

생물학적 자극 통제 수단으로 활용하기 위한 돼지 페로몬성 냄새 물질의 탐색: 2-Cyclohexyloxytetrahydrofuran 유도체와 Porcine Odorant Binding Protein 사이의 결합 친화력에 관한 2D-QSAR 모델

박창식¹ · 최양석¹ · 성낙도^{2*}

¹충남대학교 형질전환복제돼지연구센터, ²충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부

The Search of Pig Pheromonal Odorants for Biostimulation Control System Technologies: A 2D-QSAR Model for Binding Affinity between 2-Cyclohexyloxytetrahydrofuran Analogues and Porcine Odorant Binding Protein

Chang-Sik Park¹, Yang-Seok Choi¹ and Nack-Do Sung^{2*}

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

ABSTRACT

To search of a new porcine pheromonal odorant for biostimulation control system technologies to offer a potentially useful and practical way to improve reproductive efficiency in livestock species, the two dimensional quantitative structure-activity relationship (QSAR) models between physicochemical parameters as descriptors of 2-cyclohexyloxytetrahydrofuran (A), 2-phenoxytetrahydrofuran (B) analogues and binding affinity constants (p [Od.]₅₀) for porcine odorant-binding protein (p OBP) as receptor of pig pheromones were derived and discussed. The statistical quality of the optimized 2D-QSAR model is good ($r^2=0.964$) and accounts for 96.4% of the variance in the binding affinity constants. It was found that the binding affinity constants were dependent upon the optimal value, (SL)_{opt.}=1.418 of substituent lipole (SL) in molecules. Therefore, the SL constant was very important factor for binding affinity.

(Key words : Pig pheromone, p OBP, Binding affinity constant, 2D-QSAR model)

요 약

가축의 번식과 수요를 조절할 수 있는 생물학적 자극 통제 수단으로 새로운 돼지 페로몬성 냄새 물질을 탐색하고자, 기질 분자로서 2-cyclohexyloxytetrahydrofuran (A), 2-phenoxytetrahydrofuran (B) 유도체들의 설명인자인 물리화학 파라미터와 돼지 페로몬의 수용체 (p OBP)에 대한 결합 친화력 상수(p [Od.]₅₀) 간의 2D-QSAR 모델을 유도하고 검토하였다. 2D-QSAR 모델은 결합 친화력 상수를 약 96.4% 설명하는 매우 양호한 모델($r^2=0.964$)로서 분자내 치환기의 소수성 (SL) 상수에 관한 적정값이 (SL)_{opt.}=1.418일 때 가장 높은 결합 친화력을 나타냄을 알았다. 그러므로 분자내 치환기의 소수성 인자가 결합 친화력 상수에 가장 큰 영향을 미치는 중요한 요소이었다.

서 론

근래, 돼지 페로몬을 이용한 생물학적인 통제에 관한

보고에 의하면 페로몬이 돼지의 번식과 효율성이 개선되었다고 하였다(Shrestha 등, 2001). 현재 상용화 중인 sex odor aerosol (SOA)은 합성된 천연 리간드(5 α -androst-16-en-3-one) 분자로서 돼지 웅성 페로몬을 사용하고 있

* 본 연구는 2005년도 농림기술개발사업과 2006년도 과학기술부, 한국과학재단 우수연구센터(ERC) 육성사업의 지원으로 이루어진 것임.

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

다. 냄새 분자들은 공기로부터 후각내 점액의 수성장벽 (aqueous barrier)을 통하여 수용체, odorant binding protein (OBP)에 이르기까지 휘발성 냄새 분자들의 이행은 후각 과정과 생리적 역할들이 서로 다르다는 제안이 보고되기도 하였다(Pelosi, 1994). 최근에 이르러 냄새 분자들의 인식 메카니즘이 알려지게 되었으며(Buck, 2004) 돼지 웅성 페로몬과 수용체사이의 결합기작(Chen 등, 2003)은 물론, 수용체로 알려진 lipocalin(1GM6)에 대하여 다양한 화합물과의 virtual screening(Kitchen 등, 2004)이 시도된 바 있다(Sung 등, 미발표).

한편, 돼지 웅성 페로몬성 물질을 탐색하고자 여기에서 다른 냄새 분자로서 2-cyclohexyloxytetrahydrofuran 유도체들의 결합 친화력 상수($p[Od.]_{50}$)를 ODT (odour detection thresholds) 모델(Abraham 등, 2002)에 적용하였으나 상관성이 매우 나쁜 결과를 보였으므로($r=0.450$) ODT 모델은 적합하지 않은 것으로 판단되었다. 그러므로 저자들은(Sung 등, 2004) ligand based approach에 따라 일련의 2-cyclohexyloxytetrahydrofuran 유도체의 구조 변화와 수용체, $pOBP$ 사이의 결합 친화력 상수($p[Od.]_{50}$)에 미치는 HQSAR을 위시하여 CoMFA 및 CoMSIA 등, 3D-QSAR 모델에 관하여 검토하였다(Sung 등, 2004; 2005; 2006a,b).

본 연구에서는 돼지 웅성 페로몬성 물질을 탐색하기 위한 시도의 일환으로 직선 자유에너지 관계(LFER) (Sung, 2002)에 기초한 일련의 기질 분자로서 냄새 분자인 2-cyclohexyloxytetrahydrofuran 및 2-phenoxytetrahydrofuran 유도체의 구조 변화와 수용체($pOBP$) 사이의 결합 친화력 상수($p[Od.]_{50}$)에 미치는 2차원적인 구조-활성 관계에 관한 2D-QSAR 모델(Hansch 등, 1995)을 유도하였다. 이 같은 연구를 통하여 기질 분자와 수용체 사이의 구체적인 상호작용에 관한 정량적인 이해를 바탕으로 새로운 돼지 웅성 페로몬을 개발하고 발정의 동기화 모델을 제시하고자 한다.

재료 및 방법

설명 인자들의 계산

일련의 기질 분자로서 2-cyclohexyloxytetrahydrofuran (A: 1~11) 및 2-phenoxytetrahydrofuran (B: 12~15) 유도체(Pevsner 등, 1990) (Fig. 1)와 porcine odorant binding protein ($pOBP$) 사이의 결합 친화력 상수($p[Od.]_{50}$)는 문헌값 (Dal Monte 등, 1993)을 이용하였다. 기질 분자의 물리-화학적 설명인자는 구성적, 위상학적, 기하학적, 정전기적 및 양자화학적 유형 등의 5가지로 나누어져 있다. 예컨대, 위상학적인 설명인자로 STERIMOL 파라미터(\bar{A}) (Verloop 등, 1976)인 분자의 길이(L: \AA)와 폭($B_1 \sim B_5: \text{\AA}^3$), 분자부피($V: \text{\AA}^3$), 분자 표면적($MSA: \text{\AA}^2$), 분자량($MS: \text{amu}$)을 위시하여 소수성(π 또는 $\log P$), 소수성 모멘트(LM.), 몰라 굴절율(MR: cm^3/mol), 쌍극자 능률(DM.: Debye) 및 분자극성 표면적($PSA: \text{\AA}^2$) 등, 20개의 다양한 물리-화학 파라미터들을 TSAR(Ver. 3.3) 프로그램으로(Accelrys, 2000) 계산하였다.

2D-QSAR 모델의 유도

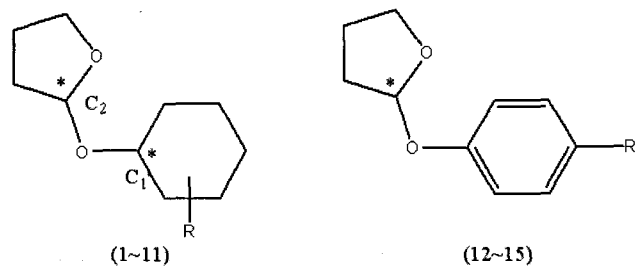


Fig. 1. General structures of used some odorants, 2-(R-cyclohexyloxy)tetrahydrofuran (A: 1-11) and 2-(R-phenoxy)tetrahydrofuran (B: 12-15) analogues. The C_1 and C_2 atoms in substrate molecules are chiral center.

냄새 분자들의 결합 친화력 상수($p[Od.]_{50}$)를 종속변수 그리고 냄새 분자들의 설명 인자들을 독립변수로 활용하여 2D-QSAR 방정식을 유도하였다. 2D-QSAR 모델의 유도는 TSAR(Ver. 3.3) 프로그램과 SAS 통계 프로그램(Ver. 9.1)을 병행하여 사용하였다. Data set의 규모($n=15$)가 작기 때문에 상관성이 높은 모델을 유도하기 위하여 상관성이 벗어나는 화합물(8)을 outlier로 제외시키고 나머지 화합물(training set, $n=14$)을 대상으로 다중 회귀 분석방법으로 Hansch 형식(Kubinyi, 1993)의 2D-QSAR 모델을 유도하였다. 이들 모델들(A3 및 B3)은 각각 2~3개의 변수들로 구성되어 통계적으로 chance correlation (Topliss 등, 1979)이 배제된 상관성이 양호한 식을 얻었다. 따라서 여기에서는 2차원 구조와 활성과의 관계를 다루기 때문에 기질 분자내 입체 중심인 키랄성(R 및 S형)을 고려할 필요가 없다.

결 과

기질 분자로서 2-cyclohexyloxytetrahydrofuran (A) 및 2-phenoxytetrahydrofuran (B) 유도체들과 $pOBP$ 사이의 관측된 결합 친화력 상수(Obs. $p[Od.]_{50}$), 두 2D-QSAR 모델(A3 및 B3)에 의하여 예측된 값(pred. $p[Od.]_{50}$) 그리고 이들 두 값의 차이값(Dev.)을 Table 1에 각각 정리하였다. 유도체들과 $pOBP$ 사이의 결합 친화력 상수($p[Od.]_{50}$) 중, 가장 높은 결합 친화력 상수를 나타내는 분자는 *trans*-3-methylcyclohexanol ($p[Od.]_{50}=6.29$)이었으며 *cis* 및 *trans* 이성질체들의 결합 친화력 상수들은 서로 다른 값을 나타내었다. 차이(Dev.)값을 비교한 바, training set의 평균 오차의 절대값(ARTS)으로부터 B3 모델이 A3 모델보다 양호한 모델임을 시사하고 있다. 뿐만 아니라, 차이값이 관측값의 10% 미만을 상회하는 값을 나타내므로 모델에 의한 예측성 또한, 양호하다고 판단되었다. 그리고 Table 2에는 기질 분자들의 설명인자인 분자부피($V: \text{\AA}^3$), 분자나 또는 분자내 치환기의 $\log P$ 값을 사용하여 계산된 소수성(TL 또는 SL) 그리고 분자내 회전 가능한 결합수(RB)들을 정리하였다. 또한, Table 3에는 2D-QSAR 모델을 유도하는데 있어서 가장 적합한 설명인자들 사이의 상관관계를 요약하였으며 이로부터 설명인자들은 대체로 서로 독립적인 경향을 나타내고 있어 통계적으로 적절한 모델이 유도될 것으로 예상되었다. Table 4에는 냄새 분자

Table 1. The observed binding affinity (Obs. $p[Od.]_{50}$) for $pOBP$ of 2-cyclohexyloxytetrahydrofurane analogues and predicted binding affinity (Pred. $p[Od.]_{50}$) by optimized 2D-QSAR models and their deviation

No.	IUPAC name of odorants	Obs.	A3 [*]		B3	
			Pred.	Dev.	Pred.	Dev.
1	2-(1-methylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane	5.96	6.02	-0.06	6.06	-0.10
2	2-(<i>cis</i> -2-methylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane	5.78	5.91	-0.13	5.78	0.00
3	2-(<i>trans</i> -2-methylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane	5.89	6.03	-0.14	5.84	0.05
4	2-(<i>cis</i> -3-methylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane	6.05	5.98	0.07	6.06	-0.01
5	2-(<i>trans</i> -3-methylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane	6.29	5.96	0.33	6.06	0.23
6	2-(<i>cis</i> -4-methylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane	6.11	5.76	0.35	5.95	0.16
7	2-(<i>trans</i> -4-methylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane	5.72	5.76	-0.04	5.95	-0.23
8 ^{a)}	2-(<i>cis</i> -4-isopropylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane	4.34	4.86	-0.52	4.39	-0.05
9	2-(<i>trans</i> -4-isopropylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane	4.99	4.83	0.16	4.39 ^{a)}	0.60 ^{a)}
10	2-(<i>cis</i> -4- <i>tert</i> -butylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane	4.61	4.52	0.09	4.44	0.17
11	2-(<i>trans</i> -4- <i>tert</i> -butylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane	4.38	4.52	-0.14	4.44	-0.06
12	2-(4-methylphenoxy)tetrahydrofurane	5.65	5.65	0.00	5.75	-0.10
13	2-(4-ethylphenoxy)tetrahydrofurane	5.29	5.35	-0.06	5.22	0.07
14	2-(4-isopropylphenoxy)tetrahydrofurane	4.97	5.08	-0.11	5.09	-0.12
15	2-(4- <i>tert</i> -butylphenoxy)tetrahydrofurane	4.96	4.74	0.22	4.97	-0.01
ARTS ^{b)}			0.137		0.097	

* Pred., the values were calculated according to the optimized model (A3 & B3) in Table 4; Dev., differences between observed values and predicted values.

^{a)} outlier, ^{b)} average residual of training set.

의 구조변화에 따른 결합 친화력 상수와와의 관계를 알아 보기 위하여 2개의 설명인자들의 조합으로 구성된 2D-QSAR 모델의 유도 과정을 통계값과 함께 요약하였다. 결과적으로 A3 모델은 V와 TL이 조합된 모델이고 B3 모델은 RB상수를 포함하는 SL 상수의 2차식이다. 통계값을 비교한결과, B3 모델($r^2=0.920$)보다 A3 모델($r^2=0.964$)이 더 좋은 모델이었다. 따라서 Fig. 2에는 최적의 2D-QSAR 모델(B3)에 있어서 SL상수와 $\text{Sum}=\text{obs. } p[Od.]_{50} + 0.834RB$ 와의 포물선 관계를 나타내었으며 이로부터 2D-QSAR B3 모델은 분자내 회전 가능한 결합수(RB)를 포함하는 분자내 치환기의 소수성(SL)상수의 적정값이 $(SL)_{\text{opt.}}=1.418$ 일 때 가장 높은 결합 친화력을 나타낼 것으로 예상되었다. 그리고 Fig. 3에는 관측된 결합 친화력 상수($\text{obs. } p[Od.]_{50}$)와 2D-QSAR B3 모델에 의하여 예측된 결합 친화력 상수($\text{pred. } p[Od.]_{50}$) 사이의 비례관계식 ($\text{Pred. } p[Od.]_{50} = 0.963(\text{Obs. } p[Od.]_{50}) + 0.198$, $n=14$, $s=0.129$, $F=319.035$, $r^2=0.964$ 및 $q^2=0.963$)으로부터 이들 두 값들사이의 상관성과 예측성이 매우 양호함을 잘 설명하고 있다.

고 찰

기질 분자의 설명인자

단백질 분자와 가장 좋은 결합성을 나타내는 green odorant 중 하나인 기질 분자로서 2-cyclohexyloxytetrahydrofurane(A:1~11) 및 2-phenoxytetrahydrofurane(B:12~15) 유도체들의 결합 친화력 상수($p[Od.]_{50}$)를 ODT 모델(Abraham 등, 2002)에 적용하였으나 상관성이 매우 나쁜 결과($r=0.450$)를 보임에 따라 ODT 모델은 적합하지 않은 것으로 판단되었다. 그러므로 새로운 모델의 필요성이 대두되어 2D-QSAR 모델의 유도를 시도하였다. 본 연구에서 유도체들과 $pOBP$ 사이의 결합 친화력 상수($p[Od.]_{50}$) 중(Table 1), *trans*-3-methylcyclohexanol ($p[Od.]_{50} = 6.29$)이 가장 높은 결합 친화력 상수를 나타내었으며 *cis* 및 *trans* 이성질체들의 결합 친화력 상수들은 서로 다른 값을 나타내었는데, 이는 효소-기질간 반응이 기질 특이적으로 비대칭성에 의존적이기 때문이다. 일반적으로 기질 분자와 수용체간의 생물학적 활성은 기질 분자의 소수성(log P 또는 Pi)과 전자 전달효과(sigma) 및 입체효과(ES)의 선형대수의 합으로 설명되므로 휘발성 분자의 구조와 냄새의 관계(SORs) (Rossiter, 1996)도 예외가 아니다.

기질 분자와 수용체 사이의 상호작용에 미치는 구체적인 요인과 정도를 이해하기 위하여 자유 에너지 직선관계(LFER) (Sung, 2002)에 기초한 휘발성 냄새물질의 정량적인 구조와 수용체($pOBP$) 간 결합 친화력 상수($p[Od.]_{50}$)

Table 2. Used physicochemical parameters as descriptors of 2-cyclohexyloxytetrahydrofuran analogues*

No.	TL	V	SL	SL ²	RB
1	2.236	155.60	1.398	1.954	2
2	2.844	155.02	0.942	0.887	2
3	2.348	154.24	0.992	0.984	2
4	2.643	154.12	1.358	1.844	2
5	2.714	154.17	1.359	1.847	2
6	3.757	153.86	1.714	2.937	2
7	3.757	153.87	1.714	2.937	2
8	5.028	180.80	2.241	5.022	3
9	5.146	180.72	2.240	5.017	3
10	5.198	193.35	2.218	4.920	3
11	5.198	193.35	2.218	4.920	3
12	5.552	143.22	0.914	0.835	2
13	5.481	156.28	1.498	2.244	3
14	5.206	170.01	1.757	3.087	3
15	5.399	182.47	1.870	3.497	3

* TL, total lipole; V, molecular volume (Å³); SL, substituent lipole; RB, rotatable bond count.

Table 3. Correlation matrix for variables used to derive optimized 2D-QSAR model

	TL	V	(SL) ²	SL ^{a)}	RB
TL	1				
V	0.5526	1			
(SL) ²	0.5852	0.8931	1		
SL ^{a)}	0.5640	0.8654	0.9920	1	
RB	0.7971	0.8357	0.7806	0.7715	1

^{a)} substituent lipole.

에 관한 2D-QSAR 모델(Table 4)을 유도하였다. 모델 중 소수성에 관한 상수는 소수성 모멘트(LM), 입체효과에 관련한 상수로는 분자의 부피(Vol.) 그리고 위상학적 상수로는 분자내의 회전 가능한 결합(RB)이 포함되어 있다. 이 같은 결과로부터 결합 친화력 상수(p[Od.]₅₀)에는 소수성에 관한 요소들이 가장 많이 관여하고 있음을 알 수 있다. 설명인자 중, LM 상수는 분자 내 소수성 분포의 척도이다. 소수성(log*P*)은 냄새물질의 생체 내 흡수와 이동에 있어서 가장 중요한 요인중의 하나인데, 전자 효과와 소수성 사이에는 상관성이 없는 반면에 이온화와 분자의

크기와 연관성이 있다(Kansy, 1996). 2D-QSAR 모델에는 분자나 또는 분자내 치환기의 소수성(TL 또는 SL) 그리고 분자내 회전 가능한 결합수(RB)들이 포함되어 있다.

2D-QSAR 모델의 특징

2D-QSAR A3 모델(Table 4)은 V와 TL 상수가 조합된 모델이고 2D-QSAR B3 모델은 RB 상수를 포함하는 SL 상수에 관한 2차식이다. A3 모델은 상관계수가 $r^2=0.920$ 이고 계수의 절대값으로 분자 부피보다는 분자의 소수성이 큰 영향을 미치며(TL≫V) 이들 변수들의 계수가 음의 값을 나타내므로 이들 상수들의 값이 작을수록 결합 친화력 상수가 개선될 것으로 예상되었다. 2D-QSAR A3 모델에 의한 예측된 결합 친화력 상수와 관측된 결합 친화력 상수 사이의 비례 관계식(Pred.p[Od.]₅₀=0.927(Obs. p[Od.]₅₀)+0.362, n=14, s=0.171, F=139.485, $r^2=0.921$ 및 $q^2=0.831$)으로부터 두 값 사이의 상관성이 양호함을 설명하고 있다.

한편, 2D-QSAR B3 모델은 가장 양호한 통계값($r^2=0.964$)을 보였다. 분자내 치환기의 소수성(SL)에 관한 2차식은 다음 (1)식과 같으며 그 관계를 Fig. 2에 나타내었다. 2D-QSAR B3 모델은 결합 친화력 상수를 약 96.4% 설명하는 매우 양호한 모델로서 각 설명인자들이 SL≫(SL)²>RB의 순으로 분자내 치환기의 소수성(SL)이 가장 큰 영향을 미치고 있음을 설명하고 있다.

$$p[\text{Od.}]_{50} = -1.236(\pm 0.212)SL^2 + 3.506(\pm 0.668)SL - 0.834(\pm 0.120)RB + 5.244(\pm 0.555),$$

$$p[\text{Od.}]_{50} = -1.236(SL - 1.418)^2 - 0.834RB + 7.729 \quad (1)$$

위의 식과 Fig. 2로부터 2D-QSAR B3 모델은 분자내 치환기의 소수성(SL)상수의 적정값이 (SL)_{opt}=1.418일 때 가장 높은 결합 친화력을 나타낼 것이다. 또한, 다른 계수의 변수값에 비하여 작은 값이나 RB의 계수가 음의 값이므로 분자내 회전 가능한 결합이 적을수록 즉, 분자의 경직성(rigidity)이 클수록 결합 친화력을 개선하는데 기여할 것으로 예상된다. 그러므로 수용체(μ OBP) 중 반응점의 위상학적 특성은 기질 분자가 평면성을 유지하였을 경우에 기질-수용체 사이의 결합 친화력이 증가할 것으로 예상된다. 그리고 관측된 결합 친화력 상수(obs.pl₅₀)와 예측된 결합 친화력 상수(pred.pl₅₀) 사이의 비례 관계(Fig. 3) 식은 물론, 여기에서 다루지 않은 분자의 SL 및 RB 상수를 2D-QSAR B3 모델에 대입하여 96.4% 확률의 결합 친화력 상수를 예측할 수 있다.

기질 분자와 수용체간의 반응성

기질 분자(1~15)와 수용체(μ OBP) 간의 생물학적 활성 반응이 기질 분자의 소수성과 전자 전달효과 및 입체효과 등, 3가지 유형의 선형대수의 합이라는 전제에 따라서(Sung 등, 2002) 2D-QSAR B3 모델($r^2=0.964$)은 소수성 상수(SL) 그리고 입체상수에 해당되는 RB를 포함한 설명인자를 제외하고 나머지(r^2-1) 약 3.6%는 전자전달 효과가 한 요소로 작용할 것임을 예상할 수 있다. 그러므로 결합 친화력 상수에 미치는 기질 분자의 설명인자는 소수성 효과≫입체효과>전자 전달효과의 순으로 영향을 미칠 것으로 예상된다. 이와 같이 기질 분자와 결합 친화력에 미

Table 4. Statistical results and weighting factors of variables in development of optimized 2D-QSAR model^a

Model	Intercept	TL	V	(SL) ²	SL	RB	s	F	r ²
A1	6.944	-0.358	-	-	-	-	2.925	19.48	0.619
A2	10.796	-	-0.032	-	-	-	3.688	42.61	0.780
A3	10.206	-0.201	-0.024	-	-	-	2.174	63.42	0.920
B1	7.198	-	-	-	-1.116	-	3.408	17.47	0.593
B2	8.277	-	-	-	-	-1.173	4.717	54.84	0.821
B3 ^{a)}	5.244	-	-	-1.236	3.506	-0.834	1.846	87.93	0.964

n, number of training set compounds; s, mean square; F, F value; r², adjust correlation coefficient. ^{a)}optimized model: n=14 & optimal value of SL (substituent lipole) is (SL)_{opt.}=1.418.

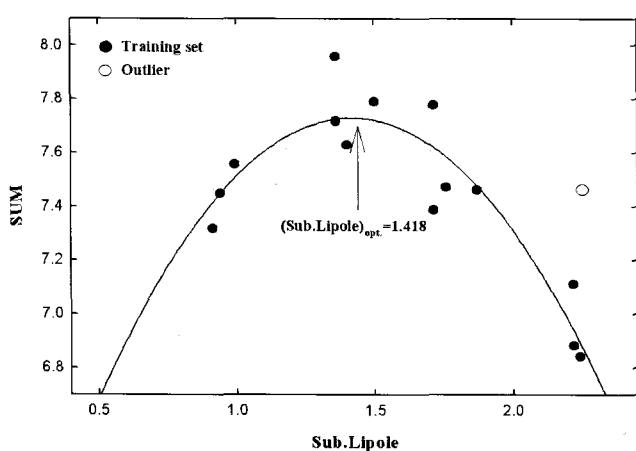


Fig. 2. Relationships between SL constants and SUM values by optimized 2D-QSAR model (B3). $SUM = Obs.p[Od.]_{50} + 0.834RB$.

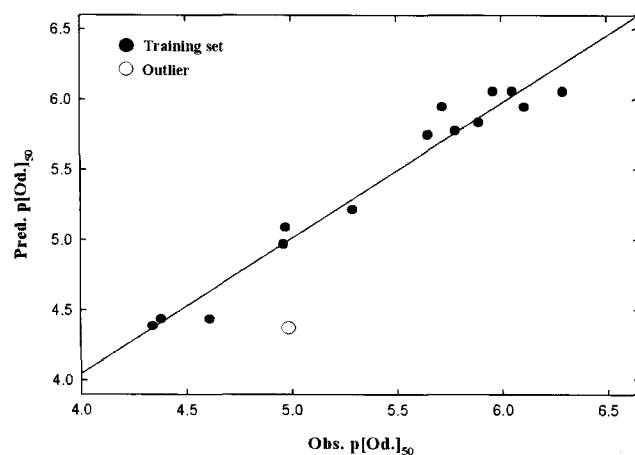


Fig. 3. Relationships between observed binding affinity constants, $Obs.p[Od.]_{50}$ and predicted values, $Pred.p[Od.]_{50}$ by optimized 2D-QSAR model (B3). (Training set : $Pred.p[Od.]_{50} = 0.963(Obs.p[Od.]_{50}) + 0.198$, $n=14$, $s=0.129$, $F=319.035$, $r^2=0.964$ & $q^2=0.963$).

치는 반응성이 소수성이라는 사실은 돼지 웅성 페로몬의 수용체, Lipocalin (IGM6)과 다양한 기질분자 사이의 vi-

tural screening (Kitchen 등, 2004)에 관한 연구에서도 소수성적인 상호 작용만으로 후보 물질들의 docking score가 양호하였다(Sung 등, 미발표). 그리고 lipocalin(반응점 부피; $273A^3$)과 반응시에 냄새 분자중, 4~6의 결합 친화력 상수(Table 1)가 비교적 높은 수치($Obs. p [Od.]_{50}=6.05 \sim 6.29$)이므로 이들 기질 분자들의 부피(Table 2)가 lipocalin과 반응하는데 적절한 부피($V: 153.86 \sim 154.17 A^3$)임을 시사하고 있다. 뿐만 아니라, 2D-QSAR B3 모델로부터 기질분자 전체의 소수성(TL)보다는 분자내 치환기(R)들의 소수성(SL)이 더욱 결합 친화력 상수에 큰 영향을 미치는 주 요인이며 그 크기는 적정값 $(SL)_{opt.}=1.418$ 수준이라고 판단되었다.

이상과 같이, 기질 분자로서 일련의 2-cyclohexyloxytetrahydrofuran 유도체들과 돼지 웅성 페로몬 수용체 (μ OBP) 사이의 상호작용으로부터 돼지의 초기 발정 동기화에 관한 이해를 도모할 수 있었다. 뿐만 아니라, 이에 기초하여 돼지 웅성 페로몬 성 대체 물질의 구조적인 특징을 파악 함으로써 생물학적인 통제 방법으로 돼지의 번식효율성이 개선될 것으로 예상되는 페로몬성 분자를 설계할 수 있었다. 그러므로 다음 연구에서는 돼지 웅성 페로몬 성 물질의 분자설계(drug design)에 관련한 내용을 보고하고자 한다.

인용문헌

1. Abraham MH, Gola JMR, Cometto-Muniz JE, Cain WS (2002): A model for odour thresholds. *Chem Senses* 27: 95-104.
2. Accelrys (2000): TSAR; Proprietary software (Ver. 3.3), User Guide., Oxford Molecular: Solutions for discovery Research. Oxford Molecular Ltd.
3. Bignetti E, Cavaggioni A, Pelosi P, Persaud KC, Sorbi RT, Tirinedelli R (1985): Purification and characterization of an odorant binding protein from cow nasal tissue. *Eur J Biochem* 149: 227-231.
4. Buck LB (2004): The search for odorant receptors. *commentary. Cell.* 116, S117-S119.
5. Chen H, Li Q, Yao X, Fan B, Yuan S, Pannaye A,

- Doucet JP (2003): 3D-QSAR and docking study of the binding mode of steroids to progesterone receptor in active site. *QSAR Comb Asi* 22: 604-613.
6. Dal Monte M, Centini M, Anselmi C, Pelosi P (1993): Binding of selected odorants to bovine and porcine odorant-binding proteins. *Chem Sences* 18: 713-721.
 7. Hansch C, Leo A (1995): *Exploring QSAR; Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*. ACS Professional Reference Book, American Chemical Society, Washington, DC. pp 25-65.
 8. Kansy M (1996): Molecular properties. In: Waterbeemd H (ed.). *Structure-Property Correlations Drug Research*. Academic Press, RG. Landers, Co., Austin. Ch. 2.
 9. Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J (2004): Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: Methods and applications. *Nat Rev Drug Discov* 3:935-949.
 10. Kubinyi H (1993): *3D-QSAR Drug Design, Theory, Methods and Applications*, ESCOM. Leiden.
 11. Pelosi P (1994): Odorant-binding proteins. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 29:199-228.
 12. Pevsner J, Hou V, Snowman AM, Snyder SH (1990): Odorant-binding protein, characterization of ligand binding. *J Biol Chem* 265: 6118-6125.
 13. Rossiter KJ (1996): Structure-odor relationships. *Chem Rev* 96:3201-3240.
 14. Shrestha NP, Edwards S, English PR, Robertson JF (2001): An evaluation boar pheromon spray to aid the stimulation and detection of estrus in small farms in Nepal. *Asian-Aust J Anim Sci* 14:697-700.
 15. Sung ND (2002): Development of new agrochemicals by quantitative structure-activity relationship (QSAR) methodology. II. The linear free energy relationship (LFER) and descriptors. *Kor J Pesticide Sci* 6:231-243.
 16. 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 α -androst-16-en-3-one analogues and their physico-chemical parameters. *Reprod Dev Biol* 28:45-52.
 17. 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 ligand of volatile odorants molecules and porcine odorants binding protein (pOBP). *Reprod Dev Biol* 29:43-48.
 18. Sung ND, Park CS, Hung HS, Seong MK (2006a): The search of pig pheromonal odorants for biostimulation control system technologies: III. Comparative molecular field analysis (CoMFA) on binding affinities between ligands of 2-(cyclohexyloxy)tetrahydrofuran derivatives and porcine odorants binding protein. *Reprod Dev Biol* 30:13-19.
 19. Sung ND, Park CS, Jang SC, Choi KS (2006b): The search of pig pheromonal odorants for biostimulation control system technologies: IV. Comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA) on binding affinities between ligands of 2-(cyclohexyloxy)tetrahydrofuran derivatives and porcine odorants binding protein. *Reprod Dev Biol* 30:169-174.
 20. Topliss JG, Edwards RP (1979): Chance factors in studies of quantitative structure activity relationships. *J Med Chem* 22:1238-1244.
 21. Verloop A, Hoogenstraten W, Tipker J (1976): *Drug Design*. In: Ariens EJ (ed.). *Development and application of new steric substituent parameters in drug design*. Academic Press, New York. Vo. 7, pp 165-207.

(접수일자: 2007. 1. 17 / 채택일자: 2007. 2. 21)