발생과 생식 제 10권 제 3호, 159~168 (2006)
Dev. Reprod. Vol. 10, No. 3, 159~168 (2006)

포유동물의 생식과 페로몬

이 성 호†

상명대학교 생명과학전공

Mammalian Reproduction and Pheromones

Sung-Ho Lee†

Department of Life Science, Sangmyung University, Seoul 110-743, Korea

ABSTRACT : Rodents and many other mammals have two chemosensory systems that mediate responses to pheromones, the main and accessory olfactory system, MOS and AOS, respectively. The chemosensory neurons associated with the MOS are located in the main olfactory epithelium, while those associated with the AOS are located in the vomeronasal organ(VNO). Pheromonal odorants access the lumen of the VNO via canals in the roof of the mouth, and are largely thought to be nonvolatile.

The main pheromone receptor proteins consist of two superfamilies, V1Rs and V2Rs, that are structurally distinct and unrelated to the olfactory receptors expressed in the main olfactory epithelium. These two type of receptors are seven transmembrane domain G-protein coupled proteins(V1R with $G_{\alpha i2}$, V2R with $G_{0\alpha}$). V2Rs are co-expressed with nonclassical MHC Ib genes(M10 and other 8 M1 family proteins). Other important molecular component of VNO neuron is a TrpC2, a cation channel protein of transient receptor potential(TRP) family and thought to have a crucial role in signal transduction.

There are four types of pheromones in mammalian chemical communication - primers, signalers, modulators and releasers. Responses to these chemosignals can vary substantially within and between individuals. This variability can stem from the modulating effects of steroid hormones and/or non-steroid factors such as neurotransmitters on olfactory processing. Such modulation frequently augments or facilitates the effects that prevailing social and environmental conditions have on the reproductive axis. The best example is the pregnancy block effect(Bruce effect), caused by testosterone-dependent major urinary proteins(MUPs) in male mouse urine.

Intriguingly, mouse GnRH neurons receive pheromone signals from both odor and pheromone relays in the brain and may also receive common odor signals. Though it is quite controversial, recent studies reveal a complex interplay between reproduction and other functions in which GnRH neurons appear to integrate information from multiple sources and modulate a variety of brain functions.

Key words : Pheromone, Vomeronasal organ, V1R/V2R, Bruce effect, GnRH neuron.

요 약 : 설치류를 포함한 대부분의 포유동물은 페로몬 반응을 중개하는 두 개의 화학감각 시스템(chemosensory system)을 갖고 있는데, 각각 주후각시스템(main olfactory system, MOS)과 부후각시스템(accesory olfactory system, AOS)이다. MOS에 속하는 화학감각뉴런들은 주후각 상피 내에 위치하며, AOS에 속하는 화학감각뉴런들은 비강 윗부분의 서골비기관(vomeronasal organ, VNO)에 위치한다. 공기 중의 비휘발성 페로몬 성분들은 구개 위쪽으로 열린 관을 통해 VNO의 내강으로 이동한다.

페로몬 수용체 단백질들은 크게 두 개의 슈퍼패밀리 V1R과 V2R로 나뉘는데, 이들은 구조적으로 큰 차이가 있으며 MOS에서 발현되는 후각 수용체들과는 무관하다. 이들은 7개의 막관통 도메인을 갖는 G-단백질 결부 단백질(seven transmembrane domain G-protein coupled proteins, V1R은 $G_{\alpha i2}$와, 그리고 V2R은 $G_{0\alpha}$와 연관)이다. V2R은 비고전적 MHC Ib 유전자 산물인 M10과 기타 8개의 M1 패밀리 단백질들과 함께 작용한다. 그 외 VNO 뉴런의 중요한 구성 분자는 TrpC2로, 이는 transient receptor potential(TRP)의 양이온 채널 단백질이며 세포내 신호전달과정에서 중요한 역할을 할 것으로 추정된다.

포유동물의 화학적 의사소통과정에서 페로몬은 작용 모드 또는 효과에 따라 4종류로 분류할 수 있는데, 프라이머(primer), 신호자(signaler), 조정자(modulator) 그리고 방출자(releaser)이다. 근본적으로 이들 화학신호에 대한 반응들은 개체 간, 심지어는 한 개체 내에서도 다양할 수 있다. 이러한 다양성은 페로몬이 스테로이드 호르몬들과 함께 또는 단독으로, 신경전달물질들과 같은 비스테로이드 요인들

† 교신저자: 서울시 종로구 홍지동 7, 상명대학교 생물학과. (우) 110-743, (전) 02-2287-5139, (팩) 02-2287-0070, E-mail: shlee@smu.ac.kr

의 후각정보 처리 과정에 미치는 각종 조절의 차이에 의해 나타날 수 있다. 이러한 조절은 유리한 사회적, 환경적인 조건들을 갖도록 수용자의 생식 축에 미치는 영향을 증강 또는 촉진한다. 가장 좋은 예는 수컷 생쥐의 소변 중의 테스토스테론 의존적인 주요 요단백질(major urinary proteins, MUPs)에 의한 임신방지효과(Bruce 효과)이다.

흥미롭게도 생쥐 GnRH 뉴런은 냄새와 페로몬 양자 모두로부터 페로몬 신호를 수용하는 것 같다. 비록 상당한 논란의 소지는 있지만, 그간의 연구들은 생식과 기타 여러 기능들 사이에 복잡한 상호교차 관계가 있음을 시사한다. 여기서 GnRH 뉴런은 다양한 원천으로부터의 정보를 통합하고, 다시 다양한 뇌기능을 조절하는 것으로 보인다.

화학신호를 매개로 하는 개체간의 의사소통은 진화적으로 가장 먼저 출현한 방식으로 고등동물에까지 잘 보존되어 왔으며, 인간 역시 비록 상당히 퇴화하기는 했지만 어느 정도 사용 중인 것으로 보인다. 페로몬은 개체의 외부로 분비 또는 발산되는 비휘발성 물질로 이를 수용한 같은 종의 개체로 하여금 사회적 또는 생식적으로 특정 반응을 나타나게 한다. 지난 10여 년 간의 연구들은 인간을 포함한 일부 포유동물에서 페로몬 인식 이후의 복잡한 번식행동들 사이의 상관관계를 이해하는 데 유용한 실마리들을 제시하였다. 특히 분자수준에서 다수의 페로몬 수용체 유전자들이 규명되고 신호전달 경로와 관여하는 물질들이 속속 밝혀지면서, 고전적인 행동학적 발견들의 자세한 기작을 이해하는데 큰 기여를 하고 있다. 본 종설에서는 포유동물의 생식과 관련된 페로몬에 대해 현재까지 축적된 정보를 축약하여 제공하고자 한다.

페로몬의 개념

페로몬(pheromone)이라는 용어는 40여 년 전 Karlson과 Lüscher(1959)이 무척추동물 특히 곤충의 보이지 않는 형태의 의사소통을 연구하는 과정에서 최초로 사용되었으며, "한 개체로부터 체외로 분비되는 물질이 같은 종의 두 번째 개체에 의해 받아들여져, 고유한 발생과정이나 주어진 행동과 같이 특수한 반응을 유도하는 것"을 의미한다. 잘 알려진 바처럼 최초로 분리된 페로몬은 bombykol로, 암컷 누에나방(*Bombyx mori*)이 짝짓기를 위해 수컷을 유인하려고 방출한다(Karlson & Lüscher, 1959). 이후 수많은 무척추동물의 페로몬과 그 작용들이 밝혀졌고, 일부는 수컷을 대량으로 유인하는 살충제 용도로 상용화되기도 하였다. 포유동물에서도 유사한 경우들이 보고되었는데, 예를 들어 수퇘지가 방출하는 5-androst-16-en-3-one(androstenone)은 발정기 암컷의 lordosis 반응을 유도한다(Dorries *et al.*, 1997). 인간의 경우도 남성과 여성이 방출하는 물질에 의해 생식 내분비 상태는 물론 심리적인 상태와 성적인 무드의 변화가 초래됨이 보고되었다(Jacob & McClintock, 2000). 이러한 보고들은 인간을 포함한 포유동물에서도 페로몬의 개념에 합당한 물질이 존재하고 사회적인 화학신호로 작용하여 특히 성적인 반응들을 유도할 수 있음을 보여준다. 페로몬의 분자적인 성질에 관해서 초기에는 비휘발성 물질로 추정되었으나 현재는 작고 휘발성인 물질들에서 비휘발성 펩티드로까지 확장되었다.

한편, 페로몬의 정의에 포함된 모호함 내지 불분명함을 없애기 위해 페로몬 작용이 반드시 같은 종의 방출한 자와 접수한 자 모두에게 이익인 의사소통이어야 한다는 주장이 있다(Meredith, 1998). 이러한 엄격한 기준을 적용할 경우 한 종과 다른 종간의 의사소통은 페로몬 작용에서 제외된다. 또 페로몬 작용의 혜택이 단시간에 나타나지 않을 수 있거나 심지어 해로울 수도 있다. 또 상호이익이라는 기준은 철저히 인간적이기 때문에 보다 느슨한 페로몬의 기준, 즉 "페로몬 작용은 화학신호를 매개로 하는 정보를 포함하며 반드시 상호이익일 필요는 없다"를 적용하는 것이 보다 합리적이다(Rodriguez, 2004). 이는 향후 종간의 의사소통, 예를 들어 포식자와 피식자 간에 대한 연구에도 유리할 것이다.

THE VOMERONASAL ORGAN(VNO)

200년 전 비록 확실한 증거는 제시되지 않았지만 해부학자 Ludwig Jacobson은 비강 내에 화학수용체들로 채워진 해부학적으로 독특한 구조이면서 잠재적으로 페로몬 반응을 중개하는 '성적인 코(sexual nose)'에 대해 기술하였다(Jacobson *et al.*, 1998). 이 '성적인 코'가 바로 서골비기관(vomeronasal organ, VNO)이다. 설치류를 포함한 대부분의 포유동물은 페로몬 반응을 중개하는 두 개의 화학감각 시스템(chemosensory system)을 갖고 있는데, 각각 주 후각시스템(main olfactory system, MOS)과 부 후각시스템(accessory olfactory system, AOS)이다. MOS의 주 후각상피 뉴런들은 후각구(olfactory bulb)로 축삭을 뻗어나가 미트랄 세포(mitral cell)와 시냅스를 형성한 뒤 대뇌피질과 후각 편도체(olfactory amygdala)로 신호를 보내지만, AOS의 VNO 뉴런들은 부후각구(accessory olfactory bulb, AOB)로 축삭을 뻗고 신호를 후각 편도체와 해부학적으로 상이한 중앙 편도체

(medial amygdala)로 보낸다(Stowers & Marton, 2005). 따라서 Jacobson의 발견 이래 오랜 기간 동안 MOS와 AOS가 각기 다른 기능을 갖는 것으로 알려졌다. 일반적으로 냄새라고 인식되는 물질들은 휘발성이면서 그 화학신호가 MOS를 경유하고, 페로몬은 비휘발성 물질로서 신호가 AOS의 VNO를 경유한다고 이해되어 왔다(O'Connell & Meredith, 1984).

그러나 공격성을 유발하는 수컷 생쥐 소변의 일부 휘발성 물질들이 VNO를 직접 활성화시킴이 보고되었고(Dulac & Torello, 2003; Leinders-Zufall *et al.*, 2000), type-3 adenylyl cyclase 유전자를 녹아웃하여 후각 뉴런 기능이 결여된 생쥐 역시 2-heptanone이나 dimethylpyrazine과 같은 휘발성 소변 페로몬 유사 성분에 반응하였다(Trinh & Storm, 2004). 심지어 생쥐 소변 성분이 아니면서 페로몬 활성이 없는 것으로 알려진 ethyl vanillin이나 ethyl acetate와 같은 일반적인 착취제(odorant)에도 VNO가 반응하고, 일부 물질의 경우 VNO와 주 후각상피를 동시에 활성화시킴이 알려졌다(Stowers & Marton, 2005). 따라서 페로몬이 비휘발성이라는 기존의 개념을 수정 또는 확장할 필요가 있다. 놀랍게도, 수컷 생쥐 소변에 들어있는 두 번째 부류의 물질들에 대한 최근의 연구에서 VNO를 활성화시키고 행동 변화를 유발하는 비휘발성 물질인 비고전적 MHC class I 분자들이 확인되었다(Leinders-Zufall *et al.*, 2004). 이처럼 면역현상에 있어서 독특한 개별성을 나타내는 물질인 MHC가 성질상 매우 다양할 수밖에 없는 페로몬의 작용 범주에 들어간다는 사실은 대단히 흥미롭다.

VNO는 한 끝이 막힌 점액으로 가득 찬 관으로 코의 중격에 위치해 있고, 좁은 서골비관(vomeronasal duct)을 통해서 콧구멍의 앞쪽으로 연결되어 있다. 또 VNO 감각 뉴런들은 좌우의 큰 혈관들과 함께 내강 위쪽에 있는 초승달 모양의 감각 상피조직 안에 위치해 있다(Doving & Trotier, 1998). 페로몬 자극의 전달은 서골비관으로 흐르는 혈류량에 의존하므로(Meredith, 1998), VNO는 소변, 후각표지, 침 또는 땀과 같은 상대적으로 비휘발성인 자극들도 인지할 수 있으며(Luo *et al.*, 2003), 이런 능력이 VNO-AOS를 주로 공기 중의 휘발성 물질만을 인식하는 MOS와 구별되게 한다.

페로몬 수용체

MOS와 VNO-AOS와의 차이는 수용체 분자들의 구조와 신호전달과정의 차이에서도 나타난다. 두 시스템의 수용체 모두 일곱 개의 막관통 도메인을 갖는 G-단백질 결부 단백질(seven transmembrane domain G-protein coupled proteins)이지만 진화적으로는 서로 무관한 별개의 분자들이다. MOS 후각상피의 수용체 활성화는 cAMP의 증가와 CNGA2 채널의 열림을 유도하지만, VNO 뉴런은 phospolipase C 경로 활성화를 통해 TrpC2 채널을 활성화한다(Stowers & Marton, 2005).

구체적으로 VNO 수용체에는 두 개의 슈퍼패밀리, 즉 V1R과 V2R이 있다. 생쥐와 흰쥐의 V1R 슈퍼패밀리는 각각 187개와 102개의 유전자가 밝혀졌는데, 흥미롭게도 개와 소의 경우 각각 8개와 32개에 지나지 않는다(Grus *et al.*, 2005). 생쥐의 V1R은 다시 12개의 서브패밀리로 나뉘는데, 같은 설치류인 흰쥐의 경우 10개의 서브패밀리는 생쥐의 것과 동일하지만 2개는 흰쥐 특이적이다(Grus & Zhang, 2004). 이처럼 V1R은 그 어떤 유전자군보다도 레퍼토리의 종간 변이가 크고 유전자의 소실과 탄생이 매우 신속하게 일어나는 것으로 추정된다. 한편 기능적인 V2R도 대략 100개 이상이 있다(Rodriguez, 2004).

V1R들은 VNO 상피조직의 윗부분에 위치하고 G-단백질($G_{\alpha i2}$)과 함께 발현된다(Herrada & Dulac, 1997). 생쥐 V1R의 12개 서브패밀리 내의 구성원들은 대개 40% 이상의 동일한 서열을 갖지만, 서브패밀리 간은 단지 15~40%만의 유사 서열을 갖는다(Rodriguez, 2004). 이러한 V1R들의 다양함은 리간드 선택에 있어서 광범위한 다양성을 반영한다. 후각 감각뉴런들이 유사한 분자들에 대해 일정 수준에서 전형적인 반응을 보임에 반해, V1R을 발현하는 감각 뉴런들은 유사한 분자들이라도 각각에 대해 매우 선택적으로 반응하는 것으로 보인다(Leinders-Zufall *et al.*, 2000). 이러한 V1R들은 페로몬 활성이 있음이 알려진 2-heptanone과 같은 작은 소수성 분자들과도 반응함이 *in vitro* 실험을 통해 밝혀졌는데(Boschat *et al.*, 2002), 2-heptanone는 수컷 생쥐 소변에 있는 페로몬으로 암컷의 생식주기를 연장시킨다(Novotny, 2003). 화학적 수용체들 가운데 가장 감수성이 높다고 알려진 V1R은 대개 10^{-10}M에서 10^{-11}M의 역치 값을 갖는다.

VNO에서 발현되는 V2R들은 상피 기저부에 위치하고, V1R처럼 G-단백질($G_{\alpha o}$)과 연관되지만 구조는 리간드 결합 부위를 형성하리라 추정되는 커다란 세포 바깥 N-터미널을 갖는 V1R과 달리 glutamate 수용체나 Ca^{2+}-sensing 수용체와 유사하다(Herrada & Dulac, 1997). 흥미롭게도, V2R들은 비고전적 MHC 1b(nonclassical MHC 1b) 유전자들과 공동 발현되는데, 여기에는 9 종류-M1, M9, M10.1-M10.6 그리고 M11-가 있다(Ishii *et al.*, 2003; Loconto *et al.*, 2003). M10을 비롯한 MHC 1b 단백질들은 V2R 및 β-2 microglobulin(β2m)과 함께 수용체 복합체를 형성하고, V2R들

의 세포 표면 배치에 필수적이다(Loconto *et al.,* 2003). M10계 분자들의 서열 다양성은 펩티드 결합 포켓 부위에 집중되어있는데, 마치 면역계의 T세포 수용체와의 작용처럼 V2R들과 공동 조절자로서 작용하는 것으로 생각된다. V2R에 대한 리간드들은 아직 보고된 바 없다.

설치류에서 V1R 또는 V2R을 발현하는 감각뉴런은 VNO 상피에 혼재되어 있으나, 그 신경말단은 각각 부 후각구의 앞부분(anterior AOB)과 뒷부분(posterior AOB)에 위치한다(Halpern *et al.,* 1998). 이는 다른 유형의 VNO 자극에 관한 정보가 설치류 부 후각구 수준에서 분리됨을 시사하는데, 이러한 정보의 분리 또는 수렴 경향은 부 후각구 앞과 뒷부분으로부터 피질내측 편도(corticomedial amygdala), 부 후각로 침상핵(bed nucleus of accessory olfactory tract), 그리고 분계선조 침상핵(bed nucleus of stria terminalis)으로의 신경 투사 양상과 완전히 일치한다(von Campenhausen & Mori, 2000).

페로몬에 의한 유도반응들 - 4가지 작용 모드

포유동물의 화학적 의사소통에 사용되는 페로몬은 4개의 카테고리로 나뉘는데, 프라이머(primer), 신호자(signaler), 조절자(modulator) 그리고 방출자(releaser)이다(Wysocki & Preti, 2004). 먼저 방출자 또는 방출 페로몬의 개념은 방출된 화학물질이 즉각적으로 특이적인 행동 반응을 야기하는 것으로서, 앞서 언급한 암컷 누에나방의 수컷유인용 bombykol이나 암컷의 lordosis를 유도하는 수퇘지의 5-androst-16-en-3-one(androstenone)이 좋은 예이다(Dorries *et al.,* 1997). 프라이머 페로몬은 대개 방출 페로몬에 비해 반응이 나오기까지 상당한 시간이 소요되는데, 때로 발생이나 생식생리와 관련된 내분비계 신경내분비시스템에 영향을 미친다. 예를 들어, 사춘기나 암컷의 생식주기, 임신의 유지나 실패 그리고 호르몬 수준 변화 등의 효과이다(Halpern & Martinez-Marcos, 2003). 신호자 또는 신호 페로몬은 방출 페로몬과 유사한데, 방출 페로몬이 특수한 행동을 유발한다면, 신호 페로몬은 단지 정보만을 제공하는 경우로, 예를 들어 어떤 유형의 MHC 유전자를 가졌는가(Beauchamp & Yamazaki, 2003), 집단에서의 계급(Schilling *et al.,* 1984; Novotny *et al.,* 1990), 먹이의 유형, 발견 시기와 장소에 대한 정보이다(Skeen & Thiessen, 1977; Luo, 2004). 조정자 또는 조정 페로몬은 비교적 늦게 개념이 소개되었다.

1. 프라이머 페로몬

사춘기 이전 시기에 반대 성의 성체로부터 나오는 화학적 신호에 노출되면 사춘기 개시가 앞당겨지며, 반면에 같은 성의 성체로 부터의 신호에 노출되면 사춘기 개시가 지연된다(Bronson & Macmillan, 1983). 암컷의 생식주기의 경우도 프라이머 페로몬들에 의해서 급진적인 영향을 받을 수 있는데, 격리된 암컷 생쥐에게 다른 암컷 생쥐들로부터의 화학적인 자극물이 존재하는 깔짚을 넣어주면 생식주기가 억제된다(Drickamer, 1974). 한편, 집단 사육으로 주기가 공통적으로 억제된 암컷 생쥐들에게 성체 수컷 생쥐의 소변을 노출시키면 주기성이 회복된다(Whitten *et al.*, 1968). 여러 종에서, 새로운 암컷 성체로부터의 페로몬 자극에 노출된 수컷은 대개 혈중 LH surge(Maruniak & Bronson, 1976)와 이에 의한 테스토스테론 급상승을 나타낸다(Wysocki *et al.,* 1983). 일부 종에서 임신한 암컷들이 수컷 성체의 페르몬에 노출되면 태아 재흡수가 일어나서 임신이 종결되거나(Bruce, 1959), 생존능력이 없는 조산아를 낳게 된다(Richmond & Stehn, 1976).

인간의 예는 생리주기와 관계된 McClintock의 고전적인 연구(1971) 이래로 다수 있는데, 대표적으로 주거를 같이 하는 여성들의 월경주기가 일치되는 것을 들 수 있다(Weller & Weller, 1993). 이러한 효과는 자신의 주기에는 영향을 주지 않지만 다른 여성들의 주기를 동시화하는 페로몬 자극을 일시적으로 제공하는 조종자(driver female)-다른 종에서의 우월한 암컷(dominant female)과 유사한 사회적 계급을 갖는-의 존재를 상정한다(Russell *et al.,* 1980; Preti *et al.,* 1986). 조종자의 주기 단계에 의존하는 이러한 자극은 수용하는 여성들의 배란을 촉진하거나 지연하는 것으로 보인다(Stern & McClintock, 1998). 또 다른 월경주기에서의 여성대 여성 효과 예로, 수유중인 여성의 유방에서 방출된 물질에 의해 임신하지 않은 여성의 월경주기 규칙성이 깨져, 주기 길이의 변이성이 3배 증가함이 보고되었다(Jacob *et al.,* 2004). 한편 남성의 겨드랑이로부터 나오는 페로몬성 물질도 월경주기에 영향을 줄 수 있는데, 일반적인 경우보다 유의하게 길거나 짧은 비정상적인 주기를 가진 여성들에게 남성 겨드랑이 분비물로 자극한 결과 훨씬 규칙적인 주기를 갖게됨이 보고되었다(Cutler *et al.,* 1986).

2. 신호 페로몬(Signaler Pheromones)

인간의 서명과 같은 개별성(individuality)이 페로몬에 의해 부여되는 방법은 MHC나 주요 단백질(major urinary proteins, MUPs)과 같이 높은 다형성을 갖는 단백질 패밀리들이 매개하는 것으로 보인다(Brennan, 2004). 소변에 의한 개

별성을 설명하는 유력한 가설로는 세포 표면의 MHC I형 분자들에 약간의 변형이 생겨 여기에 작고 휘발성이 있는 분자가 결합, 수송되어 소변으로 배출된다는 것이 있다(Penn & Potts, 1998). 이를 뒷받침하는 증거로, MHC 동형(MHC-congenic) 생쥐들의 소변에서 휘발성 카복실릭 산들의 상대적인 비율이 다르고(Schaefer *et al.,* 2002), 비록 소량이지만 생쥐 소변에 27 kD의 MHC I형 단백질이 발견되었음을 들 수 있다(Singh *et al.,* 1987).

많은 포유동물 종들이 냄새 사인(odor signatures)을 통해 친족을 확인한다. 인간 신생아의 모친은 대개 냄새로 자식을 알 수 있으나 부친은 그런 능력이 없다(Kaitz *et al.,* 1987). 냄새지문(odorprint)은 식습관, 질병, 그리고 기타 환경적인 요인들에 의해 바뀌긴 하지만, 상당 부분 유전적인 기반이 있다(Mennella & Beauchamp, 1991). MHC 유전자의 특정한 조합에 의한 독특한 체취는 인간을 포함한 일부 종에서의 배우자 선택이나 선호도에 영향을 주는 것으로 보인다(Jacob *et al.,* 2002; Beauchamp *et al.,* 1985).

3. 조절 페로몬(Modulator Pheromones)

조절 페르몬은 비교적 최근에 도입된 범주로, 기분과 감정에 영향을 준다고 알려져 있다(Jacob & McClintock, 2000; McClintock, 2000). 몸의 체취가 인간의 감정 상태에 영향을 준다는 보고에 따르면 불안을 불러 일으키는 상황에 놓인 인간의 체취는 변하며, 이는 불안을 일으키는 상황이 아니거나 동일인이 코메디 영화를 봤을 때 수집되는 체취와 다르다(Chen & Haviland-Jones, 1999; Ackerl *et al.,* 2002).

4. 방출 페로몬(Releaser Pheromones)

방출 페로몬은 대부분 성적 매력과 관계가 있는데, 대표적인 예로 앞서 언급한 수컷을 유인하는 암컷 나방의 방출 페로몬을 들 수 있으며(Karlson & Lüscher, 1959), 그 외에도 수컷의 공격성이나 암컷의 모성행동을 유발하는 페로몬들이 보고되었다(Maruniak *et al.,* 1986; Del Cerro, 1998). 또한 유아가 모체 유방으로부터의 페로몬에 반응하여 기어가는 인간 특유의 반응도 방출 페르몬의 작용으로 이해된다(Varendi & Porter, 2001).

페로몬에 의한 신경내분비조절 - BRUCE EFFECT

교미한 암컷 생쥐가 최근 2일간 새로운 수컷에게 노출될 때 높은 임신 실패율을 보이는데(Bruce, 1959), 이는 새로운 수컷의 소변에 포함된 테스토스테론-의존적 임신차단물질에 의한 것으로서 발견자의 이름을 따 부르스 효과(Bruce effect)라 명명되었다(Bruce, 1965). 먼저 교미한 수컷의 소변에도 역시 임신차단을 유도하는 화학신호들이 있지만 임신을 차단하지는 않는다(Parkes & Bruce, 1961). 이는 암컷이 특히 민감한 시간인 교미 후 4시간 동안 수컷 짝의 소변 내 화학신호들의 특성을 학습하기 때문이다(Keverne & de la Riva, 1982). 반면, 교미시 수컷 소변에 노출되지 않은 암컷이 나중에 같은 수컷의 소변에 노출되면 임신차단이 일어난다. 배우자 소변의 화학신호에 대한 기억은 극도로 강력하며 번식성공을 위해 필수적이지만, 야생상태의 생쥐들에서 이러한 임신 차단 효과의 중요성은 매우 불분명하다. 아마도 한 집단에서 수컷은 자신의 자손을 낳기 위해 경쟁자에 의한 임신을 차단하고 바로 암컷과 교미하여 번식 가능성을 높일 것이다. 다른 설명으로는, 한 영역에 들어온 낯선 수컷이 기존의 수컷이 임신시킨 태아들을 죽이는데 목표가 있다는 것이다. 향후 야생 쥐의 행동에 대한 이해가 증진되면 그 생태학적 의미도 점점 명확해질 것이다.

수컷 소변에 포함된 페로몬성 신호는 VNO에서 수용되어 부 후각구(AOB)와 피질 중앙 편도체를 경유하는 흥분성 경로로 시상하부를 활성화시킨다(Li *et al.,* 1989, 1990). 증거로, VNO의 부분적 손상은 임신차단 효과를 소멸시키고(Rajendren & Dominic, 1984), 반면 주 후각상피에 손상을 주면 그러한 소멸이 없다(Lloyd-Thomas & Keverne, 1982). VNO 자극 경로에서 중앙 편도체는 다시 시상하부 궁상핵(arcuate nucleus)의 도파민 뉴런을 자극하여 도파민 분비를 촉진시키는데, 이 도파민은 뇌하수체 전엽으로부터의 프로락틴 생산을 억제한다(Li *et al.,* 1989, 1990). 프로락틴에 의한 황체 자극이 없으면 프로게스테론의 분비가 감소하고 태아의 착상은 실패한다(Dominic, 1966; Parkes & Bruce, 1961).

임신 차단 효과는 수컷 소변에 존재하는 단백질과 연관이 있는데, 이는 소변 단백질과 결합하는 소수성 리간드가 임신 차단 효과를 나타냄을 의미한다(Marchelwska-Koj, 1983). 소변에는 β-barrel 구조의 리간드 결합부위를 갖는 19 kDa의 리포칼린(lipocalin) 패밀리 단백질들이 존재하는데, 신체의 많은 분비물에서 공통적으로 발견된다(Flower, 1996). MUPs로 칭해지는 이 단백질은 전체 소변 단백질의 99%에 해당하며, 양적으로는 70 mg/mL 정도이다(Humphries *et al.,* 1999). MUPs는 작고 휘발성인 화학신호들- (*R,R*)-3,4-dehydro-*exo*-brevicomin(DB), (*S*)-2-*sec*-butyl-4,5-dihydrothiazole(BT), *E,E*-α-farnesene, E-β-farnesene 그리고 6-hydroxy-6-methyl-3-heptanone과 결합한다(Novotny, 2003). 이 테스토스테론-의존성 화학신호들은 사춘기 전 암컷의 사춘기를 가속시키는

웅성 신호를 갖고 있다(Novotny *et al.*, 1999). MUP은 수컷의 휘발성 화학신호를 저장하여 소변 표시가 말라버리는 것을 지연시키고, 아마도 VNO로 화학신호를 수송하는 역할도 수행하는 것 같다(Hurst *et al.*, 1998).

페로몬 작용과 생식관련 호르몬들의 관계

성스테로이드 호르몬은 포유동물의 후각처리과정에서 페로몬의 사회적-성적 행동들(socio-sexual behaviors)을 조절하는 것으로 보인다(Moffatt, 2003). 암컷 흰쥐의 MOS와 AOS 모두에서 에스트로겐 수용체 베타(estrogen receptor beta, ERβ)의 발현은 관찰되지만 알파(ERα)의 발현은 나타나지 않았으며, 두 타입 모두 피질 및 중앙 편도체에서 풍부하게 발현된다(Guo *et al.*, 2001; Shughrue *et al.*, 1997). 프로게스테론 수용체도 ERα와 ERβ의 발현 패턴과 유사한 양상이다(Greco *et al.*, 2001). 안드로겐 수용체의 경우 역시 유사한데, 특히 수컷의 편도체와 POA(preoptic area) 지역에 풍부하다(Simerly *et al.*, 1990). 글루코코티코이드 수용체 발현도 다른 성호르몬 수용체들과 유사한 발현 패턴을 보인다(Morimoto *et al.*, 1996).

설치류 암컷의 후각 민감성(olfactory sensitivity)은 생식주기와 관련이 깊은데, 약한 후각 자극을 감지하는 능력은 주기적으로 변화하며, 난소 절제에 의해 그 변화가 사라진다(Kumar & Archunan, 1999). 또 난소 절제 후 에스트라디올을 보충한 쥐는 오일을 보충한 쥐들에 비해 후각 민감성이 유의하게 증가한다(Pietras & Moulton, 1974). 한편 가임신은 후각 민감성의 주기적인 변화를 없애고 후각 민감성을 난소 절제 암컷 수준 이하로 감소시키므로, 설치류에서 에스트라디올은 후각 민감성을 증가시키는 반면 프로게스테론은 이를 감소시키는 것으로 추정된다.

암컷 설치류의 수컷에 대한 후각 선호도(olfactory preference) 역시 생식주기에 따라 변화하는 데, 특히 proestrous와 estrous 시기 동안 가장 크게 증가한다(Eliasson & Meyerson, 1975; Johnston, 1979). 수컷 냄새에 대한 선호도는 에스트라디올 의존적으로 나타난다. 정상 또는 거세한 수컷의 깔집에 대한 선택에서, 에스트라디올을 투여한 난소 절제 흰쥐는 거세한 수컷보다 정상 수컷의 깔집에 더 큰 선호도를 보인다(Edwards & Pfeifle, 1983; Romero *et al.*, 1990). 설치류와 유사하게, 인간도 월경주기 동안 후각 민감성의 주기적인 변화를 보인다(Grillo *et al.*, 2001; Mair *et al.*, 1978; Purdon *et al.*, 2001).

안드로겐이 후각 민감성에 영향을 주는지 여부는 현재 명확하지 않다. 수컷 흰쥐의 경우, 거세 후 후각 민감성의 유의한 감소가 나타나지 않았지만, 후각 선호도에는 상당한 영향을 주는 것 같다. 즉, 정상 수컷 흰쥐는 교미를 거부하는 암컷 또는 diestrous 시기 암컷의 신호보다 교미를 수용할 수 있는 암컷 또는 estrous 시기 암컷의 화학신호를 더 선호한다(Stern, 1970). 설치류 수컷의 후각 선호도는 안드로겐 중에서 테스토스테론에 대부분 의존하지만 DHT와 에스트라디올도 일정 부분 관여한다(Merkx, 1984; Powers *et al.*, 1985).

마지막으로, Kallmann 증후군에서도 잘 나타나듯이 후각 기능이 손상될 경우(anosmia) 화학신호에 의한 GnRH 뉴런 활성 조절과 교미행동이 크게 손상된다(Yoon *et al.*, 2005). 흥미롭게도, 대략 800개의 생쥐 GnRH 뉴런이 뇌의 53개 지역 50,000개의 뉴런과 소통하고 있고 성적이형성(sexual dimorphism)을 보임이 알려졌다. 아마도, 생쥐의 GnRH 뉴런은 냄새와 뇌 속에서 중계되는 페로몬 양자로부터 페로몬 신호를 수용하며, 동시에 보통의 냄새 신호도 수용하는 것 같다(Boehm *et al.*, 2005). 그간의 연구들은 생식과 기타 기능들 사이의 복잡한 상호교차 관계를 보여주었는데, 여기서 비록 논란의 여지는 충분하지만, GnRH 뉴런은 다양한 원천으로부터의 정보를 통합하고 다양한 뇌기능들을 조절하는 것으로 보인다.

인용문헌

Ackerl K, Atzmueller M, Grammer K (2002) The scent of fear. Neuroendocrinol Lett 23:79-84.

Beauchamp GK, Yamazaki K (2003) Chemical signalling in mice. Biochem Soc Trans 31:147-151.

Beauchamp GK, Yamazaki K, Boyse EA (1985) The chemosensory recognition of genetic individuality. Sci Am 253:86-92.

Boschat C, Pelofi C, Randin O, Roppolo D, Luscher C, Broillet MC, Rodriguez I (2002) Pheromone detection mediated by a V1r vomeronasal receptor. Nat Neurosci 5:1261-1262.

Boehm U, Zou Z, Buck LB (2005) Feedback loops link odor and pheromone signaling with reproduction. Cell 123:683-695.

Brennan PA (2004) The nose knows who's who: chemosensory individuality and mate recognition in mice. Horm Behav 46:231-240.

Bronson FH, Macmillan B (1983) Hormonal responses to

primer pheromones. In: Vandenbergh JG (ed.), Pheromones and reproduction in mammals. Academic Press. New York, pp 175-197.

Bruce HM (1959) An exteroceptive block to pregnancy in the mouse. Nature 184:105.

Bruce HM (1965) Effect of castration on the reproductive pheromones of male mice. J Reprod Fertil 10:141-143.

Chen D, Haviland-Jones J (1999) Rapid mood change and human odors. Physiol Behav 68:241-250.

Cutler WB, Preti G, Krieger AM, Huggins GR, Garcia CR, Lawley HJ (1986) Human axillary secretions influence women's menstrual cycles: the role of donor extract from men. Horm Behav 20:463-473.

Del Cerro MCR (1998) Role of the vomeronasal input in maternal behavior. Psychoneuroendocrinology 23:905-926.

Dominic CJ (1966) Observations on the reproductive pheromones of mice: II neuroendocrine mechanisms involved in the olfactory block to pregnancy. J Reprod Fertil 11:415-421.

Dorries KM, Adkins-Regan E, Halpern BP (1997) Sensitivity and behavioral responses to the pheromone androstenone are not mediated by the vomeronasal organ in domestic pigs. Brain Behav Evol 49:53-62.

Doving KB, Trotier D (1998) Structure and function of the vomeronasal organ. J Exp Biol 201:2913-2925.

Drickamer LC (1974) Sexual maturation of female house mice: social inhibition. Dev Psychobiol 7:257-265.

Dulac C, Torello AT (2003) Molecular detection of pheromone signals in mammals: from genes to behaviour. Nat Rev Neurosci 4:551-562.

Edwards DA, Pfeifle JK (1983) Hormonal control of receptivity, proceptivity and sexual motivation. Physiol Behav 30:437-443.

Eliasson M, Meyerson BJ (1975) Sexual preference in female rats during estrous cycle, pregnancy and lactation. Physiol Behav 14:705-710.

Flower DR (1996) The lipocalin protein family: structure and function. Biochem J 318:1-14.

Humphries RE, Robertson DHL, Beynon RJ, Hurst JL (1999) Unravelling the chemical basis of competitive scent marking in house mice. Anim Behav 58:1177-1190.

Greco B, Allegretto EA, Tetel MJ, Blaustein JD (2001) Coexpression of ER beta with ER alpha and progestin receptor proteins in the female rat forebrain: effects of estradiol treatment. Endocrinology 142:5172-5181.

Grillo C, La Mantia I, Triolo C, Scollo A, La Boria A, Intelisano G, Caruso S (2001) Rhinomanometric and olfactometric variations throughout the menstrual cycle. Ann Otol Rhinol Laryngol 110:785-789.

Grus WE, Zhang J (2004) Rapid turnover and species-specificity of vomeronasal pheromone receptor genes in mice and rats. Gene 340:303-312.

Grus WE, Shi P, Zhang YP, Zhang J (2005) Dramatic variation of the vomeronasal pheromone receptor gene repertoire among five orders of placental and marsupial mammals. Proc Natl Acad Sci USA 102:5767-5772.

Guo XZ, Su JD, Sun QW, Jiao BH (2001) Expression of estrogen receptor (ER)-alpha and -beta transcripts in the neonatal and adult rat cerebral cortex, cerebellum, and olfactory bulb. Cell Res 11:321-324.

Halpern M, Martinez-Marcos A (2003) Structure and function of the vomeronasal system: an update. Prog Neurobiol 70:245-318.

Halpern M, Shapiro LS, Jia C (1998) Heterogeneity in the accessory olfactory system. Chem Senses 23:477-481.

Herrada G, Dulac C (1997) A novel family of putative pheromone receptors in mammals with a topographically organized and sexually dimorphic distribution. Cell 90: 763-773.

Humphries RE, Robertson DH, Beynon RJ, Hurst JL (1999) Unravelling the chemical basis of competitive scent marking in house mice. Anim Behav 58:1177-1190.

Hurst JL, Robertson DHL, Tolladay U, Beynon RJ (1998) Proteins in urine scent marks of male house mice extend the longevity of olfactory signals. Anim Behav 55:1289-1297.

Ishii T, Hirota J, Mombaerts P (2003) Combinatorial coexpression of neural and immune multigene families in mouse vomeronasal sensory neurons. Curr Biol 13:394-400.

Jacob S, McClintock MK (2000) Psychological state and mood effects of steroidal chemosignals in women and men. Horm Behav 37:57-78.

Jacob S, McClintock MK, Zelano B, Ober C (2002) Paternally inherited HLA alleles are associated with women's choice of male odor. Nat Genet 30:175-179.

Jacob S, Spencer NA, Bullivant SB, Sellergren SA, Mennella JA, McClintock MK (2004) Effects of breastfeeding chemosignals on the human menstrual cycle. Hum Reprod 19:422-429.

Jacobson L, Trotier D, Doving KB (1998) Anatomical description of a new organ in the nose of domesticated animals by Ludvig Jacobson(1813). Chem Senses 23: 743-754.

Johnston RE (1979) Olfactory preferences, scent marking, and "proceptivity" in female hamsters. Horm Behav 13:21-39.

Kaitz M, Good A, Rokem AM, Eidelman AI (1987) Mothers' recognition of their newborns by olfactory cues. Dev Psychobiol 20:587-591.

Karlson P, Lüscher M (1959) "Pheromones": a new term for a class of biologically active substances. Nature 183:55-56.

Keverne EB, de la Riva C (1982) Pheromones in mice: reciprocal interaction between the nose and brain. Nature 296:148-150.

Kumar KR, Archunan G (1999) Influence of the stage of the cycle on olfactory sensitivity in laboratory mice. Indian J Exp Biol 37:317-318.

Leinders-Zufall T, Lane AP, Puche AC, Ma W, Novotny MV, Shipley MT, Zufall F (2000) Ultrasensitive pheromone detection by mammalian vomeronasal neurons. Nature 405:792-796.

Leinders-Zufall T, Brennan P, Widmayer P, S PC, Maul-Pavicic A, Jager M, Li XH, Breer H, Zufall F, Boehm T (2004) MHC class I peptides as chemosensory signals in the vomeronasal organ. Science 306:1033-1037.

Li CS, Kaba H, Saito H, Seto K (1989) Excitatory influence of the accessory olfactory bulb on tuberoinfundibular arcuate neurons of female mice and its modulation by oestrogen. Neuroscience 29:201-208.

Li CS, Kaba H, Saito H, Seto K (1990) Neural mechanisms underlying the action of primer pheromones in mice. Neuroscience 36:773-778.

Loconto J, Papes F, Chang E, Stowers L, Jones EP, Takada T, Kumanovics A, Fischer Lindahl K, Dulac C (2003) Functional expression of murine V2R pheromone receptors involves selective association with the M10 and M1 families of MHC class Ib molecules. Cell 112:607-618.

Lloyd-Thomas A, Keverne EB (1982) Role of the brain and accessory olfactory system in the block to pregnancy in mice. Neuroscience 7:907-913.

Luo M (2004) Got milk? a pheromonal message for newborn rabbits. Bioessays 26:6-9.

Luo M, Fee MS, Katz LC (2003) Encoding pheromonal signals in the accessory olfactory bulb of behaving mice. Science 299:1196-1201.

Mair RG, Bouffard JA, Engen T, Morton TH (1978) Olfactory sensitivity during the menstrual cycle. Sens Process 2:90-98.

Marchelwska-Koj A (1983) Pregnancy blocking by pheromones. In: Vandenbergh JG (ed.), Pheromones and Reproduction in Mammals. Academic Press, New York, pp 113-174.

Maruniak JA, Bronson FH (1976) Gonadotropic responses of male mice to female urine. Endocrinology 99:963-969.

Maruniak JA, Wysocki CJ, Taylor JA (1986) Mediation of male mouse urine marking and aggression by the vomeronasal organ. Physiol Behav 37:655-657.

McClintock MK (1971) Menstrual synchrony and suppression. Nature 229:244-245.

McClintock MK (2000) Human pheromones: primers, releasers, signalers, or modulators? In: Wallen K, Schneider JE (eds.), Reproduction in context. MIT Press. Cambridge, MA, pp 355-420.

Mennella JA, Beauchamp GK (1991) Maternal diet alters the sensory qualities of human milk and the nursling's behavior. Pediatrics 88:737-744.

Meredith M (1998) Vomeronasal, olfactory, hormonal convergence in the brain. Cooperation or coincidence? Ann N Y Acad Sci 30;855:349-361.

Merkx J (1984) Effect of castration and subsequent substitution with testosterone, dihydrotestosterone and oestradiol on sexual preference behaviour in the male rat. Behav Brain Res 11:59-65.

Moffatt CA (2003) Steroid hormone modulation of olfactory processing in the context of socio-sexual behaviors in rodents and humans. Brain Res Brain Res Rev 43:192-206.

Morimoto M, Morita N, Ozawa H, Yokoyama K, Kawata M (1996) Distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and mRNA in the rat brain: an immunohistochemical and *in situ* hybridization study. Neurosci Res 26:235-269.

Novotny MV (2003) Pheromones, binding proteins and receptor responses in rodents. Biochem Soc Trans 31: 117-122.

Novotny M, Harvey S, Jemiolo B (1990) Chemistry of male dominance in the house mouse, *Mus domesticus*. Experientia 46:109-113.

Novotny MV, Weidong M, Wiesler D, Zidek L (1999) Positive identification of the puberty-accelerating pheromone of the house mouse: the volatile ligands associating with the major urinary protein. Proc R Soc Lond B 266:2017-2022.

O'Connell RJ, Meredith M (1984) Effects of volatile and nonvolatile chemical signals on male sex behaviors mediated by the main and accessory olfactory systems. Behav Neurosci 98:1083-1093.

Parkes AS, Bruce HM (1961) Olfactory stimuli in mammalian reproduction. Science 134: 1049-1054.

Penn D, Potts W (1998) How do major histocompatibility complex genes influence odor and mating preferences? Adv Immunol 69:411-436.

Pietras RJ, Moulton DG (1974) Hormonal influences on odor detection in rats: changes associated with the estrous cycle, pseudopregnancy, ovariectomy, and administration of testosterone propionate. Physiol Behav 12:475-491.

Powers JB, Bergondy ML, Matochik JA (1985) Male hamster sociosexual behaviors: effects of testosterone and its metabolites. Physiol Behav 35:607-616.

Preti G, Cutler WB, Huggins GR, Garcia CR, Lawley HJ (1986) Human axillary secretions influence women's menstrual cycles: the role of donor extracts from women. Horm Behav 20:474-482.

Purdon SE, Klein S, Flor-Henry P (2001) Menstrual effects on asymmetrical olfactory acuity. J Int Neuropsychol Soc 7:703-709.

Rajendren G, Dominic CJ (1984) Role of the vomeronasal organ in the male-induced implantation failure(the Bruce effect) in mice. Arch Biol 95:1-9.

Richmond M, Stehn R (1976) Olfaction and reproductive behavior in microtine rodents. In: Doty, RL (ed.), Mammalian olfaction, reproductive processes and behavior. Academic Press. New York, pp 197-217.

Rodriguez I (2004) Pheromone receptors in mammals. Horm Behav 46:219-230.

Romero PR, Beltramino CA, Carrer HF (1990) Participation of the olfactory system in the control of approach behavior of the female rat to the male. Physiol Behav 47:685-690.

Russell MJ, Switz GM, Thompson K (1980) Olfactory influences on the human menstrual cycle. Pharmacol Biochem Behav 13:737-738.

Schaefer ML, Yamazaki K, Osada K, Restrepo D, Beauchamp GK (2002) Olfactory fingerprints for major histocompatibility complex-determined body odors II: relationship among odor maps, genetics, odor composition, and behavior. J Neurosci 22:9513-9521.

Schilling A, Perret M, Predine J (1984) Sexual inhibition in a prosimian primate: a pheromone-like effect. J Endocrinol 102:143-151.

Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I (1997) Comparative distribution of estrogen receptor-alpha and -beta mRNA in the rat central nervous system. J Comp Neurol 388:507-525.

Simerly RB, Chang C, Muramatsu M, Swanson LW (1990) Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: an *in situ* hybridization study. J Comp Neurol 294:76-95.

Singh PB, Brown RE, Roser B (1987) MHC antigens in urine as olfactory recognition cues. Nature 327:161-164.

Skeen JT, Thiessen DD (1977) Scent of gerbil cuisine. Physiol Behav 19:11-14.

Stern JJ (1970) Responses of male rats to sex odors. Physiol Behav 5:519-524.

Stern K, McClintock MK (1998) Regulation of ovulation by human pheromones. Nature 392:177-179.

Stowers L, Marton TF (2005) What is a pheromone? Mammalian pheromones reconsidered. Neuron 46:699-702.

Trinh K, Storm DR (2004) Detection of odorants through the main olfactory epithelium and vomeronasal organ of mice. Nutr Rev 62:S189-192.

Varendi H, Porter RH (2001) Breast odour as the only maternal stimulus elicits crawling towards the odour source. Acta Paediatr 90:372-375.

von Campenhausen H, Mori K (2000) Convergence of segregated pheromonal pathways from the accessory olfactory bulb to the cortex in the mouse. Eur J Neurosci 12:33-46.

Weller L, Weller A (1993) Human menstrual synchrony: a critical assessment. Neurosci Biobehav Rev 17:427-439.

Whitten WK, Bronson FH, Greenstein JA (1968) Estrus-inducing pheromone of male mice: transport by movement of air. Science 161:584-585.

Wysocki CJ, Preti G (2004) Facts, fallacies, fears, and frustrations with human pheromones. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol 281:1201-1211.

Wysocki CJ, Katz Y, Bernhard R (1983) The male vomeronasal organ mediates female-induced testosterone surges. Biol Reprod 28:917-922.

Yoon H, Enquist LW, Dulac C (2005) Olfactory inputs to hypothalamic neurons controlling reproduction and fertility. Cell 123:669-682.