리포트

殺虫劑의 작용기구와 사용시 주의점 ②

흥분전달물질(Ach)의 원상회복을 방해

"살충제의 생화학적 기작과 곤충생리"

서울대학교 농과대학 교수 최 승 윤

곤충은 개체의 보존과 종족(種族)을 유지하기 위해 외부환경과의 사이에 끊임없이 에네르기나 물질을 주고 받는 일이 계속 일어나야 하며 환경의 변화에 즉응(即應)하는 체내의 항상성(恒常性 Homeostasis)의 유지를 지속하려 한다. 이로서 곤충은 여러가지 환경에 적응된 독특한 구조와 교묘한 생리학적·생화학적 기작을 발휘하게 되는 것이다.

살충제는 이와 같은 곤충의 생리학적·생화학적 기능에 직접 또는 간접적으로 관여해서 곤충체내의 항상성을 교란하거나 그들 생명의 유지에 없어서는 안될 구조와 기능에 불가역적변화(不可逆的變化)를 일으켜 곤충을 죽게하는 약제라 볼 수 있다.

살충제의 정확한 우열비교는 작용기구 해명없이는 무의미

살충제의 작용기작(作用機作)을 연구하는 일은 보다 우수한 살충제를 합성, 개발하는 일에 있어서 중요한 분야이다. 더욱이 강력한 살충력을 지니게 하기 위해서는 어떠한 화학구조가 필요할 것인가, 즉 화학구조와 살충작용에 있어서 그의 기

본이 되는 구조상의 독성단(毒性團)을 찾아 내기 위해 살충제의 작용기작 해명은 반드시 따라야 한다. 그래서 근래 작용기구의 연구가 계속 발전을 보면서 그 연구의 최대 목표는 작용점(作用点)과 대사기구(代謝機構)의 해명에 있으며 이에 따라 선택성(選擇性)의 연구쪽으로 방향이 전환되어 가고 있다.

그러나 문제는 살충제의 작용기작 연구는 유기합성 살충제가 쏟아져 나오면서 활발히 진행되어 왔지만 아직 그 정체가 완전히 파악된 것은 극히 드물다는데 있다. 그들이 파악되지 못한 이유는 기존 살충제의 개발과정을 보면 그들이 기작의 해명을 토대로 이룩된 것이 아니고 살충력의 강약만을 따져왔고 그들의 살충기작 해명은 훨씬 후에 이룩되어 왔기 때문이다. 그러나 금후에 있어서 새로운 살충제의 개발은 살충작용의 정확한 기작을 토대로 하지 않으면 보다 훌륭한 살충제의 개발은 어려울 것으로 내다 보는 것이 옳다.

특히 화학구조와 살충작용의 관계를 연구하는 경우 어느 특정한 곤충만을 시험해서 그 약제의 우열을 논하는 일은 대단히 위험한 일이며 또한 그들 시험결과를 서로 비교, 평가해서도 안된다. 그 이유는 공시곤충의 종류·계통·성·발육단계(알, 애벌레, 번데기, 성충, 영기) 및 공시곤충의 생리상태(화기, 휴면, 식물, 생식, 밀도) 등에 따라 살충효과에 큰 차이가 있기 때문이다. 그뿐만 아니라 살충제의 성질(농도, 양, 처리시간, 처리방법), 약제처리 기구의 종류 및 사용조건 등에 따라 살충력에 큰 차이를 나타내기 때문에 얻어진 살충력만을 가지고 함부로 비교 검토하는 일도 삼가야 한다. 더우기 오늘날 사용되고 있는 살충제는 작용 특성이 다양하기 때문에 살충제의 우열에 관한 평가는 작용기구의 해명이 따르지 않으면 정확한 판단을 내리기는 어렵다.

화학구조와 살충작용을 밝히기 위해서는 첫 단계로서 대상 살충제의 일차적 작용(一次的作用 primary action)을 포착하는 일이다. 살충제의 일차적 작용이라함은 곤충체내에 있어서 살충제와 작용점에 있어서 생체기질(生體基質)과의 반응이라 볼 수 있다. 좀더 구체적으로 말하면 살충제의 일차적작용이라 하는 것은 살충제가 그의 작용점에 있어서 효소의 저해 및 곤충체내의 생리적 교란등을 일으키므로서 곤충체내의 대사가 교란되어 정상적인 생리기능(生理機能)을 발휘하지 못하며 곤충을 죽게 하는 것이다. 대부분의 살충제의 작용점은 신경이 되는 경우가 많다.

작용점에 있어서 효소저해(酵素阻

害)를 알아내기 위해서는 먼저 여러 가지 방법으로 그 살충제의 작용점을 찾아내어 그 작용점에 있어서 기능의 변화를 효소화학적으로 연구해서 그의 효소저해작용이 1차적인 것인지 또는 2차적인 것인지를 결정하는 등 복잡한 과정의 연구를 거쳐야 한다. 이와 같은 과정을 거쳐 1차적 작용을 포착하므로서 살충제의 화학 구조와 살충작용과의 관계를 논할 수 있게 되는 것이다. 여기에 있어서 화학구조상 독성단을 지닌 살충제의 경우 살충력이 없으면 그 원인이 어디에 있는 것인가를 탐색할 수가 있고 따라서 기존 살충제의 개량, 신살충제의 개발 등에 기여할 수 있게 되는 것이다.

작용점: 신경기능저해가 으뜸

살충제는 화학적 조성, 곤충체내에 의 침입경로 및 작용기작 등으로 분류할수 있는데 여기서는 작용기작에 따른 분류의 내용만을 간단히 소개코자 한다.

표 1에서 보는 바와 같이 작용점에 따라 신경기능저해제(神經機能阻害劑)와 대사저해제(代謝阻害劑)로 대별하는데 오늘날 대부분의 살충제는 신경기능저해제에 해당하며 또한 유기인제와 카바메이트계 살충제가 주종을 이루고 있으므로 여기서

표 1. 살충제의 작용점에 따른 분류

작 용 점	살 충 제
신경기능저해제(神經機能阻害劑)	
시나프스(synapse)	
아세칠콜린에스테라제	유기인제, 카바메이트제
시나프스 후막	니코틴, 칼탑(Cartap)
시나프스 전막	γ-BHC, 환산디엔계 살충제
신경축색(神經軸索)	DDT, 피레스로이드(Pyrethroids)
대사저해제(代謝阻害劑)	
에네르기 대사계	
TCA 회로	Monofluoroacetamide
호흡전자전달계(呼吸電子傳達系)	로테논(데리스), 청산가스
에네르기 전이계(轉移系)	디니트로페놀류, 비산연
생합성계(生合成系)	
키틴합성계	요소유도체

는 그들에 대해서만 다루고자 한다.

신경계의 흥분전달 구조와 기능

곤충의 신경계는 신경세포로 구성되어있는데 이를 뉴론(Neuron)이라 하며 뉴론은 핵을 지닌 세포체(細胞體)와 여기에서 길게 뻗은 축색(軸索 : Axon) 및 짧은 가지를 친 수상돌기(樹狀突起 : Dendrite)로 되어있다. 축색의 끝은 다른 신경세포나 근섬유(筋纖維)와 접해 있는데 이의 접합부를 시나프스(Synapse)라 하며 특히 신경근 접합부를 신경종판(神經終板 : Endplate)이라 부른다.

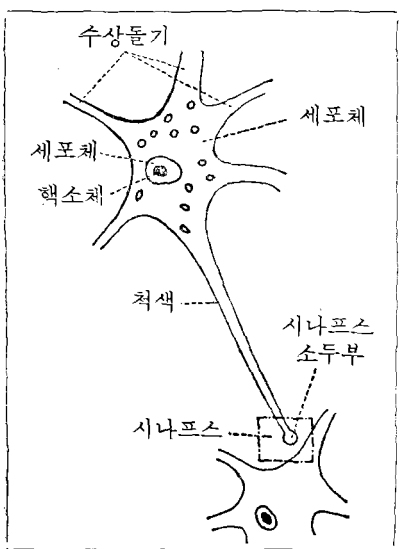


그림 1. 뉴론(Neuron)

외부로 부터의 자극은 피부에 있는 감각기(感覺器)에 감수(感受)되어 감각신경계를 거쳐 시나프스, 중추신경계에 전달된다.

뉴론은 약 100Å의 두께로 된 세포막에 의하여 외부의 조직액과 격리되어 있는데 나트리움 이온(Na^+), 염소 이온(Cl^-)의 농도는 조직액에서 높고, 칼리움 이온(K^+)의 농도는 세포내에서 높다. 또한 세포막 내외에서는 전위차(電位差)가 있어 내액은 조직액에 대하여 −60~70mv로 대전해 있다. 세포내에서 Na^+를 쫓아 내고 세포내에 K^+를 끌어 들이는 일은 신경세포의 활동을 이룩하는데 필수적이다. 그를 위해서 신경세포는 에네르기를 소비, Na^+를 배출하고 동시에 K^+를 유입(流入)하는 기구를 갖추고 있다. 이때의 에네르기는 ATP에 의하여 충당된다.

신경세포가 역치(閾値) 이상의 자극을 받으면 흥분이 일어나게 된다. 이때 신경막은 빨리 탈분극(脫分極)되어 막전위(膜電位)는 내측이 +30~40mV로 역전된다. 이것은 Na^+에 대한 막투과성이 급격히 증가하였기 때문이다. 따라서 이때 발생하는 활동전위(活動電位)는 거의 Na^+의 농도 기울기로 결정되는데 Na^+의 유입은 바로 정지(Na^+ 불활성화)하고 다음은 K^+의 유출이 일어나 (K^+ 활성화), 활동전위의 하강현

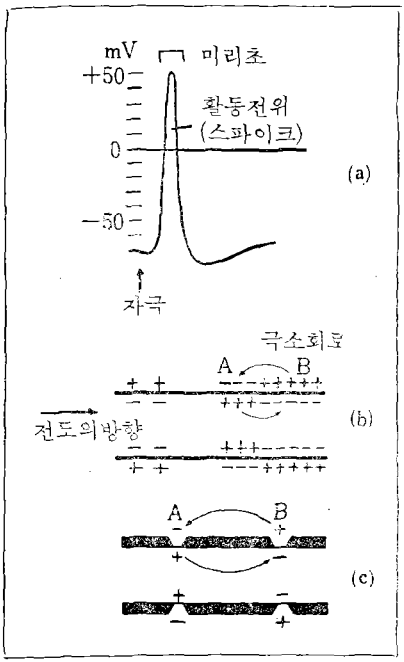


그림 2. 신경섬유의 자극전도
(a) 활동전위의 발생
(b) 무수신경 섬유에 있어서 스파이크의 전도
(c) 유수신경섬유에 있어서 조약전도

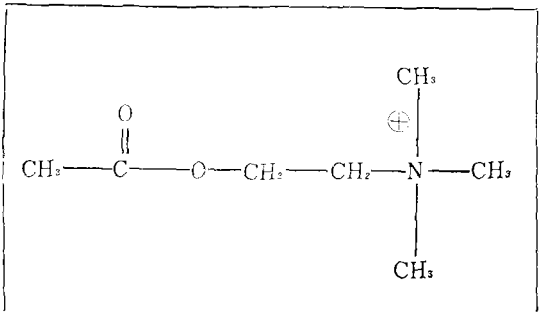
상이 나타나고 바로 정지전위(靜止電位)로 복귀된다.

시나프스에 있어서 흥분의 전달은 임펄스(Impulse)의 충격으로 척색말단(시나프스 전막)에서 방출되는 화학전달물질(化學傳達物質)에 의하여 이룩된다. 세포간극을 이동해 온 전달물질이 시나프스 후막의 수용기(受容器, Receptor)와 결합하면 후막(後膜)의 이온 투과성이 변한다. 흥분성 시나프스에서는 Na^+가 유입, 시나프스후막 전위가 역치에 달하면 활동 전위가 발생하여 흥분의 전달이 일어난다. 한편 억제성 시나프스에서는 억제성 전달물질이 방출되어 그의 수용기와 결합하면 K^+의 유출이나 Cl^-의 유입이 생길수도 있다.

아세칠콜린에스테라제의 저해

곤충에 있어서 아세칠콜린(Ach)은 중추신경(뇌 및 그 밖에 신경절)내 시나프스의 흥분성 전달물질로서 γ-아미노낙산(GABA)이 억제성 전달물질로서 작동하고 있다. 곤충의 신경근 접합부는 콜린 작동성이 아니고 구르타민산이 흥분성 전달물질로서 작용하는 것으로 알려져 있다.

신경말단에서 Ach을 저축하고 있



〔아세칠콜린(Ach)〕

는 시나프스 소포(小胞)는 저절로 파괴되어 1~2mV의 전위를 발생하나 인접된 세포에는 아무런 영향을 미치지 않는다. 그러나 임펄스에 의해서 시나프스 소포의 파열이 급격히 100~1,000배로 불어나면 후막에 까지 흥분이 전달된다. 이때 방출된 Ach는 효소의 일종인 아세칠콜린에스테라제(Acetylcholineterase, Ach E)에 의해서 빨리 가수분해되어 후막의 흥분은 다시 원상태로 복귀하게 된다.

Ach가흥분전달성물질로 작용

대부분의 살충제는 척색전달(軸索傳達)이나 시나프스 전달과정에 관여해서 곤충의 정상적인 활동을 저해하고 나아가 곤충을 사망케 하는 것으로 해석된다.

콜린작동성(Choline 作物性) 신경 시나프스에서는 신경말단에 해당하는 소포체(小胞體:Synaptic vesicle)에서 Ach이 방출되는데 이들은 2~3미리초 후에 AchE라는 효소에 의하여 분해되어야 한다.

여기서 콜린에스테라제(ChE)가 저해되면 신경의 작동에 따라 방출된 Ach이 축적되고 그 때문에 정상적인 자극전달이 이루어 질수 없게 되는 것이다. 유기인제나 카바메이트계 살충제는 바로 이 ChE를 저해함으로서 독성을 발현하게 되는 것이다.

Ach 분해효소는 특이적(特異的) 콜린에스테라제(ChE)와 비특이적(非特異的) ChE로 대별한다. 특이적 ChE는 Acetyl-β-methylcholine을 기질(基質)로 하고 있으며 또한 Ach 분자중 아실기가 아세칠, 푸로피오닐, 부칠 등으로 길어짐에 따라 가수분해가 잘 되며 고농도의 Ach에 잘 저해되는 특징을 지니고 있다. 비특이적 ChE는 Acetyl-β-methylcholine을 분해하지 않고 고농도의 기질에 저해되지 않으며 부칠콜린(Buch)을 Ach보다 잘 분해시키는 성질을 지니고 있다. 전자는 전달물질 Ach의 분해를 하나 후자에 대해서는 아직 불명한 점이 많다.

〔AchE가 기질(AX)을 가수분해하는 과정〕

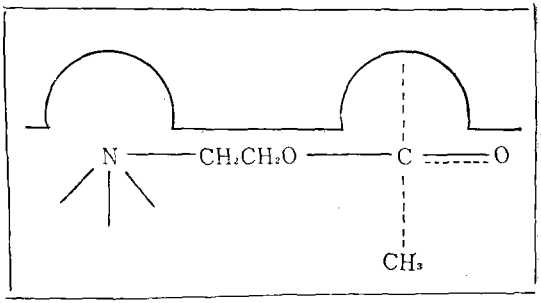
$$EH \times AX \underset{K_{-1}}{\overset{K_1}{\rightleftharpoons}} EH \cdot AX \xrightarrow{K_2} EA \xrightarrow{K_3} EH + AOH$$
$$-HX + H_2O$$

※ EH는 효소단백질
A는 아세칠기
HX는 콜린

□ 살충제의 작용기구 □

AchE가 기질(AX)을 가수분해하는 과정은 다음과 같은 식으로 표시할 수 있다.

먼저 효소—기질 복합체 EH·AX를 생성하고 다음에는 효소가 아세칠화된 후 생긴 EA가 가수분해되어 다시 활성효소로 복귀하게 되는 것이다. AchE의 활성부는 양전하(陽電荷)를 띤 Ach와 복합체를 형성하기 위한 음이온부(Anionic site)와 에스텔의 가수분해를 촉진하는 에스텔분해부위(Esteratic site)로 되어 있다.



〔콜린 에스테라제와 아세칠콜린의 결합상태〕

즉 효소의 활성 중심부인 기질의 N^+와 정전기적(靜電氣的)으로 결합하는 음이온부, 카—보닐기와 결합하는 에스텔분해부위가 있어 효소와 Ach은 소위 활성복합체를 형성하고 이어 콜린을 방출해서 효소는 아실화(Acyl化)되고 여기에서 생긴 아실화효소는 물과 반응해서 아세칠기를 유리, 효소가 재생하게 된다.

유기인 화합물은 ChE와 반응해서 화학적으로 결합, 효소를 인산화 시킨다.

◇ 과거의 살충제 개발과정은 살충기작의 해명을 토대로 이룩된 것이 아니었으나 앞으로는 살충작용의 정확한 기작을 토대로 하지 않으면 새로운 약제 개발은 어려울것 같다.

$$(RO)_2P(O)X + EH \longrightarrow (RO)_2P(O)OE + HX$$

(유기인화합물) (콜린에스테라제) (인산화효소)

여기에서 생긴 인산화효소는 쉽게 가수분해되어 ChE의 활성 중심부가 급속히 재생되지 않고 인산화된 효소는 기질을 분해하는 작용도 없어진다.

유기인계 살충제 중에는 P=S 결합을 지닌 화합물이 많은데 이들 자체로서는 ChE 저해작용이 비교적 약하다. 그러나 생물체 내에서는 산화되어 탈유황화된 P=O 화합물은 강력한 ChE 저해작용을 나타낸다.

카바메이트계 살충제에 있어서도 효소의 활성 중심부가 카바밀화 된다.

카바밀기는 활성중심부에서 이탈, 효소를 재생하게 된다. 카바밀화 AchE는 인산화와 같이 안정하지 못하며 비교적 쉽게 효소활성이 회복된다. 또한 카바밀화 반응속도는 유기

$$CH_3NHCO\cdot OR + EH \longrightarrow CH_3NHCO-R + HOR$$

(카바메이트제) (콜린에스테라제) (카바밀화효소)

$$\downarrow H_2O$$

$$EH + [CH_3NH\ COH_2]$$

인제의 경우에 비하여 일반적으로 낮다. 카바메이트제의 AchE 저해작용에는 카바밀화 반응보다 효소—저해제 복합체 형성이 더 중요하다고 본다.

카바메이트계 살충제의 일반식은 $ROCONR_1R_2$로 표시 되는데 카바민산측의 N-치환기, N,N-치환기의 ChE 저해작용 및 살충 작용은 N-methyl기 또는 N,N-Dimethyl기가 가장 유효한 것으로 알려져 있다. N-methyl체는 N-ethyl체 보다 ChE 저해작용에 있어서 약 15~50배, 살충력에 있어서 약 10~20배나 강하다. 또한 N-methyl기와 N,N-Dimethyl기와의 차이에 의한 생리활성의 차이는 일반적으로 N-methyl기 쪽이 ChE 저해작용 및 살충력에 있어서 4~40배의 차이를 나타내는 것이 보통이다. <계속>