

## 유약호르몬(JH)의 작용기작과 그 이용

### 설 광 열

잠사곤충연구소

### 서 언

곤충은 호흡계, 순환계, 면역계를 빼고는 우리 인간 등 포유류의 생리작용기구와 공통된 부분이 많으며, 특히 내분비계는 호르몬의 종류는 다르지만 같은 개념으로 이해할 수 있는 부분이 많다. 일반적으로 내분비기관에서 생성된 호르몬은 그 표적세포까지 체액을 매개로 운반되어 여러 가지 생물변화를 일으킨다. 곤충에서 볼 수 있는 애벌레에서 번데기, 번데기에서 성충으로라는 눈부실 정도의 변태도 수종의 호르몬에 의해 제어되고 있다.

주로 알라타체(*corpus allatum*)에서 만들어지는 JH, 앞가슴샘에서 분비되는 ecdysteroids 그리고 뇌의 신경분비세포에서 만들어져 앞가슴샘에 작용해서 ecdysteroids의 분비를 자극하는 앞가슴샘자극호르몬(PTTH), 이 세가지의 호르몬이 곤충의 성장, 변태를 제어하고 있는 것으로 알려져 있다. JH의 분비는 ecdysteroids와 불가분의 관계로 서로 逆作用을 나타내지만 JH의 존재여부에 따라 서로 영향을 주면서 용화현상을 미묘하게 제어한다. 이러한 JH의 작용에 대해 세포레벨, 분자레벨에까지 연구가 진척되고 있으나 아직도 해명되지 못하고 있는 부분도 있다. 이러한 작용기작에 대한 연구와는 별도로 JH의 생리작용을 이용하려는 시도는, 무엇보다도 잘 알려져있는 누에고치 증산을 목적으로 한 증사제로서의 개발이 실용화되어 있고 일부 합성된 JH 유사체가 농약(살충제)으로서 등록되기도 하였다. 한편 JH에 길항작용을 하는 물질로서 항유약호르몬(AJH)물질이 발견되고 이의 작용기작에 대해서도 어느 정도 해명됨에 따라 AJH의 이용도 시도되고 있어 이에 대한 것도 언급하고자 한다.

### 본 론

#### 1. 유약호르몬의 구조

1930년대 Wigglesworth에 의해 곤충의 머리에서

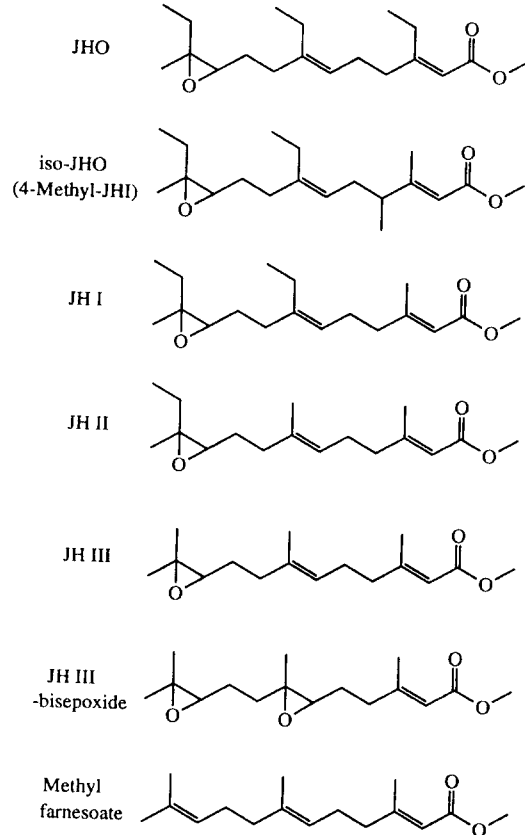


그림 1. 7종의 유약호르몬(JH)

분비되는 변태를 저해하는 체액인자로서 JH가 발견되었으나 그 화학구조는 1967년 Röller 등에 의해 해명되었는데 호르몬으로서는 드물게 sesquiterpenoid계 구조를 갖고 있다. 현재까지 7종류의 JH가 절족동물에서 발견되고 있는데 곤충의 종에 따라 JH의 구조도 다르다(그림 1). JH 0, I, II, 4-methyl-JH I은 나비목(Lepidoptera)에만 존재하며, JH III-bisepoxide는 고등한 파리목(Diptera)에, Methyl farnesoate (MF)는

바퀴벌레에 존재하고, JH III가 곤충 전반에 걸쳐 존재하는 가장 일반적인 JH이다. epoxy고리가 없는 MF는 갑각류의 JH로 생각되고 있다. 한편 여러 가지 JH의 유사체, 유도체를 합성해서 구조활성 상관관계를 조사해 본 결과 특히 epoxy고리, methoxy ester기가 중요하며 가수분해후의 JH산이나 epoxy고리가 열린 JH-diol은 JH활성을 갖고있지 않다.

2. JH의 생합성과 대사경로

3종의 JH중, JH-III의 생합성은 farnesol로부터 유래한다는 것은 쉽게 알 수 있다. 문제가 되는 것은 JH-I 및 II의 분자중의 isoprene측에서 볼 때 C<sub>7,11</sub> 및 C<sub>11</sub>의 탄소의 존재이다. Schooley등(1975)은 JH-II의 생합성 구성단위로서 메발론산 외에 Homomevalonate가 관련된다는 것을 담배박각시나방의 알라타체 조직배양에 [2-<sup>14</sup>C]acetate, [1-<sup>14</sup>C]propionate 및 [2-<sup>14</sup>C] mevalonate를 처리해서 증명하였다. homomevalonate는 아직 자연계에서는 발견되지 않은 화합물이지만, 최근에 담배박각시를 이용해서 방사성 동위원소로 표식한 propionyl-CoA에서 3-hydroxy-3-ethyl-glutarate의 생합성에 성공함으로써, homomevalonate가 JH의 전구체로서 관여하고 있다는 것이 확실하게 되었다. 일반적으로 곤충이 스테롤을 생합성할 수 없다는 점과 homomevalonate를 이용하는 점을 고려한다면 곤충의 isoprenoid 생합성은 타 생물과는 현저하게 달라 매우 흥미롭다. JH는 acetyl-CoA와 propionyl-CoA들간의 중합반응으로 mevalonate와 homomevalonate, isopentenyl pyrophosphate (IPP)와 homoisopentenyl pyrophosphate (HIPP) 및 dimethylallyl pyrophosphate (DMAPP)와 ethylmethylallyl pyrophosphate (EMAPP)를 합성하는데서 시작된다. 이들간의 중합반응으로 farnesyl pyrophosphate (FPP)가 형성되어 JH의 탄소골격이 만들어지고 최종적으로 에스테르 결합하는 methyl기는 S-adenosyl methionine에서 이전된다 (나비목의 경우). 그러나 메뚜기목이나 그물날개목에서는 methyl기 이전반응이 먼저 일어나고, 에폭시화 반응이 최종적으로 발생한다. JH의 첫 대사산물은 JH산 또는 JH-diol이며 이들은 다시 JH acid-diol로 전환된다. 이후 이들은 주로 황산과 복합체를 형성하게 되는데 그 결과로 수용성이 높아져 쉽게 배설된다. 대사는 주로 JH에 특이적인 작용을 하는 esterase (JHE)와 JH epoxyhydrase (JHEH)에 의해 이루어지는데 극히 일부곤충에서는 포도당과 유약호르몬의 복합체도 보고되고 있으나 유약호르몬 자체의 수용

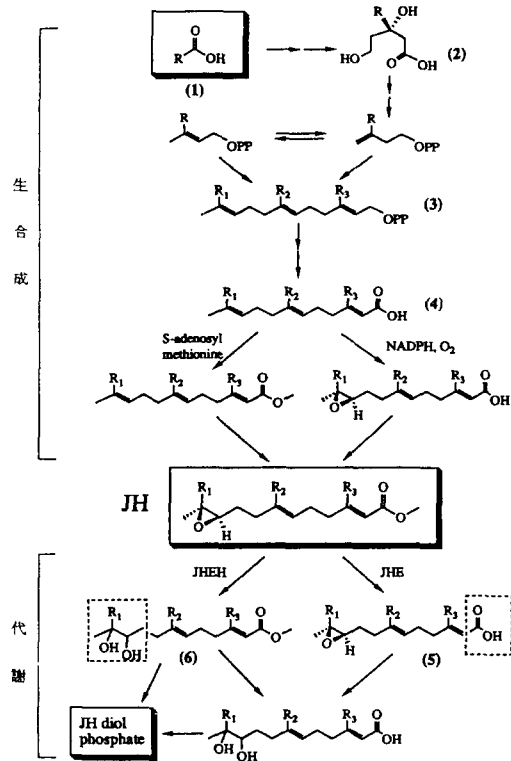
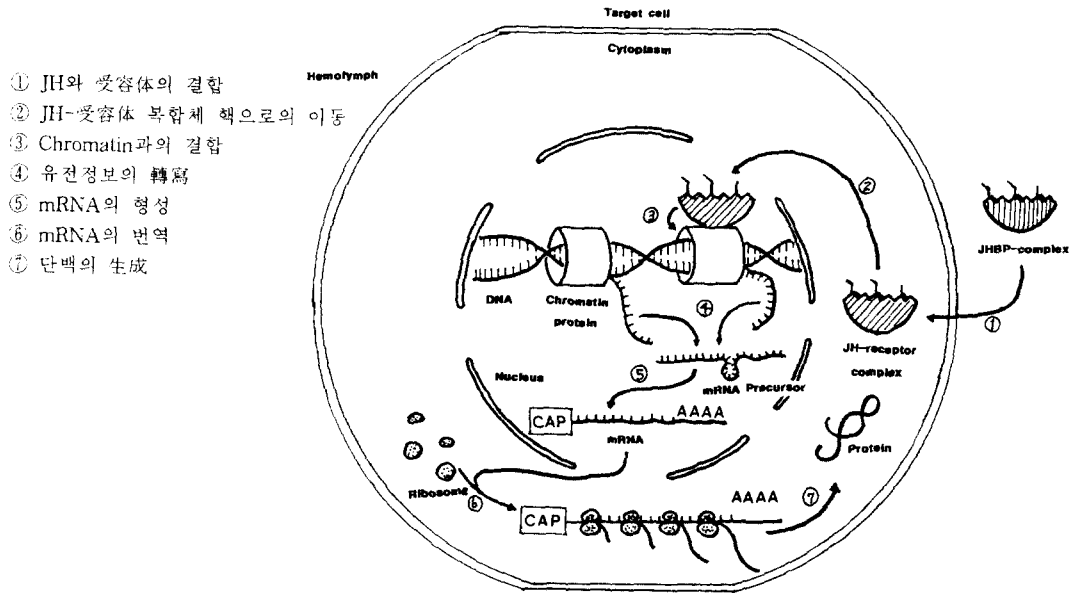


그림 2. JH의 생합성 및 대사경로

성은 매우 낮다 (약 30 μM 정도). 체액내의 JH는 특이적인 결합단백질 또는 결합 지방단백질과 결합되어 비특이적인 esterase 등의 공격을 받지 않는다. 그러다가 JH농도를 감소시킬 필요가 있게되면 (변태시) JHE를 체액 중으로 방출한다. 이 효소는 결합단백질과 결합된 JH도 분해시킨다. 곤충체내에서 JH의 농도 감소는 알라타체에서의 합성중지와 JHE 출현으로 일어난다 (그림 2 참조).

3. JH의 작용기구

유약호르몬은 스테로이드 계통은 아니고 farnesol계통이지만 역시 세포막을 확산해 세포질로 들어간다. 또한 JH의 작용세포 (표피세포, 난소, 지방체 등)에는 JH수용체가 존재하며 이 JH-수용체 복합체가 DNA와 결합하여 RNA 전사수준에 직접 영향을 준다. JH수용체는 각 곤충이 갖고 있는 JH 종류에 특이적으로 결합한다. JH-수용체 복합체가 DNA와 결합해서 새로운 mRNA가 합성된다는 것이 여러 가지 곤충들의 지방체에서 확인되었으며, 이 mRNA는 세포질로 이동되어 vitellogenin이 생



- ① JH와 受容体의 결합
- ② JH-受容体 복합체 핵으로의 이동
- ③ Chromatin과의 결합
- ④ 유전정보의 轉寫
- ⑤ mRNA의 형성
- ⑥ mRNA의 번역
- ⑦ 단백질의 生成

그림 3. JH의 작용기구 모식도

성된다 (그림 3). 또한 JH는 간접적이지만 미토콘드리아의 단백질 합성과 cytochrome oxidase 활성을 증진하는 것으로 알려져 있다 (Stepien 등, 1988) 그러나 유약호르몬의 주된 작용은 곤충의 변태를 억제하는 일이다. 즉 JH의 농도가 낮아지면 탈피호르몬은 용화·우화를 유기하지만 JH 농도가 높으면 다음 영기의 유충태로 탈피시킨다. 따라서 이 때 JH는 새로운 mRNA 합성을 유기한다기 보다는 탈피호르몬이 영향 주는 유전인자를 제한한다. 즉 이 경우 JH는 탈피호르몬이 자극할 수 있는 유전자를 제한하여 결국 유충 표피층을 만드는 유전인자만 활성화시키게 만든다. JH의 작용은 전형적인 내분비 정보전달기구와 마찬가지로 생합성, 분비, 수송, 그리고 표적세포에서의 유전자 제어로 성립되어 있다. 알라타체에서 분비된 JH는 체액중의 JH수송단백질 (hemolymph JH binding protein; hJHBP)에 의해 지방체, 표피 등 표적세포까지 운반되어 JH receptor (JHR)를 매개로 특정한 유전자의 발현을 조절한다. 알라타체로부터 JH의 분비는 뇌 펩타이드 호르몬과 대사수준에서 조절되고 있다. 알라타체로부터 JH의 분비는 뇌 펩타이드 호르몬과 신경연락에 의해 제어되며, 분비된 체액중 또는 세포내 JH의 양은 JH esterase 나 JHEH 등과 같은 분해효소에 의해 조절된다.

#### 4. JH의 이용 - 곤충 성장조절제(IGR)로서의 JH 활성물질

많은 화학합성 JHA 중에 상업적으로 중요한 것은 methoprene, triprene, hydroprene, kinoprene, epofenonane, phenoxycarb 등을 들 수 있다. methoprene은 JH계 살충제의 리드화합물로서 많은 곤충종에서 가장 상세히 그 작용기구가 조사되어 있는데, 위생곤충인 모기, 파리 등의 방제, 특히 유충에 대해 높은 변태 저해·치사효과를 갖고 있다. 그러나 한편 누에고치의 증사제로서의 methoprene은 일본에서는 「만타」라는 상품명으로, 한국에서는 「마니나」로서 각각 판매되고 있다. 5령 탈피 48~60시간 후에 500배액을 누에 체표에 분무함으로써 토사가 하루 늦어져 결과적으로 식상량은 증가하나 유충의 거대화가 일어나 고치 무게도 10%정도 증대해서, 생사량도 이에 따라 2% 정도 많아진다. 따라서 좋은 등급의 고치를 생산하기 위해 1980년대에 농가에서 많이 사용하였으나 양잠업의 쇠퇴로 지금은 시험연구용으로 밖에 사용되지 못하고 있는 실정이다. phenoxycarb는 로슈그룹의 스위스, 독더.알마그사가 1977년에 개발한 JHA로서 배의 심식나방류나 차의 잎말이나방류 등의 나비목해충, 또한 감귤의 깍지벌레류를 선택적으로 죽이는데 많은 천적류에는 안전성이 높은 것으로 확인된 농약(살충제)으로 이용되고 있다. 한편 라노유제로서 일본

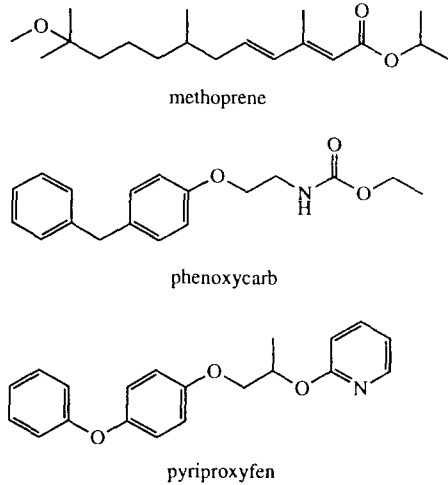


그림 4. 주요 유약 hormone 유연체(JHA)의 구조

의 스미토모화학공업이 개발한 pyriproxyfen은 변태저해 활성이 methoprene에 비해  $10^5$ 의 오더로 강한테 일본 총채벌레에 대해 강한 우화저해 살란작용을 나타내는데 대해 그 주요적인 노린제에는 약영향을 주지 않는다(그림 4). 이 외에도 벼멸구, 매미충류에 대해 선택적으로 표피의 멜라닌화와 함께 과잉탈피유충의 출현과 같은 변태저해, 치사작용을 일으키는 pyridazinone계 JHA가 닛산화공(주)에서 개발되어 있다. 이처럼 JHA는 살충제 또는 양잠업에서의 고치중산제로 사용되고 있는데 살충제로서의 JHA의 유용성은 분자가 C, H, O만으로 되어있기 때문에 분해성이 크며, 무잔류, 저독성이라는 점, 또 극미량의 사용으로 그 효과가 발휘되므로 환경오염이 적다는 점 등이다. 더구나 곤충이 JH에 대해 저항성을 획득한다는 것은 생각하기 어렵기 때문에 살충제 저항성 해충에 대해서도 전혀 별개의 작용기구로 살충효과를 발휘할 가능성이 있다. 그러나 반대로 제약도 있는데, 그것은 해충의 피해가 유충에 의한 식해인 경우에는 JH를 사용하면 일시적이기는 하지만 유충기간을 길게 해 주기 때문에 오히려 피해를 증대시킬 수 있다. 그러나 난방제 해충을 타겟으로 한 JHA의 이용은 점차 확대되리라 생각한다.

### 5. 항유약호르몬(Anti-JH) 활성물질

1976년 미국의 Bowers교수 등이 영경귀의 일종(Ageratum houstonianum)으로부터 곤충의 유약호르몬 길항작용이 있는 물질을 발견하여 precosene 이라고 명명하였다. 이 precosene은 약령유충을 조숙성충

화 시키기 때문에 항유약호르몬으로 불리워 졌다. 유약호르몬에 길항작용이 있는 물질로서 이미 Kojic acid (Murakoshi, 1982), Pyridone관련 화합물 (Murakoshi and Ichimoto, 1972) 및 abietic acid유도체 (Murakoshi et al., 1975) 등이 시험되어 다소의 항유약호르몬 기능이 있음이 밝혀져 있었으나 독성이 강하거나 항유약기능이 약하여 적절히 이용되지 못하였고 Precosene의 개발 이후 이 항유약호르몬 기능화합물에 대한 연구가 활발히 진행되어 새로운 화합물이 많이 알려지게 되었다. 특히 합성 imidazole화합물이 곤충에 대해서 강한 조숙성충화 작용이 있음이 알려져 누에에 대해서는 SSP-11 및 KK-42 2종의 imidazole화합물의 투여가 100% 가까운 조숙변태(3면화)를 유도하는 것이 밝혀졌다. 이러한 조숙변태(3면화)를 실용적으로 이용하려는 연구도 시도되었는데, Milk weed bug 유충에 Precosene을 훈증 처리한 결과 100% 폐사하였으며, Mexican bean beetle에 경피처리한 결과 20% 이하의 난이 부화하지 못하였고 100%의 유충이 사멸되어 이를 이용한 무공해적 해충방제가 시사되었다. 한편, 일반누에는 4면잠으로 생산되는 고치실의 굵기가 보통 3테니어 정도인데, KK-42 등의 imidazole화합물에 의한 누에의 3면화로 양질의 세섬도 견사(2테니어 이하)를 쉽게 생산할 수 있는 가능성도 나타나 있다. 또한 누에의 5령기에 imidazole 화합물을 처리하면 고치가 커지고 특히 견충비율이 증대하여 양잠의 실용면에서 그 이용 가능성이 크게 부각되었다(木内赤井, 1985). 한편, 항유약호르몬 기능물질의 작용기작에 대해서도 일부 해명되었는데 precocene 및 그 유연체의 AJH활성은 그 발현까지 비교적 많은 시간적 갭이 있는 것으로 보이며 또 처리곤충에 JH를 투여하면 일부기능이 회복하는 것으로 보아 AJH는 어떠한 형태로든 JH의 분비를 억제하는 것으로 추정된다. 노린제의 일종 Oncopeltus에서 적출한 알라타체를 조직배양한 실험에서는 AJH는 직접 알라타체의 발달 및 유약호르몬 분비를 억제하지 않는 것처럼 생각되었으나 미국바퀴의 암컷 성충에서 적출한 알라타체에 있어서는 JH생산이 precocene II에 의해 억제되는 것이 명백하였다. 그 실험에서는 farnesoate에서 methylester (JH의 전단계 중간체)로 전환되는 과정이 주로 억제되는 것으로 나타났다. 그러나 precocene II가 그 과정을 특이적으로 저해하는 것인지 비특이적 또는 간접적으로 세포내 대사를 억제한 것인지는 명백하지 않다. 그 외 JH합성효소 자체가 합성 저해될 가능성도 시사되어 금후 이에 대한 분자생물학적 연구의 진전이 기대된다.

**인용문헌**

夫庚生 (1991) 昆蟲生理學, 集賢社, 494-518

長谷川金作(1979) 昆蟲變態の生理化學, 南江堂, 145-158.

日高敏降, 高橋正三, 磯江幸彦, 中西香爾 (1979) 昆蟲の生理と化學, 喜多見書房, 63-74.

池庄司敏明, 山下興亞, 櫻井宏紀, 山元大輔, 正野俊夫 (1986) 昆蟲生理.生化學, 朝倉書店, 214-225

大西英爾, 園部治之, 高橋進 (1995) 昆蟲の生化學·分子生物學, 名古屋大學出版會, 167-189

高橋信孝, 丸茂晋吾, 大岳望, 江村稔(1981) 生理活性天然物化學, 東京大學出版會, 158-170