

# 생물학적 자극 통제 수단으로 활용하기 위한 돼지 페로몬성 냄새 물질의 탐색: IV. 2-(Cyclohexyloxy)tetrahydrofuran 유도체와 Porcine Odorant Binding Protein 사이의 결합 친화력에 관한 비교분자 유사성 지수분석 (CoMSIA)

성낙도<sup>1,\*</sup> · 박창식<sup>2</sup> · 장석찬<sup>1</sup> · 최경섭<sup>1</sup>

<sup>1</sup>충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부, <sup>2</sup>형질전환복제돼지연구센터, 동물자원학부

## The Search of Pig Pheromonal Odorants for Biostimulation Control System Technology: IV. Comparative Molecular Similarity Indices Analyses (CoMSIA) on the Binding Affinities between Ligands of 2-(Cyclohexyloxy)-tetrahydrofuran Derivatives and Porcine Odorant Binding Protein

Nack-Do Sung<sup>1,\*</sup>, Chang-Sik Park<sup>2</sup>, Seok-Chan Jang<sup>1</sup> and Kyung-Seob Choi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Applied Biological Chemistry and <sup>2</sup>Research Center for Transgenic Cloned Pigs, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

### ABSTRACT

To search of a new porcine pheromonal odorants, the comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA) between porcine odorant binding protein (pOBP) as receptor and ligands of green odorants 2-(cyclohexyloxy)tetrahydrofuran derivatives as substrate molecule were conducted and discussed quantitatively. In the optimized CoMSIA model (I-AI) with chirality (I: C<sub>1</sub>(R), C<sub>2</sub>(S)) in substrate molecules and atom based fit alignment (AF) of the odorants, the statistical PLS results showed the best predictability of the binding affinities based on the LOO cross-validated value  $r^2_{cv}$  ( $q^2=0.856$ ) and non cross-validated conventional coefficient ( $r^2_{ncv}=0.964$ ). The structural distinctions of the highest active molecules were able to understand from the interaction between pOBP and green odorants in the contour maps with CoMSIA model.

(Key words : Porcine odorant binding protein, 2-(cyclohexyloxy)tetrahydro-furanes, Binding affinity constants, CoMSIA model)

### 요 약

돼지 페로몬성 분자를 탐색하기 위하여 일련의 green odorant로서 기질 분자인 2-(cyclohexyloxy)tetrahydrofuran 유도체들의 정량적인 구조와 수용체인 porcine odorant binding protein (pOBP) 사이의 결합 친화력 상수( $p(Od)_{50}$ )에 대한 비교 분자 유사성 지수 분석(CoMSIA)을 실행하였다. 가장 양호한 CoMSIA 모델(I-AI)은 기질 분자내 입체 중심의 절대 배열이 I: C<sub>1</sub>(R), C<sub>2</sub>(S)인 분자를 atom based fit 정렬하였을 경우의 입체장 조건에서 유도되었으며 PLS 분석 결과, 예측성이  $r^2_{cv}(q^2)=0.856$  그리고 적합성이  $r^2_{ncv}=0.964$ 이었다. 모델의 CoMSIA 등고도 상, pOBP와 냄새 분자 사이의 상호작용으로부터 가장 높은 결합 친화력을 나타내는 분자의 구조적 특징들을 이해할 수 있었다.

### 서 론

동물의 세계에서 화학물질은 정보전달 수단으로 광범위하게 이용되고 있다(Hildebrand, 1995). 특히, 고등동물에

있어서 호흡을 통하여 소수성(hydrophobicity) 냄새 분자가 어떤 경로를 경유하여 두뇌에 전달되고 인식되는 가에 대한 이해가 이 분야에서 가장 난해한 과제 중 하나였다. 그러나 2004년도 노벨 의학상 수상 과제로서 냄새 분자와 후각 수용체 사이의 냄새 인식 메커니즘이 밝혀진(Shykind

\* 본 연구는 2005년도 농림기술개발사업과 과학기술부/한국과학재단 우수연구센터육성사업의 지원으로 이루어진 것임.

\* Corresponding author : Phone: +82-42-821-6737, E-mail: ndsung@cnu.ac.kr

등, 2004; Buck, 2004) 바 있다. 휘발성 냄새 분자와 결합하는 코점막중의 odorant binding protein (OBP)은 호흡기관 내에서 발견되는 lipocalin족 단백질 중(Pevsner 등, 1985; Flow, 1996) 하나이며 porcine odorant binding protein ( $p$ OBP)은 157개의 아미노산 잔기로 구성된 단량체이다(Cavaggioni 등, 1987). 특히, 암컷 돼지의 발정 동기화는 응성의 타액이나 소변 중에 존재하는 페로몬성 물질인 androstenone을 인식하므로써 이루어진다는 사실(Pearce 등, 1987)이 알려진 이래로  $p$ OBP와 androstenone 사이의 bio-docking(Vincent 등, 2000; Lobel 등, 2002)은 물론, 정량적인 구조와 활성과의 관계(QSAR)에 관한 연구(Rossiter, 1996; Hau 등, 1998; Abraham 등, 2002)들이 활발하게 보고되고 있다.

이러한 연구들의 한 방향은 가축들을 생물학적 통제 수단으로 관리하는데 활용하기 위하여(Rekwot 등, 2001) 돼지 페로몬성 물질의 탐색에 관한 연구 형태로 이루어지고 있으며 (Spinelli 등, 2002) 근래, 상품화(PBS)된 돼지 스프레이(SOA)(Intervert)를 사용한 결과, 돼지의 재생산과 효율성 측면에서 유의할만한 개선이 있었다고 하였다(Shrestha 등, 2001). 최근, 저자와 공동 연구자들은 돼지 페로몬성 대체 물질을 탐색하기 위하여 steroid계 화합물들의 물리-화학적 성질과 분자 유사성 지수(smilarity index)에 관하여 검토한 바(Sung 등, 2004) 있었다. 그리고 green odorant인 2-(cyclohexyloxy)tetrahydrofuran 기질 유도체들의 리간드와  $p$ OBP 사이의 결합 친화력에 관한 분자 홀로그래피적인 HQSAR 모델(Sung 등, 2005) 및 비교 분자장 분석(CoMFA) 모델로부터(Sung 등, 2006) 돼지 페로몬성 요건을 갖추었을 것으로 믿어지는 냄새 분자의 구조적 정보를 얻을 수 있었다.

본 연구에서는 이미 보고된 결과들(Sung 등, 2005; 2006)에 이어서 2-(cyclohexyloxy)-tetrahydrofuran 유도체들과  $p$ OBP 사이의 결합 친화력 상수( $p$ (Od)<sub>50</sub>)에 관한 3차원적인 구조-활성 관계(3D-QSAR)(Thibaut, 1993)를 이해하기 위하여 비교분자 유사성 지수 분석(CoMSIA)(Klebe 등, 1994) 모델을 유도하고 기질-수용체간 결합 친화력(binding affinity) 상수에 미치는 활성 분자의 구조상 특징에 관하여 검토하였다.

## 재료 및 방법

### 분자 모델링과 모델

Green odorant로서 일련의 기질 분자로서 2-(cyclohexyloxy)tetrahydrofuran 유도체(Fig. 1)(1~15)들의 치환기 변화에 따른 구조(Fig. 1)와  $p$ OBP 사이의 결합 친화력 상수( $p$ (Od)<sub>50</sub>)는 문헌(Dal Monte 등, 1993)값들을 이용하였다. CoMSIA 분석은 Tripos사의 Sybyl 분자 모델링 소프트웨어(Ver. 7.1)를 사용하였다. 15개 화합물의 data set 중에서 무작위로 선택된 3개의 화합물(6, 8 및 12)을 test set 그리고 나머지 12개 화합물의 training set에 대하여 CoMSIA 모델을 유도하였다. CoMFA 분석과 같은 조건(Sung 등, 2006)에서 기질분자 내 입체 중심인 tetrahydrofuran 고리의 2번 탄소원자(C<sub>2</sub>)와 cyclohexanol 고리상 1번 탄소원자(C<sub>1</sub>)의 입체 배열에 대한 키랄성(R 및 S형)을 I; C<sub>1</sub>(R) C<sub>2</sub>(R), II: C<sub>1</sub>(R)C<sub>2</sub>(S), III: C<sub>1</sub>(S)C<sub>2</sub>(R) 및 IV: C<sub>1</sub>(S)C<sub>2</sub>(S) 등,

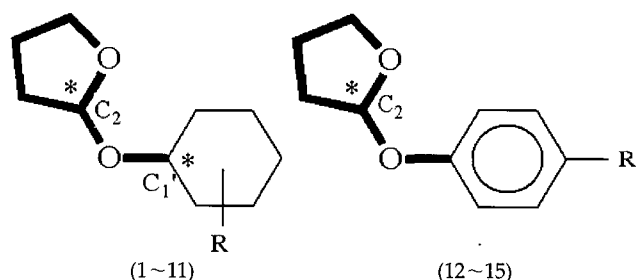


Fig. 1. Compound used as template for molecular alignment showing: In bold face is shown the reference atoms used in multifit alignment protocol of the SYBYL program. The C<sub>1</sub>' and C<sub>2</sub> atoms in substrate molecules are chiral center.

4가지로 분류하고 template 분자를 활용하여 atom based fit (AF) 방법(Marshall 등, 1979)과 field fit (FF) 방법(Clark 등, 1990)으로 냄새 분자들을 3차원 공간상에 정렬하여 중첩시켜 CoMSIA field를 구하였다. 그리고 입체장(S), 정전기장(E), 수소성장(H), 수소결합 주계장(D) 및 수소결합 반계장(A) 등, 5가지 CoMSIA field의 조합 조건에서 2가지 정렬(AF 및 FF) 방식에 따라 총 40개의 모델을 유도하였다.

### CoMSIA-PLS 계산

2-(Cyclohexyloxy)tetrahydrofuran 분자의 정렬 방식과 키랄성(I~IV)에 따른 CoMSIA(Klebe 등, 1994) 모델을 유도하기 위하여 5가지 CoMSIA field를 포함하는 1Å 반경, +1의 전하, +1의 수소성도 그리고 +1의 수소 결합 등, 물리-화학적 성질들의 probe를 사용하였다. CoMSIA 분석에 관한 space grid의 변화는 1.0~3.0Å에서 조사되어 3차원 공간상의 정렬 방식에 따라 Table 2에 정리되었다. 적절한 모델은 PLS 방법(Wold 등, 2001)으로 LOO cross-validation ( $r^2_{cv}$  또는  $q^2$ ) 과정을 실행하여 가장 큰  $r^2_{cv}$  값에서의 적절한 attenuation factor ( $\alpha$ )를 정한(Bohm 등, 1999) 다음에 non-cross-validation ( $r^2_{ncv}$ ) 과정으로부터 유도하였으며 CoMSIA 모델의 정보들을 시각적으로 분석하기 위하여 등고도(contour map) 형태로 나타내었다. 한편, 모델의 예측성을 판단하기 위하여 PRESS (predicted residual sum of squares of the training set) 값을 계산하였는데 이 값은 training set 화합물들의 편차 자승의 합으로 이 값이 낮을수록 예측성이 양호함을 나타낸다.

## 결 과

### CoMSIA 모델

기질 분자로서 2-(cyclohexyloxy)tetrahydrofuran 유도체(1~15)와  $p$ OBP 사이의 관측된 결합 친화력 상수( $p$ (Od)<sub>50</sub>)들을 위시하여 CoMSIA I-A1 모델로 계산하여 예측된 결합 친화력 상수(Pred. $p$ (Od)<sub>50</sub>) 뿐만 아니라, 관측값(Obs. $p$ (Od)<sub>50</sub>)과 예측값과의 차이(Dev.) 그리고 두 가지 정렬에 따른 PRESS 값을 계산하여 Table 1에 정리하였다. CoMSIA 모델들은 CoMFA의 경우와 같은 조건에서(Sung 등, 2006), 두 가지 정렬(AF 및 FF) 방법과 CoMSIA field의 조합에 따라 각각 유도하였다. 즉, 기질분자 내 4가지 입체 배열(I~IV) 중, 한 가지 배열에 대하여 정렬 조건과 Co-

**Table 1. Observed (Obs.) and predicted (Pred.) binding affinity constants ( $p[Od]_{50}$ ) of 2-(cyclohexyloxy)tetrahydrofuranes by the optimized CoMSIA models with two alignments**

No.	IUPAC name of odorants	Obs.	Atom based fit		Field fit	
			Pred. <sup>a)</sup>	Dev. <sup>b)</sup>	Pred. <sup>a)</sup>	Dev. <sup>b)</sup>
1	2-(1-methylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane	5.96	5.86	0.10	5.85	0.11
2	2-( <i>cis</i> -2-methylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane	5.78	5.81	-0.03	5.78	0.00
3	2-( <i>trans</i> -2-methylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane	5.89	6.00	-0.11	6.06	-0.17
4	2-( <i>cis</i> -3-methylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane	6.05	6.05	0.00	6.08	-0.03
5	2-( <i>trans</i> -3-methylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane	6.29	6.27	0.02	6.25	0.04
6 <sup>c)</sup>	2-( <i>cis</i> -4-methylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane	6.11	5.46	0.65	5.45	0.66
7	2-( <i>trans</i> -4-methylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane	5.72	5.46	0.26	5.45	0.27
8 <sup>c)</sup>	2-( <i>cis</i> -4-isopropylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane	4.34	4.91	-0.57	4.91	-0.57
9	2-( <i>trans</i> -4-isopropylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane	4.99	5.08	-0.09	5.06	-0.07
10	2-( <i>cis</i> -4- <i>tert</i> -butylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane	4.61	4.46	0.15	4.49	0.12
11	2-( <i>trans</i> -4- <i>tert</i> -butylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane	4.38	4.46	-0.08	4.49	-0.11
12 <sup>c)</sup>	2-(4-methylphenoxy)tetrahydrofurane	5.65	5.57	0.08	5.53	0.12
13	2-(4-ethylphenoxy)tetrahydrofurane	5.29	5.42	-0.13	5.37	-0.08
14	2-(4-isopropylphenoxy)tetrahydrofurane	4.97	5.02	-0.05	5.04	-0.07
15	2-(4- <i>tert</i> -butylphenoxy)tetrahydrofurane	4.96	4.99	-0.03	4.97	-0.01
Press <sup>d)</sup>					0.14	0.16
Test. Ave. <sup>e)</sup>					0.43	0.45

<sup>a)</sup> Predicted values by the best models, I-A1 and I-F1, <sup>b)</sup> difference of observed (Obs. $p[Od]_{50}$ ) values and predicted (Pred. $p[Od]_{50}$ ) values, <sup>c)</sup> test set compound, <sup>d)</sup> predictive residual sum of squares of the training set., <sup>e)</sup> average residual of test set.

**Table 2. Statistical results of CoMSIA models<sup>a)</sup> with two alignment types and chirality (I: C<sub>1</sub>(R) & C<sub>2</sub>(S) in substrate molecule**

Model	Fields				PLS analyses		
	S	E	H	A	r <sup>2</sup> <sub>cv.</sub> <sup>b)</sup>	r <sup>2</sup> <sub>ncv.</sub> <sup>c)</sup>	S <sub>EE</sub> <sup>d)</sup>
I-A1 <sup>e)</sup>	√				0.856	0.964	0.129
I-A2	√	√			0.801	0.929	0.183
I-A3	√		√		0.822	0.925	0.188
I-A4	√	√	√		0.838	0.928	0.184
I-A5	√	√	√	√	0.837	0.927	0.185
I-F1 <sup>e)</sup>	√				0.857	0.963	0.133
I-F2	√	√			0.807	0.922	0.191
I-F3	√		√		0.836	0.924	0.189
I-F4	√	√	√		0.839	0.920	0.194
I-F5	√	√	√	√	0.836	0.919	0.195

Abbreviation: S=steric, E=electrostatic, H=hydrophobic, A=H-bond acceptor., Alignment: A; atom based fit, F: field fit., <sup>a)</sup> n: 12 & number of components; 2, <sup>b)</sup> cross-validated r<sup>2</sup>, <sup>c)</sup> non-cross-validated r<sup>2</sup>, <sup>d)</sup> standard error estimate. <sup>e)</sup> the optimized model (grid: 1.5 Å).

MSIA field의 조합에 따른 CoMSIA 모델을 유도하였다. 한 예로, Table 2에는 입체 배열(chirality)이 I: C<sub>1</sub>(R), C<sub>2</sub>(S) 인 조건에서 AF 및 FF 정렬에 따른 각 5개의 모델(A1~A5 및 F1~F5), 총 10개의 모델을 유도하고 전체 모델들의 통계값들을 정리하였다. 그리고 각 입체 배열 중에서 가장 양호한 모델(A1~A4 및 F1~F4)들을 선택하여 Table 3에 정리하였다. 그리고 Fig. 2에는 한 예로, I-A1 모델을 가장 좋은 모델로 선택하는 데 있어서 기질 분자내 원자들과 probe atom들 사이의 거리에 의존적인 attenuation factor( $\alpha$ )와 예측성, q<sup>2</sup>값과의 관계를 나타내었다. 또한, Fig. 3에는 관측된 결합 친화력 상수(Obs. $p[Od]_{50}$ )와 CoMSIA 모델 I-A1에 의하여 계산된 예측값(Pred. $p[Od]_{50}$ )과의 관계(Pred.  $pI_{50}=0.793 Obs.pI_{50}+1.106$ ; q<sup>2</sup>=0.808 및 r= 0.923)를 나타내었다.

**CoMSIA 등고도**

가장 양호한 CoMSIA 모델 (I-A1)은 입체장에만 기여하므로 5가지 CoMSIA field들의 기여도를 알아보기 위하여 I-A5 모델에 따른 등고도를 제시하였다. 왜냐하면, 두 모델 (I-A1 및 I-A5)의 통계값이 비슷한 수준으로 양호하였기 때문이다. 그러므로 관측값으로 가장 큰( $p[Od]_{50}=6.29$ ) 결합 친화력 상수를 나타낸 2-(*trans*-3-methylcyclohexane oxy) tetrahydrofurane (5) 구조상에 CoMSIA 장을 나타내었다.

Table 3. Statistical results of CoMSIA models with two alignment types and chirality (I~IV) in substrate molecule

Chiralities	$C_1(R), C_2(S)$		$C_1(R), C_2(R)$		$C_1(S), C_2(R)$		$C_1(S), C_2(S)$	
	I-A1 <sup>a)</sup>	I-F1	II-A	II-F	III-A	III-F	IV-A	IV-F
Fields	S	S	H	S	H	H	SHA	H
Grid(Å)	1.5	1.5	3.0	1.5	3.0	3.0	2.5	2.5
Components	2	2	2	2	2	2	2	2
$r_{cv}^2$ ( $q^2$ ) <sup>b)</sup>	0.856	0.857	0.828	0.806	0.843	0.847	0.837	0.849
$r_{ncv}^2$ <sup>c)</sup>	0.964	0.963	0.936	0.935	0.960	0.962	0.958	0.963
$S_{EE,ncv}$ <sup>d)</sup>	0.129	0.133	0.173	0.175	0.138	0.128	0.140	0.132
F-value <sup>e)</sup>	122.09	115.83	66.363	64.339	106.79	124.76	103.20	116.51
Steric	1.000	1.000	-	1.000	-	-	0.432	-
Hydrophobic	-	-	1.000	-	1.000	1.000	0.482	1.000
Acceptor	-	-	-	-	-	-	0.086	-

Abbreviation: S=steric field, H=hydrophobic field, A=hydrogen bond acceptor field, <sup>a)</sup> The best model, <sup>b)</sup> cross-validated  $r^2$ , <sup>c)</sup> non-cross-validated  $r^2$ , <sup>d)</sup> standard error estimate, <sup>e)</sup> fraction of explained versus unexplained variance.

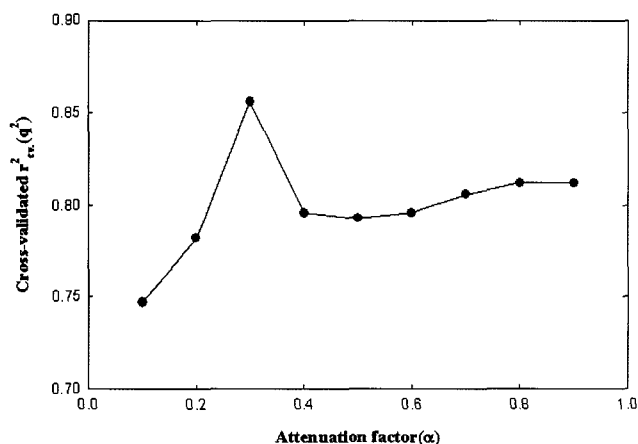


Fig. 2. Variation of predictability  $q^2$  upon changing the attenuation factors ( $\alpha$ ) used in the distance dependence between the probe atom and the atoms in molecules. I-A1 model: The optimum number of component was 2 and  $q^2$  value at  $\alpha=0.3$  was 0.856.

Fig. 4에는 입체장(green)과 정전기장(blue)을, 그리고 Fig. 5에는 소수성장(cyan)과 H-결합 받게장(white)을 각각 나타내었는데 favor; unfavor 비율은 80: 20이었다.

## 고찰

### CoMSIA 모델의 분석

기질분자 내 입체 중심의 키랄성과 두 가지 정렬에 따른 CoMSIA 모델중(Table 2)에서 I-A1 모델( $r_{cv}^2=0.856$  및  $r_{ncv}^2=0.964$ )과 I-F1 모델( $r_{cv}^2=0.857$  및  $r_{ncv}^2=0.963$ )이 양호하

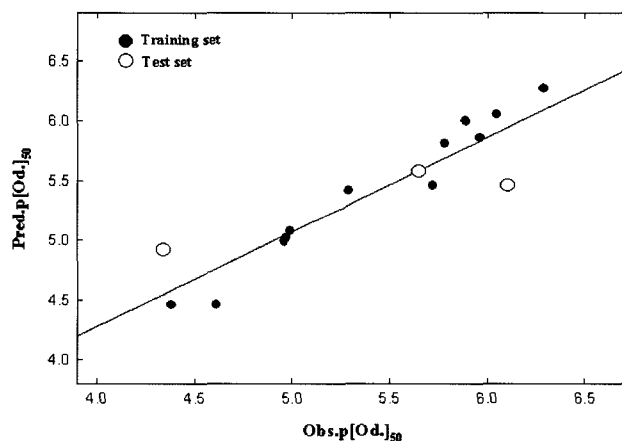


Fig. 3. Relationships between observed binding affinity constants (Obs.) and predicted binding affinity constants (Pred.) by CoMSIA model I-A1. (For data set;  $Pred.p[Od.]_{50} = 0.793 Obs.p[Od.]_{50} + 1.106$ ,  $n=15$ ,  $s=0.223$ ,  $F=74.997$ ,  $q^2=0.808$  &  $r=0.923$ ).

였으며 근소한 차이( $S_{EE}=I-F1 > I-A1$ )로 I-A1 모델이 I-F1 모델에 비하여 양호하였다. 특히, I-A1 모델은 공통적으로 AF 정렬과 grid 1Å 조건에서 지방족 화합물만을 대상으로 (1~11)한 입체장과 정전기장이 조합된 모델(조성수=2,  $n=11$ ,  $r_{cv}^2=0.613$ ,  $r_{ncv}^2=0.904$ ,  $S_{EE}=0.255$  및  $F=37.68$ )과 data set(1~15)을 대상으로 소수성장의 조합 조건에서 유도된 모델(조성수=3,  $n=15$ ,  $r_{cv}^2=0.692$ ,  $r_{ncv}^2=0.928$ ,  $S_{EE}=0.197$  및  $F=47.042$ )에 비하여 현저히 양호한 모델이었다. 각 입체 배열 중에서 가장 양호한 모델(A1~A4 및 F1~F4)들을 선택하여 정리한 Table 3에서 모든 모델을 비교한 결과, 입체중심 이:  $C_1(R)C_2(S)$ 인 조건에서 유도된 I-A1 모델이 가장 양호한 모델이었다. I-A1 모델에 대한 attenuation factor

(a)와 예측성과  $q^2$ 값과의 관계로부터(Fig. 2 참조) attenuation factor는  $a \approx 0.3$ 이었으며 잠재적인 변수를 의미하는 적절한 조성의 수는 2이었다. 여기에서 조성의 수가 2인 이유는 화합물의 수(n)가 12이었기 때문이다. 그러므로 관측된 결합 친화력 상수(Obs. $p[Od.]_{50}$ )와 CoMSIA 모델 I-A1에 의하여 계산된 예측값(Pred. $p[Od.]_{50}$ )과의 관계를 나타낸(Fig. 3 참조) 직선식이 통계적으로 매우 양호하기 때문에 이를 이용하여 결합 친화력이 개선된 2-(cyclohexyloxy) tetrahydrofuran 유도체들의 관측값(Obs. $p[Od.]_{50}$ )을 예측할 수 있을 것으로 판단되었다. 또한, PRESS 값의 크기로 보아 field fit보다 atom based fit의 경우가 더 양호한 예측성을 나타낸다.

**CoMSIA 등고도 분석**

5가지 CoMSIA field들의 기여도를 알아보기 위하여 제시된 I-A5 모델에 따른 등고도(Fig. 4 참조)에 의하면 이들 두 CoMSIA field는 다음과 같이 설명된다. 즉, cyclohexyl 고리상 C<sub>4</sub> 원자 부분에는 입체적으로 크고(green) 작은 범위에서 양하전(blue)을 띄는 치환기가 도입될수록 결합 친화력이 증가할 것으로 판단되었다. 그러나 CoMFA 모델에 따르면(Sung 등, 2006), 넓은 범위에 걸쳐서 치환기 부분이 음하전을 선호하는 등고도를 나타낸 바 있다. 그러므로 치환기 부분은 넓게 분포된 음하전 중, 작은 양하전을 선호하는 것으로 추측된다. 그리고 소수성장(cyan)과 H-결합 받게장(white)을 나타낸 등고도(Fig. 5 참조)는 cyclohexyl 고리상 C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> 원자 위치에 소수성이 클수록 그리고 2-tetrahydrofuranyl 고리상 산소원자 위치에는 H-결합 받게장이 존재할 경우에 결합 친화력 상수가 감소할 것임을 암시하고 있다.

이상과 같이 2-(cyclohexyloxy)tetrahydrofuran 유도체들의 치환기(R) 변화에 따른 구조와  $pOBP$  사이의 결합 친화력에 관한 상호작용을 토대로 돼지 페로몬성 분자를 설계할 수 있을 것으로 예상된다. 그러므로 다음 연구에서는 ligand based approach 방법(Reddy 등, 1999)으로 결합 친화력에 미치는 기질 분자의 구체적인 물리-화학적 요소들을 알아보고 생물학적 자극 통제 수단으로 활용하기 위한

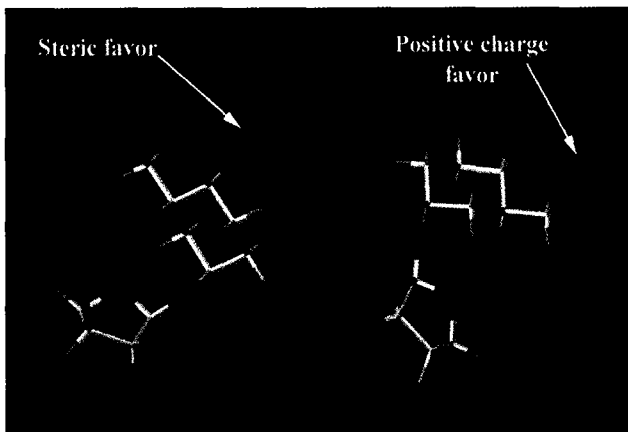


Fig. 4. CoMSIA contour maps with I-A5 model for the steric field and electrostatic field (stdev\*coeff) on the binding affinity between  $pOBP$  and 2-(cyclohexyloxy)tetrahydrofuran derivatives. The most active 3-methyl substituent (5) is shown in capped sticks.

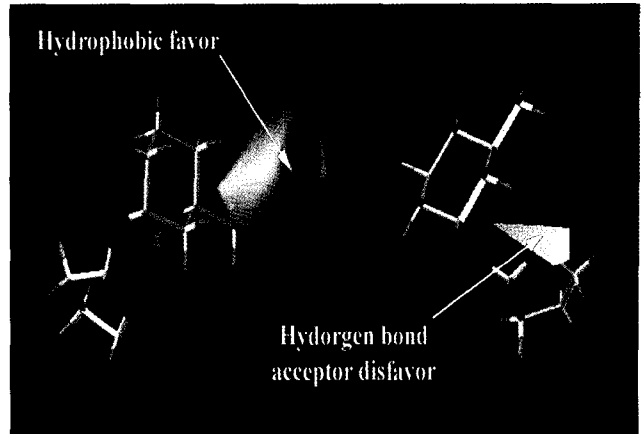


Fig. 5. CoMSIA contour maps with I-A5 model for the hydrophobic field and hydrogen bond acceptor field (stdev\*coeff) on the binding affinity between  $pOBP$  and 2-(cyclohexyloxy)tetrahydrofuran derivatives. The most active 3-methyl substituent (5) is shown in capped sticks.

돼지 페로몬성 냄새 물질의 탐색에 관한 5번째 주제로 2D-QSAR (Kubinyi, 1993) 모델을 유도하여 정량적으로 검토하고자 한다.

**인용문헌**

1. Abraham MH, Gola JMR, Cometto-Muniz JE, Cain W (2002): A model for odour thresholds. *Chem Senses* 27:95-104.
2. Bohm M, Sturzebecher J, Klebe G (1999): Three-dimensional quantitative structure activity relationship analyses using comparative molecular field analysis and comparative molecular similarity indices analysis to elucidate selectivity differences of inhibitors binding to trypsin, thrombin, and factor Xa. *J Med Chem* 42:58-477.
3. Buck LB (2004): The search for odorant receptors. *Commentary Cell* 116:S117-S119.
4. Cavaggioni A, Sorbi RT, Keen JN, Pappin DJ, Findlay JB (1987): Homology between the pyrazine-binding protein from nasal mucosa and major urinary protein. *FEBS Lett* 212:225-228.
5. Clark M, Cramer III RD, Jones DM, Patterson DE, Simeroth PE (1990): Comparative molecular field analysis (CoMFA). 2. Toward its use with 3D-structural databases. *Tetrahedron Comput Methodol* 3: 47-59.
6. 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.
7. Flow DR (1996): The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem J* 318:1-14.
8. Hau KM, Connell DW (1998): Quantitative structure-

- activity relationships (QSARs) for odor thresholds of volatile organic compounds (VOCs). *Indoor Air* 8: 23-33.
9. Hildebrand JG (1995): Analysis of chemical signals by nervous systems. *Proc Natl Sci USA* 92:3-19.
  10. *Intervert; Sex odor aerosol(SOA)*, Millsboro, DE 1996. Holland.
  11. Klebe G, Abraham U, Mietzner T (1994): Molecular similarity indices in a comparative analysis (CoMSIA) of drug molecules to correlate and predict their biological activity. *J Med Chem* 37:4130-4146.
  12. Kubinyi H (1993): *QSAR; Hansch Analysis and Related Approaches*. VCH Weinheim. pp 115-133.
  13. Lobel D, Jacob M, Volkner M, Breer H (2002): Odorants of different chemical classes interact with distinct odorant binding protein subtypes. *Chem Senses* 27:39-44.
  14. Marshall GR, Barry CD, Bosshard HE, Dammkoehler RA, Dunn DA (1979): The conformational parameter in drug design: active analog approach. In; *Computer-assisted drug design*, Olsen EC and Christoffersen RE (Ed.), American Chemical Society, Washington, DC pp 205-226.
  15. *PBS: The leader in animal health & nutrition*, PBS Animal Health, PO Box 9101, Canton, Ohio 44711-9101, USA.
  16. Pevsner J, Trifiletti RR, Strittmatter SM, Snyder SH (1985): Isolation and characterization of an olfactory receptor protein for odorant pyrazines. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:3050-3054.
  17. Pearce GP, Hughes PE (1987): An investigation of the roles of boar component stimuli in the expression of proceptivity in the female pig. *Appl Anim Behav* 18: 287-293.
  18. 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.
  19. Rekwot PI, Ogwu D, Oyedipe EO, Sekoni VO (2001): The role of pheromones and bio-stimulation in animal reproduction. *Animal Reproduction Science* 65: 157-170.
  20. Rossiter KJ (1996): Structure-odor relationships. *Chem Rev* 96:3201-3240.
  21. 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.
  22. Shykind BM, Rohani SC, O'Donnell S, Nemes A, Mendelsohn M, Sun Y, Axel R, Ramea G (2004): Gene switching and stability of odorant receptor gene choice. *Cell* 117:801-815.
  23. Spinelli S, Vincent F, Pelosi P, Tegoni M, Cambillau C (2002): Boar salivary lipocalin: Three-dimensional X-ray structure and androstenol/androstenone docking simulations. *Eur J Biochem* 269:2449-2456.
  24. Sung ND, Kim CH, Jin DI, Park CS (2004): The search of pig pheromonal odorants for biostimulation control system technologies: I. Ligand based molecular shape similarity of 5-androst-16-en-3-one analogs and their physicochemical parameters. *Reprod Dev Biol* 28:45-52.
  25. Sung ND, Park CS, Choi YS, Myung PK (2005): 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 ( $\mu$ OBP). *Reprod Dev Biol* 29:43-48.
  26. Sung ND, Park CS, Choi YS, Myung PK (2006): The search of pig pheromonal odorants for biostimulation control system technologies: III. Comparative molecular similarity indices analysis (CoMFA) on the binding affinities between ligands of 2-(cyclo-hexyloxy)tetrahydrofuran derivatives and porcine odorant binding protein. *Reprod Dev Biol* 30:13-19.
  27. SYBYL (Ver. 7.1), Tripos Associates, Inc., 1699 S. Hanley Rd., Suite 303, St. Louis, MO. 63144-2913, USA.
  28. Thibaut U (1993): Applications of CoMFA and Related 3D-QSAR Approaches. In; *3D-QSAR Drug Design, Theory, Methods and Applications*, (H. Kubinyi Ed.) ESCOM. Leiden, Germany, pp. 661-696.
  29. Vincent F, Spinelli S, Ramoni R, Grolli S, Pelosi P, Cambillau C, Tegoni M (2000): Complexes of porcine odorant binding protein with odorant molecules belonging to different chemical classes. *J Mol Biol* 300: 127-139.
  30. Wold S, Sjostrom M, Eriksson L (2001): PLS-regression: A basic tool of chemometrics. *Chemom Intell Lab Syst* 58:109-130.
- (접수일자: 2006. 6. 23 / 채택일자: 2006. 8. 20)