

생물학적 자극 통제 수단으로 활용하기 위한 돼지 페로몬성 냄새 물질의 탐색: II. 휘발성 냄새분자의 리간드와 Porcine Odorant Binding Protein (pOBP) 사이의 결합 친화력에 관한 홀로그래피적 QSAR 모델

성낙도[†] · 박창식^{1,2} · 최양석¹ · 명평근³

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부

초 록

돼지 음성 페르몬인 5 α -androst-16-en-3-one을 대체할 수 있는 활성 분자를 탐색하여 가축의 생산과 수요를 조절하기 위한 생물학적 자극 통제 수단으로 활용하고자 냄새 분자로서 2-cyclohexyloxytetrahydrofuran (A) 및 2-phenoxytetrahydrofuran (B) 유도체들의 구조 변화와 수용체인 porcine odorant binding protein (pOBP)에 대한 결합 친화력 상수(p[Od.]₅₀) 사이의 정량적인 구조-활성관계에 관한 분자 HQSAR 모델X를 유도하였다. 냄새 분자 중에서 cyclohexyl-치환체(A)가 phenyl-치환체(B)보다 높은 결합 친화력을 나타내었으며(A>B) 모델X는 분자 조각크기(5~8), 홀로그램 길이(97 bin)의 키랄성(chirality) 조건에서 예측성(q²=0.916)과 상관성(r²=0.988)이 매우 양호하였다. 기여도(contribution map)로부터 냄새 분자의 결합 친화력 상수에 기여하는 부분은 2-oxfuryl group의 C3 및 C5 원자인 반면에 cyclohexyl 고리상 tert-butyl group의 중심 탄소 원자와 furyl group의 C4 원자 부분은 기여하지 않았다. (주제어 : 돼지 페로몬, 5 α -androst-16-en-3-one, Porcine odorant binding protein (pOBP), 결합 친화력, HQSAR 모델)

서 론

가축들의 수급조절 수단으로 활용하기 위한(Rekwot 등, 2001) 돼지 페로몬성 대체 물질의 탐색에 관한 연구의 일환으로 돼지 음성 페르몬, 5 α -androst-16-en-3-one의 수용체로 알려진 lipocaline(Gower와 Hancock, 1982)과 비천연 리간드들과의 도킹에 관한 연구(docking studies)들이 진행되고 있다(Herent 등, 1995). 근래, 휘발성 냄새분자의 정량적인 구조와 인식간의 관계(SORs: structure-odor relationships; Rossiter, 1996)를 이해하기 위한 연구들이 부단히 이루어져 OBPs (odorant binding proteins)와 후각 수용체(olfactory receptor) 간 인식에 관한 복잡한 메카니즘이 이해되어(Cutforth 등, 2003; Shykind 등, 2004; Buck, 2004) 2004년도 노벨 의학상 수상과제가 되기도 하였다. 이와 관련하여 저자들은 냄새분자 인식의 예측성에 관한 정량적인 구조와 활성과의 관계(QSAR; Kubinyi, 1993a)에 대한 모델을 유도하고 검토한 바 있다(Sung 등, 2004a).

최근, 생물학적인 통제에 관한 보고에 따르면, 가축의 재 생산과 효율성 측면에서 유의할 만한 개선이 있었다고 하였으나(Shrestha 등, 2001), 페로몬성 대체 물질을 개발하지

못하고 있는 실정이다. 이 같은 문제를 극복하기 위한 시도의 일환으로 전보에서(Sung 등, 2004b) 저자들은 천연 리간드, 5 α -androst-16-en-3-one를 위시하여 steroid계 유사체들에 관한 물리-화학적인 성질과 분자구조 유사성 지수(Meyer와 Richard, 1991)에 대하여 보고한 바 있다.

본 연구에서는 돼지 페로몬성 대체 물질을 탐색하고 개발하고자 분자설계(molecular design)에 관한 ligand-based approach 방법(Reddy와 Parrill, 1999)중에서 가장 강력한 방법 중의 하나인 일련의 냄새 분자로서 2-cyclohexyloxytetrahydrofuran (A) 및 2-phenoxytetrahydrofuran (B) 유도체의 치환기 변화에 따른 정량적인 구조와 돼지 후각 수용체인 pOBP 사이의 결합 친화력(binding affinity) 상수(p[Od.]₅₀)에 관한 분자 홀로그램(H)QSAR (Lowis, 1997) 모델을 유도하고 냄새 분자 중, 특정 원자나 원자단들의 결합 친화력성 여부를 검토하였다.

재료 및 방법

냄새 분자의 친화력 상수

* 본 연구는 농림기술센터의 2004년도 농림기술개발사업 지원금으로 이루어진 것임.

¹ 충남대학교 동물자원학부(Division of Animal Science and Resources, Chungnam National University)

² 충남대학교 형질전환복제돼지연구센터(Research Center for Transgenic Cloned Pig, Chungnam National University)

³ 충남대학교 약학대학 약학부(Division of Pharmacy, College of Pharmacy, Chungnam National University)

[†] Corresponding author : N. D. Sung, The College of Agricultural & Life Sciences, Division of Applied Biological Chemistry, Chungnam National University, Daejeon, 305-764, Korea. TEL: 042-821-6737, E-mail: ndsung@cnu.ac.kr

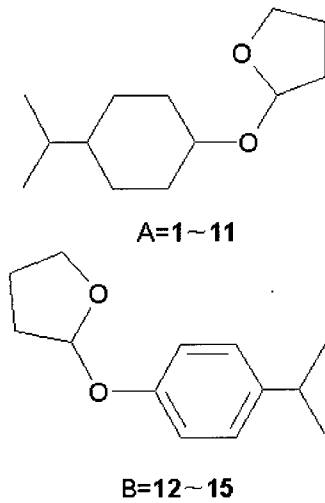


Fig. 1. General structures of used some odorants, 2-(R-cyclohexyloxy)tetrahydrofuran (A) and 2-(R-phenoxy) tetrahydrofuran (B) derivatives.

구조상 비슷한 연관성을 갖는 다양한 유기 화합물 중에서 냄새 분자들은 주로 꽃 향기를 내는 15개의 정제된 (99%) 2-cyclohexyloxytetrahydrofuran (A=1~11) 및 2-phenoxytetrahydrofuran (B=12~15) 유도체(Pevsner 등, 1990)들로서 공통된 구조를 Fig. 1에 나타내었다. 그리고 돼지 후각의 근육 조직으로부터 분리 정제한 pOBP (22 kDa)와 냄새 분자 사이의 관측된(obs.) 결합 친화력 상수 ($p[Od.]_{50}$) (Dal Monte 등, 1993)를 Table 1에 정리하였다. 이 중에서 12개 화합물을 training set로 설정하여 HQSAR 모델을 유도하는데 이용하였고 3개의 화합물을 test set (6, 8 및 12)로 정하여 모델의 예측성을 검토하였다. Test set 화합물의 선정 기준은 전체 관측값의 크기가 상중하 3계층으로 분류된 것 중에서 각 한 개의 화합물을 그리고 모델의 통계값을 향상시키는 조건 등을 감안하여 편차가 큰 화합물을 선택하였다.

분자 홀로그래프의 생성

분자 모델링과 PLS (partial least square) 분석은 Tripos 사(Sybyl)의 분자 모델링 소프트웨어(Ver. 6.91)를 사용하였다. HQSAR(Heritage와 Lowis, 1999)는 분자의 3차원 구조를 정렬(alignment)시키지 않고 두 벌의 2차원 구조에 대한 지문으로부터 분자 조각(fragment) 수를 포함하는 정수의 선형 배열로서 분자들의 구조적인 특성과 결합상수 사이의 내외삽(internal & extrapolation) 예측 관계를 부분 최소자승(PLS)법으로 분석하는 방법이다(Lowis, 1997).

먼저, 각각의 분자에 대하여 조각 수를 2~10 원자 크기의 범위로 생성시키고 분자 CRC (cyclic redundancy check) algorithm을 사용하여 분자의 홀로그래프 길이 (53~401)를 선택하고 계산을 실행한다. 이때 final array가 분자 홀로그래프이고 채워진 bin들이 변수인 설명 인자들로서 분자의 구조적 정보가 암호화 되어 있다. 또한, 홀로그래프 길이(array bin의 수)는 설명인자의 차원으로 규정된다. 그리고 구조적인 분자 조각들과 분자 홀로그래프 중에 포함된 정보는 몇 가지 파라미터의 설정에 의하여 변경될 수 있다. 따라서 홀로그래프 구성 파라미터는 분자 조각의 크기(frag-

ment size)와 조각 특징(fragment distinction)으로 나누어진다.

이 과정에서 hologram lengths는 53~401을 모두 선택하여 PLS 분석을 실행하였으며 조각의 특징은 atoms, bonds, connections, hydrogens 및 chirality 파라미터를 기본적으로 선택한 다음에 분자 조각의 수를 결정하였다. 여기에서는 분자 조각수가 5~8일 때 가장 양호한 통계 값을 얻을 수 있었으므로 그 분자 조각 수(5~8)를 기준으로 hologram lengths는 53~401로 고정하고 각각의 조각 특징을 변화시켜 최종적으로 가장 좋은 통계 값을 갖는 모델을 탐색하였다.

HQSAR-PLS의 계산

HQSAR 모델은 training set에서 냄새분자의 구조적인 형태와 생물활성 사이의 관계를 PLS 분석(Wold와 Dunn, 1983)을 통하여 유도되는 것으로 일반적으로 다음 식의 형태로 표현된다. 여기에서 x_{ii} 는 bin, i 이나 또는 위치에서 화합물, i 의 분자 홀로그래프에 대한 점유값이고 c_{ii} 는 PLS로부터 유도된 bin에 대한 계수이며 L 은 홀로그래프의 길이이다.

$$\text{Activity}_i = \sum L x_{ii} c_{ii} + \text{Const.}$$

자료의 구조에 대한 분자 홀로그래프의 계산은 화합물의 수에 분자 홀로그래프의 길이를 곱한 차원의 자료를 계산하므로서 얻어진다. PLS 기법은 홀로그래프 중에 설명변수 즉, bin들의 채워진 수는 생물활성에 연관된 통계적인 모델을 생성시키는데 사용된다. PLS 분석으로부터 조성의 적절한 수와 가장 좋은 홀로그래프 길이들은 가장 높은 q^2 (best cross-validated r^2_{cv}) 값에 기초하여 선택된다. 주성분의 적정수는 예측의 가장 작은 표준 오차에 연관되어 있으며 그것은 leave-one out (LOO) cross-validation (cv.) 과정에 의하여 결정된다. 그러므로 그 과정은 적절한 예측 모델을 위하여 성분(component) 수를 결정하며 data set에서 각 성분의 결합상수 값과 연관된 분자 홀로그래프 bin의 관계를 수식으로 나타낸다. 화합물의 예측된 활성들은 cross-validated standard error(SE_{cv})와 예측도, q^2 값의 계산이 허용된다. 따라서 적절한 주성분의 수를 사용하여 non cross-validation (ncv.) 과정으로 유도되는 예측 모델에 대하여 최종 PLS 분석을 실행한다. 기본적으로 H 원자와 chirality가 제외된 채로 atom, bond 및 connections들이 홀로그래프를 생성하는데 사용된다. 모델의 질은 예측성(q^2 : predictive ability > 0.50) 그리고 적합성($0.90 > r^2_{ncv}$: goodness of fit)의 척도로 가능하며 예측력은 LOO cross-validation으로 결정된다.

최종적인 PLS 계산 결과는 기여도(contribution map) 형태로 얻어지며 training set 중의 예측값 중에서 가장 높은 결합 친화력 상수(Pred.)를 나타낸 2-(trans-3-methylcyclohexaneoxy)tetrahydrofuran (5)와 가장 낮은 경우인 2-(trans-4-tert-butylcyclohexaneoxy)tetrahydrofuran (11) 분자 조각들의 기여도(atomic contribution)를 비교 할 수 있도록 함께 제시하였다.

결과 및 고찰

결합 친화력 상수

웅성 돼지 페로몬성 대체 물질을 탐색하려는 시도로 전보에서(Sung 등, 2004b) 저자들은 5 α -androst-16-en-3-one과 50 여종의 steroid계 유사체들에 관한 분자구조 유사성지수(Meyer와 Richard, 1991)를 계산하여 비교한 바, 4-androsten-3,17-dione과 5 α -androsten-3 β -ol-17-one이 5 α -androst-16-en-3-one과 입체적인 측면뿐만 아니라, 물리-화학적 성질들이 매우 비슷한 경향을 나타내었다. 또한, 5 α -androst-16-en-3-one의 수용체로 알려진 lipocaline (Gower와 Hancock, 1982)과 결합하는 비천연 리간드들과의 도킹에 관한 연구(docking studies)들로는 지금까지 알려진 냄새 물질 중에서(Herent 등, 1995) 분자의 크기나 모양 그리고 극성 등, 여러 가지 요인을 감안하여 pOBP의 결합 위치에 대한 적응성을 조사할 목적으로 이루어졌으며 benzophenone, dihydromyrcenol 및 undecanal 등, 몇 가지 화합물이(Vincent 등, 2000) 검토되었다.

여기에서 다루어진 15개의 2-cyclohexyloxytetrahydrofuran (A) 및 2-phenoxyltetrahydrofuran (B) 유도체 (Fig. 1)들(Pevsner 등, 1990)과 pOBP간의 예측된(Pred.) 결합 친화력 상수(p[Od.]₅₀)들(Table 1)은 대체로 지방족 cyclohexyl-치환체(A)가 방향족 phenyl-치환체(B)보다 높은 결합 친화력을 나타내었다(A>B). 또한, 2-methyl 치환체(2, 3)는 *cis*≤*trans*, 3-methyl 치환체(4, 5)는 *cis*<*trans* 그

리고 4-methyl, 4-isopropyl 및 tert-butyl 치환체 (6~11)는 *cis*=*trans*의 경향이였다. 이 중에서 5 (p[Od.]₅₀=6.29)가 제일 높은 결합 친화력 상수를 나타낸 반면에 11 (p [Od.]₅₀=4.38)이 가장 낮은 결합 친화력 상수를 나타내었다. 따라서 12개 화합물을 training set로 설정하여 HQSAR 모델을 유도하였고 3개 합합물의 test set로부터 모델의 예측성을 검토하였다.

분자 조각과 특징의 영향

냄새 분자(A 및 B) 유도체(Fig. 1)들을 대상으로 한 홀로 그래피적인 정량적 구조-활성관계(HQSAR)에 관한 분석(Lewis, 1997)으로부터 가장 좋은 HQSAR 모델을 얻기 위하여 먼저, training set 화합물에 대한 분자 조각 크기의 영향을 조사하여 Table 2에 정리하였다. 그 결과, 분자 조각 크기 2~10 그리고 best length 53~353bin의 조건에서 유도된 모델(I~IV) 중, “모델 IV”가 분자 조각 크기 5~8 그리고 best length 307 bin, 주성분 수는 4이고 예측성은 $q^2=0.900$ 그리고 상관성이 $r^2_{ncv}=0.982$ 로 매우 양호하였다. 그리고 분자 조각의 크기에 대한 변화가 모델(분자 조각 크기: 5~8)을 통계적으로 개선하지 않고 있음을 나타내고 있다. 따라서 한 분자의 분자적 성질과 구조는 생물활성을 포함하는 하나의 2D 지문 안에 암호화 할 수가 있기 때문에

Table 1. The observed binding affinity constants (Obs.p[Od.]₅₀) with porcine odorant binding protein (pOBP), predicted values (Pred.p[Od.]₅₀) by HQSAR methodology and their deviation (Dev.)

No.	IUPAC Names	Obs.	Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}
1	2-(1-methylcyclohexaneoxy)tetrahydrofuran	5.96	5.96	0.00
2	2-(<i>cis</i> -2-methylcyclohexaneoxy)tetrahydrofuran	5.78	5.77	0.01
3	2-(<i>trans</i> -2-methylcyclohexaneoxy)tetrahydrofuran	5.89	5.84	0.05
4	2-(<i>cis</i> -3-methylcyclohexaneoxy)tetrahydrofuran	6.05	6.13	-0.08
5	2-(<i>trans</i> -3-methylcyclohexaneoxy)tetrahydrofuran	6.29	6.22	0.07
6 ^{c)}	2-(<i>cis</i> -4-methylcyclohexaneoxy)tetrahydrofuran	6.11	5.79	0.32
7	2-(<i>trans</i> -4-methylcyclohexaneoxy)tetrahydrofuran	5.72	5.79	-0.07
8 ^{c)}	2-(<i>cis</i> -4-isopropylcyclohexaneoxy)tetrahydrofuran	4.34	4.96	-0.62
9	2-(<i>trans</i> -4-isopropylcyclohexaneoxy)tetrahydrofuran	4.99	4.96	0.03
10	2-(<i>cis</i> -4-tert-butylcyclohexaneoxy)tetrahydrofuran	4.61	4.51	0.10
11	2-(<i>trans</i> -4-tert-butylcyclohexaneoxy)tetrahydrofuran	4.38	4.51	-0.13
12 ^{c)}	2-(4-methylphenol)tetrahydrofuran	5.65	5.31	0.34
13	2-(ethylphenol)tetrahydrofuran	5.29	5.26	0.03
14	2-(isopropylphenol)tetrahydrofuran	4.97	5.04	-0.07
15	2-(tert-butylphenol)tetrahydrofuran	4.96	4.92	0.04
	ARTS (Average residual of training set)	-	-	0.057
	ARTS (Average residual of test set)	-	-	0.427

^{a)} The predicted values were calculated according to the model XI in Table 3.

^{b)} Different between observed values and predicted values.

^{c)} Test set compound.

그 지문으로부터 분자의 활성을 예측할 수 있다.

한편, Table 2의 결과에 따라 분자 조각의 수(5~8)를 고정하고 분자 조각의 특징에 관한 영향을 조사하기 위하여 각각의 조각 특징을 변화시켜 최종적으로 가장 좋은 통계값을 갖는 best model을 탐색하였다. 분자 홀로그램에 다른 분자 조각 특징에 대한 정보를 첨가하였으나 통계치가 크게 개선되지 않았다. 따라서 Table 3은 atoms, connectivity, chirality 그리고 atom 등을 구별하는 분자 조각 특징에 관한 정보들을 사용하여 유도된 모델들(VII~XI)을 유도하여 정리하였다. 그 결과, 분자 조각의 특징 중에서 입체성에 관한 키랄성(chirality)이 가장 중요한 요소이었으며 best length가 97일 경우에 주성분 수는 5이고 예측성은 $q^2=0.916$ 그리고 상관성이 $r^2_{ncv}=0.988$ 으로 가장 양호한 “모델 XI”을 유도하였다. 그러므로 냄새 분자(키랄탄소 원자의 수: A=2~4 및 B=1~2)와 돼지 후각 수용체인 OBPs 사이의 효소-기질간 반응이 키랄성에 의존성을 나타낸다는 사실은 이들 반응이 비대칭적으로 이루어지고 있음을 시사한다.

모델 XI의 예측성

HQSAR 모델을 위시하여 3D-QSAR 모델(Kubinyi, 1993 b)의 질은 예측성(q^2 (또는 r^2_{cv}): predictive ability > 0.50) 그리고 적합성($0.90 > r^2_{ncv}$: goodness of fit)의 척도로 가능하며 예측력은 LOO cross-validation으로 결정되는데 모델 XI은 이들 기준을 크게 상회하는 매우 좋은 모델이다. Table 1에는 HQSAR 모델 XI로 계산된 냄새 분자들의 예측된 결합 친화력 상수(Pred.p[Od.]₅₀)와 관측된 상수값과의 차이 값(Dev.)을 각각 정리하였다. 전반적으로 training set의

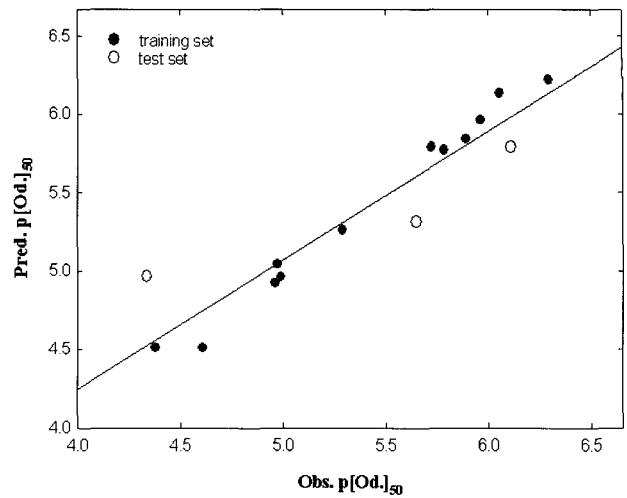


Fig. 2. Relationships between observed (obs.) binding affinity constants ($p[Od.]_{50}$) for porcine odorant binding protein (pOBP) and odorant molecules, and predicted values (pred.) by HQSAR model XI. (Training set: $Pred.p[Od.]_{50}=0.984(Obs. p[Od.]_{50})+0.087$ ($n=12$, $s=0.073$, $F=775.811$, $r^2=0.992$ & $q^2=0.975$).

평균 차이값(ARTS=0.057)이 극히 작으므로 관측값과 예측값의 두 값이 매우 잘 일치함을 설명하고 있다. 이는 모델 XI의 표준편차($SE_{cv}=0.244$ 및 $SE_{ncv}=0.094$)가 매우 작기 때문이며 유도된 모델은 예측성이 매우 좋은 모델로 평가된다. Fig. 2에는 전체 화합물(Table 3)에 대하여 HQSAR 모델 XI에 의한 예측값과 관측된 결합 친화력 상수와의 비

Table 2. HQSAR analyses for the influence of various fragment sizes on the key statistical parameters

Models	Fragment size	Best length	$r^2_{cv}(q^2)$	SE_{cv}	r^2_{ncv}	SE_{ncv}	NC
I	2~5	53	0.891	0.277	0.972	0.142	5
II	3~6	59	0.892	0.276	0.983	0.110	5
III	4~7	401	0.896	0.222	0.936	0.173	2
IV	5~8 ^{a)}	307	0.900	0.246	0.982	0.106	4
V	6~9	353	0.892	0.255	0.981	0.108	4
VI	7~10	353	0.902	0.228	0.973	0.119	3

^{a)} The best of fragment size., SE_{cv} : cross-validated standard error, SE_{ncv} : non cross-validated standard error, NC: number of component.

Table 3. HQSAR analyses for various fragment distinction on the key statistical parameters using fragment size default (5~8)

Models	Fragment distinctions	Best length	$r^2_{cv}(q^2)$	SE_{cv}	r^2_{ncv}	SE_{ncv}	NC
VII	Atom/bond ^{b)}	53	0.905	0.211	0.948	0.156	2
VIII	Connectivity	307	0.900	0.246	0.982	0.106	4
IX	Hydrogen	53	0.889	0.280	0.985	0.102	5
X	Connectivity-Hydrogen	401	0.875	0.297	0.985	0.104	5
XI ^{a)}	Chirality	97	0.916	0.244	0.988	0.094	5

^{a)} The best HQSAR model, ^{b)} In all case, the atoms and bonds fragment distinction are turned on, SE_{cv} : cross-validated standard error, SE_{ncv} : non cross-validated standard error, NC: number of component.

관계를 나타내었다. Fig. 2에서 전체 화합물(n=15)을 대상으로 한 관계식(Pred. p[Od.]₅₀=0.825(Obs. p[Od.]₅₀) + 0.942 (n=15, s=0.191, F=110.428, r²=0.902 및 q²=0.865)보다 training set(n=12)에 대한 관계식(Pred.p[Od.]₅₀=0.984 (Obs.p[Od.]₅₀) + 0.087 (n=12, s=0.073, F=775.811, r²=0.992 및 q²=0.975)이 예측성과 상관성 측면에서 매우 양호함을 보이고 있다. 그러나 test set의 경우, 직선 관계에서 벗어난 경향을 보이므로서 평균 차이값(ARTS=0.427)이 큰 값을 나타내는 이유는 test set 화합물 선발시 차이가 큰 화합물을 training set에서 배제하였기 때문이다.

높은 결합성 분자의 조건

최종 PLS 분석 결과들을 가지적으로 분석할 수 있도록 하기 위하여 Fig. 3에는 예측값이 가장 큰 활성 분자(5)와 상대적으로 비 활성을 나타낸 분자(11) 조각들의 기여(atomic contribution) 정도를 나타내었다. 기여도로부터 가장 큰 활성 분자(5) 중, 2-oxyfuryl group 부분의 C3 및 C5 원자는 pOBP와의 결합 친화력에 강하게 기여(green)하고 나머지 부분은 중간정도(gray)의 기여를 나타내고 있음을 볼 수 있다. 반면에 가장 낮은 활성을 나타낸 분자(11)의 경우에는 tert-butyl group의 중심 탄소원자와 furyl group 중 C4 원자의 methylene group이 기여하지 않는(red) 경향을 나타내었다. 이와 같이 정확한 HQSAR “모델XI는 분자 홀로그래프의 길이뿐만 아니라, 분자 조각과 특징에 포함된 정보들에 의존적이기 때문에 선택하는 홀로그래프 길이에 기초하여 가장 낮은 cross-validated standard error (SE_{cv})를 최소화하거나 가장 높은 예측도(q²)를 찾으므로서 높은 결합 친화력을 나타내는 분자의 구조와 특징을 알아낼 수 있다. 이상과 같이 냄새 분자들의 정량적인 구조와 수용체인 pOBP-리간드 간 결합 친화력 상수(p[Od.]₅₀)와의 관계에 대한 정보들은 대체 페로몬성 화합물뿐만 아니라, 인위적인 펩타이드(artificial peptides)와 냄새(또는 맛)를 식별하는 biosensor (Felicoli 등, 1994)들의 설계를 위한 기초적인 요소로도 활용된다. 다음 연구는 냄새 물질의 리간드와 pOBP 사이의 결합 친화력 상수에 관한 3D-QSAR 모델로

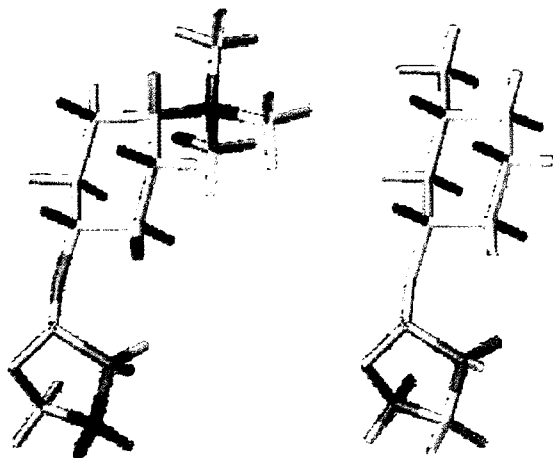


Fig. 3. Atomic contributions to the binding affinity constants (p[Od.]₅₀) of odorant molecules (Left: 11, Pred.p[Od.]₅₀=4.51 & Right: 5, Pred.p[Od.]₅₀=6.22). Green color denotes the greatest contribution to the binding affinity while red color signifies least contribution and gray color signifies average contribution.

서 비교 분자장 분석(CoMFA) 모델과 비교 분자유사성 지수분석(CoMSIA) 모델을 유도하고 pOBP와 냄새분자 간 물리-화학적인 상호작용과 높은 결합 친화력을 나타낼 수 있는 분자의 구조적인 요건에 관하여 이해하고자 한다.

The Search of Pig Pheromonal Odorants for Biostimulation Control System Technologies: II. Holographic QSAR Model for Binding Affinities between Ligands of Volatile Odorants Molecules and Porcine Odorant Binding Protein (pOBP)

Sung, N. D., C. S. Park, Y. S. Choi and P. K. Myung
College of Agricultural & Life Sciences, Division of Applied Biological Chemistry, Chungnam National University, Daejeon, 305-764, Korea

ABSTRACT

To search of a new porcine pheromonal odorants for biostimulation control system technologies to offer a potentially useful and practical way to improve reproductive efficiency in livestock species, the holographic quantitative structure activity relationship (HQ-SAR) model between odorants, 2-phenoxytetrahydrofuran (A), 2-cyclohexyl-oxytetrahydrofuran (B), derivatives and binding affinity constants (p[Od.]₅₀) for porcine odorant-binding protein (pOBP) as receptor of pig pheromones were derivated and discussed. The binding affinity constants of cyclohexyl substituents (A) for pOBP were higher (A>B) than that of phenyl substituents (B). It was revealed that the optimum HQSAR model XI using PLS analyses had a fragment length (5~8) with chirality at 5 components and hologram length 97 bin, which had a cross-validated q² (predictabilities) of 0.916, and a conventional correlation coefficient r² (fitness) of 0.988, respectively. From the atomic contribution, the C3 and C5 atom in 2-oxyfuryl group contributed to binding affinity constants, whereas the central carbon atom in tert-butyl group on the cyclohexyl ring and the C4 atom of furyl group parts showed no contribution.

(Key words: Pig pheromone, Porcine odorant binding protein (pOBP), 5α-andro-st-16-en-3-one, Binding affinity constant, HQSAR model)

인용문헌

1. Buck LB (2004): The search for odorant receptors. Commentary. Cell 116:S117-S119.
2. Cutforth T, Moring L, Mendelsohn M, Nemes A, Shah NM, Kim MM, Frisen J, Axel R (2003): Axonal ephrin-As and odorant receptors: Coordinate determination of the olfactory sensory map. Cell 114:

- 311-322.
3. Dal Monte M, Centini M, Anselmi C, Pelosi P (1993): Binding of selected odorants to bovine and porcine odorant-binding proteins. *Chem Senses* 18:713- 721.
 4. Felicioli A, Ferraro F, Ganni M, Garibotti M, Navarrini A, Pes D, Pelosi P (1994): Odorant-binding proteins and biosensors for odours. *Life Chem Rep* 11:347-355.
 5. Gower DB, Hancock MR (1982): In: *Olfaction and Endocrine Regulation* (Breipohl, W. ed.) IRL Press, London pp 267-277.
 6. Herent MF, Collin S, Pelosi P (1995): Affinities of nutty and green-smelling pyrazines and thiazoles to odorant-binding proteins in relation with their lipophilicity. *Chem Senses* 20:601-608.
 7. Heritage TW, Lowis DR (1999): Molecular hologram QSAR. Ch. 4., *In Rational Drug Design*. ACS Symposium Series 719, American Chemical Society, Washington, DC.
 8. Kubinyi H (1993a): QSAR, Hansch analysis and related approaches, *In Methods and Principles in Medicinal Chemistry* (ed. Mannhold, R., Krogsgaard, LP and Timmerman, H.), Vol 1, VCH, Weinheim.
 9. Kubinyi H (1993b): 3D-QSAR in Drug Design; Theory, Methods and Applications. ESCOM, Leiden.
 10. Lowis DR (1997): HQSAR. A new, highly prediction QSAR technique. *Tripos Technical Notes*, Vol 1, No. 5.
 11. Meyer AY, Richard WG (1991): Similarity of molecular shape. *J Comput Aided Mol Design* 5:427-439.
 12. Pevsner J, Hou V, Snowman AM, Snyder SH (1990): Odorant-binding protein, characterization of ligand binding. *J Biol Chem* 265:6118-6125.
 13. Reddy MR, Parrill AL (1999): Overview of rational drug design. *In Rational Drug Design*. Ch. 1., ACS Symposium Series 719, American Chemical Society, Washington, DC.
 14. Rekwot PI, Ogwu D, Oyedipe EO, Sekoni VO (2001): The role of pheromones and biostimulation in animal reproduction. *Animal Reproduction Science* 65:157-170.
 15. Rossiter KJ (1996): Structure-odor relationships. *Chem Rev* 96:3201-1300.
 16. Shrestha NP, Edwards S, English PR, Robertson JF (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* 14:697-700.
 17. Shykind BM, Rohani SC, O'Donnell S, Nemes A, Mendelsohn M, Sun Y, Axel R, Barnea G (2004): Gene switching and stability of odorant receptor gene choice. *Cell* 117:801-815.
 18. Sung ND, Park CS, You JW, Jang SC, Lee MJ (2004a): Prediction of odor recognition from the two-dimensional quantitative structure-activity relationship between volatile odorant molecules and bovine odorant binding proteins. *Proceedings of annual meeting on new wave in microbiology*, Autumn. The Korean Society for Applied Biological Chemistry pp 169.
 19. Sung ND, Kim CH, Jin DI, Park CS (2004b): The search of pig pheromonal odorants for biostimulation control system technologies: I. Ligand based molecular shape similarity of 5 α -androst-16-en-3-one analogues and their physico-chemical parameters. *Reprod Dev Biol* 28:45-52.
 20. Sybyl (Ver. 6.92), Tripos Associates, Inc., 1699 S. Hanley Rd., Suite 303, St. Louis, MO. 63144-2913, U. S. A. <http://www.tripos.com/Bookshelf/qsar/>.
 21. Vincent F, Spinelli S, Ramoni R, Grolli S, Pelosi P, Cambillau C, Tegon M (2000): Complexes of porcine odorant binding protein with odorant molecules belonging to different chemical classes. *J Mol Biol* 300:127-139.
 22. Wold S, Dunn III WJ (1983): Multivariate quantitative structure activity relationships (QSAR): Conditions for their applicability. *J Chem Inf Comput Sci* 23:6-13.
- (접수일자: 2005. 3. 10. / 채택일자: 2005. 3. 25.)