

A Study on the Antifungal Properties of *Ranunculaceae* Herbal Medicines

Jae-yeoup Lim and Sang Ki Choi*

Department of Biomedical Science, Sunchon National University, Sunchon 57922, Korea

Received April 3, 2024 / Revised May 23, 2024 / Accepted June 10, 2024

The purpose of this study was to verify the antifungal properties of various herbal medicines belonging to the *Ranunculaceae* family and to find an extraction method effective in inhibiting fungal growth. When antifungal activity was measured in a liquid medium with extracts obtained by either hot water extraction or organic solvent extraction of the herbal medicines *Clematis apiifolia*, *Coptis chinensis*, and *Pusatilla chinensis*, effective results were obtained from the chloroform extract. In addition, fungal growth inhibition experiments were performed on unicellular fungi, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, and *Candida lusitanae*, and on filamentous fungi, such as *Pythium ultimum*, *Aspergillus fumigatus*, and *Fusarium oxysporum*, using disk diffusion experiments on solid media. It was confirmed that *P. chinensis* extract has excellent antifungal properties against *Candida* spp. and *C. apiifolia* extract against filamentous mold. Finally, GC-MS analysis was performed to explore the useful antifungal substances present in the extract. As a result of the study, thurbergenone from *C. apiifolia* and 16-hydroxycyclohexa-3, 13(14)-dien-15, 16-olide (16-HCDO) from *C. chinensis* were confirmed as antifungal candidates. In conclusion, it was confirmed that *C. apiifolia*, *C. chinensis*, and *P. chinensis* have antifungal activity against various fungi, and in GC-MS analysis, all herbal medicines were confirmed to have different antifungal candidates. These results indicate that the *Ranunculaceae* family has evolved in several directions for fungal resistance traits.

Key words : *Clematis apiifolia*, *Coptis chinensis*, 16-HCDO, *Pusatilla chinensis*, thurbergenone

서 론

다양한 병원체에 의해 발생하는 질병을 치료하는 의약품은 크게 합성 의약품, 천연물에서 분리한 천연물 의약품 및 단백질의약품 등의 바이오 의약품으로 나눌 수 있다. 과거에는 합성 의약품이 주류를 이루고 있지만 이의 부작용 때문에 천연 바이오 의약품에 대한 연구개발이 활발하다. 최근에는 한약제 등의 생물자원에서 유래된 유용 물질을 검색하고 해당 물질을 의약품으로 개발하려는 여러 방책이 모색되고 있다. 천연물 의약품은 합성 의약품에 비해 평균 개발기간이 짧고 개발비용이 적으며 부작용이 비교적 적어 임상실험 성공 확률이 높다. 또한 바이오 의약품에 비해 보관이 용이하고 인프라 구축이 쉬운 장점도 있다. 이러한 장점에도 칸디다증 등의 진균류 질환을 치료하는 항진균성 천연물 의약품으로 개발된 사례는 미미한 상태이다[1].

항세균제는 인체 세포에 유해 영향이 없이 세균성 질환을 치료하는 효과적인 의약품이다. 반면, 진균류 질환은 병원체가 인간과 같은 진핵세포이기 때문에, 개발된 아졸계 화합물은 사람에게도 부작용을 일으킬 수 있다. 따라서 진균류 질환을 치료하기 위해서는 진균류 병원체에만 특이적으로 작용하는 화합물을 사용해야 한다. 이러한 이유로 천연물 의약품은 인간에 부작용을 줄이고 진균류 질환을 효과적으로 치료하는 방안으로 모색된다[7].

미나리아재비과(Ranunculoideae)는 전 세계에 다양하게 분포하고 있는 식물 family이며 한국에는 꿩의다리, 미나리아재비, 사위질빵 등 21속 106종이 서식하고 있다. 미나리아재비과의 식물들은 약간의 독성을 갖지만, 다양한 화합물을 보유한 것으로 나타나 필요한 물질의 탐구에 유용한 생물자원이다. 실제로 다양한 선행연구에서 미나리아재비과의 항진균활성을 확인한 연구가 있었으며 특히 황련과 백두옹을 사용한 추출물은 *Candida* spp. 등의 진균류에 우수한 항진균활성을 보유한 것으로 알려져 있다[3, 6, 8].

이번 연구는 미나리아재비과의 여러 생물자원을 사용해 항진균활성을 검증하고 이들 간의 항진균활성을 비교하여 미나리아재비과의 항진균활성의 관계를 밝히는 것과, 해당 생물자원에 포함된 항진균성 후보물질을 찾아내는 것을 목표로 한다. 한약제를 다양한 용매에 추출한 후

*Corresponding author

Tel : +82-61-750-3619, Fax : +82-61-750-3208

E-mail : sangkic@sunchon.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

추출물 시료의 항진균활성을 검증하기 disc diffusion 실험으로 진균 성장 저해 정도를 측정하였고, 항진균활성을 보이는 추출물에 대해서 GC-MS 분석을 진행해 추출물 시료에 포함된 항진균성 후보물질을 탐색하였다.

재료 및 방법

추출물 제조

위령선은 사위질깻(Clematis apiifolia), 백두옹은 할미꽃(Pusatilla chinensis Regel), 그리고 황련은 황련(Coptis chinensis)의 뿌리를 각각 건조 시킨 한약재이다. 이들은 구입 후 믹서기로 분쇄하여 추출에 사용하였다.

열수 추출을 위해 각각의 시료 20 g을 증류수 200 ml에 혼합하였다. 이를 30분 동안 대기한 후, 약 80°C에서 1시간 가열한 후 filter paper로 불순물을 걸러 1차 추출물을 얻었다. 이를 감압농축기를 사용하여 농축을 진행한 후 Dimethyl sulfoxide (DMSO) 20 ml에 녹였다.

유기용매 추출물을 제작하기 위해 한약재 시료를 에탄올로 먼저 추출한 후에, 이 추출물을 다시 유기용매로 분획하였다. 첫 번째로 에탄올 추출을 위해 한약재 20 g을 60% 에탄올 200 ml와 혼합하고 30°C, 50 rpm 조건에서 이틀간 추출을 진행하였으며, 해당 추출물을 filter paper로 불순물을 걸러 에탄올 추출물을 얻었다. 다음으로 얻어진 추출물을 유기용매로 재분획하기 위해 에탄올 추출물 200 ml에 클로로포름 200 ml를 혼합하고 충분히 흔들어준 후 추출을 진행하였다. 분리대를 사용하여 12시간 동안 층 분리를 진행하였으며, 층 분리가 완전히 이뤄진 후 하층액을 수확하였고 감압농축기를 사용하여 농축한 후 DMSO 20 ml에 녹였다.

에틸아세테이트 추출물은 클로로포름 추출 후 남은 상층액을 수확한 후 수확물 150 ml와 아세트산 에틸 150 ml를 섞고, 4분간 완전히 흔들어 준 뒤, 층 분리가 충분히 된 이후 상단 부분 추출물을 분리하여 감압농축기로 농축하고 DMSO 20 ml에 녹여 시료를 제작하였다.

균주 배양

항진균활성 테스트를 위해 다양한 진균을 사용해 진균류 시료를 제작하였다. 효모균류는 세포현탁액을, 사상성 곰팡이는 포자현탁액을 제작하고 해당 연구에서 사용하였다.

배양된 *Candida* 균주 3종(*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida lusitanae*)의 소량을 SD액체배지 5 ml에 접종한 후 진탕배양기를 이용하여 30°C, 180 rpm 조건에서 overnight 전 배양하였다.

사상성 곰팡이 3종 *Pythium ultimum* KACC 40705, *Aspergillus fumigatus*, *Fusarium oxysporum*은 포자현탁액을 얻기 위해 25°C에서 10일 이상 고체배지에 배양한 사상성

곰팡이 plate에 멸균 증류수 5 ml를 넣고 면봉으로 긁어 포자를 채집하였다. 채집한 시료를 4겹의 거즈로 걸러 균사를 제거하여 포자현탁액을 얻었다.

진균 성장 저해 측정

Candida albicans 균 성장 저해 정도를 측정하기 위해 test tube에 SD배지 5 ml를 넣고 전 배양한 균 20 µl를 접종하였다. 균만 접종한 대조군과 추출물 시료 150 µl를 첨가한 실험군을 제작했다. 대조군과 실험군 모두 30°C, 180 rpm의 조건에서 진탕 배양했다. 흡광도의 측정은 600 nm에서 1 cm 길이의 큐벳에 1 ml씩 사용하며 진행하였고 처음 접종 시기를 0시간으로 하여 측정된 후 3시간 간격으로 하루에 총 4번씩과 다음날 overnight 배양한 후 흡광도를 측정하여 시간에 따른 추출물의 균의 생장 및 저해 활성 정도를 확인하였다. 본 실험에서는 3가지 시료의 추출물에 대한 항진균활성의 비교를 위해, 각 시료의 같은 양(20 g)에서 얻어지는 열수추출물 그리고 유기용매 분획물을 같은 양(20 ml)으로 만들어 실험하였다.

Disc diffusion 실험

한약재 추출물의 항진균성 여부를 알아보기 위해 Kim 등[4]의 disc diffusion 실험에 따라 수행하였다. Disc diffusion 실험을 위해 추출물 시료를 고농도로 농축시킨 디스크를 제작하였다. 디스크는 6 mm 크기의 filter paper를 사용하였고 추출물 시료를 각각 30 µl씩 30분 간격으로 5번 분주하여 총 150 µl를 분주하였으며 중간 과정에서 70°C로 설정한 오븐으로 건조시켜 용매를 최대한 증발시키며 추출물을 고농도로 농축시켰다. 대조군으로 멸균 증류수를 건조시켜 디스크를 제작해 사용하였다.

전 배양한 효모균 3종(*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida lusitanae*)과 사상성 곰팡이 3종(*Pythium ultimum* KACC 40705, *Aspergillus fumigatus*, *Fusarium oxysporum*)을 SD배지에 100배 희석한 뒤 고체 SD배지(20 ml)에 도말한 후 앞서 제작한 디스크를 구간을 나누어 위치시킨 뒤 인큐베이터(30°C)에서 배양하며 매일 변화를 관찰하였다.

Gas chromatography - mass spectrometry (GC-MS) 분석

기체크로마토그래피-질량분석기 II (5977B System, Agilent, Santa Clara, USA)를 사용하여 분석을 진행하였으며 크로마토그래피 column으로 비극성 column 중 하나인 HP-ultra2 (25 m × 0.20 mm I.D., 0.11 µm)를 사용했다. 크로마토그래피 실험 조건은 80°C에서 시작하여 5분마다 일정하게 온도가 증가하여 최종 210°C로 시료의 온도가 증가하도록 설정했다. 총 51분 동안 측정하였고 이동상 캐리어 가스는 He (99.999%)를 사용했으며 65.2 kPa의 압력

을 주었다. MS의 solvent cut time은 4.3분이며 scan mode로 실험하였다.

GC-MS 이전에 추출물 sample에 TMS (TriMethyl Silylation)를 붙이는 유도체화를 진행하여 질량분석이 용이하게 하였다. 잠재적인 항진균성 물질을 검색하기 위해 항진균성 활성이 높거나 낮은 에틸아세테이트 추출물 및 클로로포름 추출물의 GC-MS의 결과 데이터를 비교·분석하여, 항진균활성이 높은 추출물에서 상대적으로 높게 측정된 화합물을 확인하였고, 해당 화합물을 검색하여 항진균성 후보물질로 정하였다.

결과 및 고찰

추출물에 의한 진균 성장 저해

다양한 용매를 사용하여 추출한 위령선 추출물을 얻었으며, 항진균활성을 이들 추출물에 의한 진균 성장 저해 정도를 측정하여 확인했다(Fig. 1). 위령선의 클로로포름 추출물은 기본적으로 다른 시료에 비해 흡광도가 높게 나왔다. 이는 클로로포름 분획물에 포함된 유기용매 용해성 색소 성분의 영향인 것으로 판단된다. 또한 배양시간이 따라 대조군에 비해 낮은 진균 성장을 보이는 것은 클로로포름 분획물에 항진균성물질이 포함됨을 의미한다. 반면 열수 추출물과 에틸아세테이트 분획물 시료는 생장곡선이 대조군과 유사한 것으로 보아 항진균활성이 낮은 것으로 판단된다.

백두옹 및 황련도 같은 방법으로 추출물에 대해 항진균활성을 검토하였을 때 위령선과 비슷하게 유기용매 추출물에서 활성이 높게 나왔다.

Disc diffusion 실험에 의한 항진균 활성

Disc diffusion 실험을 통해 추출물 시료들이 다양한 진균류에 대한 항진균활성을 가지는지를 확인할 수 있었다. 저해 효과가 있는 디스크 주변에는 진균류가 자라지 못하

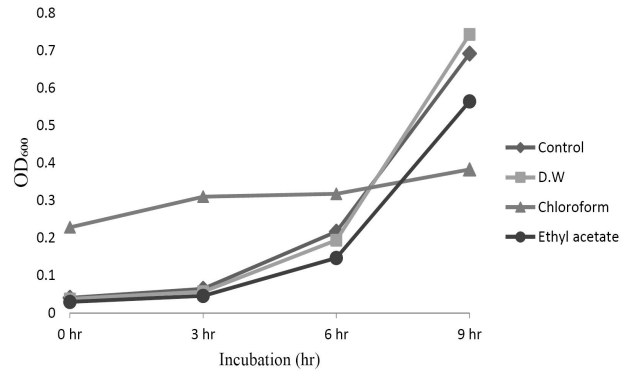


Fig. 1. Antifungal activities of various solvent extracts of *Clematis apiifolia*. Each solvent extract was added to media inoculated with *Candida albicans* and incubated for 24 hr at 30°C. ◆, control; ▲, chloroform; ■, D.W.; ●, ethylacetate.

기 때문에 투명한 clearing zone이 관찰된다. 항진균활성이 떨어질수록 그 크기는 크게 나타난다. 백두옹은 *Candida spp.*에 대한 항진균활성을 가진 것으로 보여지며 특히 에틸아세테이트분획물, D.W 추출물이 우수한 항진균활성을 가진 것으로 나타났다. 하지만 사상성곰팡이에 대해서는 항진균활성이 없거나 그 효과가 미미한 것으로 나타났다(Table 1). 위령선의 모든 추출물은 *Candida spp.*에 대한 항진균활성을 갖으나 그 저해율은 미미한 것으로 보여진다. 또한 사상성 곰팡이에 대한 항진균활성은 클로로포름 분획물에서만 나타났으며 모든 사상성 곰팡이에 대한 항진균활성을 가지는 것을 확인했다(Table 1).

황련의 추출물은 *Candida spp.*와 사상성곰팡이에 대한 황련의 항진균활성은 대부분 클로로포름 분획물에서만 보였으며 *Candida spp.*에 대해서는 열수 추출물도 항진균활성을 가진 것으로 보여진다(Table 1). 또한 황련에서의 clearing zone은 3일 차까지는 어느 정도 크기가 유지되지만 이후 그 크기가 감소하는 현상을 확인했다. 이는 다른

Table 1. Antifungal activities of various solvent extracts of *Pusatilla chinensis*, *Clematis apiifolia*, *Coptis chinensis* on plate media

Extract	Strain	Strain					
		<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. lusitaniae</i>	<i>A. fumigatus</i>	<i>P. ultimum</i>	<i>F. oxysporum</i>
<i>P. chinensis</i>	CHCl ₃	++	++	++	+	±	-
	D.W.	+++	++	+	-	-	-
	EtOAc	+++	++	+	-	-	-
<i>C. apiifolia</i>	CHCl ₃	+	+	+	++	±	±
	D.W.	±	±	±	-	-	-
	EtOAc	±	±	-	-	-	-
<i>C. chinensis</i>	CHCl ₃	+	+	++	-	-	-
	D.W.	-	-	±	-	-	-
	EtOAc	-	-	-	-	-	-

CHCl₃ stands for chloroform; D.W., distilled water; EtOAc, ethylacetate

한약재의 추출물과는 다른 양상을 보이는 결과이다. 해당 결과의 원인에 대해서 항진균성 물질이 분해되면서 발생하는 것인지 진균류가 저항성을 가지게 되면서 발생하는 현상인지는 추가적인 검증이 필요하다.

정리하면 백두옹의 D.W. 및 에틸아세테이트 추출물, 그리고 위령선과 황련의 클로로포름 분획물에서 항진균 활성이 확인되었다. 백두옹, 위령선 그리고 황련은 다양한 진균류에 대하여 항진균활성을 보이는 것으로 확인하였으며 특히 백두옹 추출물은 *Candida spp.*에, 위령선은 사상성 곰팡이에 대해서 우수한 항진균활성을 가지고 있다는 것으로 확인했다. 해당 화합물의 단세포 진균의 성장 저해 정도를 비교하면 백두옹>황련>위령선 순이다. 반면 사상성 진균류에 대한 저항성을 나타내는 것은 위령선>황련>백두옹 순이다.

GC-MS/MS 결과

잠재적인 항진균성 물질을 검색하기 위해 항진균활성이 높거나 낮은 에틸아세테이트 분획물 및 클로로포름 분획물의 GC-MS의 결과 데이터를 비교·분석하여, 항진균 활성이 높은 분획물에서 상대적으로 높게 측정된 화합물을 확인하였고, 해당 화합물을 검색하여 항진균성 후보물질로 정하였다.

백두옹의 D.W. 추출물 및 에틸아세테이트 분획물에서 단세포 진균류에 대해 높은 항진균활성을 보였다(Table 1). D.W. 추출물에는 1-Acetoxyindole, 3,3'-Methylenebis(2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine)이(Fig. 2), 에틸아세테이트 분획물에는 1-Acetoxyindole, lysergic acid 그리고 6,6'-(1,4-Butane diyl)bis(5,7,8-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaph-

thalene)이 포함되어 있었다(Fig. 3). 흥미롭게도 두 추출물에서 공통적으로 1-Acetoxyindole이 관찰되어 이 물질은 항진균성이 있을 것으로 추정된다. 에틸아세테이트 분획물에는 맥각곰팡이에 의해 생산되는 리세르그산이 발견되었으나 리세르그산의 아미드인 리세르그산 디에틸아미드(LSD)는 의약품 및 환각제로 널리 사용된다.

위령선의 클로로포름 분획물에는 5-oxo-L-prolyl-L-histidine, 9-acridinol 10-oxide 그리고 thurberogenone이 포함되어 있었다. 해당 화합물 중에서 항진균활성이 검증된 물질로 thurberogenone이 있으며 해당 결과는 위령선의 항진균성 후보물질의 탐색에 대한 새로운 가능성을 보여준다(Fig. 4). Thurberogenone는 식물인 *Terminalia carpentariae* 및 *Terminalia grandiflora*의 추출물에서 발견되었으며 Caco-2 및 HeLa 암 세포주에 대한 항증식 활성을 나타내며 트리테르페노이드 화합물로 확인된다[2].

황련의 클로로포름 분획물에는 4-(3-hydroxybutyl)-2.5.5-trimethyl-2-cyclohexen-1-one, 16-hcdo 그리고 D:A-friedolean-18-ene이 존재함을 확인했다(Fig. 5). 이 중 clerodane-type diterpenoids인 16-HCDO는 항진균성이 검증된 선행연구가 존재하기에 황련의 항진균성 후보물질로서 16-HCDO를 정했다. 이는 *Polyalthia longifolia*의 메탄올 추출물을 유기용매로 추출하여 확인되었으며 벼 도열병, 토마토 역병 및 고추 탄저병을 일으키는 곰팡이에 항진균 활성을 보이는 것으로 보고되었다[5].

결론적으로 GC-MS 데이터를 분석한 결과 세 한약재 모두 항진균성 후보물질을 가지고 있지만 그 종류는 각각 달랐다. 이는 각각의 미나리아재비과 생물자원이 진균류에 대한 저항성의 특성이 여러 방향으로 진화하여 다양성

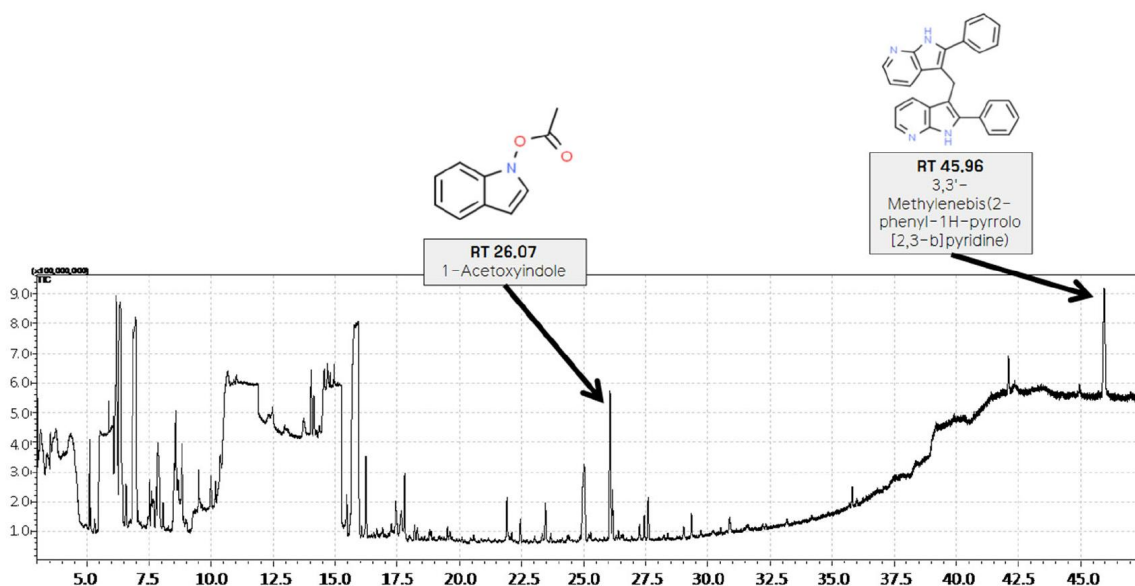


Fig. 2. Total ion chromatogram of the D.W. extracts of *Pusatilla chinensis* by GC-MS. Chemicals marked with arrows are potential antifungal substances.

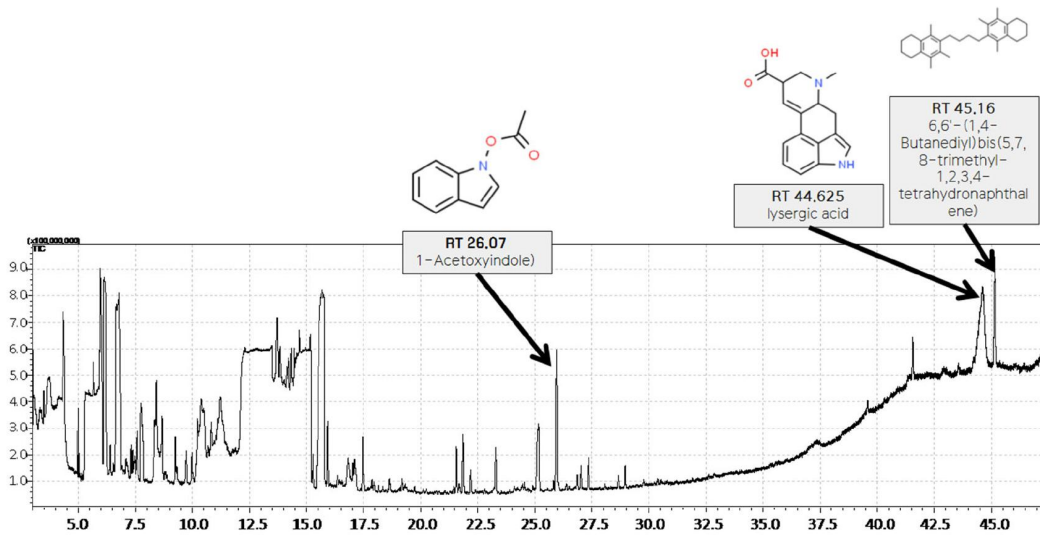


Fig. 3. Total ion chromatogram of the ethylacetate fractions of *Pusailla chinensis* by GC-MS. Chemicals marked with arrows are potential antifungal substances.

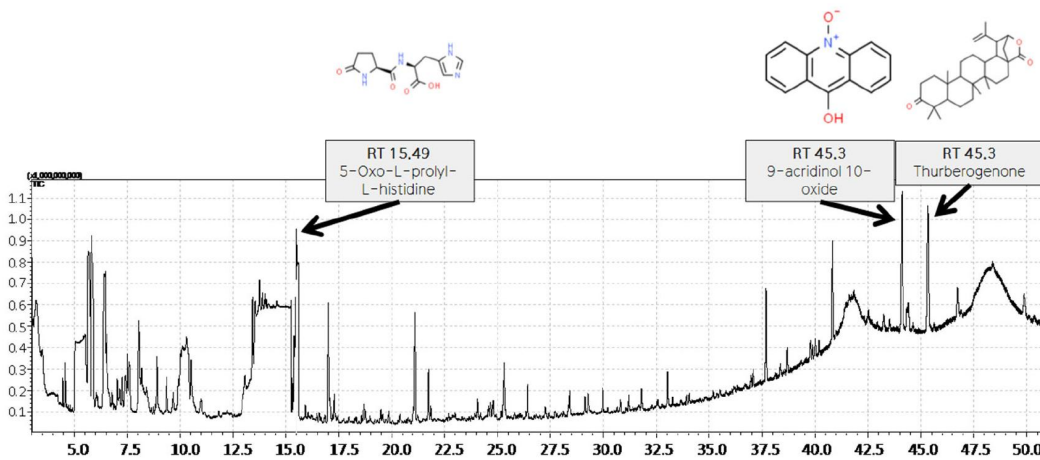


Fig. 4. Total ion chromatogram of the chloroform fractions of *Clematis apiifolia* by GC-MS. Chemicals marked with arrows are potential antifungal substances.

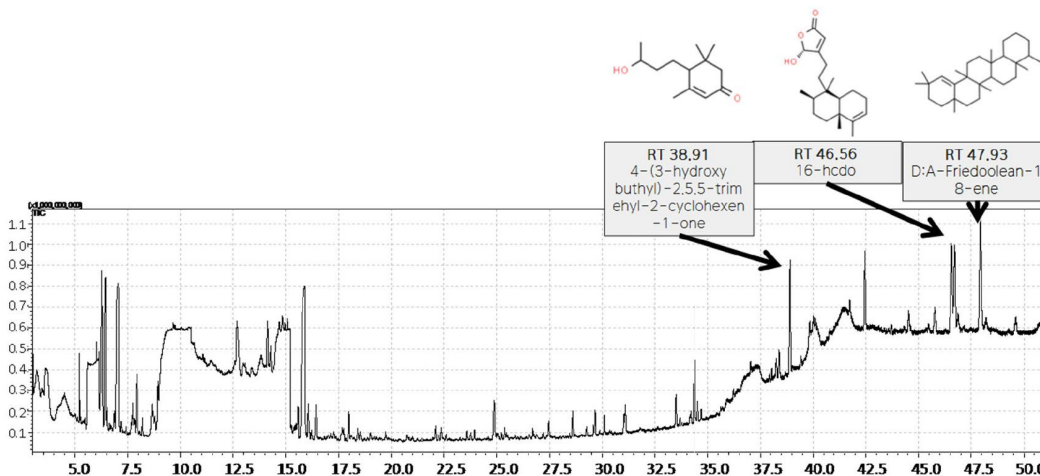


Fig. 5. Total ion chromatogram of the chloroform fractions of *Coptis chinensis* by GC-MS.

을 가지게 됨을 의미하며, 이러한 점은 미나리아재비과의 다른 생물자원에도 다양한 항진균성 후보물질이 존재할 가능성을 시사한다.

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

1. Cardenas, M. E., Cruz, M. C., Del Poeta, M., Chung, N., Perfect J. R. and Heitman, J. 1999. Antifungal activities of antineoplastic agents: *Saccharomyces cerevisiae* as a model system to study drug action. *Clin. Microbiol. Rev.* **12**, 583-611.
2. Courtney, R., Sirdaarta, J., White, A. and Cock, I. E. 2017. Inhibition of Caco-2 and HeLa proliferation by *Terminalia carpentariae* C. T. White and *Terminalia grandiflora* Benth. extracts: Identification of triterpenoid components. *Phcog. J.* **9**, 441-451.
3. Ishikawa, K., Takahashi, K., Hosoi, S., Takeda, H., Yoshida, H., Wakana, D., Tsubuki, M., Sato, F., Tojo, M. and Hosoe, T. J. 2019. Antimicrobial agent isolated from *Coptidis rhizome* extract incubated with *Rhodococcus* sp. strain BD 7100. *Antibiot. (Tokyo)* **72**, 71-78.
4. Kim, E. S., Choi, K. S. and Choi, S. K. 2012. Detection of endolichenic fungi producing antifungal compound. *Korean J. Microbiol. Biotechnol.* **40**, 23-29.
5. Nguyen, M. V., Han, J. W., Dang, Q. L., Ryu, S. M., Lee, D., Kim, H. and Choi, G. J. 2021. Clerodane diterpenoids identified from *Polyalthia longifolia* showing antifungal activity against plant pathogens. *J. Agric. Food Chem.* **69**, 10527-10535.
6. Noites, A., Borges, I., Araújo, B., da Silva J. C. G. E., de Oliveira, N. M., Machado, J. and Pinto, E. 2023. Antimicrobial activity of some medicinal herbs to the treatment of cutaneous and mucocutaneous infections: preliminary research. *Microorganisms* **11**, 272.
7. Persidis, A. 1999. Antibacterial and antifungal drug discovery. *Nat. Biotechnol.* **17**, 1141-1142.
8. Wang, J., Wang, L., Lou, G. H., Zeng, H. R., Hu, J., Huang, Q. W., Peng, W. and Yang, X. B. 2019. *Coptidis Rhizoma*: a comprehensive review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology. *Pharm Biol.* **57**, 193-225.

초록 : 미나리아재비과 한약재의 항진균성 검증 및 비교 연구

임재엽 · 최상기*

(순천대학교 의생명과학과)

본 연구는 항진균성 천연물 의약품을 개발하기 위한 생물자원의 연구로서 미나리아재비과에 속한 여러 한약재의 항진균활성을 새롭게 검증하고 비교하는 것을 목표로 한다. 한약재에서 진균류 성장을 저해하는 물질을 효과적으로 추출하는 방법을 찾고 추출물들에 포함된 항진균성 유용 물질을 탐색하였다. 위령선, 황련, 백두옹 한약재의 열수 추출 및 유기용매 추출을 진행하여 액체배지에서 항진균활성을 측정하였을 때 클로로포름 분획물에서 효과적인 결과를 얻었다. 또한 단세포성 진균인 *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida lusitanae* 그리고 사상성 곰팡이인 *Pythium ultimum* KACC 40705, *Aspergillus fumigatus*, *Fusarium oxysporum*을 대상으로 고체배지에서 disc diffusion 실험으로 진균 성장 저해 실험을 수행하였다. 백두옹 추출물은 *Candida* spp.에 대해서, 위령선은 사상성 곰팡이에 대해서 우수한 항진균활성을 가지고 있다는 것으로 확인했다. 마지막으로 추출물에 존재하는 항진균성 유용물질을 탐색하기 위해 GC-MS 분석을 진행하였다. 연구 결과 미나리아재비과의 한약재에서 항진균활성을 확인할 수 있었으며 위령선에서 thurberogenone, 황련에서 16-HCDO를 항진균성 후보물질로서 확인하였다. 결론적으로 백두옹, 위령선 및 황련은 다양한 진균류에 대하여 항진균활성을 가지고 있음을 확인하였으며, GC-MS 분석에서 세 한약재 모두 서로 다른 항진균성 후보물질을 가지고 있는 것으로 확인되었다. 이러한 결과는 미나리아재비과 생물자원이 진균류 저항성에 대해 여러 방향으로 진화되었음을 나타낸다.