

· 专论与综述 ·

# 抑制性谷氨酸受体 (IGluRs) 通道及其相关杀虫剂的作用

吴青君\*, 张友军, 徐宝云

(中国农业科学院 蔬菜花卉研究所, 北京 100081)

**摘要:** 抑制性谷氨酸受体 (IGluRs) 属于半胱氨酸环配体门控离子通道超家族, 主要介导神经和肌肉细胞中抑制性的神经传递, 目前仅在无脊椎动物中发现, 在脊椎动物中尚未发现, 因此是高选择性杀虫剂的理想靶标。IGluRs 主要分布在无脊椎动物的神经和肌肉组织中, 对控制吞咽、运动、感知和保幼激素的生物合成等可能起关键作用。人们对 IGluRs 的了解大多来自于对线虫和模式昆虫的研究, 目前在线虫中共发现了 4 种  $\alpha$  亚基和 1 种  $\beta$  亚基, 是否有一种新的亚基类型如  $\gamma$  亚基尚不确定, 从昆虫体内仅克隆了  $\alpha$  亚基。就生理功能和药理特性而言, IGluRs 与  $\gamma$ -氨基 酸 (GABA) 受体最为类似, 但其氨基酸序列却与甘氨酸受体相似性最高。作用于 IGluRs 的杀虫剂包括阿维菌素/美倍霉素类、苯基吡唑类杀虫剂氟虫腈以及吲哚二萜类化合物 Nodulisporic acid 等。对 IGluRs 的生理功能、分子特性、药理性质及相关杀虫剂的作用机理等的研究进展进行了综述。

**关键词:** 抑制性谷氨酸受体通道; 生理功能; 分子特性; 药理性质; 杀虫剂

中图分类号: O657.63

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2008)03-0251-09

## Inhibitory Glutamate Receptor Channels and Related Insecticides

WU Qing-jun\*, ZHANG You-jun XU Bao-yun

(Institute of Vegetables and Flowers, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100081, China)

**Abstract** Inhibitory glutamate receptors (IGluRs) are members of the “Cys-loop” superfamily of ligand-gated ion channels. They mediate synaptic inhibition in neurons and expressed extrajunctionally in striated muscles. Until now, IGluR channels are found only in invertebrates and are therefore ideal insecticide targets with high selectivity. IGluRs are found both in neural and muscle tissues in invertebrates. They may play key roles in regulating swallow, locomotion, sense and juvenile hormone biosynthesis. Most of the knowledge about IGluRs came from studies on nematodes and model insects. All together four  $\alpha$  subunits and one  $\beta$  subunit are found in nematodes but it is unknown whether a  $\gamma$  subunit exists. Only  $\alpha$  subunit is cloned from insect. IGluRs are most similar to GABA receptors on the function of physiology and pharmacology. However, the amino acid sequences of cloned IGluRs are most similar to those of glycine receptor. The insecticides acting on IGluRs are avermectin/milbemycin, fipronil, a phenylpyrazole insecticide, and nodulisporic acid, a novel indole diterpene. The research progress of IGluRs in physiological function, molecular and pharmacological properties and the mode of action of related insecticides was reviewed.

收稿日期: 2007-12-14 修回日期: 2008-05-06

作者简介: 吴青君 (1971-), 女, \* 通讯作者 (Author for correspondence), 河北人, 博士, 副研究员, 主要研究方向为昆虫毒理学和害虫抗药性。

联系电话: 010-82109518 E-mail wuqj@mail.caas.net.cn

基金项目: 国家自然科学基金项目 (30771431); 国家高技术研究发展规划 (“973”计划)项目 (2006CB102003); “十一五”国家科技支撑计划课题 (2006BAD08A-03)。

**Key words** inhibitory glutamate receptor (IGluRs) channel physiological function molecular properties pharmacological properties insecticides

谷氨酸是脊椎动物和无脊椎动物神经系统内主要的神经传递介质,在脊椎动物体内主要通过门控阳离子通道介导兴奋性的神经传递,而在无脊椎动物体内谷氨酸既是兴奋性的神经递质<sup>[1-3]</sup>,又是抑制性的神经递质<sup>[4]</sup>。作为抑制性的神经递质,谷氨酸与突触后受体结合后,开启氯离子通道,称为谷氨酸门控的氯离子通道 (glutamate-gated chloride channel G<sub>luCl</sub>) 或抑制性谷氨酸受体 (inhibitory glutamate receptor IGLuR) 通道。IGluRs 与乙酰胆碱 (ACh)、 $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA<sub>A</sub> GABA<sub>c</sub>)、甘氨酸 (Gly) 受体、5-羟色胺 (5-HT) 3 受体<sup>[4,5]</sup> 和组氨酸门控离子通道<sup>[6]</sup> 同属于半胱氨酸环配体门控离子通道超家族,其共同结构特征为: 通道由

5 个多肽亚基构成,每个亚基含有一个长的 N-末端半胱氨酸的胞外区、4 个疏水的跨膜区和 C-端胞外区 (图 1),其中亲水的胞外区具有神经递质和配体的结合位点,还有十分保守的由两对半胱氨酸二硫键形成、其间包含 13 个氨基酸残基的桥环,该桥环对受体组装和门控离子通道起作用。第二跨膜区 (M2) 的大多数氨基酸残基参与形成离子孔道,通道的打开至少需要两个配体分子。在第 3 和第 4 跨膜区之间有一个大的胞内环,这是各亚基之间变异最大的区域<sup>[7]</sup>。谷氨酸是该家族中惟一的一种交替门控内源阳离子和阴离子通道的传递物质<sup>[8]</sup>。

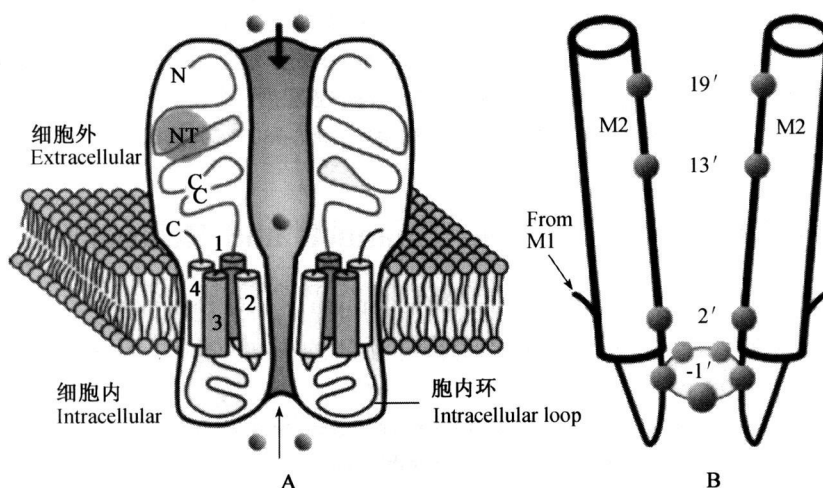


图 1 半胱氨酸环受体的共同特征

Fig 1 General features of cys-loop receptors<sup>[9]</sup>

A: 受体的侧面图,两个 C 表示高度保守的二硫键桥,NT 表示传递介质的结合位点,1、2、3 和 4 表示 4 个跨膜区; B: 主要由 M2 跨膜区形成孔道的内腔。

A: Profile of the receptor; a completely conserved disulfide bridge was indicated by two Cs; NT represented extracellular ligand-binding domain; 1, 2, 3 and 4 represented the four transmembrane domains; B: the pore lumen formed by M2 membrane-embedded region.

超高效和高选择性是未来农药发展的主要方向。由于离子通道和神经受体的复杂性和其在不同生物体内表现的药理性质的差异,为活性高、选择性强的新农药的创制提供了可能。而目前全球最畅销杀虫剂的 3 大作用靶标就是 IGLuRs、烟碱型乙酰胆碱受体 (nAChRs) 和 GABA<sub>A</sub>。其中 IGLuRs 通道目前仅在无脊椎动物的神经和肌肉细胞中被发现,在脊椎动物中尚未发现,因此,IGluRs 是研发高选择性杀虫剂的理想靶标。目前作用于

IGluRs 的化合物主要包括阿维菌素/美倍霉素 (avermectin/mibemycin) 类和苯基吡唑类杀虫剂氟虫腈 (fipronil) 等。鉴于国内目前尚未有相关的研究和综述性报道,且国外近年来对 IGLuRs 的研究又有了一些新的进展,本文将从生理功能、分子特性、药理性质和以此为靶标的有关杀虫剂等方面对 IGLuRs 通道进行阐述,希望引起更多研究者的重视,加强对 IGLuRs 的研究。

## 1 IGluRs通道的生理功能

IGluRs最初是从蝗虫 *Schistocerca gregaria* 的腿部肌肉中发现的,被确定为接头外谷氨酸受体 (“H”受体)<sup>[10]</sup>,所打开的通道主要对氯离子具有通透性,调节神经细胞内快速的突触抑制作用。除肌纤维外,IGluRs也是胸神经节和头部神经的重要组成部分。最近,Janssen等<sup>[11]</sup>首次从东亚飞蝗 *Locusta migratoria* 背侧不成对中间 (DUM) 神经细胞中检测到了功能性的 IGluRs。通过电压钳测定谷氨酸激活电流的动力学特征,发现用谷氨酸连续灌流,其诱导的电流快速并且脱敏彻底,进一步采用全细胞膜片钳技术证实,谷氨酸诱导的 DUM 神经细胞电流主要是载氯离子流。

IGluRs主要分布在无脊椎动物的中枢神经和神经肌肉的连接处,对控制吞咽、运动、感知等可能起着关键作用<sup>[12]</sup>,但目前人们对 IGluRs 的生理功能了解还甚少。Liu等<sup>[13]</sup>在蜚蠊 *Diploptera punctata* 的咽侧体内发现了 IGluRs 新的功能,即调控保幼激素的合成。研究发现,经谷氨酸处理后的咽侧体细胞膜电位出现去极化和超极化;药理学研究表明,经鹅膏蕈氨酸 (ibotenic acid) 诱导的膜超极化可以被木防己苦毒素 (picrotoxin) 所抑制;激动剂激活的 IGluRs 通道能够抑制保幼激素的合成速度,而且这种抑制作用与浓度相关:100  $\mu\text{mol/L}$  的伊维菌素 (ivermectin) 可导致保幼激素的合成速度下降 61.5%,但低浓度伊维菌素 (0.1和 1.0  $\mu\text{mol/L}$ ) 对保幼激素的合成没有影响;10  $\mu\text{mol/L}$  的鹅膏蕈氨酸能使保幼激素的合成速度下降 23.4%,高浓度 (30~100  $\mu\text{mol/L}$ ) 则没有影响;而高浓度的木防己苦毒素能够促进保幼激素的合成。在蜚蠊内分泌组织中发现的 IGluRs 通道的这一全新功能,可以通过激活昆虫特异的 IGluRs 通道而抑制保幼激素的合成,从而推动新一代高选择性杀虫剂的研发。

## 2 IGluRs通道的分子特性

目前 IGluRs 在线虫、昆虫、甲壳类动物和软体动物中均有发现<sup>[14]</sup>,人们对 IGluRs 的了解大多来自于对线虫和模式昆虫的研究。IGluRs 最初在蝗虫体内被发现,而首先被克隆的 G<sub>luC</sub> $\alpha$  亚基则是模式线虫——秀丽隐杆线虫 *Caenorhabditis elegans* 的  $\alpha$  和  $\beta$  亚基,并且分别在爪蟾 *Xenopus laevis* 卵母细胞中表达出功能性的受体<sup>[15]</sup>。目前在线虫中

共发现了 4 种  $\alpha$  亚基和 1 种  $\beta$  亚基,此外,Cully等<sup>[14]</sup>发现 glc-4 基因编码的亚基与  $\alpha$  和  $\beta$  亚基截然不同,是否是一种新的亚基类型如  $\gamma$  亚基尚不确定(表 1)。 $\alpha$  和  $\beta$  亚基之间至少有 45% 以上的同源序列<sup>[14]</sup>。秀丽隐杆线虫的 G<sub>luC</sub> $\alpha$  和 G<sub>luC</sub> $\beta$  亚基成熟蛋白的氨基酸一致性为 45%,相似性为 63%,高度保守的氨基酸大约占 21%,在配体门控氯离子通道家族中氨基酸至少有 75% 的一致性。 $\alpha$  和  $\beta$  亚基基因的 cDNA 长度大约为 1300~1800 bp,分子质量约为 50 kDa。同一亚基由于剪接方式的不同而形成不同剪接变体,犬心丝虫 *Dirofilaria immitis* 的 Di-avr-14 基因与秀丽隐杆线虫的 avr-14 基因一样,都可以编码两个 G<sub>luC</sub> $\alpha$  亚基,即 G<sub>luC</sub> $\alpha$ 3A 和 G<sub>luC</sub> $\alpha$ 3B,avr-14 基因在其 3'-末端有长的非翻译区 (UTR),该区域含有 C-端 G<sub>luC</sub> $\alpha$ 3B 亚基的编码序列;而犬心丝虫并没有 UTR,但其剪接方式不明<sup>[16]</sup>。在捻转血矛线虫 *Hemonchus contortus* 中也已确认有 3 个基因编码 4 个亚基<sup>[17]</sup>,这种剪接变异的方式丰富了亚基的多样性。

IGluRs 亲水的细胞外氨基末端是高度保守的结构域,通常含有 N-连接糖基化位点。秀丽隐杆线虫的 G<sub>luC</sub> $\alpha$ 4 亚基的 N-连接糖基化位点位于成熟蛋白的第 26 个氨基酸<sup>[19]</sup>,肿孔古柏线虫 *Cooperia oncophora* 的 G<sub>luC</sub> $\beta$  亚基包含两个保守的 N-连接糖基化位点,分别位于 52 位和 209 位的天门冬氨酸残基<sup>[24]</sup>。IGluRs 最大的变异区域在 M3 和 M4 跨膜区之间的胞内环,包含若干个不同蛋白激酶的磷酸化位点。肿孔古柏线虫 CoG<sub>luC</sub> $\alpha$  的酪蛋白激酶 II 和蛋白激酶 C 的磷酸化位点分别位于 363 位和 372 位,犬心丝虫蛋白激酶 C 的磷酸化位点有两个,1 个位于接近 M4 跨膜区的前部 (G<sub>luC</sub> $\alpha$ 3A 亚基) 和 464 氨基酸残基 (G<sub>luC</sub> $\alpha$ 3B),另一个是在  $\alpha$ 3A 亚基的 403 位,是 cAMP 依赖的蛋白激酶磷酸化位点<sup>[24]</sup>。

相对于线虫,人们对昆虫的 IGluRs 通道研究较少,目前只克隆了  $\alpha$  亚基。通过杂交筛选的方法,第一个昆虫的 IGluRs 通道 cDNA 从黑腹果蝇 *Drosophila melanogaster* 中克隆获得,命名为 DmG<sub>luC</sub> $\alpha$ <sup>[25]</sup>,它与秀丽隐杆线虫的 G<sub>luC</sub> $\alpha$  和 G<sub>luC</sub> $\beta$  基因序列的一致性为 48% 和 43%,相似性为 67% 和 62%。不同昆虫之间 G<sub>luC</sub> $\alpha$  亚基序列的同源性较线虫高。Eguchi等<sup>[26]</sup>从家蝇头部克隆得到编码 458 个氨基酸的 G<sub>luC</sub> $\alpha$  亚基的 cDNA,命名为 MdG<sub>luC</sub> $\alpha$ ,氨基酸序列比对显示,MdG<sub>luC</sub> $\alpha$  和 DmG<sub>luC</sub> $\alpha$  氨基酸序列的一致性达

表 1 线虫 G $\kappa$ C $\iota$ 基因及编码的亚基Table 1 The G $\kappa$ C $\iota$  genes of nematode and subunits encoded

基因 Gene	编码的亚基 Subunits encoded	特点 Properties	文献 References
g $\kappa$ c-1	G $\kappa$ C $\iota$ 1	形成伊维菌素门控的通道: 谷氨酸能够结合但不能打开通道; 当与 G $\kappa$ C $\beta$ 共表达, 形成谷氨酸门控的通道, 伊维菌素的作用增强 G $\kappa$ C $\iota$ 1 forms ivemectin-gated channels g $\kappa$ ltamate binds but does not open the channel When expressed with G $\kappa$ C $\beta$ , ivemectin-potentiated, g $\kappa$ ltamate-gated channels are formed	[ 15], [ 18]
g $\kappa$ c-2	G $\kappa$ C $\beta$	形成谷氨酸门控的通道 Forms glutamate-gated channels	[ 15]
g $\kappa$ c-3	G $\kappa$ C $\iota$ 4	形成谷氨酸和伊维菌素门控的通道 Forms glutamate- and ivemectin-gated channels	[ 19]
g $\kappa$ c-4	G $\kappa$ C $\nu$	与 $\alpha$ 和 $\beta$ 亚基差别很大, 可能属于不同的亚基 Had great differences with $\alpha$ and $\beta$ subunits probably belongs to different subunit	[ 14]
avr-14	G $\kappa$ C $\iota$ 3A	avr-14和 avr-15 两个基因突变导致对阿维菌素中等水平抗性, avr-14 avr-15和 g $\kappa$ c-1 三个基因突变导致高水平抗性; G $\kappa$ C $\iota$ 3A 不能形成功能性的受体通道; G $\kappa$ C $\iota$ 3B 形成对谷氨酸和伊维菌素敏感的通道 avr-14 Mutations caused moderate avemectin resistance in combination with avr-15, and very high level resistance as a triple mutant with avr-15 and g $\kappa$ c-1. G $\kappa$ C $\iota$ 3B formed glutamate- and ivemectin-gated channels no channels have been reported for G $\kappa$ C $\iota$ 3A	[ 20], [ 21]
avr-15	G $\kappa$ C $\iota$ 2A G $\kappa$ C $\iota$ 2B	avr-15突变体的咽泵对依维菌素不敏感; G $\kappa$ C $\iota$ 2亚基形成谷氨酸和伊维菌素门控的通道, 可以与 $\beta$ 亚基共表达 In avr-15 mutants pharyngeal pumping is insensitive to ivemectin G $\kappa$ C $\iota$ 2 subunits form glutamate- and ivemectin-gated channels and can be co-express with $\beta$ subunits	[ 22], [ 23]

g $\kappa$ : glutamate-gated chloride channel avr: avemectin resistance

到 97%。东亚飞蝗的全长序列 LmG $\kappa$ C $\iota$  开放阅读框为 1 362 bp 编码 453 个氨基酸, 它与直系同源的序列也具有很高的同源性, 与黑腹果蝇的序列一致性为 82.2%, 相似性为 91.4%, 与赤拟谷盗 *Tribolium castaneum* 的一致性和相似性分别为 84.4% 和 91.4%, 与疟蚊 *Anopheles gambiae* 的分别为 83.3% 和 88.6%, 与蜜蜂 *Apis mellifera* 的分别为 78.3% 和 87.1%, 与家蝇 *Musca domestica* 的分别为 81.3% 和 86.7%, 与铜绿蝇 *Lucilia cuprina* 的分别为 83.7% 和 89.1%。

IG $\kappa$ Rs 通道的实质是一种五聚体蛋白, 虽然单一的亚基能够形成功能性的 G $\kappa$ C $\iota$  通道, 但这并不能说明该生物的受体是同聚肽还是杂聚肽, 目前对任何生物的 G $\kappa$ C $\iota$  亚基的构成都尚不明确。Cully 等<sup>[15]</sup> 研究发现, 用爪蟾卵母细胞表达的秀丽隐杆线虫 G $\kappa$ C $\iota$  同聚肽受体通道对伊维菌素敏感, 但对谷氨酸不敏感; 相反, 表达的 G $\kappa$ C $\beta$  受体对谷氨酸敏感, 对伊维菌素却没有反应, 而且谷氨酸在 G $\kappa$ C $\beta$  通道上的结合特性与共表达的 G $\kappa$ C $\iota$  &  $\beta$  通道相似, 说明  $\alpha$  亚基上含有伊维菌素

的结合位点而谷氨酸的结合位点在  $\beta$  亚基上。然而, Etter 等<sup>[22]</sup> 研究认为 G $\kappa$ C $\iota$  也含有谷氨酸的结合结构域。首先, 谷氨酸对伊维菌素激活的 G $\kappa$ C $\iota$  通道具有门控作用; 其次, 通过建立 G $\kappa$ C $\iota$  和 G $\kappa$ C $\beta$  嵌合体 (受体的 N-端细胞外结构域是 G $\kappa$ C $\iota$ , C-端的跨膜结构域是 G $\kappa$ C $\beta$ ) 的研究显示, 谷氨酸能够门控 G $\kappa$ C $\iota$ N & G $\kappa$ C $\beta$ C 嵌合受体, 表明 G $\kappa$ C $\iota$  的 N-端细胞外结构域含有一个谷氨酸的结合位点; 将 G $\kappa$ C $\iota$  通道 M2 跨膜区的一个氨基酸替换后, 谷氨酸能够直接门控通道。上述结果表明,  $\alpha$  和  $\beta$  亚基在 G $\kappa$ C $\iota$  &  $\beta$  杂聚肽受体上分别含有配体结合的所有决定因子;  $\alpha$  和  $\beta$  亚基共表达引起构象的细微改变, 从而导致 G $\kappa$ C $\iota$  结合位点与通道门控的偶联作用。但是这些位点的相互作用还有待进一步探明, 一种可能的解释是配体结合位点决定通道打开, 而另一结合位点则影响受体的脱敏作用。

秀丽隐杆线虫<sup>[20]</sup>、捻转血矛线虫<sup>[17]</sup>、肿孔古柏线虫<sup>[24]</sup>和犬心丝虫<sup>[16]</sup>的 G $\kappa$ C $\iota$ 3B 亚基均可以形成对谷氨酸和伊维菌素敏感的通道, 虽然  $\alpha$ 3A

亚基和  $\alpha 3B$  亚基的序列非常相似,但  $GluC\beta 3A$  却不能形成功能性的通道或药物结合位点,其表达还需要其他亚基的存在。这种差异的原因尚不明确,一种解释认为可能是在没有其他  $GluC$  亚基存在的情况下,  $GluC\beta 3A$  不能组装成可以传导至细胞表面上的功能性受体。对于线虫,一般需要两个亚基才能够引起谷氨酸的门控作用,两种亚基共同表达形成的异型受体通道比单一亚基形成的通道敏感性提高约 10 倍<sup>[15]</sup>。对于昆虫,只需一个亚基就可以引起谷氨酸的门控作用,昆虫的通道在不断灌流谷氨酸时脱敏速度快且彻底,而线虫通道的脱敏缓慢且不彻底。Janssen 等认为  $GluC$  亚基的构成也许可借助于转染不同的表达系统来解决这一问题<sup>[11]</sup>。

### 3 IGluRs通道的药理性质和动力学特性

IGluRs的激动剂包括 L-谷氨酸及其类似物鹅膏蕈氨酸。L-谷氨酸的  $EC_{50}$  值为 10~500 mmol/L,虽然鹅膏蕈氨酸的激动剂特性并不突出,但其门控 IGluRs通道的活性比谷氨酸高 4 倍。IGluRs对使君子酸 (quisqualic acid) 的反应在不同实验中的结果不同,多数软体动物和线虫的 IGluRs对使君子酸不敏感,但有一个例外是在软体动物 *Planorbarius comeus* 中却能够激活受体通道,并且表现出快速的激活氯离子流<sup>[28]</sup>,在其近似种 *Helix aspersa* (螺旋蜗牛) 中也得到了类似的结果<sup>[29]</sup>。

木防己苦毒素是 IGluRs通道的拮抗剂,在低浓度 (1~100  $\mu\text{mol/L}$ ) 时就可完全阻断 IGluRs。Etter 等<sup>[30]</sup>研究了木防己苦毒素对 IGluRs通道的阻断作用,结果显示,木防己苦毒素对爪蟾卵母细胞表达的  $GluC\beta$  同聚肽受体完全抑制的浓度为 1  $\mu\text{mol/L}$ ,  $EC_{50}$  值仅为 77 mmol/L,但是对  $GluC\alpha$  通道的  $EC_{50}$  值为 59  $\mu\text{mol/L}$ ;而  $\alpha$  和  $\beta$  亚基共同表达形成的通道对木防己苦毒素的敏感性降低,  $EC_{50}$  值为 42  $\mu\text{mol/L}$ 。利用  $GluC\beta$  研究木防己苦毒素对 IGluRs通道的动力学结果表明<sup>[30]</sup>,灌流 100  $\mu\text{mol/L}$  谷氨酸,在 1 min 内电流缓慢激活并且无脱敏性,当联合灌流木防己苦毒素时,膜电流缓慢下降,稳定后的抑制作用为 80%,开始抑制的时间常数为 28 s,恢复时间为 45 s。而随着谷氨酸浓度的提高,木防己苦毒素的抑制作用也随之加强。灌流 300  $\mu\text{mol/L}$  谷氨酸,1 min 内通道迅速被激活并缓慢脱敏,100 mmol/L 的木防己苦毒素

的抑制作用为 88%,开始抑制的时间常数为 3.3 s,恢复时间为 15 s。而当谷氨酸的浓度增加到 1 mmol/L 时,通道电流表现为双指数势脱敏动力学,第一步的脱敏作用由于灌流系统速度的限制而记录不到。同时灌流 100 mmol/L 的木防己苦毒素能够很快达到抑制稳定期 (抑制 79%,时间常数为 1.5 s),恢复时间也仅需 1.8 s。同时利用点突变技术明确了木防己苦毒素的结合位点在通道孔的内部,只有在通道开放的状态下木防己苦毒素才具有阻断作用<sup>[30]</sup>。

木防己苦毒素并非对所有的 IGluRs通道均具有拮抗作用,Horoszkow 等<sup>[19]</sup>从秀丽隐杆线虫中获得的  $glc-3$  ( $GluC\alpha 4$ ) 亚基就具有完全不同的药理性质。 $glc-3$  的 cRNA 在爪蟾卵母细胞中表达能够形成同聚肽受体通道,产生强且快速的脱敏电流,该通道对 1 mmol/L 的木防己苦毒素不敏感,但是可以被氟虫腈和多环二腈 (BIND) 完全抑制,  $IC_{50}$  值分别为 11 和 0.2  $\mu\text{mol/L}$ ,鹅膏蕈氨酸是该通道弱的激动剂。对  $glc-3$  与其他亚基在药理性质上的巨大差异目前尚无合理的解释。

Zhao 等<sup>[31]</sup>首次系统研究了蜚蠊神经细胞 IGluRs通道的脱敏和非脱敏的动力学和药理学特性。全细胞膜片钳的记录结果显示,在钳制电位 -60 mV 灌流 100  $\mu\text{mol/L}$  的谷氨酸 8 s 后,出现 3 种类型的内向电流,在小的圆形神经细胞中记录到脱敏电流伴有快速上升的始发相 ( $\tau_{onset} = 26.9$  ms),然后是快速的衰减相 ( $\tau_{decay} = 382.5$  ms);在大的梨形神经细胞中,非脱敏电流的特点是同时具有相对缓慢的上升始发相 ( $\tau_{onset} = 22.5$  ms) 和非常慢的衰减相;而在中等大小的神经细胞中两种类型的电流均能记录到,表明至少存在两种类型的谷氨酸受体。应用鹅膏蕈氨酸处理,电流的振幅和动力学特性相似,鹅膏蕈氨酸诱导电流的平均振幅是谷氨酸诱导电流的 110.8%。谷氨酸对非脱敏  $GluC I$  亚型的  $EC_{50}$  值为 115.8  $\mu\text{mol/L}$ ,希尔系数为 2.6,鹅膏蕈氨酸的  $EC_{50}$  值和希尔系数分别为 42.0  $\mu\text{mol/L}$  和 1.7。脱敏和非脱敏  $GluC I$  对阻断剂木防己苦毒素的敏感性不同,30  $\mu\text{mol/L}$  的木防己苦毒素对脱敏  $GluC I$  的阻断作用只有 8%,而相同浓度下对非脱敏  $GluC I$  的阻断作用为 85%,其  $IC_{50}$  值仅为 4.1  $\mu\text{mol/L}$ ,表明非脱敏  $GluC I$  对木防己苦毒素的阻断作用比脱敏  $GluC I$  更为明显。

## 4 作用于 IGluRs的杀虫药剂

### 4.1 阿维菌素/美倍霉素类药剂

阿维菌素类(AVMs)杀虫剂是20世纪70年代中期由日本北里大学和美国Merk公司联合开发的一类具有杀虫、杀螨和杀线虫(土壤线虫和寄生性线虫等)活性的大环内酯类化合物,其作用机理一直是毒理学研究的热点。最初的研究认为,AVMs作用的靶标是GABA门控的氯离子通道,即GABA受体<sup>[32]</sup>,它能够激活GABA门控的氯离子通道,造成神经膜电位超极化,致使神经膜处于抑制状态,从而阻断正常的神经传导,使昆虫麻痹死亡。然而,AVMs对GABA受体的作用需要很高的浓度(远高于治疗效果的浓度),并且通常是打开通道而不是起到抑制作用,因此,除GABA外,应该还有更为主要的作用靶标。近年来越来越多的研究证实,谷氨酸门控的氯离子通道是AVMs更为重要的生理靶标,GABA受体则是次要靶标。

Duce等<sup>[33]</sup>对蝗虫肌纤维的研究发现,伊维菌素激活的氯离子电流对鹅膏蕈氨酸敏感但对GABA不敏感,这是首次直接证实伊维菌素作用于GluR。接下来更多的有关GluRs是阿维菌素类药剂主要作用位点的证据来自对线虫的研究,并且发现阿维菌素及其类似物对GluRs的效应是与浓度相关的,在低浓度时能够增强谷氨酸的作用,而在高浓度时则能够直接打开通道。Cully等<sup>[14]</sup>从秀丽隐杆线虫中克隆了对AVMs敏感的GluR通道亚基,利用转座子将GluR1的功能缺失后,再将提取的mRNA在爪蟾卵母细胞中表达,发现所表达的受体对伊维菌素磷酸盐和谷氨酸的敏感性下降,而且<sup>[3H]</sup>IVM与受体的结合力显著下降,表明伊维菌素的结合位点已经缺失。阿维菌素类药剂作用于线虫后出现两种效应,即行动和咽泵快速麻痹,线虫不能活动或取食直至饿死<sup>[34]</sup>。Laughton等<sup>[21]</sup>通过将报告基因lacZ或GFP连接到avr-15的启动子上,发现GluR2和 $\beta$ 亚基都在咽部肌肉细胞中表达,GluR2亚基更多地分布在线虫的运动神经系统中,与线虫中毒后出现的行动和咽泵瘫痪症状一致。Arena<sup>[35]</sup>通过克隆、表达和放射性配体分析实验也证实阿维菌素类药剂的作用位点是GluR通道。捻转血矛线虫的4个通道亚基均对阿维菌素类药剂敏感<sup>[36]</sup>,在COS-7细胞中表达的其中两个亚基与<sup>[3H]</sup>IVM

具有强的结合力,这种结合不能被GABA、木防己苦毒素、氟虫腈或谷氨酸竞争取代<sup>[17]</sup>。伊维菌素能够激活在爪蟾卵母细胞中表达的GLC-3亚基通道<sup>[19]</sup>。Janssen等<sup>[11]</sup>从东亚飞蝗的DUM神经元中克隆得到对伊维菌素敏感的 $\alpha$ 亚基,1 $\mu$ mol/L的伊维菌素就能够诱导产生持续的氯离子电流。

Ludmerer等<sup>[37]</sup>对黑腹果蝇的研究致使发现AVMs的作用靶标更为复杂。该研究利用抗体进行免疫沉淀反应,结果显示,黑腹果蝇的GluR和RDL(GABA受体的亚基)都是伊维菌素的靶标受体。也有研究证实,组氨酸门控的氯离子通道(HisCl)<sup>[6]</sup>、甘氨酸受体<sup>[38]</sup>、nAChR的 $\alpha 7$ <sup>[39]</sup>以及P2X4受体<sup>[40]</sup>都可能是AVMs的作用靶标。目前比较明确的是AVMs能够作用于多种通道。由于不同研究中使用的浓度不同,AVMs对配体门控氯离子通道产生的效应也不同,在低浓度时(nmol级)AVMs能够增强配体的作用,表现为使浓度反应曲线左移和受体的脱敏速度降低<sup>[41]</sup>,同时希尔系数从2降为1,表明AVMs存在时只需要一个谷氨酸分子就能够打开通道<sup>[42]</sup>。高浓度时,AVMs能够直接门控GluRs和GABA通道,大约在mmol级浓度,AVMs对GluRs和GABA受体表现为拮抗作用。Rugg等<sup>[43]</sup>认为,AVMs对无脊椎动物的作用是通过直接激活谷氨酸和GABA受体或增强通道受体的作用,导致氯离子涌入神经细胞或肌肉细胞中。对于线虫,AVMs的作用特点主要是增强和/或直接打开谷氨酸门控的氯离子通道;而对于昆虫,AVMs有多个结合位点,不仅包括GABA和谷氨酸,也包括其他配体门控的氯离子通道。

### 4.2 氟虫腈

氟虫腈是由原法国罗纳普朗克公司于20世纪80年代末研发成功的苯并吡啶类杀虫剂,其主要作用靶标为GABA受体,能够阻断GABA受体正常的神经传导<sup>[44]</sup>。但是,氟虫腈对哺乳动物具有高的选择毒性,并且对狄氏剂抗性昆虫(昆虫对狄氏剂的抗性主要是由于GABA受体的突变引起)也有很高的毒杀效果,说明除GABA受体外,氟虫腈还有其他的作用靶标。Smith等<sup>[45]</sup>研究发现,氟虫腈对蝗虫的GluR通道具有阻断作用,其IC<sub>50</sub>值为30nmol/L,10 $\mu$ mol/L的氟虫腈对氯离子电流的阻断作用达到75%<sup>[46]</sup>。Ikeda等<sup>[47]</sup>利用全细胞膜片钳技术对蜚蠊神经细胞的研究显示,氟虫腈对谷氨酸诱导的氯离子电流具有强的阻断作

用,  $IC_{50}$  值为  $0.73 \mu\text{mol/L}$ 。与其抑制 GABA 诱导的氯离子电流<sup>[48]</sup>和狄氏剂抑制 GABA 诱导的电流<sup>[49]</sup>均伴随加速电流的衰减不同的是, 氟虫腈的阻断作用伴随的是电流衰减相的延长。进一步的研究显示<sup>[31]</sup>, 氟虫腈是非脱敏电流的强抑制剂, 对非脱敏电流的  $IC_{50}$  值仅为  $10 \text{ nmol/L}$ , 而阻断脱敏电流的  $IC_{50}$  值为  $801 \text{ nmol/L}$ , 并且这两种阻断作用的强度均大于对 GABA 受体的作用。上述结果表明, 氟虫腈也具有多个作用靶标, 其主要作用位点为 GluRs 受体, 对 IGluRs 通道具有强的阻断作用。

### 4.3 Nodulisporic acid

Nodulisporic acid (NA) 是从植物内生真菌 *Nodulisporium* sp 中分离到的、具有杀虫活性的吡啶二萜类化合物, 其作用机理与伊维菌素类似, 能够激活 GluRs 通道, 增强谷氨酸对通道的开放<sup>[50-51]</sup>。利用放射性配体结合分析实验显示, [<sup>3</sup>H]NA 与果蝇头部的  $B_{max}$  为  $1.36 \text{ pmol/mg prot}$ , 结合常数  $K_D$  为  $12 \text{ pmol/L}$ , [<sup>3</sup>H]IVM 的  $B_{max}$  为  $2.46 \text{ pmol/mg prot}$ ,  $K_D$  为  $26 \text{ pmol/L}$ , 说明伊维菌素的结合位点数目是 NA 的 2 倍。NA 在秀丽隐杆线虫的膜受体上没有结合位点, 因此不具有杀线虫活性<sup>[47]</sup>。Ludmerer 等<sup>[37]</sup> 利用 [<sup>35</sup>S] 标记 NA 和伊维菌素的研究也证实, NA 和伊维菌素作用于通道上的不同位点, 伊维菌素可能有多个结合位点, 而 NA 只有一个高亲和力的结合位点, 并且 NA 和伊维菌素的结合位点是相互偶联的。

## 5 结语

IGluRs 通道是新型杀虫剂和杀蠕虫剂的重要靶标, 它在不同生物体内的亚基构成、生理功能、分子生物学特点和药理性质等方面都存在很大差异, 甚至在亲缘关系非常近的捻转血矛线虫和秀丽隐杆线虫之间也有较大的遗传变异<sup>[12]</sup>。IGluRs 通道的多样性使得与其相关的杀虫药剂也表现出了多种作用方式, 例如阿维菌素在 IGluRs 上就有多个作用位点。同时, IGluRs 与其他配体门控氯离子通道具有密切的关系, 从生理功能和药理特性上, IGluRs 与 GABA 受体最为类似, 但其氨基酸序列却与甘氨酸受体相似性最高<sup>[22]</sup>。Eguchi 等<sup>[26]</sup> 研究发现, 家蝇的 GluCl $\alpha$  和 Rdl 亚基能够在爪蟾卵母细胞中共同表达, GluCl $\alpha$  有助于 Rdl 的表达并增强其功能, 至于这两种不同受体亚基之间如何相互作用尚不明确。GluRs 作为配体门

控离子通道超家族中的一员, 人们对它的了解远远少于 nAChR, 尚有很多未知的领域需要去探索。由于 IGluRs 目前仅有报道在无脊椎动物中被发现, 因此深入了解其分子结构和生理功能, 尤其是深入研究昆虫的 IGluRs 对于开发新的高活性和高选择性的杀虫剂无疑具有重要意义。

## 参考文献:

- [1] GRATTON K A, CLARK R B, USHERWOOD P N, et al. Three Types of L-Glutamate Receptor on Junctional Membrane of Locust Muscle Fibres [J]. *Brain Res*, 1979, 171: 360-364.
- [2] PATLAK J B, GRATTON K A, USHERWOOD P N. Single Glutamate-activated Channels in Locust Muscle [J]. *Nature*, 1979, 278 (5705): 643-645.
- [3] ULTSCH A, SCHUSTER C M, LAUBE B, et al. Glutamate Receptors of *Drosophila melanogaster*: Cloning of a Kainite-selective Subunit Expressed in the Central Nervous System [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89 (21): 10484-10488.
- [4] CLELAND T A. Inhibitory Glutamate Receptor Channels [J]. *Mol Neurobiol*, 1996, 13 (2): 97-136.
- [5] CULLY-CANDY S G. Two Types of Extrajunctional L-Glutamate Receptors in Locust Muscle Fibres [J]. *J Physiol*, 1976, 255: 449-464.
- [6] ZHENG Y, HIRSCHBERG B, YUAN J et al. Identification of Two Novel *Drosophila melanogaster* H $\alpha$  Stim-gated Chloride Channel Subunits Expressed in the Eye [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277: 2000-2005.
- [7] SIN SM, ENGEL A G. Recent Advances in Cys-loop Receptor Structure and Function [J]. *Nature*, 2006, 440: 448-455.
- [8] BARNARD E A. The Transmitter-gated Channels: A Range of Receptor Types and Structures [J]. *TIPS*, 1996, 17: 305-309.
- [9] SUNESEN M, de CARVALHO L P, DU FRESNE V, et al. Mechanism of Cl $^{-}$  Selection by a Glutamate-gated Chloride (GluCl) Receptor Revealed through Mutations in the Selectivity Filter [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (21): 14875-14881.
- [10] DUDEL J, FRANKE C, HATT H, et al. Chloride Channels Gated by Extrajunctional Glutamate Receptors (H $\alpha$ -receptors) on Locust Leg Muscle [J]. *Brain Res*, 1989, 481: 215-220.
- [11] JANSEN D, DERST C, BUCKENX R, et al. Dorsal Unpaired Median Neurons of *Locusta migratoria* Express Ivermectin- and Fipronil-sensitive Glutamate-gated Chloride Channels [J]. *J Neurophysiol*, 2007, 97: 2642-2650.
- [12] YATES D M, PORTILLO V, WOLSTENHOLME A J. The Ivermectin Receptor of *Haemonchus contortus* and *Caenorhabditis elegans* [J]. *Int J Parasitol*, 2003, 33: 1183-1193.
- [13] LIU H P, LIN S C, LIN C Y, et al. Glutamate-gated Chloride Channels Inhibit Juvenile Hormone Biosynthesis in the Cockroach *Diploptera punctata* [J]. *Insect Biochem Mol Biol*, 2005, 35: 1260-1268.
- [14] CULLY D E, WILKINSON H, VASSILIATIS D K. Molecular Biology and Electrophysiology of Glutamate-gated Chloride Channels of Invertebrates [J]. *Parasitol*, 1996, 113 (Suppl):

- 191-200
- [ 15 ] CULLY D F, VASSILATIS D K, LIU K K, et al. Cloning of an A vermectin-sensitive G lutamate-gated Chloride Channel from *Caenorhabditis elegans* [ J ]. *Nature*, 1994 371: 707-711.
- [ 16 ] YATES D M, WOLSTENHOLME A J. An I vermectin-sensitive G lutamate-gated Chloride Channel Subunit from *Dirofilaria immitis* [ J ]. *Int J Parasitol*, 2004 34: 1075-1081.
- [ 17 ] CHEESEMAN C L, DELANY N S, WOOD D, et al. High-affinity I vermectin Binding to Recombinant Subunits of the *Haemonchus contortus* G lutamate-gated Chloride Channel [ J ]. *Mol Biochem Parasitol*, 2001, 114: 161-168.
- [ 18 ] ETTER A, CULLY D F, SCHAEFFER J M, et al. An Amino Acid Substitution in the Pore Region of a G lutamate-gated Chloride Channel Enables the Coupling of Ligand Binding to Channel Gating [ J ]. *J Biol Chem*, 1996, 271 ( 27 ): 16035-16039.
- [ 19 ] HOROSZOK L, RAYMOND V, SATTELLE D B, et al. GLC-3: a Novel Fipronil and BND-sensitive, but Picrotoxin-insensitive, L-G lutamate-gated Chloride Channel Subunit from *Caenorhabditis elegans* [ J ]. *Br J Pharmacol*, 2001, 132: 1247-1254.
- [ 20 ] DENT J A, SMITH M M, VASSILATIS D K, et al. The Genetics of I vermectin Resistance in *Caenorhabditis elegans* [ J ]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000 97: 2674-2679.
- [ 21 ] LAUGHTON D L, LUNT G G, WOLSTENHOLME A J. Receptor Gene Constructs Suggest the *Caenorhabditis elegans* A vermectin Receptor  $\beta$ -Subunit is Expressed Solely in the Pharynx [ J ]. *J Exp Biol*, 1997, 200: 1509-1514.
- [ 22 ] VASSILATIS D K, ELLISTON K O, PARESS P S, et al. Evolutionary Relationship of the Ligand-gated Ion Channels and the A vermectin-sensitive G lutamate-gated Chloride Channels [ J ]. *J Mol Evol*, 1997, 44: 501-508.
- [ 23 ] DENT J A, DAVIS M W, AVERY L. *avr-15* Encodes a Chloride Channel Subunit that Mediates Inhibitory G lutamatergic Neurotransmission and I vermectin Sensitivity in *Caenorhabditis elegans* [ J ]. *EMBO J*, 1997, 16: 5867-5879.
- [ 24 ] NJUE A I, PRICHARD R K. Genetic Variability of G lutamate-gated Chloride Channel Genes in I vermectin-susceptible and -resistant Strains of *Cooperia oncophora* [ J ]. *Parasitol*, 2004, 129: 741-751.
- [ 25 ] CULLY D F, PARESS P S, LIU K K, et al. Identification of a *Drosophila melanogaster* G lutamate-gated Chloride Channel Sensitive to the Antiparasitic Agent A vermectin [ J ]. *J Biol Chem*, 1996 271: 20187-20191.
- [ 26 ] EGUCHI Y, IHARA M, OCHI E, et al. Functional Characterization of *Musca* G lutamate- and GABA-gated Chloride Channels Expressed Independently and Coexpressed in *Xenopus* Oocytes [ J ]. *Insect Mol Biol*, 2006 15 ( 6 ): 773-783.
- [ 27 ] NJUE A I, HAYASHI J, KINNE L, et al. Mutations in the Extracellular Domains of G lutamate-gated Chloride Channel  $\alpha 3$  and  $\beta$  Subunits from I vermectin-resistant *Cooperia oncophora* Affect Agonist Sensitivity [ J ]. *J Neurochem*, 2004, 89: 1137-1147.
- [ 28 ] BOLSHAKOV V Y, GAPON S A, MAGAZAN K L G. Different Types of G lutamate Receptors in Isolated and Identified Neurons of the Mollusk *Planorbis corneus* [ J ]. *J Physiol*, 1991, 439: 15-35.
- [ 29 ] WALKER R J. The Action of Kainic Acid Quisqualic Acid on the G lutamate Receptors of Three Identifiable Neurons from the Brains of the Snail *Helix aspersa* [ J ]. *Comp Biochem Physiol C*, 1976, 55: 61-67.
- [ 30 ] ETTER A, CULLY D F, LIU K K, et al. Picrotoxin Blockade of Invertebrate G lutamate-gated Chloride Channels: Subunit Dependence and Evidence for Binding within the Pore [ J ]. *J Neurochem*, 1999, 72 ( 1 ): 318-326.
- [ 31 ] ZHAO X L, SALGADO V L, YEH J Z, et al. Kinetic and Pharmacological Characterization of Desensitizing and Non-desensitizing G lutamate-gated Chloride Channels in Cockroach Neurons [ J ]. *Neurotoxicology*, 2004 25: 967-980.
- [ 32 ] CAMPBELL W C. I vermectin: an Update [ J ]. *Parasitol Today*, 1985, 1 ( 1 ): 10-16.
- [ 33 ] DUCEIR, SCOTT R H. Actions of Dihydroavermectin-B1a on Insect Muscle [ J ]. *Br J Pharmacol*, 1985 85: 395-401.
- [ 34 ] WOLSTENHOLME A J, ROGERS A T. G lutamate-gated Chloride Channels and Action of the A vermectin/Mibemycin Antelmintics [ J ]. *Parasitology*, 2005, 131 ( Suppl ): 85-95.
- [ 35 ] ARENA J P, LIU K K, PARESS P S, et al. The Mechanism of Action of A vermectins in *Caenorhabditis elegans*: Correlation between Activation of G lutamate-sensitive Chloride Current, Membrane Binding, and Biological Activity [ J ]. *J Parasitol*, 1995 81: 286-294.
- [ 36 ] DELANY N S, LAUGHTON D L, WOLSTENHOLME A J. Cloning and Localization of an A vermectin Receptor Related Subunit from *Haemonchus contortus* [ J ]. *Mol Biochem Parasitol*, 1998 97: 177-187.
- [ 37 ] LUDMERER S W, WARREN V A, WILLIAM S B S, et al. I vermectin and Nodulisporic Acid Receptors in *Drosophila melanogaster* Contain both  $\gamma$ -Aminobutyric Acid-gated rdl and G lutamate-gated GluCh Chloride Channel Subunits [ J ]. *Biochem*, 2002, 41 ( 20 ): 6548-6560.
- [ 38 ] SHAN Q, HADDRI L L, LYNCH J W. I vermectin, an Unconventional Agonist of the Glycine Receptor Chloride Channel [ J ]. *J Biol Chem*, 2001, 276: 12556-12564.
- [ 39 ] KRAUSER M, BUSSON B, BERTRAND S, et al. I vermectin: a Positive Allosteric Effector of the  $\alpha 7$  Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor [ J ]. *Mol Pharmacol*, 1998, 53: 283-294.
- [ 40 ] KHAKH B J, PROCTER W R, DUNWIDDE T V, et al. Allosteric Control of Gating and Kinetics at P2X<sub>4</sub> Receptor Channels [ J ]. *J Neurosci*, 1999 19: 7289-7299.
- [ 41 ] ARENA J P, LIU K K, PARESS P S, et al. Expression of a G lutamate-activated Chloride Current in *Xenopus* Oocytes Injected with *Caenorhabditis elegans* RNA: Evidence for Modulation by A vermectin [ J ]. *Mol Brain Res*, 1992 15: 339-348.
- [ 42 ] ARENA J P. Expression of *Caenorhabditis elegans* mRNA in *Xenopus* Oocytes: a Model System to Study the Mechanism of Action of A vermectins [ J ]. *Parasitol Today*, 1994 10: 35-37.
- [ 43 ] RUGG D, BUCKINGHAM S D, SATTELLE D B, et al. The Insecticidal Macrocyclic Lactones [ C ] // GILBERT L I, IATROU K, GILL S S. *Comprehensive Molecular Insect Science* V. Oxford: Elsevier Press, 2005: 25-52.



- [44] BUCKINGHAM S D, HOSEA M, ROUSH R L, et al. Actions of Agonists and Convulsant Antagonists on a Drosophila melanogaster GABA Receptor (Rd1) Homolog Expressed in Xenopus Oocytes [J]. Neurosci Lett, 1994, 181: 137-140
- [45] SMITH M M, THOMAS B S, WARREN V A, et al. Fipronil Blocks Invertebrate Ligand-gated Chloride Channels [J]. Soc Neurosci Abstr, 1999, 25: 1483
- [46] RAYMOND V, SATTELLE D B, LAPIED B. Co-existence in DUM Neurons of two GluCl Channels that Differ in their Picrotoxin Sensitivity [J]. NeuroReport, 2000, 11: 2695-2701
- [47] KEDA T, ZHAO X L, KONO Y. Fipronil Modulation of Glutamate-induced Chloride Currents in Cockroach Thoracic Ganglion Neurons [J]. NeuroToxicology, 2003, 24: 807-815
- [48] KEDA T, ZHAO X, NAGATA K, et al. Fipronil Modulation of  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Receptors in Rat Dorsal Ganglion Neurons [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2001, 296: 914-921
- [49] NAGATA K, NARAHA SHI T. Dual Action of the Cyclopyrimethrin Insecticide Dieldrin on the  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Receptor-chloride Channel Complex of Rat Dorsal Root Ganglion Neurons [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1994, 269: 164-171
- [50] KANE N S, HRSCHBERG B, QIAN S, et al. Drug-resistant Drosophila Indicate Glutamate-gated Chloride Channels are Targets for the Antiparasitics Nodulisporic Acid and Ivermectin [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97 (25): 13939-13954
- [51] SMITH M M, WARREN V A, THOMAS B S, et al. Nodulisporic Acid Opens Insect Glutamate-gated Chloride Channels: Identification of a New High Affinity Modulator [J]. Biochem, 2000, 39: 5543-5554

(Ed TANG J)

## 《农药快讯》和《现代农药》征订启事

(半月刊) (双月刊)

《农药快讯》始创于 1985 年, 是国内创刊最早的农药信息类期刊, 现已发展成为我国农化行业颇具影响的专业刊物。本刊装帧精美、内容丰富。着重报道农药的政策法规和管理动态; 及时传播我国农药工业的科技创新和科研成果; 详实再现海外农药研发的最新动态; 研究探讨业内热点话题; 广泛采集植物保护和农技推广的最新信息; 系列介绍农药的相关知识; 全年免费为订户发布供求信息。是农资系统、植保领域、科研院所、生产企业、农技推广部门等以及越来越多的个体经营和种植者乐于查阅的宝贵资料。

《现代农药》是中国科技核心期刊、中国农药行业科技类重点刊物。刊号 CN 32-1639/TQ(国内)、ISSN 1671-5284(国际)。发行量大, 影响面广, 是美国化学文摘 CA 及中国核心期刊(遴选)数据库收录期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊、万方数据数字化期刊群及中国期刊网、中国学术期刊(光盘版)、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库收录期刊。

《现代农药》及时报道中国农药研究技术最新进展, 密切关注国内外农药机构、农药品种及市场的最新动态, 着力展示中国农药行业发展水平、促进农药界的技术交流与进步。主要栏目有: 专论与综述、研究与开发、创制与生测、分析与残留、环境与毒理、加工与助剂、生物农药与生物技术、新品种新技术、原料与中间体、工艺与设备、药效试验、专题讲座、国外信息等。是展示现代农药最新科技进展的前沿平台, 适合于广大从事农药生产、科研、开发、教学、管理、销售、推广及应用等人员订阅。

《农药快讯》定价 200.00 元/年, 8.50 元/期, 自办发行。

《现代农药》邮发代号 28-304, 定价 60.00 元/年, 10.00 元/期。邮局和本刊编辑部均可订阅。

开户行: 工商银行南京汉中门支行

帐号: 4301030109100015508

收款单位: 江苏省农药研究所股份有限公司

邮汇地址: 南京市螺丝桥 80 号《农药快讯》《现代农药》编辑部

联系电话: 025-86581148

传真: 025-86581147

邮编: 210019

联系人: 柏亚罗 顾群

E-mail nyxx@263.net agrochem@263.net

网址: http://www.agroinfo.com.cn