

생물학적 자극 통제 수단으로서 활용하기 위한 돼지 페로몬성 냄새 물질의 탐색:  
I. 5 $\alpha$ -androst-16-en-3-one 유사체들의 리간드에 기초한 분자 유사성과  
물리화학 파라미터\*

성낙도<sup>†</sup> · 김철호<sup>1</sup> · 진동일<sup>2</sup> · 박창식<sup>2</sup>

충남대학교 응용생물화학부 / 형질전환 복제돼지 연구센터

**The Search of Pig Pheromonal Odorants for Biostimulation Control System Technologies:  
I. Ligand Based Molecular Shape Similarity of 5 $\alpha$ -androst-16-en-3-one Analogous and  
Their Physicochemical Parameters\***

Sung, N. D.<sup>†</sup>, C. H. Kim<sup>1</sup>, D. I. Jin<sup>2</sup> and C. S. Park<sup>2</sup>

*Department of Applied Biological Chemistry, Research Center for Transgenic Cloned Pigs, Chungnam National University*

**ABSTRACT**

To search a new porcine pheromonal odorants, this research for biostimulation and role of pheromone was augmented by means of "control system technologies" to offer a potentially useful and practical way to improve reproductive efficiency in livestock species. Therefore the 13 physicochemical parameters such as similarity indice (S), hydrophobicity (logP) and van der Waals molecule volume (MV) etc. of 54 steroid analogues, which are analogous of substrate molecules, 5 $\alpha$ -androst-16-en-3-one (P1) and 5 $\alpha$ -androst-16-en-3-ol (P2) of lipocalin as receptor of pig pheromones were calculated and discussed. The physicochemical properties of these steroid analogues were mainly followed by steric dissimilar of A and D ring in steroid nucleus. And we found that from correlation with S values and MV constants of molecules, the more MV constants are small, the more S values tend to approach 1. Based on this results, the S-values of 4-androsten-3,17-dione (P1-1) and 5 $\alpha$ -androstan-3-one (P2-1) were 1.0, respectively. The two compounds of them were chosen because they showed the same value each other at a side of hydrophobicity, molar refractivity and molecular volume. It is expected that the new two compounds will be able to substitute for P1 and P2, porcine pheromonal odorants.

(Key words : Porcine pheromonal steroid, 5 $\alpha$ -androst-16-en-3-one, Similarity indice, Physicochemical parameters)

**I. 서 론**

근래 가축들의 생산과 수요를 조절하기 위한 "control system technologies"의 수단으로 생물학적인 자극과 페로몬들의 역할 (Rekwot 등, 2001)에 관련한 연구가 활발하게 시

도되고 있다. 이러한 시점에서 돼지를 포함한 포유동물의 페로몬과 냄새 성분 (Buck, 2000)을 감지하는 경로(Krzymowski 등, 1999)와 수용체 (Buck과 Axel, 1991; Pantages와 Dulac, 2000)들에 관한 연구뿐만 아니라, 돼지 후각에 의한 음성 페로몬 성분인 androstenone의 감지 정도 (Dorries 등, 1995)에

\* 본 연구는 농림기술관리센터의 2003년도 농림기술개발사업(203120-3) 지원에 의해 수행되었음.

<sup>†</sup> Corresponding author: Division of Applied Biological Chemistry, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea, E-mail: ndsung@cnu.ac.kr

<sup>1</sup> 충남대학교 농업경제학과 (Department of Agricultural Economics, Chungnam National University).

<sup>2</sup> 충남대학교 동물자원학부 (Division of Animal Science & Resources, Chungnam National University).

관한 연구가 보고되었다.

이와 같은 연구들을 토대로 개발되어 상품화된 boar pheromone spray (SOA, Intervet, Boxmeer, The Netherlands)를 사용한 결과, 가축의 재생산과 그 효율이 개선되었다는 연구도 보고된 바 (Shrestha 등, 2001) 있다.

본 연구에서는 새로운 돼지 페로몬성 물질을 탐색하여 생물학적 통제 수단으로 활용하기 위하여 porcine nasal tissues 중에 존재하는 돼지 페르몬의 수용체로 알려진 lipocalin과 결합하는 것으로 추정 (Gower와 Hancock, 1982) 되는 기질분자 5 $\alpha$ -androst-16-en-3-one (P1)와 5 $\alpha$ -androst-16-en-3-ol (P2)의 리간드에 기초하여 총 54개에 달하는 P1 및 P2 유사체들의 분자 유사성 지수 (S)를 포함한 분자량 (MWt), 소수성 (logP), 몰라 굴절율 (MR), van der Waals 분자 표면적 (SA), van der Waals 분자부피 (MV), HOMO, LUMO 에너지, 이온화 포텐셜 (IP), 생성열 (HF), 리폴 (lipole), 쌍극자 능률 (DM) 및 전체 에너지 (TE) 등, 13종의 다양한 물리-화학 파라미터들을 계산하고 비교 검토하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 유사성 지수의 계산

돼지 음성 페로몬 P1과 P2를 기초하여 총 54개의 이들 유사체들의 분자구조를 SYBYL 6.6 (1999) program 중 simulated annealing 방법으로 형태를 탐색 (cycle: 10, temperature: 200-1,000°C)한 다음 각각의 유사체들을 0.05 kcal/mol Å의 gradient convergence value를 가지는 Tripos force fields와 Powell gradient algorithm 및 Gasteiger-Huckel charge를 사용하여 최적화하였다 (Desiraju 등, 2002). 그리고 최적화된 형

태를 superimpose 방법으로 3차원 공간상에 정렬 (alignment)한 후, 각 분자들의 중첩부피를 구하여 Meyer와 Richard (1991)가 보고한 바에 따라 분자 유사성 지수 (S)를 계산하였다.

### 2. 물리-화학 파라미터의 계산

SYBYL 6.6 (1999) program으로 P1 (또는 P2)과 유사체들을 최적화하여 가장 안정한 3차원 구조를 정한 다음에 이들 유사체들을 대상으로 분자량 (MWt, amu), 소수성 (logP), 몰라 굴절율 (MR, molar refraction, cm<sup>3</sup>/mol), van der Waals 분자 표면적 (SA, molecular surface area, Å<sup>2</sup>), van der Waals 분자부피 (MV, molecular volume, Å<sup>3</sup>), HOMO, LUMO energy (eV), 생성열 (HF, heat of formation, kcal), 이온화 포텐셜 (IP, ionization potential, eV), 분자 리폴 (lipole) 및 쌍극자 능률 (DM, dipole moment, Debye) 등의 물리-화학 파라미터들을 계산하였다. 또한, SA와 lipole은 TSAR 3.2 (1999) program으로 각각 계산하여 총 13종의 물리-화학 파라미터들을 얻었다. 그리고 파라미터들에 관한 정의는 Sung과 Song (2003)이 보고한 바와 같으며 여기에서 새로 다루어진 것들만을 Table 1에 요약하였다. 그리고, 여러 가지 물리화학 파라미터와 유사성 지수 (S)와의 상관관계는 TSAR 3.2 (1999) program을 이용하여 통계분석을 실시하였다.

## III. 결과 및 고찰

### 1. 분자구조 유사성

Androsterone은 음성 hormone인 testosterone의 대사물로서 돼지음성 페르몬 5 $\alpha$ -androst-16-en-3-one (P1)과 3-one group이 환원된 5 $\alpha$ -androst-16-en-3-ol (P2)에 대한 수용체로 존재하고,

Table 1. Symbols and definitions of used physicochemical parameters

Symbols	Definitions
MV (Å <sup>3</sup> )	Van der Waals bulk of organic compounds calculated by grid approximation.
TE (kcal/mol)	The most stable energy (total) of a molecule by stabilization gained from minimization.
HF <sup>a</sup> (kcal)	The heat absorbed during the formation of one mole of a compound from its component elements in their most stable forms.
IP (eV)	The amount of energy required to split a chemical into electrically charged particles. Ionization potential is measured in units called electron Volts.
Lipole	The lipole of a molecule is a measure of the lipophilic distribution. it is calculated from the summed stomic logP values, as dipole is calculated from the summed partial charges of a molecule.

<sup>a</sup> Heat of Formation.

기질분자인 페르몬 성분은 porcine nasal tissues 중 수용체인 lipocalin과 반응하는 것으로 알려져 있으며 androstanone계 화합물은 체내에서 대부분 cholesterol로부터 합성된다.

기질분자와 수용체사이의 반응은 주로 입체효과 (steric effect), 전자효과 (electronic effect) 및 소수성 효과 (hydrophobic effect) 등 3가지 효과들의 선형대수의 합으로 설명된다. 그러므로 여기에서는 먼저 입체효과에 관한 측면을 검토하기 위하여 돼지 웅성 페르몬, P1과 P2에 대한 유사체들의 분자 유사성 지수 (S: similarity indice)를 다음, 식 (1)으로 계산하였다 (Meyer와 Richard, 1991). (1)식 중의  $T_1$  및  $T_{11}$ 은 steroid 유사체와 기질분자, P1과 P2 각각의 부피이고 C는 중첩시 두 분자가 공통적으로 겹치는 common volume ( $\text{\AA}^3$ )이다. S-값은 중첩 정도를 나타내는 것으로 0.0~1.0 사이의 값을 갖으며 S=1에 가까운 값을 가질수록 두 구조가 흡사함을 나타낸다. 그러므로 비유사성 (dissimilarity)은  $D=1-S$ 로 계산되며 D는 chirality coefficient의 shape analog이다. 일반적으로 유사성 지수 (S)가 산출되는 과정에서 두 분자들 중 더 큰 분자를 template 분자로 그리고 작은 분자를 mapped 분자로 인식하여 중첩부피가 얻어지는 경우에는  $S \geq 1$ 를 그리고 그 반대의 경우에는  $S < 1$ 의 값을 나타내는 경향이였다.

$$S = C / (T_1 X T_{11})^{\frac{1}{2}} \quad (1)$$

총 54개의 돼지 웅성 페르몬과 그 유사체들의 유사성 지수 (S)는 물론, 그 이외의 소수성 효과와 전자효과 등, 13종의 다양한 물리-화학 파라미터들을 검토하기 위하여 이들 파라미터들을 계산하여 Table 2 및 3에 각각 정리하였으며 여기에서 P1에 대한 유사성 지수는 SP1 그리고 P2에 대한 것은 SP2로 각각 구분하였다. 즉, Table 2에는 기본 골격인 steroid 핵 (perhydrocyclopentanphenanthrene)과 cholesterol을 기초하여 유사체의 유사성 지수가  $S=0.9$ 에 근접한 유사체들을 정리한 바 기본 골격인 steroid 핵은 유사성이 큰 반면에 cholesterol은 유사성이 크지 않았다. 그리고 Table 3에는 유사성 지수가  $S=1.0$  이거나 1에 매우 근접한 유사체들로 이들은 입체적으로 매우 유사함을 설명하고 있으며 기질분자, P1 (또는 P2)과 거의 동일한 입체적인 구조 특성을 가지므로 S-값의 측면에서 P1 (또는 P2)와 유사한 생리활성을 나타낼 것으로 예상된다. 특히,  $S=1$ 을 보이는 경향은 P1 보다 P2에 적용한 화합물들이 대부분 ( $SP1 < SP2$ )이었다.

S-값에 기초한 입체적 특성을 확인하기 위하여 Fig. 1에는 P1과 그 유사체들의 최적화된 구조를 3차원 공간상에 정렬

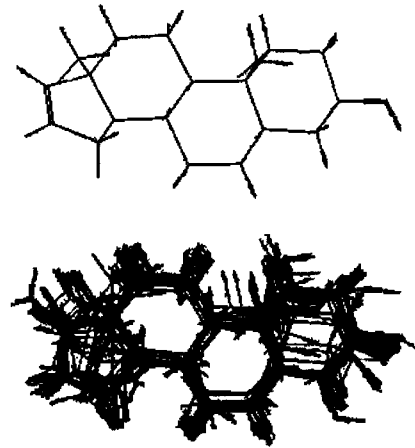


Fig. 1. The alignment for potential energy minimized conformers of 5 $\alpha$ -androst-16-en-3-one, P1 (above) and selected analogues in Table 2 (below).

한 (alignment) 바, A와 D-고리 (cyclopentane) 부분은 잘 일치하지 않는 반면에 B 및 C-고리 부분은 대체로 잘 일치함을 알 수 있었다. 이와 같은 사실에 기초하여 이들 P1 (또는 P2) 유사체들의 물리-화학적 성질은 주로 A와 D-고리가 입체적으로 상이함에 따른 결과로 판단되었다.

## 2. 물리-화학 파라미터

돼지 웅성 페르몬성 물질인 P1이 nasal tissues 중에서 수용체인 lipocalin과 결합하는 데에는 유사성 지수와 같은 입체 효과 뿐만 아니라, 소수성 ( $\log P$ )이 가장 큰 영향을 미칠 것으로 예측된다. 왜냐하면, 소수성은 기질분자가 생체내에서 흡수와 이동에 큰 영향을 미치며 수용체와 반응하는데 있어서 가장 중요한 성질중의 하나이기 때문이다. 기질-수용체간의 반응은 "lock & key"의 논리에 따라 입체성은 물론, 소수성적인 성질과 전자 전달효과에 따르며 소수성 (lipophilicity)은 주로 분자의 크기와 이온화 (ionization) 정도 및 수소 결합성에 의존적이다 (Kansy 등, 1996).

Table 2 및 3에는 54개 P1 및 P2 유사체들의 소수성 ( $\log P$ )은 물론, 분자량 (MWt), 몰라 굴절율 (MR), van der Waals 분자 표면적 (SA), van der Waals 분자 부피 (MV), 전체 에너지 (ET), HOMO, LUMO 에너지, 생성열 (HF), 이온화 포텐셜 (IP), 리폴 (lipole) 및 쌍극자 능율 (DM) 등, 13종의 물리-화학 파라미터들을 계산하여 정리하였다. 그리고 모든 화합물을 대상으로 유사성 지수, S-값과 다른 물리-화학 파라미터와 1차식의 관계를 검토한 바, 여타의 상수와는 아무런 상관성이 없었다. 그러나 MV상수와는 높은 상관성

Table 2. Various physicochemical parameters of steroid analogues

No	IUPAC Names	SP1	SP2	MWt	clogP	cMR	DM	MV	TE	HOMO	LUMO	HF	IP	SA	Lipole
1	1,4-Androstadiene-3,17-dione	0.994	0.992	284.40	3.18	8.20	3.76	260.4	15.5853	-10.0919	-0.3357	-45.5646	10.0919	263.44	2.282
2	5 $\alpha$ -Androstan-16 $\beta$ -bromo-3 $\alpha$ -ol-17-one	0.911	0.960	369.34	3.93	9.00	1.64	305.6	25.6133	-10.2535	-0.1303	-101.1995	10.2535	296.99	6.354
3	5 $\alpha$ -Androstane-3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -diol	0.970	0.972	292.46	3.95	8.34	1.07	290.5	23.3045	-10.2294	3.2433	-133.4415	10.2295	284.22	3.129
4	5 $\alpha$ -Androstane-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol	0.970	0.972	292.46	3.95	8.34	1.07	290.5	23.3045	-10.2294	3.2433	-133.4415	10.2295	284.22	3.129
5	5 $\alpha$ -Androstane-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol	0.970	0.972	292.46	3.95	8.34	1.07	290.5	23.3045	-10.2294	3.2433	-133.4415	10.2295	284.22	3.129
6	5 $\beta$ -Androstane-3 $\alpha$ ,11 $\beta$ -diol-17-one	0.958	0.972	306.45	2.63	8.37	1.67	296.5	28.1423	-9.9528	1.0584	-145.9782	9.9529	279.07	1.407
7	5 $\beta$ -Androstane-3 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -diol-17-one	0.967	0.976	306.45	3.40	8.37	2.46	293.7	30.2050	-9.9925	0.7873	-147.7829	9.9926	281.95	2.977
8	5 $\beta$ -Androstane-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol-11-one	0.965	0.979	306.45	3.15	8.37	4.21	294.2	19.5506	-9.9479	1.0745	-161.3681	9.9479	293.41	2.599
9	5 $\beta$ -Androstane-3 $\alpha$ ,11 $\beta$ -diol-17-one 3-glucuronide	0.809	0.820	482.57	2.30	11.78	3.97	418.5	27.8348	-10.1621	0.7734	-408.2374	10.1622	392.40	13.206
10	5 $\alpha$ -Androstane-17 $\alpha$ -methyl-17 $\beta$ -ol-3-one	0.946	0.966	304.47	4.07	8.68	5.11	303.0	19.6592	-10.1781	1.0905	-116.9736	10.1782	295.29	3.702
11	5 $\alpha$ -Androstane-17 $\alpha$ -methyl-17 $\beta$ -ol-(3,2-c)pyrazole	0.921	0.934	328.50	4.56	9.45	2.65	322.2	38.4683	-9.0398	1.4649	10.4202	9.0398	296.72	3.239
12	5 $\alpha$ -Androstan-17 $\beta$ -ol-3-one	0.973	0.982	290.45	3.55	8.22	3.52	288.9	26.9700	-10.2643	1.0137	-111.4598	10.2643	273.80	1.341
13	5 $\beta$ -Androstan-17 $\beta$ -ol-3-one	0.973	0.982	290.45	3.55	8.22	3.52	288.9	26.9700	-10.2643	1.0137	-111.4598	10.2643	273.80	1.341
14	5 $\alpha$ -Androstan-3 $\alpha$ -ol-17-one glucosiduronate	0.813	0.832	466.57	3.22	11.63	1.68	409.5	33.0768	-10.1056	0.6280	-367.2396	10.1057	393.86	18.013
15	5 $\beta$ -Androstan-3 $\alpha$ -ol-17-one 3-glucuronide	0.813	0.832	466.57	3.22	11.63	1.68	409.5	33.0768	-10.1056	0.6280	-367.2396	10.1057	393.86	18.013
16	4-Androstene-11 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol-3-one	0.979	0.995	304.43	2.48	8.42	2.96	281.8	32.1004	-10.0059	0.1248	-126.5542	10.0060	282.74	4.387
17	4-Androsten-4-ol-3,17-dione acetate	0.939	0.956	344.45	3.17	9.27	7.68	307.9	30.9264	-9.6566	-0.1117	-136.6437	9.6566	315.62	10.368
18	4-Androsten-17 $\beta$ -ol-3-one-3-(O-carboxymethyl)oxime	0.905	0.912	361.48	3.89	10.00	9.09	332.6	26.6932	-9.5917	0.0301	-116.8895	9.5918	333.23	4.179
19	4-Androsten-17 $\beta$ -ol-3-one 17-cypionate	0.833	0.842	412.61	6.97	11.84	2.51	397.0	32.3079	-10.0348	0.0615	-145.1297	10.0348	402.95	7.109
20	4-Androsten-17 $\beta$ -ol-3-one 17-emanthate	0.831	0.840	400.60	7.00	11.55	1.91	391.0	26.8034	-10.0586	0.0582	-149.0800	10.0587	381.85	4.812

To be continued.

Table 2. Continued

No.	IUPAC Names	SP1	SP2	MWt	clogP	cMR	DM	MV	TE	HOMO	LUMO	HF	IP	SA	Lipole
21	4-Androsten-17 $\beta$ -ol-3-one	0.818	0.832	464.56	3.08	11.68	5.07	397.2	34.7479	-9.8607	0.2272	-339.9939	9.8608	404.08	12.862
22	5-Androsten-3 $\beta$ -ol-17-one	0.837	0.822	464.56	2.74	11.60	7.43	398.4	36.5494	-9.6593	0.6757	-341.8913	9.6593	392.85	19.776
23	4-Androsten-17 $\beta$ -ol-3-one	0.907	0.916	344.50	4.88	9.70	1.05	332.1	27.0595	-10.0442	0.0795	-130.2012	10.0442	337.16	3.409
24	5-Pregnen-3 $\beta$ -ol-20-one	0.954	0.975	316.49	4.03	9.12	5.62	296.0	25.5290	-9.1688	1.0350	-98.1760	9.1688	303.86	3.500
25	1,3,5-Oestratrien-3,17 $\beta$ -diol	0.986	0.985	272.39	3.78	7.86	1.81	256.2	19.1110	-8.9192	0.3897	-87.5580	8.9192	264.99	5.500
26	5 $\beta$ -Androsterone	0.981	0.996	290.45	3.55	8.22	1.79	284.5	19.4889	-10.0321	1.0607	-115.1252	10.0322	280.21	3.574
27	5 $\alpha$ -Androstan-3 $\beta$ -ol-16-one	0.970	0.987	290.45	3.55	8.22	3.63	289.1	15.8189	-10.3028	0.9885	-119.4644	10.3028	278.72	2.287
28	5 $\alpha$ -Androstan-3 $\alpha$ -ol-17-one	0.981	0.996	290.45	3.55	8.22	1.79	284.5	19.4889	-10.0321	1.0607	-115.0252	10.0321	280.21	3.574
29	5 $\alpha$ -Androstan-3 $\beta$ -ol-17-one	0.981	0.996	290.45	3.55	8.22	1.79	284.5	19.4889	-10.0321	1.0607	-115.0252	10.0321	280.21	3.574
30	4-Androstene-6 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol-3-one	0.983	0.984	304.43	1.79	8.42	3.31	287.2	30.0371	-9.9277	0.1307	-125.9428	9.9278	288.63	4.238
31	4-Androstene-6 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol-3-one	0.983	0.984	304.43	1.79	8.42	3.31	287.2	30.0371	-9.9277	0.1307	-125.9428	9.9278	288.63	4.238
32	4-Androstene-15 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol-3-one	0.977	0.990	304.43	1.98	8.42	1.16	287.4	28.8105	-9.9216	0.1679	-127.0168	9.9217	290.42	3.483
33	4-Androstene-15 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol-3-one	0.977	0.990	304.43	1.98	8.42	1.16	287.4	28.8105	-9.9216	0.1679	-127.0168	9.9217	290.42	3.483
34	4-Androstene-17 $\beta$ ,19-diol-3-one	0.971	0.983	304.43	1.42	8.42	3.46	292.4	31.4356	-9.9540	0.1218	-132.2694	9.9540	283.11	6.644
35	5-Androstene-3 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -triol	0.960	0.983	306.45	2.89	8.46	5.21	288.9	23.5292	-9.3980	1.1754	-156.1899	9.3980	287.19	3.191
36	steroid nucleus	0.956	0.970	274.49	8.65	8.49	0.06	299.6	22.7108	-10.2450	3.2820	-52.6091	10.2451	283.64	0.446
37	cholesterol	0.839	0.850	386.66	9.52	11.87	3.98	389.1	28.2139	-9.1611	1.4800	-100.1609	9.1612	400.35	7.188

SP1 & SP2: Similarity indice to P1 and P2, MWt: Molecular weight (amu), clogP: Calculated hydrophobicity,

cMR: Calculated molecular refractivity (cm<sup>3</sup>/mol), DM: Dipole moment (Debye), MV: Van der Waals molecular volume (Å<sup>3</sup>),

TE: Total energy (kcal/mol), HOMO: Highest occupied molecular orbital (eV), LUMO: Lowest unoccupied molecular orbital (eV),

HF: Heat of formation (kcal), IP: Ionization potential (eV), SA: Surface area (Å<sup>2</sup>) and Lipole: Total lipole.

Table 3. Various physicochemical parameters of pig pheromonal orderants and their analogues

No.	IUPAC Names	SP1	SP2	MWt	clogP	cMR	DM	MV	TE	HOMO	LUMO	HF	IP	SA	Lipole
P1a	5 $\alpha$ -Androst-16-en-3-one (Std.)	1.000	1.034	272.43	5.16	8.04	5.50	267.9	15.0544	-9.6354	1.0520	-45.7806	9.6354	263.99	3.456
P2a	5 $\alpha$ -Androst-16-en-3 $\alpha$ -ol	1.034	1.000	272.45	5.56	8.16	5.45	272.9	13.0267	-9.5845	1.3018	-65.9662	9.5846	275.68	5.588
P1-1	4-Androstene-3,17-dione	1.008	1.011	286.42	3.01	8.15	4.45	273.6	14.2502	-10.1056	-0.0024	-77.5593	10.1056	273.83	4.721
P2-1	5 $\alpha$ -Androstan-3-one	0.993	1.015	274.45	5.64	8.07	3.72	275.7	39.3472	-10.2231	1.0262	-65.1750	10.2231	273.78	3.047
P2-2	5-Androsten-3 $\beta$ -ol-17-one	0.988	1.015	288.43	3.07	8.19	7.11	279.4	25.0752	-9.4955	1.0074	-88.2115	9.4955	277.44	3.402
P2-3	5 $\alpha$ -Androstane	0.988	1.003	260.47	8.13	8.03	0.02	279.9	35.4781	-10.2930	3.3135	-41.6711	10.2930	269.55	0.229
P2-4	4-Androsten-11 $\beta$ -ol-3,17-dione	0.993	1.022	302.41	2.08	8.31	4.62	278.0	20.0504	-10.1687	-0.0566	-119.2830	10.1688	280.55	4.543
P2-5	4-Androsten-17 $\beta$ -ol-3,11-dione	0.991	1.011	302.41	2.60	8.31	7.13	278.4	22.1175	-10.0565	0.0443	-117.9021	10.0566	278.19	2.900
P2-6	5 $\alpha$ -Androstane-3,17-dione	0.980	1.035	288.43	3.15	8.10	0.71	283.0	23.0441	-10.1326	0.9702	-93.2710	10.1326	276.92	1.389
P2-7	5 $\alpha$ -Androstan-3 $\alpha$ -ol-11,17-dione	0.972	1.045	304.43	2.78	8.26	6.92	286.8	22.4011	-10.2622	0.8389	-139.5916	10.2622	277.99	4.772
P2-8	4-Androsten-4 $\beta$ -ol-3,17-dione	0.989	1.013	302.41	2.86	8.31	6.12	278.4	21.0141	-9.2366	-0.1036	-116.3530	9.2366	282.01	8.392
P2-9	4-Androsten-17 $\alpha$ -ol-3-one	0.988	1.022	288.43	3.41	8.27	1.80	278.8	16.9577	-10.0700	0.0457	-96.5515	10.0701	282.33	2.986
P2-10	4-Androsten-17 $\beta$ -ol-3-one	0.988	1.022	288.43	3.41	8.27	1.80	278.8	16.9577	-10.0700	0.0457	-96.5515	10.0701	282.33	2.986
P2-11	1,4-Androstadiene-3,11,17-trione	0.993	0.997	298.38	2.41	8.24	7.11	264.6	13.8083	-10.2727	-0.4533	-72.1271	10.2727	267.85	3.942
P2-12	4-Androsten-19-ol-3,17-dione	0.995	0.998	302.41	1.02	8.31	2.91	278.2	12.7718	-9.9273	0.2185	-122.0600	9.9273	279.28	7.125
P2-13	4-Androstene-2 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol-3-one	0.985	0.998	304.43	2.48	8.42	3.40	282.7	31.3471	-9.8899	0.0610	-128.0620	9.8900	282.86	7.488
P2-14	4-Androstene-2 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol-3-one	0.985	0.998	304.43	2.48	8.42	3.40	282.7	31.3471	-9.8899	0.0610	-128.0620	9.8900	282.86	7.488
P2-15	5 $\alpha$ -Androstane-3,11,17-trione	0.991	0.988	302.41	2.37	8.14	4.85	279.9	11.3006	-10.1872	0.5611	-129.4774	10.1873	278.87	1.761

<sup>a</sup> Pig pheromonal odorant.

SP1 & SP2: Similarity indice to P1 and P2, MWt: Molecular weight (amu), clogP: Calculated hydrophobicity,

cMR: Calculated molecular refractivity (cm<sup>3</sup>/mol), DM: Dipole moment (Debye), MV: Van der Waals molecular volume (Å<sup>3</sup>),

TE: Total energy (kcal/mol), HOMO: Highest occupied molecular orbital (eV), LUMO: Lowest unoccupied molecular orbital (eV),

HF: Heat of formation (kcal), IP: Ionization potential (eV), SA: Surface area (Å<sup>2</sup>) and Lipole: Total lipole.

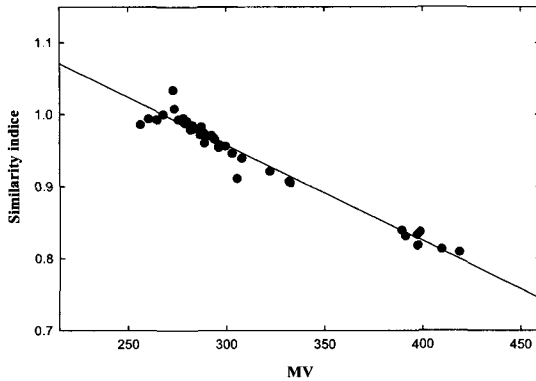


Fig. 2. Relationship between molecular similarity indices (S) and van der Waals molecular volume (MV) of 5 $\alpha$ -androst-16-en-3-one (P1) analogues.

( $S(P1) = -1.33 \times 10^{-3} (\pm 3.09 \times 10^{-5}) MV + 1.356 (\pm 1.00 \times 10^{-2})$  ( $n=54$ ,  $s=0.011$ ,  $F=1546.05$ ,  $r^2=0.967$ ,  $q^2=0.965$ ) 및  $S(P2) = -1.36 \times 10^{-3} (\pm 4.53 \times 10^{-5}) MV + 1.381 (\pm 1.50 \times 10^{-2})$  ( $n=54$ ,  $s=0.016$ ,  $F=771.785$ ,  $r^2=0.936$ ,  $q^2=0.930$ ))을 나타냄으로서 분자 부피와 분자 유사성과의 사이에 규칙적인 관련성이 있다는 사실을 시사한다. 한 예로 P1을 기본분자로 한 S와 MV 상수와의 관계 (Fig. 2)로부터 분자들의 MV 상수가 작아질수록 S=1에 근접하는 경향을 나타낼 수 있었다.

한편, Fig. 3에는 S=1.0이거나 1.0에 매우 가까운 17개 유사체 (Table 3)들의 물리-화학 파라미터 값들을 상호 비교한 것이다. 이들 파라미터들 중에서 cMR 및 IP 등을 기초한 여타의 상수들은 거의 유사한 값을 보이는 반면에 TE, DM, lipole 및 logP 값 등은 차이를 보이고 있다. 이 같은 검토 결과에 근거하여 두 화합물, 4-androsten-3,17-dione (P1-1)과 5 $\alpha$

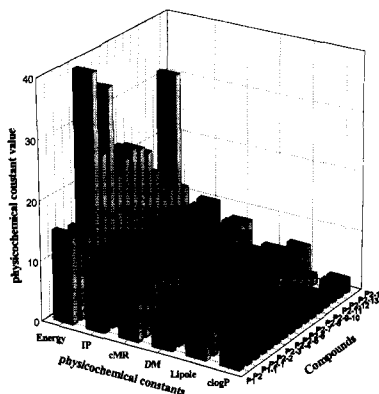


Fig. 3. Comparison of various physicochemical parameters for 5 $\alpha$ -androst-16-en-3-one (P1) and their analogues in Table 2.

-androst-3-one (P2-1) 등이 기존의 페르몬성 물질, P1 (또는 P2)과 물리-화학 파라미터 수치상 큰 차이가 없었으므로 이들 두 화합물이 유사한 반응성을 나타낼 것으로 예상된다. 그러나 이들 두 화합물이 P1 (또는 P2)를 대체할 수 있는 새로운 돼지 음성 페르몬성 화합물로 판단하기 위하여 더욱 구체적인 연구가 이루어져야 하겠다.

다음 연구로는 기존의 상품화된 boar pheromone spray (SOA)를 이용하여 Dorries 등 (1995)이 보고한 바와 같은 방법과 조건에 따른 실증 실험은 물론, bio-docking analysis를 실시 (Rarey, 1996)하고 새로운 리간드 화합물을 탐색하여 제시하고자 한다.

#### IV. 요약

생물학적 자극통제 수단으로서 활용하기 위한 새로운 돼지 음성 페르몬성 물질을 탐색하고자 lipocalin의 수용체인 돼지 음성 페르몬 P1과 P2의 리간드에 기초하여 54개의 P1 및 P2 유사체들에 대한 분자 유사성 지수 (S)는 물론, 분자량 (MWt), 소수성 (logP), 몰라 굴절율 (MR), van der Waals 분자 표면적 (SA), van der Waals 분자 부피 (MV), HOMO, LUMO 에너지, 이온화 포텐셜 (IP), 생성열 (HF), 리폴 (lipole), 쌍극자 능률 (DM) 및 전체 에너지 (TE) 등, 다양한 13종의 물리-화학 파라미터들을 계산하고 비교 검토하였다. 이들 스테로이드 유사체들의 물리-화학적 성질은 주로 A와 D-고리가 입체적으로 상이함에 따라 의존적이었으며 또한, S와 MV 상수와의 상관관계로부터 분자들의 MV 상수가 작아질수록 S=1에 근접하는 경향이 있었다. 이같은 결과에 근거하여 P1-1과 P2-1 등, 2개의 화합물이 유사성 지수뿐만 아니라, 소수성, 몰라 굴절율 및 분자부피 등의 측면에서 기존의 페르몬성 물질과 유사한 경향을 보이므로 새로운 돼지 음성 페르몬성 화합물로 예상되었다.

#### V. 인용문헌

1. Buck, L. B. and Axel, R. 1991. Novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. Cell 65(1):175-187.
2. Buck, L. B. 2000. The molecular architecture of odor and pheromone sensing in mammals. Cell 100:611-618.
3. Desiraju, G. R., Gopalakrishnan, B., Jetti, R. K. R., Na-

- garaju, A., Raveendra, D., Sarma, J. A. R. P., Sobhia, M. E. and Thilagavathi, R. 2002. Computer-aided design of selective COX-2 inhibitors: comparative molecular field analysis, comparative molecular similarity indices analysis, and docking studies of some 1,2-diarylimidazole derivatives. *J. Med. Chem.* 45:4847-4857.
4. Dorries, K. M., Adkins-Regan, E. and Halpern, B. P. 1995. Olfactory sensitivity to the pheromone, androstenone, is sexually dimorphic in the pig. *Physiology & Behavior* 57(2):255-259.
  5. Gower, D. B. and Hancock, M. R. 1982. In; *Olfaction and Endocrine Regulation*, Breipohl, W. (Ed.), pp. 267-277, IRL Press, London.
  6. Hancock, M. R., Gennings, J. N. and Gower, D. B. 1985. On the existence of receptors to the pheromonal steroid, 5 $\alpha$ -androst-16-en-3-one, in porcine nasal epithelium. *FEBS Lett.* 181(2):328-334.
  7. Kansy, M. 1996. Molecular properties. In; *structure-property correlations in drug research*, Waterbeemed, H. V. D. (Ed.), Academic press, Austin.
  8. Krzymowski, T., Grzegorzewski, W., Stefańczyk-Krzybowska, S., Skipor, J. and Wasowska, B. 1999. Humoral pathway for transfer of the boar pheromone, androstenol from the nasal mucosa to the brain and hypophysis of gilts. *Theriogenology* 52:1225-1240.
  9. Meyer, A. Y. and Richard, W. G. 1991. Similarity of molecular shape. *J. Comput. Aided Mol. Design* 5(5): 427-439.
  10. Pantages, E. and Dulac, C. 2000. A novel family of candidate pheromone receptors in mammals. *Neuron* 28: 835-845.
  11. Rarey, M., Kramer, B., Lengauer, T. and Klebe, G. 1996. A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm. *J. Mol. Biol.* 261(3):470-489.
  12. Rekwot, P. I., Ogwu, D., Oyedipe, E. O. and Sekoni, V. O. 2001. The role of pheromones and biostimulation in animal reproduction. *Anim. Reprod. Sci.* 65:157-170.
  13. Shrestha, N. P., Edwards, S. A., English, P. R. and Robertson, J. F. 2001. An evaluation of boar pheromone spray to aid the stimulation and detection of estrus in small farms in Nepal. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* 14(5):697-700.
  14. Sung, N. D. and Song, S. S. 2003. Range of physico-chemical parameters for active ingredients of herbicides. *Kor. J. Pestic. Sci.* 7(1):58-65.
  15. SYBYL 6.6. 1999. Molecular Modeling Software, Tripos Inc., USA.
  16. TSAR 3.2. 1999. Oxford Molecular Limited, USA.
- (접수일자: 2004. 2. 4. / 채택일자: 2004. 2. 28.)