

생물학적 자극 통제 수단으로 활용하기 위한 돼지 페로몬성 냄새 물질의 탐색: Ligand Based Approach에 의한 돼지 페로몬성 Tetrahydrofuran-2-yl 계 화합물의 예측*

성민규¹ · 조윤기¹ · 박창식² · 성낙도^{1,†}

¹충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부, ²충남대학교 형질전환복제돼지연구센터

The Search of Pig Pheromonal Odorants for Biostimulation Control System Technologies: Prediction of Pig Pheromonal Tetrahydrofuran-2-yl Family Compounds by Means of Ligand Based Approach*

Min-Gyu Soung¹, Yun-Gi Cho¹, Chang-Sik Park² and Nack-Do Sung^{1,†}

¹Division of Applied Biological Chemistry, Chung-Nam National University, Daejeon 305-764, Korea

²Research Center for Transgenic Cloned Pigs, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

ABSTRACT

To search a new porcine pheromonal odorant, the models of four type (2D-QSAR, HQSAR, CoMFA & CoMSIA) were derived from quantitative structure-activity relationship (QSAR) between tetrahydrofuran-2-yl family compounds and their observed binding affinity constants ($Obs.p[Od]_{50}$). The optimized CoMFA model (predictability; $r^2_{cv}(q^2)=0.886$ & correlation coefficient: $r^2_{ncv}=0.984$) from ligand based approaches was confirmed as the best model among them. The N^1 -allyl- N^2 -(tetrahydrofuran-2-yl)methyl)oxalamide (P1), 2-(4-trimethylammoniummethylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane (P5) and 2-(3-trimethylammoniummethylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane (P6) molecules predicted as porcine pheromonal odorant by the CoMFA model were showed relatively high binding affinity constant values ($Pred.p[Od]_{50}=8\sim 10$) and very lower toxicity values against some sorts of toxicity.

(Key words : Porcine odorant binding protein (pOBP), Pig pheromonal odorants, Tetrahydrofuran-2-yl derivatives, Ligand based approach, Toxicity)

요 약

돼지 페로몬성 냄새 물질을 탐색하기 위하여 tetrahydrofuran-2-yl 계 화합물들과 관측된 결합 친화력상수($Obs.p[Od]_{50}$) 사이의 정량적인 구조-활성관계(QSAR)로부터 4개 형태의 모델(2D-QSAR, HQSAR, CoMFA 및 CoMSIA)들이 유도되었다. Ligand based approach로부터 최적화된 CoMFA 모델(예측성; $r^2_{cv}(q^2)=0.886$ 및 상관성: $r^2_{ncv}=0.984$)이 가장 좋은 모델이었다. CoMFA 모델로부터 돼지 페로몬성 냄새 물질로 예측된 N^1 -allyl- N^2 -(tetrahydrofuran-2-yl)methyl) oxalamide (P1), 2-(4-trimethylammoniummethylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane (P5) 및 2-(3-trimethylammonium-methylcyclohexyloxy)tetrahydrofurane (P6) 분자들은 비교적 높은 결합 친화력 상수값($Pred.p[Od]_{50}=8\sim 10$)과 몇 가지 독성에 대하여 낮은 독성값을 나타내었다.

서 론

암컷 돼지의 발정 동기화가 음성 돼지의 타액이나 소변중에 존재하는 페로몬성 냄새 물질(androstenone)을 인식하여 이루어진다는 사실에 근거하여(Pearce 등, 1987),

가축들을 생물학적으로 통제하는 활용성이 시사된 바(Rewok 등, 2001) 있었다. 돼지 페로몬을 활용한 연구에 의하면 페로몬이 돼지의 번식 효율성을 개선하였다는 보고가 있었으며(Shrestha 등, 2001) 냄새 물질과 그 수용체와의 정량적인 구조와 활성과의 관계(QSAR)에 관한 연구(Rossiter, 1996; Hau 등, 1998)와 ODT(odour detection

* 본 연구는 한국과학재단(KOSEF) 우수연구센터 지원으로(R11-2002-100-05003) 이루어진 것임.

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

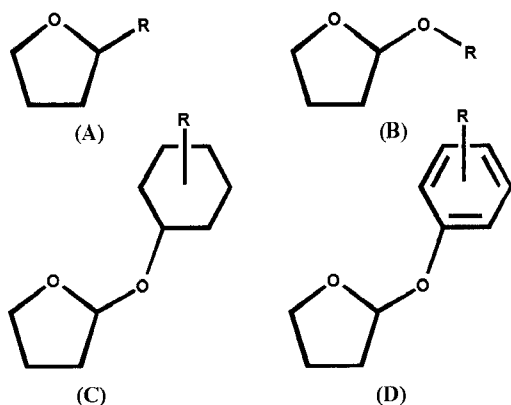


Fig. 1. General structures of 2-R-tetrahydrofuran (A), 2-(R-oxo)tetrahydrofuran (B), 2-(R-cyclohexyloxy)tetrahydrofuran (C) and 2-(R-phenoxy)tetrahydrofuran (D) analogues as odorant.

thresholds) 모델이 제안되기도(Abraham 등, 2002) 하였다.

웅성 돼지 페로몬성 대체물질을 탐색하기 위한 시도의 일환으로, 저자들은 웅성 돼지 페로몬의 유사 steroid계 화합물 54종에 대한 분자 구조 유사성 지수를 계산하여 (Meyer 등, 1991) 4-androsten-3,17-dione과 5 α -androsten-3 β -ol-17-one의 물리-화학적 성질과 구조의 입체성이 실제의 돼지 페로몬(5 α -androst-16-en-3-one)과 구조적으로 매우 유사함(Sung 등, 2004)을 보고한 바 있었다. 그 이후, 돼지 페로몬의 수용체인 lipocalin에 대한 Bio-docking과 Virtual screening (Sung 등, 2008)에 관하여 보고하기도 하였다. 뿐만 아니라, 돼지 후각 조직으로부터 분리 정제한 pOBP(porcine odorant binding protein)에 대하여 측정된 냄새분자로서 2-(cyclohexyloxy)tetrahydrofuranes 유도체의 결합 친화력상수($p[Od]_{50}$) 사이의 최적화 된 HQSAR(Sung 등, 2005), CoMFA(Sung 등, 2006a), CoMSIA(Sung 등, 2006b) 및 2D-QSAR(Park 등, 2007) 등의 모델로부터 정량적인 구조와 활성과의 관계(QSAR) (Akamatsu, 2002)가 검토된 바 있다.

본 연구에서는 위와 같은 QSAR 모델들에 의한 ligand based approaches에 기초하여(Sung 등, 2005; 2006a; 2006b; Park 등, 2007) pOBP에 높은 결합 친화력이 기대되는 tetrahydrofuran-2-yl 계의 돼지 페로몬성 냄새 분자를 예측하고 몇 가지 독성에 대하여 논의하였다.

재료 및 방법

QSAR 모델과 예측

냄새 분자로서 tetrahydrofuran-2-yl 계(A-D) 화합물 (Fig. 1)의 치환기(R)가 변화함에 따라 돼지 후각 조직으로부터 분리 정제한 pOBP (22kDa)에 대하여 측정된 결합 친화력 상수($p[Od]_{50}$)(Dal Monte 등, 1993)에 근거하여 최적화 된 HQSAR(Sung 등, 2005), CoMFA (Sung 등, 2006a), 2D-QSAR(Park 등, 2007) 및 CoMSIA(Sung 등, 2006b) 등, 4종의 QSAR 모델을 유도하였다. 고활성 분자는 분자 모델링 Sybyl (Ver. 8.0) 프로그램(Tripos Inc.) 중, optimizing QSAR tool을 사용하여(method: random,

cycle: 500 및 best: 10) 약 1,000 여개의 화합물을 예측하였다. 여기에서 A 및 B 화합물은 통계값이 가장 우수한 CoMFA 모델에 의하여 예측된 유도체들이다. 2D-QSAR (Park 등, 2007) 모델에 의한 예측은 최적 모델 중에 포함된 여러 치환기(R)의 설명인자(SL; substituent lipole, $(SL)_{opt}=1.418$ 및 RB; rotatable bond account)들을 TSAR 프로그램(Ver. 3.3)으로 계산하고(Accelrys, 2000) 통계 프로그램(SAS)(Ver. 9.1)을 실행하여 예측된 결합 친화력 상수($Pred.p[Od]_{50}$)를 얻었다.

독성값의 예측

4종의 최적화된 QSAR 모델로부터 예측되어 설계된 높은 결합 친화력 상수($Pred.p[Od]_{50}$)를 나타내는 활성 분자들의 독성값은 Health Design사에서 개발한 TOPKAT (HDI) 프로그램(Ver. 6.2)을 이용하여 (Landis 등, 1995) Rat의 발암성(FDA), Ames 돌연변이성, 피부 감작성(SI), 잠재독성값(DPT) 및 Rat의 경구 독성값(LD_{50} ; g/kg) 등, 5가지 독성값을 예측하여(Prival, 2001) 정리하였다. 여러 독성 유형의 경우에 독성 발현 가능성 기준은 다음과 같다. 즉, FDA값이 0.3 이하는 발암성이 없고 0.7보다 크면 발암성이 있는 것으로 간주한다. Ames 돌연변이성은 0.3을 기준으로 판단하며 피부 감작성과 잠재 독성(DPT)에 있어서 0.3 이하는 발현 가능성이 없고, 0.7 이상이면 발현 가능성이 존재하는 것으로 판단한다. 또한, 경구 독성값(LD_{50})은 작은 양일수록 독성이 크다는 사실을 시사한다. 이렇게 예측되는 독성들은 QSAR (Hansch, 1969)에 기초한 판별 분석(discriminant analysis)으로 이루어지며, 교차확인에 의하여 평균 87.5%의 정확성을 나타내는 것으로(Livingstone, 1996) 알려졌다.

결 과

QSAR 모델의 통계값

2D-QSAR, HQSAR, CoMFA 및 CoMSIA 등, 4종의 모델들과 그의 통계값들을 Table 1에 요약하였다. 모델의 상관성(r^2)은 HQSAR(0.988)>CoMFA(0.984)> 및 CoMSIA(0.964)=2D-QSAR(0.964)의 순서로 양호하였으나, 특히 HQSAR 및 CoMFA 모델이 가장 좋았다. 예측성(r^2_{cv} 또는 q^2)은 HQSAR(0.916)>CoMFA(0.886)> 및 CoMSIA(0.856) 모델의 순서로 상관성의 경우와 그 경향이 같았다. 또한, 관측값($Obs.p[Od]_{50}$)과 모델에 의한 예측값($Pred.p[Od]_{50}$)의 평균 차이값을 비교한 결과, HQSAR(0.057)>CoMFA(0.068)>CoMSIA(0.088)> 및 2D-QSAR(0.097) 모델의 순서로 작은 오차값을 나타내었다. 그러므로 모델의 통계값에 기초하여 HQSAR 및 CoMFA 모델이 가장 좋은 모델이었다. 그러나 결과적으로 HQSAR 모델에 의하여 예측된 결합 친화력 상수($Pred.p[Od]_{50}$) 값이 CoMSIA 모델에 의한 예측값보다 낮아 고 활성 분자의 예측에는 최적화된 CoMFA 및 CoMSIA 모델만이 활용되었다.

고활성 분자의 예측

최적화된 CoMFA 및 CoMSIA 모델에 의하여 예측된 tetrahydrofuran-2-yl계 화합물 (A-D) 별, 결합 친화력 상수값($Pred.p[Od]_{50}$)을 크기 순서로 정리하고 Table 2 및 3

Table 1. Summary of statistical values of the optimized some QSAR models

Statistical & fraction	2D-QSAR ^{a)}	CoMFA ^{b)}	CoMSIA ^{b)}	HQSAR ^{c)}
Fields	-	S & I	St	-
Number of used compounds ^{d)}	14	12	12	12
Space grid (Å)	-	1.0	1.5	-
Number of components	3	2	4	5
F value ^{e)}	87.93	281.44	122.09	-
$r_{cv}^2(q^2)^{f)}$	-	0.886	0.856	0.916
$r_{ncv}^2(g)^{g)}$	0.964	0.984	0.964	0.988
Standard error estimate (ncv, ^{h)}	-	0.086	0.129	0.094
(SL) ²	-1.236(±0.212)	-	-	-
SL ^{h)}	3.506(±0.668)	-	-	-
RB ⁱ⁾	-0.834(±0.120)	-	-	-
Intercept	5.244(±0.555)	-	-	-
Arts ^{j)}	0.097	0.068	0.088	0.057

Notes: S=standard, I=indicator and St=steric, ^{a)}optimal value of SL; 1.418., ^{b)}atom based fit alignment, ^{c)}molecular fragment; 5~8 and best length; 97, ^{d)}number of training set compounds, ^{e)}fraction of explained versus unexplained variance, ^{f)}cross-validated r^2 , ^{g)}non-cross-validated r^2 , ^{h)}substituent lipole, ⁱ⁾rotatable bond account, ^{j)}average residual of training set.

에 요약하였다. 이들 화합물들은 C>B≥D>A의 순서로 높은 결합 친화력 상수값을 보였으며, cyclohexyl-치환체(C)가 제일 큰 결합 친화력을 나타내는 경향이였다. 이들 화합물은 다루어진 화합물 중에서(Sung 등, 2005; 2006a; 2006b; Park 등, 2007) 관측된 결합 친화력 상수가 제일 큰 값을 나타낸 2-(trans-3-methylcyclohexyloxy)tetrahydrofuran 분자(Obs. $p[Od.]_{50}$ =6.29)보다 높은 값을 나타내었다. 전체적으로 CoMFA 모델(Table 2)에 의하여 예측된 화합물이 CoMSIA 모델(Table 3)에 의하여 예측된 화합물보다 결합 친화력 상수가 높았다. 또한, 2D-QSAR 모델에 의하여 예측된 화합물들로서 $Pred.p[Od.]_{50}$ 이상의 치환체들과 예측값은 B; NHCONHCH₃(6.06), C; 5-CH₃(6.05) 및 D; OH(6.04) 등이였다. 그리고 HQSAR 모델로 예측된 치환체들은 B; SO₂N(CH₃)₂(5.95), C; 2-PO₃H₂(6.60) 및 D; m-NHcyclopropyl(5.84) 치환체 등이였으며, 이들

화합물들은 CoMFA 또는 CoMSIA 모델에 의하여 예측된 화합물보다 비교적 낮은 값을 보였다.

몇 가지 특성의 예측

최적화 된 CoMFA 모델에 의하여 예측된 화합물(Table 2) 중에서 화합물 별(A-D), 최상위 1 및 2위의 크기로 예측된 결합 친화력 상수($Pred.p[Od.]_{50}$) 값을 나타내는 8개의 화합물에 대한 발암성(FDA), Ames 돌연변이성, 피부 감작성(SI), 잠재독성값(DPT) 및 경구 독성값(LD₅₀; g/kg) 등 5종의 독성값을 예측하여 Table 4에 정리하였다. 이들 화합물들은 예측된 결합 친화력 상수값이 크고 대체로 독성값들이 낮은 화합물들로서 8개의 모든 화합물은 발암성이 없는(FDA<0.3) 반면에, 감작성은 P1 및 P2를 제외한 P3~P8 화합물에서 예상되었다. Ames 돌연변이성은 전체 화합물에서 예상되었으며, 그리고 P1~P6에서는

Table 2. Binding affinity constants ($Pred.p[Od.]_{50}$) of predicted compounds (A-D) by the optimized CoMFA model

Order ^{a)}	A		B		C		D	
	R	Pred.	R	Pred.	R	Pred.	R	Pred.
1	NHC(=O)NHCH ₃	8.11	CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	10.54	3-CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	10.71	2-CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	10.06
2	NAN ^{b)}	7.84	N ₂ ⁺	9.45	4-CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	10.37	4-CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	9.51
3	NH(C=O)OCH ₂ CH ₃	7.51	NHC(=NH)NH ₂	8.79	6-CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	9.30	2-SO ₃ H	8.42
4	C(=O)CF ₃	7.51	SO ₂ NHNH ₂	8.64	4-SO ₃ H	9.01	3-SO ₃ H	8.39
5	CH ₂ C(=O)OCH ₃	7.48	SO ₂ NH ₂	8.53	1-CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	8.91	2-SO ₂ NHNH ₂	8.19

^{a)} Magnitude order of predicted the odorant binding affinity constants. ^{b)} CH₂NHC(=O)C(=O)NHCH₂CH=CH₂.

Table 3. Binding affinity constants ($Pred.p[Od]_{50}$) of predicted compounds (A-D) by the optimized CoMSIA model

Order ^{a)}	A		B		C		D	
	R	Pred.	R	Pred.	R	Pred.	R	Pred.
1	N=O	6.24	POCl ₂	6.16	3-CH ₂ NH ₃ ⁺	7.76	3-CH ₂ NH ₃ ⁺	7.76
2	N=C=O	6.24	N(CH ₃) ₂	6.16	4-CH ₂ NH ₃ ⁺	7.61	4-CH ₂ NH ₃ ⁺	7.61
3	C(=O)NH ₂	6.23	NHCONH ₂	6.16	4-CH ₂ CH ₂ NO ₂	6.47	4-CH ₂ CH ₂ NO ₂	6.47
4	CH=CHCO ₂ H	6.21	COCH ₃	6.13	3-SO ₂ CF ₂ H	6.34	3-SO ₂ CF ₂ H	6.34
5	NHCO ₂ CH ₂ CH ₃	6.21	N(CH ₃)CH=CH ₂	6.12	2-SF ₅	6.27	2-SF ₅	6.27

^{a)} Magnitude order of predicted the odorant binding affinity constants.

잠재독성은 발현 가능성이 없었으나(SI<0.3) P7, P8의 경우에는 가능성이 있을 것으로 판단되었다. 그리고 경구 독성은 P3이 제일 강한 독성을, 그리고 P7 및 P8이 비교적 낮은 독성값을 나타내었다. 이상과 같은 결과에 따라서 예측된 화합물 P1, P5 및 P6 (Fig. 2)은 pOBP에 대하여 비교적 큰 예측된 결합 친화력 상수($Pred.p[Od]_{50}=8\sim 10$)를 나타내는 화합물이었다.

고찰

QSAR 모델과 활성분자

일반적으로 pOBP에 대하여 nutty odorant는 친화력이 불량하였으나, green odorant들은 양호한 경향을 나타낸다(Herent 등, 1995). 이 같은 사실에 근거하여 여기에서 사용된 냄새 분자로서 tetrahydrofuran-2-yl계 화합물(A~D)들은 대부분 꽃 향기를 내는 ether 계통의 휘발성 green odorant들이다. 그러므로 tetrahydrofuran-2-yl계 화합물의 치환기(R)가 변화함에 따르는 pOBP에 대한 결합 친화력 상수값과의 관계로부터 유도된 2D-QSAR, H-

QSAR, CoMFA 및 CoMSIA 등, 4종의 QSAR 모델들 중에서(Table 1) 통계적으로 상관성이 가장 양호한 CoMFA 모델에 의하여 높은 결합 친화력 상수값을 나타내는 화합물들이 예측되었다(Table 2). CoMFA 모델이 이론적으로는 98.4%($r^2=0.984$)의 확률로 pOBP와 냄새 분자간 결합 친화력 상수를 설명하고 있으며 그의 test set에서 (Sung 등, 2006a) 관측값과 예측값의 차이값이 관측값의 10% 미만임을 감안할 때 모델의 정확도는 약 90% 수준이 될 것임이 예상된다.

최적화된 CoMFA 및 CoMSIA 모델에 의하여 예측된 cyclohexyl 고리상 3- 및 4-tri-methylammoniummethyl-치환체(평균 $Pred.p[Od]_{50}=9.24\sim 9.00$)가 제일 높은 결합 친화력 상수를 나타낼 것으로 예측되는(Table 2 및 3) 화합물이었다. 이렇게 도출된 결과는 생체계의 다양성과 불균일성으로 인한 조건에 지배되므로 화학 구조상의 특징이 생리활성상의 특징과 반드시 대응하지 않는 일들이 존재한다. 즉, 약간의 구조적인 변화에 대하여 활성이 소실되기도 하고, 또 다른 특징의 활성을 나타내기도 한다. 이러한 제한적인 요인들이 존재함에도 불구하고 구조-활성 상관(QSAR) 이론의 보편화와 체계화가 급속하게 높아져가고 있다. 왜냐하면, 특정한 생리활성이 예견되는 기

Table 4. Predicted toxicities of predicted some compounds (A-D)^{a)} by the optimized CoMFA model

No.	Types	Sub.(R)	FDA ^{b)}	AM ^{c)}	SI ^{d)}	DPT ^{e)}	LD ₅₀ ^{f)}
P1	A	NAN ^{g)}	0.002	0.976	0.000	0.002	1.8
P2	A	NHC(=O)OCH ₂ CH ₃	0.181	1.000	0.281	0.202	1.5
P3	B	CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	0.000	1.000	0.998	0.027	171.1mg
P4	B	N ₂ ⁺	0.000	0.968	0.991	0.000	1.7
P5	C	4-CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	0.000	0.000	0.998	0.000	3.2
P6	C	3-CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	0.000	0.000	0.999	0.000	3.0
P7	D	2-CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	0.000	1.000	1.000	1.000	10
P8	D	4-CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	0.000	1.000	1.000	1.000	10

^{a)} Patent pending; Sung *et al.*, (2007), ^{b)} Rodent carcinogenicity; non-carcinogen= FDA<0.3, carcinogen=FDA<0.7, ^{c)} Ames mutagenicity; non-mutagen=AM<0.3, mutagen= AM>0.3, ^{d)} Rabbit skin irritancy; non-skin irritancy=SI<0.3, skin-irritancy=SI>0.7, ^{e)} Developmental toxicity potential, no potential for developmental toxicity; DPT>0.3, potential for developmental toxicity; DPT>0.7, ^{f)} Rat oral LD₅₀(g/kg), ^{g)} CH₂NHC(=O)C(=O)NHCH₂CH=CH₂.

질 물질이 특정한 생체계에 노출되어 그 수용체의 작용점과 상호작용 과정을 이해하고 검토하는 연구는 생리활성 물질을 탐색하고 개발하는데 매우 중요한 의미를 갖기 때문이다(Fujita, 1982). 따라서 유용한 화합물이 구비하여야 하는 요건으로는 특정한 선택성이 있어야만 하며, 생물 활성값은 높은 반면에 독성값은 낮아야 한다.

고활성 분자의 독성

*p*OBP에 대하여 결합 친화력이 비교적 큰 화합물은 3,7-dimethyloctan-1-ol ($IC_{50}=0.3 \mu M$; $p[Od]_{50}=5.72$)로 알려져 있다(Pevsner, 1990). 특히, CoMFA 모델에 의하여 예측된 Table 2의 화합물들에 대한 몇 가지 독성을 예측하여 결합친화력은 높고 독성이 비교적 낮은 화합물을 선택하여 Table 4에 정리하였다. 그 중에서 N^1 -allyl- N^2 -(tetrahydrofuran-2-yl)methyl-oxalamide (P1; NAN)은 AM 돌연변이성 그리고 2-(4-trimethylammoniummethylcyclohexyloxy)tetrahydrofuran (P5) 및 2-(3-trimethylammoniummethylcyclohexyloxy)tetrahydrofuran (P6)은 피부감각성이 예상되었으나, 이외의 독성에서는 대체로 낮은 독성값을 보이는 hit compound(Fig. 2)로 판단되었다(Sung 등, 2007). 그러므로 이들 ligand based approach에 의하여 설계된 돼지 페로몬성 화합물에 대한 생물화 학적인 검토가 이루어져야 하겠다. 다음 연구로는 tetrahydrofuran-2-yl계 화합물(P1, P5 및 P6)과 training set 화합물들(Dal Monte 등, 1993)을 대상으로 돼지 페로몬(5 α -androst-16-en-3-one)의 수용체인 lipocalin(PDB code=1-GM6)에 대하여 bio-docking을 시도하고 docking energy를 산출하여 기질-수용체 사이의 결합형태에 관하여 검토하고자 한다.

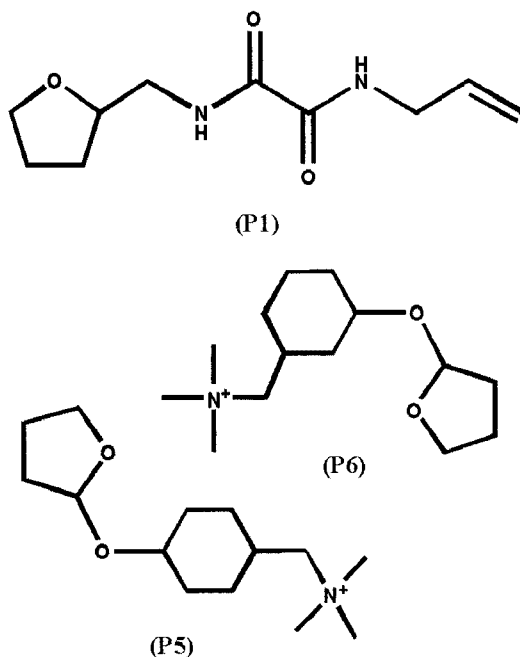


Fig. 2. Predicted N^1 -allyl- N^2 -(tetrahydrofuran-2-yl)methyl-oxalamide (P1), 2-(4-trimethylammoniummethylcyclohexyloxy)tetrahydrofuran (P5) and 2-(3-trimethylammoniummethylcyclohexyloxy)tetrahydrofuran (P6) molecule as pig pheromonal odorant (A and C).

인용문헌

1. Abraham MH, Gola JMR, Cometto-Muniz JE, Cain W (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. Akamatsu M (2002): Current state and perspectives of 3D-QSAR. *Curr Topics Med Chem* 2:1381-1394.
4. 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.
5. Fujita T (1982) Structure activity relationships, quantitative approach (I). Nankodo Tokyo. pp. 1-30.
6. Hau KM, Connell DW (1998): Quantitative structure-activity relationships (QSARs) for odor thresholds of volatile organic compounds (VOCs). *Indoor Air* 8:23-33.
7. Hansh C (1969): Quantitative structure-activity relationships. *Acc Chem Res* 2:232-239.
8. HDI: TOPKAT (Toxicity prediction by komputer assisted technology) (Ver. 6.2) Health Designs Inc., 183 E. Main St., Rochester, New York 14604, U.S.A
9. 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.
10. Landis WG, Yu MH (1995): Introduction to environmental toxicology; Impacts of chemicals upon ecological systems. Ch. 5, pp.110. Lewis Publishers. London.
11. Livingstone DJ (1996) Structure property correlation in molecular design, In *Structure-property Correlations in Drug Research* (ed. Waterbeemd HVD), Academic Press, R. G. Landes Company, AUSTIN U.S.A. Ch. 4., pp. 95.
12. Meyer AY, Richards WG (1991): Similarity of molecular shape. *J Computer-Aided Molecular Design*, 5: 427-439.
13. Park CS, Choi YK, Sung ND (2007): The search of pig pheromonal odorants for biostimulation control system technologies: A 2D-QSAR model for binding affinities between ligands of 2-(cyclohexyloxy)tetrahydrofuran derivatives and porcine odorant binding protein. *Reprod Dev Biol* 31:15-20.
14. 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.
15. Pevsner J, Trifiletti RR, Strittmatter SM, Snyder SH (1990): Isolation and characterization of an olfactory receptor protein for odorant pyrazines. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:3050-3054.
16. Prival MJ (2001): Evaluation of the TOPKAT system

- for predicting the arcinogenicity of chemicals. *Environ. Mol Mutagen* 37:55-69.
17. Rewok PI, Ogwu D, Oyedipe EO, Sekoni VO (2001): The role of pheromones and biostimulation in animal reproduction. *Anim Reprod Sci* 65:157-170.
 18. Rossiter KJ (1996): Structure-odor relationships. *Chem Rev* 96:3201-3240.
 19. SAS (2002): *Statistic & Analysis Software on CD-ROM (Ver. 9.1)*, SAS Institute Inc., Cary NC. 27513 U.S.A.
 20. 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.
 21. Sung ND, Kim CH, Jin DL, 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 physicochemical parameters. *Reprod Dev Biol* 28:45-52.
 22. 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 (pOBP). *Reprod Dev Biol* 29:43-48.
 23. Sung ND, Park CS, Jung HS, Soung 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-(cyclohexyl-oxy) tetrahydro furane derivatives and porcine odorant binding protein (pOBP). *Reprod Dev Biol* 30:13-19.
 24. 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)tetrahydro furane derivatives and porcine odorant binding protein. *Reprod Dev Biol* 30:169-174.
 25. Sung ND, Park CS, Soung MG, Choi KS (2007): New pig pheromonal compounds, their preparation method and a composite for estrus induction. Korean patent pending; No. 10-2007-78882.
 26. Sung ND, Park CS, Park HY, Kim CK (2008): Docking and virtual screening studies for new leads of boar salivary lipocalin. *Bull Korean Chem Soc* 29:959-962.
 27. Tripos Sybyl. (2001): *Molecular modeling and QSAR software on CD-Rom (Ver. 8.0)*, Tripos Associates, Inc., 1699 S. Hanley Road, Suite 303 St. Louis, MO. 63144-2913, U.S.A.
- (접수일자: 2008. 7. 31 / 채택일자: 2008. 9. 5)