

벼잎집무늬마름병균 및 고추역병균에 대한 *N*-Phenyl-*O*-phenylthionocarbamate 유도체들의 살균활성에 관한 비교분자 유사성 분석

성민규 · 유재원¹ · 장석찬 · 성낙도*

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부, ¹한불화장품(주) 중앙연구소

Comparative Molecular Similar Indices Analysis on Fungicidal Activity of *N*-phenyl-*O*-phenylthionocarbamate Derivatives against Rice Sheath Blight and Phytophthora Blight

Min-Gyu Soung, Jae-Won Yoo¹, Seok-Chan Jang and Nack-Do Sung*

Division of Applied Biology and Chemistry, College of Agriculture and Life Science, Chungnam National University
¹Hanbul Cosmetics Co. Ltd., R & D Center, Umsung, Chungbuk 369-834, Korea

Received July 2, 2007; Accepted August 30, 2007

Comparative molecular similarity indice analysis (CoMSIA) models on the fungicidal activities of *N*-phenyl substituents (X) in *N*-phenyl-*O*-phenylthionocarbamate derivatives against rice sheath blight (*Rhizoctonia solani*: RS) and phytophthora blight (*Phytophthora capsici*: PC) were derived. Also, the characterizations of H-bonds between substrates and β -tubulin were discussed quantitatively. It was revealed that, from the contour maps of CoMSIA models, the H-bond acceptor field contributed the most highly to fungicidal activity for two fungi in common. It is predicted that the selectivity in the fungicidal activity between two fungi is caused by results from the roles of H-bond donor disfavor functional groups in RS and H-bond acceptor disfavor functional groups in PC when these two groups induced at *meta*- and *para*-position on the *N*-phenyl ring. And also, if the substituents (X) are steric disfavor group, negative charge favor groups are introduced at the *meta*-position in RS and H-bond acceptor group is introduced at the *para*-position in PC, the antifungal activity against two fungi will be likely able to be increased.

Key words: CoMSIA models, fungicidal activity, *N*-phenyl-*O*-phenylthionocarbamates, *Phytophthora capsici* (PC), *Rhizoctonia solani* (RS)

서 론

Benzimidazole계 화합물로서 Benomyl, Carbendazim 및 Thiophanates 등은 1세대 침투성 살균제로서 광범위하게 사용되고 있다. 그러나 이들 화합물들의 지속적인 사용은 저항성균의 출현을 가속화시키고 더 강한 저항성균을 출현시켰다. 이와 같이 benzimidazole을 위시한 carbamate계 화합물은 식물병해 방제로 사용되는 antitubulin agent로서 benzimidazole계 화합물에 대한 저항성 균은 β -tubulin내 아미노산 잔기 Glu198이 Gly198로 변화된 결과라는 사실이 알려졌다.¹⁾ 그러므로 이에 대한 개선책으로 benzimidazole과 저항성균에 음성적인 교차 저

항성을 보이는 화합물과의 혼합물을 사용하였고²⁾ *N*-phenylcarbamate 제조제와 benzimidazole 혼합물은³⁾ 작물에 큰 피해없이 매우 높은 살균활성을 나타내었다.^{4,5)} 그러나 diphenyl amine 화합물들은 benzimidazole에 대한 저항성균에 대하여 높은 활성을 나타내지 못하고 있다.^{6,7)}

이러한 현상을 극복하기 위한 시도의 일환으로, benzimidazole계 화합물의 benzimidazole 고리를 방향족 고리로 변형시킨 *N*-phenylthionocarbamate의 치환기 변화에 따른 살균활성 효과에 관한 정량적인 구조와 활성과의 관계(2D-QSAR)가 보고된 바 있다.⁸⁾ 최근 저자들은 벼잎집무늬병균과 고추역병균에 대한 *N*-phenyl-*O*-phenylthionocarbamate 유도체의 살균활성에 관한 CoMFA⁹⁾ 분석과 감수성 및 저항성 잣빛곰팡이균의 살균활성에 대한 3D-QSAR 분석결과로부터 균종간 선택성과 고효성 요소들에 대하여 보고하였다.¹⁰⁾ 본 연구에서는 전보에 있어서⁹⁾ 기질분자로서 *N*-phenyl-*O*-phenylthionocarbamate 유도체와 β -

*Corresponding author
Phone: +82-42-821-6737; Fax +82-32-825-3306
E-mail: ndsung15@hanmail.net

tubulin 사이의 수소결합성을 탐색하기¹¹⁾ 위하여 *N*-phenyl 치환체들의 작용기가 변화함에 따르는 베타집무늬마름병균과 고추 역병균에 대한 살균활성에 관하여 비교분자 유사성지수 분석 (CoMSIA)¹²⁾ 모델을 유도하고 검토하였다.

재료 및 방법

분자의 모델링. *N*-phenyl-*O*-phenylthionocarbamate 유도체 중, *N*-phenyl 치환체들의 베타집무늬마름병균(RS: *Rhizoctonia solani*)과 고추역병균(PC: *Phytophthora capsici*)에 대한 살균활성값은 전보⁸⁾의 자료를 이용하였다. CoMSIA 분석은 Sybyl 분자 모델링(Tripos) 소프트웨어(Ver. 7.3)를 사용하였다.¹³⁾ 가장 안정한 형태는 simulated annealing 방법으로 탐색하였으며¹⁴⁾ 특정 원자의 부분적인 전하는 Gasteiger-Hückel charge를 적용하였다.¹⁵⁾ 균주별로 상관성이 양호한 CoMSIA 모델을 유도하기 위하여 상관성에서 벗어나는 화합물을 test set($n=4$)에 포함시키고 training set 화합물($n=16$)을 대상으로 모델을 유도하였다. CoMSIA장을 구하기 위하여 최적화된 형태들을 $18 \times 20 \times 22 \text{ \AA}$ 규격의 3차원 입방격자 공간상에 정렬하였다.¹⁶⁾ PLS 분석을 수행하기 위한 정렬은 atom based fit(AF)¹⁷⁾과 field fit(FF)¹⁸⁾ 방법을 모두 사용하였다.

CoMSIA-PLS 분석. 3차원 공간상에 정렬된 화합물들의 3D 구조적 특징에 관한 설명인자와 생물 활성간의 상관관계를 부분 최소자승(PLS) 법으로 계산하였다.¹⁹⁾ 최적의 주성분 수를 결

정하기 위하여 LOO(leave-one-out) 교차확인 과정을 실행하여 예측성 q^2 값(또는 r^2_{cv})과 최적의 성분수를 탐색하였다. 이것을 근거로 비교차 확인과정으로 상관성 r^2_{nev} 값은(scaling: CoMSIA standard, column filtering: 2.0 kcal/mol) 조건으로 실행시켜 구하였다. 유도된 CoMSIA 모델들의 정보들을 시각적으로 분석하기 위하여 베타 집무늬마름병균과 고추 역병균에서 가장 높은 살균활성($Obs.pI_{50}$)을 나타낸 3-hydroxy 치환체(4)와 3-nitro 치환체(9)에 대하여 등고도를 나타내었으며 기여비율(%)은 favor : disfavor = 80 : 20이었다. 교차확인 결과로부터 얻어지는 squared prediction errors의 합인 PRESS(predictive residual sum of squares)값을 계산하여 예측성을 기능하였다. 통계값 중, n 은 각 회귀분석에 사용된 화합물의 수이고 r 은 상관 계수, r^2 는 유의성이고, q^2 는 예측성, F 는 상관율이며 그리고 s 는 표준 편차를 나타낸 것이다.

결과 및 고찰

균주 별 살균활성. Table 1에는 *N*-phenyl-*O*-phenylthionocarbamate 유도체별로 *N*-phenyl 고리상 치환기(X)들이 변화함에 따라 RS 및 PC에 대하여 관측된 살균활성값($Obs.pI_{50}$)과 상이한 정렬조건에서 양호한 통계값을 보인 CoMSIA 모델들에 의하여 예측된 활성값($Pred.pI_{50}$) 그리고 이들 두 값의 편차(Dev.)를 정리하였다. 각각의 균주에 대한 유도체들에 의한 살균활성의 범위는 RS가 $Obs.pI_{50} = 3.74-4.61$ 그리고 PC가 $Obs.pI_{50}$

Table 1. Observed fungicidal activities ($Obs.pI_{50}$) against RS & PC, and predicted fungicidal activities ($Pred.pI_{50}$) by the optimized CoMSIA models using different alignment

No.	Sub. (X)	$Obs.pI_{50}$	<i>Rhizoctonia solani</i> (RS)				$Obs.pI_{50}$	<i>Phytophthora capsici</i> (PC)			
			AF		FF			AF		FF	
			Pred. ^{a)}	Dev. ^{c)}	Pred.	Dev. ^{c)}		Pred. ^{b)}	Dev. ^{c)}	Pred.	Dev. ^{c)}
1	3-CH ₃	3.80	3.87	-0.07	3.87	-0.07	3.18 ^{d)}	-	-	3.64	-0.46
2	3-CF ₃	3.79 ^{d)}	-	-	3.87	-0.08	3.42	3.48	-0.06	3.65	-0.23
3	3-CN	4.18	4.14	0.04	4.13	0.05	3.97	4.06	-0.09	3.97	0.00
4	3-OH	4.61	4.60	0.01	4.60	0.01	4.12	4.04	0.08	4.14	-0.02
5	3-OCH ₃	3.93	3.87	0.06	3.87	0.06	3.84	3.85	-0.01	3.78	0.06
6	3-F	3.78	3.87	-0.10	3.87	-0.09	3.46	3.34	0.12	3.47	-0.01
7	3-Cl	4.01	3.87	0.14	3.87	0.14	3.51	3.48	0.03	3.56	-0.05
8	3-Br	3.99	3.87	0.12	3.87	0.12	3.93	3.92	0.01	3.57	0.36
9	3-NO ₂	3.89	3.91	-0.02	3.92	-0.03	4.15	4.08	0.07	4.12	0.03
10	4-H	3.78 ^{d)}	-	-	3.87	-0.09	3.31	3.42	-0.11	3.37	-0.06
11	4-CH ₃	3.84 ^{d)}	-	-	3.87	-0.03	3.24	3.21	0.03	3.22	0.02
12	4-CF ₃	3.77	3.87	-0.10	3.87	-0.10	3.21	3.23	-0.02	3.22	-0.01
13	4-CN	4.32	4.34	-0.02	4.34	-0.02	4.00 ^{d)}	-	-	3.34	0.66
14	4-COCH ₃	4.02 ^{d)}	-	-	3.74	0.28	4.03	4.04	-0.01	4.10	-0.07
15	4-OH	4.45	4.46	-0.01	4.46	-0.01	4.12 ^{d)}	-	-	3.51	0.61
16	4-OCH ₃	3.97	3.87	0.10	3.87	0.10	3.24	3.26	-0.02	3.22	0.02
17	4-F	3.74	3.87	-0.13	3.87	-0.13	3.23	3.33	-0.10	3.34	-0.11
18	4-Cl	3.80	3.87	-0.07	3.87	-0.07	3.33	3.24	0.09	3.30	0.03
19	4-Br	3.93	3.87	0.06	3.87	0.06	3.45 ^{d)}	-	-	3.29	0.16
20	4-NO ₂	3.92	3.89	0.03	3.89	0.03	4.05	4.08	-0.03	4.02	0.03
Ave. ^{e)} (PRESS ^{f)})			0.068(0.123)		0.068(0.120)			0.055(0.415)		0.069(0.472)	

^{a)} predicted values by the optimized CoMSIA model (RA3), ^{b)} predicted values by the optimized CoMSIA model (PA3), ^{c)} difference between observed ($Obs.pI_{50}$) values and predicted ($Pred.pI_{50}$) values, ^{d)} test set compound, ^{e)} average residual of training set, ^{f)} Predictive residual sum of squares of the training set.

Table 2. Summary of statistical parameters against RS and PC from CoMSIA models with atom based fit alignment

No.	Fields				PLS analyses			No.	Fields				PLS analyses		
	S	E	D	A	r_{cv}^2 ^{a)}	r_{ncv}^2 ^{b)}	SEE ^{c)}		S	E	H	D	A	r_{cv}^2 ^{a)}	r_{ncv}^2 ^{b)}
RA1			√		0.587	0.731	0.163	PA1	√			√	0.690	0.881	0.148
RA2		√	√		0.544	0.655	0.169	PA2	√	√		√	0.585	0.811	0.186
RA3 ^{d)}			√	√	0.678	0.900	0.100	PA3 ^{e)}	√	√		√	0.642	0.897	0.145
RA4	√		√	√	0.580	0.901	0.099	PA4	√		√	√	0.637	0.884	0.153
RA6		√	√	√	0.559	0.682	0.155	PA5	√	√		√	0.507	0.897	0.144

Abbreviation: S = steric, E = electrostatic, H = hydrophobic, D = H-bond donor, A = H-bond acceptor, ^{a)}cross-validated r_{cv}^2 , ^{b)}non-cross-validated r_{ncv}^2 , ^{c)}standard error estimate, ^{d)}the optimized CoMSIA model against RS (grid: 3.0Å), ^{e)}the optimized CoMSIA model against PC (grid: 3.0Å).

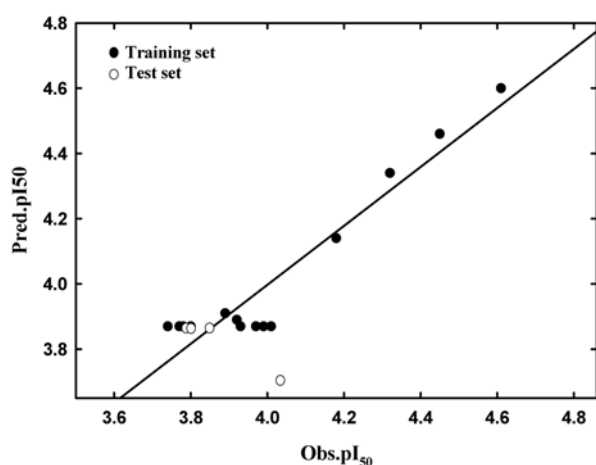


Fig. 1. Relationships between observed fungicidal activities ($Obs.pl_{50}$) against RS and predicted values ($Pred.pl_{50}$) by the optimized CoMSIA model (RA3). (Training set; $Pred.pl_{50} = 0.903Obs.pl_{50} + 0.384$, $n = 16$, $s = 0.080$, $F = 125.145$, $r^2 = 0.899$ & $q^2 = 0.860$).

= 3.18-4.15이었다. 즉, RS에서는 3-hydroxy 치환체(4: $Obs.pl_{50} = 4.61$)가 최고의 살균활성을 그리고 4-fluoro 치환체(17: $Obs.pl_{50} = 3.74$)가 최저의 살균활성 값을 나타내었다. PC에서는 3-nitro 치환체(9: $Obs.pl_{50} = 4.15$)가 최고의 살균활성을 그리고 3-methyl 치환체(1: $Obs.pl_{50} = 3.18$)가 최저의 살균활성을 각각 나타내었다. 또한, 정렬에 따른 모델의 통계값을 비교한 바, FF 정렬보다 AF정렬 조건에서 유도된 모델이 비교우위적으로 양호하였다(r_{cv}^2 및 $r_{ncv}^2 = AF \gg FF$). 각 정렬조건에서 유도된 모델에 의한 예측값 그리고 관측값과의 편차(Ave.)와 PRESS값을 각각 정리하였다. 그 결과, RS에서는 이들 두값의 차이가 없었으나 PC에서는 FF보다 AF조건에서 유도된 모델이 더 양호한 모델이었다(RS: $AF < FF$; Ave. 및 PRESS).

RS와 PC에 대한 모델. 정렬방법(AF 및 FF)에 따른 grid의 범위(1.0-3.0Å)와 CoMSIA장의 조합에 따라 유도된 버일집무늬 마름병균에 대한 살균활성 모델(RS: RA1-RA5)과 고추역병균에 대한 살균활성 모델(PC: PA1-PA5)들의 통계값을 Table 2에 정리하였다. RS의 경우, 가장 좋은 최적의 모델(RS: RA3)은 grid 3.0Å에서 수소결합 주계(D)와 수소결합 받계장(A)이 조합된 조건에서 유도된 모델이었다. 이 경우의 예측성은 $r_{cv}^2(q^2) = 0.678$ 그리고 상관성은 $r_{ncv}^2 = 0.900$ 이었으며 표준편차(SEE_{ncv}) = 0.100, 최적의 성분수는 5이었다. 또한, Fig. 1에는 버일집무늬 마름병균(RS)의 관측된 살균활성값($Obs.pl_{50}$)과 가장 적합한

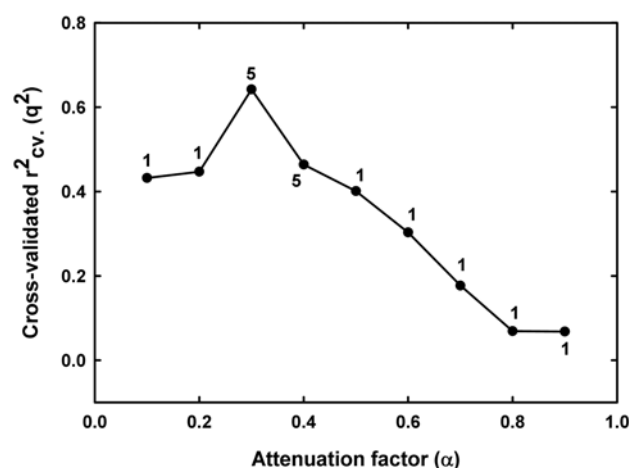


Fig. 2. Variation of predictability q^2 upon changing the attenuation factor (α) used in the distance dependence between the probe atom and the atoms in the molecules in CoMSIA against PC. The number on the points indicates the optimum number of components.

CoMSIA 모델(RA3)에 의한 예측값($Pred.pl_{50}$) 사이의 관계 ($Pred.pl_{50} = 0.903Obs.pl_{50} + 0.384$, $n = 16$, $s = 0.080$, $F = 125.145$ 및 $r^2 = 0.900$)를 나타내었다. 한편, PC의 경우, 가장 좋은 최적의 모델(PC: PA3)은 $r_{cv}^2(q^2) = 0.642$ 및 $r_{ncv}^2 = 0.897$ 이었으며 입체장(S), 정전기장(E) 및 수소결합 받계장(A)들이 조합된 조건에서 유도된 모델이었다. 이때 분자내 원자들과 probe atom들 사이의 거리에 의존적인 attenuation factor(α)값과 예측성(q^2)과의 관계로부터(Fig. 2) $\alpha = 0.3$ 일때 가장 높은 예측성($q^2 = 0.642$)을 나타낼 수 있었다. 또한, 고추역병균(PC)의 관측된 살균활성값($Obs.pl_{50}$)과 최적의 CoMSIA 모델(PA3)에 의한 예측값($Pred.pl_{50}$) 사이의 관계($Pred.pl_{50} = 0.965Obs.pl_{50} + 0.128$, $n = 16$, $s = 0.070$, $F = 381.611$ 및 $r^2 = 0.964$)로부터 모델의 상관성이 양호함을 알 수 있었다.

최적 모델의 기여비율. 두 균주의 살균활성을 가장 잘 설명하는 최적모델(PC: PA3 및 RS: RA3)의 CoMSIA 특성에 관한 기여비율(%)을 Table 3에 정리하였다. RS균주의 살균활성에는 수소결합 주계장(D = 35.6%)보다 수소결합 받계장(A = 64.4%)이 크게 기여한 반면, PC균주의 경우에는 수소결합 받계장(A = 58.7%), 정전기장(E = 25.6%) 및 입체장(S = 15.7%) 순으로 기여하였다. 그러므로 두 균주 모두 수소결합 받계장이 공통적으로 가장 크게 기여하는 경향을 나타내었다. 또한, 두 균주간 선택성 요소로서 RS에는 수소결합 주계장이 그리고 PC에는 입

Table 3. Contributions and their ratio (%) of the optimized CoMSIA models

Models ^{a)}	Contribution	RS	PC
RA3 ^{b)}	H-bond acceptor	64.4	-
	H-bond donor	35.6	-
PA3 ^{c)}	Steric	-	15.7
	Electrostatic	-	25.6
	H-bond acceptor	-	58.7

^{a)}Number of molecules in training set; 16., number of molecules in test set; 4. and number of component., ^{b)}the most optimized model; RS, F = 17.78, ^{c)}PC, F = 17.10.

Table 4. Observed fungicidal activities (*Obs.pl*₅₀) against RS and PC and predicted fungicidal activities (*Pred.pl*₅₀) for the test set compounds by optimized models using atom based alignment method

Fungi	No.	Sub. (X)	Atom based fit			Field fit	
			Obs.	Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}	Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}
RS	2	3-CF ₃	3.79	3.87	-0.08	3.87	-0.08
	10	4-H	3.78	3.87	-0.09	3.87	-0.09
	11	4-CH ₃	3.84	3.87	-0.03	3.87	-0.03
	14	4-COCH ₃	4.02	3.73	0.29	3.74	0.28
		Ave. ^{c)}			0.12		0.12
PC	1	3-CH ₃	3.18	3.64	-0.46	3.64	-0.46
	13	4-CN	4.00	3.34	0.66	3.34	0.06
	15	4-OH	4.12	3.51	0.61	3.51	0.61
	19	4-Br	3.45	3.29	0.16	3.29	0.16
		Ave. ^{c)}			0.47		0.47

^{a)}Pred. values were calculated according to the optimized models (RA3 & PA3) in Table 2., ^{b)}difference between observed (*Obs.*) values and predicted (*Pred.*) values., ^{c)}average residual of test set.

체장과 정전기장이었다. Table 4에는 균주별 training set 화합물을 대상으로 유도된 최적의 모델에 대한 예측성을 판단하기 위하여 모델의 유도시 제외되었던 test set 화합물에 대한 관측값과 예측값 그리고 이들 두 값의 편차(Dev.)에 대한 평균값(Ave.)을 정리하였다. 그 결과, 편차의 평균값으로부터 PC보다 RS가 더 양호한 예측성을 나타내는 모델이었다(Ave. = RS < PC).

균주별 CoMSIA 등고도. 가장 양호한 CoMSIA 모델(RS: RA3 및 PC: PA3)의 특성장들에 의한 기여도를 분석하기 위하여 두 균주에서 가장 큰 살균활성을 보인 3-hydroxy 치환체(4)와 3-nitro 치환체(9)에 대한 등고도를 Fig. 3과 4에 각각 나타내었다. 등고도 상, 흰색은 수소결합 받계를 선호하는 작용기, 주황색은 수소결합 받계를 선호하지 않는 작용기가 도입될수록 활성이 증가함을 의미하는 분자의 성질을 나타낸다. 반면에 하늘색(cyan)은 수소결합 받계를 선호하지 않는 작용기가 올수록 활성의 증가에 기여하는 것을 나타내고 있다. 또한 붉은색은 음하전의 증가가 활성에 기여하는 정전기장을 나타내고, 녹색은 입체성이 큰 치환체, 그리고 노란색은 입체성이 작은 치환체가 도입되었을 경우에 살균활성이 증가할 것임을 각각 의미한다.

먼저, Fig. 3에서 RS의 경우에는 *N*-phenyl 고리의 *para*- 및 *meta*-위치의 넓은 범위에 걸쳐서 수소결합 주계를 선호하지 않는 작용기일수록 그리고 *para*-위치의 작은 영역에서는 수소결

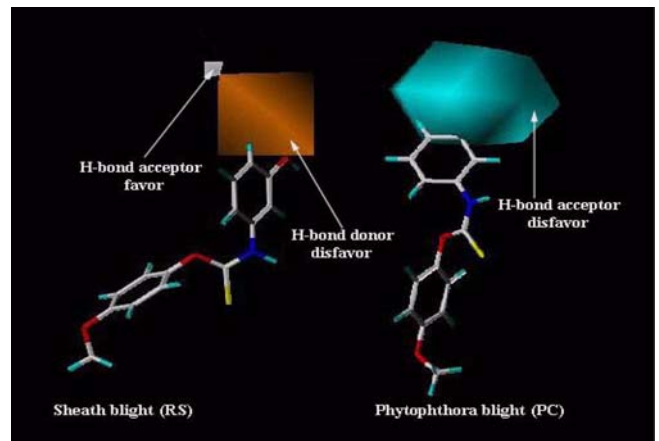


Fig. 3. H-bond acceptor and H-bond donor field maps from the optimized CoMSIA model. The most active compounds (RS: 4 & PC: 9) are shown in capped sticks.

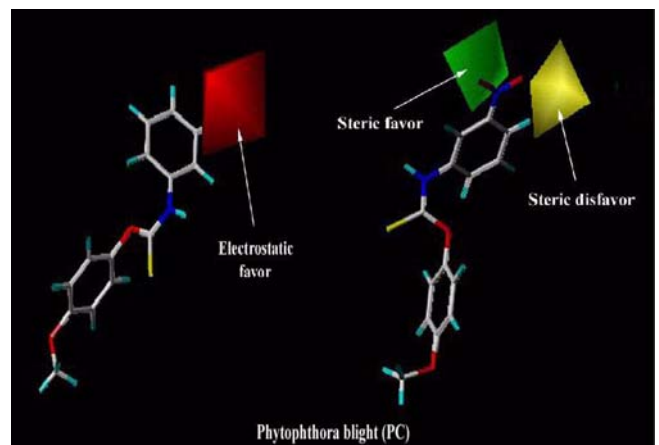


Fig. 4. Steric and electrostatic field maps from the optimized CoMSIA model. The most active compounds (PC: 9) are shown in capped sticks.

합 받계를 선호하는 작용기일수록 살균활성이 증가할 것으로 나타났다. PC의 경우에는 *N*-phenyl 고리의 *meta*-위치에 수소결합 받계를 선호하지 않는 작용기가 살균활성을 증가하는 것으로 나타났다. 그러므로 두 균주의 살균활성에 대한 선택성은 *para*- 및 *meta*-치환기로서 RS의 경우에는 수소결합 주계가 아닌 작용기의 역할에 기인할 것으로 예상된다. 또한, Fig. 4에는 PC의 살균활성에 기여하는 CoMSIA장을 나타낸 것이다. *N*-phenyl 고리의 *meta*-치환기는 음하전이 크고 *para*-위치에는 입체장이 크며 그리고 *meta*-위치에는 입체적으로 작은 치환기가 살균활성을 증가하는데 기여할 것으로 판단된다. 두 균주의 살균활성에 관한 CoMFA 분석결과에 의하면 *meta*-위치에서 RS는 음하전을, 그리고 PC에서는 양하전을 선호하는 작용기가 살균활성을 증가시킬 것으로 설명되었다.⁹⁾ 특히, benzimidazole을 위시한 carbamate계 화합물의 표적으로 Tubulin은 균주중 방추사(spindle fiber)의 구성요소이자 체세포 분열시 형성되는 단백질로서 염색체 사이를 연결해 주는 역할을 한다. 그러므로 tubulin 저해 화합물들은 β -tubulin내 아미노산 잔기중 Glu198을

Gly198로 변화시킴으로써 세포분열시 생성되는 방추사의 기능을 억제하는 활성을 나타내는 것으로 알려져 있다.^{20,21)} 따라서 이들 작용기가 각각 β -tubulin의 수소결합 주계와 받계 사이에 수소결합을 형성 하므로서¹¹⁾ 살균활성을 발현할 것으로 판단된다. 이와 같이 두 균주의 살균활성에 관한 CoMSIA 모델의 등고도 분석 결과로부터 새로운 분자의 설계에 활용할 수 있는 정보를 얻었다.

초 록

벼잎집무늬마름병균(RS: *Rhizoctonia solani*) 및 고추역병균(PC: *Phytophthora capsici*)에 대한 N-phenyl-O-phenylthionocarbamate 유도체 중, N-phenyl 치환체(X)들의 살균활성에 관한 비교분자 유사성 지수분석(CoMSIA) 모델을 유도하고 기질분자와 β -tubulin 사이의 수소결합성을 정량적으로 검토하였다. CoMSIA 모델들의 기여도로부터 두 균주에 대한 살균활성은 공통적으로 수소결합 받계장이 가장 크게 기여하였다. 두 균주 사이의 살균활성에 있어서 선택성은 N-phenyl 고리상 *para*- 및 *meta*-치환기로서, RS에서는 수소결합 주계가 아닌 작용기를 그리고 PC에서는 수소결합 받계가 아닌 작용기들의 역할에 기인하는 것으로 예측된다. 또한, RS에서는 *meta*-위치에 입체적으로 작고 음하전을 선호하는 치환기(X)가 그리고 PC에서는 *para*-위치에 수소결합 받계가 도입된다면 두 균주에 대한 살균활성이 증가 할 것이다.

Key words: N-phenyl-O-phenylthionocarbamates, 벼 잎집무늬마름병균(RS), 고추 역병균(PC), 살균활성, CoMSIA 모델

감사의 글

본 연구는 한국과학재단(KOSEF) 우수연구센터(ERC) 지원 연구비(No. R11-2005-100- 03005)에 의하여 이루어 진 것입니다.

참고문헌

- Hollomon, D. W., Butters, J. A., Barker, H. and Hall, L. (1998) Fungal β -tubulin, Expressed as a fusion protein, binds benzimidazole and phenylcarbamate fungicides. *Antimicrob. Agents Chemother.* **42**, 2171-2173.
- Leroux, P. (1987) La resistance des champignons aux fongicides. *Phytoma* **386**, 31-55.
- Leroux, P. and M. Gredt (1979) Phenomenes de resistance croisee negative chez *Botrytis cinerea* entre les fongicides benzimidazoles et des herbicides carbamates. *Phytiatrie-Phytopharmacie.* **28**, 79-86.
- Kato, T., Suzuki, K., Takahashi, J. and Kamoshita, K. (1984) Negatively correlated cross-resistance between benzimidazole fungicides and methyl N-3,5-dichlorophenyl-carbamate. *Japan Pesticide Science* **9**, 489-495.
- Leroux, P., Gredt, M., Massenot, F. and Kato, T. (1985) Active du phenylcarbamate: S 32165 sur *Botrytis cinerea*, agent de pourriture grise de la vigne. Fungicide for Crop Protection, *British Crop Protection Council Monograph.* **31**, 443-446.
- De Waard, M. A. (1984) *Negatively correlated cross-resistance and synergism as strategies in coping with fungicide resistance.* Proceedings 1984 British Crop Protection Conference: Pests and Diseases, 573-584.
- Nakata, A., Sano, S., Hashimoto, S., Hayakawa, K., Nishikawa, H. and Yasuda, Y. (1987) Negatively correlated cross-resistance to N-phenylformamidoximes in benzimidazole-resistant phytopathogenic fungi. *Annals Phytopathological Society Japan* **53**, 659-662.
- Sung, N. D. and Sung, M. K. (1999) Phenyl substituent effect on the fungicidal activity of N-phenylthionocarbamate derivatives, *Korean J. Pest. Sci.* **3**, 29-36.
- Sung, N. D., Sung, M. K., You, J. W. and Jang, S. C. (2006) Comparative molecular field analyses on the fungicidal activities of N-phenylthionocarbamate derivatives based on different alignment approaches. *Korean J. Pest. Sci.* **10**, 157-164.
- Sung, N. D., Park, K. H., Seong, M. G. and Jang, S. C. (2007) 3D-QSAR analysis on the fungicidal activities of N-phenyl-O-phenylthionocarbamate analogues against gray mold (*Botrytis cinerea*). *Korean J. Pest. Sci.* **11**, 59-66.
- Etter, M. C. (1990) Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds. *Acc. Chem. Res.* **23**, 120-126.
- Klebe, G., Abraham, U. and Mietzner, T. (1994) Molecular similarity indices in a comparative analysis (CoMSIA) of drug molecules to correlate and predict their biological activity. *J. Med. Chem.* **37**, 4130-4146.
- Tripos Associates, Inc., 1699 S. Hanley Road, Suite 303, St. Louis, MO. 63144-2913, USA.
- Kerr, R. (1994) Parallel helix bundles and ion channels: molecular modeling via simulated annealing and restrained molecular dynamics. *Biophys. J.* **67**, 1501-1515.
- Purcell, W. P. and Singer, J. A. (1967) A brief review and table of semiempirical parameters used in the Huckel molecular orbital method. *J. Chem. Eng. Data.* **122**, 235-246.
- Klebe, G. (1993) In *3D-QSAR Drug Design, Theory, Methods and Applications: Structural Alignment of Molecules.* (Kubinyi, H. ed.), ESCOM. Leiden. pp. 173-199.
- Marshall, G. R., Barry, C. D., Bosshard, H. E., Dammkoehler, R. A. and Dunn, D. A. (1979) In *Computer assisted Drug Design* (Olesen, E. C. & Christoffersen R. E., eds.), ACS, Washington. D. C., pp. 205.
- Clark, M., Cramer III. R. D., Jones, D. M., Patterson, D. E. and Simeroth, P. E. (1990) Comparative molecular field analysis (CoMFA). 2. Toward its use with 3D-structural databases, *Tetrahedron Comput. Methodol.* **3**, 47-59.
- Cramer, R. D., Bunce, J. D. and Patterson, D. E. (1988) Cross-validation, Bootstrapping, and partial least squares compared with multiple regression in conventional QSAR studies. *Quant. Struct. Act. Relat.* **7**, 18-25.
- Morejhon, L. C. and Foskett, D. E. (1986) In *Cell and Molecular Biology of the Cytoskeleton. Tubulins from plants, fungi and protists.* (Shay, J. W. ed), Plenum Press, New York, pp. 257-329.
- Hamel, E. (1996) Antimitotic natural products and their interactions with tubulin. *Med. Res. Rev.* **16**, 207-231.