

## 6-Bromobenzo[4,5]imidazo[1,2a]pyridin-8,9-dione 유도체들의 Photosystem II 저해활성에 관한 3D-QSAR 분석

김세곤 · 조윤기 · 황태연 · 성낙도\*

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부

(2008년 1월 2일 접수, 2008년 3월 7일 수리)

### 3D-QSAR Analysis on the Photosystem II Inhibition Activity of 6-Bromo-benzo[4,5]imidazo[1,2a]pyridin-8,9-dione Analogues

Se-Gon Kim, Yun-Gi Cho, Tae-Yeon Hwang and Nack-Do Sung\*

Division of Applied Biology & Chemistry, College of Agriculture and Life Sciences, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

#### Abstract

3D-QSAR on the inhibitory activities of 6-bromobenzo-[4,5]imidazo[1,2a]-pyridin-8,9-diones analogues as substrate molecule were studied quantitatively using CoMFA and CoMSIA methods. The statistical values of CoMFA model was better predictability and fitness than CoMSIA model. The inhibitory activities according to the optimized CoMFA 2 model were dependent on the steric field (90.4%). From the CoMFA contour maps, it is found that the branched side chain as R-group will be directly attached to the carbon atom (ipso carbon) of substituent, the inhibitory activities had expected to increase. The positive charge favor groups were placed in the position between imidazol ring and pyridine ring, the inhibitory activities would increase. And if the groups of liner type will be substituted, hydrophilic favor group would raise inhibitory activities.

**Key words** 6-Bromobenzo[4,5]imidazo[1,2a]pyridin-8,9-diones, CoMFA, CoMSIA, 3D-QSAR, photosystem II inhibitory activity

#### 서 론

Photosystem II는 고등 식물체, algae 및 cyanobacteria의 thylakoid 막 사이에 존재하는 색소-단백질 복합체로(Loll 등, 2005) 선택적으로 650 nm의 빛을 흡수하여 광합성의 전자전달을 조절하는 것으로 알려져 있다(Rochaix, 2007). Photosystem II는 그 기능을 수행하기 위한 여러개의 복합인자로서 P<sub>680</sub>, pheophytin, 전자 수용체 Q<sub>A</sub> 및 Q<sub>B</sub>와 밀접하게 연결되어 있어(Zhu 등, 2005; Vasil'ev 등, 2003) 수용성

plastoquinone의 산화환원 반응을 촉매하고 광합성의 전자전달 과정에서 전자를 운반한다(McConnell 등, 2007). 광합성의 과정을 보면, 광자는 들뜬 클로로필 분자로부터 전달되기 시작하고 pheophytin을 경유하여 첫 번째 전자수용체 Q<sub>A</sub>, 두 번째 전자수용체 Q<sub>B</sub>로 순차적으로 이동하게 된다(Okubo와 Noguchi, 2007; Dudekula와 Fragat, 2006). 전자가 Q<sub>A</sub>에서 Q<sub>B</sub>로 전달되는 과정은 Q<sub>B</sub>-site 내의 plastoquinone을 작용점으로 하여 이와 경쟁적으로 결합하는 여러가지 plastoquinone 유도체에 의해 저해될 수 있다고 알려져 있다(Roberts, 등, 2003). 이러한 작용기작으로 제초성을 나타내는 상용화된 제초제로는 triazines, triazinones, ureas, biscarbamates 및 phenols계 화합물들이 있다(Reil 등, 2001; Oettmeier, 1999). 1950년대

\*연락처 : Tel. +82-42-821-6737, Fax. +82-42-825-3306

E-mail: ndsung@cnu.ac.kr

atrazine과 diuron이 알려진 이후로 photosystem II 저해 제초제가 많이 사용되고 있으며 이 중에서 1,4-benzoquinones,  $\gamma$ -pyrones 및  $\gamma$ -pyridones 등이 효과적이라고 밝혀졌다 (Apostolova 등, 2003). 이 중에서 quinone type의 저해제는 식물체 내의 전자 수용체인 plastoquinone과 구조가 유사하기 때문에  $Q_B$  site에 대한 높은 친화력으로 자연의 plastoquinone과 경쟁하여 photosystem II의 전자전달을 저해하는 장점이 있다. 현재 benzo-, naphtho- 및 ortho-anthraquinone이 연구 되었으며 이를 이용하여 photosystem II 전자전달을 저해하는 새로운 제초활성 물질을 개발 중이다(Oettmeier 등, 2006).

본 연구에서는 식물체 내에 존재하는 plstoquinone과 구조가 비슷하여 photosystem II 저해제로 아주 유용하게 사용될 수 있다는 사실에 입각하여(Krivanek, 등, 2007) quinone 계열의 할로젠 치환체인 6-bromobenzo[4,5]imidazo[1,2a]pyridin-8,9-dione 유도체들의 photosystem II 저해활성에 대한 3차원적인 정량적 구조와 활성과의 관계(3D-QSAR)를 비교분자장분석(CoMFA)과 비교분자 유사성 지수분석(CoMSIA) 방법으로 각각 검토하였다(Folkers 등, 1993).

## 재료 및 방법

### 3D-QSAR/PLS 계산

기질 화합물로 6-bromobenzo[4,5]imidazo[1,2a]pyridin-8,9-dione 유도체(Fig. 1)들 중 치환기(R)의 변화에 따른 photosystem II 저해 활성값( $Obs.pI_{50}$ )은 문헌값들을 활용하였다(Oettmeier 등, 2001). 구조 활성관계에 관한 3D-QSAR 분석(CoMFA 및 CoMSIA)은 Sybyl 분자 모델링(Tripos) 소프트웨어(Ver. 7.3)를 사용하여 전보의 조건에 따라(Sung 등, 2006) 실행하였다. 기질 분자내 공통부분을 template로 하였으며 가장 안정한 분자의 3차원 형태는 Simulated annealing 방법(Reddy와 Parrill, 1999)을 이용하여 탐색하였다. 위치 에너지가 최소화된 가장 안정한 형태에서 수소원자를 제외한 분자를 template로 정하여 모든 유도체들을 3차원 공간상에

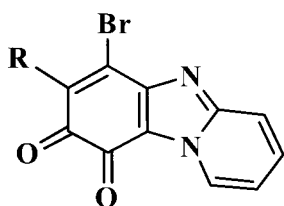


Fig. 1. General structure of 7-substituents (R) on the imidazol ring in 6-bromo-benzo-[4,5]imidazo[1,2a]pyridin-8,9-dione analogues.

atom based fit(AF) 방법과 field fit(FF) 방법으로 정렬하였으며(Man, 등., 2002) 그 한 예로, Fig. 2에는 AF 정렬상태를 나타내었다. Data set 화합물(n=21)중의 training set(n=17)에 대하여 CoMFA 및 CoMSIA 모델을 유도하고, 상관성이 높은 모델을 유도하기 위하여 상관성이 벗어나는 화합물로 선택된 test set (n=4)으로부터 모델들의 예측성을 검토하였다. 3차원 공간상에 정렬된 화합물들의 구조적 특징과 생물 활성간의 상관성을 부분최소자승(PLS)법(Wold 등, 1993)을 이용하여 최적의 CoMFA 및 CoMSIA 모델들을 유도하고 통계값을 구하였다. 또한, 최적 모델에 의한 활성 화합물의 예측은 QSAR optimized tool을 사용하였다.

## 결과 및 고찰

기질 화합물로 6-bromobenzo[4,5]imidazo[1,2a]pyridin-8,9-dione 유도체들의 치환기(R)가 변화함에 따라 관측된 활성값( $Obs.pI_{50}$ )과 가장 양호한 통계값을 보인 CoMFA 1 및 CoMFA 2모델에 의하여 예측된 활성값( $Pred.pI_{50}$ ) 및 관측값과 예측값의 차이( $Dev.$ )를 Table 1에 각각 정리하였다. 다루어진 화합물 중에서 가장 낮은 활성값을 나타내는 화합물은 R=2,2-dimethylpropyl-치환체(1:  $pI_{50}$ =5.19)이었고 가장 높은 화합물은 R=i-propyl-치환체(21:  $pI_{50}$ =7.51)이었다. 또한 정렬조건과 grid(Å)의 범위 그리고 CoMFA 및 CoMSIA 장의 조합에 따라 유도된 모델의 통계값을 Table 2에 정리하였다.

### CoMSIA 모델

2가지 정렬조건과 grid(1.0 Å)에서 입체장, 정전기장, 수소성장 및 수소결합 받게장의 조합에 따라 양호한 통계값들을

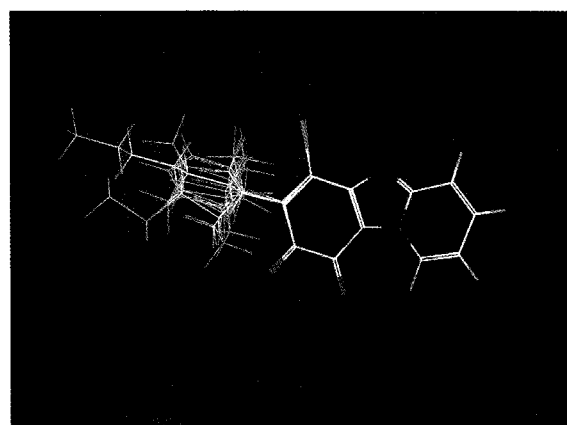


Fig. 2. Alignment of the potential energy minimized substrate structures according to a least-squares atom based fit.

**Table 1.** Observed inhibition activity (*Obs.pI<sub>50</sub>*) of 6-bromobenzo[4,5]imidazo[1,2a]-pyridin-8,9-dione analogues against photosystem II, predicted activities (*Pred. pI<sub>50</sub>*) by optimized CoMFA models with two alignments and their deviations for training set

| No. | Substituents (R)   | <i>Obs.pI<sub>50</sub></i> | CoMFA 1                   |                          | CoMFA 2                   |                          |
|-----|--------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
|     |                    |                            | <i>Pred.<sup>a)</sup></i> | <i>Dev.<sup>b)</sup></i> | <i>Pred.<sup>a)</sup></i> | <i>Dev.<sup>b)</sup></i> |
| 1   | 2,2-dimethylpropyl | 5.19                       | 5.32                      | -0.13                    | 5.25                      | -0.06                    |
| 2   | n-Propoxy-         | 5.52                       | 5.62                      | -0.10                    | 5.69                      | -0.17                    |
| 4   | Phenyl-            | 5.72                       | 5.87                      | -0.15                    | 5.60                      | 0.12                     |
| 5   | n-Butyloxy-        | 5.77                       | 5.59                      | 0.18                     | 5.75                      | 0.02                     |
| 6   | Ethoxy-            | 5.92                       | 5.96                      | -0.04                    | 5.83                      | 0.09                     |
| 7   | n-Butyl-           | 6.33                       | 6.74                      | -0.41                    | 6.44                      | -0.11                    |
| 8   | Br-                | 6.36                       | 6.29                      | 0.07                     | 6.27                      | 0.09                     |
| 9   | n-Pentyl-          | 6.40                       | 6.54                      | -0.14                    | 6.42                      | -0.02                    |
| 10  | n-Hexyl-           | 6.44                       | 6.49                      | -0.05                    | 6.51                      | -0.07                    |
| 12  | n-Propyl-          | 6.66                       | 6.31                      | 0.35                     | 6.62                      | 0.04                     |
| 13  | Ethyl-             | 6.70                       | 6.83                      | -0.13                    | 6.78                      | -0.08                    |
| 15  | n-Heptyl-          | 6.80                       | 6.51                      | 0.29                     | 6.64                      | 0.16                     |
| 17  | Cyclohexyl-        | 6.90                       | 7.01                      | -0.11                    | 6.92                      | -0.02                    |
| 18  | Dimethylpropyl-    | 7.05                       | 6.96                      | 0.09                     | 7.08                      | -0.03                    |
| 19  | Ethylpropyl-       | 7.36                       | 7.28                      | 0.08                     | 7.41                      | -0.05                    |
| 20  | t-Butyl-           | 7.47                       | 7.52                      | -0.05                    | 7.58                      | -0.11                    |
| 21  | i-Propyl-          | 7.51                       | 7.54                      | -0.03                    | 7.30                      | 0.21                     |

<sup>a)</sup>predicted values by the CoMFA models, <sup>b)</sup>different between observed and predicted value.

**Table 2.** Summary of the statistical parameters of 3D-QSAR models with two alignments

| Models No.            | Alignments          | PLS Analyses |           |                                     |                                      |                                       |         |
|-----------------------|---------------------|--------------|-----------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------|
|                       |                     | Grid (Å)     | Component | <i>r<sub>cv.</sub><sup>a)</sup></i> | <i>r<sub>ncv.</sub><sup>b)</sup></i> | <i>SE<sub>ncv.</sub><sup>c)</sup></i> | F       |
| CoMFA 1               | FF                  | 2.0          | 4         | 0.582                               | 0.964                                | 0.151                                 | 79.852  |
| CoMFA 2 <sup>d)</sup> | FF                  | 2.0          | 4         | 0.645                               | 0.976                                | 0.122                                 | 124.272 |
| CoMSIA 1              | AF ( $\alpha=0.4$ ) | 1.0          | 5         | 0.556                               | 0.943                                | 0.198                                 | 36.146  |
| CoMSIA 2              | FF ( $\alpha=0.4$ ) | 1.0          | 5         | 0.580                               | 0.949                                | 0.186                                 | 41.137  |

Abbreviations: FF; field fit alignment, AF; atom based fit alignment, F: fraction of explained versus unexplained variance; Attenuation factor:  $\alpha$ ; <sup>a)</sup>Cross-validated *r*<sup>2</sup>; <sup>b)</sup>Non-cross-validated *r*<sup>2</sup>; <sup>c)</sup>Standard error estimate; <sup>d)</sup>Optimized model.

나타낸 모델들을 Table 2에 정리하였다. 여기에서 하나의 모델은 정렬조건과 특성장의 조합에 따라 약 10개의 모델중에서 통계값이 양호하여 선택된 모델이다. AF 정렬조건인 경우, CoMSIA 1 모델은 grid(1.0Å)에서 입체장, 소수성 및 수소결합 받게장이 조합되었을 때, 예측성과 상관성이 양호한 ( $q^2=0.556$  및  $r^2=0.943$ ) 모델이었다. FF 정렬조건인 경우, 같은 특성장 조건에서 예측성과 상관성이 양호한( $q^2=0.580$  및  $r^2=0.949$ ) CoMSIA 2 모델을 얻었다. 상이한 정렬에 따른 통계치는 FF정렬이 AF정렬의 경우보다 다소 높았으므로 최적화된 모델은 CoMSIA 2 모델이었다. 최적화된 CoMSIA 2 모델의 photosystem II 저해 활성에 대한 기여비율(%)은 입체장

43.4%, 소수성장 52.3% 및 수소결합 받게장 4.3%로서, 소수 성장과 입체장이 크게 기여함을 알 수 있었다. 두 번째로 양호한 CoMSIA 1 모델의 기여비율도 CoMSIA 2 모델의 비율과 같은 경향이였다. 관측된 저해활성값과 CoMSIA 2 모델에 의한 예측값 사이의 비례관계식(Training set;  $Pred.pI_{50}=0.950$   $Obs.pI_{50}=0.327$ ,  $n=17$ ,  $s=0.156$ ,  $F=277.401$  및  $r^2=0.949$ ) 으로부터 이 모델은 대체로 상관성이 좋은 경향을 나타내었으나 CoMSIA 1 및 2 모델은 CoMFA 모델들보다 통계적으로 양호한 모델이 아니었다.

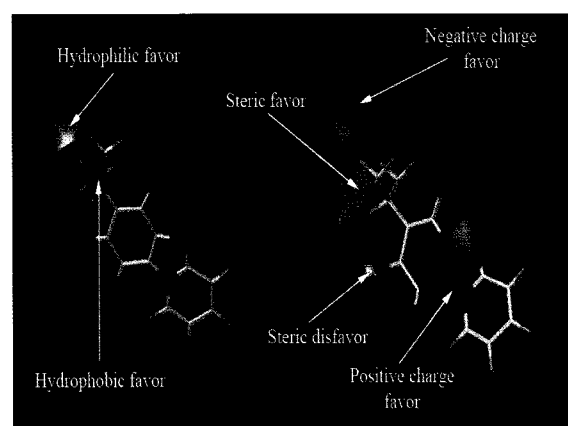
### CoMFA 모델

2가지 정렬조건과 CoMFA장의 조합에 따라 grid(1.5-3.0 Å)를 변화시키면서 유도된 양호한 모델들과 그의 통계값을 Table 2에 정리하였다. 각 조건에서 유도된 4개의 3D-QSAR 모델 중에서 CoMFA 2 모델이 통계적으로 가장 양호한 최적 ( $r^2_{cv.}=0.645$  및  $r^2_{ncv.}=0.960$ )의 모델이었다. Table 3에서는 양호한 통계치를 보이는 CoMFA 1 모델과 최적의 CoMFA 2 모델의 기여비율(%) 그리고 training set과 test set에 대한 관측값과 예측값 사이의 평균 차이값(Ave.) 및 관측값과 예측값 사이 제곱편차의 합(PRESS)에 관한 값을 분석하여 각각 정리하였다. CoMFA 1 모델의 입체장, 정전기성, 소수성에 관한 기여도는 각각 88.5%, 8.7% 및 2.8%로 나타났으며 CoMFA 2 모델은 90.4%, 7.1% 및 2.5%로 두 모델 모두가 입체장, 정전기성, 소수성의 순서로 저해활성에 영향을 미치었으며 모두 입체장이 월등하게 높은 기여비율을 나타내었다. 특히, 최적의 CoMFA 2 모델은 training set과 test set에 대한 평균오차(Ave.)와 PRESS값이 가장 낮은 값을 나타내므로 가장 상관성이 좋은 모델임을 확인할 수 있었다. Table 4에는 test set에 대한 예측값과 CoMFA 1 및 2 모델에 의한 예측값 그리고 이들 두값의 차이(Dev.)값들을 정리하였다. 차이값들이 관측값들의 10% 범위를 넘는 오차를 나타내는 이유는 재료 및 방법에서 전술한 바와 같이 좋은 모델을 얻기 위하여 상관성이 벗어나는 화합물을 test set 화합물로 선택하

였기 때문이다. 그러므로 이들 test set 화합물에 대한 예측성은 낮은 경향을 나타내었다. Fig. 3에서는 관측값( $Obs.pI_{50}$ )과 CoMFA 2 모델에 의한 예측값( $Pred.pI_{50}$ ) 사이의 관계를 나타내었으며 비례관계식( $Pred.pI_{50}=0.976Obs.pI_{50}-0.153$ ,  $n=17$ ,  $s=0.107$ ,  $F=621.581$  및  $r^2=0.976$ )으로부터 CoMFA 2 모델의 상관성이 양호함을 재확인할 수 있었다.

### CoMFA 등고도

Photosystem II에 대한 저해활성이 가장 큰 i-propyl-치환



**Fig. 4.** Steric, electrostatic and CoMFA-HINT contour maps of the CoMFA 2 model for the photosystem II inhibition activities (stdev\*coeff). The most active compound (21) is shown in capped sticks.

**Table 3.** Summary of field contribution ratio, Ave. and PRESS of 3D-QSAR models

| Model No.             | Contribution ratio (%) |     |      |     | Training set |       | Test set |       |
|-----------------------|------------------------|-----|------|-----|--------------|-------|----------|-------|
|                       | S                      | E   | Hy   | HA  | Ave.         | PRESS | Ave.     | PRESS |
| CoMFA 1               | 88.5                   | 8.7 | 2.8  | -   | 0.140        | 0.526 | 0.955    | 4.559 |
| CoMFA 2 <sup>a)</sup> | 90.4                   | 7.1 | 2.5  | -   | 0.085        | 0.175 | 0.521    | 1.549 |
| CoMSIA 1              | 38.8                   | -   | 57.0 | 4.2 | 0.127        | 0.431 | 0.981    | 4.235 |
| CoMSIA 2              | 43.4                   | -   | 52.3 | 4.3 | 0.126        | 0.386 | 0.993    | 4.495 |

Abbreviations: S: steric, E: electrostatic, Hy: hydrophobic, HA: H-bond accept field, Ave.: average residual, PRESS: predictive residual sum of squares, <sup>a)</sup>Optimized model.

**Table 4.** Observed inhibition activity ( $Obs.pI_{50}$ ) against photosystem II and predicted inhibition activity ( $Pred.pI_{50}$ ) by the optimized 3D-QSAR models for the test set

| No. | Substituents (R)      | $Obs.pI_{50}$ | CoMFA 1             |                    | CoMFA 2             |                    |
|-----|-----------------------|---------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
|     |                       |               | Pred. <sup>a)</sup> | Dev. <sup>b)</sup> | Pred. <sup>a)</sup> | Dev. <sup>b)</sup> |
| 3   | 2,2,2-trifluoroethyl- | 5.62          | 7.07                | -1.45              | 6.67                | -1.05              |
| 11  | methyl-               | 6.62          | 6.79                | -0.17              | 6.24                | 0.38               |
| 14  | 2-methylpropyl-       | 6.76          | 5.60                | 1.16               | 6.22                | 0.54               |
| 16  | propylbutyl-          | 6.80          | 5.76                | 1.04               | 6.90                | -0.10              |

<sup>a)</sup>The values were predicted according to the optimized models in Table 2., <sup>b)</sup>difference between observed ( $Obs.pI_{50}$ ) values and predicted ( $Pred.pI_{50}$ ) values.

체(21)에 대한 CoMFA 모델의 입체장과 정전기장 그리고 소수성장에 관한 등고도(CoMFA-HINT map)를 Fig. 4에 나타내었으며 favor: disfavor의 비율은 80: 20의 비율로 나타내었다. 등고도에 의하면 R-치환기가 입체적으로 큰(green) 치환체가 올수록 활성이 증대될 것으로 예상된다. R-치환기의 위치와 바로 근접한 산소원자 사이 그리고 imidazol 고리와 pyridine 고리 인접 bridge 결합부분의 넓은 범위에 걸쳐서 양하전(blue)을 띄는 치환체가 도입될수록 저해활성이 증가될 것으로 예측되며 그 반대의 위치에는 음하전(red)의 치환체가 올 경우에 저해활성이 증가할 것으로 판단된다. 또한, 치환기 부분이 선(liner) 형태의 친수성이 큰 치환기가 도입될 경우에는 저해활성이 증대될 것으로 보여진다. 그리고 모체와 직접 연결되는 탄소원자 (ipso) 위치에 소수성이 큰 치환체가 도입될 경우에는 저해활성이 한층 증대될 것으로 예상된다. 이상과 같은 분석 결과로부터 photosystem II에 대한 저해활성이 상당부분 개선된 새로운 6-bromobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-8,9-dione 분자를 설계할 수 있을 것으로 판단되었다.

### 저해활성 화합물의 예측

Photosystem II에 대한 저해활성 화합물을 예측하기 위해 Table 1을 참고하여 예측한 결과, CoMFA의 경우에는 R-치환기로서 CBr<sub>3</sub>-치환체의 저해활성값(pI<sub>50</sub>=6.92)이 가장 좋은 수치를 보였다. 그리고 CoMSIA의 경우에는 CH=NOH-치환체(pI<sub>50</sub>=6.86)가 가장 높은 저해활성을 나타내었다. 그러나 여기에서 다루어진 i-propyl-치환체 (21;pI<sub>50</sub>=7.51)보다 작은 값을 나타내었다. 현재 상용화 되고 있는 대표적인 photosystem II 저해성 제초제인 Atrazine(pI<sub>50</sub>=7.40, IC<sub>50</sub>=0.009ppm)과 DCMU(pI<sub>50</sub>=7.30, IC<sub>50</sub>=0.012 ppm)(Hiraki, 등, 2004) 그리고 Bentazon(IC<sub>50</sub>=0.024 ppm)과 i-propyl-치환체(21; IC<sub>50</sub>=0.010 ppm)을 비교해 보았을 경우, Atrazine 및 DCMU와 유사한 수준의 저해활성값을 보였다. 특히, Bentazon과 비교시, i-propyl-치환체(21)가 높은 저해활성을 보임으로써 photosystem II 저해성 제초제로서의 개발 가능성을 예상할 수 있었다.

### 감사의 글

본 연구는 한국과학재단(KOSEF) 우수연구센터(ERC) 육성사업의 지원으로 수행되었음(No. R11-2002-100-03005).

### >> 참 / 고 / 문 / 헌

- Apostolova, E., T. Markova, T. Filipova and M. T. Molina (2003) Influence of substituted 1,4-anthraquinones on the chlorophyll fluorescence and photochemical activity of pea thylakoid membranes, *J. Photochem. Photobiol. B Biology*. 70:75~80.
- Dudekula, S., M. Fragata (2006) Investigation of the electron transfer site of p-benzoquinone in isolated Photosystem II particles and thylakoid membranes using  $\alpha$  and  $\beta$ -cyclodextrins, *J. Photochem. Photobiol. B; Biology*. 85:177~183.
- Folkers, G., A. Merz and D. Rognan (1993) In 3D-QSAR in Drug Design. CoMFA: Scope and Limitations. (Kubinyi, H. ed.), ESCOM, Leiden. pp. 583-618.
- Hiraki, M., W. J. Vredenberg, van J. J. Rensen and Ko. Wakabayashi (2004) A modified fluorometric method to quantify the concentration effect (pI<sub>50</sub>) of photosystem, *Pestic. Biochemi. Physiol.* 80:183~191.
- Krivanek, R., J. Kern, A. Zouni, H. Dau and M. Haumann (2007) Spare quinones in the QB cavity of crystallized photosystem II from *Thermosynechococcus elongatus*, *Biochimica et Biophysica Acta*. 1767:520~527.
- Loll, B., J. Kern, W. Saenger, A. Zouni and J. Biesiadka (2005) Towards complete cofactor arrangement in the 3.0 Å resolution structure of photosystem II *Nature*. 438:1040~1044.
- Man, X., A. Zhang, S. Han and L. Wang (2002) Studies of 3D-Quantitative Structure-Activity Relationships on a set of nitroaromatic compounds: CoMFA, advanced CoMFA and CoMSIA, *Chemosphere*. 48:707~715.
- McConnell, I. L., M. R. Badger, T. Wydrzynski and W. Hillier (2007) A quantitative assessment of the carbonic anhydrase activity in photosystem II, *Biochimica Biophysica Acta*. 1767:639~647.
- Oettmeier, W. (1999) Herbicide resistance and supersensitivity in photosystem II, *CMLS Cellular and Molecular Life Sciences*, 1256~1277.
- Oettmeier, W., J. Jager and K. Masson (2006) Inhibition of photosystem II electron transport by acyl derivatives of 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (Meldrum's acid), *Biochimica et Biophysica Acta*. 1757:727~729.
- Oettmeier, W., K. Masson and H. J. Hecht (2001) Heterocyclic ortho-quinones, a novel type of Photosystem II inhibitors, *Biochimica et Biophysica Acta*. 1504:346~351.
- Okubo, T., T. Noguchi (2007) Selective detection of the structural change upon photoreactions of several redox cofactors in Photosystem II by means of light-induced ATR-FTIR difference spectroscopy, *Spectrochimica Acta Part A*. 66:863~868.
- Rochaix, J. D. (2007) Role of thylakoid protein kinases in Photosynthetic acclimation, *FEBS Letters*. 581:2768~2775.

- Reddy, M. R. and A. L. Parrill (1999) Overview of rational drug design. In Rational Drug, (ed. Eddy, M. R. and Parrill). Ch. 1., ACS Symposium Series. 719:1~11.
- Reil, E., G. Höfle, W. Draber and W. Oettmeier (2001) Quinones and their N-oxides as inhibitors of photosystem II and the cytochrome *b<sub>6</sub>/f*-complex. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1506:127~132.
- Roberts, A. G., W. Gregor, R. D. Britt and D. M. Kramer (2003) Acceptor and donor-side interactions of phenolic inhibitors in Photosystem II. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1604:23~32.
- Sung, N. D., M. K. Soung, J. W. You and S. C. Jang (2006) Comparative molecular field analysis on the fungicidal activity of N-phenylthionocarbamate derivatives based on different approaches. *Korean J. Pestic. Sci.* 10:157-164.
- Vasil'ev S., G. W. Brudvig and D. Bruce (2003) The X-ray structure of photosystem II reveals a novel electron transport pathway between P680, cytochrome b559 and the energy-quenching cation.  $\text{Chl}_z^+$ , *FEBS Letters*. 543:159~163.
- Wold, S., E. Johansson and M. Cocchi (1993) In 3D-QSAR in Drug Design. PLS: Partial Least-Squares Projections to Latent Structures. (Kubinyi, H. ed.), ESCOM, Leiden. pp. 523~554.
- Zhu, X. G., Govindjee, N. R. Baker, E. Desturler, D. R. Ort and S. P. Long (2005) Chlorophyll *a* fluorescence induction kinetics in leaves predicted from a model describing each discrete step of excitation energy and electron transfer associated with photosystem II. *Planta*. 223:114~133.

## 6-Bromobenzo[4,5]imidazo[1,2a]pyridin-8,9-dione 유도체들의 Photosystem II 저해활성에 관한 3D-QSAR 분석

김세곤 · 조윤기 · 황태연 · 성낙도\*

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부

**요약** 기질 분자로서 6-bromobenzo-[4,5]imidazo[1,2a]pyridin-8,9-diones 유도체의 photosystem II의 저해활성에 관한 3차원적인 정량적 구조와 활성과의 관계(3D-QSARs)들을 비교 분자장분석(CoMFA)과 비교분자 유사성 지수분석(CoMSIA) 방법으로 각각 검토하였다. CoMFA 모델은 CoMSIA 모델보다 높은 예측성과 상관성을 갖는 모델이었다. 또한 최적화된 CoMFA 2 모델의 기여도는 입체장(90.4%)에 가장 의존적이었다. CoMFA 등고도 분석으로부터, 치환기(R)로서 모체로 연결되는 탄소원자(ipsso carbon)에 곁가지를 가진 치환체가 도입될수록 저해활성이 증가할 것으로 보인다. 또한, imidazol 고리와 pyridine 고리 사이의 위치에 양하전을 가질수록 활성이 높을 것으로 예상되며 친수성을 띠는 선 형태의 치환기가 도입되는 경우에 활성이 개선될 것으로 판단되었다.

**색인어** CoMFA, CoMSIA, 3D-QSAR, 6-bromobenzo-[4,5]imidazo[1,2a]pyridin-8,9-diones, photosystem II