

퓨린 抗代謝物의 抗癌活性에 관한 MO 이론적 연구

金鎬順 · 李益春¹

仁荷大學校 理科學 化學科

(1983. 1. 4 접수)

MO Theoretical Studies on Antitumor Activity of Purine Antimetabolites

Ho Soon Kim and Ikchoon Lee¹

Department of Chemistry, Inha University, Incheon 160, Korea

(Received January 4, 1983)

요 약. 퓨린 抗代謝物에는 抗癌活性인 것과 非活性인 것이 있는데, 이들을 EHT 方法으로 계산하여 면밀히 검토해 본 결과, 抗癌活性인 것은 DNA 염기의 당이 결합한 위치에 대응되는 위치인 N(9)에서 electron donating ability를 나타내지만, 非活性인 것은 이와 반대임을 알았고, N(9)와 당에 해당되는 위치 (10)간의 overlap population이 가장 작게 나타났다. 이것은 nucleotide level로 전환되어 抗癌活性을 나타낸다는 실험사실과 일치한다.

ABSTRACT. EHMO calculations were performed on several antitumor active as well as inactive purine antimetabolites. Results showed that [the N atom (position 9) which corresponds to the position of sugar (position 10) linkage in DNA bases has a net negative charge for antitumor active whereas it has a positive charge for inactive purines. It was also found that overlap population was the smallest for bond between atoms 9 and 10, which agrees with the experimental findings that antitumor activity is effected after conversion to nucleotide level.

서 론

癌에 관한 學說中 代謝說에 따르면 癌유발인자는 細胞毒이며 이것이 細胞의 正常的인 生活樣式을 방해함과 동시에 生存하기 위하여 새로운 生活樣式을 추구하게 된다. 이로 인하여 비정상 세포의 세포분열이 계속되어 癌化된다.

퓨린 抗代謝物(purine antimetabolite)의 특징은 구조가 正常的인 DNA 염기 (natural metabolite)와 비슷하기 때문에 細胞의 代謝(metabolism)를 경쟁적으로 阻害한다는 것이다¹.

Intercalation mechanism에 의하면, 항암제는 DNA와 complex를 形成하는 것으로 알려져 있기 때문에 抗癌活性은 DNA 염기쌍사이의 방향족 구조에 어떤 方法으로 삽입되는 것에 기인된

다¹.

일반적으로 항암제는 正常細胞와 癌細胞 양쪽에 다 作用하지만 代謝의으로 안정한 정상 조직 보다는 더 강한 활성인 癌細胞에 우선적으로 作用한다².

Bendich에 의하면 抗癌活性으로 입증된 抗代謝物들은 natural DNA 염기인 adenine, guanine 또는 hypoxanthine과 한가지 구조적인 차이점이 있을 뿐이다³. DNA 구성물질과 닮은 퓨린 抗代謝物中 어떤 것은 抗癌活性을 나타내는데 비해서 어떤 것은 강력한 抗代謝物임에도 불구하고 抗癌活性을 나타내지 않는다⁴.

항암활성인 물질의 구조가 약간만 달라도 그 활성이 달라진다는 것은 電子的인 特性의 변화로 인한 것이라고 예상되므로⁴, 본연구에서는 抗

代謝物中 抗癌活性인 것과 非活性인 物質의 電子的인 特性을 분자궤도론적으로 면밀히 검토하여 構造上의 要因을 밝히고자 한다.

계산

각 化合物의 결합길이와 결합각은 표준값을 사용하였고⁵, 계산은 EHT 프로그램 QCPE Program No. 344를 사용하였다¹¹.

계산결과 및 고찰

본 연구에서는 natural DNA base와 구조가 비슷한 antimetabolite 물질을 택하여 계산하였다.

抗代謝物인 퓨린 유도체들의 反應性을 비교하기 위해서 Fig. 1(a)에는 抗癌活性인 物質의 net charge, Fig. 1(b)에는 抗癌非活性인 物質의 net charge를 나타내었다.

공통되는 구조는 퓨린형태인데, 각 위치의 특성을 비교하기 위해서 6-mercapto-purine에 번호를 지정했다. 9번 위치는 DNA 염기에서 당이 결합되는 위치에 해당하며, 10은 당에 해당되는 위치이다. Fig. 1(a)의 抗癌活性인 6-mercapto-purine과 Fig. 1(b)의 非活性인 6-mercapto-8-azapurine은 구조상으로는 8위치가 탄소(C)인가 질소(N)인가의 차이뿐이다. 그로인해 9번 위치의 net charge에 큰 차이를 나타낼 수 있으며, 비활성 물질의 경우는 대부분 8번 위치에 질소가 있음을 볼 수 있다. 그러나 8-azaguanine의 경우는 8번 위치에 질소가 있으나 항암활성인 것으로 알려져 있으며, 이 化合物의 3번 위치의 net charge는 월등히 큰 음(negative)의 값을 가지고 있음을 볼 수 있다. 따라서, 3번 위치도 중요한 역할을 하리라 예측된다. 그리고, Fig. 1(b)의 pyrazolopyrimidine類(퓨린유도체에서 7번이 탄소이고 8번이 질소인 것과, 8번이 질소이고 9번이 탄소인 것)는 대부분 실험적으로 항암성을 나타내지 않는 것으로 알려져 있어⁶, 역시 이것도 구조적인 경향성을 알 수 있다.

항암제는 DNA와 complex를 形成할 수 있기 때문에¹, Table 1에 net charge를 9위치, 3과 7위치의 합, 그리고 3, 7, 9 위치의 합을 비교

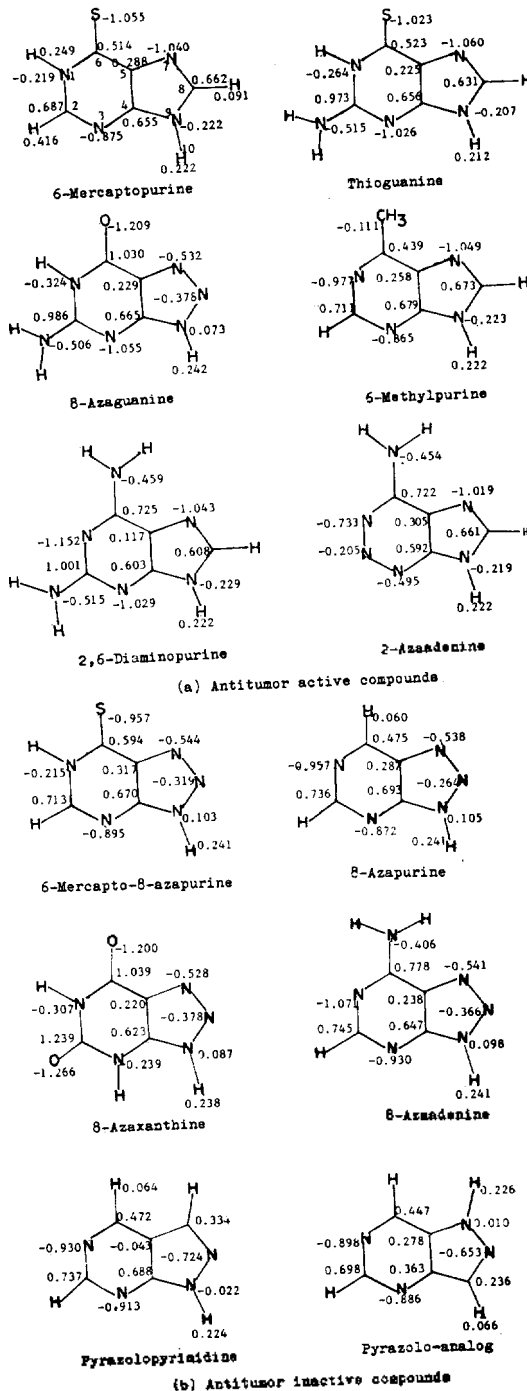


Fig. 1. Net charges of purine antimetabolites.

하여 경향성을 확실히 하였으며, natural DNA 염기의 값도 비교하기 위하여 계산한 값을 함께 나타내었다.

Table 1. Net charges of principle and subsidiary positions (electron unit).

Group	Compound	Position		
		(Principle) 9	(Subsidiary) 3+7	(Sum) 3+7+9
Natural DNA-Base	Adenine	-0.222	-1.958	-2.180
	Guanine	-0.348	-1.815	-2.163
Active	6-Mercaptopurine	-0.222	-1.915	-2.136
	Thioguanine	-0.207	-2.086	-2.293
	8-Azaguanine	0.073	-1.587	-1.515
	6-Methylpurine	-0.223	-1.914	-2.137
	2,6-Diaminopurine	-0.229	-2.073	-2.302
	2-Azaadenine	-0.219	-1.514	-1.734
Inactive	6-Mercapto-8-azapurine	0.103	-1.439	-1.335
	8-Azapurine	0.105	-1.410	-1.305
	8-Azaxanthine	0.087	-0.767	-0.680
	8-Azaadenine	0.098	-1.471	-1.374
	Pyrazolopyrimidine	-0.022	-0.579	-0.601
	Pyrazolo-analog	0.236	-0.876	-0.640

9 위치는 당이 결합되는 위치인데, 抗癌活性인 경우는 대체로 natural DNA 염기와 마찬가지로 electron donating ability를 가질 것으로 예측되는 음의 값을 나타내는데 비해서 비활성인 경우는 반대로 陽(positive)의 값을 갖는다. 또한 항암활성인 화합물은 모두 3, 7, 9 위치를 합했을 때는 negative 값이 1.5 이상이 됨을 알 수 있다.

따라서, 항암작용에 있어 9 위치가 주로 작용하나 3과 7 위치도 보조작용을 하는 것으로 고려했다.

어느 결합이 쉽게 깨어질 수 있는가를 알기 위해서 overlap population을 비교해 본 결과 항암활성이나 비활성 모두 같은 경향성을 나타내었다. 몇가지만 대표로 Fig. 2에 실었다.

결합위치 9와 10사이의 overlap population이 다른 결합에 비해서 가장 작음을 알 수 있다. 공통적인 퓨린형태의 상대값은 경향성이 같으므로 생략했고, side chain bond의 overlap population을 Table 2에 나타내었다. 여기서 각 숫자는 위치 번호이며, X는 치환기를 의미한다.

각각을 비교했을 때에도 당이 붙는 위치에 대응되는 region (9~10)의 overlap population이 가장 작게 나타났다. 이 사실은 이 위치가 가장 약하게 결합된 상태를 의미하므로 변화가 일어

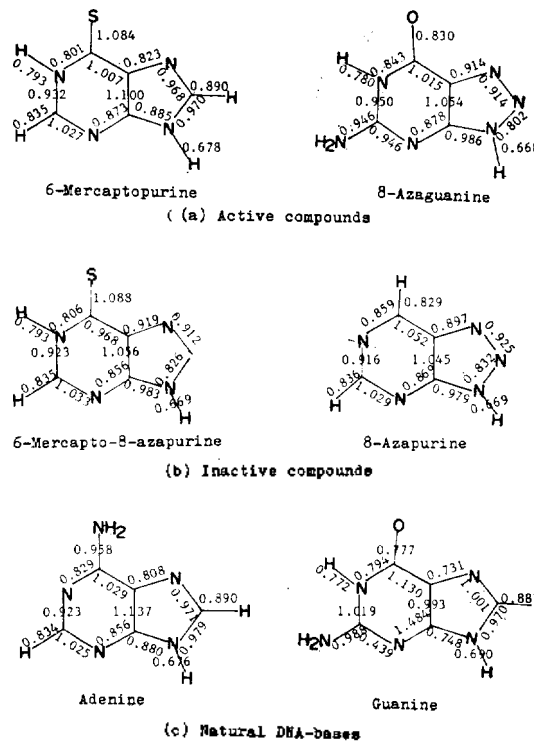


Fig. 2. Reduced overlap populations.

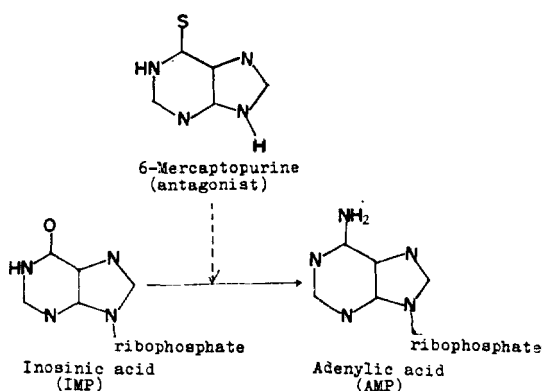
나면 깨어지기 쉬운 곳임을 시사해 준다.

Skipper 등⁷에 의하면 6-mercaptopurine은 몇 가지 메카니즘에 의하여 작용하는데 첫째로 이

Table 2. Reduced overlap populations.

Compound	Region	1-X	2-X	6-X	8-X	9-10
6-Mercaptopurine		0.793	0.835	1.084	0.890	0.676
Thioguanine		0.792	0.939	1.082	0.887	0.677
8-Azaguanine		0.780	0.946	0.830	—	0.668
6-Methylpurine		—	0.834	0.678	0.890	0.676
2,6-Diaminopurine		—	0.938	0.956	0.890	0.676
2-Azaadenine		—	—	0.957	0.890	0.676
6-Mercapto-8-azapurine		0.793	0.835	1.088	—	0.669
8-Azapurine		—	0.836	0.829	—	0.669
8-Azaxanthine		0.774	0.783	0.831	—	0.646
8-Azaadenine		—	0.834	0.985	—	0.669
Pyrazolopyrimidine		—	0.833	0.831	—	0.677
Pyrazolo-analog		—	0.833	0.829	—	0.826

것은 ribonucleotide 로 전환된다. 즉,



Thioguanine 과 8-azaguanine 도 역시 ribonucleotide 로 代謝되어 guanine 대신에 核酸合成過程에 들어가서 核酸合成을 차단하는 “가짜”의 비정상적인 nucleotide가 생기는 것으로 알려져 있다⁸.

Lee 와 Sartorelli 에 의하면, 6-thioguanine 은 Sarcoma 180과 sarcoma 180/TG ascites cells의 purine nucleoside phosphorylase 에 의해서 nucleoside level로 전환된다⁹. 또한 Cytotoxic activity를 나타내기 위해서는 효소작용으로 nucleotide level로 전환되어야 한다¹⁰.

즉, 이러한 변형은 抗癌活性을 나타내기 위해서는 필요조건이다. 그러기 위해서는 앞에서 밝

힌 구조적인 기본조건을 갖춘 것이 활성을 나타낸 분명하다.

결론

퓨린 抗代謝物의 항암성은 퓨린의 3, 7, 9 위치의 net charge의 합이 -1.5 보다 더 큰 음의 값일때 활성을 나타낸다.

DNA 염기의 당이 결합한 위치에 대응되는 위치 9는 nucleotide level로 전환되는데 중요한 위치이다.

본 연구는 문교부와 이론 물리 및 화학연구회의 지원으로 이루어졌으며 이에 대하여 감사드리는 바이다.

인용문헌

1. W. J. Pigram, W. Fuller and L. D. Hamilton, *Nature New Biol.*, **235**, 17 (1972).
2. V.R. Potte, *Advances in Enzymol.*, **4**, 201 (1946); G. de Lamirade, *Cancer Research*, **18**, 952 (1958); Jr. Bennett, *Cancer Research*, **20**, 62 (1960).
3. A. Bendich, *Proc. Roy. Soc. Med.*, **50**, 6 (1957).
4. B. Pullman and A. Pullman, “Quantum Biochemistry,” John Wiley & Sons, New York, P. 241, 1963.
5. L. E. Sutton, “Interatomic Distances,” Special Publication No. 11, The Chem. Soc., London, 1958.

6. H. E. Skipper, R. R. Robins, T. R. Thomson, C. C. Cheng, R. W. Brockman and M. Schabel, *Cancer Research*, **17**, 579 (1957).
7. H. E. Skipper, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **60**, 315 (1954); The Leukemias, Henry Ford Hospital International Symposium, P. 541, Academic Press, New York, 1957.
8. G. B. Brown and M. Bails, The Leukemias P. 507; E. E. Moore and G. A. Lepage, *Cancer Research*, **18**, 1075 (1958).
9. S. H. Lee and A. C. Sartorelli, *Cancer Research*, **41**, 1086 (1981).
10. Goodman and Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics," 5th Edition, P. 1283, 1975.
11. G. Burns, *J. Chem. Phys.*, **41**, 1521 (1963).