

돼지 페로몬 성 냄새 분자들의 약물동력학적 특성과 ADMET 분석

최경섭¹ · 박창식² · 성낙도^{1,*}¹충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부, ²충남대학교 형질전환복제돼지센터

Pharmacokinetics Characters and ADMET Analyses of Potently Pig Pheromonal Odorants

Kyung-Seob Choi¹, Chang-Sik Park² and Nack-Do Sung^{1,*}¹Department of Applied Biological Chemistry, College of Agricultural & Life Science, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea²Research Center for Transgenic Cloned Pigs, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

ABSTRACT

The 34 potently pig pheromonal odorants (1-32, 5755 & 7113) through structure-based virtual screening and ligand-based virtual screening method were selected and their ADMET and pharmacokinetics characters were evaluated and discussed quantitatively. The pheromonal odorants were projected on the following pre-calculated models, Caco-2 cell permeability, blood-brain barrier permeation, hERG inhibition and volume-distribution. From the results of *in silico* study, it is found that an optimal compound (31) either penetrating or have a little ($P_{\text{caco2}} = -8.143$) for Caco-2 cell permeability, moderate penetrating ability ($P_{\text{BBB}} = 0.082$) for blood-brain barrier permeation, the low QT prolongation ($P_{\text{hERG}} = 1.137$) for the hERG K⁺ channel inhibition, and low distribution into tissues ($P_{\text{VD}} = -5.468$) for volume-distribution. Therefore, it is predicted that the compound (31) a topical application may be preferable from these based findings.

(Key words : ADMET (absorption, distribution, metabolism, excretion & toxicity), Blood brain barrier, Caco-2 cell, *In silico*, QT prolongation, Virtual screening, Volume-distribution)

서 론

페로몬(pheromone)은 원핵생물(단일세포 및 박테리아)로부터 포유동물들에 이르기까지 폭 넓게 이용된다. Cell-cell(박테리아)로부터 통신의 한 형태인 "quorum sensing"이 알려졌으며, 개체 밀도가 높아지면 이로 인하여 autoinducers 방출로 생물 발광조절(bioluminescence), 포자형성(sporulation), 교배(mating), 유독인자 발현(virulence factor expression) 그리고 생물막(biofilm) 형성 등이 이루어진다(Bassler, 2002). 육상(terrestrial) 생물 환경에서 화학적 신호들을 인지하기 위하여 육상 척추 동물들은 두 가지 기능적 및 해부학적으로 명확한 후각계를 갖고 있다. 주 후각계는 휘발성 신호들에 대하여 감수성이 예민하고, 보습코 계(vomer nasal system)는 주로 비휘발성 페로몬들을 통하여 반응하는 것으로 믿어진다(Catherine 등, 2003). 포유동물 게놈들(genomes)에서 후각 수용체 유전자들은 가장 큰 다유전자 군(multigene family)으로

알려져 있다(Amadou 등, 2003). 그러나 후각 수용체 기능의 이해가 낮은 것은 냄새 물질들에 의한 반응들의 표현에 대한 적합한 heterologous systems이 부족하기 때문이다(McClintock 등, 2003). 단일세포 유기체들에서 복잡한 포유동물의 감각계에 이르기까지 화학적 감각(chemosensory) 신호 변환에는 G-protein 신호 경로가 유일한 것으로 설명되었다(Dohlman 등, 2002). 이러한 단백질의 3차원 구조는 X-ray 결정이나 상동성 단백질 구조 모델링(Kubinyi, 1998)에 의하여 빠르게 확인되고 있으며 Protein Data Bank (PDB)(Berman 등, 2000a; Bernstein 등, 1977)는 현재 52,000개(www.rcsb.org) 이상의 단백질 구조들로 구성되어 이러한 생물정보학(bioinformatics)을 공유하므로서(Berman 등, 2000b; Westbrook, 2003) 새로운 약물 개발에 커다란 도움을 주고 있다.

근래의 약물 개발 접근법으로는 가상탐색(virtual screening; VS)과 초고속 탐색(high-through-put screening; HTS) 방법들이 이용되고 있으며(Hertzberg 등, 2000), 방대한 자료로부터 선도 화합물(lead compound)의 확인에

* 이 논문은 2010년도 과학기술부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아(No. 2010-000-0001351) 수행된 연구입니다.

† Corresponding author : Phone: +82-42-821-6737, E-mail: ndsung15@hanmail.net

기본적으로 이용되는 도구들이다(Abagyan 등, 2001; Brive 등, 2002). 약물 개발의 마지막 단계에서 선도 화합물의 임상 적용시 약물동력학(pharmacokinetics)적 문제점과 독성 때문에 30~40%의 화합물들이 사장된다(Caldwell 등, 2001; Kerns 등, 2003; Kennedy 등, 1997). 그러므로 virtual library를 이용한 선도 화합물 탐색시 ADMET(Ekins, 2000)는 독립적인 분야로 다루어졌으나(Bajorath, 2001a; Walters 등, 1998) 화학정보학(chemoinformatics) 분야에서 빈번하게 논의되어 왔으며(Bajorath, 2001b), 선도 화합물의 최적화 초기 단계에서 물리-화학적 특성뿐만 아니라, 약물동력학적 ADMET 특성을 고려하여야 한다(Ekins, 2000). 최근에 개발된 *in silico* 기법은 화합물들에 대한 약물동력학적 특성과 독성에 대한 예측 모델들이 구축되어(Van de Waterbeemd, 1996) 약물로 개발 가능한 선도 화합물들이 증가하고 있으며, 이 기법의 커다란 장점은 화합물을 합성하지 않고 다양한 화합물을 이용할 수 있다는 점이다(Ekins, 등, 2000). 특히, VS부터 추출된 화합물들의 ADMET 특성적인 검토가 항상 요구된다(Klebe, 2006; Hajduk 등, 2005; Whitty 등, 2006; Chen 등, 2006).

본 연구에서는 돼지 냄새물질 결합 단백질(pOBP)에 대하여 측정된 tetrahydrofuranyl계 화합물의 결합친화력 상수에 대한 3차원적인 정량적 구조-활성 관계(3D-QSAR)의 분석결과 예측된 화합물(성 등, 2008b)과 가상탐색으로 추출되어 페로몬 성을 나타낼 것으로 예상되는 잠재적인 화합물(1-32, 5755 및 7113)(Sung 등, 2008), 등을 대상으로 약물동력학적 특성과 ADMET를 *in silico* 방법으로 예측하여 분석하고 검토하였다.

재료 및 방법

LB 및 SB 가상탐색

리간드에 기초한 가상탐색(Ligand Based; LB-VS) 접근 방법으로 예측된(성 등, 2008b) cyclohexyloxytetrahydrofurane 유도체들과 virtual library로부터 추출된 화합물(Fig. 1)들을 대상으로 구조에 기초한 가상탐색(structure based; SB-VS)을 실시하였다. SB-VS는 효소와 같은 표적의 정확한 3차원적 구조에 의존적이고 활성 부위에 대한 virtual ligand를 이용한 도킹(docking)(Brooijmans 등, 2003; Abagyan 등, 2001) 결과에 따른 생물학적 활성을 갖는 화합물을 확인하는 *de novo*적인 방법이다. 이와 대조적으로 LB-VS는 이미 생물학적 활성을 나타내는 효소 저해제, 작용약(agonist) 및 길항약(antagonist) 등을 주형(template)으로 정하여 리간드 화합물과의 구조 유사성 그리고 치환기 연구, clustering, 정량적인 구조-활성 관계(QSAR; quantitative structure-activity relationship)(Kubinyi, 1997), 약리점 일치 또는 3차원적인 형태 일치성 등의 정보들을 사용하는 방법으로 비슷한 생물 활성을 나타내는 분자를 확인하는 접근법이다(Verkman, 2004).

최적화 및 분자도킹

VS로부터 추출된 화합물들(1~32)의 분자 구조에 대한 최적화는 Cartesian space에서 AMPAC (Ver. 6.0, www.

semichem.com)의 Hamiltonian AM1 법을 이용하여 기하학적 최적화를 실시하여 이루어졌으며, 화합물들의 전체 에너지(eV)를 Table 1에 정리하였다. 그리고 여기에 별도로 추출된(SB-VS) 화합물(5755 및 7113)을 포함시켰다(Sung 등, 2008). 분자도킹(molecular docking)에 이용된 기질 분자의 수용체로서 salivary lipocalin (SAL) 단백질(PDB code; 1GM6)은 protein data bank (<http://www.pdb.org>)로부터, 그리고 기질 분자의 리간드와 수용체 단백질 사이의 분자도킹은 Molegro 2007 (Ver. 2.00) (<http://www.moegro.com>) 프로그램을 이용하여 반응점을 확인하였으며, tetrahydrofurane 화합물과 virtual library (data set)을 이용하여 분자도킹을 실시하였다. 도킹 과정에서 반응점을 중심으로 7Å 이내의 아미 노산 잔기들을 subset로 정의하였으며, Moldock optimizer minimization 방법으로(도킹 pose; 50 및 minimization; 2,000 step) 100 kcal/mol 범위 내의 가장 안정한 dock score (-RS; kcal/mol.) 값을 갖는 에너지 구조를 얻었다.

ADMET 계산방법

잠재적인 페로몬 성 화합물에 대한 Caco-2 세포투과성, 혈뇌 장벽(blood-brain barrier; BBB) 투과성, 심장독성(QT prolongation; hERG K⁺ inhibition) 및 약물의 분포 용적(volume of distribution; VD) 등, ADMET에 대한 예측은 VolSurf (Ver 4.0, www.moldiscovery.com) 프로그램으로 계산하였고, 분자들에 대한 탐침(probe)들은 물(H₂O)과 carbonyl-기중 산소원자(O)를 이용하여 0.5Å의 3차원적 격자 공간에서 유도하였다. Volsurf는 3차원적인 격자 지도에 대한 정보가 압축된 2차원적인 수치 설명인 자로서 격자장(grid field)이 변수로 사용된다(Kubiny, 1997). 기질 분자들과 probe 원자 간의 상호작용(H-bond, 정전기력 및 Lennard-Jones 힘)의 전체 에너지는 GRID force field를 이용한 potential energy이다. 물 probe는 기질 분자의 용매화-비용매화를, 그리고 소수성 probe와 carbonyl probe(O 원자)들은 약물-세포막 상호작용의 모의실험에 이용된다. 격자점에서 소수성 probe로서 전체 에너지는 다음 식($E_{entropy} = E_{LJ} - E_{HB}$)과 같이 계산된다(GRID; Ver. 2.0, Molecular Discovery Ltd., London, GB, 2002). 여기에서 $E_{entropy}$ 는 수용성 환경에서 소수성 효과의 이상적인 열역학적 성분이며 E_{LJ} 은 분자들의 모든 쌍 사이에서 유발과 분산 상호작용을, 그리고 E_{HB} 은 리간드 분자의 표면에서 물 분자와 극성 작용기 사이의 수소결합 상호작용을 나타낸다. 그러므로 VolSurf descriptors는 3차원 공간 상에서 리간드 분자들의 정렬이 필요하지 않다(Cruciani 등, 2000; Crivori 등, 2000).

결 과

가상탐색과 ADMET 관계

가상탐색(VS)에 따른 기질 분자들은 tetrahydrofurane 분자의 furanyl-기에서 hetero 고리와 NCC(O)N, NC(O)N을 기본 골격으로 분자량(M.Wt.) 300 이하를 만족하는 화합물들을 대상으로 Chembridge product library와 Tripos LeadQuest에서 추출하였고 또한, 우수한 활성을 나

타낼 것으로 예측되는 후보 화합물들을 대상으로 virtual docking analysis를 동시에 실시하였다. 그 결과, SAL(1-GM6)에 대하여 docking score (Rerank Score, RS)는 -60 kcal/mol 이하 그리고 Affinity (AF)는 -18 kJ/mol의 값을 갖는 리간드 화합물 244개를 확인하였으며, 이중 RS와 AF 값이 가장 낮은 30개 그리고 LB-VS의 예측 결과로 2개의 화합물(31 및 32)이 추출되어(성 등, 2008b) 그 결과를 Table 1에 정리하고 그 구조식을 Fig. 1에 각각 제시하였다. 또한, 잠재적인 페로몬성을 나타낼 것으로 예상되는 33개의 리간드 분자들은 약물동력학적 및 물리-화학적 특성, 그리고 Caco2-AM1 투과성, BBB-AM1 투과성, hERG-AM1 심장 독성 그리고 VD-AM1 약물 분포용적이 설계된 모델들에 적용하여 ADMET를 예측하고 그 결과를 Table 1에 정리하였다. 장내 흡수 작용에 대하여 검토하고자 Caco-2 Cell line은 경구 약물이 *in-vivo*에서 장내 흡수 작용에 대한 일반적인 예측 모델로, 2D PLS score은 화합물들이 Caco-2 세포 단층에 대한 투과와 낮은 투과성에 대한 판단을 제공한다. 따라서 Fig. 2는 Caco2 세포 단층 투과성 모델로, 그리고 Fig. 3은 혈허 장벽에 대한 약물 투과성을 예측한 모델로서 적색 원은 투과성이 높음을, 그리고 푸른색 원은 투과성이 낮음을 각각 의미한다.

심장독성과 약물의 분포용적

모든 약물들은 심장독성을 유발하며 Human Ether-a-go-go Related Gene (hERG) K⁺channel의 차단과 관계된다. hERG 저해에 대한 예측은 심장 독성을 판단하는 중

요한 생물학적인 지표이고, 약물 개발에서 중요한 안전성으로 고려되고 있다. Fig. 4는 hERG K⁺channel 차단에 대한 약물의 심장 독성을 예측한 모델로서 hERG에 대하여 적색 원형은 비 저해제를, 그리고 푸른색 원형은 저해제로서 표현된다. 또한, y(PLS scores)축의 값에서 $P_{HERG} < -0.5$ 이하의 화합물은 저해/비저해, $-0.5 < P_{HERG} < 0$ 값을 갖는 화합물들은 비저해/저해 그리고 $P_{HERG} > 0.5$ 이상의 값을 갖는 화합물들은 hERG를 저해하지 않는 화합물로 판단한다. 약물에 대한 분포용적(VD)은 혈장과 조직들 사이에서 약물의 분배와 혈장농도에 대한 전체 약량의 부피로 설명된다. 혈장구획(plasma compartment)보다 분배의 부피가 크다는 것은 약물이 혈장 구획 밖의 조직 또는 유동체에 존재함을 의미하고 약물의 다양한 화학적 그리고 생화학적 현상에 의한 복합적 조합이 VD로 표현된다. 따라서 Fig. 5는 VD에 대한 예측 모델로서 적색의 원들은 낮은 VD 값으로 약물이 조직에 적게 분포됨을, 그리고 푸른색 원들은 높은 VD 값으로 약물이 조직에 높게 분포됨을 나타낸다.

고찰

Caco-2 세포투과

주로 구조에 기초한 가상탐색으로(SB-VS) 추출된 화합물을 정리한 Table 1에서 16번 화합물이 SAL에 대하여 가장 낮은 도킹 스코어(RS= -95.21 kcal/mol)을 나타내었

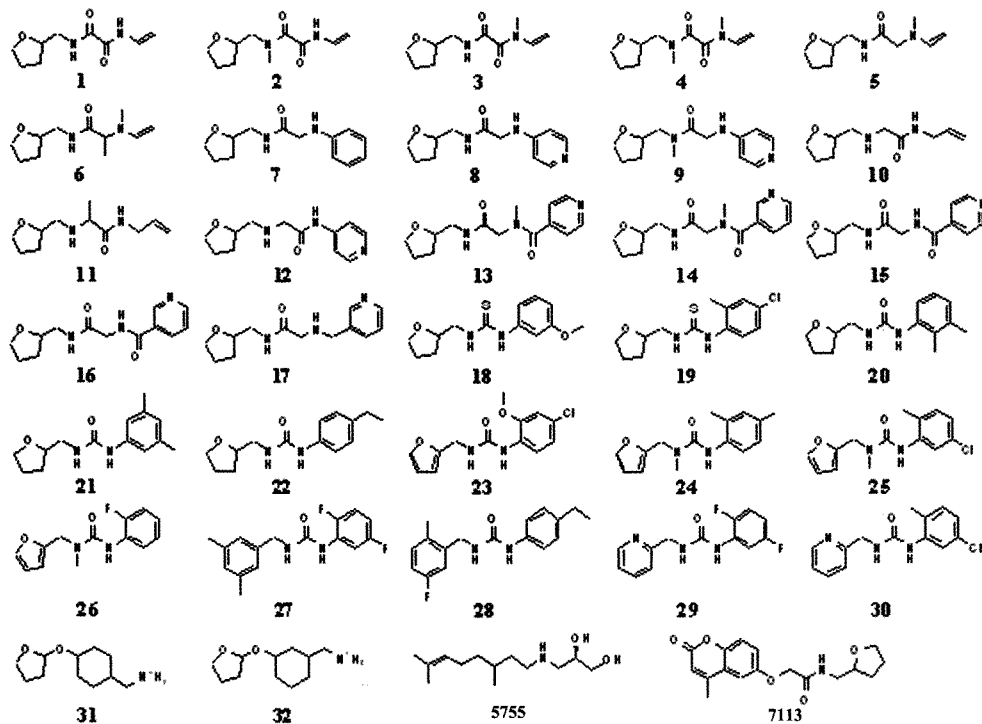


Fig. 1. Structures of predicted pig pheromonal analogues (1~32, 5755 & 7113) by ligand-based and structure-based virtual screening.

Table 1. Docking scores, total internal energy, and pharmacokinetic scores of predicted potentially pheromonal analogues

No.	Docking scores		Total energy (eV)	Pharmacokinetic scores			
	^{a)} RS ^{a)}	^{b)} AF		^{c)} P _{caco2}	^{d)} P _{BBB}	^{e)} P _{HERG}	^{f)} P _{VD}
1	-76.35	-19.51	-2,720.500	-1.977	0.508	-3.098	2.591
2	-76.18	-19.92	-2,875.665	-2.586	0.121	-2.368	3.255
3	-74.75	-19.79	-2,875.631	-1.411	-0.093	-2.261	1.785
4	-70.44	-19.15	-3,030.831	-2.758	0.289	-1.094	3.075
5	-78.68	-18.77	-2,583.053	-0.703	-0.385	-2.678	2.646
6	-80.82	-18.51	-2,738.677	-1.846	-1.619	-2.314	2.412
7	-76.22	-22.36	-2,967.555	-1.513	-0.366	-0.001	3.577
8	-77.27	-22.41	-3,032.604	-0.427	-1.303	-1.836	1.284
9	-73.80	-21.55	-3,187.656	-0.281	-0.363	-0.403	3.600
10	-77.67	-20.68	-2,583.333	-3.150	-2.000	-2.243	1.969
11	-80.35	-19.79	-2,739.008	-2.799	-1.648	-0.969	2.044
12	-78.60	-24.55	-3,032.445	-2.419	-0.989	-0.470	1.934
13	-67.91	-23.37	-3,636.187	-0.506	0.751	-1.655	2.865
14	-89.55	-24.36	-3,636.224	-0.551	0.843	-1.317	3.211
15	-94.58	-24.29	-3,480.906	-1.422	2.160	-1.332	3.289
16	-95.21	-24.23	-3,480.943	-1.799	2.859	-0.839	3.146
17	-88.90	-24.17	-3,188.230	-0.276	-0.955	-1.535	0.948
18	-80.01	-26.58	-3,161.002	0.517	-0.267	-1.917	4.376
19	-74.96	-27.39	-3,200.871	1.861	-1.913	-1.086	3.414
20	-80.04	-24.92	-3,123.320	0.684	0.835	-0.665	2.715
21	-75.24	-23.23	-3,123.410	0.663	-0.419	-1.116	2.909
22	-85.68	-23.46	-3,123.343	0.511	0.000	-0.871	3.407
23	-77.02	-24.39	-3,590.074	0.226	-0.450	-2.047	2.400
24	-76.38	-25.32	-3,229.306	0.289	1.117	-1.612	4.786
25	-75.91	-28.84	-3,425.544	1.305	0.341	-1.666	4.598
26	-78.47	-32.54	-3,380.473	-1.500	0.526	-1.631	7.082
27	-72.59	-30.86	-3,973.121	-1.236	-0.326	-0.152	3.170
28	-72.26	-26.90	-3,657.615	0.482	0.571	-0.207	4.555
29	-76.49	-24.60	-3,726.328	-1.070	0.639	-1.276	3.370
30	-76.00	-28.65	-3,299.535	2.686	0.685	-2.031	4.180
31	-68.30	-20.83	-2,554.663	-8.143	0.082	1.137	-5.468
32	-69.33	-19.22	-2,554.683	-7.416	1.106	0.719	-4.463
5755	-50.72	-12.82	-2,886.229	-4.482	-5.129	4.449	1.727
7113	-70.35	-27.21	-4,246.845	-0.065	0.144	-1.217	2.844

^{a)} Rerank score (kcal/mol), ^{b)} affinity (kJ/mol), ^{c)} predicted Caco2 cell permeable, ^{d)} predicted blood-brain barrier permeation, ^{e)} predicted hERG K⁺ channel inhibition, ^{f)} predicted volume-distribution.

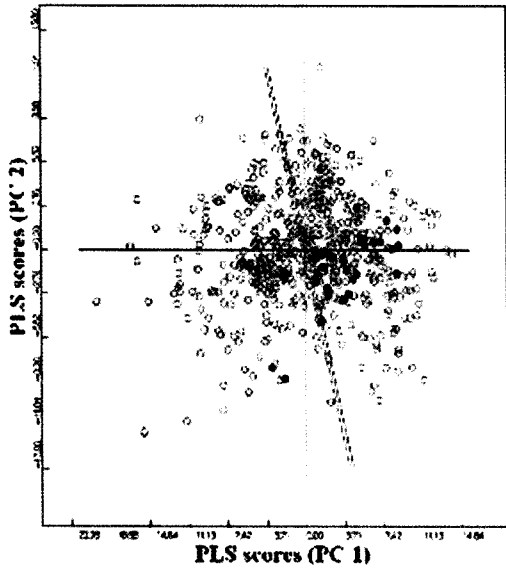


Fig. 2. Caco-2 permeable model from PLS score plot for the VolSurf of the selected compounds by virtual screening. (Red open circles represent penetrating compounds. Blue open circles represent non-penetrating compounds. Filled circles represent the prediction of compounds.)

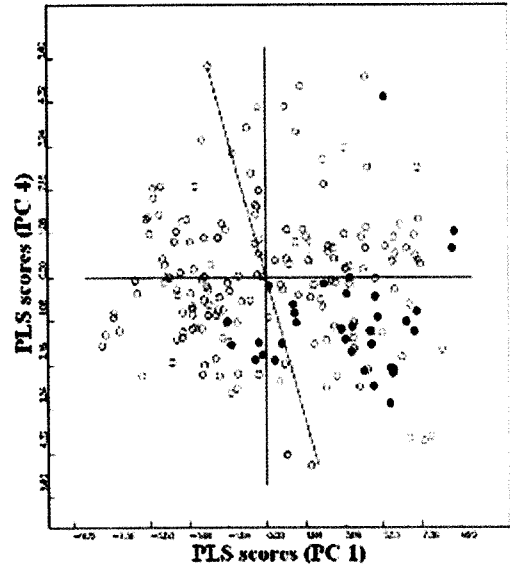


Fig. 4. hERG K⁺ channel inhibition model from PLS score plot for the VolSurf of the selected compounds by virtual screening. (Red open circles represent hERG K⁺ channel inhibition compounds. Blue open circles represent hERG K⁺ channel non-inhibition compounds. Filled circles represent the prediction of compounds.)

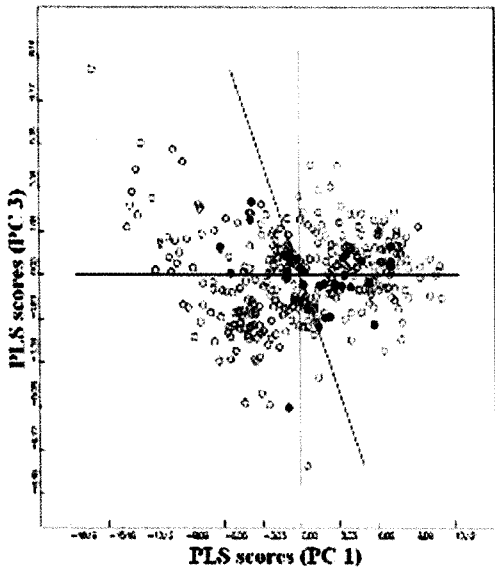


Fig. 3. BBB permeable model from PLS score plot for the VolSurf of the selected compounds by virtual screening. (Red open circles represent penetrating compounds. Blue open circles represent nonpenetrating compounds. Filled circles represent the prediction of compounds.)

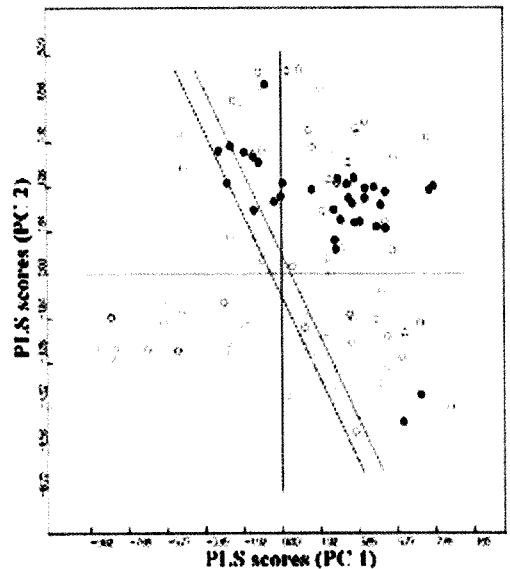


Fig. 5. VD model from PLS score plot for the VolSurf of the selected compounds by virtual screening. (Red open circles represent low drug distribution into tissues. Blue open circles represent high drug distribution into tissues. Filled circles represent the prediction of compounds.)

고, 결합친화성(AF)은 26(AF=-32.54 kJ/mol)번 화합물이 가장 좋을 것으로 예측되었다. 그리고 리간드에 기초한 가상탐색으로(LB-VS) 예측된 화합물, 31(RS=-68.30) 및 3(RS=-69.33)의 도킹 스코어는 SB-VS로부터 추출된 화합물보다 낮았다. 도킹 스코어의 값이 음의 값으로 클수록 기질 분자가 수용체 중 반응점에 잘 도킹됨을 시사한다. 또한, Fig. 2는 VS로부터 추출된 화합물들을 대상으로 한 Caco2 세포 단층 투과성 모델에서 적색 원이 높은 침투성

을, 그리고 푸른색 원은 낮은 투과성을 의미한다. 모델에 적용되는 예측 화합물의 활성 범위(y; PLS scores)로 $P_{caco2} < 4 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ 는 -1, $4 \times 10^{-6} < P_{caco2} < 4 \times 10^{-8} \text{ cm/s}$ 는 0, 그리고 $P_{caco2} > 4 \times 10^{-8} \text{ cm/s}$ 는 +1의 값으로 각각 표현되며, +1은 투과성이 미약하거나 투과를, 그리고 -1의 값은 상피(epithelial) 세포를 투과할 수 있는 능력이 있음을 표현한다. VS로부터 추출된 화합물들은 PLS 분석시, 주성분수 2에서 가장 낮은 편차(SDEP=0.722)를 나타내었으며, 31(P_{caco2} =

-8.143) 및 32($P_{Caco2} = -7.416$)번 화합물들은 Caco2 세포를 투과할 수 없는 영역에 위치하고 있다. 특히, 31번 화합물의 예측 score가 +1로 경구 투여보다는 국부적 약물로 더 나은 효과를 나타냄을 추측할 수 있었다. 또한, 기울기는 PLS 분석에 따른 예측값의 편차(SDEP)를 의미하며, 이러한 기울기에 위치하는 화합물(1, 13 및 5755)들은 Caco2 세포투과성 예측이 부정확함을 나타낸다.

혈뇌 장벽투과

혈액으로부터 뇌로는 지질 용해성이 높은 약물만이 이행되고 수용성의 약물을 뇌로 이행되지 않게 하는 것이 혈뇌 장벽이다. 신경 조직에 있는 모세혈관이 다른 조직에 비해 물질에 대한 혈관 투과성이 낮은 구조로 형성되어 수동 확산에 의해 투과가 이루어지지만 신경조직의 생리적 활동에 필요한 작은 이온형의 화합물은 세포막에 있는 운반 물질인 담체와 결합되어 내피를 통해 뇌실질로 들어간다. 혈뇌장벽(BBB)에 대한 약물 투과성을 예측한 모델을 나타낸 Fig. 3에서 적색 원은 BBB 투과성을, 그리고 푸른색 원은 BBB에 투과성을 나타내지 못함을 의미한다. 이때 약물의 효과성은 BBB와 교차성을 이루어야 하고, 침투된 약물은 복합적 인자들에 의하여 다양한 현상을 나타낸다. 2D PLS score x (PLS scores) 축의 왼쪽 영역에서 y (PLS scores) 축의 예측값이 $P_{BBB} < -0.3$ 이하의 값을 갖는 화합물들은 투과할 수 없음을 의미하고, $-0.3 < P_{BBB} < +0.3$ 범위에 존재하는 화합물들은 투과에 적당함을, 그리고 x (PLS scores) 축 오른쪽 영역에서 $P_{BBB} > 0.3$ 이상의 값을 갖는 화합물은 BBB에 투과성이 매우 높은 화합물임을 예상할 수 있다. 가상탐색으로 추출된 화합물들은 PLS 분석시, 주성분수 3에서 가장 낮은 편차(SDEP=0.498)를 나타내었으며, 예측값이 $-0.3 < P_{BBB} < +0.3$ 의 범위의 값을 갖는 화합물(2; 0.121, 3; -0.093, 4; 0.289, 22; 0.000 및 31; 0.082)은 BBB에 대한 투과성(P_{BBB})이 매우 적절함을 예측할 수 있었다. 기울기는 부분 최소자승(PLS) 분석에 따른 예측값의 SDEP(편차)를 의미하며, 이러한 기울기에 위치하는 화합물(4, 9, 10 및 29)들은 BBB 투과에 대한 예측이 부정확함을 나타낸다.

hERG K⁺ 채널저해

모든 약물들은 심장독성을 유발할 뿐만 아니라, Human Ether-a-go-go Related Gene (hERG) K⁺ channel의 차단과 관계된다. hERG 저해에 대한 예측은 심장 독성을 판단하는 중요한 생물학적인 지표이며, 약물 개발에 있어서 중요한 안전성으로 고려되고 있다. Fig. 4는 hERG K⁺ channel 차단에 대한 약물의 심장 독성을 예측한 모델로서 적색 원형은 hERG 비 저해제, 그리고 푸른색 원형은 hERG 저해제로서 표현된다. 따라서 y (PLS scores) 축의 값에서 $P_{HERG} < -0.5$ 이하의 화합물은 저해, $-0.5 < P_{HERG} < 0$ 값을 갖는 화합물들은 저해/비저해, $0 < P_{HERG} < 0.5$ 범위의 화합물들은 비저해/저해, 그리고 $P_{HERG} > 0.5$ 이상의 화합물들은 hERG를 저해하지 않는 화합물들로 예상할 수 있다. VS로부터 추출된 화합물들은 PLS 분석시 주성분수 4에서 가장 낮은 편차(SDEP=1.173)를 나타내었으며, 31번($P_{HERG} = 1.137$) 및 32번($P_{HERG} = 0.719$) 화합물은 $P_{HERG} > 0.5$ 이상의 예측값을 나타냄으로써 hERG K⁺ channel에 대한 저해성이 낮음을 예상할 수 있었으나, 나머지 화합물들은 hERG

K⁺ channel을 저해하여 심장 독성을 유발할 것으로 예측되었다. 여기에서 기울기는 PLS 분석에 따른 예측값의 편차(SDEP)를 의미하며, 기울기에 위치하는 화합물(26 및 28)들은 심장 독성 예측이 부정확함을 나타낸다.

약물의 분포용적

약물의 분포용적(VD)에 대한 예측 모델로서 Fig. 5 중의 적색의 원들은 낮은 VD 값으로 약물이 조직에 적게 분포됨을, 그리고 푸른색 원들은 높은 VD 값으로 약물이 조직에 높게 분포됨을 나타낸다. 예측 화합물의 y 축(PLS scores)은 log 척도로서 $-1.5 \sim 0.4$ 의 범위에서 화합물들의 예측값이 $P_{VD} < -0.8$ 이하의 값을 갖는 화합물은 분배율이 $VD > 6.3$ l/kg 이상, $-0.8 < P_{VD} < -0.5$ 범위의 화합물들은 $3.2 < VD < 6.3$ l/kg, $-0.5 < P_{VD} < -0.2$ 범위의 화합물들은 $1.6 < VD < 3.2$ l/kg 그리고 $P_{VD} > -0.2$ 이상의 값을 갖는 화합물들은 분배율이 $VD < 1.6$ l/kg으로 각각 표현된다. VS로부터 추출된 화합물들은 PLS 분석시, 주성분수 2에서 가장 낮은 편차(SDEP=0.240)를 나타내었으며, 31번($P_{VD} = -5.468$) 및 32번($P_{VD} = -4.463$) 화합물은 혈장에 분포하지 않으며, 조직이나 유동체 분포의 정도가 매우 낮음을 예상할 수 있었다. 또한, 적색 기울기와 푸른색 기울기는 PLS 분석에 따른 예측값의 편차를 의미하며, 이러한 기울기에 위치하는 화합물들(19, 23, 24 및 25)은 VD에 대한 예측이 부정확함을 나타낸다.

이상과 같은 검토 결과들로부터 Caco-2 세포투과성에서 31번과 32번 화합물들은 경구투여에 적합하지 않고 국부적 약물의 형태로 투여하는 것이 가장 적합할 것으로 예상되었다. 또한, BBB 투과성에 적절한 화합물로 예측된 화합물들은 2, 3, 4, 22 그리고 31번 등이었고, 심장 독성을 유발하는 hERG K⁺ channel에 대하여 친화성이 낮은 화합물로는 31 및 32번 등이 예측되었다. 또한, VD가 낮은 화합물(31 및 32)들은 조직 내에 용적 분포가 낮은 것으로 예상되었다. 그러므로 화합물(4(tetrahydrofuran-2-yloxy)cyclohexyl)methan amonium (31)(성 등, 2008a)은 낮은 심장 독성과 혈장에 분포되지 않고 조직이나 유동체에 분포가 낮은 특성을 나타낼 것으로 예측되는 잠재적인 데지 페로몬 성 화합물로 확인되었다.

인용문헌

1. Abagyan R, Totrov M. (2001): High-throughput docking for lead generation. *Curr Opin Chem Biol* 5: 375-382.
2. Amadou C, Younger RM, Sims S, Mathews LH, Rogers J, Kumanovics A, Ziegler A, Beck S, Lindahl KF (2003): Coduplication of olfactory receptor and MHC class I genes in the mouse major histocompatibility complex. *Hum Mol Genet* 12:3025-3040.
3. Bajorath J (2001a): Rational drug discovery revisited: Interfacing experimental programs with bio- and cheminformatics. *Drug Discov Today* 6:989-995.
4. Bajorath J (2001b): Selected concepts and investigations in compound classification, molecular descrip-

- tor analysis, and virtual screening. *J Chem Inf Comput Sci* 41:233-245.
5. Bassler BL (2002): Small talk. Cell-to-cell communication in bacteria. *Cell* 109:421-424.
 6. Berman HM, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat TN, Weissig H, Shindyalov IN, Bourne PE (2000a): The protein data bank. *Nucleic Acid Research* 28: 235-242.
 7. Berman HM (2000b): The protein data bank and the challenge of structural genomics. *Nature Struct Biol* 7:957-959.
 8. Bernstein FC, Koetzle TF, Williams B (1977): The protein data bank: A computer based archival file for macromolecular structures. *J Mol Biol* 112:535-542.
 9. Brive L, Abagyan R (2002): Computational structural proteomics. *Ernst Schering Res Found Workshop* 38:149-166.
 10. Brooijmans N, Kuntz ID (2003): Molecular recognition and docking algorithms. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 32:335-373.
 11. Caldwell GW, Ritchie DM, Masucci JA, Hageman W, Yan Z (2001): The new preclinical paradigm: compound optimization in early and late phase drug discovery. *Curr Top Med Chem* 1:353-366.
 12. Catherine D, Thomas AT (2003): Molecular detection of pheromone signals in mammals: from genes to behaviour. *Neuroscience* 45:551-562.
 13. Chen H, Lyne PD, Giordanetto F, Lovell T, Li J (2006): On evaluating molecular-docking methods for pose prediction and enrichment factors. *J Chem Inf Model* 46:401-415.
 14. Cruciani G, Crivori P, Carrupt PA, Testa B (2000): Molecular fields in quantitative structure permeation relationships; The VolSurf approach. *J Mol Struct Theochem* 503:17-30.
 15. Crivori P, Cruciani G, Carrupt PA, Testa B (2000): Predicting blood-brain barrier permeation from three-dimensional molecular structure. *J Med Chem* 43:2204-2216.
 16. Dohlman HG (2002): G proteins and pheromone signaling. *Annu Rev Physiol* 64:129-152.
 17. Ekins S, Waller CL, Swann PW, Cruciani G, Wrigh-ton SA, Wikel JH (2000): Progress in predicting human ADME parameters in silico. *J Pharm Toxicol Methods* 44:251-272.
 18. Hajduk PJ, Huth JR, Tse C (2005): Predicting protein drug ability. *Drug Discov Today* 10:1675-1682.
 19. Hertzberg RP, Pope AJ (2000): High-throughput screening; New technology for the 21st century. *Curr Opin Chem Biol* 4:445-451.
 20. McClintock TS, Sammeta N (2003): Trafficking prerogatives of olfactory receptors. *Neuroreport* 14:1547-1552.
 21. Klebe G (2006): Virtual ligand screening: Strategies, perspectives and limitations. *Drug Discov Today* 11: 580-594.
 22. Klebe G (2000): *Virtual Screening: An Alternative or Complement to High Throughput Screening*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands.
 23. Kerns EH, Li D (2003): Pharmaceutical profiling in drug discovery. *Drug Discov Today* 8:316-323.
 24. Kennedy T (1997): Managing the drug discovery/development interface. *Drug Discov Today* 2:436-444.
 25. Kubinyi H (1998): Structure-based design of enzyme inhibitors and receptor ligands. *Current Opinion in Drug Discovery and Development* 1:4-15.
 26. Kubinyi H (1997): QSAR and 3D-QSAR in drug design, part 1: Methodology. *Drug Discovery Today* 2: 457-467.
 27. Sung ND, Park CS, Park HY, Kim CK (2008) Docking and virtual screening studies for new leads of boar salivary lipocalin. *Bull Korean Chem Soc* 29: 959-962.
 28. Van de Waterbeemd H, Camenisch G, Folkers G, Raevsky OA (1996): Estimation of Caco-2 Cell permeability using calculated molecular descriptors. *Quant Struct.-Act Relat* 15:480-490.
 29. Verkman AS (2004): Drug discovery in academia. *Am J Physiol Cell Physiol* 286:C465-474.
 30. Walters WP, Stahl MT, Murcko MA (1998): Virtual screening; An overview. *Drug Discov Today* 3:160-178.
 31. Westbrook J, Feng Z, Chen L, Yang H, Berman HM (2003): The protein data bank and structural genomics. *Nucleic Acid Res* 31:489-491.
 32. Whitty A, Kumaravel G (2006): Between a rock and a hard place? *Nat Chem Biol* 2:112-118.
 33. 성낙도, 박창식, 성민규, 조종운, 장석찬, 김찬경, 박형연, 이영주, 정훈성 (2008a): 신규 페로몬 성 냄새물질 및 이를 함유하는 돼지의 발정유도용 조성물. 특허등록번호; 10-0863572.
 34. 성민규, 조운기, 박창식, 성낙도 (2008b): 생물학적 자극통제 수단으로 활용하기 위한 돼지 페로몬 성 냄새물질의 탐색; Ligand based approach에 의한 돼지 페로몬 성 tetrahydrofuran-2-yl계 화합물의 예측. *한국동물번식학회지* 32:141-146.
- (접수일자: 2010. 7. 20 / 채택일자: 2010. 9. 2)