

入符合电路(其分辨时间为 30 毫微秒)。符合器的输出进入电子计算机,应用与 CT 类似的方法处理而显象。在狗的实验观察中,静脉注射 $H_2^{15}O$ 后,主要进入软组织,骨中的含水量甚微,肺中的 $H_2^{15}O$ 的浓度也很低。静脉注入 $^{13}NH_3$, 主要为心肌所摄取,其与周围组织的浓度呈 8 与 1 之比。故 $^{13}NH_3$ 主要显示心肌图象。 $^{13}NH_3$ 由于尿素循环(Kreb 氏循环)亦大量集中于肝脏而显象。给动物呼吸 ^{14}CO , 形成 ^{14}CO 血红蛋白而显示含血的部位,如心房、心室、主动脉及大血管等。 ^{18}F 主要集中于脊柱、肋骨、胸骨以及其他的骨组织内。其与周围组织成象的对比度为 15 比 1。胃肠等器官因含气体,故呈负影象。作者认为此法的优点是不受深度的

影响,对不同的组织有一定的选择性,而且可同时观测不同示踪化合物在器官内的更新速率,因而此法有较大的发展前途。

参 考 文 献

- [1] 陈惟昌:《生物化学与生物物理进展》,1977 年,第3期,第 37 页。
- [2] Hounsfield, G. N.: *Brit. J. of Radiology*, **46**, 1016, 1973.
- [3] Ambrose, J.: *Brit. J. of Radiology*, **46**, 1023, 1973.
- [4] 中野善久: 脑と神経, **29**(9), 951, 1977.
- [5] Schellinger, D. et al.: *Radiology*, **114**, 257, 1975.
- [6] Ter-Pogossinn, M. M.: *Radiology*, **114**, 89, 1975.

[本文于 1978 年 8 月 7 日收到]

沙蚕毒素和杀螟丹的杀虫机理

施 玉 樑

(中国科学院上海生理研究所)

前 言

一种新型杀虫剂——杀螟丹(或称已丹、派丹)已相继由沈阳化工研究院和湖南化工研究所在我国首次合成。杀螟丹是一种神经毒剂——沙蚕毒素(Nereistoxin)的硫代氨基甲酸衍生物。沙蚕毒素是由分布日本和我国的一种海产环节动物——异足索沙蚕提取的活性成份。

杀螟丹为一广谱、高效、低毒杀虫剂,对鳞翅目、鞘翅目和双翅目等多种害虫有强烈的杀虫作用,胃毒性强,也有触杀、拒食、杀卵等作用,而至今尚未有对人类毒害的报道。卡特普(Cartap, padan, 即杀螟丹)1965 年在日本首次合成,现已被广泛用于防治作物、蔬菜、果树等多种农业害虫,对防治稻螟虫有卓效。据报道,1972 年已年产 1500 吨,占日本全国农药总产量的 20%,畅销世界各地。

由对沙蚕毒素的认识、研制到新型农药杀

螟丹的出现,是人们通过对一个海产天然毒素的研究进而发展成为有用的化合物的最成功的例子。可以预期,杀螟丹在我国的合成和投产必将为实现我国农业现代化贡献一份力量。

本文将在简述杀螟丹的历史、杀虫效力之后,主要讨论它的杀虫作用机理。

历 史

很早,沿海渔民就观察到鱼、蚁、多种肉食性昆虫在与海产多毛类环节动物尸体接触后被麻痹死亡的现象,海滩上在沙蚕尸体周围时常可以看到许多被毒死的昆虫。渔民把沙蚕作为垂钓的诱饵,并由此发生的人类沙蚕毒素中毒的事实是导致新田早期工作的直接原因。1934 年他的调查研究表明这种致毒作用来自异足索沙蚕(*Lumbriconereis heteropoda* Marenz)的有毒物质;他成功地分离了这个有效毒性成份,命名为沙蚕毒素,提出第一个实验式 $C_5H_9NS_2$, 并

由临床症状和初步毒理实验确认沙蚕毒素为一神经毒剂。不同大小虫体所含毒量不同,一般为60—100毫克/100克虫体,毒素可能主要存在于皮肤中。

1960年 Hashimoto 和 Okaichi 确定沙蚕毒素的实验式为 $C_8H_{11}NS_2$,不久又肯定了如现在我们所知道的、已为人工合成证实的结构 4-N,N-二甲氨基-1,2-二硫戊环(4-N,N-dimethylamino-1,2-dithiolane)^[1],其结构与已往所知毒素十分不同。这些研究是对进一步工作和走向人工合成沙蚕毒素的决定性一次推进。

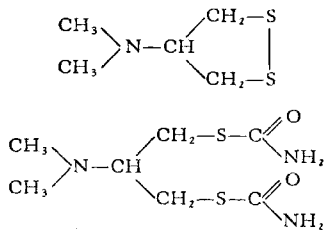


图1 沙蚕毒素(上)与杀螟丹(下)的结构

沙蚕毒素具有强烈的杀虫作用,溶于脂肪溶剂,不溶于水。熔点178—180℃。当用高锰酸钾处理时便丧失毒性。

1965年 Hagiwara 等^[2]成功地由1,3-bis(benzylthio)-2-propane 合成了沙蚕毒素;改进方法后又合成了许多沙蚕毒素的衍生物,并试验它们的杀虫效力和对哺乳动物的毒性。经广泛筛选,卡特普(1,3-bis carbamoylthio-2-N,N-dimethylamino propane hydrochloride)被发展为一种新型的商品杀虫剂^[3]。

杀螟丹纯品为无升华性无色柱状结晶,溶于水(25℃时约20%),微溶于甲醇,难溶于乙醇,不溶于多种有机溶剂,酸溶液中稳定,碱溶液中易破坏。稍有奇异的臭味。

杀虫效力、特点

与有机磷、有机氯、氨基甲酸酯类等一般杀虫剂相比杀螟丹的作用更强,而对哺乳动物的毒性却相对的低,至今尚未出现人类中毒病例。杀螟丹适用毒杀害虫,在1970年已知有30种之多^[4,6],包括危害稻、豆等重要作物、蔬菜以及茶、桃、柑桔、柿等多种果树和花卉的许多害虫。

表1 沙蚕毒素与杀螟丹的急性口服毒性

小鼠 LD ₅₀ (毫克/公斤体重)	二化螟 (毫克/公斤体重)
杀螟丹(盐酸盐) 192	1.5
沙蚕毒素(草酸盐) 118	4.0
r-666 74	37

对稻螟虫的防治有特效。

以二化螟为例做的杀虫试验说明,同一般杀虫剂相比,杀螟丹有许多优点^[4,6]: ①在防止二化螟侵入稻茎和杀死已入侵幼虫方面大大优于一般杀虫剂。如在喷药后6天接种蚁螟待侵入8天后查稻株以观察农药对侵入的效果,施用杀螟丹(可溶剂)的稻株幼虫存活率为8.7%,而施用杀螟松、稻丰散和百治屠(均为乳剂)的存活率分别为51.4%,55.3%和68.7%;②具残效和内吸作用。喷药后10天接种蚁螟稻茎内幼虫存活率对照为53.6%,施用杀螟丹粉剂的为0%,可溶液的为1.6%,而施杀螟松粉剂和乳剂的分别为40.2%和28.4%,因而杀螟丹的喷药适期长。杀螟丹在喷药后迅速渗入植物体内,所以降雨亦不影响它对侵入幼虫的杀虫效果;③微量的杀螟丹在给饲情况下,不论对哪一龄二化螟幼虫均有速效。如在投饲0.5克饲料中加1毫克药剂,三小时内杀螟丹的LD₅₀为0.2—0.33 ppm,而杀螟松、伊皮恩和丙体六六六的LD₅₀都在20—40 ppm以上;④对螨类天敌(蜘蛛类)的活动影响小等。

杀螟丹中毒害虫的表现亦有特点。有机磷、氨基甲酸酯类杀虫剂均为胆碱酯酶抑制剂,有机氯类杀虫剂虽与之有异,但均有兴奋神经作用,所以在这些农药中毒害虫出现过兴奋、痉挛和不安,在杀螟丹则表现为活动降低,麻痹瘫痪致死,几乎看不到痉挛症状。有机磷杀虫剂杀螟松处理的二化螟幼虫出现的不安、呕吐、腹泻等以及虫体缩小、干瘪等亦与杀螟丹致死幼虫表现为麻痹、软化形成鲜明对照。杀螟丹对害虫的完全致死作用一般需一定时间,但它使之迅速麻痹,丧失活动、取食,很快剥夺害虫为害作用能力。杀螟丹对幼虫尚有阻滞发育作用^[5]。

作用机理

作用于胆碱能神经系统 注射沙蚕毒素的家兔和小白鼠瞳孔收缩,平滑肌蠕动增加,流泪和垂涎,这些症状可为阿托品对抗,所以本质是对M型胆碱受体的拟胆碱样作用。小剂量的沙蚕毒素增加心搏,大剂量时使之减慢。沙蚕毒素阻遏兴奋通过脊椎动物神经肌肉接头的传递,其阻遏作用与箭毒相似,亦可为依色林、新斯的明等胆碱酯酶抑制剂以及增加乙酰胆碱(Ach)释放的因素如高钙或TEA等所拮抗。这表明沙蚕毒素亦具有阻断N型胆碱受体的作用。

另外的工作尚表明,沙蚕毒素为一弱的胆碱酯酶抑制剂,抑制是可逆的,竞争性的,但除

非剂量特别高时它对沙蚕毒素的杀虫效力和中毒症状的发展不显示作用^[7]。

沙蚕毒素能透过血脑障,高剂量时刺激中枢神经系统,出现骤发性发放(Seizure discharges)^[8]。

阻遏兴奋通过昆虫神经节的传递 Sakai^[9]以美洲蜚蠊(*Periplaneta americana*)为材料研究了沙蚕毒素和杀螟丹在虫体内的分布,发现它们与神经组织,特别是与突触集中的神经节有特殊的亲和作用。将蜚蠊的中枢神经系统浸于含10 ppm以³⁵S标记的杀螟丹的生理溶液中10分钟,由放射自显影照片看到,杀螟丹集中于神经节部位。

以蜚蠊神经系统做的电生理分析还发现^[9]: ①通过第六对腹神经节的突触后电反应

表2 沙蚕毒素衍生物的突触阻遏作用与杀虫效力

化 合 物		突触*	绿豆象**	二化螟***
4-氨基-1, 2-二硫五圆			$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{S} \\ \\ \text{X}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{S} \end{array}$	
Ia	X = 氨基 (草酸盐)	>75	>1,000	>50
Ib	甲氨基 (草酸盐)	7.5	66	6.3
Ic	二甲氨基 (草酸盐)	2.5	33	4.0
Id	甲基-乙基氨基 (草酸盐)	2.5	10	10
Ie	二乙基氨基 (苦味酸盐)	7.5-25	9.9	18
If	吡咯基 (草酸盐)	25	29	28
Ig	嘧啶基 (草酸盐)	7.5-25	26	17
Ih	4-甲基-嘧啶基 (草酸盐)	7.5-25	17	29
Ii	吗啡基 (草酸盐)	7.5-25	14	23
Ij	三甲氨基 (碘化物)	>75	>1000	>40
Ik	沙蚕毒素-1-氧化物(草酸盐)	2.5	16	5.3
z-N, N-二甲氨基-1, 3-二硫醇			$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_2-\text{SR} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N}-\text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_2-\text{SR} \end{array}$	
IIa	R = H (草酸盐)	0.75-2.5	5.9	20
IIb	O ₂ H (游离)	7.5	48	20
IIc	C $\begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ (2HCl)	7.5	>1000	50
IId	COOH ₃ (草酸盐)	2.5	20	3.1
IIe	COC ₂ H ₅ (草酸盐)	25	1000	4.3
IIf	CN (草酸盐)	0.75-2.5	5.5	1.2
IIg	CONH ₂ (盐酸盐)	2.5	14	1.5
IIh	CH ₂ C ₆ H ₅ (游离)	25-75	>1000	>50
IIi	SO ₂ CH ₃ (游离)	2.5-7.5	>1000	>50
IIj	SO ₂ C ₆ H ₅ (游离)	7.5	26	5.6
IIk	PS(OC ₂ H ₅) ₂ (草酸盐)	25	990	35

* 最小突触阻遏量(微克/毫升) ** 干膜法 LD₅₀ (微克/皿)皿内径9厘米 *** 滴点法 LD₅₀ (微克/克)

显著地为施加于神经节的沙蚕毒素或杀螟丹 (2×10^{-6} — $5 \times 10^{-4}M$) 所抑制, 而即使突触后发放完全被抑制后, 兴奋在神经干的传播亦不受影响; ②沙蚕毒素对神经节的作用开始是使突触后发放的阈值递增, 兴奋性突触后电位逐渐降低, 以致不足以诱起突触后神经元的兴奋, 此时增强刺激尚可使兴奋性突触后电位达到突触后发放的阈值, 阻遏暂时解除。这说明阻遏是竞争性的。③突触后静息电位不受沙蚕毒素的影响。

我们知道兴奋通过蜚蠊第六腹节的传递是胆碱能的。沙蚕毒素阻遏通过第六腹节的传递, 但即使在更高浓度 ($2 \times 10^{-4}M$) 也不影响大腿神经肌肉接头的传递, 因为在昆虫神经肌肉接头的传递是非胆碱能的。这表明沙蚕毒素和杀螟丹的杀虫作用在于阻断神经节胆碱能突触的传递^[5,9]。

同时比较沙蚕毒素的多种衍生物的杀虫效力同它们各自对蜚蠊神经节的阻遏作用发现, 高剂量方能阻遏神经节传递的衍生物通常杀虫效力亦低; 反之, 低剂量便可阻遏神经节传递的衍生物常亦具有强烈的杀虫作用 (见表 2), 杀虫效力与阻遏作用强弱十分一致^[10]。个别衍生物在两种昆虫间有某些选择, 而这被认为是由于昆虫体壁不同对不同衍生物的渗透性有差异的结果。这些资料是对沙蚕毒素、杀螟丹的杀虫作用在于它们阻遏神经节传递的又一证据。

降低突触后膜的 Ach 敏感性 以上叙述说明, 沙蚕毒素及其具有杀虫效力的衍生物阻遏昆虫胆碱能突触的传递是它们杀虫作用的基础。下面介绍利用脊椎动物神经肌肉接头对沙蚕毒素的作用机制, 进一步揭示它的阻遏作用主要在突触后。

Deguchi 和 Narahash^[11,12] 将青蛙坐骨神经缝匠肌在含 $1-3 \times 10^{-4}$ 克分子浓度的沙蚕毒素生理溶液中浸 10—20 分钟, 间接刺激便不再能引起肌肉收缩, 而仅诱起终板电位, 但肌肉对直接刺激的反应不受影响。这种阻遏是部分可逆的, 用新鲜溶液冲洗可部分解除。

电生理分析表明, 被沙蚕毒素阻遏传递的

神经肌肉标本, 肌肉纤维的膜电位, 无论终板区或非终板区均无显著变化。此时通过插入肌细胞内的电极直接刺激肌肉, 引起的肌肉动作电位振幅, 波形与正常无异, 膜发放动作电位的阈值亦不受影响。这表明沙蚕毒素不改变肌细胞膜的兴奋性。

沙蚕毒素 ($0.6-3 \times 10^{-4}M$) 可使代表 Ach 随机量子释放的小终板电位的发放频率逐渐降低, 如在青蛙坐骨神经缝匠肌, 沙蚕毒素处理 10—20 分钟后降至 0.1 次/秒以下。与之同时终板电位的振幅亦不断下降, 终板电位的量子含量亦倾向于降低, 虽然它不足以解释终板电位振幅的剧烈降低, 但它说明沙蚕毒素尚有突触前作用^[11,12]。

Sakai^[9] 以青蛙腹直肌比较在沙蚕毒素施加前后 Ach 诱起的收缩反应大小, 实验揭示, 当沙蚕毒素预先或同时与 Ach 施加时, Ach 产生的收缩反应被抑制, 尽管肌肉对直接刺激的反应不受影响。沙蚕毒素单独施加不引起腹直肌收缩。作者还观察到, 沙蚕毒素对 Ach 反应的抑制可被提高 Ach 的浓度或加依色林所解除。这些结果提示沙蚕毒素是 Ach 的竞争性抑制因子。

用微量电泳法直接将 Ach 施加于终板膜外, 可由另一插入终板区肌细胞膜内的微电极记录到微量 Ach 泳出所产生的去极化电位 (Ach 电位), 用这种方法可以测试终板膜的 Ach 敏感性。研究结果表明沙蚕毒素 ($6 \times 10^{-5}M$) 相当强烈地抑制 Ach 电位, 即沙蚕毒素大大降低突触后膜的 Ach 敏感性。由此推断, 终板膜 Ach 敏感性的下降是终板电位振幅降低, 接头传递阻遏发生的主要原因。

抑制在介质作用下 K^+ , Na^+ 电导的增加 终板电位发生时, 大量阳离子进入细胞膜内, 造成膜去极化。这是在 Ach 作用下突触后膜的离子通透性发生瞬息变化, 主要增加了对 Na^+ , K^+ 通透性的结果。Deguchi 和 Narahash^[11,12], 以“电压固定”技术 (Voltage clamp method) 分析了沙蚕毒素对突触后膜的 K^+ , Na^+ 电导的影响。

“电压固定”技术已广泛应用于研究神经和

肌肉等兴奋组织电位的发生,它可以在排除膜电容影响下分析参与电位形成的纯离子流^[3]。用“电压固定”技术对沙蚕毒素作用前后的终板电流的分析表明,终板电位的 K^+ 流和 Na^+ 流成份几乎程度相同地为施加沙蚕毒素所抑制,对 K^+ 流的抑制仅稍大。如当沙蚕毒素为 $2 \times 10^{-5} M$ 时抑制百分数为 K^+ 流 72%, Na^+ 流 52%, 在 $4 \times 10^{-5} M$ 时它们分别是 81% 与 70%。分析表明终板电流的动力学受沙蚕毒素的影响不大: $2 \times 10^{-4} - 4 \times 10^{-5} M$ 时对 Na^+ 流, $2 \times 10^{-5} M$ 时对 K^+ 流达到峰值的时间无影响, 在 $4 \times 10^{-5} M$ 时方见 K^+ 流缩短 18%; 终板电流的下降相在沙蚕毒素作用下稍加速, 如 Na^+ 流下降至振幅 1/2 的时间在 $2 \times 10^{-5} M$ 时加速 8%, $4 \times 10^{-5} M$ 时加速 21%, K^+ 流在上述两种浓度下分别是不变和加速 23%。

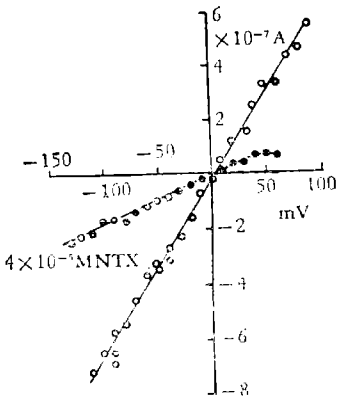


图2 施用沙蚕毒素 ($4 \times 10^{-5} M$) 前和 12 分钟后, 终板电流峰值与膜电位之关系 (正电流表示外向电流)

综上所述, 沙蚕毒素在不致使膜去极化情况下抑制终板膜的 Ach 敏感性, 这是它阻遏传递的主要原因; 终板膜对 Ach 敏感性的降低是由于在介质作用下 K^+ , Na^+ 电导增加的机制被抑制的结果。此外沙蚕毒素对介质释放的抑制亦是阻遏的部分原因。对胆碱受体的竞争性抑制是沙蚕毒素杀虫的基础。

代谢、杀虫型式、解毒

给鳞翅目幼虫口服不同剂量杀螟丹, 中毒

症状、麻痹出现的时间、药量——反应关系与给饲沙蚕毒素的十分相同, 而却有资料表明杀螟丹等人工合成的多种衍生物本身并不具有对抗 Ach 引起的青蛙腹直肌的反应^[9]。这个矛盾为进一步研究所解决: 杀螟丹等衍生物的杀虫作用是通过它们的硫赶键在昆虫体内的解离, 迅速转化为沙蚕毒素或其还原型——双氢沙蚕毒素而实现的。

杀螟丹还原为沙蚕毒素 将 ^{35}S -杀螟丹给饲粘虫, 于不同时间后以化学方法抽提血液和肠进行薄板层析发现, 在给饲 15 分钟后放射性物质在肠提取物中 80% 已转化为沙蚕毒素, 20% 仍为杀螟丹。同样时间在血中的数据为 90% 与 10%。对黄地老虎做的观察亦得到了相似的结果^[14]。见表 3。

用昆虫神经节进行的实验也表明, 它有将杀螟丹转化为沙蚕毒素的能力, 且有相当快的速率^[14]。如蜚蠊神经浸于 ^{35}S -杀螟丹中 5 分钟后即已有 65% 转化为沙蚕毒素。见表 3。

将沙蚕毒素的不同衍生物分别注射于美洲蜚蠊 (每只昆虫上 1 毫克) 比较它们的杀虫效力, 可以看到它们的杀虫作用同转化为沙蚕毒素的量有直接关系^[14]。衍生物 I—IV 转化为沙蚕毒素的能力强, 具有强烈的杀虫作用, 相反衍生物 V—VII 注射的虫体内只有微量的沙蚕毒素检出, 它们则几乎不具杀虫作用, 见表 4。

解毒与复苏 Chiba 等的研究发现^[8,15], 巯基化合物可作为沙蚕毒素中毒的有效解毒剂。对经沙蚕毒素阻遏传递的脊椎动物神经肌肉标本, 更置以含半胱氨酸、2, 3-二巯基丙醇、胱氨酸的溶液, 接头传递很快恢复。整体动物给沙蚕毒素后注射巯基化合物可以不出现任何异常而存活下来。

无论在大田或实验室都观察到施药后被杀螟丹及沙蚕毒素的其它衍生物麻痹昆虫的复苏现象, 控制给药量可以使这种复苏更加明显。于施药后不同时间测定虫体内转化为沙蚕毒素的量表明, 复苏与体内沙蚕毒素含量的下降一致。Konishi^[11,16] 认为, 沙蚕毒素的主要代谢途径是

表 3 以 ^{35}S -杀螟丹处理的昆虫及离体标本的组织提取物的层析分析

样 品			R_f	放射物质的相对含量 (%)
昆虫和处理方法	处理后时间	抽提部份		
对 照				
杀螟丹			0.74	
沙蚕毒素			0.28	
抽 提 物				
粘 虫	15 分钟	肠	0.26	80
(口服 20 微克/昆虫)			0.76	20
		血 液	0.26	90
			0.74	10
	24 分钟	肠	0	30
			0.29	30
			0.76	40
		血 液	0	45
			0.29	30
			0.76	25
黄地老虎	15 分钟	肠	0	35
(口服 20 微克/昆虫)			0.29	25
			0.76	20
		血 液	0	20
			0.29	60
			0.76	20
离体蜚蠊	5 分钟		0	25
神经索			0.28	65
(浸泡液中浓度为 10 微克/毫升)			0.76	10

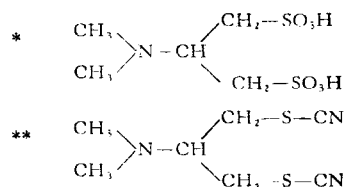
表 4 沙蚕毒素衍生物杀虫效力和昆虫体内沙蚕毒素的检出量

$\begin{array}{c} \text{Me} \diagup \\ \text{N}-\text{CH} \\ \text{Me} \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \text{CH}_2-\text{SR} \\ \\ \text{CH}_2-\text{SR} \end{array}$	注射 20 微克/昆虫(只)后不同时间昆虫麻痹互分率(%)							注射 1 毫克/昆虫(只)后不同时间沙蚕毒素检出量	
	5'	30'	60'	90'	150'	210'	300'	分	微克/昆虫(只)**
对 照	0	0	0	0	0	0	0	/	0
沙蚕毒素(草酸盐)	100	100	100	100	80.0	53.3	40.0	*10	377
R =									
I CONH_2 (草酸盐)	100	100	100	100	73.3	40.0	33.3	< $\frac{60}{300}$	< $\frac{185}{427}$
II CN (草酸盐)	100	100	100	100	86.7	40.0	26.7	300	501
III SO_2CH_3 (草酸盐)	100	100	100	80.0	73.3	73.3	20.0	300	181
IV $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (游离)	80	100	100	100	100	80.0	66.7	360	233
V CH_3 (草酸盐)	0	0	13.3	13.3	6.7	0	0	300	23
VI $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	0	26.7	20.0	0	0	0	0	300	7
VII $\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$	0	20.0	20.0	13.3	0	0	0	300	27

* 注射沙蚕毒素 500 微克/昆虫(只) ** 按沙蚕毒素草酸盐计算

被氧化,生成二磺酸*。

硫醇化合物的作用 Kato^[17] 曾分析了沙蚕毒素的衍生物 TCMAP** (即表 2 中的 IIIe) 转化为沙蚕毒素的条件。将 TCMAP 分别与不同动物组织、植物株汁或试剂保温一定时间后进行分析以确定不同组织或试剂降解 TCMAP 的



能力。获得的主要结果是：(1) 不同组织的降解能力与其含氮是无直接关系，但降解能力强的组织一般 SH 基的含量高；保温溶液中加入含 SH 基化合物增强降解活动，加入 SH 基抑制剂使降解变弱。(2) 降解为一非酶促反应，加热 (50°C—100°C，30 分钟) 不降低反应百分比活性，但透析使之下降至 51%；降解同环境的 pH 无明显关系。(3) 半胱氨酸、苯硫酚、巯基醋酸钠、2-巯基乙醇、1, 3-二巯基丙醇和对-硝基苯酚均有降解 TCMAP 的能力，而还原性化合物如硫代硫酸钠、抗坏血酸、次硫酸钠等均无催化作用。

结构-活力关系

Kanish 等^[16]的工作表明，位于杀螟丹等 1, 3-二硫赶酯的 2C 位 (或即位于沙蚕毒素的 4C 位) 上的二甲氨基与该衍生物的杀虫作用有密切关系。去除此二甲氨基便降低毒性，引入季铵盐也使杀虫效力下降；而且在此 C 位上再导入一个基团 (如甲基) 亦会使杀虫效力大大丧失。由此设想在杀螟丹等与昆虫神经节作用时，2C 位的这两个二甲氨基可能与传递介质受体的阴离子点有某些相适。

研究尚表明 1, 3 位的硫赶基在杀虫所需的结构中具重要作用。在机体内它可能与在 Ach 受体蛋白上或位于其邻近处的某些 SH 基形成二硫键。根据这个理论，二硫赶基的降解对 1, 3-二硫赶酯的杀虫作用是必不可缺少的。以下资料是对这个理论的支持：不同衍生物在体内的降解与它们的杀虫效力一致；用一个甲基掩盖一个 SH 基，双氢沙蚕毒素便丧失毒性；无硫化合物烷基氨基丙醇 (Alkylamino propane) 缺乏杀虫作用以及巯基化合物对杀虫效力的明显作用等。

双氢沙蚕毒素的异构体 3-(N, N-dimethylamino)-1, 2-propane-dithiol 仅有弱毒性，尚说明为显示活性，二甲氨基和两个硫赶基间要求一有利的空间排列。可能这对杀虫剂占据突触后膜的 Ach 受体位置是必需的。

小 结

杀螟丹的杀虫作用是通过它进入体内迅速转化为沙蚕毒素而实现的。沙蚕毒素选择性地作用于昆虫神经节，阻遏神经冲动通过胆碱能突触的传递，阻遏作用主要发生在突触后，抑制突触后膜赖以在 Ach 作用下 $K^+ Na^+$ 电导增加的机制，从而降低突触后膜的 Ach 敏感性。2C 位的二甲氨基与 1, 3C 位的二硫赶基同杀螟丹的杀虫作用有密切关系。多种巯基化合物可作为沙蚕毒素类化合物中毒的有效解毒剂。

参 考 文 献

- [1] Okaishi, T. and Hashimoto, Y.: *Agr. Biol. Chem.*, 26: 224—227, 1962.
- [2] Hagiwara, H. et al.: *Chem. Pharm. Bull.*, 13: 253—260, 1965.
- [3] Sakai, M.: *Rev. Plant. Protect. Res.*, 2: 17—28, 1967.
- [4] 铃木昭治郎：農藥生产技术 21: 40—48, 1971.
- [5] 坂井道彦：今月の農藥 14(7): 28—32, 1970.
- [6] 堀正侃：今月の農藥 14(1), 50—54, 1970.
- [7] Sakai, M.: *Appl. Entomol. Zool.*, 1: 73—82, 1966.
- [8] Chiba, S. and Nagawa, Y.: *Jap. J. Pharmacol.*, 21: 175—184, 1971.
- [9] Sakai, M.: *Botyu-Kagaku*, 32: 21—23, 1967. 31: 53—61, 1966. 31: 61—67, 1966.
- [10] Sakai, M.: *Biochemical Toxicology of Insecticides* pp 13—19, Ed by O'Brien, R. D. and Yamamoto, I. Academic press, 1970.
- [11] Deguchi, T.: Narahashi, T. and Hass, H. G.: *Pestic. Biochem. Physiol.*, 1: 196—204, 1971.
- [12] Narahashi, T.: *Marine Pharmacognosy*. pp. 107—126, Ed by Martine, D. F. and padilla, G. M. Academic press, 1973.
- [13] Takeuchi, A. and Takeuchi N.: *Advances in Biophysics*, 3, pp. 45—95. Ed by Kotani, M. 1973.
- [14] Sakai, M. and Sato, Y.: *Insecticides, preceedings of the second International IUPAC Congress of pesticide chemistry* 1 pp. 455—467 Ed by A. S. Tabor. Gordon and Breach Science Publishers, 1972.
- [15] Nagawa, Y.: Saji, Y.: Chiba, S. and Yui, T.: *Jap. J. phamacol.*, 21, 185—197, 1971.
- [16] Konish, T.: 同文献 (14), pp 179—189, 1972.
- [17] Kato, M.: *Botyu-Kagaku*, 32: 70—79, 1972.

[本文于 1978 年 10 月 30 日收到]