

[연구논문]

## 다이옥신의 인체 독성에 영향을 미치는 물리화학적 인자에 대한 이론적 접근

황인철, 박형석

서울대학교 자연과학대학 화학과

### Theoretical Approach for Physicochemical Factors Affecting Human Toxicity of Dioxins

Inchul Hwang and Hyungsuk Pak

Department of Chemistry, Seoul National University, Seoul 171-742, Korea

#### ABSTRACT

Dioxins refer to a family of chemicals comprising 75 polychlorinated dibenzo-p-dioxin (PCDD) and 135 polychlorinated dibenzo-p-furan (PCDF) congeners, which may cause skin disorder, human immune system disruption, birth defects, severe hormonal imbalance, and cancer. The effects of exposure of dioxin-like compounds such as PCBs are mediated by binding to the aryl hydrocarbon receptor (AHR), which is a ligand-activated transcription factor. To grasp physicochemical factors affecting human toxicity of dioxins, six geometrical and topological indices, eleven thermodynamic variables, and quantum mechanical descriptors including ESP (electrostatic potential) were analyzed using QSAR and semi-empirical AM1 method. Planar dioxins with high lipophilicity and large surface tension show the probability that negative electrostatic potential in the lateral oxygen may make hydrogen bonding with DNA bases to be a carcinogen.

**Key words** : dioxin, Ah receptor, molecular descriptors, PCDD, QSAR, ESP

#### 서론

다이옥신은 동물 실험에서는 암을 일으키지만<sup>1)</sup> 사람에게 암을 일으키는 것으로 추정되고 있으며,<sup>2)</sup> 염소콕창(chloracne)과 연조직 육종을 일으킨다. 일반적으로 다이옥신은 증기압이 낮고 높은 옥탄올-물 분배 계수를 나타내며, 물에 잘 녹지 않고 지용성이어서 생물 축적이 높고 대부분

의 환경에서 안정성이 뛰어나<sup>3)</sup> 장기적으로<sup>4)</sup> 내분비계의 교란을 일으킬 수 있는 전형적인 환경 호르몬 물질이다. 절연유나 페인트 등에 사용하는 PCB와 달리 다이옥신류는 인간의 필요에 의해 만들어진 것이 아니라, 폐기물의 소각이나 월날전에서 사용되었던 고엽제(agent orange)의 부산물에서 만들어지며,<sup>5)</sup> 공기나 음식물에 의해 인체에 들어오며, WHO는 일일 70 pg 정도 섭취하는 것으로 보고 있다.<sup>6)</sup>

다이옥신중에서 가장 독성이 강한 것은 2, 3, 7, 8-TCDD이며, 다이옥신류의 독성에 기준 물질로 보통 다이옥신이라 불린다. PCDD (polychlorinated dibenzodioxin)는 Fig. 1과 같은 구조로 75종의 동족체를 가지고 있으며,<sup>7)</sup> 이중 7종만이 2, 3, 7, 8-TCDD과 같은 독성을 가지고 있는 것으로 알려져 있으며, 모두 2, 3, 7, 8 위치에 할로겐 치환체가 있다. 다이옥신외에도 이와 비슷한 할로겐화 방향족 탄화수소 (halogenated aromatic hydrocarbon)인 PCDF (polychlorinated dibenzofuran)와 PCB (polychlorinated biphenyl) 동족체가 다이옥신과 유사한 독성을 가지고 있으며, 419종의 PCDD, PCDF 및 PCB 중 30종 정도만이 다이옥신과 같은 독성을 가진 것으로 추정된다. 이들 독성 강도를 비교 평가하기 위한 지수로 toxicity equivalency factor (TEQ, toxic equivalent)가 사용되고 있다.<sup>8)</sup> TEQ 값은 2, 3, 7, 8-TCDD를 기준으로 하여 1로 정하고, 염소가 5개인 1, 2, 3, 7, 8-PeCDD은 0.5, 6개인 1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD, 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD, 1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD는 0.1, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD는 0.01, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9-OCDD는 0.001로 되어 있고, 이러한 기준에 의해 유사한 물질의 독성 수준을 정하고 있다.<sup>9)</sup>

다이옥신의 생체내 독성 반응은 초기에 체내 조직에 있는 aryl hydrocarbon receptor (AHR) 단백질과 결합함으로써 일어난다.<sup>10)</sup> AHR은 basic helix-loop-helix (bHLH)/Per-AhR-Arnt-Sim (PAS) 단백질이며, 이것은 생체 이물에 결합하여 목표 유전자에 바로 작용하는 리간드 활성화 DNA 결합 단백질이다.<sup>11)</sup> 이 수용체는 polychlorinated biphenyls (PCBs)와 polychlorinated

dibenzofurans (PCDFs)과 같은 polychlorinated aromatic hydrocarbons과 잘 결합하여<sup>12)</sup> 치토크롬 P450을 통제하여 면역독성, 체중감소, 급성 치사 등을 일으킨다.<sup>13)</sup>

AHR의 리간드는 분자의 바깥쪽에 풍부한 전자를 가지고 있는 평면구조가 제안되어 왔다.<sup>14)</sup> Waller와 McKinney는 AHR 리간드들의 길이가 약 12~14, 깊이가 5일 것이라고 주장했다.<sup>15)</sup> Mekenyan 등은 방향족 할로겐 화합물 (HAHs, halogenated aromatic hydrocarbons)이 AHR과의 결합 친화도를 정량적인 구조활성 (QASR, Qualitative structure activity relationship) model을 이용하여 추정하여 일반화시켰다.<sup>16)</sup> 본 논문에서는 AHR과 다이옥신 동족체 간의 반응성을 예측할 수 있는 지표를 통계적인 방법을 적용하여 추출하여, 수용체와 리간드의 반응에 영향을 미치는 인자를 살펴 보고, 이에 따라 다이옥신과 반응성이 유사하다고 여겨지는 PCDF나 PCB 등에 포괄적으로 적용할 수 있는 지표를 제시하고자 한다.

## 방 법

어떤 물질이 인체 내에서 독성 반응을 일으키려면 먼저 목표 기관까지 침투해야 하고, 해당 수용체와 결합을 해서 부작용을 나타내야 한다. 독성 물질이 인체로 침투하는 데에는 용해와 투과 등의 열역학적 과정을 거치며, 이것을 예측하기 위하여 열역학적 함수로 분배계수 (partition coefficient)를 많이 사용하고, 기하적 구조는 분자의 크기, 부피, 표면적 등 고려한다. 분배계수는 Overton이 1901년 oil/water 분배 계수와 마취 물질과의 관계를 보고한 이래, QSAR에 중요한 요소로 사용되어 왔다.<sup>17)</sup> 수용체와 리간드의 결합에서는 물질의 기하학적 구조와 전자밀도, 쌍극자 모멘트와 같은 정전기적 함수와 분자궤도 등의 양자역학적 지표를 이용하여 반응성을 예측한다. 따라서 독성물질의 반응성을 이론적으로 예측하기 위해서는 열역학적, 입체구조적, 양자역학적 지표를 적절하게 적용해야 한다.

열역학적 함수인 분배계수  $\log P$ 는 옥탄올과 물의 분배계수의 대수값으로 분자의 지용성 (lipophilicity)의 수준을 알려준다. 전자밀도는

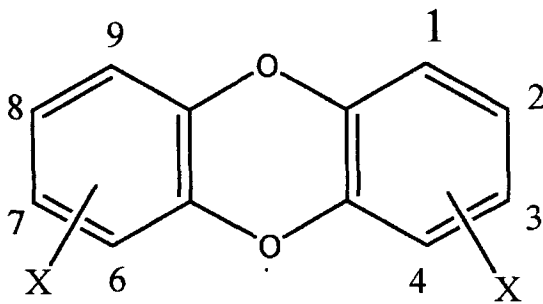


Fig. 1. Structure of dioxins.

분자의 반응성을 말해 주는 기본적인 지표로, Mulliken population analysis에 의해 계산한다. 화학반응이 일어나려면 서로 접근해야 하므로 분자 상호간 인력(interaction force)이 있어야 하며, ESP는 전자밀도보다 반응성을 잘 예측하게 해 준다. Bonati는 ESP가 PCDD가 AHR과 결합하는 반응에서 잘 적용되는 것을 통계적으로 뒷받침하고 있다.<sup>18)</sup> 이온화 포텐셜은 전자를 내어 놓는 정도를 나타내는 지표로 Koopman의 이론에 따라 그 전자가 속해 있는 궤도의 에너지에 해당하며, 최고점유궤도(HOMO, highest occupied molecular orbital)의 에너지와 일치한다. 전자친화도는 전자를 받아 들이는 정도를 나타내는 지표이며, 최저비점유궤도(LUMO, lowest unoccupied molecular orbital)의 에너지에 해당한다. 이러한 전자의 활동에 역점을 두어 Kobayashi 등은 다이옥신과 다이옥신 수용체 사이의 독성 반응을 LUMO와 HOMO의 에너지 차이에 의한 전기음성도의 개념으로 설명하고 있다.<sup>19)</sup>

Log P 값은 Ghose 등에 의해 개발된 지표에 의해 추정될 수 있으며,<sup>20)</sup> 본 논문에서는 확장된 자료를 이용하여 계산하였다.<sup>21)</sup> 또한 친수성과 친지성의 균형의 정도를 파악하기 위해 HLB(hydrophilic-lipophilic balance) 값을,<sup>22)</sup> 분산력, 극성, 수소결합 등과 용해도 파라미터는 Hansen의 3D model을 이용하였다.<sup>23)</sup> 입체적 요소를 고려한 지수로 표면적,<sup>24)</sup> 부피,<sup>25)</sup> 분자굴절률(MR, molecular refractivity)<sup>26)</sup> 등을 사용하였다. 양자역학적 지표로는 전자밀도, 쌍극자모멘트, 편극률(polarizability),<sup>27)</sup> 정전 포텐셜(ESP, electrostatic potential)<sup>28)</sup> 등을 이용하였다.

독성 물질을 분자 구조적 차원에서 이해하려면 양자역학적 계산을 수행해야 하며, 순수하게 이론적으로 접근한 ab initio<sup>29)</sup>법과 MNDO, AM1(Austin Model 1),<sup>31)</sup> PM3(Parametrization method 3)<sup>32)</sup>와 같은 반경험적 계산법(semi-empirical method)이 있다. 본 논문에서는 AM1를 이용하여 양자역학적 계산을 하였으며, 이와 같은 반경험적 분자궤도법은 ab initio법에 의한 계산보다 빨라서 계산 시간과 비용이 절감될 뿐만 아니라, 실험 결과를 효과적으로 반영하고 있기 때문에 유기화학물질의 반응 연구나 거대 분자를 계산하는 데에 많이 이용되고 있다.<sup>33)</sup>

양자역학적 계산은 Workstation NT 4.0위에서 PC Spartan Pro 1.0,<sup>34)</sup> Hyperchem 5.01,<sup>35)</sup> MMP<sup>36)</sup> 등의 프로그램으로 행하였으며, 통계는 SPSS for Windows 8.0을 이용하여 처리하였다.

## 결과 및 고찰

### 1. 기하구조적 변수가 독성에 미치는 영향

다이옥신은 염소나 브롬이 몇 개 첨가 되든지 상관없이 상당히 안정적인 평면 구조를 이루고 있다. AM1을 이용한 양자역학적 계산으로 구조를 최적하여 본 결과 대부분  $180 \pm 0.5^\circ$  정도로 평면성이 뛰어났으며, 최대의 길이는  $14\text{\AA}$  이내 두께는  $4\text{\AA}$  정도로 Waller와 McKinney의 제안에 일치한다.<sup>15)</sup> 평면 구조와 크기는 모든 다이옥신이 조건을 다 만족시키고 있어, AHR 단백질과 결합하는 데까지 도달하는데 필요한 조건은 될 수 있어도, 반응성의 차이를 설명하여 주지는 못한다. 모든 기하학적 변수가 독성에 미치는 영향을 조사하기 위하여, 면적, 부피, 분자의 최대 나비, 굴절률, kappa shape index, 및 3-D Wien number를 계산하여, 상관계수를 구하였다. 길항제가 없는 조건하에 TCDD가 최대값의 50%정도까지 줄이는데 들어가는 화학물질의 농도인  $EC_{50}$  값은 작을수록 수용체와의 반응이 크다는 것을 말해준다. 실험적으로 구한  $EC_{50}$ 의 음의 대수값을 Table 1에 EPA에서 정한 TCDD 당량값과 함께 나타내었다. 수용체와의 반응은 최대 나비가 작을수록 크며( $r = -0.421$ ), connectivity 지수인 3-D Wien이 클수록 커졌으며( $r = 0.515$ ), 다른 지수와는 상관관계가 없었다. 수용체와 반응에 미치는 지수를 구하기 위해 Table 2와 같은 결과를 얻었으며, 굴절률을 제외한 면적, 부피, 분자의 최대 나비, kappa shape index, 및 3-D Wien number가 수용체 결합에 영향을 미치는 인자임을 볼 수 있다. 그러나 TCDD 당량에 따른 분석에서는  $EC_{50}$ 과 3-D Wien number가 제외되어 나타났는데, 이러한 사실은 독성의 영향은 수용체와의 반응성도 중요하지만 다이옥신류의 반응에서는 다른 요인이 크게 작용하고 있음을 추측할 수 있다.

**Table 1.** Observed AHR binding affinity for dioxins from the literature, together with geometrical and topological descriptors

Chemical name	Log (1/EC <sub>50</sub> )	TEQ	Area	Volume	MaxW	Refractivity	κ	Wien
2, 3, 7, 8-TCDD	8.00	1	281.7	274.2	7.39	80.79	4.84	1026
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	7.10	0.5	296.1	291.2	8.79	85.50	5.08	1035
2, 3, 6, 7-TCDD	6.80	0	280.2	273.8	12.99	80.79	4.84	1020
2, 3, 6-Tri-CDD	6.66	0	264.3	256.4	13.02	76.07	4.59	1011
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD	6.55	0.1	310.4	308.2	14.32	90.22	5.33	1033
1, 3, 7, 8-TCDD	6.10	0	282.6	274.4	14.41	80.79	4.84	1027
1, 2, 4, 7, 8-PeCDD	5.96	0	297.1	291.6	12.95	85.50	5.08	1025
1, 2, 3, 4-TCDD	5.89	0	275.9	272.7	9.99	80.79	4.84	1013
2, 3, 7-Tri-CDD	7.15	0	359.3	436.3	12.82	76.07	4.59	1004
2, 8-Di-CDD	5.50	0	249.5	239.2	13.06	71.36	4.35	1006
1, 2, 3, 4, 7-PeCDD	5.19	0	294.3	290.7	12.85	85.5	5.08	1023
1, 2, 4-Tri-CDD	4.89	0	262.7	256.0	11.51	76.07	4.59	1003
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9-OCDD	5.00	0.001	339.1	342.2	14.08	99.65	5.82	1040
1-CDD	4.00	0	229.9	220.8	11.58	66.64	4.11	998
2, 3, 7, 8-TCDD	8.82	0	302.2	298.7	7.41	92.06	4.84	1039
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD		0.01	324.8	325.2	14.11	94.94	5.57	1035
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD		0.1	310.5	308.3	14.47	90.22	5.33	1040
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD		0.1	310.5	308.2	14.17	90.22	5.33	1030
2, 3-Dibromo-7, 8-di-CDD	8.83		292.0	286.4	7.40	86.42	4.84	1032
2, 8-Bromo-3, 7-di-CDD	9.35		292.3	286.6	7.42	86.42	4.84	1032
2-Bromo-3, 7, 8-tri-CDD	7.94		354.4	429.8	7.41	83.61	4.84	1028
1, 3, 7, 8, 9-PeBDD	7.03		322.8	322.2	14.87	99.59	5.08	1045
1, 3, 7, 8-TBDD	8.70		304.2	299.4	15.13	92.06	4.84	1044
1, 2, 4, 7, 8-PeBDD	7.77		323.0	322.4	13.53	99.59	5.08	1038
1, 2, 3, 7, 8-PeBDD	8.18		296.2	291.3	9.19	99.59	5.08	1061
2, 3, 7-Tri-BDD	8.93		281.6	275.3	13.4	84.53	4.59	1026
2, 7-Di-BDD	7.81		261.0	251.9	11.65	76.99	4.35	1011
2-BDD	6.53		236.9	227.4	11.66	69.46	4.11	997

Abbreviations: T, tetra; Pe, penta; Hx, hexa; Hp, hepta; O, octa; CDD, chlorodibenzo-p-dioxin; BDD, bromodibenzo-p-dioxin; TEQ, toxic equivalent; MaxW, maximum width; κ, kappa shape index; Wien, 3-D Wien number

**Table 2.** Multiple regression result with backward remove method, of geometrical variables

	B	Std. Error	Beta	t	p
(Constant)	-74.270	17.517		-4.240	.000
Area	3.979E-02	.016	6.681	2.520	.021
Volume	-1.198E-02	.005	-6.851	-2.643	.016
MaxW	-.165	.067	-.301	-2.475	.023
K	-4.153	.863	-1.072	-4.814	.000
Wien	9.286E-02	.020	1.041	4.710	.000

Dependent Variable; log (1/EC<sub>50</sub>), R=0.861; R square =0.742; adjusted R square=0.674

## 2. 열역학적 변수가 독성에 미치는 영향

Table 3에서는 열역학적 함수로 가장 많이 사용되는 옥탄올/물의 분배계수의 대수값인 log p를 비롯하여 10종의 지수를 적용하였다. 상관 분석에서 AHR 수용체와의 반응에 관련이 있다고 예상된 것은 용해도 파라미터 (SP,  $r=0.631$ ), 친수표면 (HS,  $r=-0.494$ ), 친수표면적 (HAS,  $r=-0.469$ ), 표면장력 (ST,  $r=0.431$ ), 물에서의 용해도 (WSM,  $r=-0.455$ )로 나타났다. 다중 회귀분석에서는 수용체와의 결합력 =  $-19.478 - 1.291 * (\Delta H_{sol}) - 0.664 * (\text{polarity}) + 0.810 * (\text{SP}, \text{용해도 파라미터}) - 0.138 * (\text{HS}, \text{친수표면}) + 1.009$

**Table 3.** Thermodynamic descriptors

Chemical name	Log p	$\Delta H_f$	$\Delta H_{Sol}$	Polarity	SP	HS	HAS	ST	WS	WSM	Visco
2, 3, 7, 8-TCDD	6.07	-19.551	-3.365	0	23.77	100	16.67	40	-5.01	3.18	18.59
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	6.78	-21.327	-2.816	1.56	23.72	100	17.84	41	-5.76	0.62	18.59
2, 3, 6, 7-TCDD	6.07	-17.126	-3.738	0	23.77	96.78	16.13	40	-5.01	3.18	18.59
2, 3, 6-Tri-CDD	5.36	-12.443	-4.232	0	23.88	84.02	13.07	37	-4.25	16.2	18.59
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD	7.49	-22.836	-1.934	3.13	23.79	100	18.83	45	-6.52	0.12	18.59
1, 3, 7, 8-TCDD	6.07	-18.111	-3.052	0	23.87	98.38	16.42	39	-5.01	3.18	18.59
1, 2, 4, 7, 8-PeCDD	6.78	-20.109	-2.505	0	23.77	100	17.74	42	-5.76	1.18	18.59
1, 2, 3, 4-TCDD	6.07	-12.248	-3.246	0	23.69	66.96	11.06	41	-5.01	3.18	18.59
2, 3, 7-Tri-CDD	5.36	-14.864	-3.897	0	23.88	89.32	13.67	39	-4.25	16.2	18.59
2, 8-Di-CDD	4.64	-10.09	-4.478	0	24.01	77.17	11.17	34	-3.49	81.28	18.59
1, 2, 3, 4, 7-PeCDD	6.78	-18.269	-2.503	1.56	23.72	90.74	16.04	43	-5.76	0.62	18.59
1, 2, 4-Tri-CDD	5.36	-9.39	-3.838	0	23.88	64.47	9.93	38	-4.25	16.2	18.59
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9-OCDD	8.92	-25.872	-1.046	4.46	23.86	100	20.9	50	-8.03	0	18.59
1-CDD	3.93	-1.375	-5.667	0	24.04	39.89	5.3	32	-2.74	400.3	18.59
2, 3, 7, 8-TCDD	6.67	26.486	-5.091	0.7	27.16	6.07	1.11	48	-6.34	0.23	21.18
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD	8.21	-24.482	-1.668	3.93	23.84	100	19.81	48	-7.27	0.02	18.59
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	7.49	-23.116	-2.171	3.13	23.79	100	18.98	43	-6.52	0.12	18.59
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD	7.49	-22.953	-2.658	3.13	23.79	100	18.74	45	-6.52	0.12	18.59
2, 3-Dibromo-7, 8-di-CDD	6.37	3.462	-4.227	0	25.51	50.84	8.9	44	-5.67	0.88	20.34
2, 8-Bromo-3, 7-di-CDD	6.37	3.878	-4.219	0	25.51	32.32	5.66	44	-5.67	8.78	20.34
2-Bromo-3, 7, 8-tri-CDD	6.22	-7.84	-3.792	0	24.65	65.36	11.17	42	-5.34	1.68	20.34
1, 3, 7, 8, 9-PenBDD	7.53	38.782	-5.015	2.78	27.8	5.46	1.08	54	-7.42	0.02	21.18
1, 3, 7, 8-TBDD	6.67	29.061	-4.789	0.7	27.16	6.03	1.11	48	-6.34	0.23	21.18
1, 2, 4, 7, 8-PeBDD	7.53	38.588	-4.644	2.78	27.8	5.45	1.08	54	-7.42	0.02	21.18
1, 2, 3, 7, 8-PeBDD	7.53	36.057	-4.98	2.78	27.8	5.58	1.11	52	-7.42	0.02	21.18
2, 3, 7-Tri-BDD	5.81	20.07	-5.226	0	26.57	6.62	1.11	43	-5.25	2.38	21.18
2, 7-Di-BDD	4.94	13.751	-5.327	0	25.88	7.3	1.12	39	-4.16	23.75	21.18
2-BDD	4.08	8.078	-5.727	0	25.06	8.16	1.12	34	-3.07	224	157

Abbreviation : SP, solubility parameter; HS, % hydrophilic surface; HSA, hydrophilic surface area; ST, surface tension (dyne/cm); WA, log value of water solubility; WSM, water solubility ( $\mu\text{g/L}$ ); Visco, Viscosity

\* (HAS, 친수표면적)-0.008\*(WSM, 물에서의 용해도)로 나타났다 ( $R=0.887$ ;  $R$  square=0.786; adjusted  $R$  square=0.715). 이러한 사실로 미루어 볼 때 수용체와의 반응은 용해도가 클수록, 물에 대한 용해도는 작으면서 친수표면은 작을수록, 그리고 표면장력이 클수록 커짐을 알 수 있다.

### 3. 양자역학적 독성에 미치는 영향

수용체와의 반응에 HOMO와 LUMO의 에너지 차이와 관련성은 Mekenyan 등의 연구에서 이미 밝힌 바 있다.<sup>16)</sup> 본 연구에서도 상관분석을 하여 본 결과 HOMO와 LUMO의 에너지 차와의 상관 계수가 0.659로 가장 상관관계가 높았으며, 수소 결합 수용(HBA)이 0.474로, 쌍극자 모멘트는 -0.417로 음의 상관을 나타내었다. 중다회귀분석을 실시한 결과에서는 HOMO와 LUMO의 에너지 차와 수소결합 제공(HBD)와 LUMO로 나

**Table 4.** Quantum mechanical descriptors

Chemical name	Dipole	HOMO	LUMO	HOMO-LUMO	HBA	HBD
2, 3, 7, 8-TCDD	0	-8.998	-0.909	-8.089	0.11	0.034
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	0.759	-9.083	-1.017	-8.066	0.10	0.0256
2, 3, 6, 7-TCDD	1.621	-9.012	-0.851	-8.161	0.11	0.0315
2, 3, 6-Tri-CDD	2.229	-8.926	-0.700	-8.226	0.11	0.0369
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD	0.149	-9.194	-1.121	-8.073	0.10	0.017
1, 3, 7, 8-TCDD	0.848	-9.031	-0.874	-8.157	0.11	0.0356
1, 2, 4, 7, 8-PeCDD	0.763	-9.139	-0.975	-8.164	0.10	0.0276
1, 2, 3, 4-TCDD	2.417	-9.024	-0.853	-8.171	0.10	0.0233
2, 3, 7-Tri-CDD	1.157	-8.912	-0.751	-8.161	0.11	0.0395
2, 8-Di-CDD	1.203	-8.819	-0.568	-8.251	0.11	0.0449
1, 2, 3, 4, 7-PeCDD	1.266	-9.125	-0.992	-8.133	0.10	0.0224
1, 2, 4-Tri-CDD	1.667	-8.963	-0.697	-8.266	0.10	0.0338
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9-OCDD	0	-9.44	-1.279	-8.161	0.09	0.0000
1-CDD	1.087	-8.714	-0.298	-8.416	0.11	0.0431
2, 3, 7, 8-TCDD	0	-9.126	-1.059	-8.067	0.11	0.0328
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD	0.699	-9.324	-1.200	-8.124	0.09	0.0085
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	0	-9.171	-1.116	-8.055	0.10	0.0171
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD	1.452	-9.208	-1.105	-8.103	0.10	0.0171
2, 3-Dibromo-7, 8-di-CDD	0.223	-9.061	-0.988	-8.073	0.11	0.0334
2,8-Bromo-3, 7-di-CDD	0.138	-9.064	-0.987	-8.077	0.11	0.0334
2-Bromo-3, 7, 8-tri-CDD	0.136	-9.031	-0.949	-8.082	0.11	0.0337
1, 3, 7, 8, 9-PenBDD	1.426	-9.253	-1.113	-8.140	0.10	0.0258
1, 3, 7, 8-TBDD	0.874	-9.137	-1.009	-8.128	0.11	0.0341
1, 2, 4, 7, 8-PeBDD	0.759	-9.252	-1.123	-8.129	0.1	0.0263
1, 2, 3, 7, 8-PeBDD	0.792	-9.211	-1.165	-8.046	0.11	0.0246
2, 3, 7-Tri-BDD	1.245	-9.014	-0.876	-8.138	0.11	0.0382
2, 7-Di-BDD	0.000	-8.894	-0.650	-8.244	0.11	0.0437
2-BDD	1.607	-8.74	-0.428	-8.312	0.11	0.0450

Abbreviation :  $\mu$ , dipole moment; HBA, hydrogen bond acceptor; HBD, hydrogen bond donor

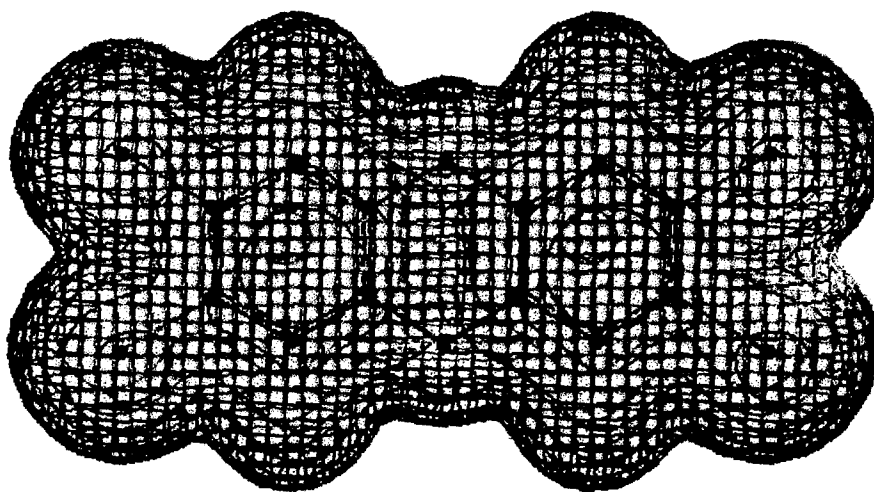


Fig. 2. Electrostatic potential map of 2, 3, 7, 8-TCDD.

**Table 5.** Electrostatic potentials in each atom

chemical name/atom	C1	C2	C3	C4	O1	C6	C7	C8	C9	O2
2, 3, 7, 8-TCDD	-0.148	-0.03	-0.03	-0.148	-0.307	-0.148	-0.03	-0.03	0.148	-0.307
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	-0.192	0.027	-0.096	-0.082	-0.286	-0.117	-0.042	-0.047	-0.152	-0.386
2, 3, 6, 7-TCDD	-0.108	-0.072	-0.018	-0.153	-0.372	-0.12	-0.076	-0.022	-0.185	-0.299
2, 3, 6-Tri-CDD	-0.118	-0.047	-0.072	-0.114	-0.374	-0.218	-0.001	-0.148	-0.132	-0.297
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD	-0.154	-0.001	-0.001	-0.154	-0.341	-0.139	-0.038	-0.038	-0.139	-0.341
1, 3, 7, 8-TCDD	-0.227	0.091	-0.157	-0.058	-0.272	-0.108	-0.046	-0.032	-0.149	-0.358
1, 2, 4, 7, 8-PeCDD	-0.112	-0.128	0.106	-0.272	-0.353	-0.069	-0.089	-0.054	-0.096	-0.345
1, 2, 3, 4-TCDD	-0.114	-0.006	-0.006	-0.114	-0.341	-0.174	-0.1	-0.1	-0.174	-0.341
2, 3, 7-Tri-CDD	-0.094	-0.079	-0.044	-0.127	-0.32	-0.071	-0.155	0.017	-0.239	-0.326
2, 8-Di-CDD	-0.12	-0.115	0.018	-0.246	-0.323	-0.246	0.018	-0.115	-0.12	-0.318
1, 2, 3, 4, 7-PeCDD	-0.133	-0.041	0.01	-0.168	-0.347	-0.063	-0.148	-0.002	-0.216	-0.362
1, 2, 4-Tri-CDD	-0.124	-0.097	0.071	-0.237	-0.358	-0.193	-0.102	-0.102	-0.166	-0.351
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9-OCDD	-0.152	-0.004	-0.004	-0.152	-0.381	-0.152	-0.004	-0.004	-0.152	-0.381
1-CDD	-0.224	-0.013	-0.151	-0.144	-0.307	-0.196	-0.099	-0.097	-0.208	-0.377
2, 3, 7, 8-TCDD	-0.135	-0.04	-0.04	-0.135	-0.3	-0.135	-0.04	0.04	-0.135	-0.3
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD	-0.135	-0.009	-0.01	-0.184	-0.428	-0.165	0.01	-0.099	-0.064	-0.315
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	-0.194	0.027	-0.081	-0.098	-0.362	-0.194	0.027	-0.081	-0.098	-0.362
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD	-0.185	0.023	-0.073	-0.09	-0.254	-0.09	-0.73	0.022	-0.185	-0.442
2, 3-Dibromo-7, 8-di-CDD	-0.133	-0.044	-0.044	-0.133	-0.307	-0.142	-0.034	-0.034	-0.142	-0.307
2, 8-Bromo-3, 7-di-CDD	-0.087	-0.101	0.014	-0.173	-0.321	-0.173	0.014	-0.101	-0.087	-0.297
2-Bromo-3, 7, 8-tri-CDD	-0.059	-0.134	0.026	-0.174	-0.324	-0.11	-0.077	-0.013	-0.154	-0.311
1, 3, 7, 8, 9-PenBDD	-0.392	0.223	-0.24	0.044	-0.209	0.02	-0.149	0.091	-0.292	-0.491
1, 3, 7, 8-TBDD	-0.305	0.137	-0.193	-0.005	-0.25	-0.125	-0.037	-0.043	-0.153	-0.392
1, 2, 4, 7, 8-PeBDD	-0.184	-0.083	0.114	-0.275	-0.361	-0.136	-0.019	-0.119	-0.043	-0.345
1, 2, 3, 7, 8-PeBDD	-0.262	0.082	-0.14	-0.039	-0.274	-0.085	-0.063	-0.085	-0.088	-0.392
2, 3, 7-Tri-BDD	-0.112	-0.06	-0.059	-0.093	-0.29	-0.044	-0.186	0.081	-0.275	-0.321
2, 7-Di-BDD	-0.06	-0.164	0.04	-0.257	-0.316	-0.06	-0.164	0.04	-0.257	-0.316
2-BDD	-0.034	-0.169	0.03	-0.243	-0.323	-0.173	-0.111	-0.096	-0.178	-0.298

타나, 상관계수와 상당히 다른 결과를 나타내었다. 그러나 이 두가지 정보를 종합해 보면, 수용체와의 반응은 HOMO와 LUMO의 에너지 차와 수소 결합을 하는 능력과 관련이 있음을 파악할 수 있다.

정전기 포텐셜은 화학 반응을 예측하는데 가장 많이 이용되어 왔으며, 독성 물질의 반응에서도 상당히 유용하며, Bonati 등은 다이옥신의 독성에 대하여 적용시켰다.<sup>18)</sup> Table 5에서 볼 수 있듯이 산소가 가장 큰 음의 값을 가지고 있음을 알 수 있으며, 이 위치에서 수소 결합을 예측해 볼 수 있다. 수소 원자를 수용할 수 있는 능력이 큰데다가 분자가 평면이어서 침투하여 DNA의 염기 사이에 접촉을 이루기 쉽고 수소 결합을 해서 정보를 복제하는데 오류를 유발할 수 있다. 다이옥신은 벤젠기와 할로젠기가 많이 있어서 전

체적으로 친전자 반응을 유도하기 용이하게 음의 값을 띠고 있으며, 정전기 포텐셜 값이 전반적으로 음의 값을 나타내 이와같은 사실을 입증하여 준다. 상관분석에서도 수용체 결합력은 다이옥신의 산소 부분과 가장 큰 상관관계가 있음을 보여 주었다( $r=0.388$ ). Fig. 2에서는 정전기 포텐셜을 밀도로 표현하였는데 구조적으로 들어가 있는 산소 부분의 밀도가 크게 나타나, 수소가 결합하기에 적절한 곳으로 보인다.

## 결 론

PCB를 포함하여 두개의 벤젠 핵을 가지고 있는 다이옥신류는 물에 잘 녹지 않고 지용성이 뛰어나 인체에 침입하기 쉽고 일단 침입하면 잘 배출되지 않는다. 또한 다이옥신 모두가 평면 구조

를 하고 있어 DNA의 사이에 끼어 수소 결합을 함으로써 비정상적인 유전자 복제를 일으킬 수 있다. 다이옥신은 AHR 수용체와의 결합을 일으키기 위해, 분자의 면적, 부피, 최대 나비 등의 기하학적 구조와 kappa shape index, 및 3-D Wien number와 같은 구조적(topological) 지수에 영향을 받는다. 체내에 잘 침투하여 오랫동안 머물러서 영향을 미치기 위해서는 지용성이 커야 하며, 다이옥신은 소수성이며 친수표면은 작고, 분자와의 접촉 면적을 크게 하는 표면 장력은 커서 독성물질로서 충분한 특성을 가지고 있음을 알 수 있다. 다이옥신 분자 자체가 수소결합 수용 능력이 뛰어나고, 산소 위치에서 ESP값이 높아 산소 위치에서의 반응을 예측해 주며, DNA의 염기 사이에 끼어 발암을 일으킬 수 있다. 이것은 다이옥신이 발암 물질이라는 사실이 인체의 영향에 대한 자료가 부족하여 아직도 확실하게 밝혀지지 않았지만, 다이옥신의 발암 가능성과 발암 메커니즘을 설명해 주고 있으며, 발암에 대한 실험 자료가 더 보충되어야 확실하게 증거할 수 있을 것이다.

### 참 고 문 헌

1. Maron pot, R.R., Foley J.F., Takahashi K., Goldsworthy T. Clark G., Trischer A., Portier C., and Lucier, G., Dose response for TCDD promotion of hepatocarcinogenesis in rats initiated with DEN. *Environ. Health Perspect.*, 101, 634-642 (1993)
2. Bertazzi P.A., Pesatori A.C., Consinni D., Tironi A., Landi M.T., and Zochetti C., Cancer incidence in a population accidentally exposed to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin. *Epidemiology.*, 4(5), 398-406 (1993)
3. U.S. Environmental Protection Agency. Health assessment document for polychlorinated dibenzo-p-dioxins. U.S. Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum, Washington, DC, EPA/600/8-84/014A, 3-5 (1984)
4. Wolfe W.H., Michalek J.E., Miner J.C., et al. Determinants of TCDD half-life in veterans of Operation Ranch Hand. *J. Toxicol. Environ. Health.*, 41, 481-488 (1994)
5. U.S. Environmental Protection Agency. Locating and estimating air emissions from sources of dioxins and furans. U.S. Environmental Protection Agency, North Carolina, EPA-454/R-97-003 (1997)
6. World Health Organization (WHO). PCBs, PCDDs, and PCDFs in breast milk: Assessment of health risks. *Environ. Health.*, 29 (1988)
7. World Health Organization (WHO). Sources of environmental pollution. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans, *Environ. Health Criteria.*, 88 (1989)
8. U.S. Environmental Protection Agency. Interim procedures for estimating risks associated with exposures to mixtures of chlorinated dibenzo-p-dioxins and -dibenzofurans (CDDs and CDFs) and 1989 update. U.S. Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum, Washington, DC, EPA/625/3-89/016, (1989)
9. Ahborg U.G., Becking G.C., Birnbaum L.S., Brouwer A., Derks H.J.G.M., Freeley M., Golor G., Hanberg A., Larsen J.C., Liem A.K.D., Safe S.H., Schlatter C., Waern R., Younes M., and Yrjanheikki E., Toxic equivalency factors for dioxin-like PCBs. *Chemosphere.*, 28(6), 1049-1067 (1994)
10. Poland A., and Knutson J.C., 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons: examination of the mechanism of toxicity. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 22, 517-554 (1982)
11. Hossain A., Kikuchi H., Ikawa S., Sagami I., and Watanabe M., Identification of cellular protein that can interact specifically with the basic helix-loop-helix domain of the aromatic hydrocarbon receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 215, 405-411 (1995)
12. Wilson C.L., and Safe S., Mechanism of ligand-induced aryl hydrocarbon receptor-mediated biochemical and toxic responses. *Toxicol. Pathol.*, 26, 657-671 (1998)
13. Safe S., Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-para-dioxins (PCDFs), dibenzofurans (PCDFs), and related compounds. *Crit. Rev. Toxicol.*, 21, 51-88 (1990)
14. Henry E.C., Kende A.S., Rucci G., Totleben M.J., Willey J.J., Dertinger S.D., Pollenz R.S.



- Jones J.P., and Gasiewicz T.Z., Flavone antagonists bind competitively with 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) to the aryl hydrocarbon receptor but inhibit nuclear uptake and transformation. *Mol. Pharmacol.*, 55, 716-725 (1999)
15. Waller C.L., and McKinney J.D., Comparative molecular field analysis of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls. *J. Med. Chem.*, 35, 3660-3666 (1992)
  16. Mekenyan O.G., Veith G.D., Call D.J., and Ankley G.T., A QSAR evaluation of Ah receptor binding of halogenated aromatic xenobiotics. *Environ. Health Perspect.*, 104, 1302-1310 (1996)
  17. Hansh C., *Comprehensive medicinal chemistry*, Pergamon Press, 1-31 (1990)
  18. Bonati L., Frashini E., Lasagni M., Modoni E.P., and Pitea D., A hypotheses on the mechanism of PCDD biological activity based on molecular electrostatic potential modeling. Part 2. *J. Mol. Struct.*, 340, 83-95 (1995)
  19. Kobayashi S., Kitadai M., Sameshima K., Ishii Y., Tanaka A., A theoretical investigation of the conformation changing of dioxins in the binding site of dioxin receptor model. *J. Mol. Struct.*, 475, 203-217 (1999)
  20. Ghose A.K., Pritchett A., and Crippen G.M., Atomic physicochemical parameters for three dimensional structures directed quantitative structure-activity relationships III: Modeling hydrophobic interactions. *J. Comp. Chem.*, 9, 80-90 (1988)
  21. Viswanadhan V.N., Ghose A.K., Revankar G.R., and Robins R.K., Atomic physicochemical parameters for three dimensional structures directed quantitative structure-activity relationships IV: Additional parameters for hydrophobic and dispersive interactions. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 29, 163-172 (1988)
  22. Quinn J.A., Molecular modeling pro. ChemSW, Fairfield., 93-94 (1992)
  23. Dunn W.J., III, and Quinn J.A., Molecular analysis pro. ChemSW, Fairfield., 23-24 (1992)
  24. Still W.C., Tempczyk A., Hawley R.C., and Hendrickson T., *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 6127-6129 (1990)
  25. Bondi A., *J. Phys. Chem.*, 68, 441-451 (1964)
  26. Ghose A.K. and Crippen G.M., Use of physicochemical parameters in distance geometry and related three-dimensional structure-directed quantitative structure-activity relationships. *J. Med. Chem.*, 28, 333-346 (1985)
  27. Miller K.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 8533 (1990)
  28. Grigoras S., A structural approach to calculate physical properties of pure organic substances. *J. Comp. Chem.*, 11, 493-510 (1990)
  29. Carsky P., and Urban M., *Ab initio calculations*, Springer-Verlag, New York (1980)
  30. Dewar M.J.S., and Theil W.J., Ground states of molecules. 38. The MNDO method. *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 4899 (1977)
  31. Dewar M.J.S., Zoebisch E.G., Healy E.F., and Stewart J.J.P., AM1: A new general purpose quantum mechanical molecular model. *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 3902 (1985)
  32. Stewart J.J.P., Optimization of parameters for semi-empirical methods. *J. Comp. Chem.*, 12, 320-341 (1991)
  33. Stewart J.J.P., *Reviews in computational chemistry*, Vol. 1. Lipkowitz, K.B., and Boyd, D.B. (Eds.), New York, 45-81 (1990)
  34. PC Spartan Pro version 1.0, Wavefunction, Inc., 18401 Von Karman Ave., Ste. 370, Irvine, CA 92612 (1999)
  35. Hyperchem version 5.01, Hypercube, Inc., 419 Phillip Street, Waterloo, Ontario, Canada (1998)
  36. MMP version 3, NorGwyn Montgomery Software Inc., 216 Lower Valley Rd., North Wales, PA 19454 (1992)