

Pharmacological Comparison of Timosaponin A III on the 5-beta Reductase and Androgen Receptor via In Silico Molecular Docking Approach

Dong-Chan Kim*

Department of Biomedical Laboratory Science, Gimcheon University, Gimcheon 39528, Korea

Received February 15, 2018 / Revised March 21, 2018 / Accepted March 21, 2018

Alopecia cause psychological stress due to their effect on appearance. Thus, the global market size of the alopecia treatment products are growing quickly. Timosaponin A III is the well known active ingredient of *Anemarrhenae Rhizoma*. In this study, we investigated and compared the binding affinity of timosaponin A III with finasteride (5-beta reductase antagonist) and minoxidil (androgen receptor antagonist) on the target protein active site by in silico computational docking studies. The three dimensional crystallographic structure of 5-beta reductase (PDB ID : 3G1R) and androgen receptor (PDB ID: 4K7A) was obtained from PDB database. In silico computational autodocking analysis was performed using PyRx, Autodock Vina, Discovery Studio Version 4.5, and NX-QuickPharm option based on scoring functions. The timosaponin A III showed optimum binding affinity (docking energy) with 5-beta reductase as -12.20 kcal/mol as compared to the finasteride (-11.70 kcal/mol) and with androgen receptor as -9.00 kcal/mol as compared to the minoxidil (-7.40 kcal/mol). The centroid X, Y, Z grid position of the timosaponin A III on the 5-beta reductase was similar (overlap) to the finasteride, but the X, Y, Z centroid grid of the timosaponin A III on the androgen receptor was significantly far from the minoxidil centroid position. These results significantly indicated that timosaponin A III could be more potent antagonist to the 5-beta reductase and androgen receptor. Therefore, the extract of *Anemarrhenae Rhizoma* or timosaponin A III containing biomaterials can substitute the finasteride and minoxidil and can be applied to the alopecia protecting product and related industrial fields.

Key words : Alopecia, *Anemarrhenae Rhizoma*, autodock, binding affinity, timosaponin A III

서론

인체의 두피에 성장하는 모발은 약 15만 개 정도로, 성장기 (anagen), 퇴행기(catagen), 및 휴지기(telogen)를 거쳐 성장 및 탈락한다. 모발의 이러한 주기는 3 내지 6년에 걸쳐서 반복되는데, 주기에 따라 하루 평균 50~100개의 모발이 정상적으로 탈락한다[3]. 탈모(alopecia)의 명확한 이유와 작용 기전은 아직까지 정확하게 밝혀져 있지 않지만, 현재까지 연구 조사에 따르면 스트레스가 많은 현대인의 생활 방식과 업무 환경, 과다한 음주와 흡연, 약물 복용, 수면 부족, 출산, 갱년기 장애, 호르몬의 불균형 등에 의해서 발생하는 것으로 보고있다[14]. 일반적으로 탈모가 진행될 때에는 이마 또는 정수리 부위의 머리카락이 가늘어지고 힘이 없어지기 시작하면서 발생된다. 모발은 두피에 모근을 두고 혈액으로부터 영양 공급을 받는

데, 호르몬과 외부의 자극으로 인해 모근 주변의 모세혈관이 축소되고 모발이 정상적으로 발육할 수 없는 상태에 이르면 머리카락은 점점 가늘어지면서 모발의 수명이 짧아지게 되고, 쉽게 빠지게 된다. 이러한 탈모 현상을 방지하면서 동시에 발모가 이루어질 수 있도록 하기 위해 다양한 탈모 방지제 및 발모 촉진 성분에 대한 연구가 전세계적으로 활발히 진행되며 그 관련 시장의 규모 또한 급속도로 성장하고 있다[12].

탈모 증상 치료 및 예방을 위해 널리 사용되고 있는 제제로는 androgen receptor antagonist인 minoxidil을 예로 들 수 있다. Minoxidil은 원래 고혈압 치료제였으나, 복용 환자들 가운데 부작용(side-effect)으로 발견된 증상이 바로 발모현상이다. 그러나 minoxidil의 경우 장기 사용시 혈관 확장으로 인한 홍반, 두피 건조, 알레르기성 접촉 피부염, 안면부 다모증과 같은 또 다른 부작용들이 보고되면서 장기간 사용에는 부적합한 것으로 밝혀졌다[11]. Minoxidil과 함께 머크(Merck)사에서 개발한 propecia 주성분인 finasteride는 5-alpha-reductase의 antagonist이다. 원래 5-alpha reductase는 남성호르몬 testosterone을 dihydrotestosterone (DHT)으로 전환시키는 효소인데, finasteride는 바로 5-alpha-reductase의 활성을 억제함으로써 DHT 생성을 억제하게 된다[9]. Finasteride가 5-alpha reductase의 활성을 억제하고 이로 인해 DHT 생성이 감소하게

*Corresponding author

Tel : +82-54-420-4041, Fax : +82-54-420-4461

E-mail : dckim@gimcheon.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

되면, DHT가 agonist로 결합하는 androgen receptor 활성 또한 감소하게 되어 궁극적으로 탈모 증상이 방지된다. 그러나 finasteride의 경우 약물을 투여할 당시에는 약효가 유지되지만, 사용을 중단하게 되면 수개월 후 탈모가 다시 진행되는 문제점이 있다. 또한 약물 가격 또한 고가이기 때문에 일반 소비자들이 사용하기에 경제적으로 매우 부담스러우며, 장기 복용시 성욕 감퇴, 발기부전 등의 부작용도 발생된다. 이와 같이 종래의 탈모 방지 및 발모 촉진 성분들은 여러 가지 부작용과 다양한 원인으로 인해 장기적 사용에는 적합하지 않은 것으로 분석되고 있다[9].

이에 본 연구에서는 보다 안전하고 장기적인 사용이 가능한 새로운 탈모 방지 및 발모 촉진 성분을 개발하기 위하여 여러 가지 천연물 추출 성분들 가운데 각종 호르몬 조절 및 관련 질환에 연관된 phytoestrogen 성분들이 다량 함유한 지모 (*Anemarrhenae Rhizoma*) 추출 성분[10] 관심을 가지게 되었다. 지모 추출 성분은 오랫동안 민간에서도 널리 사용되어 왔고, saponin을 중심으로 한 성분 연구와 neolignan 계열의 활성연구도 활발히 진행되었다. 지모의 주성분으로 지모의 뿌리 줄기 쪽에 saponin이 약 6% 함유되어 있으며 그 중에서 timosaponin A I, A III, A IV와 timosaponin B I, B II 등이 검출되었고 최근에는 anemarsaponin F, G 등 새로운 성분들이 꾸준히 보고되었다[13]. 본 연구에는 *in silico* molecular autodocking 분석 방법을 활용하여 여성 호르몬 조절 및 여성 질환 예방을 위한 전통 약재로 널리 처방되어 온 지모 추출물에 존재하는 대표적인 사포닌 계열의 단일 화학 성분 timosaponin A III의 5-beta reductase와 androgen receptor에 대한 결합 친화력(binding affinity) 및 결합 상호 기전을, 5-beta reductase의 대표적인 길항제(antagonist)인 finasteride, 그리고 androgen receptor의 활성 억제제 minoxidil과 함께 비교 분석을 실시하였다. 결과적으로 본 연구를 통하여 대표적인 지모 추출물의 효능 성분인 timosaponin A III의 5-beta reductase와 androgen receptor 대한 활성 억제를 확인하여 인체 적용 안전성 확보 뿐만 아니라 고기능성 탈모 방지 효능을 가진 바이오신소재로서의 활용 가능성을 제시하고자 한다.

재료 및 방법

In silico molecular docking 분석

In silico molecular docking 비교 분석을 위해 사용한 software module은 기존 선행 연구의 방법을 바탕으로, 2차원, 3차원 구조 분석에 autodock vina PyRx (<http://pyrx.sourceforge.net/home>) [15]와 Discovery Studio 4.5 (이하 DS4.5) version [6], NX-QuickPharm program [4]을 활용하였다. 리간드(ligand)인 finasteride (Fig. 1A), minoxidil (Fig. 1B), timosaponin A III (Fig. 1C), dihydrotestosterone (Fig. 2B)와 결합하는 타겟(target) 단백질 5-beta reductase (PDB ID: 3G1R)와

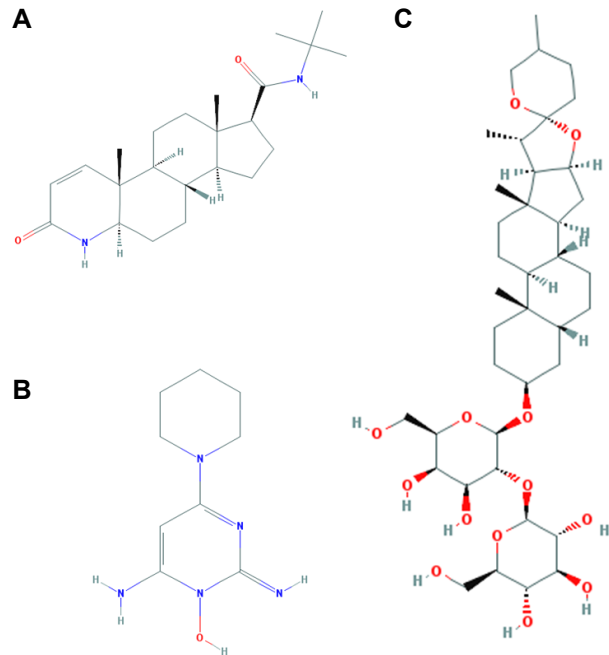


Fig. 1. Chemical structure of the finasteride (A), minoxidil (B), and timosaponin A III (C).

androgen receptor (PDB ID: 4K7A)의 3차원 구조는 <http://www.rcsb.org>에 등록되어 있는 3D PDB 구조를 활용하였다[2, 5]. 특히 5-alpha reductase의 3D 구조는 현재까지 규명되지 않았으므로 finasteride가 결합하여 활성을 억제하는 5-beta reductase의 3D 구조를 본 실험에서 사용하였다. 5-beta reductase의 X, Y, Z centroid grid 지표값은 PyRx에서 X=-2.032, Y=-26.824, Z=-26.749으로, androgen receptor의 X, Y, Z centroid grid 지표값은 X=-21.5.8, Y=5.271, Z=-10.734으로 설정하였다. In silico autodocking을 위한 최외각 dimension (Å)은 5-beta reductase의 경우 X= 63.266, Y=61.532, Z=65.732의 범위 내에서, androgen receptor의 경우 X=68.111, Y=46.362, Z=69.278의 범위 내에서 virtual binding affinity profiling을 적용하였다.

화학구조 Pubchem CID 및 virtual binding affinity profiling

5-beta reductase 단백질의 antagonist인 finasteride (Pubchem CID: 57363), androgen receptor에 결합하는 minoxidil (Pubchem CID: 4201), dihydrotestosterone (Pubchem CID: 10635), 그리고 timosaponin A III (Pubchem CID: 71306914) 등 화학 성분들의 3차원(3D) 화학 구조는 Pubchem Compound (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound>)에서 제공 하는 3D 구조를 바탕으로 in silico autodocking 분석 실험에 활용하였다. Virtual binding affinity profiling은 autodock vina PyRx software를 활용하여 tubocurarine과 각 화학 성분들의 5-beta reductase와 androgen receptor에 대한 bind-

ing affinity 정량값을 비교 분석하였으며, molecular dynamics 상호 작용 분석, 5-beta reductase와 androgen receptor의 특정 아미노산들과 리간드 간의 상호작용(chemical interaction)종류, 결합 residue visualization, 및 결합 거리(Å) 분석은 DS4.5과 NX-QuickPharm program을 활용하였다.

통계 처리

본 연구의 자료 분석은 SPSS (Statistical Package for the Social Science) WIN 18.0 프로그램 이용하였으며, 반복 실험을 통하여 얻은 모든 분석값은 Mean ± SEM (Standard Error of Mean)으로 나타내었고, 분석된 실험 데이터는 t-test를 실시하여 유의성을 검증하였으며 통계적 유의성 판정을 위한 유의수준은 $p < 0.05$ 은 *로, $p < 0.01$ 은 **로 표시하였다.

결과 및 고찰

5-beta reductase의 antagonist인 finasteride와 androgen receptor의 antagonist인 minoxidil, 그리고 지모 추출물에 함유된 대표적 phytoestrogen이며 생리 활성 물질 timosaponin A III의 각각의 target protein에 대한 molecular docking 비교 분석을 진행하였을 때, finasteride의 5-beta reductase 활성 부위(active site)에 대한 3D molecular docking pattern은 Fig.

2A에 있는 녹색 화학 구조물의 결합 pattern과 같았으며, 2D molecular docking pattern은 Fig. 3A와 같이 분석되었다. Timosaponin A III의 5-beta reductase 활성 부위에 대한 3D pattern은 Fig. 2A에 있는 적색 화학 구조물의 결합 pattern과 같았으며, 2D pattern은 Fig. 3B와 같이 분석되었다. Fig. 2A에서 확인할 수 있듯이 finasteride가 결합하는 부위의 X,Y,Z centroid grid 좌표와 timosaponin A III의 X,Y,Z grid 좌표는 거의 유사한 지점에서 overlap이 되는 것을 확인할 수 있었다. Fig. 2A box안에 있는 finasteride의 surface shape feature (밝은 연두색)의 공간에 timosaponin A III의 centroid grid가 교차되는 것을 확인할 수 있었다. Finasteride는 5-beta reductase 활성부위에 존재하는 6개의 아미노산(LEU311, TYR132, TYR58, GLU120, TYR 26, TRP 230)들과 상호작용을 하였으며(Fig. 3A), 5-beta reductase에 대한 최대 binding affinity 값은 -11.70 kcal/mol (Table 1), 그리고 총 10가지 종류의 화학 결합(Fig. 4A) 형성을 통하여 5-beta reductase에 결합하여 antagonist로 작용함을 계산적으로 확인할 수 있었다. 이에 반해 timosaponin A III는 5-beta reductase 활성부위에 존재하는 11개의 아미노산(LYS273, PRO221, ILE271, SER220, TYR219, TYR58, SER169, TYR26, TRP230, MET313, TRP140)들과 상호작용을 하였으며(Fig. 3A), 5-beta reductase에 대한 최대 binding affinity 값은 -12.20 kcal/mol (Table 1)으로 finasteride에

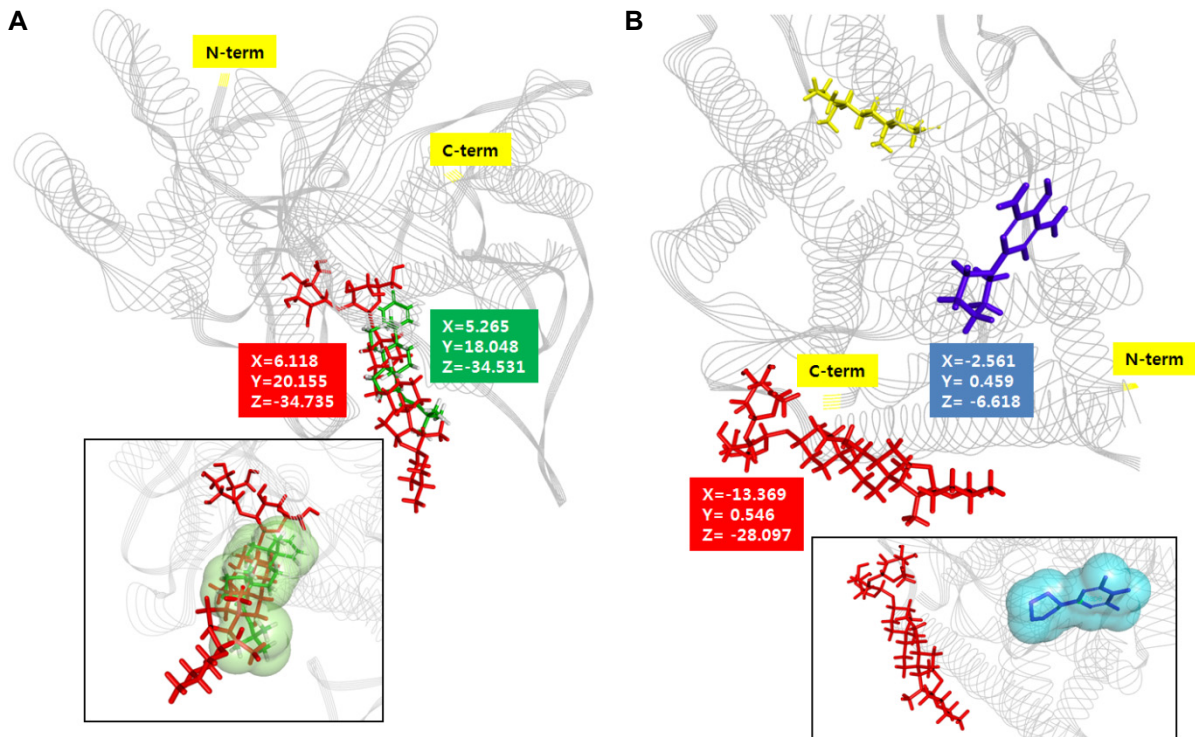


Fig. 2. In silico molecular 3D docking pattern of the finasteride (green color stick) and timosaponin A III (red color stick) on the 5-beta reductase (grey line ribbon) (A) and dihydrotestosterone (yellow color stick), minoxidil (blue color stick), and timosaponin A III (red color stick) on the androgen receptor (grey line ribbon) (B). In box, molecular surface shape feature of the each control antagonists were represented as light green color (finasteride) and light blue color (minoxidil), respectively.

Table 1. Binding affinity of the finasteride, minoxidil, and timosaponin A III on the target protein active site

	Max binding affinity (kcal/mol)	Average binding affinity (kcal/mol)	SEM (n = # of binding mode)
Finasteride on the 5-beta reductase	-11.70	-9.84	±0.95(n=9)
Timosaponin A III on the 5-beta reductase	-12.20	-10.68	±1.14(n=5)
Minoxidil on the androgen receptor	-7.40	-6.47	±0.50(n=9)
Timosaponin A III on the androgen receptor	-9.00	-8.42**	±0.29(n=9)

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

비해 훨씬 더 뛰어난 결합친화력을 나타내었고 총 18가지 종류의 다양한 화학 결합(Fig. 4A) 형성을 통하여 5-beta reductase에 작용함을 확인하였다.

Minoxidil의 androgen receptor 활성 부위에 대한 3D molecular docking pattern은 Fig. 2B에 있는 파란색 화학 구조물의 결합 pattern과 같았으며, 2D molecular docking pattern은 Fig. 3C와 같이 분석되었다. Timosaponin A III의 androgen receptor 활성 부위에 대한 3D pattern은 Fig. 2B에 있는 적색 화학 구조물의 결합 pattern과 같았으며, 2D pattern은 Fig. 3D와 같이 분석되었다. Fig. 2B에서 확인할 수 있듯이 minoxidil가 결합하는 부위의 X,Y,Z centroid grid 좌표와 timosaponin A III의 X,Y,Z grid 좌표는 매우 거리가 떨어져 있음을 확인할 수 있었다. Fig. 2B box안에 있는 minoxidil의 surface shape feature (밝은 하늘색)의 공간에 timosaponin A III의 centroid grid가 교차되지 않고 X grid와 Z grid 좌표가 큰 차이를 보이는 것을 확인할 수 있었다. Minoxidil은 androgen receptor 활성부위에 존재하는 2개의 아미노산(LYS 861, GLU 793)들과 상호작용을 하였으며(Fig. 3C), androgen receptor에 대한 최대 binding affinity 값은 -7.40 kcal/mol (Table 1), 그리고 총 3가지 종류의 화학 결합(Fig. 4B) 형성을 통하여 androgen receptor의 antagonist로 작용함을 확인할 수 있었다. 이에 반해 timosaponin A III는 androgen receptor

osaponin A III의 X,Y,Z grid 좌표는 매우 거리가 떨어져 있음을 확인할 수 있었다. Fig. 2B box안에 있는 minoxidil의 surface shape feature (밝은 하늘색)의 공간에 timosaponin A III의 centroid grid가 교차되지 않고 X grid와 Z grid 좌표가 큰 차이를 보이는 것을 확인할 수 있었다. Minoxidil은 androgen receptor 활성부위에 존재하는 2개의 아미노산(LYS 861, GLU 793)들과 상호작용을 하였으며(Fig. 3C), androgen receptor에 대한 최대 binding affinity 값은 -7.40 kcal/mol (Table 1), 그리고 총 3가지 종류의 화학 결합(Fig. 4B) 형성을 통하여 androgen receptor의 antagonist로 작용함을 확인할 수 있었다. 이에 반해 timosaponin A III는 androgen receptor

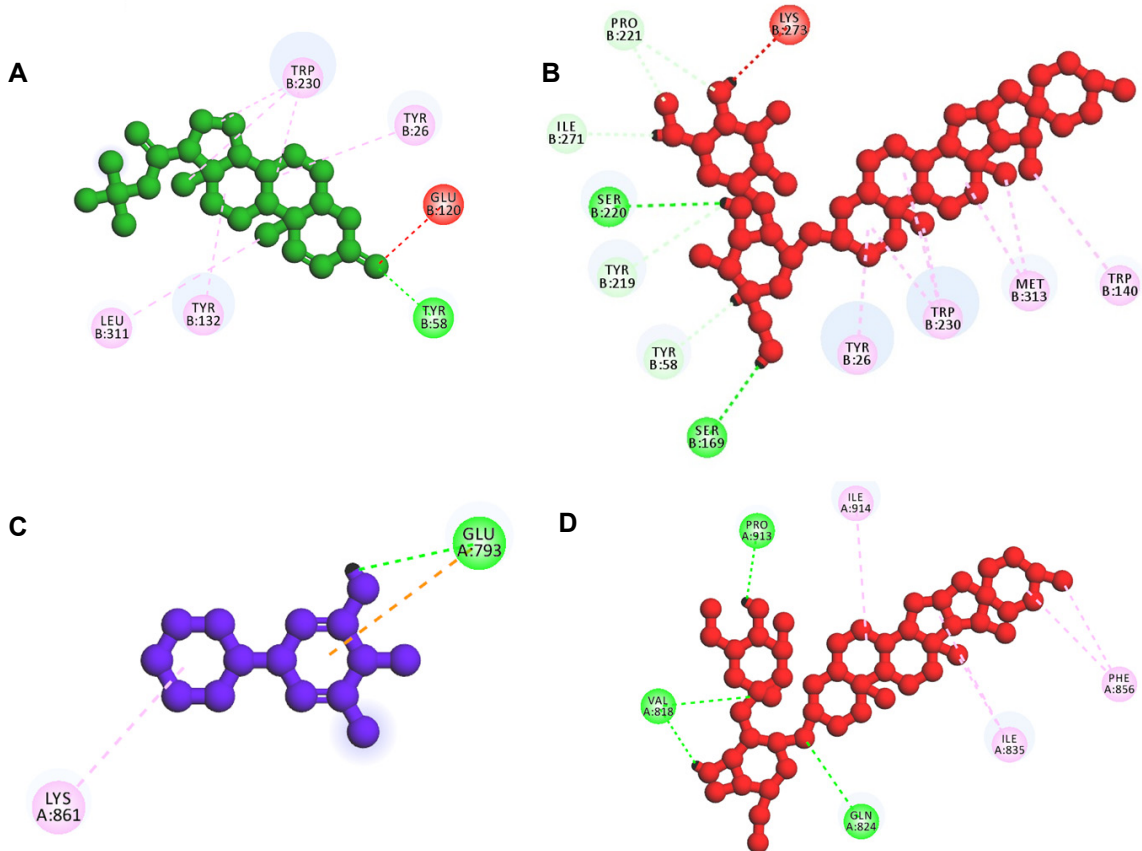


Fig. 3. In silico molecular 2D docking pattern of the (A) finasteride (green color stick) and (B) timosaponin A III (red color stick) with 5-beta reductase amino acids. (C) minoxidil (blue color stick) and (D) timosaponin A III (red color stick) with androgen receptor amino acids.

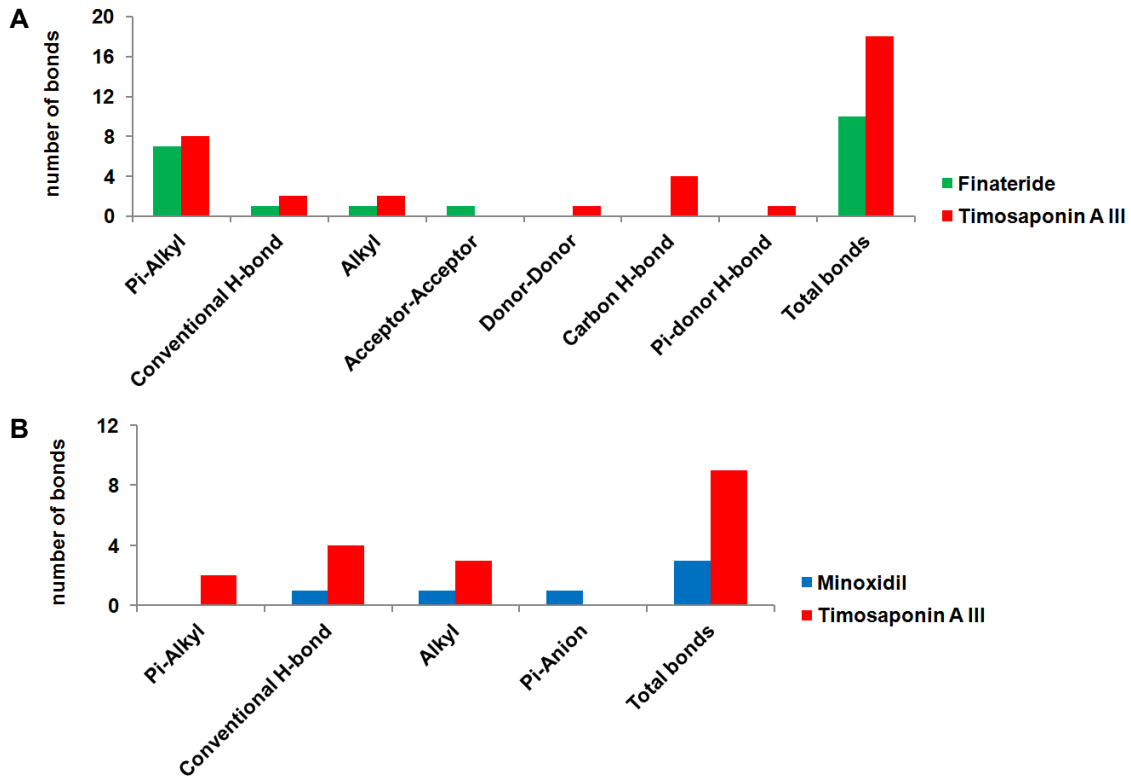


Fig. 4. Bar graph represents the number of chemical interactions and bonds between ligands and the target protein active site. (A) The numbers of the chemical bonds between the ligands and 5-beta reductase. (B) The numbers of the chemical bonds between the ligands and androgen receptor protein.

활성부위에 존재하는 6개의 아미노산(ILE914, PRO913, VAL 818, GLN824, ILE835, PHE856)들과 상호작용을 하였으며 (Fig. 3D), androgen receptor에 대한 최대 binding affinity 값은 -9.00 kcal/mol (Table 1)으로 minoxidil에 비해 훨씬 더 뛰어난 결합친화력을 나타내었으며 총 9가지 종류의 화학 결합(Fig. 4B) 형성을 통하여 androgen receptor에 작용함을 확인하였다.

즉, timosaponin A III는 5-beta reductase의 antagonist인 finasteride과 androgen receptor antagonist인 minoxidil에 비해 우수한 결합 친화력을 나타내었을 뿐만 아니라 각 target 단백질 활성부위에 존재하는 아미노산들과 상대적으로 더 많은 개수의 결합 형성은 물론, 다양한 종류의 화학적 상호작용을 이루어 단백질 활성을 효과적이며 효율적으로 조절할 수 있음을 예상할 수 있었다.

동양의학 뿐만 아니라 서양의학에서도 지모 추출에 함유된 각종 phytoestrogen 성분들은 전통적으로 호르몬 조절 및 호르몬 불균형 질환 예방과 치료를 위해 널리 활용되었다[10]. 기존 연구 보고에서 saponin 성분들을 과량 함유하고 있는 약재의 경우 androgen receptor의 활성을 down regulation하는 것으로 보고된 바 있다[1]. Timosaponin A III와 유사 saponin 계열인 soyasaponin I과 kaikasaponin III이 5-alpha reductase 활성을 효율적으로 조절하는 것으로 보고된 바 있으

며[8], Hideaki 등의 선행 연구에서 지모 추출물을 구성하는 성분 가운데 cis-hinokiresinol이 5-alpha reductase의 활성을 억제하는 것으로 보고된 바 있다[7]. 그러므로 soyasaponin I, kaikasaponin III 및 cis-hinokiresinol 뿐만 아니라, 본 연구를 통하여 timosaponin A III 또한 탈모 유발 관련 단백질의 활성을 효율적으로 억제할 수 있는 것으로 볼 때, timosaponin A III를 함유하고 있는 지모 추출물의 모발 관리 기능 성분으로 산업적 활용 가능성 또한 매우 높다고 판단 된다. 단, 본 연구 결과의 신뢰성을 더욱 높이기 위해서는 *in silico* 상에서 결합 확인 뿐만 아니라 timosaponin A III가 실제로 5-beta reductase의 활성을 억제 및 androgen receptor에 대한 결합 여부를, 향후 추가적인 *in vitro* 실험에서 검증하게 된다면 더욱 명확히 timosaponin A III의 탈모 방지 효능 성분으로서의 뛰어난 활용 가능성을 제시할 수 있을 것으로 보인다.

결론적으로 본 연구를 통하여 대표적인 지모 추출물 효능 성분인 timosaponin A III이 5-beta reductase와 androgen receptor 두 가지 탈모 기전 관련 단백질 모두에 대하여, 기존에 널리 알려지고 활용되어 온 finasteride와 minoxidil에 비해 유사하게 또는 상대적으로 높은 상호작용 및 결합친화도를 가진다는 것을 확인하였으며 특히, minoxidil 보다 훨씬 뛰어난 androgen receptor 활성 조절 기능을 보유할 것으로 예상되었다. 이러한 연구 결과를 통하여 탈모 과정에 핵심적으로 관

여하고 있는 5-alpha reductase 활성에 의해 유발되는 DHT 생성과 down stream에 위치하는 androgen receptor 신호전달 과정으로 기인하는 탈모 현상 발생 기전에 timosaponin A III가 매우 우수한 조절 신물질로서의 활용 가능성을 예상할 수 있었다. 그러므로 본 연구 결과와 추가적인 임상 실험을 바탕으로 지모 추출물 또는 지모 추출물 내에 존재하는 timosaponin A III를 비롯한 다양한 phytoestrogen들을 효과적으로 배합하여 산업적으로 활용함으로써, 명확한 작용 기전과 피부 안전성이 확보된 탈모 방지 기능 의약품 또는 의약외품 성분 개발이 가능할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 김천대학교 교내 연구과제(과제번호 gc16063)로 수행되었습니다. 또한 NX-QuickPharm program을 활용하도록 도움을 주신 주식회사 뉴로넥스 연구진에도 감사를 전합니다.

References

- Bae, J. S., Park, H. S., Park, J. W., Li, S. H. and Chun, Y. S. 2012. Red ginseng and 20(S)-Rg3 control testosterone-induced prostate hyperplasia by deregulating androgen receptor signaling. *J. Nat. Med.* **66**, 476-485.
- Drury, J. E., Di Costanzo, L., Penning, T. M. and Christianson, D. W. 2009. Inhibition of human steroid 5beta-reductase (AKR1D1) by finasteride and structure of the enzyme-inhibitor complex. *J. Biol. Chem.* **284**, 19786-19790.
- Gupta, A. K., Carviel, J. and Abramovits, W. 2017. Treating alopecia areata: current practices versus new directions. *Am. J. Clin. Dermatol.* **18**, 67-75.
- Kim, D. C. 2017. Identification of quercetin as a potential band 3 protein antioxidant using ektacytometry and in silico molecular docking technology. *Intl. J. Appl. Eng. Res.* **12**, 8812-8816.
- Li, Y. C., Chiang, C. W., Yeh, H. C., Hsu, P. Y., Whitby, F. G., Wang, L. H. and Chan, N. L. 2008. Structures of prostacyclin synthase and its complexes with substrate analog and inhibitor reveal a ligand-specific heme conformation change. *J. Biol. Chem.* **283**, 2917-2926.
- Lim, S., Othman, R., Yusof, R. and Heh, C. 2017. Rational drug discovery of HCV helicase inhibitor: Improved docking accuracy with multiple seedings of Autodock Vina and in situ minimization. *Curr. Comput. Aided Drug Des.* **13**, 160-169.
- Matsuda, H., Sato, N., Yamazaki, M., Naruto, S. and Kubo, M. 2001. Testosterone 5alpha-reductase inhibitory active constituents from Anemarrhenae Rhizoma. *Biol. Pharm. Bull.* **24**, 586-587.
- Murata, K., Noguchi, K., Kondo, M., Onishi, M., Watanabe, N., Okamura, K. and Matsuda, H. 2012. Inhibitory activities of Puerariae Flos against testosterone 5alpha-reductase and its hair growth promotion activities. *J. Nat. Med.* **66**, 158-165.
- Mysore, V. and Shashikumar, B. M. 2016. Guidelines on the use of finasteride in androgenetic alopecia. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* **82**, 128-134.
- Nian, H., Qin, L. P., Chen, W. S., Zhang, Q. Y., Zheng, H. C. and Wang, Y. 2006. Protective effect of steroidal saponins from rhizome of Anemarrhena asphodeloides on ovariectomy-induced bone loss in rats. *Acta. Pharmacol. Sin.* **27**, 728-734.
- Rathnayake, D. and Sinclair, R. 2010. Male androgenetic alopecia. *Expert. Opin. Pharmacother.* **11**, 1295-1304.
- Rubio-Gonzalez, B., Juhasz, M., Fortman, J. and Mesinkovska, N. A. 2018. Pathogenesis and treatment options for chemotherapy-induced alopecia: a systematic review. *Int. J. Dermatol.* doi: 10.1111/ijd.13906.
- Shan, L., Wu, Y., Yuan, L., Zhang, Y., Xu, Y. and Li, Y. 2017. Rapid screening of chemical constituents in rhizoma anemarrhenae by UPLC-Q-TOF/MS combined with data postprocessing techniques. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2017**, 4032820.
- Thom, E. 2016. Stress and the hair growth cycle: cortisol-induced hair growth disruption. *J. Drugs Dermatol.* **15**, 1001-1004.
- Trott, O. and Olson, A. J. 2010. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J. Comput. Chem.* **31**, 455-461.

초록 : In silico 약리학적 분석을 통한 티모사포닌 A III의 5-베타 리덕타아제 단백질 및 안드로겐 수용체 단백질 활성 부위에 대한 결합 친화도 비교 연구

김동찬*

(김천대학교 임상병리학과)

탈모증상은 겉으로 보이는 모습으로 인해 정신적인 스트레스로 작용한다. 그래서 탈모 방지관련 제품의 글로벌 시장 규모는 지속적으로 성장하고 있다. Timosaponin A III는 지모 추출물에서 발견되는 대표적인 saponin 계열의 생리 활성 효능 성분이다. 본 연구에서는 5-beta reductase 단백질 길항제(antagonist) finasteride, androgen receptor 단백질 길항제 minoxidil, 그리고 지모 추출물의 효능 성분 timosaponin A III의 각각의 타겟 단백질 활성 부위에 대한 친화도 분석 실험을 in silico 컴퓨터 분자결합 분석 방법을 통해 비교하였다. 5-beta reductase 및 androgen receptor 의 3차원 구조 정보는 PDB database (5-beta reductase PDB ID: 3G1R / androgen receptor PDB ID:4K7A)를 활용하였다. In silico 결합 분석을 수행하기 위해 PyRx, Autodock Vina, Discovery Studio Version 4.5, and NX-QuickPharm 프로그램을 각 분석 조건에 따라 활용하였다. 5-beta reductase 활성 부위에 대한 timosaponin A III의 최대 결합친화도는 -12.20 kcal/mol으로 나왔으며 이는 -11.70 kcal/mol으로 분석된 finasteride의 5-beta reductase 활성부위에 대한 결합 친화도 보다 훨씬 더 높고 효율적인 것으로 분석되었다. Androgen receptor 활성 부위에 대한 timosaponin A III의 최대결합친화도 또한 -9.00 kcal/mol으로 -7.40 kcal/mol의 minoxidil에 비하여 훨씬 우수한 결합친화도 값을 나타내었다. Finasteride와 timosaponin A III의 5-beta reductase 단백질 활성 부위에 대한 X,Y,Z Grid 값은 유사한 좌표로 분석되었으나 minoxidil과 timosaponin A III의 androgen receptor 활성 부위에 대한 X,Y,Z centroid grid 좌표는 상당한 거리를 두고 떨어져 있음이 확인 되었다. 즉, timosaponin A III는 minoxidil이 androgen receptor에 결합하는 부위와는 다른 부위에 결합하여 단백질 활성에 영향을 주는 것으로 사료되었다. 이상의 연구 결과들을 바탕으로 분석해 볼 때, 5-beta reductase 길항제 finasteride와 androgen receptor 길항제 minoxidil보다 지모 추출물 생리 활성 물질인 timosaponin A III가 보다 더 효율적인 길항제로 작용할 수 있음을 확인하였다. 결론적으로 지모 추출물 또는 timosaponin 계열이 함유된 효능 성분은 탈모 방지 효능 및 모발 건강 개선을 위한 의약품, 의약품 및 신물질 연구 개발 분야에 효율적으로 활용할 수 있을 것으로 사료된다.