

## 멜라토닌의 특성에 대한 이론적 연구 Theoretical Study for the Characteristics of Melatonin

김동엽<sup>1</sup>, 정맹준<sup>2</sup>, 이철재<sup>3\*</sup>  
Dong-Yeub Kim<sup>1</sup>, Maeng-Joon Jung<sup>2</sup>, Chul-Jae Lee<sup>3\*</sup>

### <Abstract>

Melatonin has been studied as a potential treatment of cancer, immune disorders, cardiovascular diseases, depression, seasonal affective disorder (SAD), circadian rhythm sleep disorders, sexual dysfunction and some forms of insomnia. Prolonged release melatonin has shown good results in treating insomnia in older adults. It may ameliorate circadian misalignment and SAD. Basic research indicates that melatonin may play a significant role in modulating the effects of drugs of abuse such as cocaine. A 2004 review found that melatonin significantly increased total sleep time in people suffering from sleep restriction. Therefore, in this study, in order to explain characteristics of melatonin, total energy, net charge, vibrational mode of melatonin are calculated by PM3 methods of HyperCam 6.0.

**Keywords :** HyperChem, PM3, melatonin, Vibrational mode

### 1. 서론

멜라토닌은 쌀, 시리얼, 허브, 올리브 오일, 와인 등의 식물 또는 동물 등에서 발견된 성분으로<sup>1)</sup> 식물에서 추출된 멜라토닌의 생리적 역할에 대한 그들의 반응의 조절 및 환경변화에 대한 일련의 방어기작 및 항산화 효과 등의 기능이 알려져 있다.<sup>2,3)</sup>

일반적으로 동물의 경우 멜라토닌이 풍부한 음식을 섭취하면, 멜라토닌은 두뇌에 있는 수용체를 멜라토닌에 바인딩 하는 것으로 보고되고 있다.<sup>4)</sup>

인간에서는 멜라토닌은 뇌의 송과선, 작은 내분비 선 뇌 증양에 있지만 혈액 뇌 장벽 바깥

에 위치한 기관에 의해 생산되며<sup>5)</sup>, 멜라토닌 신호는 화학적으로 졸음을 유발하며 체온을 낮추는 방법으로 수면 각성주기를 조절 시스템의 일부를 형성하는 것으로 보고되고 있다.<sup>6)</sup>

또한 멜라토닌의 신체대사 경로는 90 %가 간을 통해 하나의 통로로 해체되고 소량은 소변으로 배설되고, 일부는 타액에서 발견된다.<sup>7)</sup>

인간에게 있어서 멜라토닌 생산은 나이가 증가함에 따라 감소하게 되는 것으로 보고되고 있다.

최근 정보화 사회의 발전으로 인하여 인간의 생활환경이 점차 빨라지고 다양화 되면서 인간에게 많은 피로, 긴장 그리고 스트레스로 인한 여러 가지 정신적인 문제를 야기하고 있다.

<sup>1</sup>정회원, 영남이공대학 화장품·화공학부 교수, 理博

<sup>2</sup>정회원, 경북대학교 나노소재공학부 교수, 理博

<sup>3</sup>정회원, 교신저자, 영남이공대학 화장품·화공학부 교수, 理博

E-mail : cjlee@ync.ac.kr

<sup>1</sup>School of Chemical Industry, Yeungnam College of Science & Technology, Prof., Ph. D.

<sup>2</sup>Department of Chemical Engineering, Kyungpook National University, Prof., Ph. D.

<sup>3</sup>Corresponding author, School of Chemical Industry, Yeungnam College of Science & Technology, Prof., Ph. D.

따라서 멜라토닌의 특성에 관한 연구는 매우 중요하다고 할 수 있다. 또한 멜라토닌의 분자적 관점에서의 연구는 그동안 많이 보고되지 않고 있다.

일반적으로 분자단위의 구조 및 물리적 화학적 특성에 관한 이론적인 연구는 양자역학적인 방법의 직접적 도입이 어려우므로 고전 역학적 방법으로 컴퓨터를 이용한 분자역학(Molecular Mechanics, MM)<sup>8)</sup> 방법을 이용하고 있다.

이러한 분자역학 방법은 안정한 상태나 평형상태에서 많이 벗어나지 않는 계들에 대한 실험적 자료들을 변수로 택하여 이용하며, 실험적 도입이 어려운 변수들은 양자화학적 방법을 이용하여 간단한 모델 분자를 계산한 다음 실제 분자 등 큰 분자의 계산에 필요한 변수로 채택될 수 있다. 이러한 분자역학 방법은 일반적으로 계산 량이 양자역학적 방법보다 월등히 작아서 대부분의 분자설계 시스템은 분자역학에 그 기초를 두고 있으며 부분적으로 양자역학적 방법을 접속시키고 있다.

유기, 무기, 생화학, 또는 고분자 물질에 이르기까지 거의 모든 화합물을 그 대상으로 하며, 현재는 주로 구조적인 문제에 상당한 관심을 집중하고 있다. 물론 이러한 구조적인 문제는 구조-반응성 관계(Structure-Reactivity Relationship)라는 화학 본질의 문제에 접근하게 해준다. 따라서 반응물간의 착물 또는 거대분자의 구조를 제안하는 도킹(Docking)<sup>9)</sup> 기술을 개발하고 이들의 상호작용 에너지를 계산하여야 한다.

최종적으로는 반응의 각 단계별 자유에너지는 MM2, MNDO, PM3 및 *ab initio* 등에 의해 많이 이루어지고 있다.<sup>10-13)</sup>

따라서 본 연구에서는 이러한 멜라토닌 분자의 구조적인 특성과 전기적특성에 대하여 알아보고 최종적으로 분광학적 특성에 관한 내용을 HyperChem 프로그램의 PM3의 반경험적 방법을 이용하여 이론적으로 고찰해 보고 멜라토닌 분자와 전이금속원소와의 반응사이트를 알아보고 이 물질의 생물학적 응용에 도움을 주고자 한다.

## 2. 계산 방법

본 연구에서 자유 리간드인 6원 고리구조와 5원 헤테로 고리를 주 골격으로 하는 멜라토닌의 이론적인 계산은 MM+법과 PM3법을 이용하여 계산하였다. 멜라토닌의 안정적인 구조와 이 때 나타나는 양자역학적 에너지 값에 대해서는 우선 분자역학(MM+)법<sup>16</sup>으로 최적화시키고, 최적화된 멜라토닌의 구조에 대해서 PM3법으로 다시 최적화시킨 후 single point계산을 실행하였다.

PM3는 반경험적인 SCF-MO법으로 AM1방법과 동일한 연산방식을 사용하지만 AM1방법에서 사용하는 변수를 재변수화한 방법으로 AM1법과 함께 다소 정확한 계산 방법 중의 하나로 알려져 있다.

PM3 계산은 Hyperchem package(V 6.0)을 이용하여 계산하였고, 최적화 조건의 연산은 Polak-Ribiere법을 이용하여 RMS gradient를 0.001 kcal/Å·mol로 하여 계산하였다.

### 2.1. 멜라토닌의 구조 및 정전기적 특성

Fig. 1과 Fig. 2는 2차원 형태의 멜라토닌의 분자구조와 HyperChem의 PM3 방법을 이용하여 계산된 가장 안정한 3차원 ball-cylinder 구조의 멜라토닌을 각각 나타내었다.

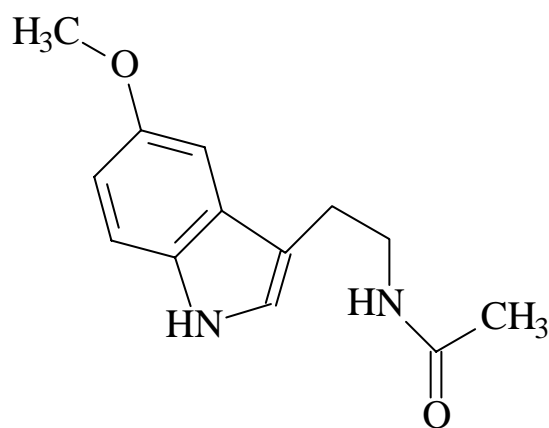


Fig. 1. The general structure of the melatonin molecule.

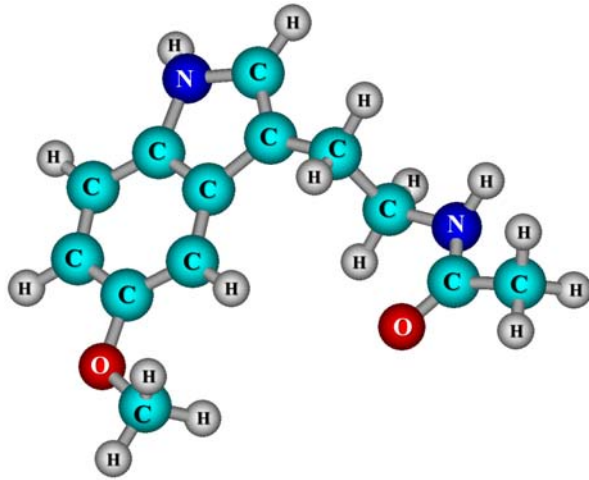


Fig. 2. The three dimensional structure of the melatonin molecule calculated by HyperChem PM3 methods.

Fig. 1과 Fig. 2에 나타낸 바와 같이 멜라토닌 분자의 경우 1개의 방향족 고리와 5원 헤테로 고리를 주골격으로 하고 있는 것을 알 수 있다.

아래의 Fig. 3에 Hyperchem package(V 6.0)의 PM3 방법을 이용하여 계산하였고, 최적화된 구조의 기본 성질에 관련된 양자역학적 값들을 요약하여 나타내었다.

Energies		
Total Energy	-62234.27	kcal/mol
Binding Energy	-3450.171	kcal/mol
Heat of Formation	-49.85073	kcal/mol
Electronic Energy	-403858	kcal/mol
Nuclear Energy	341623.7	kcal/mol
MP2 Energy		kcal/mol

Fig. 3. Energetic properties of melatonin.

그림에 나타낸 바와 같이 3차원 공간상에 가장 안정화된 구조를 하고 있을 경우 Total Energy, binding Energy 그리고, Heat of Formation의 값은 -62234.27, -3450.17 그리고 -49.85

Kcal/mol의 값을 나타내었다. 또한 계산된 쌍극자 모멘트 값은 Fig 4.에 나타내었다.

Components		
Total dipole	3.80699	D
Dipole X	3.78102	D
Dipole Y	0.43090	D
Dipole Z	0.10662	D

Fig. 4. Total dipole moment of melatonin

멜라토닌에 대한 전체 쌍극자모멘트의 경우 3.80699 D로 나타났으며 X, Y 그리고 Z축의 경우 3.78102, 0.43090 그리고 0.10662로 각각 나타났다

## 2.2. Melatonin의 양자역학적 특성

Fig. 5는 최적화된 멜라토닌 분자의 HOMO (highest occupied molecular orbital)와 LUMO (lowest occupied molecular orbital)의 에너지를 계산한 결과를 나타낸 것이다. 그림에 나타낸 바와 같이 멜라토닌 분자의 HOMO와 LUMO의 에너지 값은 -8.283과 0.0321 eV로 각각 나타났으며 전자 전이와 관련된  $\Delta E$ 값은 8.3151 eV로 나타났다.

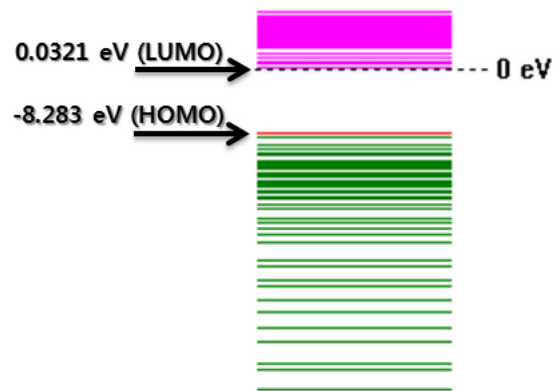


Fig. 5. HOMO and LUMO energy of melatonin

일반적으로 전자전이에 있어서 에너지가 낮은 전자 배치의 상태를 기저 상태라 하고 광에너지 등을 흡수하여 에너지가 높은 공궤도로 전이하여 전자 배치를 이룬 상태를 여기 상태라

한다. 기저 상태에는  $2n$ 개의  $\pi$ 전자가 에너지가 낮은 순서로  $1 \sim n$ 까지의 결합성 궤도에 반대 스핀을 갖고 각각 두 개씩 배치되어 있다.  $n+1 \sim 2n$ 까지의 궤도는 비어 있는 반결합 궤도가 되는데 여기 상태가 되면 전자가 그 반결합 궤도로 이동한 전자 배치로 된다. 이렇게 에너지가 가장 높은 결합성 궤도를 HOMO라 하고 가장 에너지가 낮은 반결합 상태를 LUMO라 한다. 따라서 전자 전이는 보통 HOMO에서 LUMO로 전자 전이의 에너지 차이가 가장 적은 것이 우선적으로 진행되는  $\pi-\pi^*$  전이라는 것이고  $n$  궤도에서 LUMO로 전이( $n-\pi^*$  전이) 하는 경우도 있는데 멜라토닌의 경우는 그에너지 값이  $\Delta E$ 값은 8.3151 eV임을 알 수 있다.

아래의 Fig. 6에 멜라토닌의 HOMO와 LUMO의 모형을 나타내었다.

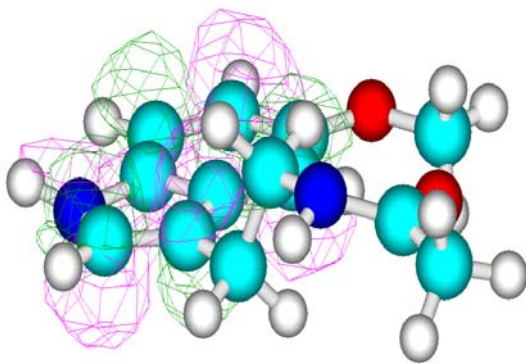


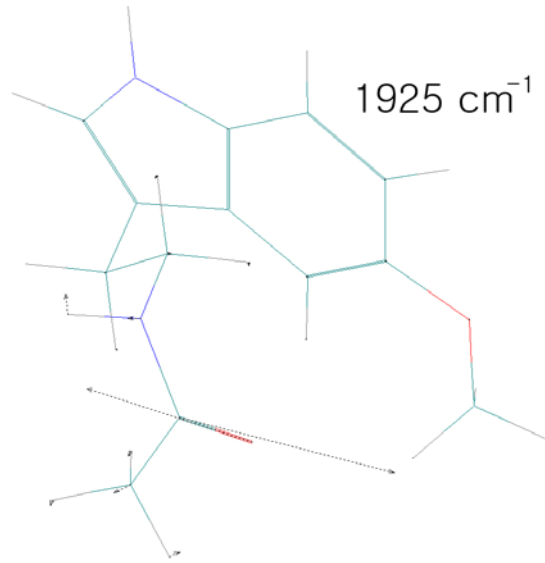
Fig. 6. HOMO and LUMO model of melatonin.

### 2.3. 멜라토닌의 분광학적 특성

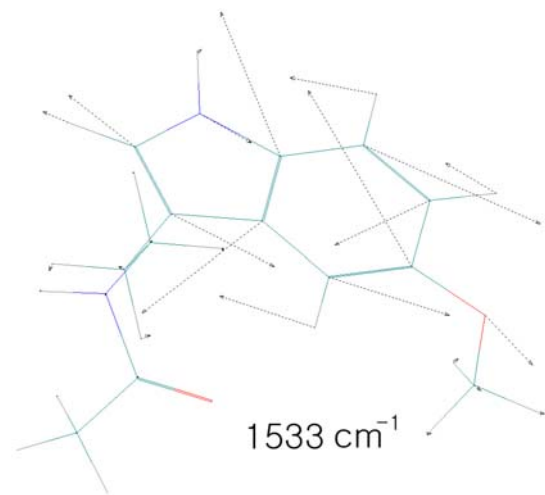
멜라토닌 분자의 IUPAC명은 N-[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl]로 총 33개의 원소로 구성된다. 총자유도 값이 99가 되며 이 중 병진자유도 3, 회전자유도 3을 제외한 93개의 진동자유도를 가진다. 이 중 각 진동모드에 따라 흡수 띠의 세기가 크게 나타나는 주요 흡수 띠의 진동모드를 요약하여 Fig. 7에 각각 나타내었다.

그림에 나타낸 것은 HyperChem의 PM3 방법을 이용하여 계산된 진동모드로써 1925, 1533, 1455 그리고 369  $\text{cm}^{-1}$ 이다. 이 흡수 띠들은 N-C=O 신축진동, 벤젠 고리의 대칭신축진동,

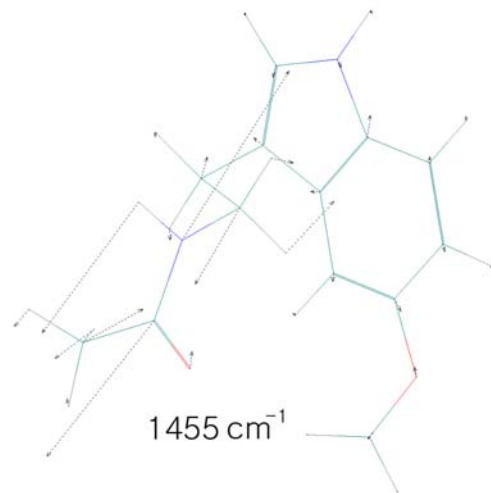
N-C=O+C-N 신축진동 그리고 면외 굽힘진동을 각각 나타내고 있다.



(a)



(b)



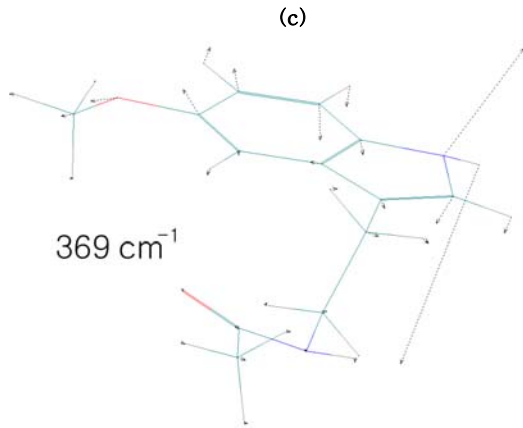


Fig. 6. Vibrational frequency of melatonin (a)1925, (b)1533, (c)1455 and (d)369  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4. 결 론

본 연구에서는 멜라토닌 분자의 구조적인 특성과 전기적특성에 대하여 알아보고 최종적으로 분광학적 특성에 관한 내용을 HyperChem 프로그램의 PM3의 반경험적 방법을 이용하여 멜라토닌의 구조 및 정전기적 특성, 양자역학적 특성, 분광학적 특성에 대하여 조사하였다. 그 결과 Total Energy, binding Energy 그리고, Heat of Formation의 값은 -62234.27, -3450.17 그리고 -49.85 Kcal/mol의 값을 나타내었고, 전체 쌍극자모멘트의 경우 3.80699 D로 나타났다. 또한, HOMO와 LUMO의 에너지 값은 -8.283과 0.0321 eV로 각각 나타났으며 전자 전이와 관련된  $\Delta E$  값은 8.3151 eV로 나타났다. 최종적으로 1925, 1533, 1455 그리고 369  $\text{cm}^{-1}$ 의 진동모드들이 센 흡수 띠를 나타내는 것을 알 수 있었다.

이러한 결과는 앞으로 멜라토닌 분자의 생물학적 응용에 많은 도움이 되리라 기대한다.

#### 참 고 문 헌

1) Paredes SD, Korkmaz A, Manchester LC, Tan DX, Reiter RJ., *J. Exp. Bot.*, 60, 1, 57, (2009)

2) Tan, Dun-Xian; Hardeland, RüDiger; Manchester, Lucien C.; Paredes, Sergio D.; Korkmaz, Ahmet; Sainz, Rosa M.; Mayo, Juan C.; Fuentes-Broto, Lorena et al., *Biological Reviews*, 607, (2009)

3) Kim T. Lamont, Sarin Somers, Lydia Lacerda, Lionel H. Opie and Sandrine Lecour, *Journal of Pineal Research*, 50, 4, 374, (2011)

4) Hattori A, Migitaka H, Iigo M, Itoh M, Yamamoto K, Ohtani-Kaneko R, Hara M, Suzuki T, Reiter RJ., *Biochem. Mol. Biol. Int.* 35, 3, 627, (1995)

5) Reiter RJ., *Endocr. Rev.*, 12, 2, 151, (1991)

6) Richardson GS., *J Clin Psychiatry* 66, 9, 42, (2005)

7) Perreau-Lenz S, Pévet P, Buijs RM, Kalsbeek A., *Chronobiol. Int.*, 21, 1, 1, (2004)

8) (a) Allinger, N. L.; Yuh, Y. *QCPE*, 12, 395;(1980) (b) Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 8122 (1977) (c) Burkert, U.; Allinger, N. L. "Molecular Mechanics" American Chemical Society, wasington D. C. (1982)

9) Pressman, B. C.; Harris, E. J.; Jagger, W. S.; Johnson, J. H. *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.* 58, 1949, (1967)

10) de Vaal, P.; Dedieu, A. *J. Organomet. Chem.*, 478, 121, (1994)

11) Hay, P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 1390, (1981)

12) Ziegler, T.; Rauk, A. *Inorg. Chem.*, 18, 1558, (1979)

13) Tatsumi, K.; Nakamura, A.; Komiya, S.; Yamamoto, A.; Yamamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 8181, (1984) *Chem.*, 92, 6327, (1988)

(접수:2012.04.18, 수정:2012.05.10, 게재 확정:2012.05.25)