

## 리포트

□ 살균제의 작용기구와 사용시 주의점 ②

化學的毒性、비선택적이며 連用가능

서울시립대학교

교수

이

두

형

## 살균제의 작용기와 생리활성

살균제의 생리 활성은 그 약제의 화학 구조와 밀접한 관계가 있다. 같은 생리 작용을 나타내는 일군의 약제에 대해서, 화학 구조상 공통되지 않는 부분을 제거 놓으면서 화학 구조를 단순화시키면 결국은 약제의 중심부분이 남는다. 이것이 그 약제의 활성(活性) 중심으로써, 작용기(作用基)이다. 살균제의 생리 작용은, 병원균체 안의 작용점(作用點)에 대한 작용기의 반응형(反應型)으로 보아 3가지로 나누어진다.

### 화학적 독성

동족(同族)화합물과 같이 화학 구조가 아주 비슷한 약제는 같은 생리 작용을 나타낸다. 이것은 약제의 생리 작용이 약제 분자 중의 화학적 관능기(官能基)에 의해서 일어나기 때문이며, 이와같은 화학적 관능기를 화학적 작용기(作用基)라고 한다.

화학적 작용기는 화학 반응성(反應性)이 강하고, 병원균체 안의 원형질 단백질(蛋白質)이나 효소 단백질에 대한 각종의 생리적 활성기, 특히 S.H기와 비가역적(非可逆的)으로 결합한다. 구리제, 지네브제, 퀘탄제, 깎타폴제 등 현재 널리 쓰고 있는 살균제가 그 예이며, 일반적으로 S.H저해제라고 부른다. 이들의 약제는

## □ 살균제의 작용기구와 사용시 주의점 □

어느 것이나 비선택적이며 각종의 병원균에 대해서 강한 살균력을 나타내는 동시에 연용(連用)하여도 내성균(耐性菌)이 생기지 않는다. 그러나 인체나 작물에 대해서도 독성이 강하고 약해를 일으키기 쉽다.

### 물리적 독성

에틸렌(ethylene), 에텔(ether), 클로로폼(chloroform) 등의 마취제는 화학 구조가 전혀 같지 않은데도 같은 생리작용을 나타낸다. 이것은 그 생리 작용이 약제 분자 중의 알킬(alkyl)기나 염화알킬기의 물리적인 성질에 의해서 일어나기 때문이며, 이와 같은 물리적 성질을 가진 기(基)를 물리적 작용기라고 한다. 탄화수소(炭化水素)나 염화 탄화수소는 지방(脂肪)에 녹기 쉽고 균체 세포나 세포내 계기관(諸器官)을 둘러싸고 있는 리포 단백질(Lipo 蛋白質)의 리포이드 속에 용해되어 막의 팽윤을 일으키고, 그 동적(動的)인 기능에 이상(異常)을 일으킨다.

그러나 화학 반응성이 약하여 강한 결합을 만들 수가 없으므로 그 작용은 가역적(可逆的)이며 일시적인 경우가 있을 수 있다. 예컨대 디페닐(diphenyl)이나 PCNB는 병원균 균사의 신장(伸長)을 강하게 저지시키나 이 균사를 약제가 함유되지 않은 배지(培地)에 심으면 균사가 다시 정상으로

자라기 시작한다. 따라서 이들 약제의 작용을 정균작용(靜菌作用)이라 부른다. 이런 종류의 약제는 일반적으로 지용성(脂溶性)으로 DDT와 같이 인체의 지방 조직 속에 축적될 위험성이 있다.

### 구조적 독성

약제 중에는  $\gamma$ -BHC와 같이 치환기(置換基)의 입체 배치가 좀 다르다는 것만으로 전혀 생리작용이 다른 것도 있다. 이것은 그의 생리작용이 약제 분자 전체의 형이나 전자 배치에 의해서 일어나기 때문이며 이와 같이 구조적으로 극히 높은 특이성을 가진 것을 구조적 독성(構造的毒性)이라 한다.

병원균체(病原菌體) 안에는 기질(基質)이나 조효소(助酵素) 등 각종의 대사물질이 함유되어 있으나 이들의 대사물질의 구조류사체(構造類似體) 속에는 대사물질과 생리적 활성점(活性點)을 쟁탈하여 대사물질을 쫓아 내는 것이 있다. 이것을 대사길항물질(代謝拮抗物質)이라고 한다.

생물체 내에는 당(糖), 유기산(有機酸), 아미노산, 핵산대사(核酸代謝) 등의 각종 대사 부산물이 포함되어 있으나 이들 중에는 대사길항물질로서 작용하는 것이 적지 않다.

## □ 살균제의 작용기구와 사용시 주의점

예컨대, 미생물에 의해서 생산되는 항생물질(抗生物質)이나 독소(毒素) 등이 그 예이다. 대사길항물질은 극히 선택성이 강하고, 어떤 종의 병원균에 대해서는 극히 미량(微量)으로라도 작용하나, 다른 병원균에 대해서는 전혀 효과가 없다. 또 약제를 연속 사용하게 되면 내성균(耐性菌)이 나타나기 쉬우나, 이것은 대사길항 물질의 특이성이 높고, 작용점(作用點)이 한정되어 있기 때문이므로 작은 수의 주동저항성(主動抵抗性) 유전자에 지배되는 진정저항성(眞正抵抗性) 품종이 많은 수의 미동저항성(微動抵抗性) 유전자에 지배되고 있는 포장저항성 품종보다도 이병화(罹病化)되기 쉬운 것과 같은 것이다.

이상과 같이 살균제의 생리적 활성을 화학적, 물리적, 구조적 특성의 셋으로 나누어 설명하였는데 이것은 개념적인 분류이며 화학적으로 엄밀한 의미를 가지는 것은 아니다.

## 살균제의 작용점과 작용기구

농업용 살균제의 병원균에 대한 항균 작용기구(抗菌作用機構)로서는 ① 에너지 생성계의 저해(호흡저해) ② 단백질 생합성(生合成)의 저해, ③ 핵산 생합성의 저해, ④ 세포막 기능의 저해, ⑤ 세포벽 생합성의 저해, ⑥ 세포 분열의 저해, ⑦ 스테롤 생합성 저해 등 많은 것들이

보고되어 있다. 또 직접 병원균을 죽이지는 않으나 식물에 살포하였을 때 병원균의 병원성을 상실하게 한다던가, 또는 식물의 저항성을 높여 주는 간접적인 작용을 하는 것도 있다.

## 호흡 저해제

### 가. 미토콘드리아의 기능과 저해제의 작용점 및 과정

양분을 흡수하여 고분자물질(高分子物質)을 합성하는 것은 생물이 살아가는데 가장 중요한 작용이며, 여기에 필요한 에너지는 ATP로 공급된다. ATP는 일부는 해당계(解糖系)에서, 대부분은 호흡에서 녹색식물에서는 광합성에 의해서 다시 생산된다.

호흡이란 유기물을 산화적(酸化的)으로 분해하여 생기는 에너지를 ATP의 재생산(再生産)에 전환(轉換)하는 것이다. 호흡의 소재가 다당질(多糖質)이건, 지질(脂質)이건 혹은 단백질이건간에 이들은 일단 아세틸 조효소(CoA)로 분해되고 여기서 구연산 회로로 들어가 호흡쇄(呼吸鎖)에 연결되며, 여기서 전자 전달(電子傳達)과 공역(共役)하여 ATP가 재생산되는 것이다. 아세틸 조효소A 이하의 작용은 모두가 미

## □ 살균제의 작용기구와 사용시 주의점 □

토콘드리아(mitochondria)에서 이루어진다. 호흡저해는 다음의 3단계로 나눌 수가 있다.

- ① 탈수소행정(脫水素行程)의 저해 : 주로 SH 저해제에 의한 것이며, 유기합성살균제의 대부분이 포함된다.
- ② 전자 전달의 저해 : 안티마이신 A, 청산(靑酸)등이 대표적이다.
- ③ ATP생산의 저해 : 비공역제(非共役劑)가 주이다.

### 나. SH 저해제

산화 환원에 있어서 SH기가 관여하는 탈수소화효소(脫水素化酵素)나 SH-기질과 작용하여 황화물(黃化物)을 만들어 이들의 기능을 상실시켜 살균작용을 일으키게 된다. 일반적으로 -SH는 수은, 구리 등 중금속 비소, 디디오카바메이트, 디오알킬, 퀴논, 켈탄, 깎타폴 등 많은 유기합성 살균제에 의해서 저해되며, 이때 -SH는 -S-로 되어 작용하는데 살균제의 C 위에 친핵적(親核的)으로 치환된다.

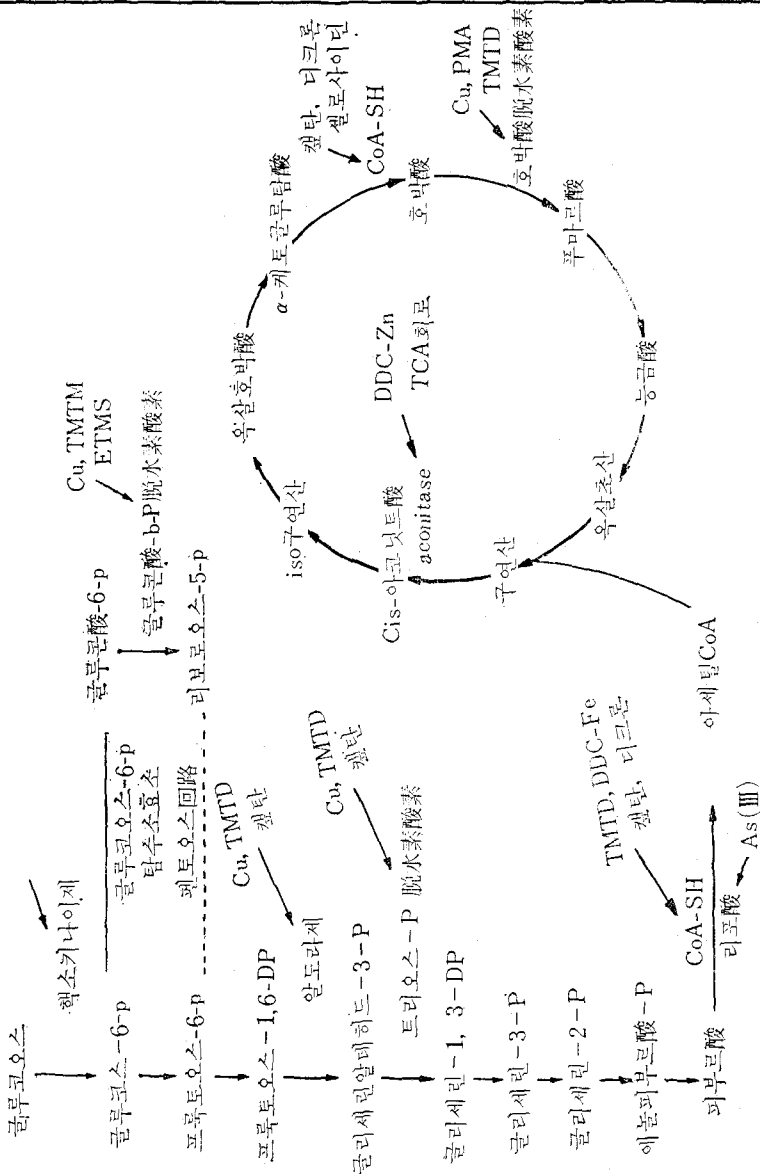
그 작용점은 어느것이나 디올(thiol)기를 가진 효소나 조효소이며 디올기를 활성기로한 효소는 많이 알려져 있기 때문에 SH 저해제에 대해서는 특이성을 기대하기 어렵다. 유기합성 살균제 중에는 -SH기와 반응하는 것이 압도적으로 많다. 호

흡이라고하는 복잡한 과정 중에서 피루브산(Pyruvic acid), 알파-케토글루탐산의 산화는 어떻게 해서든지 통과하지 않으면 안되는 관문이며 여기서 작용하는 효소 복합체(複合體) 중에서 리포산(lipoic acid)의 디디올(dithiol), 조효소A의 디올(thiol)이 중심적인 작용을 하기 때문에 -SH와 반응하는 화합물은 필연적으로 호흡을 저해한다. 앞에서도 말한바와 같이 SH 반응성 살균제는 호흡 저해에 있어서도 그 작용점이 단일이 아니므로 그만큼 항공스펙트럼(spectsum)의 폭도 넓다. 그러나 SH저해제의 1종인 호박산에 유사한 셀로사이드(ceflocidin)은 알파-케토글루탐산→호박산계를 특이적으로 저해하는 것을 보면 SH저해제에도 선택성이 강한 약제의 개발이 가능함을 나타내는 것이다.

### 다. 전기전달의 저해

호흡은 호흡기질에서 수소와 전자(e)를 빼앗아 전자전달계(電子傳達系)를 거쳐 산소에 전하는 전자전달계와 여기에 공역(共役)하는 산화적 인산화 기구로 구성되어 있다. 호흡의 전자 전달계는 산화(酸化) 환원(環元) 전위(電位)가 낮은 산화 환원계와 높은 계(系) 사이에 각종의 중간(中間) 전달계(傳達系)를 배치

호흡저해제의 작용점



□ 살균제의 작용기구와 사용시 주의점 □

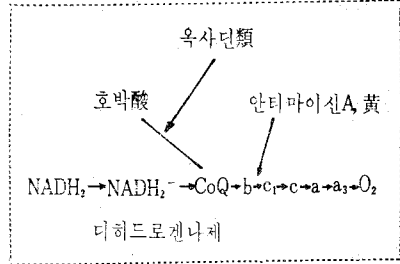
하고 있다.

NADH<sub>2</sub>/NAD계의 표준 산화 환원 전위의 -0.322V에서 H<sub>2</sub>O/1/2O<sub>2</sub>계의 +0.816V까지에 이르는 사이의 전위차(電位差)가 있는 곳에 전자를 통해서 에너지를 빼내는 것이다. 마치 히타(Heater)의 니크롬선이나 백열등의 텅스텐선에 전위차를 주어서 전류(電流)를 통하여(전자의 흐름) 열과 빛의 에너지를 빼내는 것과 같은 것이다.

전자 전달 중간체는 전자를 받아 환원되거나 또 다음으로 전자를 줄 때에는 스스로 산화형(酸化型)으로 되고, 다시 환원측(還元側)에서 전자를 받는 것과 같은 반응을 되풀이하므로써 전자는 위에서 아래로 흐르게 된다. 즉 NAD→Flavin조효소→유비퀴논(ubiquinone, UQ)→각종 사이토크롬(Cytochrome)으로 전달된 후 최후에는 사이토크롬 산화 효소의 작용에 의해서 분자상(分子狀) 산소와 반응한다.

항생물질인 안티마이신 에이(Antimycin A)는 전자 전달의 도중의 특이적 장소인 사이토크롬b와 철 황단백질(FeS) 사이의 전자 전달을 저해한다. 또 옥사딘류(oxathin類: 비타박스(vitavax)의 1차 작용점은 호박산의 산화에 있다고 한다. 황(黃)에 의해서는 NDPH<sub>2</sub>에서 출발하여 전자 전달제를 통해서 전자가 흐르

는 사이에 사이토크롬 b와 c 사이에서 전자 전달이 중단된다.



라. 비공역제 (非共役劑)

고에너지 중간체를 가수분해하여 전자 전달제와 에너지 전이계(轉移系)를 전달해 놓는 것이 비공역제 또는 uncaupler의 작용이다. 일반적으로 비공역제로는 니트로페놀 유도체(DNP), 피씨피(PCP) 및 페나진 등이 알려져 있다.

이것은 분자내에 共役 二重結合을 가진 지용성(脂溶性)의 약산(弱酸)으로서 그의 해리형(U<sup>-</sup>)이나 비해리형(UH) 모두가 미토콘드리아를 잘투과할 수 있는 물질이다. 따라서 비공역제는 화학 침투설에 의하면 미토콘드리아 內膜의 안쪽과 바깥쪽을 자유로히 출입하는 사이에 H<sup>+</sup>를 받아 넘겨서 그 兩側의 농도차를 없애게 된다. 일반적으로 지용성이고 一의 電荷를 가지며, 막에 대한 H<sup>+</sup>의 통과를 촉진하는 특징을 가지고 있다.

페나진 5-옥사이드(Phenazine 5-

## □ 살균제의 작용기구와 사용시 주의점 □

oxide)는 벼 흰빛잎마름병균(세균)의 체내에서 헤나진으로 환원되어 디하이드로 헤나진과 자동적 산화환원계를 만들고 전자(e)의 흐름이 각종 사이토크롬을 거치지 않고 바로 산소로 전베 주므로서 ATP 생산이 저해되어 죽게 되는 것이다.

비공역계중 Dinitrophenol系는 대부분 제초제로 쓰이고 있는데, 그것은 광합성 인산화를 비공역하고 있기 때문이다. 따라서 살균제로서 식물에 약해를 일으키지 않으려면 페놀 OH를 에스테르화하여 지용성을 높이고, 잎의 표면 왁스(wax) 안에 잔류시켜 내부로의 침투를 피하게 할 필요가 있다. 이와 같은 경우 흰가루병균은 외부기생균이기 때문에 방제되나 다른 병원균에는 효과를 기대하기는 어렵다. DPC (Dinocap) Binapacryl이 그 예이다.

### 마. 산화적 인산화의 저해

이것은 미토콘드리아(mitochondria)막과 굳게 결합하여 ATP생산을 저해하는 것이다. 이것을 에너지轉移 沮害劑라고도 한다. 유기錫劑는 화합물중  $R_2S_nX_2$ 는 -SH저해제며,  $R_3S_nX$ 는 에너지 전이 전해제이다. 실용적인 살균제로서는  $R_3S_nX$  화합물이 市販되고 있다.  $R_3S_nX$ 가 미토콘드리아막에 작용하므로서  $Cl^-$

이 들어가고  $OH^-$ 가 나오므로서 양자의 교환이 촉진되어  $H^+$ 의 구배가 깨어져서 ATP 생산이 중지되는 것이다.

### 바. TCA回路的 저해물질

아코틴나아제(acotinase)는 TCA 회로 중에서 구여산, iso구여산 cis-아코틴산 사이의 상호전환을 촉매하는 중요 효소이다. acotinase는  $Fe^{++}$ 를 필요로 하며 이 때문에  $Fe^{++}$ 와 錯化合物을 만드는 화합물은 모두가 저해작용을 한다. ethylene-bis-dithiocarbamate산 銅鹽은 아코틴나아제 저해제이다.

알파-케토글루탐산이 호박산으로 산화하는 과정은 피루브산이 아세탈조효소 A와 이산화 탄소로 산화되는 과정과 비슷하다. 즉 디아민 피로磷酸(thiamine pyrophosphate), 리토산(lipoic acid), 조효소 A, FAD, NAD<sup>+</sup>가 관여하는 반응이다. 셀로사이딘(cellocidin)은 벼 흰빛잎마름병을 대상으로 해서 개발되었으나 벼에 대해서 약해를 일으키기 때문에 거이 실용화가 되어있지 않다. 100ppm에서는 병원세균의 호흡이 완전히 저해되고 10ppm에서는 세균의 無細胞 抽出物에 의한 알파-케토글루탐산에서 호박산의 생성이 완전히 멎는다. (계속)