

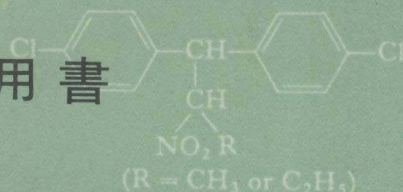
Name

Structure

A. DDT AND RELATED COMPOUNDS

1,1-Bis(4-chlorophenyl)-2-nitro-propane and -butane

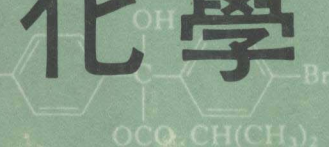
大專用書



Bromopropyl

(isopropyl bromide)

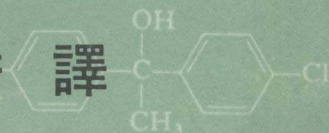
農藥生化學



Chlorfenethol

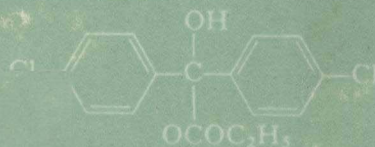
(1,1-bis(4-chlorophenyl)ethanol)

葉枚耕譯



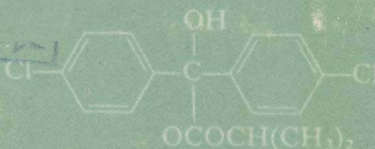
Chlorobenzilate

(ethyl 4,4'-dichlorobenzilate)



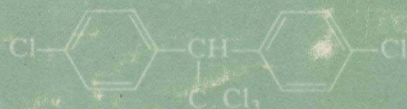
Chloropropylate

(isopropyl 4,4'-dichlorobenzilate)

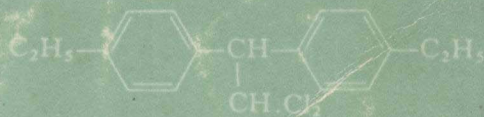


DDT

(1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl)ethane)



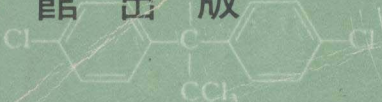
1,1-Dichloro-2,2-bis(4-ethylphenyl)ethane



Dicofol

(2,2,2-trichloro-1,1-bis(4-chlorophenyl)ethanol)

國立編譯館出版



中華民國七十五年六月一日初版

農 藥 生 化 學

版 權 所 有
翻 印 必 究

定價：精裝新台幣壹佰捌拾元
平裝壹佰伍拾元

譯 著 者：葉 枚 耕

出 版 者：國 立 編 譯 館

印 行 者：國 立 編 譯 館

館 址：台北市舟山路二四七號

電 話：三 二 一 六 一 七 一

印 刷 者：三軍大學印製廠

序 言

從最早的有機化學開始，化學組成和生理活性的關係就一直是研究和爭議的主題，或許這也不足為奇，因為科學動機，始自醫學及更多的治療藥物的需要。此一動機仍然存在，但隨著時間的流轉，及世界人口日益增多的刺激，農業上及畜牧業上害虫的管制，也成為日益迫切的問題，化學工業的快速發展，也希望能對這一問題提供解決方案，在某些地區，害虫的管制已相當成功，效果也極為卓著，但仍然無一套精確的理論基礎來合理地設計農葯，這情形就像化學治療藥物的搜索一樣。Ehrlich 以鎖匙來比喻選擇性毒效或許沒錯，但除非知道欲打開或關閉生理之門上的鑰匙是什麼型式的，否則這種比喻，其實際價值是有限的。用較科學的方式來說，除非我們了解參與生命活動之酵素系統及它們在不同有機體的弱點，欲邏輯地發展出專一性的農葯，是很不可能的，有了這種了解，才能夠開始設計能干擾酵素系統的化合物，而且在有機體內的穩定性及傳遞問題都已克服，才能提供有效的專一性農葯。為了追求這種邏輯的農葯設計，

Dr. Corbeet 把他的研究結果呈獻出來，這也就是本書的主要宗旨。

從發現有機磷及胺甲酸酯殺虫劑是乙醯胆鹼酯解酶的強力抑制劑，並接受這種性質為殺虫的基本原因，迄今已有卅年了。從那時開始即有很多科學家從事農葯生化效應的研究。但在文獻上，這些知識相當分散，實在需要把它們收集起來，並嚴以整理彙編。Dr. Corbett 做到了，並做得很令人激賞，他為那些對害虫管制有興趣的化學家及

2 農藥生化學

生化學者出了一本有價值的工具書，像其它有意義的綜論一樣，本書一定會刺激讀者，也給讀者許多知識，所有欲邏輯地從事農葯合成的研究人員，均應研讀本書。而且爲了滿足衆多人口所需求之營養，以及同時避免對我們環境的糟蹋，這種方法實在是需要的。

TODD August 1973

前 言

本書的目的是希望以直述的方式，而且盡可能在分子基礎上來解釋說明農葯如何干擾有機體內的生化機制。因為有許多希望了解農葯作用基本模式的化學家及生物學者都沒有生化訓練，因而有關的基礎知識，均以最簡潔的方式勾劃出來。

許多作者，都專精農葯的某一部門，例如，殺真菌劑、殺草劑、殺蟲劑、或牲畜用葯；然而，在所有生物的骨子裏，其生化機制都頗為類似，因而，我不以藥物用途來分類，而把所有農葯一併處理，期能指出其共同的徵狀及它們各種作用模式的類似性，同時也希望能以生化作基礎，來解釋選擇性毒效；因而，能使氧化磷酸酯化去偶合的化學藥品，可用以控制真菌、蠕、雜草以及動物體內寄生蟲；在這些不同有機體內，受干擾的生化機制不一樣，是極不可能的事，欲分別處理是很不合乎生化邏輯的。

本書的範圍，原則上遵循 Habert Martin 在 1972 年所編的第二版，“英國農作物保護協會農葯手冊”（Pesticide Manual of British Crop Protection Council），加上一些化學上與農葯有關的牲畜用葯，及一些有生化重要性的藥品。另外，其生化學知識有用，但已過時不用的農葯，亦概括在內，僅用來對抗細菌及原蟲的藥品，原則上不予列入，例如：忌避劑，大部分燻蒸劑及殺鼠劑。

本書的主題是農葯作用的分子機制，農葯的攝取、代謝、及分隔

2 農藥生化學

貯存，惟有在與作用模式有關或與農葯的選擇性毒效有關時，才予列入。

本書是我在 Chesterford Park Research Station , Fisons Ltd., Agrochemical Division 工作時所撰寫的，在該單位的同事幫了許多忙，B. J. Wright，在動力學一節幫了許多忙，A. C. Baillie 和 J. R. Dowsett 兩位博士自始自終作了許多指教，Thornely 幫忙整理化學命名，我也要感謝 P. J. Brooker，E. Evans，J. Gillon，J. Goose，Drs P. McCloskey，G. T. Newbold 和 A. Percival 和 D. T. Sagers 諸位先生博士對本書各節的改正批評，最後，我要感謝本單位主管 Dr. E. F. Edson 的鼓勵，以及農業化學部門的其它主管，允許我出版本書。

我很幸運的獲得大學裏其它研究機構科學家的許多協助，劍橋大學生化系的 Drs. P. H. Rubery 和 P. K. Tubbo 對整本書提供寶貴的批評意見，同系的 Drs. R. Hill 和 D. S. Bendall 對光合作用一章，提出許多指正；在劍橋的農業發展委員會，無脊椎動物生理化學組的 M. J. Berridge 提供圖 11。R. G. Bridges，J. J. Callec，J. P. Heslop，S. H. P. Maddrell，Y. Pichon，D. B. Sattelle 和 J. E. Treherne 諸位博士對作用於神經系統的農葯之各章，提供了許多改進意見，同一單位，但位於 University of Sussex 的 Dr. G. T. Brooks 對第 3 和第 4 兩章也提供了許多意見。在劍橋的農業發展委員會，植物生長發育組的 Dr. A. D. Dodge (University of Bath) 對植物生長一章提供改進意見，在美國 Johns Hopkins University 的 E. Bueding 教授對第一章磷酸果糖活化酶部分，提供了諸多指正，在 Carshalton 的醫學發展委員會 (MRC) 毒物組的 Dr. W. N. Aldridge 對乙醯胆鹼酯解酶一章提

出了一些有益的批評。

當然，本書若有任何錯誤的話，只能歸咎於我自己，如果沒有同事及其它科學家的這麼多協助，本書的錯誤當會更多。

最後，我應該謝謝 Lord Todd FRS 為本書寫前言。

J. R. Corbett

Chesterford Park Research Station

1973. 12.

目 錄

第 1 章 干擾呼吸作用之農藥

I、生化基礎·····	2
II、乙醯—輔酶 A 的形成·····	3
III、三羧酸循環·····	21
IV、電子傳遞·····	23
V、氧化磷酸酯化作用·····	33
參考文獻·····	53

第 2 章 干擾光合作用的殺草劑

I、生化基礎·····	58
II、光合電子傳遞抑制劑·····	63
III、雙吡啶 (bipyridylium) 殺草劑的作用模式·····	98
IV、醌化物 (quinones) 的作用模式·····	107
V、光合磷酸酯化的去偶合劑和抑制劑·····	109
VI、以光呼吸作用爲目標設計新殺草劑·····	110
參考文獻·····	111

第 3 章 抑制乙醯膽鹼酯解酶的殺蟲劑

I、生化基礎·····	115
-------------	-----

2 農藥生化學

Ⅱ、抑制乙醯膽鹼酯解酶的有機磷及胺甲酸酯殺蟲劑···	118
參考文獻·····	173

第4章 神經性殺蟲劑（乙醯膽鹼酯解酶抑制劑除外）

Ⅰ、作用於乙醯膽鹼受體的殺蟲劑·····	177
Ⅱ、作用於神經軸傳導的殺蟲劑·····	181
Ⅲ、作用模式不詳的神經性殺蟲劑·····	195
參考文獻·····	198

第5章 干擾植物生長的化合物

Ⅰ、緒言·····	201
Ⅱ、干擾吲哚醋酸（IAA）作用的化合物·····	215
Ⅲ、抑制濫長素生合成的化合物·····	224
Ⅳ、E thephon—能釋出乙烯的化合物·····	226
Ⅴ、抑制細胞分裂的化合物·····	227
參考文獻·····	234

第6章 抑制生合成反應的農藥

Ⅰ、核酸和蛋白質生合成·····	239
Ⅱ、類胡蘿蔔素生合成·····	252
Ⅲ、脂質生合成·····	259
Ⅳ、幾丁生合成·····	262
Ⅴ、其它生合成抑制劑·····	265
參考文獻·····	267

第7章 非特一性作用模式的農藥

I、可能破壞細胞膜結構的農藥·····	272
II、非特一性的酵素毒藥——氟化物·····	274
III、和細胞組成分進行非特一性反應的農藥·····	275
參考文獻·····	286

第8章 作用模式未知的農藥

I、緒言·····	289
II、殺蟎劑·····	290
III、殺真菌劑·····	290
IV、殺草劑·····	296
V、其它化合物·····	303
參考文獻·····	304

第9章 結論：農藥的設計

I、結論·····	305
II、設計·····	311
參考文獻·····	313

第 1 章 干擾呼吸作用之 農藥

I、生化基礎·····	2
II、乙醯一輔酶 A 的形成·····	3
A·醣解反應·····	4
B·化合物輸入粒線體·····	7
C·丙酮酸鹽轉變成乙醯一輔酶 A·····	8
III、三羧酸循環·····	21
A·氟醋酸鈉·····	21
B·Cellocidin·····	23
IV、電子傳遞·····	23
A·生化基礎·····	24
B·抑制粒線體電子傳遞鏈的農藥·····	25
V、氧化磷酸酯化作用·····	33
A·生化基礎·····	33
B·去偶合劑·····	36
C·抑制劑·····	51
參考文獻·····	53

I、生化基礎

除了少數細菌外，所有生物均得從有機分子或太陽能獲取能量。第一章即討論能干擾有機體之能量代謝的農藥，受影響的有機體，包括所有的動物、真菌、和大部分細菌、植物的非綠色細胞亦然。第2章則討論會干擾利用光能之生化機制的殺草劑。

有機體自食物獲得其所需的有機分子後，必須將之轉變為能量，以推動有機體的生命；此一轉變過程，和工業化社會將礦石燃料變為電力頗為類似，在需要能量時，只要按下開關即可，遠比燃煤或油方便多了。在有機體內，內含於食物中的能量，部分轉變而貯藏於腺嘌呤核苷三磷酸（ATP）的磷酸鍵中，ATP能推動許多生化反應，可視為細胞內的能量通幣。所謂呼吸作用（respiration）仍指從醣、脂質或蛋白中移走還原力，並傳遞至氧分子，同時釋出的能量由ADP分子加以捕捉而形成ATP。

能量由食物中複雜的有機分子，轉至ATP的磷酸鍵，此一過程可分成四個階段（圖1），第一階段：複雜的食物崩解成較簡單的基本建材，大部分建材再變成乙醯輔酶A（Acetylcoenzyme A，或Acetyl-CoA），這是一個活化的二碳分子（醋酸分子）。第二階段：三羧酸循環；乙醯輔酶A連續地氧化，釋出的還原力傳到電子傳遞鏈。此一傳遞過程，主要藉由NAD和NADH₂的還原氧化循環來完成，通常還原態化合物所含能量都藉由氧化而釋出。呼吸作用的第三階段則是藉電子傳遞鏈將三羧酸循環所產生的還原性化合物（NADH₂和FADH₂）氧化。在化學上，失去電子謂之氧化，由電子傳遞鏈運作的結果，電子從高能階的NADH₂逐漸傳給較低能階的電

子攜帶者（這些傳遞電子的蛋白和輔助因子組成傳遞鏈），最後傳給氧分子、質子（氫離子）變成水分子，成為廢物。第四階段為氧化磷酸酯化作用，電子在下坡式的傳遞鏈中所釋出的能量，和腺嘌呤—5'—二磷酸（ADP）的磷酸化相互偶合，而形成ATP。

我們將詳述呼吸作用的每一階段，以說明農藥如何在不同的部位干擾此一最基本的生命過程。

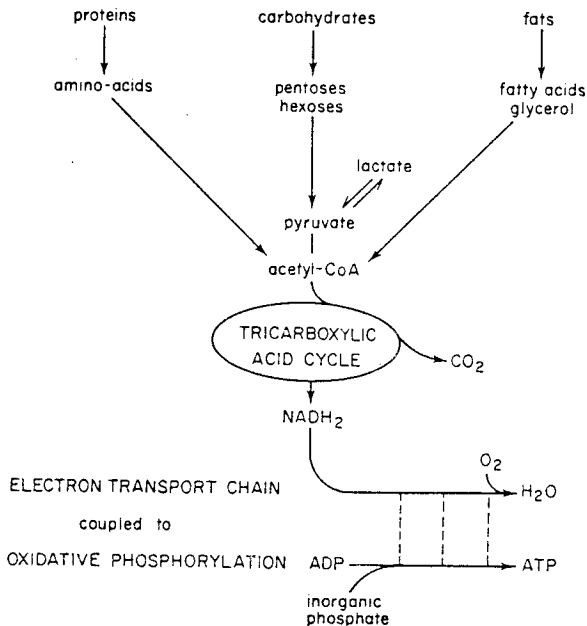


圖 1 Outline of the reactions of respiration.

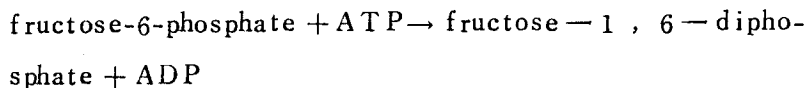
II、乙醯—輔酶A的形成

4 農藥生化學

A · 醣解反應

從脂質、醣類或蛋白質均可形成乙醯一輔酶 A (圖 1) 但迄今所知，農藥僅能直接干擾其中之一步驟，即醣類的崩解，而且是發生於五碳醣或六碳醣轉變成三碳的乳酸鹽，並有一些 A T P 的形成。醣解的最終反應，是藉由乳酸去氫酶 (lactate dehydrogenase) 把丙酮酸鹽變成乳酸鹽 (圖 1)，但氧存在時，亦即大多數有機體生存的條件下，並不發生此一反應，丙酮酸鹽被轉變成乙醯一輔酶 A；而轉到三羧酸循環。缺氧時，進行醣解作用的每一步驟，N A D 由 N A D H₂ 再生，無氧地產生 A T P (如果 N A D H₂ 不被氧化，N A D 短缺而停止醣解)。醣解作用的重要性乃在於，若氧存在時，前面的十個反應提供了從六碳醣到丙酮酸鹽的路徑，若缺氧時，整個序列構成了 A T P 生產機制，但此一機制不同於電子傳遞鏈的氧化偶合機制。

醣解反應速率是由，磷酸果醣活化酶 phosphofructokinase (EC 2.7.1.11) 管制的，此一酵素是調節酵素 (regulatory enzyme)，其催化的反應為：



A M P (從 A D P 去掉一磷酸根得到的) 和無機磷可刺激此酵素的活性，A T P 和檸檬酸鹽可抑制其活性 (Mansour, 1970)，氧化磷酸酯化反應迅速製造 A T P 時，A T P / A D P 比值有昇高的趨勢，A M P 和無機鹽的量會降低，因而磷酸果醣活化酶被抑制，乙醯一輔酶 A 生成率也就降低了。相反地，如果氧化磷酸酯化速率低，便會有相反的結果發生，磷酸果醣活化酶及醣解反應都會受到刺激，更多

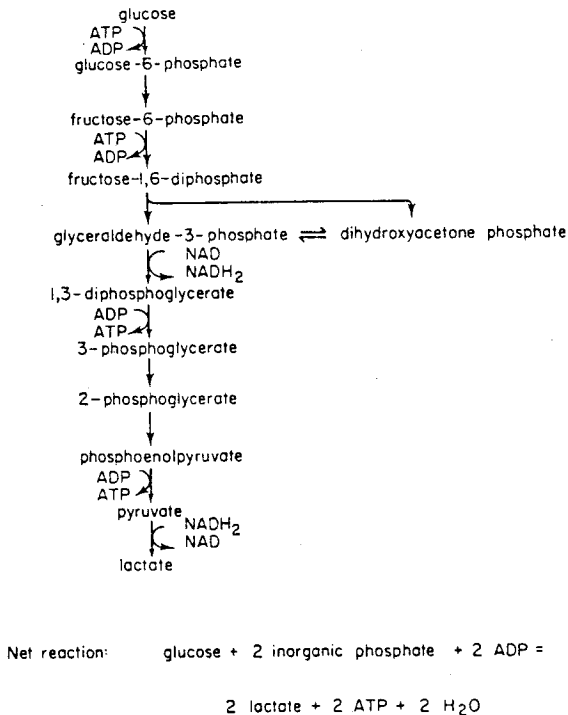


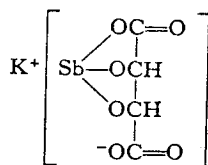
圖 2 醣解反應

的乙醯一輔酶 A 流到三羧循環。檸檬酸鹽是乙醯輔酶 A 進入羧循環的第一個產物，同樣地能煞住磷酸果糖活化酶，所以檸檬酸鹽達到某一程度後，亦即三羧酸循環的生產速率達最佳狀況後，即會抑制乙醯輔酶 A 的形成，因而抑制了整個循環的運作。

用來控制人類及牛羊住血吸虫病 (schistosomiasis) 的銻化合物即藉抑制磷酸果糖活化酶而奏效的，住血吸虫是醫學上相當受重視的血蛭，可用三價的有機銻化物；像酒石酸鉀銻 (antimony potassium tartrate) 來控制其在脊椎動物宿主內的活動。酒石酸鉀

6 農藥生化學

銻的構造如下：



像這樣的化合物在生物體內多少可解離成銻離子和其它各種陰陽離子，金屬離子才有治療效果（Slack 和 Nineham, 1968）。

銻抑制磷酸果糖活化酶而殺死血蛭（血吸虫）的證據可摘要如下：

(1)像脊椎動物一樣，曼森氏住血吸虫（*Schistosoma mansoni*）萃取液內的磷酸果糖活化酶控制了糖解速度，在寄生蟲內有氧呼吸並不重要，糖解反應是 ATP 的主要來源（Bueding 和 Mansour, 1957）。基質和輔因子維持在血蛭生理濃度時， $10\mu\text{M}$ 的酒石酸鉀銻可抑制 50% 血吸虫磷酸果糖活化酶活性，即使在最大酵素活性下（ATP 和果糖—6—磷酸維持一定的濃度），30 微摩爾（ μM ）的酒石鉀銻也可抑制 50% 酵素活性（Bueding 和 Fisher, 1966）。治療後，脊椎動物血漿內，銻濃度約在此一範圍內，但把治療劑量的銻打進宿主後 2 小時，蛭體會濃縮此一化合物，雄性約 200 微摩爾/公斤，雌性約 800 微摩爾/公斤（Khayyal, 1964）；

(2)給低於致死劑量銻化合物，蛭體內可累積基質，而產物消失（Bueding 和 Mansour, 1957）。

(3)需要 67 至 80 倍銻濃度才能對哺乳動物酵素有同樣的抑制效果（Bueding 和 Fisher, 1966）。

加以稀釋或加入基質，果糖—6—磷酸，均可使抑制作用消失，顯然地，抑制劑和酵素間並無共價鍵結（Bueding 和 Fisher, 1966），有些人認為銻的抑制作用和酵素分子的硫醇基有關，但加入硫醇化物（mercaptoethanol）並不能扳回銻的抑制作用，反而略為增強抑制力（Bueding 和 Fisher, 1966）銻和基質競爭酵素分子上的結合部位，而達或其對磷酸果糖活化酶的抑制作用，幾已成定論。

如果酵素的動力學行為相當單純，要定量抑制劑或基質與酵素結合部位間的相互作用強度便很容易了，但很不幸的，磷酸果糖活化酶的動力學行為太複雜了，不易進行此種分析（Bueding 和 Fisher, 1966；Mansour, 1970）。

給予足夠劑量時，酶解因磷酸果糖活化酶的被抑制而受影響，對肌肉的能量供應也因而減少，血蛭可能因肌肉麻痺而未能及時逃出血管外，施以低於治療劑量的銻，血中藥物濃度不再有效時，血蛭即開始從肝中再侵入血管（Buttle 和 Khayyal, 1962；Khayyal, 1964）藥物生化效應的轉弱和寄生蟲的逆轉行為間似存某種關係，Bueding 和 Fisher (1966) 發現，行為的變化，可以和蛭體內磷酸脂的濃度變化相關，磷酸果糖活化酶初受抑制，磷酸脂濃度不受影響，藥物減弱後，磷酸脂濃度逐漸下降。

銻化物對血蛭特毒，對宿主的毒性較弱，主要原因為寄生蟲能高度攝取藥物，以及哺乳動物酵素對藥物較不敏感。

B. 化合物輸入粒線體

催化糖解反應的酵素均位於細胞質內—細胞質是細胞可溶部份，各種胞器（organelles）均位於此，迄今所知，糖解酵素在構造上並不連結在一起，但三羧酸循環，電子傳遞鏈，氧化磷酸酯化諸反應