

칼콘계화합물들의 고활성구조모형작성에 관한 연구

김광하, 허명철

사립체기능보호제인 항산화제에 대한 이론적연구는 대부분 정량적구조활성상관해석으로 진행되었으며 유전함수근사(GFA)를 리용한 항산화활성구조모형작성은 부분적으로 진행되었다.[1-4]

우리는 실험적으로 알려진 칼콘계화합물의 항산화활성자료에 기초하여 유전함수근사를 리용한 항산화활성모형을 작성하고 활성에 미치는 인자들의 영향을 해석하기 위한 연구를 하였다.

1. 칼콘계화합물들의 전자적 및 기하학적구조의 계산

칼콘계화합물은 치환기에 따라 여러가지로 구분해볼수 있는데 기본골격구조는 그림 1과 같다.

분자의 전자적 및 기하학적구조인자는 계산화학프로그램 MS Modeling 5.5를 리용하여 계산하였다.

먼저 에네르기적으로 가장 안정한 칼콘계화합물의 최적 안정배좌를 얻기 위한 배좌탐색을 진행하였다.

배좌탐색에서 기본골격구조의 변화에 주목하고 기본골격구조와 결합한 틀음각을 지정하는 방법을 택하였다.

다음 항산화활성에 영향을 미치는 여러가지 지표[4, 5]들과 항산화활성을 계산하였다.(표 1)

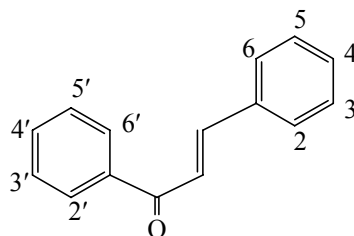


그림 1. 칼콘계화합물의 기본골격구조

표 1. 칼콘계화합물들의 전자적 및 기하학적구조인자와 항산화활성계산결과

실험 번호	OH위치	E_{LUMO} /eV	E_{HOMO} /eV	생성열/ (kJ·mol ⁻¹)	쌍극자 모멘트/D	결면적 /nm ²	lgP	ΔE_{L-H} /eV	lnIC ₅₀ /(μmol·L ⁻¹)
1	4'	-0.836	-9.333	-15.21	3.74	619.51	3.39	8.510	5.438
2	2', 4'	-1.016	-9.215	-64.62	4.62	667.61	3.11	8.152	4.991
3	2', 4', 6'	-0.893	-9.225	-105.27	4.96	692.04	2.82	8.348	4.356
4	2', 4	-1.004	-9.082	-64.13	3.28	662.36	3.11	8.082	3.738
5	2', 4', 4	-0.981	-9.075	-110.11	4.34	747.39	2.82	8.077	3.555
6	2', 4', 6', 4	-0.859	-8.947	-150.91	4.32	771.73	2.54	8.231	2.798
7	3, 4	-0.875	-9.018	-56.49	2.93	680.97	3.11	8.013	-0.147
8	2', 3, 4	-1.075	-9.092	-104.68	3.89	719.46	2.82	7.91	-3.772
9	3', 3, 4	-0.922	-9.042	-101.49	2.72	763.37	2.46	7.988	-5.473
10	4', 3, 4	-0.871	-9.017	-101.83	4.01	759.23	2.82	8.023	-4.521
11	2', 4', 3, 4	-1.041	-9.093	-151.06	5.08	806.35	2.54	7.919	-5.382
12	2', 4', 6', 3, 4	-0.915	-8.969	-192.09	5.23	831.38	2.25	7.923	-1.966
13	3'-페리딜, 3, 4	-1.005	-8.999	-95.78	4.27	724.66	2.85	7.315	-1.561

실험적으로 고찰된 칼콘계화합물들의 항산화활성은 칼콘계화합물을 철/아스코르빈산염 지질과산화물에 작용시켜 지질과산화물의 농도가 50%로 낮아졌을 때의 칼콘계화합물의 농도값 IC_{50} 으로 평가하였다.[4]

IC_{50} 의 단위는 $\mu\text{mol/L}$ 이며 이 값이 작을수록 철/아스코르빈산염지질과산화물에 작용한 칼콘계화합물의 항산화활성이 높은것으로 평가한다.

2. 유전함수근사(GFA)를 리용한 항산화활성모형작성

계산된 칼콘계화합물들의 전자적구조인자들과 약리활성사이의 상관관계를 고찰한 결과 총생성열과 LUMO, HOMO에너지, 총에너지와 면적은 모두 상관결수가 0.5이하로서 약리활성에 큰 영향을 주지 못하였지만 LUMO에너지준위와 HOMO에너지준위를 더한 차의 1/2인 ΔE_{L-H} 는 상관결수가 0.75로서 비교적 큰 영향을 주었으며 $\lg P$ 도 상관결수가 0.56으로서 일정한 영향을 나타냈다.

이 결과에 기초하여 GFA근사를 리용한 구조-활성상관모형을 작성하였다.

목표자료는 활성자료이며 모형에서 리용된 자료수는 13, 유전함수근사에서 개체수는 50, 최대세대수는 500, 보충적인 파라미터로서 LOF를 0.5로 설정하였다.

이 자료에 기초하여 GFA근사에 의한 유전알고리즘을 실행시키면 다음과 같은 모형이 얻어진다.

$$\ln IC_{50} = a_1 \langle \varepsilon - \Delta E_{L-H} \rangle + b_1 \langle lp - \lg P \rangle^2 + a_0$$

여기서 $n=13$, $R=0.973$, $LOF=3.43$, $\varepsilon=8.12\text{eV}$, $lp=2.55$, $a_1=4.48\text{eV}^{-1}$, $b_1=28.69$, $a_0=5.53$ 이다.

유전함수근사에 기초하여 파라미터들을 계산한 결과는 표 2와 같다.

표 2에 기초하여 실험값과 예측값과의 상관성을 고찰한 결과는 그림 2와 같다.

표 2. 유전함수근사에 기초한 파라미터계산결과

실험번호	실험값($\ln IC_{50}$)	예측값($\ln IC_{50}$)
1	5.438	5.415
2	4.991	5.415
3	4.356	5.415
4	3.738	3.581
5	3.555	2.831
6	2.798	5.415
7	-0.147	-4.793
8	-3.772	-4.327
9	-5.473	-4.680
10	-4.521	-4.838
11	-5.382	-4.368
12	-1.966	-1.966
13	-1.561	-1.638

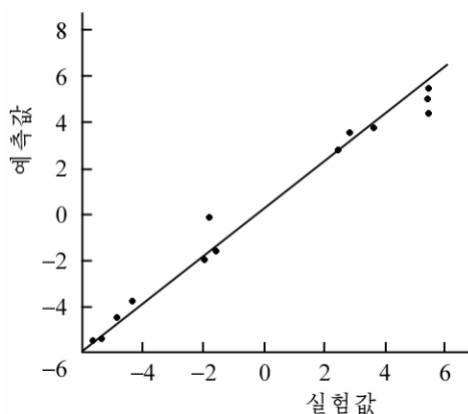


그림 2. 예측값과 실험값과의 상관성

그림 2에서 보는바와 같이 우리가 작성한 구조-활성상관모형에 의한 예측값과 실험값사이의 상관결수는 0.97로서 잘 일치하였다.

맺 는 말

우리가 작성한 구조-활성상관모형에 의한 예측값과 실험값과의 상관결수는 0.97로서 아주 잘 일치하였다.

활성이 세지자면(IC_{50} 이 작아지자면) ΔE_{L-H} 가 8.12eV보다 작아야 하며 lgP가 2.55이상일 때 항산화활성이 급격히 작아진다.

참 고 문 헌

- [1] 김일성종합대학학보(자연과학), 55, 4, 105, 주체98(2009).
- [2] 정유철 등; 계산화학, 김일성종합대학출판사, 130~138, 주체106(2017).
- [3] C. J. Cramer; Essentials of Computational Chemistry (Theories and Models) 2, Willey, 135~150, 2004.
- [4] K. E. Heim et al.; Journal of Nutritional Biochemistry, 13, 572, 2002.
- [5] Sheyshing Shen et al.; Biochimica et Biophysica Acta, 1762, 256, 2016.

주체108(2019)년 7월 5일 원고접수

On the Making of High Activity Structure Model of Calcon System Compounds

Kim Kwang Ha, Ho Myong Chol

We made the high activity structure model of calcon system compounds, and ascertained that antioxidative activity got higher when the value of ΔE_{L-H} was smaller than 8.12eV and the value of lgP was smaller than 2.55.

Key words: antioxidant, calcon, structure model