

스틸벤유도체의 생물활성도를 예측하기 위한 QSAR 분자표현자의 검색방법에 관한 연구

김재현*, 고동수¹, 엄애선²

동덕여자대학교 자연과학대학 보건관리학과, ¹동덕여자대학교 자연과학대학 응용화학과,

²한양대학교 생활과학대학 식품영양학과

Primary Screening of QSAR Descriptors to Determine Biological Activities of Stilbene Derivatives

JaeHyoun Kim*, Dongsoo Koh¹ and AeSon Om²

Department of Health Science, Dongduk Women's University,

¹Department of Applied Chemistry, Dongduk Women's University,

²Department of Food and Nutrition, School of Human Ecology, Hanyang University

ABSTRACT

The predictive screening of various molecular descriptors for predicting cyclooxygenase inhibitor, lipooxygenase inhibitor, leucotriene synthesis inhibitor, leucotriene antagonist activities of Stilbene moieties have been investigated for the application of quantitative structure-activity relationships (QSAR). The biological activities for 36 compounds were computed by the PASS program and molecular descriptors are cited from literatures or calculated, to investigate feasibility of screening relevant descriptors and of their applications among biological endpoints. Fairly good correlations varying from 0.7828 to 0.9032 were obtained using 12 descriptors with 29 Stilbene derivatives and 5 diazo-compounds. Our studies reveal that LogKow, electron density (X), electron density (Y), 4th-order valence connectivity and water solubility can be usefully employed to predict biological activities of stilbene derivatives with simple regression models.

Key words : stilbene QSAR biological endpoints descriptor

서론

천식 (Asthma)은 오염의 증가와 수명의 연장으로 유병율이나 사망률에 있어 급속도로 증가하는 질병이며 어린이에게는 공통적으로 만성적인 증상을 나타낸다 (NIH, 1997). 최근에는 천식을 치료하기 위한 항류코트리엔에 대한 작용, 용도, 치료

효과 등이 기술되었다 (Korenblat, 2001). 이에 따라 천식의 치료를 위하여 진단 및 새로운 leukotriene D4 antagonist 등의 치료약이 개발중이며 합성에 의한 방법이 주를 이루고 있다 (Koh *et al.*, 2001).

QSAR 방법은 생물학적 활성도를 예측하는 수단으로 많이 쓰이고 있으며 기하학적 구조, 물리화학적 성질 및 열역학적인 특성을 이용하여 유사한 화합물의 독성 (Hansch and Leo, 1995)이나 합성된 의약의 생화학적인 반응도를 예측하는데 사용되어 왔다 (Smith, 1988).

* To whom correspondence should be addressed.

Tel: 82-2-940-4484, E-mail: kjhyon@dongduk.ac.kr

QSAR방법은 환경적인 성질, 환경의 운명 (fate) 또는 새로운 화학물질의 물리화학적 성질을 평가하는데 사용되는데, 일반적으로 log P (지질용해도), heat of vaporization (증발열), boiling point (끓는점), acid dissociation constant (산도 해리상수), vapor pressure (증기압), parachor, molecular weight (분자량), molar volume (부피), water solubility (용해도), molar refraction, melting point (녹는점) 등이 주로 많이 이용된다. 그 밖에 이 방법에 적용될 수 있는 생물적인 독성이나 활성도는 생태독성치 (LC₅₀), 생분해성 반감기, 노출평가 (estimation of water solubility, bioconcentration factor, soil adsorption constant, and hydrolysis half-life), phytotoxicity assessment (functional groups that inhibit photosynthesis), genetic/mutagenic assessment (flags possible carcinogens on the basis of structure)이 있다. 그 밖에 양자역학적인 분자표현자 및 기하학적인 분자표현자가 사용되고 있다 (Katrizky and Gordeeva, 1993; Karelson *et al.*, 1996; Litina, 2000).

Stilbene유도체의 합성에서는 물질의 독성이나 효력을 검증하는데 생물학적 활성도와 QSAR의 관계를 이용하여 예측하는데 이들의 QSAR에 관한 논문은 매우 드물다. *trans*-Indanylideneindane의 전자구조를 연구하여 stilbene유도체의 QSAR은 전자밀도와 관계가 있다는 것을 밝혔으며 (Klein and Volker, 1986), 선택적인 cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor로 작용하며 항염증 (*anti-inflammatory*)의 성질을 가지고 있는 1,5-diaryl-pyrazole계열의 물질에 대한 3D-QSAR연구 결과 입체치환기 (steric)와 정전기적 (electrostatic) 표현자가 (descriptors)가 중요한 인자로 작용한 것을 연구하였다 (Gautam *et al.*, 2000). 항염증의 생물학적 활성도를 가진 pyrrolamine유도체들은 극성 (polarizability) ($r=0.884$), 쌍극자힘 (dipole moment) ($r=0.781$) 및 극성표면적 (polar surface area) ($r=0.875$)과 양의 상관관계가 있음이 밝혀졌으며 (Demopoulos *et al.*, 2000), stilbene유도체의 leukotriene D4 antagonism에 대한 QSAR연구 (Koh *et al.*, 2000)에서는 hydrogen bond donor, 분자표면적, LUMO (lowest unoccupied molecular orbital)에너지 및 dipole moment (쌍극자힘) 등이 상호관련인자로 제시되었다. 그러나 약물에 대한 lipooxygenase inhibitor나 leukotriene synthesis inhibitor에 대한

QSAR 연구논문은 아직 많이 발표되지 않았다.

대부분의 QSAR연구는 너무 많은 분자표현자를 계산하여 다량변수 회귀방정식을 구하는데 이러한 불필요한 시간과 경제적인 요소를 줄임으로써 효율적인 연구방법의 대안이 되고 있다. 그러므로 생활성치를 계산하는 프로그램을 이용하여 값을 구한 다음 역으로 분자표현자의 연관성을 찾아내는 방법을 이용하여 QSAR 예측모델을 구축하는 것이 바람직하다. 또한 생활성도간의 차이점을 분자구조적인 패턴과의 상관성으로 구별할 수 있는 장점이 있어 본 연구에서는 PASS (Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Science) 프로그램에 의한 스틸벤유도체들의 약물효과인 cyclooxygenase inhibitor, lipooxygenase inhibitor, leucotriene synthesis inhibitor, leucotriene antagonist의 생물활성도를 이용하였다.

실험 방법

Fig. 1 및 Table 1에는 사용된 34개의 Stilbene유도체를 ISIS/DRAW (MDL, Co)를 이용하여 물질구조를 그린 다음에 파일을 PASS 프로그램을 사용하여 활성도값 (Pa)으로 계산하였으며 (Table 5), 분자표현자 중 valence connectivity index (4th-order), molar vaporization energy (VE), polar surface area (%), hydrogen bond acceptor (HBA), hydrogen bond donor (HBD), Gibbs energy 및 water solubility는 Molpro (ChemSW, Inc) 프로그램을 이용하여 계산되었다. 또한 electron density (X)와 electron density (Y)값은 Koh *et al.* (2000)의 문헌에서 각각 인용하였다. 통계학적인 처리는 SAS (SAS Institute Inc.)를 이용하였으며 stepwise regression으로 계산하였다.

기존의 QSAR예측모델은 실험에 의한 생물활성치에 소프트웨어로부터 계산된 분자표현자를 다량변수 회귀방정식으로 모델을 만들었으나 본 연구에서는 실험치가 아닌 소프트웨어로부터 예측된 생물활성치를 가지고 계산된 분자표현자의 관계를 다량변수 회귀모델 (식 1~4)을 만들었다. 그리하여 상관계수가 높아지는 관련된 분자표현자를 밝히는 스크린방법을 사용하였다.

결과 및 고찰

Stepwise regression을 이용하여 처리한 결과 LI는 LSI와 상관계수가 0.9562로 매우 큰 양의 상관관계를 보여주고 있다. LI 및 LSI는 전자밀도(X)와 전자밀도(Y)에 의하여 영향을 받고 있음을 알 수 있는데, 전자밀도(X)는 LI 그리고 LSI에 대하여 음의 상관관계가 있으며 전자밀도(Y)는 위의 3개의 독립변수에 대하여 양의 상관관계를 가지고 있음을 관찰하였다. 그러나 CI는 주로 valence connectivity와 electron density (Y)의 두 가지 변수에 의하여 영향을 받고 있는 것으로 나타

났다(식 1).

$$CI = 13817 - 0.3335 (\text{valence connectivity}) + 0.0174 (\text{polar surface area } \%) - 0.0497 (\text{electron density } (Y)) + 0.00011 (\text{water solubility}) \quad R^2 = 0.8399 \quad (\text{식 } 1)$$

위의 모델(식 1)에서 valence connectivity, polar surface area 및 electron density (Y)는 CI에 대하여 음의 상관관계가 있으나 water solubility는 CI에 대하여 양의 상관관계를 보여주고 있다. 즉 valence connectivity, polar surface area 및 electron density (Y)가 증가하면 CI는 감소하지만 그러나 CI값은 용해도가 증가하면서 비례적으로 증가하고 있다.

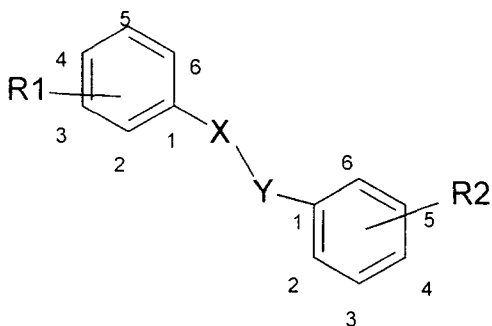


Fig. 1. Stilbene유도체의 구조 및 치환기 위치.

$$LI = 1.0668 - 0.2073 (\text{electron density } (X)) + 0.0303 (\text{electron density } (Y)) \quad R^2 = 0.8775 \quad (\text{식 } 2)$$

식 2에서 LI는 전자밀도 (electron density)와 밀접한 음의 상관관계가 있음을 보여주고 있으며 electron density (Y)와는 양의 상관관계를 이루고 있다.

$$LSI = 0.7548 - 0.0261 (\log K_{ow}) - 0.1662 (\text{electron density } (X)) + 0.0383 (\text{electron density } (Y)) \quad R^2 = 0.9033 \quad (\text{식 } 3)$$

Table 1. 계산에 이용된 화합물들의 치환기 및 구조식

No.	X-Y	R ₁	R ₂	No.	X-Y	R ₁	R ₂
1.	CH=CH (trans)	3,4-OH	H	18.	CH ₂ -O	3-OMe	4-OH
2.	CH=CH (trans)	3-OH	3-OH	19.	CH ₂ -O	3-OMe	3-OH
3.	CH=CH (trans)	4-OH	3-OH	20.	CH ₂ -O	3-OMe	2-OH
4.	CH=CH (trans)	2-OH	3-OH	21.	CH ₂ -O	2-OMe	4-OH
5.	CH=CH (cis)	3,5-OH	3-OH	22.	CH ₂ -O	2-OMe	3-OH
6.	CH=CH (trans)	3,5-OH	2-OH	23.	CH ₂ -O	2-OMe	2-OH
7.	CH=CH (trans)	3,5-OH	3-OH	24.	CH ₂ -O	3,4-Me-dioxy	3-OH
8.	CH=CH (trans)	3,5-OH	4-OH	25.	CH ₂ -O	3,4-Me-dioxy	2-OH
9.	CH=CH (trans)	4-OH	2-OH	26.	CH ₂ -O	2,3-di-OMe	4-OH
10.	CH=CH (trans)	2-OH	2-OH	27.	CH ₂ -O	2,3-di-OMe	2-OH
11.	CH=CH (trans)	4-OH	4-OH	28.	CH ₂ -O	2,3-di-OMe	4-OH
12.	CH=CH (cis)	H	3-OH	29.	CH ₂ -O	2,3-di-OMe	2-OH
13.	CH=CH (trans)	H	3-OH	30.	N=N	4-OMe	4-OH
14.	CH ₂ -O	H	p-O ₂ C(CH ₂) ₂ CH ₃	31.	N=N	4-OMe	3-OH
15.	CH ₂ -O	4-OMe	4-OH	32.	N=N	3-OMe	2-OH
16.	CH ₂ -O	4-OMe	3-OH	33.	N=N	3-OMe	4-OH
17.	CH ₂ -O	4-OMe	2-OH	34.	N=N	2-OMe	3-OH

LSI는 logKow와 electron density (X)와 음의 상관관계가 있으며 electron density (Y)와는 양의 상관관계가 있다. R²이 상당히 높아 상관관계가 큰 것으로 나타났다.

LA값은 Logkow 및 HBA이 증가할수록 양의

Table 2. 회귀분석모델을 위한 독립변수인 분자표현자의 종류

1. dipole moment (debyes)
2. logP (logKow)
3. valence connectivity index (4th-order)
4. molar vaporization energy (VE)
5. polar surface area %
6. hydrogen bond acceptor (HBA)
7. hydrogen bond donor (HBD)
8. electron density (X)
9. electron density (Y)
10. Gibbs Energy
11. water solubility
12. MW (molecular weight)

Table 3. 회귀분석모델을 위한 종속변수인 생활성도의 종류

1. cyclooxygenase inhibitor (CI)
2. lipooxygenase inhibitor (LI)
3. leucotriene synthesis inhibitor (LSI)
4. leucotriene antagonist (LA)

*P_a값은 PASS 프로그램으로부터 얻어진 활성도 값이다

Table 4. PASS 프로그램으로부터 얻어진 생활성도의 값(Pa)

Compound	1	2	3	4	Compound	1	2	3	4
1.	0.522	0.409	0.326	0.359	18.	0.374	0.512	0.473	0.340
2.	0.477	0.366	0.325	0.344	19.	0.372	0.513	0.468	0.359
3.	0.477	0.366	0.325	0.344	20.	0.385	0.518	0.465	0.331
4.	0.387	0.309	0.301	0.390	21.	0.419	0.431	0.421	0.368
5.	0.466	0.379	0.322	0.370	22.	0.416	0.437	0.417	0.383
6.	0.384	0.324	0.299	0.405	23.	0.418	0.431	0.398	0.338
7.	0.466	0.379	0.322	0.370	24.	0.000	0.452	0.373	0.236
8.	0.431	0.389	0.325	0.386	25.	0.000	0.448	0.351	0.208
9.	0.379	0.293	0.281	0.382	26.	0.370	0.433	0.433	0.275
10.	0.339	0.263	0.294	0.354	27.	0.380	0.444	0.421	0.264
11.	0.489	0.360	0.310	0.348	28.	0.380	0.527	0.476	0.372
12.	0.477	0.366	0.325	0.344	29.	0.386	0.525	0.462	0.351
13.	0.477	0.366	0.325	0.344	30.	0.343	0.181	0.198	0.113
14.	0.228	0.418	0.453	0.313	31.	0.332	0.191	0.151	0.122
15.	0.371	0.519	0.478	0.342	32.	0.283	0.136	0.000	0.114
16.	0.365	0.512	0.466	0.350	33.	0.332	0.191	0.151	0.122
17.	0.378	0.517	0.464	0.321	34.	0.332	0.191	0.151	0.122

상관관계를 보여주고 있다(식 4).

$$LA = -0.0334 + 0.0835 (\log Kow) + 0.2210 (HBA) \\ R^2 = 0.9032 \quad (\text{식 4})$$

Electron density (Y)가 커지면 leukotriene D4 antagonism이 증가하는 것을 밝힌 바가 있으나 (Koh *et al.*, 2000), LA (leukotriene antagonism)의 경우에는 전자밀도와 상관이 없는 것으로 나타났다.

위의 모델들(식 1~4)로부터 관찰한 결과, 선택된 독립변수를 사용한 모델방정식의 상관계수(R²)들은 0.7828과 0.9032 사이의 범위에 있으며 모두 $\alpha=0.001$ 수준에서 유의하였다.

결론

연구결과 11개의 분자표현자들과 4개의 생활성도는 상관관계값이 $\alpha=0.0001$ 수준에서 0.7828과 0.9032 사이의 값을 가지며 상관관계가 매우 높은 것으로 판명이 되었으며 각각의 활성도에 대한 표현자들은 각각 달랐으나 전자밀도(electron density)가 공통적으로 관련이 있는 것으로 나타났다. 또한, 생활동도 사이의 상관계수는 LA나 LSI가 가장 높았으며 이때에는 오비탈에너지보다는 Kow값이 크게 작용하는 것으로 밝혀졌다. 결

Table 5. Molpro 소프트웨어 프로그램으로부터 얻어진 분자표현자들의 데이터

Compound	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1.	3.315	3.01	1.400	118.324	18.925	0.6831	0.5973	4.04	4.04	62.8	227.585
2.	2.503	3.01	1.449	134.124	18.932	0.6844	0.5978	4.04	4.04	62.8	227.585
3.	2.356	3.01	1.406	134.124	18.930	0.6843	0.5978	4.03	4.05	62.8	227.585
4.	1.573	3.01	1.443	134.124	18.932	0.6850	0.5978	4.02	4.05	62.8	227.585
5.	1.914	2.343	1.535	163.924	26.955	1.0264	0.8632	4.05	4.04	-91.8	2267.28
6.	3.701	2.343	1.529	163.924	26.955	1.0270	0.8632	4.05	4.02	-91.8	2267.28
7.	1.914	2.343	1.535	163.924	26.955	1.0264	0.8632	4.05	4.04	-91.8	2267.28
8.	3.491	2.343	1.492	163.924	26.955	1.0263	0.8633	4.05	4.03	-91.8	2267.28
9.	0.385	3.01	1.400	134.124	18.932	0.6849	0.5979	4.04	4.02	62.8	227.585
10.	3.319	3.01	1.436	134.124	18.932	0.6856	0.5978	4.04	4.04	62.8	227.585
11.	1.081	3.01	1.363	134.124	18.932	0.6842	0.5979	4.04	4.04	62.8	227.585
12.	1.914	3.677	1.385	104.324	10.001	0.3422	0.3324	4.04	4.05	217.4	22.7147
13.	1.914	3.677	1.385	104.324	10.001	0.3422	0.3324	4.04	4.05	217.4	22.7147
14.	3.943	4.196	1.731	106.784	14.140	0.3806	5.0910	3.76	6.28	-107.9	7.7928
15.	2.120	2.881	1.431	112.054	15.366	0.5568	0.3163	3.75	6.30	-82.4	686
16.	3.248	2.881	1.462	112.054	15.366	0.5569	0.3164	3.75	6.28	-82.4	686
17.	1.826	2.686	1.462	104.154	15.366	0.5560	0.3159	3.78	6.28	-82.4	686
18.	4.548	2.881	1.471	112.054	15.366	0.5569	0.3163	3.76	6.29	-82.4	686
19.	4.489	2.881	1.502	112.054	15.366	0.5569	0.3164	3.76	6.29	-82.4	686
20.	4.420	2.686	1.503	104.154	15.366	0.5561	0.3159	3.76	6.29	-82.4	686
21.	3.488	2.686	1.526	112.054	15.366	0.5577	0.3166	3.76	6.29	-82.4	686
22.	3.071	2.686	1.556	112.054	15.366	0.5578	0.3167	3.75	6.30	-82.4	686
23.	3.463	2.491	1.557	104.154	15.366	0.5569	0.3162	3.76	6.30	-82.4	686
24.	3.568	1.667	1.771	116.684	25.872	0.6364	0.3114	3.77	6.30	-90.8	15.3119
25.	2.554	1.472	1.771	108.784	25.872	0.6255	0.3109	3.77	6.30	-90.8	15.3119
26.	4.947	2.215	1.771	120.114	16.459	0.6559	0.3110	3.77	6.28	-188.6	1584.73
27.	4.933	2.02	1.802	112.214	16.459	0.6551	0.3106	3.76	6.29	-188.6	1584.73
28.	3.538	2.80	1.659	120.114	16.459	0.6557	0.3110	3.76	6.29	-188.6	1584.73
29.	3.517	2.605	1.690	112.214	16.459	0.6519	0.3106	3.77	6.30	-188.6	1584.73
30.	0.462	0.608	1.284	109.964	20.639	0.4852	0.3217	5.02	5.04	192.9	1584.73
31.	1.844	0.608	1.320	109.964	20.639	0.4850	0.3215	5.01	5.02	192.9	1584.73
32.	0.492	0.831	1.309	109.964	20.639	0.4829	0.3204	5.03	5.02	192.9	7.9052
33.	3.380	0.608	1.307	109.964	20.639	0.4849	0.3215	5.02	5.02	192.9	7.9052
34.	2.830	0.608	1.343	109.964	20.639	0.4847	0.3213	5.02	5.03	192.9	7.9052

론적으로 본 연구의 방법은 QSAR에 대한 분자표현자의 스크린방법으로 매우 적절하였으며 표현자의 물리화학적 특징을 알 수 있는 기초지식을 제공하였다. 향후과제로서는 사용된 분자표현자 외에 LUMO 에너지 혹은 linear solvation energy와 같은 다른 변수를 사용하여 더욱더 정확한 회귀 모델을 유추하는 것이 과제로 남아있다.

참 고 문 헌

Demopoulos VJ, Nicolaou I, Zaher N and Ch. Zika. A. (2000)

QSAR study on a set of anti-inflammatory pyrrolamines. Eur. J. Pharm. Sci., 11/Suppl. 1, PO-1.

Desiraju GR, Gopalakrishnan B, Jetti RKI, Raveendra D, Sarma JARP and Subramanya HS. (2000) Three-Dimensional Quantitative Structural Activity Relationship (3D-QSAR) Studies of Some 1,5-Diarylpyrazoles: Analogue Based Design of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors. Molecules, 5 : 945-955.

Hansch C and Leo A. (1995) Exploring QSAR. Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology, American Chemical Society, Washington (DC), pp. 557. ISBN 0-8412-2993-7.

Koh D, Park KH, Lee H, Jung, J, Kim K, Cho SK and Lim

- Y. (2000) Relationships between electron densities of Stilbene Moieties and Leukotriene D4 Antagonism. *Agric. Chem. Biotechnol*, 43(4) : 281–284.
- Koh D, Park KH and Lim Y. (2001) Synthesis and biological activities of leukotriene D4 antagonists predicted from quantitatively structure–activity relationships calculation. *Agric. Chem. Biotechnol*, 44(1) : 35–38.
- Klein M and Volker B. (1986) CNDO/S Study of *trans*-Indanylideneindane. Implications to the *trans*-Stilbene electronic structure, *Chem. Phys. Letters*, 124, 509–516.
- Karelson M, Lobanov VS and Katritzky AR. Quantum–Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies. *Chemical reviews*, 1996, 96(3) : 1027–1043.
- Katritzky AP and Gordeeva EV. Traditional Topological Indices vs. Electronic, Geometrical, and Combined Molecular Descriptors in QSAR/QSPR Research. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 1993, 33(6) : 835–857.
- Korenblat P. (2001) The role of antileukotrienes in the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 86 (6Suppl 1) : 31–39.
- Litina DL. (2000) Quantitative Structure–Activity Relationship (QSAR) Studies on Non Steroidal Anti–Inflammatory Drugs (NSAIDs), 7(4) : 375–388.
- NIH. (1997) Guidelines for the diagnosis and management, Expert panel report2, National Asthma Education Prevention Program, NIH publication No. 97–4051.
- Palomer A, Pascual J, Cabre F, Garcia ML and Mauleon D. (2000) Derivation of Pharmacophore and CoMFA Models for the LTD4 Receptor Antagonists of the Quinoliny (bridged)aryl Series, *J. Med. Chem.*, 43 : 392–400.
- Smith HJ. (1988) Introduction to the Principles of Drug Design, 2nd ed., Butterworth, 240–264.