, V. Zoete, "SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules", *Nucleic Acids Res.* Vol.42, pp.W32-38, Jul. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gku293>
- [26] J. Zhou, Q. Wang, Z. Xiang, Q. Tong, J. Pan, L. Wan, J. Chen, "Network Pharmacology Analysis of Traditional Chinese Medicine Formula Xiao Ke Yin Shui Treating Type 2 Diabetes Mellitus", *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, Vol.2019, pp.4202563, Sep. 2019.  
DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/4202563>
- [27] A. Daina, O. Michielin, V. Zoete, "SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules", *Nucleic Acids Res.* Vol.47, No.W1, pp.W357-W364, Jul. 2019.  
DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
- [28] A. S. P. Pereira, H. den Haan, J. Peña-García, M. M. Moreno, H. Pérez-Sánchez, Z. Apostolides, "Exploring African Medicinal Plants for Potential Anti-Diabetic Compounds with the DIA-DB Inverse Virtual Screening Web Server", *Molecules.* Vol.24, No.10, pp.2002, May, 2019,  
DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24102002>
- [29] H. Pérez-Sánchez, H. den-Haan, J. Peña-García, J. Lozano-Sánchez, M. E. Martínez Moreno, A. Sánchez-Pérez, A. Muñoz, P. Ruiz-Espinosa, A. S. P. Pereira, A. Katsikoudi, J. A. Gabaldón Hernández, I. Stojanovic, A. S. Carretero, A. G. Tzakos, "DIA-DB: A Database and Web Server for the Prediction of Diabetes Drugs", *J. Chem. Inf. Model.*, Vol.60, No.9, pp.4124-4130, Sep. 2020.  
DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.icim.0c00107>
- [30] M. R. Al-Sereiti, K. M. Abu-Amer, P. Sen, "Pharmacology of rosemary (*Rosmarinus officinalis* Linn.) and its therapeutic potentials", *Indian J. Exp. Biol.*, Vol.37, pp.124-130, 1999.
- [31] K. A. Scheckel, S. C. Degner, D. F. Romagnolo, "Rosmarinic acid antagonizes activator protein-1-dependent activation of cyclooxygenase-2 expression in human cancer and nonmalignant cell lines", *J. Nutr.*, Vol.138, pp.2098-2105, 2008.  
DOI: <https://doi.org/10.3945/jn.108.090431>
- [32] N. A. Al-Dhabi, M. V. Arasu, C. H. Park, S. U. Park, "Recent studies on rosmarinic acid and its biological and pharmacological activities", *EXCLI J.* Vol.13, pp.1192-1195, 2014.
- [33] C. Lu, Y. Zou, Y. Liu, Y. Niu, "Rosmarinic acid counteracts activation of hepatic stellate cells via inhibiting the ROS-dependent MMP-2 activity: Involvement of Nrf2 antioxidant system", *Toxicol. Appl. Pharmacol.* Vol.318, pp.69-18, Mar. 2017.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.01.008>
- [34] J. Lee, E. Jung, Y. Kim, J. Lee, J. Park, S. Hong, C. G. Hyun, D. Park, Y. S. Kim, "Rosmarinic acid as a downstream inhibitor of IKK-beta in TNF-alpha-induced upregulation of CCL11 and CCR3", *Br. J. Pharmacol.*, Vol.148, No.3, pp.366-375, Jun. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706728>
- [35] X. Zhang, Z. G. Ma, Y. P. Yuan, S. C. Xu, W. Y. Wei, P. Song, C. Y. Kong, W. Deng, Q. Z. Tang, "Rosmarinic acid attenuates cardiac fibrosis following long-term pressure overload via AMPK $\alpha$ /Smad3 signaling", *Cell Death Dis.* Vol.9, No.2, pp.102, Jan. 2018.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0123-3>
- [36] J. Kang, Y. Tang, Q. Liu, N. Guo, J. Zhang, Z. Xiao, R. Chen, Z. Shen, "Isolation, modification, and aldose reductase inhibitory activity of rosmarinic acid derivatives from the roots of *Salvia grandifolia*", *Fitoterapia.* Vol.112, pp.197-204, Jul. 2016.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.05.011>
- [37] A. M. Bower, L. M. Real Hernandez, M. A. Berhow, E. G. de Mejia, "Bioactive compounds from culinary herbs inhibit a molecular target for type 2 diabetes management, dipeptidyl peptidase IV", *J. Agric. Food Chem.*, Vol.62, No.26, pp.6147-6158, Jul. 2014.  
DOI: <https://doi.org/10.1021/jf500639f>
- [38] M. R. Akanda, M. N. Uddin, I. S. Kim, D. Ahn, H. J. Tae, B. Y. Park, "The biological and pharmacological roles of polyphenol flavonoid tilianin", *Eur. J. Pharmacol.*, Vol.842, pp.291-297, Jan. 2019.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.10.044>
- [39] H. M. Oh, Y. J. Kang, Y. S. Lee, M. K. Park, S. H. Kim, H. J. Kim, H. G. Seo, J. H. Lee, K. C. Chang, "Protein kinase G-dependent heme oxygenase-1 induction by *Agastache rugosa* leaf extract protects RAW264.7 cells from hydrogen peroxide-induced injury", *J. Ethnopharmacol.*, Vol.103, No.2, pp.229-235, Jan. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.08.030>
- [40] K. H. Nam, J. H. Choi, Y. J. Seo, Y. M. Lee, Y. S. Won, M. R. Lee, M. N. Lee, J. G. Park, Y. M. Kim, H. C. Kim, C. H. Lee, H. K. Lee, S. R. Oh, G. T. Oh, "Inhibitory effects of tilianin on the expression of inducible nitric oxide synthase in low density lipoprotein receptor deficiency mice", *Exp. Mol. Med.* Vol.38, No.4, pp.445-452, Aug. 2006.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/emm.2006.52>

[41] M. E. González-Trujano, H. Ponce-Muñoz, S. Hidalgo-Figueroa, G. Navarrete-Vázquez, S. Estrada-Soto, "Depressant effects of *Agastache mexicana* methanol extract and one of major metabolites tilianin" *Asian Pac. J. Trop. Med.* Vol.8, No.3, pp.185-190, Mar. 2015.  
DOI: [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60312-6](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60312-6)

[42] J. A. García-Díaz, G. Navarrete-Vázquez, S. García-Jiménez, S. Hidalgo-Figueroa, J. c. Almanza-Pérez, F. J. Alarcón-Aguilar, J. Gómez-Zamudio, M. Cruz, M. Ibarra-Barajas, S. Estrada-Soto. "Antidiabetic, antihyperlipidemic and anti-inflammatory effects of tilianin in streptozotocin-nicotinamide diabetic rats", *Biomed. Pharmacother.*, Vol.83, pp.667-675, Oct. 2016.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.07.023>

[43] S. Jo, H. Kim, S. Kim, D. H. Shin, M. S. Kim, "Characteristics of flavonoids as potent MERS-CoV 3C-like protease inhibitors", *Chem. Biol. Drug Des.*, Vol.94, No.6, pp.2023-2030, Dec. 2019.  
DOI: <https://doi.org/10.1111/cbdd.13604>

[44] S. Singh, P. Gupta, A. Meena, S. Luqman, "Acacetin, a flavone with diverse therapeutic potential in cancer, inflammation, infections and other metabolic disorders", *Food Chem. Toxicol.* Vol.145, pp.111708, Nov. 2020.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111708>

[45] Y. Wei, P. Yuan, Q. Zhang, Y. Fu, Y. Hou, L. Gao, X. Zheng, W. Feng, "Acacetin improves endothelial dysfunction and aortic fibrosis in insulin-resistant SHR rats by estrogen receptors", *Mol. Biol. Rep.*, Vol.47, No.9, pp.6899-6918, Sep. 2020.  
DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05746-3>

[46] J. Wang, J. Xu, T. J. Zhang, "Optimization of hydrolysis process of linarin using response surface methodology and research about ARI activity of glycosylation-acacetin", *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* Vol.39, No.11, pp.2060-2064, Jun. 2014.  
DOI: <https://doi.org/10.4268/cjcm20141123>

[47] E. B. Kwon, M. J. Kang, H. W. Ryu, S. Lee, J. W. Lee, M. K. Lee, H. S. Lee, S. U. Lee, S. R. Oh, M. O. Kim, "Acacetin enhances glucose uptake through insulin-independent GLUT4 translocation in L6 myotubes", *Phytomedicine*, Vol.68, pp.153178, Mar. 2020.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153178>

최 종 근(Jongkeun Choi)

[정회원]



- 1993년 2월 : 서울대학교 농화학  
과 (농학사)
- 1995년 2월 : 서울대학교 농화학  
과 (농학석사)
- 2006년 8월 : 서울대학교 화학부  
(이학박사)
- 2013년 3월 ~ 현재 : 청운대학교  
화학공학과 교수

<관심분야>

단백질 3차 구조, 분자 모델링, 기기분석, 천연물,  
화장품, 의약품