컴퓨터를 사용한 분자모델링

경희대학교 자연과학대학 화학과
김 용 호

분자모델링은 Molecular Mechanics 라는 empirical force field를 사용하여 여러가지 분자들의 3차원적 구조를 구하고, 이로부터 이 분자들의 물리적, 화학적 성질들을 계산하고, Computer Graphics 를 사용하여 형상화하는 전반적인 연구활동을 의미한다. 이러한 연구활동의 출발점은 실제의 분자와 가장 가까운 3차원적 분자구조를 얻는 것이다. 여러가지 가능한 방법을 통하여 (양자역학적 계산 혹은 X-ray Database 검색등) 최적의 구조를 얻은 후, 이 구조를 사용하여 관심있는 여러가지 물리적, 화학적 성질들을 계산할 때, 비로소 실험결과를 설명할 수 있게 되고, 이를 토대로 하여 새로운 분자의 Design 이 가능할 수 있을 것이다.

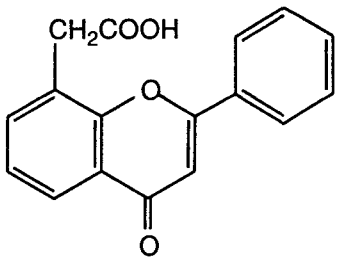
Molecular Mechanics 는 다음의 식에 의하여 분자의 에너지를 구하는 방법을 말하는데,

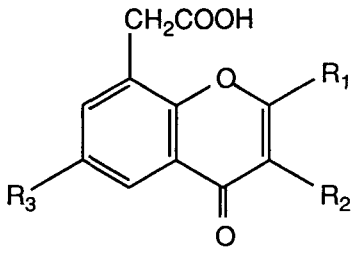
$$V = \sum_{bond} \frac{1}{2} K_b (R - R_o)^2 + \sum_{angle} \frac{1}{2} K_a (\theta - \theta_o)^2 + \sum_{dihedral} K_d [1 + \cos(n\phi - \gamma)]$$
$$+ \sum_{ij} 4\varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{6} \right] + \frac{q_i q_j}{\varepsilon r_{ij}}$$

여기에서 K_b, K_a, K_d 는 force constant 를 말하고, R_o, T_o, γ 는 equilibrium bond length, bond angle, tortional angle 을 의미한다. ε_{ij} 와 σ_{ij} 는 Lennard-Jones 변수들 이고, q_i 는 partial charge 를 나타낸다. 위의 모든 변수들은 실험적 방법에 의하여 얻어지는데, 모든종류의 분자들에 대하여 그 값들을 얻을 수 없기 때문에 때때로 새로운 변수를 정의할 필요가 생기게 된다. 이 경우에 주로 양자역학적 방법이 많이 사용되는데 특히 Transition State 의 구조와 성질을 알고자 할 때는 양자역학이 거의 유일한 방법이라고 할 수 있다.

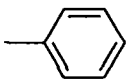
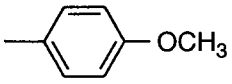
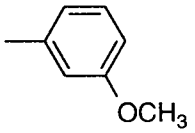
컴퓨터를 사용한 분자모델링의 몇가지 예로부터 이 분야가 신약개발에 어떠한 기여를 할 수 있는 가를 알아보고자 한다.

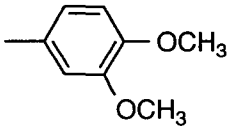
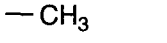
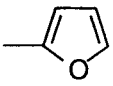
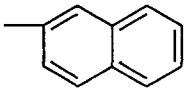
Flavone acetic acid (2-phenyl-8-(carboxymethyl)-benzpyran-4-one, FAA) 는 colon, breast, stomach cancer 등을 일으키는 solid tumor 에 효과가 있다고 알려진, 새로운 항암제로서의 가능성이 있는 물질로서 미국과 영국에서는 이미 Phase I clinical test 를 마친 상태에 있다.





FAA 는 기존의 항암제와 같이 DNA-intercalator 로서 작용하지 않고, tumor 로의 혈액공급을 방해하는 기능을 가짐으로써 일반적인 Chemotherapy 에서 나타났던 side effect 가 줄어들게 된다. FAA 의 유도체 역시 항암효과를 보이는데, 주로 R1 치환기의 종류에 따라 큰 Activity 의 차이를 보인다.

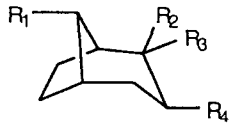
R_1	%Inhibition
	96
	0
	100

R_1	%Inhibition
	70
	0
	100
	41

위의 여러가지 유도체들에 대한, 순이론적 혹은 반경험적 양자역학 계산의 결과에 의하여, 위 분자들의 전자밀도의 분포 혹은 각 원자들의 부분전하(Partial Charge)의 배치가 Activity 와 밀접한 관계가 있다는 것이 밝혀졌다. 이러한 결과를 사용하여 여태까지 합성된 적이 없었던 새로운 분자가 Design 되어, 합성되었고, 그 결과 항암효과가 아주 좋은 것으로 밝혀졌다.

위의 예는 기체상태의 3차원적 구조와 전자분포가 Activity 와 밀접한 관

계를 보이는 이상적인 경우이다. 그러나 대부분의 유기분자들은 용액상에서 작용하고, 특히 Phamacophore 들은 인체내의 수용액에서 작용하기 때문에 용매화 효과를 고려하는 것이 필요하게 된다. 구조-활성관계(QSAR)를 표현하는 방법으로서 Linear Free Energy Relationship(LFER) 이나 Linear Solvation Energy Relationship(LSER) 등이 사용될 수 있는데, 특히 LSER 은 Phamacophore 의 용매화 효과를 연구하는데 이용될 수 있다. 용매화 에너지는, 각각의 용매분자의 영향을 무시하고 용매가 주는 Medium 효과만을 고려하는 Dielectric Continuum Model 을 반경험적 양자역학 계산에 포함시켜 구할 수 있다. 이 방법은 용매화 에너지 뿐만아니라, 전자밀도의 분포까지 얻을 수 있는 장점이 있다. Cocane 유사체들이 Dopamine Transporter Uptake 를 inhibition 하는데 수용액에서의 용매화 에너지가 영향을 미칠 수 있기때문에, 위의 방법이 이용되어 질 수 있다.



$$\log\frac{1}{K_i} = 7.451 - \frac{1.622}{10}\Delta G_s^o(aq) - 49.0q^+ \qquad r=0.876$$

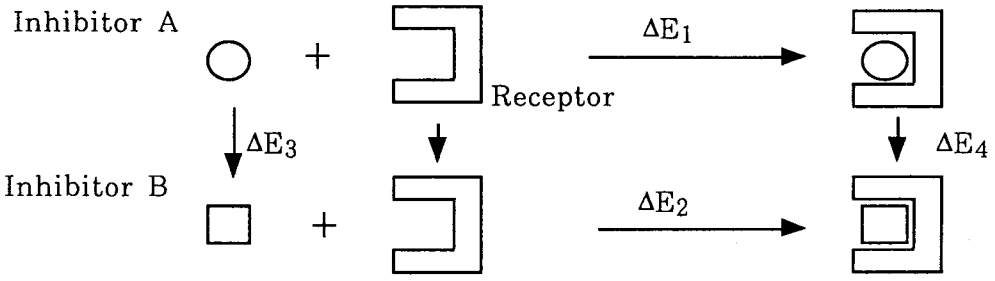
위에서 $\Delta G_S{}^o(aq)$ 는 수용액에서의 용매화 에너지이고, q^+ 는 partial positive charge 를 나타낸다. 같은 방법으로 일련의 3-benzazepine cation 의 Dopamin D_1 receptor 에 대한 Affinity 에 적용하면, 다음의 관계가 얻어진다.

$$\log\frac{1}{K_i} = 4.291 + \frac{0.810}{10}\Delta G_s^o(aq) - 0.655\mu^* \qquad r=0.853$$

위의 두 관계식으로부터, Cocane 유사체의 경우 용매화 에너지가 증가할수록 K_i 값이 증가하지만, 3-benzazepine cation 의 경우는 용매화 에너지가 증가할수록 K_i 값이 감소하는것을 알 수 있다. 이는 수용액안에서 용매화된 상태로 있다가 receptor 와 결합하기 위해 탈용매화 하는데 드는 에너지가, 극성이 증가함으로써 얻어지는 receptor 안에서의 결합에너지의 증가보다 크기 때문이다.

위의 두가지 예는 receptor 의 3차원 구조가 없는 경우에 사용될 수 있는 방법이고, 만일 receptor 의 구조가 알려져 있으면 보다 더 직접적인 방법을 사용할 수 있다. 이것은 단백질의 모든 원자와 물 분자까지도 포함하여 에너지를

계산하고, 컴퓨터 그래픽을 사용하여 receptor 와 가장 잘 결합할 수 있는 Inhibitor 를 Design 할 수 있는 방법이다. 계산해야할 원자의 수가 많아 양자역학적 방법으로는 불가능하기 때문에 처음에 언급한 바 있는 Molecular Mechanics (Empirical Force Field) 를 사용한다. 이 방법의 문제점으로는, 모든 Peptide 나 Nucleic Acid Sequence 에 대한 Molecular Mechanics 계산에 필요한 변수들은 잘 개발되어 있으나 Pharmacophore 에 대한 변수는 잘 개발되어 있지 않은 경우가 많고, Pharmacophore 의 partial charge 를 얻기위하여 약간의 양자역학적 계산이 필요하다는 것이다. 일단 변수가 정의된 후 Molecular Dynamics라는 방법을 이용하여 receptor 와 Pharmacophore 사이의 결합에너지를 계산할 수 있다. Free Energy Perturbation(FEP) 방법이 주로 사용되는데, 이것은 아래 그림과 같이,



알려진 Phamacophore A 의 결합에너지 ΔE_1 와, $\Delta E_2 = \Delta E_1 + \Delta E_4 - \Delta E_3$ 의 관계를 이용하여 새로운 Phamacophore B 의 결합에너지 ΔE_2 를 구하는 것이다. 처음의 두가지 예는 실제의 QSAR 을 설명하기 위하여 여러가지 Physicochemical descriptor를 잘 정의할 필요가 있지만, FEP 방법은 descriptor 의 필요성이 없다. 하지만 FEP 방법이 성공적으로 수행되기 위해서는 잘 정의된 Phamacophore 들에 대한 변수들이 필수적이다.