

상이한 정렬에 따른 *N*-phenylthionocarbamate 유도체들의 살균활성에 관한 비교 분자장 분석

성낙도* · 성민규 · 유재원¹ · 장석찬

충남대학교 농업생명과학대학 응용생물화학부, ¹한불화장품(주) 기술연구소

요약 : 새로운 *N*-phenylthionocarbamate 유도체들의 *N*-phenyl-치환기(X) 변화에 따른 벼잎집무늬마름병균 (*Rhizoctonia solani*) 및 고추역병균(*Phytophthora capsici*)에 대한 살균활성과의 3D-QSARs 관계를 상이한 정렬에 따른 비교 분자장 분석(CoMFA) 방법으로 연구하였다. 그 결과, field fit 정렬 조건에서 유도된 CoMFA 모델들이 atom based fit 정렬 조건의 모델보다 양호하였다. 따라서 두 균주에 대한 살균활성을 가장 잘 설명하는 CoMFA 모델들은 field fit 정렬과 CoMFA장들의 조합 조건에서 유도된 CoMFA 모델(RS: RF2 및 PC: PF2)들이었다. 두 CoMFA 모델들은 통계적으로 높은 예측성(r_{cv}^2 =RS: 0.557 및 PC: 0.676)과 상관성(r_{ncv}^2 =RS: 0.954 및 PC:0.968)을 보였다. 그리고 두 균주에 사이의 선택적인 살균활성은 기질분자의 정전기장에 의존적이었으며 CoMFA 등고도는 두 균주에 대한 살균활성이 기질분자의 치환기(X) 변화로 개선될 수 있을 것임을 나타내었다. (2006년 8월 8일 접수, 2006년 8월 28일 수리)

색인어 : *N*-phenylthionocarbamate 유도체, 벼잎집무늬마름병균(*Rhizoctonia solani*), 고추역병균(*Phytophthora capsici*), 살균활성, 3D-QSARs, CoMFA 모델

서 론

Carbamate계 화합물은 제초제, 살충제 및 살균제 등으로 다양하게 활용되고있으며 한 예로 diethofencarb는 benzimidazole계 화합물로서 저항성 균에 대하여 살균활성이 양호하다(Copping 등, 1998). Benzimidazole계 살균제는 다양한 식량 작물과 관상용 식물에 사용되는 약제로 미세 소관의 중합을 방해하는 작용에 기초하여 살균활성을 나타낸다(Tomoya 등, 2005). Benzimidazole계 살균제인 benomyl, thiophanate-methyl 그리고 carbendazim 3개 약제는 1975년 이후부터 수도, 과수, 채소, 화훼 및 기타 작물의 흰가루병, 탄저병, 검은별무늬병, 잣빛곰팡이병 등 30여 개의 병해를 대상으로 널리 사용되었다.

이들 benzimidazole계 살균제에 대한 병원균들의 신속한 저항성은 이미 여러 선진국에서 1970년 초반부터 보고되었다(Staub, 1991). 그 중에서 benomyl, thiophanate-methyl 그리고 carbendazim 등과 같은 benzimidazole 살균제들은 여러 종의 다양한 식물 병원성 균들에 대하여 강력한 살균활성을 보였으나 약제의 장기간 사용으로 저항성 병원균들의 출현이 증가하여

새로운 약제의 개발이 요구되고 있다(Kamoshita 등, 1992; Maksic, 1987). 이러한 요구에 따라 새롭게 시도된 연구로써 benzimidazole계 화합물들의 benzimidazole group을 aromatic group으로 변형시키고, thiono group을 도입하여 *N*-phenylthionocarbamate 골격을 갖는 화합물들의 살균활성에 대한 정량적인 구조와 활성과의 관계(QSAR)가 보고되었다(Albores-Velasco 등, 1995; Sung 등, 1999).

본 연구에서는 식물성 병원균인 벼잎집무늬마름병균 (*Rhizoctonia solani*)과 고추역병균(*Phytophthora capsici*)에 대하여 *N*-phenylthionocarbamate계 유도체 중, *N*-phenyl 치환기(X)들의 변화에 따른 살균활성에 관한 3차원적인 정량적 구조와 활성과의 관계(3D-QSAR)(Akamatsu, 2002)를 상이한 정렬(alignment)에 기초한 비교 분자장 분석(CoMFA) (Cramer 등, 1988) 방법으로 검토하였다.

재료 및 방법

기질 유도체의 살균활성

기질 분자인, *N*-phenylthionocarbamate 유도체(그림 1)들의 벼잎집무늬마름병균 (*Rhizoctonia solani*: RS) 및 고추역병균 (*Phytophthora capsici*: PC)에 대한 살충 활성값(Sung 등, 1999)의 범위는 RS: Obs.pI₅₀=3.74~4.61

*연락저자

Table 1. Observed fungicidal activities (Obs. pI₅₀) against *Rhizoctonia solani* & *Phytophthora capsici* and predicted fungicidal activities (Pred. pI₅₀) by optimized CoMFA models using two alignment method (AF & FF)

No.	Sub.(X)	<i>Rhizoctonia solani</i> (RS)					<i>Phytophthora capsici</i> (PC)				
		Obs	AF		FF		Obs	AF		FF	
			Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}	Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}		Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}	Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}
1	3-CH ₃	3.80	3.83	-0.03	3.82	-0.02	3.18 ^{c)}	-	-	-	-
2	3-CF ₃	3.79 ^{c)}	-	-	-	-	3.42	3.48	-0.06	3.46	-0.04
3	3-CN	4.18	4.22	-0.04	4.22	-0.04	3.97	4.06	-0.09	4.06	-0.09
4	3-OH	4.61	4.60	0.01	4.60	0.01	4.12	4.04	0.08	4.03	0.09
5	3-OCH ₃	3.93	3.93	0.00	3.94	-0.01	3.84	3.85	-0.01	3.84	0.00
6	3-F	3.78	3.79	-0.01	3.79	-0.01	3.46	3.34	0.12	3.34	0.12
7	3-Cl	4.01	3.91	0.10	3.90	0.11	3.51	3.48	0.03	3.48	0.03
8	3-Br	3.99	4.00	-0.01	4.01	-0.02	3.93	3.92	0.01	3.93	0.00
9	3-NO ₂	3.89	3.85	0.04	3.85	0.04	4.15	4.08	0.07	4.10	0.05
10	4-H	3.78 ^{c)}	-	-	-	-	3.31	3.42	-0.11	3.42	-0.11
11	4-CH ₃	3.84 ^{c)}	-	-	-	-	3.24	3.21	0.03	3.21	0.03
12	4-CF ₃	3.77	3.79	-0.02	3.79	-0.02	3.21	3.23	-0.02	3.23	-0.02
13	4-CN	4.32	4.25	0.07	4.25	0.07	4.00 ^{c)}	-	-	-	-
14	4-COCH ₃	4.02 ^{c)}	-	-	-	-	4.03	4.04	-0.01	4.05	-0.02
15	4-OH	4.45	4.48	-0.03	4.48	-0.03	4.12 ^{c)}	-	-	-	-
16	4-OCH ₃	3.97	4.02	-0.05	4.02	-0.05	3.24	3.26	-0.02	3.26	-0.02
17	4-F	3.74	3.80	-0.06	3.80	-0.06	3.23	3.33	-0.10	3.33	-0.10
18	4-Cl	3.80	3.89	-0.09	3.89	-0.09	3.33	3.24	0.09	3.25	0.08
19	4-Br	3.93	3.92	0.01	3.92	0.01	3.45 ^{c)}	-	-	-	-
20	4-NO ₂	3.92	3.83	0.09	3.83	0.09	4.05	4.08	-0.03	4.06	-0.01
Ave. ^{d)} (PRESS ^{e)})			0.041(0.043)		0.085(0.045)			0.055(0.071)		0.051(0.066)	

^{a)}Predicted values by the CoMFA models (RS: RA3, RF2 & PC: PA2, PF2), ^{b)}difference of observed (Obs.pI₅₀) and predicted (Pred.pI₅₀) values, ^{c)}test set compound, ^{d)}average residual, ^{e)}predictive residual sum of squares of the training set.

및 PC: Obs.pI₅₀=3.18~4.15이었다. 따라서 기질 유도체 들은 PC보다 RS에 대하여 다소 효과적인 살균활성을 나타내었다. 3-hydroxy 치환체(4)는 RS에 대하여 최고의 살균활성을 나타내었고 4-fluoro 치환체(17)는 최저의 살균활성 값을 나타내었다. 그러나 PC의 경우에는 3-nitro 치환체(9)가 최고의 살균활성 값을 그리고 3-methyl 치환체(1)가 최저의 살균활성 값을 각각 나타내었다. CoMFA 모델을 유도하기 위하여 20개 화합물의 data set 중에서 4개의 화합물을 test set로 선정하고 나머지 16개 화합물을 training set으로 선발하였다. 통계적으로 양호한 예측성과 상관성을 갖는 모델을 확보하기 위하여 test set은 주로 직선성에서 벗어나는 화합물을 대상으로 선택하였다.

분자 모델링과 분자정렬

CoMFA 분석은 Sybyl 분자 모델링(Tripes Inc.) 소프트웨어(Ver. 7.1)를 사용하였고 가장 안정한 형태는 simulated annealing 방법(Kerr, 1994)으로 탐색하였으며

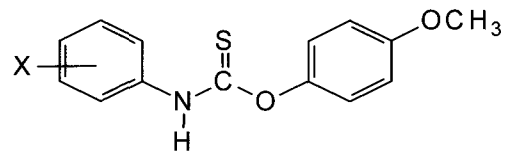


Fig. 1. General structure of *N*-phenylthionocarbamate derivatives as substrate molecule.

특정 원자의 부분적인 전하는 Gasteiger-Huckel charge를 적용하였다(Purcell 등, 1967). CoMFA 장을 구하기 위하여 최적화된 형태들을 18×20×22Å 규격의 3차원 입방격자 공간상에 정렬하였다(Klebe, 1993). PLS 분석을 수행하기 위한 정렬은 atom base fit (AF) 및 field fit (FF) 방법을 각각 사용하였다(Marshall 등, 1979; Clark 등, 1990). 3차원 공간상에 정렬된 각 분자들은 3차원 입방격자 공간상에 grid 간격을 1.0~3.0 Å로 각각 배열하고 탄소원자(sp³ 혼성 +1전하)를 probe atom으로 사용하여 규칙적으로 배열하

였다. probe atom과 분자의 나머지 부분 사이의 Coulombic potential에 의한 정전기장과 Lennard-Jones potential에 의한 입체장 에너지를 계산하였다. 모델의 상관성을 높이고 다양한 CoMFA장의 정보를 얻기 위하여 입체장(S)과 정전기장 (E) 그리고 소수성 (ClogP) (Kellogg 등, 1991)장으로 조합된 모델을 유도하였다. CoMFA 장의 특성들을 시각적으로 분석하기 위하여 RS 및 PC에 대하여 각각 가장 높은 살균활성(obs.pI₅₀)을 나타낸 3-hydroxy 치환체(4)와 3-nitro 치환체(9)에 대한 등고도로 나타내었다.

부분 최소자승 (PLS) 분석

3차원 공간상에 정렬된 화합물들의 3D 구조적 특징에 관한 설명인자와 살균 활성간의 상관관계를 부분 최소자승(PLS)법으로 계산하였다(Cramer 등, 1988; Robert 등, 2004). 최적의 주성분 수를 결정하기 위하여 LOO (leave-one-out) cross-validated 과정을 실행하여 q²값과 최적의 성분수를 탐색한다.

이것을 근거로 non cross-validation 과정으로 CoMFA standard 및 column filtering(2.0 kcal mol⁻¹)의 조건에서 r²_{ncv} 값을 구하였다. 모델은 상관성이 r²_{ncv}=0.90이상 그리고 예측성이 q²=0.5 이상이었을 경우에 안정성과 합리적인 예측성을 갖는 것으로 판단한다. 그리고 cross-validation 결과로 얻어지는 squared prediction errors의 합으로 training set의 관측값과 예측값 사이 제곱편차의 합에 관한 PRESS (predictive residual sum of squares) 값을 구하여 예측성을 판단하였다.

결과 및 고찰

N-phenylthiocarbamate 유도체 별, N-phenyl-치환기 (X)들이 변화함에 따라 베타집무늬마름병균(RS)과 고추역병균(PC)에 대하여 관측된 살균 활성값(Obs. pI₅₀)과 atom based fit (AF) 및 field fit (FF) 정렬조건에서 최적의 양호한 통계치를 보인 CoMFA모델들에 의하여 예측된 활성값 (Pred.pI₅₀) 그리고 이들 두 값의 편차(Dev.) 및 PRESS 값들을 표 1에 각각 정리하였다 (You, 2005). 또한, 정렬 조건과 grid의 범위 (1.0 ~3.0 Å) 그리고 CoMFA장의 조합에 따라 유도된 CoMFA 모델들의 통계값을 표 2 및 3에 각각 요약하였다.

정렬조건 별 CoMFA 모델

균주 별, atom based fit 정렬 조건에서 유도된 (표 2) 모델들(RS: RA1~RA5 및 PC: PA1~PA5)들의 예측성과 상관성(RS: r²_{cv} (q²)=0.308~0.517, r²_{ncv}=0.634~0.955 및 PC: r²_{cv} (q²)=0.308~0.591, r²_{ncv}=0.624~0.988)이 매우 양호하였다. 그리고 field fit 정렬 조건에서 유도된 (표 3) 모델들(RS: RF1~RF5 및 PC: PF1~PF5)의 예측성과 상관성(RS: r²_{cv} (q²)=0.304~0.557, r²_{ncv}=0.624~0.954 및 PC: r²_{cv} (q²)=0.195~0.676, r²_{ncv}=0.920~0.989)도 매우 양호하였다. 균주 별, 모델중에서 통계적으로 가장 양호한 CoMFA 모델을 선택하여 (표 4)에 요약하였다. 그 결과, field fit 정렬 조건에서 유도된 CoMFA 모델들이 atom based fit 정렬 조건에서 유도된 모델보다 양호하였다. 베타집무늬마름병균에 대하여 가장

Table 2. Summary of statistical parameters of CoMFA models on the fungicidal activity against two fungi; atom based fit alignment

Models ^{a)}	CoMFA Fields ^{b)}			PLS analyses					
	S	I	H	Grid(Å)	NC ^{c)}	r ² _{cv} ^{d)}	r ² _{ncv} ^{e)}	SE _{Encv} ^{f)}	F
RA1	✓			1.0	5	0.497	0.948	0.072	36.32
RA2		✓		1.5	2	0.410	0.674	0.157	13.46
RA3	✓	✓		1.5	5	0.517	0.955	0.067	42.53
RA4		✓	✓	2.5	1	0.308	0.634	0.161	24.22
RA5	✓	✓	✓	2.5	1	0.304	0.641	0.159	24.96
PA1	✓			1.0	4	0.591	0.919	0.122	31.40
PA2	✓	✓		1.5	5	0.557	0.954	0.068	41.43
PA3	✓		✓	2.5	1	0.332	0.624	0.163	23.25
PA4		✓	✓	2.5	1	0.308	0.634	0.161	24.22
PA5	✓	✓	✓	1.5	5	0.462	0.988	0.050	160.27

RS (*Rhizoctonia solani*): RA1-RA5 & PC (*Phytophthora capsici*): PA1-PA5., ^{a)}training set: 16 & compound of test set: 4., ^{b)}Field; S=standard field, I=indicator field, H=H-bond field, F; fraction of explained versus unexplained variance., ^{c)}number of optimum component, ^{d)}cross-validated, ^{e)}non-cross-validated, ^{f)}non-cross-validated standard error estimate.

Table 3. Summary of statistical parameters of CoMFA models on the fungicidal activity against two fungi; field fit alignment

Models ^{a)}	CoMFA Fields ^{b)}			PLS analyses					
	S	I	H	Grid(Å)	NC ^{c)}	$r_{cv.}^2$ ^{d)}	$r_{ncv.}^2$ ^{e)}	$SEE_{ncv.}$ ^{f)}	F
RF1	✓			1.0	5	0.502	0.948	0.072	36.15
RF2 ^{g)}	✓	✓		1.5	5	0.557	0.954	0.068	41.33
RF3	✓		✓	2.5	1	0.332	0.624	0.163	23.25
RF4		✓	✓	2.5	1	0.308	0.634	0.161	24.22
RF5	✓	✓	✓	2.5	1	0.304	0.641	0.159	24.99
PF1	✓			1.0	4	0.590	0.920	0.121	31.48
PF2 ^{g)}	✓	✓		1.5	5	0.676	0.968	0.081	59.54
PF3	✓		✓	1.5	4	0.441	0.959	0.087	63.30
PF4		✓	✓	1.5	4	0.195	0.958	0.088	62.51
PF5	✓	✓	✓	1.5	5	0.484	0.989	0.047	181.48

RS (*Rhizoctonia solani*): RF1-RF5 & PC (*Phytophthora capsici*): PF1-PF5., ^{a)}training set: 16 & compound of test set: 4., ^{b)}Field; S=standard field, I=indicator field, H=H-bond field, F; fraction of explained versus unexplained variance., ^{c)}number of optimum component, ^{d)}cross-validated, ^{e)}non-cross-validated, ^{f)}non-cross-validated standard error estimate, ^{g)}optimized model.

좋은 CoMFA 모델은 RF2 모델이었고 고추역병균에 대하여 가장 좋은 CoMFA 모델은 PF2 모델이었다. RF2 모델은 grid 1.5 Å에서 standard field와 indicator field가 조합되었을 경우에 예측성과 상관성은 $r_{cv.}^2$ (q^2)=0.557 및 $r_{ncv.}^2$ =0.954이었으며 표준편차는 $SEE_{ncv.}$ =0.068, 최적의 성분 수는 5이었다. 그리고 기여도는 입체장 76.0%, 정전기장 6.2% 그리고 소수성장이 17.8%이었다. 또한, PF2 모델의 예측성과 상관성은 $r_{cv.}^2$ (q^2)=0.676 및 $r_{ncv.}^2$ =0.968이었으며 표준편차는 $SEE_{ncv.}$ =0.081, 최적의 성분 수는 5이었다. 이 경우, 기여도는 입체장 81.2%, 정전기장 7.7% 그리고 소수성장이 11.1%이었다. 따라서 두 균주의 살균활성에는 기질 분자의 입체장>소수성장>정전기장의 순으로 입체장 (76~81.2%)이 가장 크게 기여하였다. 이상과 같은 분석 결과로부터 두 균주에 대한 살균활성 모델들은 매우 양호한 통계값을 보였다.

CoMFA 모델의 예측성

모델의 예측성을 판단하기 위하여 training set를 대상으로 유도된 CoMFA 모델들의 평균 오차(Ave.: RS=0.041~0.085 및 PC=0.051~0.055)는 관측값의 10% 이내의 범위를 나타내므로 예측성이 양호하다고 판단되었다. 뿐만 아니라, PRESS 값이 PC보다 RS가 작은 값을 나타내므로 RS에 대한 CoMFA 모델(RF2)이 PS에 대한 CoMFA 모델(PF2)보다 좋은 모델이었다. 또한, test set에 대한 관측값과 예측값 그리고 이들 두 값의 편차(Dev.)에 대한 평균오차(Ave.)를 표 5에 각각

정리하였다. Test set에 대한 오차는 상대적으로 다소 높은편(Ave.: RS=0.213~0.220 및 PC=0.410~0.415)이었다. 이는 앞서 언급한 바와 같이 통계적으로 양호한 예측성과 상관성을 갖는 모델을 확보하기 위하여 직선성에서 벗어나는 화합물을 대상으로 test set을 선택하였기 때문이다. 그림 2와 3에는 관측값($Obs.pI_{50}$)과 CoMFA 모델(RS: RF2 및 PC: PF2)들에 의한 예측값($Pred.pI_{50}$) 사이의 관계를 각각 나타내었다. 두 경우 모두, training set에 대하여 매우 좋은 직선성의 관계를 보이고 있다. 즉, RF2 모델에 의한 관계식($Pred. pI_{50}=0.956Obs.pI_{50}+0.178$, $q^2=0.932$, $r=0.954$)

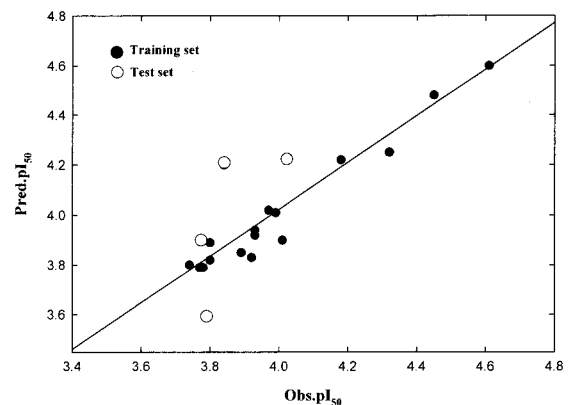


Fig. 2. Relationships between observed values ($Obs. pI_{50}$) and predicted values ($Pred. pI_{50}$) by the best CoMFA model(RF2) against *Rhizoctonia solani*. (For training set: $pred.pI_{50}=0.956obs.pI_{50}+0.178$, $n=16$, $s=0.055$, $F=293.312$, $q^2=0.932$ & $r=0.954$).

Table 4. Statistical parameters and contributions results of the optimized CoMFA models for the fungicidal activity against two fungi

Models ^{a)}	Statistical parameters	Values	Field contribution	Ratio(%)
RF2	Cross-validation r^2_{cv} .	0.557	Steric	76.0
	Non-cross-validation r^2_{ncv} .	0.954	Electrostatic	6.2
	Standard error of estimate, SE_{ncv} .	0.068	Hydrophobic	17.8
	F-value ^{b)}	41.33		
PF2	Cross-validation r^2_{cv} .	0.676	Steric	81.2
	Non-cross-validation r^2_{ncv} .	0.968	Electrostatic	7.7
	Standard error of estimate, SE_{ncv} .	0.081	Hydrophobic	11.1
	F-value ^{b)}	59.54		

^{a)}Field fit alignment, ^{b)}fraction of explained versus unexplained variance.

Table 5. Observed fungicidal activities (Obs. pl_{50}) against two fungi and predicted fungicidal activities (Pred. pl_{50}) for the test set compounds

Fungi	No.	Obs.	AF		FF	
			Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}	Pred. ^{a)}	Dev. ^{b)}
RS	2	3.79	3.61	0.18	3.59	0.20
	10	3.78	3.89	-0.11	3.90	-0.12
	11	3.84	4.20	-0.36	4.20	-0.36
	14	4.02	4.22	-0.20	4.22	-0.20
	Ave ^{c)}	-	-	0.213	-	0.220
PC	1	3.18	3.67	-0.49	3.64	-0.46
	13	4.00	3.45	0.55	3.45	0.55
	15	4.12	3.74	0.38	3.73	0.39
	19	3.45	3.21	0.24	3.21	0.24
	Ave ^{c)}	-	-	0.415	-	0.410

^{a)}Predicted values by the CoMFA models (RS: RA3, RF2 & PC: PA2, PF2), ^{b)}difference of observed (Obs. pl_{50}) values and predicted (Pred. pl_{50}) values., ^{c)}average residual.

및 PF2 모델에 의한 관계식($Pred.pl_{50}=0.967 Obs.pl_{50}+0.122$, $q^2=0.949$, $r=0.967$)으로부터 두 균주의 살균활성에 대한 두 모델의 예측성은 매우 양호하였다. 그러므로 두 모델에 근거하여 예측된 관측값($Pred. Obs.pl_{50}$)은 높은 정확도를 나타낼 것이다.

CoMFA 등고도의 분석

두 균주에 대한 기질 유도체들의 살균활성을 가장 잘 설명하는 CoMFA 모델(RS: RF2 및 PC: PF2)의 CoMFA장들에 관한 정보를 등고도로 나타내었다. 먼저, 그림 4는 입체장과 정전기장에 관한 등고도를 나타낸 것인데 녹색(green)은 입체적으로 큰 그룹이 도입될수록 활성이 증가함을 의미하는 분자의 성질을 나타내는 반면에 노란색(yellow)은 작은 치환기일수록

활성의 증가에 기여하는 입체장을 나타내고 있다. 또한 푸른색(blue)은 양하전 그리고 붉은색(red)은 음하전의 증가가 활성에 기여하는 정전기장을 나타내고 있다.

등고도에 따르면(그림 4), 베타집무늬마름병균(RS)의 경우에는 N-phenyl 고리의 meta-위치에 입체적으로 작고(yellow) 음하전 (red) 치환기가 살균활성을 증가할 것으로 예상된다. 또한, 고추역병균(PC)의 경우에는 N-phenyl 고리의 para 및 두 meta-위치에 입체장이 작으면서(yellow) 양하전 (blue) 치환기가 살균활성을 증가할 것으로 판단되었다. 이 같은 사실은 PC의 경우에 X-치환기로서 전자끌개($\sigma_{opt}=0.32$)가 치환될수록 살균활성이 증가 할 것이라는 2D-QSAR 연구 결과와 일치하는 결과이었다(Sung 등, 1999). 따라서 두 균주에 대한 CoMFA장에 있어서 공통점은 입체장이었으며 서로 다른 점은 정전기장이었다. 그러므로 살균 활성

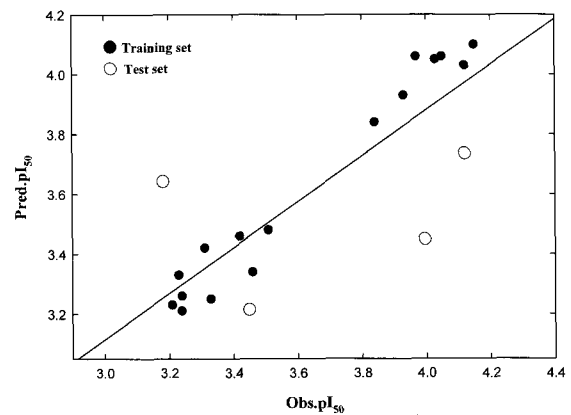


Fig. 3. Relationships between observed values (Obs. pl_{50}) and predicted values (Pred. pl_{50}) by the optimized CoMFA model(PF2) against *Phytophthora capsici* (For training set: $pred.pl_{50}=0.967obs.pl_{50}+0.122$, $n=16$, $s=0.068$, $F=411.936$, $q^2=0.949$ & $r=0.967$).

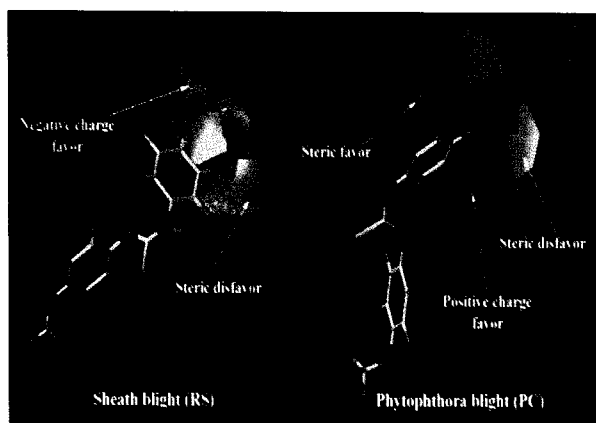


Fig. 4. CoMFA contour maps for steric and electrostatic field (stdev*coeff) on the fungicidal activity against two fungi. The highest active compounds [RS (left): 4, PC (right): 9] are shown in capped sticks.

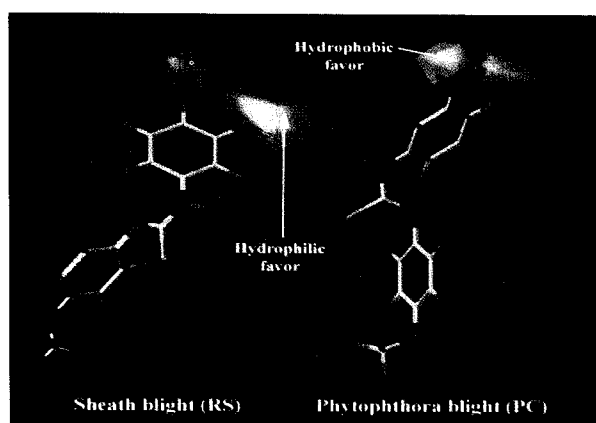


Fig. 5. CoMFA-HINT maps for hydrophobic and hydrophilic field on the herbicidal activity against two fungi. The highest active compounds [RS (left): 4, PC (right): 9] are shown in capped sticks.

을 개선함은 물론, 선택성 조건으로 RS는 음하전 그리고 PC는 양하전을 선호함을 알수 있었다.

한편, 소수성(logP)장에 관한 등고도(HINT)를 그림 5에 나타내었다. 색상에 따라 청록색(cyan)은 친수성 증가로 활성이 증가함을 의미하며 노란색(yellow)은 소수성이 클수록 활성이 증가되는 분자의 성질들을 각각 의미한다. 그러므로 RS의 경우에는 *N*-phenyl 고리의 para 및 meta-위치에는 친수성 그리고 PC의 경우는 meta-위치에 소수성과 친수성이 이웃한 치환기가 도입되었을 경우에 살균활성이 증가할 것으로 예상되었다. 따라서 두 균주의 살균활성에 대하여 정전기장의 기여도는 작았으나 (6.2~7.7%) 선택성 요소는 정전기장이었다.

이상과 같은 검토 결과로부터 *N*-phenylthionocarbamate계 기질 분자의 *N*-phenyl-치환기 (X) 변화에 따

른 CoMFA 분석으로부터 벼잎집무늬마름병균(*Rhizoctonia solani*)과 고추역병균(*Phytophthora capsici*)에 대하여 살균활성을 개선할 수 있는 구조적인 특성에 관한 정보를 얻을 수 있었다.

감사의 글

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

인용문헌

- Akamatsu, M. (2002) Current state and perspectives of 3D-QSAR. *Curr. Topics Med. Chem.* 2:1381~1394.
- Albores-Velasco, M., J. John and R. L. Wain (1995) Fungicidal activity of phenyl *N*-(4-substituted-phenyl) thionocarbamates. *J. Agric. Food Chem.* 43:2260~2261.
- Clark, M., R. D. Cramer III, D. M. Jones, D. E. Patterson and P. E. Simeroth (1990) Comparative molecular field analysis (CoMFA). 2. Toward its use with 3D-structural databases, *Tetrahedron Comput. Methodol.* 3:47~59.
- Copping, L. G., and H. G. Hewitt (1998) *Chemistry and Mode of Action of Crop Protection Agents.* pp. 93, The Royal Society of Chemistry. Information Services. Cambridge, UK.
- Cramer, R. D., D. E. Patterson and J. D. Bunce (1988) Comparative molecular field analysis (CoMFA), I. Effect of shape on the binding of steroids to carrier proteins, *J. Am. Chem. Soc.* 110:5959~5967.
- Cramer, R. D., J. D. Bunce and D. E. Patterson (1988) Cross-validation, Bootstrapping and partial least squares compared with multiple regression in conventional QSAR studies. *Quant. Struct. Act. Relat.* 7:18~25.
- Kamoshita, K., C. Takayama, J. Takahashi and A. Fujinami (1992) Application of the Hansch-Fujita method to the design of imide and carbamate fungicides. pp.430~443, In *Rational Approaches to Structure, Activity, and Ecotoxicology of Agrochemicals.* (ed. Draber, W. and Fujita, T.) CRC Press Inc., London.

- Kellogg, G. E., S. F. Semus and D. J. Abraham (1991) HINT: A new method of empirical hydrophobic field calculation for CoMFA. *J. Comput.-Aided Mol. Des.* 5:545~552.
- Kerr, R. (1994) Parallel helix bundles and ion channels: molecular modeling via simulated annealing and restrained molecular dynamics. *Biophys. J.* 67:1501~1515.
- Klebe, G. (1993) Structural Alignment of Molecules. pp.173~199, In 3D-QSAR Drug Design, Theory, Methods and Applications (ed. Kubinyi, H.), ESCOM, Leiden.
- Maksic, I. B. (1987) Modeling of Structure and Properties of Molecules, Ellis Horwood Ltd.
- Marshall, G. R., C. D. Barry, H. E. Bosshard, R. A. Dammkoehler and D. A. Dunn (1979) The conformational parameter in drug design; active analog approach. pp.205~226. In Computer-assisted drug design (ed. Olsen, E. C. and Christoffersen, R. E.), ACS, Washington, D.C.
- Purcell, W. P. and J. A. Singer (1967) A brief review and table of semiempirical parameters used in the Huckel molecular orbital method. *J. Chem. Eng. Data.* 122:235~246.
- Robert, D. C. and C. F. Peter (2004) Statistical variation in progressive scrambling. *J. Comp.-Aided Mol. Des.* 18:563~576.
- Staub, T. (1991) Fungicide resistance practical experience with anti-resistance strategies and the role of integrated use, *Ann. Rev. Phytopathol.* 29:421~442.
- Sung, N. D. and M. G. Seong (1999) Phenyl substituent effect on the fungicidal activity of N-phenylthionocarbamate derivatives. *Kor. J. Pestic. Sci.* 3:29~36.
- Tomoya Y., S. Kayo, S. Koichi, U. Shinji, Y. Setsuko, S. Tokuo, K. Satoshi,, O. Yasuyoshi and S. Takaki (2005) Functional genomics may allow accurate categorization of the benzimidazole fungicide benomyl: Lack of ability to act via steroid-receptor-mediated mechanisms., *Toxicol. and Appl. Pharmacol.* 205:11~30.
- Tripos Associates, Inc., 1699 S. Hanley Road, Suite 303, St. Louis, MO. 63144-2913, U.S.A.
- You, J. W. (2005) 3D-QSAR models and their predictability on the fungicidal activity of N-phenyl thionocarbamate derivatives. M.Sc. Degree Thesis. Graduate School, Chungnam National University, Daejeon, Korea.

Comparative Molecular Field Analyses on the Fungicidal Activities of *N*-phenylthionocarbamate Derivatives based on Different Alignment Approaches

Nack-Do Sung,^{*} Min-Gyu Soung, Jae-Won You¹ and Seok-Chan Jang (*Division of Applied Biology and Chemistry, College of Agriculture and Life Sciences, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea.*, ¹*Hanbul Cosmetics Co., Ltd, R & D center, Umsung, Chungbuk 369-834, Korea.*)

Abstract : Three dimensional quantitative structure-activity relationships (3D-QSARs) for the fungicidal activities against *Rhizoctonia solani* (RS) and *Phytophthora capsici* (PC) by *N*-phenyl substituents(X) of *N*-phenylthionocarbamate derivatives were studied quantitatively using comparative molecular field analysis (CoMFA) methodology based on different alignment approaches. Statistical quality of CoMFA models with field fit alignment were slightly higher than that of atom based fit alignment. The optimized CoMFA models (RS: RF2 & PC: PF2) were derived from field fit alignment and combination of CoMFA fields. And the statistical results of the two models showed the best predictability of the fungicidal activities based on the cross-validated value q^2 (r_{cv}^2 =RS: 0.557 & PC: 0.676) and non-cross-validated value (r_{ncv}^2 =RS: 0.954 & PC: 0.968), respectively. The selective fungicidal activities between two fungi were dependence upon the electrostatic field of substrate molecule. Therefore, the fungicidal activities from CoMFA contour maps showed that the fungicidal activity will be able to increased according to the modification of X-substituents on the substrate molecules.

Key words : *N*-phenylthionocarbamate, *Rhizoctonia solani* (RS), *Phytophthora capsici* (PC), fungicidal activity, 3D-QSARs, CoMFA model

*Corresponding author (Fax : +82-42-825-3306, E-Mail : ndsung@cnu.ac.kr)