

Computer Graphics/Grid-Search 분석에 의한 Quinolone Conformation에 관한 이론적 연구

서 명 은

이화여자대학교 약학대학

(Received October 31, 1994)

Theoretical Study of Conformations from Quinolone by Computer Graphics/Grid-Search Analysis

Suh, Myung-eun

College of Pharmacy, Ewha Womans University Seoul/Korea 120-750

Abstract—According to computer graphics/Grid search analysis, β -keto carboxylic acid of nalidixic acid which has an antibacterial activity as DNA-gyrase inhibitor has been known to have got four different conformational energy values. In orders, the energy value of conformation A,B,C and D was -6.603 , -4.114 , -1.766 and 7.327 kcal/mol. The difference of energy value between conformation A and D was 13.9 kcal/mol. Usually conformation C was used in literature. However, it had a energy value of -1.766 kcal/mol as the result of the analysis which is about 5 kcal/mol higher than the most stable conformation A. Therefore, conformation A is expected to be more stable than conformation C.

1980년대 들어 각광을 받고 있는 항균제 Quinolone계는 DNA-Gyrase inhibitor로서 Cephalosporine계와 동일한 광범위 항균력을 갖고 있으며 독성과 내성면에서는 오히려 미생물제제 보다 우수하므로 국내외 연구의 초점이 Quinolone계 개발에 모아지고 있다. 그러나 아직까지도 문제로 안고 있는 Quinolone계제의 장관흡수력 강화를 위한 QSAR(Quantitative Structure Activity Relationship)연구, DNA-Gyrase가 Quinolone에 대해 저항성 변형(Resistant Mutation)을 일으키는 문제점 해결 및 DNA와의 Quinolone의 작용기전에 관한 연구가 확실히 규명되지 않은 가운데 이러한 Pharmacophore규명을 위한 분자 역학적(Molecular Mechanics) 또는 분자 동력학적(Molecular Dynamics)차원에서 연구하기 위하여는 Conformation과 Energy와의 상관관계가 제 1 단계에서 3차원적 구조(3-Dimensional Structure)가 정확히 연구되어야만 한다.

지금까지 문헌과 연구보고서에 발표된 Quinolone

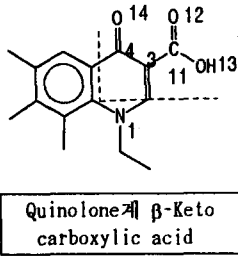
계 화합물의 β -Keto carboxylate 구조는 일반적으로 Fig. 1과 같은 식으로 표시되어 있으며 Cambridge Structure Database(CSD)¹⁾에 수록된 X-ray Crystal 구조는 Fig. 2와 같으며 β -Keto carboxylic acid의 수소의 결합위치가 불분명하다.

Fig. 2의 Nalidixic acid와 Oxolinic acid에서 C_3-C_{11} Bond의 Free rotation에 의한 β -Keto carboxylic acid의 구조는 수소의 위치 변형에 따라 Fig. 3와 같이 A, B, C, D Conformation을 갖을 수 있다.

1990년도에 발표된 Chung²⁾의 연구발표에 의하면 Nalidixic acid와 Oxolinic acid의 Energy 준위가 가장 낮은 Conformation때의 $O_{14} \sim O_{13}$ 간의 거리와 $O_{14} \sim O_{12}$ 간의 거리를 각각 X-ray 결정구조와 MM2법, AMBER법으로 각각 비교 측정된 결과 Table I과 같은 측정치를 얻었다.

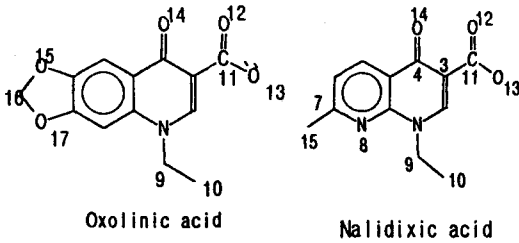
Table I의 측정치 값으로부터 $O_{14} \sim O_{13}$ 간의 거리가 $O_{14} \sim O_{12}$ 간의 거리보다 짧다는 사실은 지금까지 문헌에서 일반적으로 표시되어 온 Fig. 3의 C구조가 아닌 A와 B의 구조가 안정한 구조임을 증명할 수 있는 것이다. 그러나 AMBER측정법에 의한 측정치는 X-

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로



Quinolone계 β -Keto
carboxylic acid

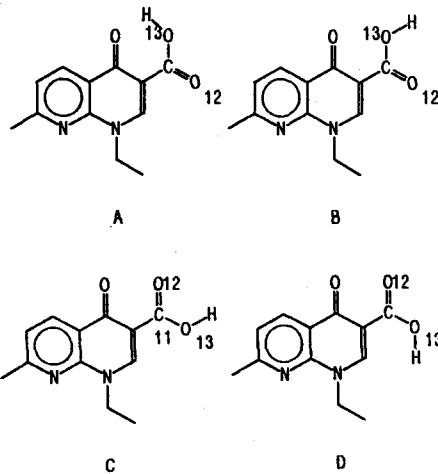
Fig. 1



Oxolinic acid

Nalidixic acid

Fig. 2



A

B

C

D

Fig. 3

Table I—O₁₄-O₁₃/O₁₂와의 원자간 거리 측정치(Å)

화합물	X-ray 결정	MM2	AMBER
Oxolinic acid	2.545/4.106	2.676/3.824	4.145/2.777
Nalidixic acid	2.529/4.105	2.670/3.70	4.148/2.780

Ray결정치와 정반대의 측정치를 나타냈으나 MM2의 측정치는 X-ray결정치와 동일하였다.

따라서 본 연구진은 Nadixic acid의 β -Keto car-

boxylic acid의 Conformation과 Energy와의 상관관계를 비교하기 위하여 C₄-C₃-C₁₁-C₁₂의 Torsional Angle값과 C₁₂-C₁₁-C₁₃-H의 Torsional Angle값을 각각 30°씩 0°~360° 회전시키면서 grid-search 분석을 이행한 후 Grid-Search Energy값이 100 이하인 Conformation만을 찾은 후 다시 각각 Energy Optimization하여 각 Conformation구조와 Energy값을 비교 연구하였다.

실험방법

Molecular Modeling System은 Sybyl(6.0 Version)Program Software와 Silicon Graphics IRIS 4 D/310 GTX Hardware를 사용하였으며 Energy minimization(Optimization)은 Tripos parameter를 적용하였고 gradient Norm은 0.01, Iteration은 Maximum 5000까지를 option으로 선택하였다.

Grid-Search계산은 Sybyl내의 Grid-Search option을 이용하였으며 Torsional Angle은 30°씩 회전시켜 0°~360°까지 계산한 후 Grid-Search계산치와 optimization한 Energy값은 다음 Table II와 같다.

Table II에서 Torsional Angle 1은 C₄-C₃-C₁₁-C₁₂의 rotation각도이며 Torsional 2의 값은 C₁₂-C₁₁-C₁₃-H의 rotation 각도이다.

고찰 및 결론

1. Table II의 Grid-Search분석과 같이 Quinolone계 화합물의 Conformation은 Energy준위별로 Table III와 같이 크게 4가지 형태로 분류할 수 있었다.

이 4가지 Conformation만은 Search Energy값과 Energy Minimization값이 동일하였다. 또한 Energy 준위가 가장 낮은 Conformation은 A형이며 Energy 준위가 가장 높은 Conformation은 D형이라는 사실을 본 연구에서 규명할 수 있었다(Table III).

2. 본 연구결과 Conformation A와 E와의 Energy 차이는 무려 14 Kcal/mol이라는 큰 차이가 있다는 사실로서 앞으로 DNA-Intercalator연구에 좋은 자료가 될 것으로 사료된다.

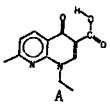
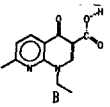
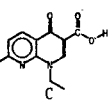
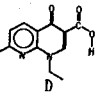
Table II—Nalidixic acid의 Search Energy와 Energy Minimization값

	Torsion 1(Å) C ₄ -C ₃ -C ₁₁ -C ₁₂	Torsion 2(Å) C ₁₂ -C ₁₁ -C ₁₃ -H	Sear. E	Maximin2 E. Kcal/mol
Nalidixic acid-7	180	0.0	-6.60	-6.603
Nalidixic acid-8	-150	0.0	-4.27	-6.603
Nalidixic acid-6	150	0.0	-4.24	-6.603
Nalidixic acid-73	180	180	-4.116	-4.114
Nalidixic acid-18	180	30	-3.565	-6.603
Nalidixic acid-72	150	180	-3.359	-4.114
Nalidixic acid-74	-150	180	-3.36	-4.114
Nalidixic acid-17	150	30	-2.96	-6.603
Nalidixic acid-67	0.0	180	-1.77	-1.766
Nalidixic acid-82	180	150	-1.53	-4.114
Nalidixic acid-84	180	-150	-1.52	-4.114
Nalidixic acid-68	30	180	-1.26	-1.766
Nalidixic acid-75	-120	180	-1.00	-4.114
Nalidixic acid-71	120	180	-1.00	-4.114
Nalidixic acid-61	150	150	-0.84	-4.114
Nalidixic acid-85	-150	-150	-0.83	-4.114
Nalidixic acid-83	150	-150	-0.68	-4.114
Nalidixic acid-63	-150	150	-0.68	-4.114
Nalidixic acid-77	-60	180	0.30	-1.766
Nalidixic acid-89	60	180	0.31	-1.766
Nalidixic acid-9	-120	0.0	0.51	6.603
Nalidixic acid-5	120	0.0	0.54	-6.603
Nalidixic acid-76	-90	180	0.89	-4.114
Nalidixic acid-70	90	180	0.89	-4.114
Nalidixic acid-56	0.0	150	0.96	-1.766
Nalidixic acid-78	0.0	-150	0.98	-1.766
Nalidixic acid-57	30	150	1.32	-1.766
Nalidixic acid-86	-120	-150	1.53	-4.114
Nalidixic acid-60	120	150	1.54	-4.114
Nalidixic acid-16	120	30	1.63	-6.603
Nalidixic acid-79	30	-150	1.63	-1.766
Nalidixic acid-64	-120	150	1.69	-4.114
Nalidixic acid-82	120	-150	1.69	-4.114
Nalidixic acid-28	150	60	2.57	-6.603
Nalidixic acid-1	-150	-60	2.58	-6.603
Nalidixic acid-88	-60	-150	2.78	-1.766
Nalidixic acid-58	60	150	2.78	-1.766
Nalidixic acid-29	180	60	3.17	6.603
Nalidixic acid-1	180	-60	3.20	-6.603
Nalidixic acid-66	-60	-150	3.26	-1.766
Nalidixic acid-80	60	150	3.26	-1.766
Nalidixic acid-87	-90	60	3.38	-4.114
Nalidixic acid-59	90	150	3.38	-4.114
Nalidixic acid-65	-90	150	3.38	-4.114
Nalidixic acid-81	90	-150	3.72	-4.114
Nalidixic acid-10	-90	0	3.72	-6.603

Table II—Continued

	Torsion 1(Å) C ₄ -C ₃ -C ₁₁ -C ₁₂	Torsion 2(Å) C ₁₂ -C ₁₁ -C ₁₃ -H	Sear. E	Maximin2 E. Kcal/mol
Nalidixic acid-4	90	0	3.73	-6.603
Nalidixic acid-51	180	120	3.95	-4.114
Nalidixic acid-95	180	-120	3.98	-4.114
Nalidixic acid-20	120	30	3.95	-6.603
Nalidixic acid-3	60	0.0	4.22	4.137
Nalidixic acid-11	-60	0.0	4.22	4.142
Nalidixic acid-50	150	120	4.40	-4.114
Nalidixic acid-98	-150	-120	4.41	-4.114
Nalidixic acid-94	150	-120	5.07	-4.114
Nalidixic acid-52	-150	120	5.07	-4.114
Nalidixic acid-15	90	30	5.30	-6.603
Nalidixic acid-2	30	0.0	5.42	4.137
Nalidixic acid-13	30	30	5.79	4.137
Nalidixic acid-14	60	30	5.82	4.137
Nalidixic acid-30	-150	60	5.94	-6.603
Nalidixic acid-1	150	-60	5.96	-6.603
Nalidixic acid-1	-120	-60	6.01	-6.603
Nalidixic acid-27	120	60	6.04	-6.604
Nalidixic acid-21	-90	30	6.75	-6.603
Nalidixic acid-1	-120	-90	9.23	-6.603
Nalidixic acid-24	30	60	9.42	4.137
Nalidixic acid-54	-90	120	9.80	-4.114
Nalidixic acid-25	60	60	10.20	-6.603
Nalidixic acid-1	0	-90	11.11	-1.766
Nalidixic acid-33	-60	60	12.32	4.142
Nalidixic acid-44	-60	90	13.80	-1.766
Nalidixic acid-43	-90	90	13.91	-4.114
Nalidixic acid-1	0.0	0.0	7.327	7.327

Table III—Nalidixic-acid의 Conformation과 Search Energy 및 Optimization E.와의 비교

Conformation	Grid Search E.	Maximin 2 E.
	-6.60	-6.603
	-4.116	-4.114
	-1.77	-1.766
	7.327	7.327

감사의 말씀

본 논문은 이화여자대학교 교수연구기금으로 수행되었기에 이에 감사하는 바입니다.

문헌

- 1) Cambridge Structural Database. V. 3.4. January 1989. Cambridge Crystallographic Data Center. University Chemistry Laboratory. Cambridge; (b) F. H. Allen. O. Kennard and R. Taylor. *Acta Chem. Res.* **16**, 146 (1983).
- 2) Chung and D. F. Chodos. *Bull. Korean Chem. Soc.*, Vol. **11**, No4 313-317 (1990).
- 3) Sybyl Molecular-Modeling Program 6.0 Version Tripos Assoc. Inc. St. Louis, Miss., USA