

Phytoene Desaturase에 대한 *O*-(2-Phenoxy)ethyl-*N*-aralkylcarbamates 유도체의 제초성 평가를 위한 *R*-phenoxy 치환기들의 구조적인 요건

최원석 · 이재황 · 황승우 · 성낙도*

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학학과

(2010년 2월 16일 접수, 2010년 3월 2일 수리)

Minimum Structural Requirements of *R*-phenoxy Substituents for Herbicidal Evaluation of *O*-(2-phenoxy)ethyl-*N*-aralkylcarbamate Analogues Against Phytoene Desaturase

Won-Seok Choi, Jae-Whang Lee, Seung-Woo Hwang and Nack-Do Sung*

Department of Applied Biology & Chemistry, College of Agriculture and Life Sciences, Chungnam National University

Abstract

The minimum structural requirements of *R*-phenoxy substituents for herbicidal evaluation of *O*-(2-(*R*)-phenoxy)ethyl-*N*-aralkylcarbamate (1-15) analogues against phytoene desaturase (PDS) based on the three dimensional quantitative structure-activity relationships (3D-QSARs: CoMFA and CoMSIA) were studied quantitatively. The correlativity and predictability ($r^2_{cv.}=0.753$ and $r^2_{ncv.}=0.964$) of the CoMFA 1 model were higher than those of the rest models. The PDS inhibitory activities from the optimized CoMFA 1 model were depend upon the steric field (44.0%), electrostatic field (36.3%), and hydrophobic field (19.6%) of *O*-(2-(*R*)-phenoxy)ethyl-*N*-aralkylcarbamate analogues. From the CoMFA contour maps on the structure of the most active compound (5), if it has the steric favor at *meta*-, *para*-position on the phenoxy ring, the negative charge favor in *meta*-position and positive charge favor in the outside part of *para*-position, the inhibitory activity will be predicted to increase. Also, if *ortho*-, *para*-position, and outside of phenoxy ring are hydrophilic favor, and *meta*-position is hydrophobic favor, it is predicted that the inhibitory activity against PDS will be able to increase.

Key words 3D-QSARs (CoMFA and CoMSIA) analysis, *O*-(2-phenoxy)ethyl-*N*-aralkyl-carbamates, phytoene desaturase (PDS) inhibitory activity.

서 론

Phytoene desaturase (PDS)와 ζ-carotene desaturase (ZDS)는 구조적인 측면 뿐 아니라, 기능적으로 유사한 효소로서 ζ-carotene을 경유하여 phytoene을 carotenoid에 속하는 lyco-

pene으로 전환하는 역할을 한다. Carotenoid는 전형적인 자연계 색소로서 Carotenoid 생합성 과정을 차단하는 것은 제초 활성의 중요한 부분이다. Carotenoid는 모든 광합성 유기체와 몇몇의 박테리아 및 균류에서 합성되며 광합성 유기물은 carotenoid를 이용하여 광합성에 필요한 빛을 얻는다(Fujisawa 등, 2009). Carotenoid는 광합성에 중요한 3가지 역할을 한다. Carotenoid는 400~500 nm 파장의 빛을 흡수하여 chloro-

*연락처 : Tel. +82-42-821-6737, Fax. +82-42-821-6731

E-mail: ndsung15@hanmail.net

phyll로 전환한다. 그리고 광합성 중 자연적으로 형성된 triplet sensitizer와 singlet oxygen 등, 여러 유해한 free radical을 소멸시킴으로써 광합성 조직을 보호하며 thylakoid 막의 안정화와 마찬가지로 광흡수 복합 단백질을 안정화시키고 광계를 모으는데 중요한 역할을 한다. 그러므로 carotenoid 생합성 과정은 제초제 발전에 중요한 표적이며 이 같은 작용기작을 갖는 fluridone, norflurazon, diflufenican, flurtamone 등 유사계통의 제초제가 상용화되었다(Boger 등, 1998). Carotenoid 생합성은 색소체 안에서 일어나며 두 분자의 phytoene synthase 구조상 geranylgeranyl pyrophosphate가 축합하여 시작된다. carotenoid 생합성은 얇은 막의 엽록체, chromoplasts, amyloplasts의 얇은 막과 조절효소로 암호화 되어 실행된다(Dean 등, 2009). 식물에 있는 Carotenoid가 생합성될 때에 4개의 이중결합이 생합성 과정에서 가장 중요한 생성물인 phytoene에 도입된다(Sandmann, 2001). Carotenoid 생합성 단계에서 제초제의 작용점은 크게 PDS, IPP~GGPP 및 lycopene cyclase 3개가 존재하며(Bramley과 Pallett, 1993; Sandmann과 Boger, 1997) *O*-(2-phenoxy)ethyl-*N*-aralkylcarbamates는 이중에서 PDS를 저해하는 제초제이다.

PDS 유전자는 carotenoid 대사과정과 광합성에 매우 중요하다. PDS는 속도 제한효소로 phytoene을 ξ -carotenoid로 두 단계를 거쳐 carotenoid 합성을 변화시키며 탈포화는 각각의 효소인 phytoene과 ξ -carotenoid desaturase에 의해 촉매된다(Breitenbach 등, 2002; Min 등, 2009). 엽록체 발달의 초기 단계에서 색소체 수단의 산화효소는 carotenoid desaturation에 보조 인자의 재생을 통하여 연결된다(Carol과 Kuntz, 2001). Carotenoid 생합성을 저해하는 표백 제초제에 있어서 phytoene desaturation 효소는 carotenoid 생합성 과정에서 phytoene의 탈포화를 phytofluene로 촉진시키는 가장 중요한 표적 지점 중 하나이다(Bartels과 Watson, 1978). 제초제의 특정 종류는 식물 표현형을 표백하고 색소 파괴를 초래하면서 carotenoid 생합성을 방해하여 결과적으로 광보호를 하지 못해 식물은 죽게 된다(Kim 등, 2004). Carotene 탈포화에 대한 저해는 효과적인 광보호가 광합성 조직에서 충분한 carotenoid의 형성을 방지하기 때문에 녹색 식물에게 해가 된다(Sandmann과 Boger, 1997). 따라서 Carotenoid 생합성 저해제는 식물체내에서 중요한 생리기능을 갖는 Carotenoid의 형성을 저해함으로써 1차적으로 carotenoid의 식물체내 항산화 기능을 억제하여 엽록체의 기능 저하와 지질 과산화작용을 유발하여(Jung, 2004) 광흡수 보조 작용을 억제하고 식물체의 광합성을 저해하므로써 생육을 억제 및 괴사시키는 역할을 한다(Trebst과 Depka, 1997).

본 연구에서는 3차원적인 정량적 구조-활성관계 (3D-QSARs: CoMFA 및 CoMSIA)에 기초하여(Xu 등, 2002) PDS에 대한 *O*-(2-phenoxy)ethyl-*N*-aralkylcarbamates (1-15) 유도체들의 제조성 평가를 위하여 phenoxy 고리상 R-치환기들이 갖추어야 할 최소한의 구조적인 요건들에 대하여 정량적으로 검토하였다.

재료 및 방법

분자의 모델링

기질 화합물로서 *O*-(2-phenoxy)ethyl-*N*-aralkylcarbamate 유도체(1-15)의 phenoxy 고리상 치환기(R) 변화에 따른 PDS 저해활성은 문헌값을 사용하였으며(Ohki 등, 2003) 3D-QSARs에 대한 비교분자장분석(CoMFA) 및 비교분자 유사성 지수 분석(CoMSIA)은 Sybyl(Ver. 8.1) 프로그램(Tripos Inc.)을 사용하였다(Bhattacharya 등, 2005). 최적의 모델은 training set ($n=12$) 화합물을 대상으로 유도되었으며 test set ($n=3$)로부터 모델의 예측성을 검토하였다. 3차원 공간상의 정렬을 위하여 위치 에너지가 가장 낮은 안정한 분자를 simulated annealing 방법으로 탐색하였다. 공통적으로 정렬조건, Grid(\AA), 주성분수(1-5) 그리고 특성장(CoMFA: 입체장, 정전기장, 소수성장 및 CoMSIA: 입체장, 정전기장, 소수성장, H-결합주계장 및 H-결합받계장)의 조합조건에서 가장 양호한 통계값을 나타내는 최적화된 모델을 전보의 조건과 방법으로(Soung 등, 2009) 유도하였다. R-치환기를 제외한 공통분자($R=H$)를 분자틀로 정하여 3차원 공간상에 atom based fit (AF)와 field fit (FF) 방법으로 기질분자들을 각각 정렬시켰으며 한 예로, AF 정렬상태를 Fig. 1에 나타내었다.

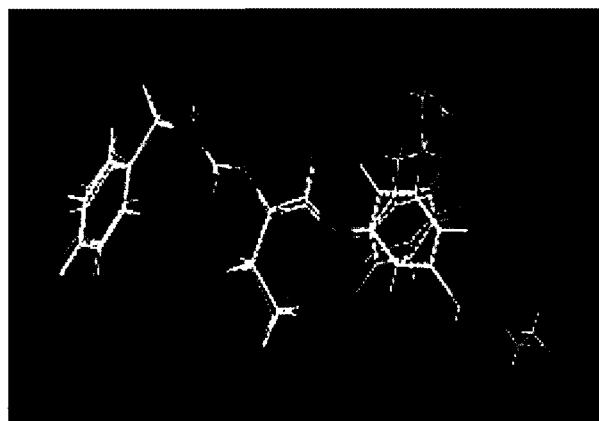


Fig. 1. Alignments of the potential energy minimized phenoxyethyl-*N*-aralkylcarbamate structures according to a least-squares atom based fit (AF).

최소부분자승 (PLS) 계산

최적화된 3D-QSAR 모델을 선택하기 위하여 기질 유도체 별, PDS 저해활성과 특성장 사이의 최소부분자승(PLS) 분석을 실시하였다(Wold 등, 1993). 먼저, 최적의 성분수를 결정하기 위하여 교차확인 과정에서는 예측성, r^2_{cv} 값(또는 q^2)을 얻게 되며 비교차 확인과정을 통하여 상관성, r^2_{nev} 값을 얻는다. 최적화된 3D-QSAR 모델은 상관성이 $r=0.9$ 이상이고 예측성은 $q=0.5$ 이상의 통계값을 가지는 모델로 선택된다. 최적화된 CoMFA 1 모델이 가지고 있는 phenoxy 고리상 R-치환기 변화에 따른 PDS 저해에 관련한 정보를 분석하기 위하여 특성장의 기여비율(%)을 저해활성이 가장 큰 화합물(5)의 구조상에 등고도로 표현하였다(Murthy 등, 2002). 특성장의 위치를 정확하게 분석하기 위하여 표기상 N-benzylacetamido 기의 부분을 생략하고 R-phenoxy 고리의 정면과 측면에 위치한 등고도 확인이 용이하도록 제시하였으며 특성장의 favor: disfavor의 비율은 80:20으로 favor 부분을 상대적으로 크게 나타내었다.

결과 및 고찰

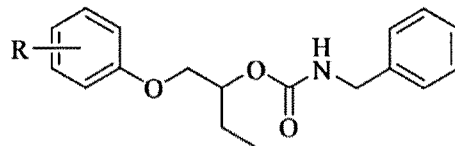
PDS 저해활성과 작용 메카니즘

PDS 저해제는 cyanobacteria의 효소를 이용한 *in vitro* en-

zyme kinetic 실험에서 기질인 phytoene에 대한 비경쟁적 저해 특성을 나타내고(Sandmamm 등, 1989), 고등식물에서 수소(H_2)의 수용체 역할을 하는 plastoquinone에 대해서는 경쟁적으로 저해한다(Breitenbach 등, 2001). PDS가 저해되면 phytoene이 축적되고 식물체내의 카로틴 및 xanthophyll의 함량은 현저히 감소한다. PDS저해제들은 식물체내 carotenoid의 형성을 저해함으로써 엽록소 및 엽록체를 파괴시켜 광합성의 저해를 일으키게 된다(Vecchia 등, 2001). 따라서 PDS 저해제는 엽록소의 붕괴로 백화증상을 유발하며 PDS 저해제가 처리된 토양에서 발아하는 잡초는 광으로부터 엽록소를 보호할 수 있는 carotenoid가 없기 때문에 발아하는대로 지질 과산화 작용이 일어나 백화현상으로 고사되며 식물의 산화 스트레스가 높은 조건인 광의 강도가 높거나 질소기아 조건에서는 제초활성이 보다 높은 특징을 나타내는 것으로(Salguero 등, 2003) 알려져 있다.

이같은 저해에 미치는 O-(2-phenoxy)ethyl-N-aralkylcarbamate 유도체(1-15) 중, 치환기(R)의 구조적인 요건들을 이해하기 위하여, 관측된 PDS 저해활성값(*Obs.pI₅₀*)과 CoMFA 및 CoMSIA 모델중에서 양호한 CoMFA 1 및 CoMSIA II 모델에 의하여 예측된 PDS 저해활성값(*Pred.pI₅₀*) 그리고 관측값과 예측값의 차이값(Δ)를 Table 1에 각각 정리하였다. 화

Table 1. Observed inhibition activity (*Obs.pI₅₀*) of O-(2-phenoxy)ethyl-N-aralkylcarbamates against PDS and predicted activity (*Pred.pI₅₀*) by 3D-QSAR models for training set



No.	Substituents (R)	<i>Obs.pI₅₀</i>	CoMFA 1 ^{a)}		CoMSIA 2	
			<i>Pred.^{b)}</i>	Δ^c	<i>Pred.^{b)}</i>	Δ^c
2	3-Chloro	7.30	6.96	0.34	7.03	0.27
3	3-Fluoro	7.20	7.18	0.02	7.07	0.14
5	3-Nitril	7.30	7.35	-0.05	7.28	0.02
6	3-Nitro	7.10	7.12	-0.02	7.10	0.00
7	3-Methyl	6.90	7.05	-0.15	6.93	-0.03
8	3-Iso-propyl	6.90	6.80	0.10	6.96	-0.05
10	3-Ethoxycarbonyl	6.90	6.92	-0.02	6.95	-0.05
11	2,3-Dichloro	6.90	6.93	-0.03	6.96	-0.06
12	2,4-Dichloro	5.30	5.29	0.01	5.30	0.00
13	2,5-Dichloro	5.40	5.39	0.01	5.35	0.05
14	3,4-Dichloro	6.50	6.55	-0.05	6.49	0.01
15	3,5-Dichloro	6.50	6.66	-0.16	6.79	-0.29

^{a)}Optimized model, ^{b)}predicted values by the two models, ^{c)}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)	Components	$r_{cv.}^2$ ^{a)}	$r_{ncv.}^2$ ^{b)}	SE _{ncv.} ^{c)}	F
CoMFA 1 ^{d)}	AF	2.5	3	0.753	0.964	0.150	71.861
CoMFA 2	FF	2.5	3	0.453	0.960	0.159	63.438
CoMSIA 1	AF($\alpha=0.3$)	1.0	3	0.564	0.960	0.158	64.606
CoMSIA 2	FF($\alpha=0.3$)	2.0	3	0.546	0.963	0.153	68.697

Notes: F: fraction of explained versus unexplained variance; attenuation factor: α ; ^{a)}cross-validated r^2 ; ^{b)}non-cross-validated r^2 ; ^{c)}standard error estimate; ^{d)}optimized model.

Table 3. Summary of field contribution, Ave. and PRESS of 3D-QSAR models for training and test set

Model No.	Field contribution (%)			Training set		Test set	
	S	E	Hy	Ave. ^{b)}	PRESS	Ave. ^{b)}	PRESS
CoMFA 1 ^{a)}	44.0	36.3	19.6	0.078	0.179	0.182	0.115
CoMFA 2	47.9	42.0	10.1	0.112	0.202	0.494	1.133
CoMSIA 1	-	33.8	66.2	0.082	0.198	0.101	0.059
CoMSIA 2	-	37.6	62.4	0.081	0.188	0.156	0.082

Notes: S: steric field, E: electrostatic field, Hy: hydrophobic field, PRESS: predictive residual sum of squares, ^{a)}optimized model, ^{b)}average residual.

Table 4. Observed inhibition activity (*Obs.pI*₅₀) against PDS and predicted inhibition activity (*Pred.pI*₅₀) by the 3D-QSAR models for test set

No.	Substituents (R)	<i>Obs.pI</i> ₅₀	CoMFA 1 ^{a)}		CoMSIA 2	
			<i>Pred.</i> ^{b)}	Δ ^{c)}	<i>Pred.</i> ^{b)}	Δ ^{c)}
1	3-H	7.10	7.19	-0.09	6.89	0.21
4	3-Bromo	7.10	6.91	0.19	7.02	0.08
9	3-Methoxy	6.80	7.07	-0.27	6.98	-0.18

^{a)}Optimized model, ^{b)}predicted values by the two models, ^{c)}different between observed and predicted value.

합물, 2 및 5가 가장 높은 활성값($pI_{50}=7.30$)을 나타냈으며 화합물, 12가 제일 낮은 활성값($pI_{50}=5.30$)을 나타내어 여기에서 다른 화합물들은 대체로 높은 저해활성을 보이는 화합물들이었다.

최적화된 CoMFA 모델

두 가지 정렬방법(AF 및 FF)과 Grid(1.0~3.0Å) 및 조성(1-4)의 변화 조건들에서 가장 좋은 통계값을 보인 4개의 CoMFA 및 CoMSIA 모델들을 Table 2에 각각 정리하였다. 전체적으로 CoMFA 1 모델이 나머지 CoMFA 2 및 CoMSIA 모델($\alpha=0.3$)들 보다 통계적으로 좋은 모델이었다. 즉, CoMFA 모델은 AF정렬 그리고 CoMSIA 모델은 FF 정렬조건에서 양호하였다. 이 중에서 가장 양호한 최적화 모델은 CoMFA 1 모델($r_{cv.}^2=0.753$ 및 $r_{ncv.}^2=0.964$)이었으며 표준편차(SE_{ncv.})는

0.150, F=71.861 및 조성수는 4이었다. 따라서 Table 3에는 최적화된 CoMFA 1 모델의 기여비율(%)은 입체장 44.0%, 정전기장 36.3% 소수성장 19.6%로 입체장과 정전기장이 대략 1:1 비율로, 입체장과 소수성장은 2:1의 비율로 입체장이 가장 큰 영향을 미치고 있음을 나타내었다. 그리고 Table 4에는 3D-QSAR 모델들에 있어서 test set의 관측값(*Obs.pI*₅₀) 및 예측값(*Pred.pI*₅₀) 그리고 이들 두값의 차이값(Δ)을 나타내었다. Table 4에 근거하여 Table 3에 정리된 training set 및 test set에서 CoMFA 1 모델의 평균오차(Ave.)와 PRESS 값은 가장 작은 값을 나타내었으므로 CoMFA 1 모델이 최적화된 모델임을 재확인하였다. 그 뿐 아니라, 특히, test set에 대한 값이 training set에 대한 값들보다 낮은 값을 나타내므로 예측성이 매우 높은 모델임을 잘 설명하고 있다. Fig. 2는 관측값(*Obs.pI*₅₀)과 CoMFA 1 모델에 의한 예측값(*Pred.pI*₅₀) 사이의 비례관계($Pred.pI_{50}=0.966 Obs.pI_{50}-0.228$, $n=12$, $s=0.132$, $F=267.195$, $r^2=0.964$ 및 $q^2=0.935$)를 나타낸 것인데 상관성과 예측성이 매우 양호함을 나타내고 있다.

CoMFA 등고도 분석

PDS에 대한 저해활성이 가장 큰 화합물(5)의 구조상에 CoMFA 1 모델의 특성장 중에서 가장 큰 영향을 미친 입체장과 정전기장에 관한 등고도를 Fig. 3에 나타내었다. *R*-phenoxy 고리상 *meta*-와 *para*-위치에 결합될 *R*-치환기가 steric bulky 할수록(green) 사슬 형태보다 곁가지 형태가 저해 활성에 더 많

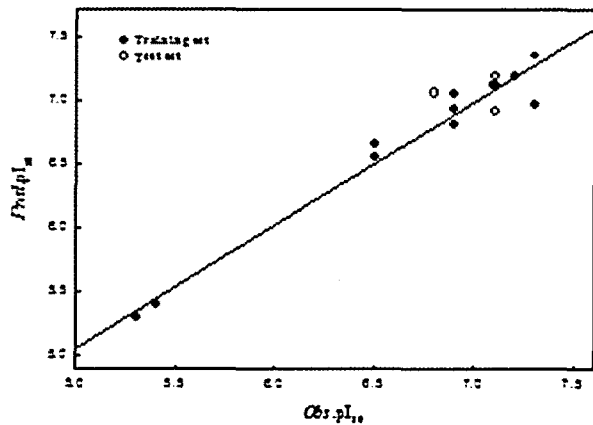


Fig. 2. Relationships between observed inhibitory activity ($Obs.pI_{50}$) against phytoene desaturase (PDS) and predicted inhibitory activity ($Pred.pI_{50}$) by the optimized CoMFA 1 model.

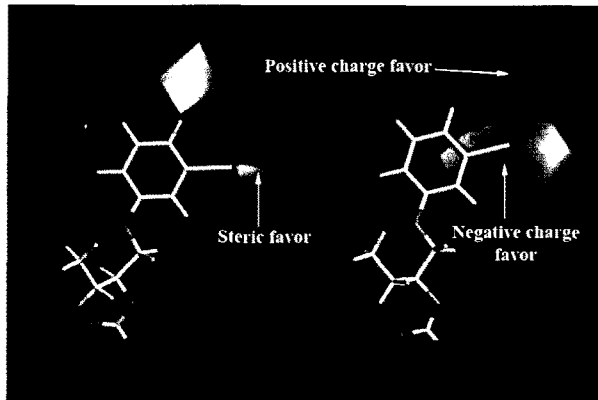


Fig. 3. Steric and electrostatic contour maps by the optimized CoMFA 1 model on PDS inhibitory activity ($stdev \cdot coeff$). Omitted part: N-benzylacetamido group

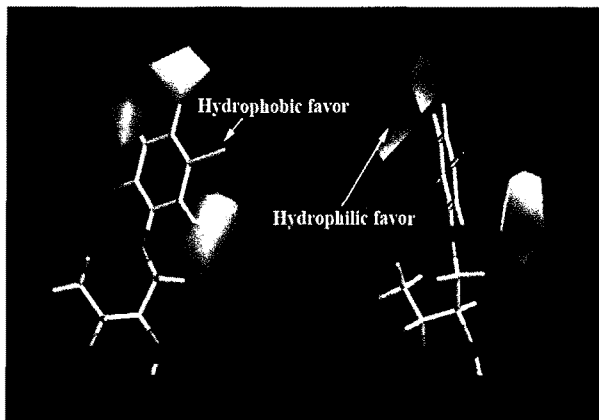


Fig. 4. CoMFA-HINT contour maps by the optimized CoMFA 1 model on PDS inhibitory activity ($stdev \cdot coeff$). Omitted part: N-benzylacetamido group (Left: Front view & Right: Side view).

은 영향을 줄 것이라 생각되며 *meta*-위치에 음하전(red)을 가진 치환기 그리고 *meta*- 및 *para*-위치의 근접한 부분에 양하전(blue)을 가지는 치환기가 올 경우에 PDS 저해활성이 증대될 것으로 예상되었다. 또한, Fig. 4에는 소수성장에 관한 등고도(CoMFA-HINT)를 나타내었다. *ortho*- 및 *para*-위치에 결합될 R-치환기와 phenoxy 고리 중앙의 *para*- 및 *meta*-위치 특히, *para*-위치에 분리된 형태의 친수성(cyan) 치환기가 위치할수록, 그리고 *meta*-위치에 작은 범위에 소수성(red) 치환기가 결합될 경우에 저해활성이 증가할 것이다. 이상과 같은 등고도 상 특성장을 분석한 결과, *meta*-와 *para*-위치는 입체적으로 크며 친수성이고 양하전을 선호하며 한 부분의 *meta*-위치는 입체적으로 크되 작은 음하전을 선호하는 R-치환체들의 PDS 저해가 식물체내의 carotenoid의 형성 저해로 나타나므로써 효율적인 제초활성이 발현되는 것으로 판단된다.

감사의 글

본 연구는 2010년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단(NRF) 우수연구센터(ERC) 지원(No. 2010-0001351)을 받아 수행되었습.

>> 인 / 용 / 문 / 헌

- Bartels, P G. and Watson, C W. (1978) Inhibition of carotenoid synthesis by fluridone and norflurazon. *Weed Sci.*26: 198~203.
- Bhattacharya, P., Leonard, J. T. and Roy, K. (2005) Exploring 3D-QSAR of thiazole and thizdiazole derivatives as potent and selective human adenosine A3 receptor antagonists. *J. Molecular Mod.* 11:516~524.
- Breitenbach, U., Boger, P. and Sandmann, G. (2002) Interaction of bleaching herbicides with the target enzyme ξ -carotene desaturase. *Pestic. Biochem. Physiol.* 73:104~109.
- Breitenbach, J., Zhu, C. and Sandmann, G. (2001) Bleaching herbicide norflurazon inhibits phytoene desaturase by competition with the cofactors. *J. Agric. Food Chem.* 49:5270~5272.
- Boger, P. and Sandmann, G. (1998) Carotenoid biosynthesis inhibitor herbicides, mode of action and resistance mechanisms, *Pest. Outlook.* 9:29~35.
- Bramley, P. M. and Pallett, K. E. (1993) Phytoene desaturase: A biochemical target of many bleaching herbicide. *Brighton Crop Protection Conference-Weeds.*713~722.
- Carol, P. and Kuntz, M. (2001) Plastid terminal oxidase comes to light: implication for carotenoid biosynthesis and chlororespiration. *Trends Plant Sci.* 6:31~36.

- Dean A. K., Gregory R. A., Thomas C. M., Carl E. S., Dennis E. D., Mcelroy J. S. and David E. K. (2009) Increase in nutritionally important sweet corn kernel carotenoids following mesotrione and atrazine applications. *J. Agric. Food Chem.* 57:6362~6368.
- Fujisawa, M., Takita, E., Harade, H., Sakurai, N., Suzuki, H., Ohyama, K., Shibata, D. and Misawa, N. (2009) Pathway engineering of brassica napus seeds using multiple keyenzyme genes involved in ketocarotenoid formation. *J. Exp. Bot.* 60:1319~1332.
- Jung, S. (2004) Effect of chlorophyll reduction in *Arabidopsis thaliana* by methyl jasmonate or norflurazon on antioxidant systems. *Plant Physiol. Biochem.* 42:225~231.
- Kim, J S., Yun, B W., Choi, J S., Kim, T J., Kwak, S S. and Cho, K Y. (2004) Death mechanisms caused by carotenoid biosynthesis inhibitors in green and in undeveloped plant tissues. *Pest. Biochem. Physiol.* 78:127~139.
- Min, W., Gang, W., Jing, J. and Jiehua, W. (2009) The effect of pds gene silencing on chloroplast pigment composition, thylakoid membrane structure and photosynthesis efficiency in tobacco plants. *Plant Science.* 177:222~226.
- Murthy, V. S. and Kulkarni, V. M. (2002) 3D-QSAR CoMFA and CoMSIA on protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 10:2267~2282.
- Ohki, S., Miller-Sulger, R., Wakabayashi, K., Peleiderer, W. and Boger, P. (2003) Phytoene desaturase inhibition by *O*-(2-phenoxy)ethyl-*N*-aralkylcarbamates. *J. Agric. Food Chem.* 51:3049~3055.
- Salguero, A., de la Morena, B., Vigar, J., Vega, J. M., Vilchez, C. and Leon, R. (2003) Carotenoids as protective response against oxidative damage in *Dunaliella bardawil*. *Biomolecular Engineering.* 20:249~253.
- Sandmann, G., Linden, H. and Boger, P. (1989) Enzyme-kinetic studies on the interaction of norflurazon with phytoene desaturase. *Z. Naturforsch.* 44(C):787~790.
- Sandmann, G. (2001) Carotenoid biosynthesis and biotechnological application. *Arch. Biochem. Biophys.* 385:4~12.
- Sandmann, G. and Boger, P. (1997) Phytoene desaturase as a target for bleaching herbicide activity: toxicology, biochemistry and molecular biology. (Ed. R. M. Roe.) IOS Press. 10:175~179.
- Soung, M. G., Lee, Y. J. and Sung, N. D. (2009) 3D-QSAR of herbicidal 2-*N*-phenylisindoline-1-one analogues as a new class of potent inhibitors of protox. *Bull. Kor. Chem. Soc.* 30:613~617.
- Trebst, A. and Depka, B. (1997) Role of carotene in the rapid turnover and assembly of photosystem II in *Chlamydomonas reinhardtii*. *FEBS Letters.* 400:359~362.
- Vecchia, F. D., Barbato, R., Rocca, N. L., Moro, I. and Rascio, N. (2001) Responses to bleaching herbicides by leaf chloroplasts of maize plants grown at different temperatures. *Exp. Bot.* 52:811~820.
- Wold, S., Johansson, E. and Cocchi, M. (1993) PLS-partial least squares projections to latent structures, In 3D-QSAR in drug design: Theory, Methods and Applications (ed. H. Kubinyi), ESCOM, Leiden, pp.523~550.

Phytoene Desaturase에 대한 *O*-(2-Phenoxy)ethyl-*N*-aralkylcarbamates 유도체의 제조성 평가를 위한 R-phenoxy 치환기들의 구조적인 요건

최원석 · 이재황 · 황승우 · 성낙도*

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학과

요 약 3차원적 정량적인 구조-활성관계(3D-QSARs: CoMFA 및 CoMSIA)에 기초하여 phytoene desaturase (PDS)에 대한 *O*-(2-phenoxy)ethyl-*N*-aralkylcarbamate 유도체(1-15)의 제조성 평가를 위한 R-phenoxy 치환기들의 구조적인 요건들을 정량적으로 검토하였다. CoMFA 1 모델의 예측성 및 상관성($r^2_{cv.}=0.753$ 및 $r^2_{ncv.}=0.964$)이 나머지 모델들보다 높았다. 최적화된 CoMFA 1 모델로부터 PDS 저해활성은 *O*-(2-phenoxy)ethyl-*N*-aralkylcarbamate 유도체들의 입체장(44.0%), 정전기장(36.3%) 및 수소성장(19.6%)에 의존적이었다. CoMFA 등고도 분석결과, phenoxy 고리상 *meta*-와 *para*-위치에는 입체적으로 큰 치환기, *meta*-위치는 음하전, *para*-위치의 바깥 부분에는 양하전, *ortho*- 및 *para*-phenoxy 고리 중앙의 바깥 부분에는 친수성 치환기가 그리고 *meta*-위치에 소수성 R-치환기가 각각 도입될 경우에 PDS에 대한 저해활성이 증가할 것으로 예측되었다.

색인어 *O*-(2-phenoxy)ethyl-*N*-aralkylcarbamate 유도체, phytoene desaturase (PDS) 저해활성, 3D-QSARs (CoMFA 및 CoMSIA) 분석.