

## Terbufos가 병아리 中 Acetylcholinesterase에 미치는 影響

洪 鍾 旭·金 政 鎬\*·金 章 億

慶北大學校 農科大學 \*大邱韓醫科大學 環境保健學科  
(1986년 6월 28일 수리)

### Effect of Terbufos on the Activity of Acetylcholinesterase in the Chicken

Jong-Uck Hong, Jung-Ho Kim\* and Jang-Eok Kim

Department of Agricultural Chemistry, College of Agriculture, Kyungpook National University  
and \*Department of Environmental Health, Taegu Oriental Medical College, Korea

#### Abstract

The responses of brain acetylcholinesterase(Ach-E) and plasma cholinesterase (Ch-E) activities were studied in chickens given oral doses of Terbufos(S-tert-butyl thiomethyl 0,0-diethyl phosphorodithioate), an organophosphorus insecticide. The acute oral LD<sub>50</sub> of terbufos was 1.82mg/kg. The activity of plasma Ch-E was inhibited more rapidly than that of brain Ach-E, whereas recovery of plasma Ch-E activity was more rapid than that of brain Ach-E. Recovery of brain Ach-E and plasma Ch-E was followed the model  $Y=a+b(\log_{10}X)$ . Brain Ach-E activity and plasma Ch-E were inhibited 83% and 94%, respectively, at 60min after administered oral LD<sub>50</sub>.

Brain Ach-E and plasma Ch-E was inhibited *in vitro* by Terbufos < Terbufos sulfide < Terbufos sulfone < Terbufosoxon < Terbufosoxon sulfoxide < Terbufosoxon sulfone.

#### 緒 論

現代의 영농에서는 農藥 使用이 增加 추세에 있다. 따라서 環境汚染, 生態系의 破壞, 人畜毒性, 殘留毒性 等の 문제점들이 여러 가지 側面에서 再檢討되어야 할 것이다. 특히 生物에 有害反應을 일으키는 化學物質의 毒性에 關한 定量的 評價 方法은 그 物質에 對한 許容基準을 設定하거나 有害 정도를 檢討하는데 매우 重要한 역할을 한다.

農藥이 環境에 미치는 影響中, 生體內에서 酵素의 作用을 阻害하기도 한다.<sup>1-3)</sup> 특히 神經 전달제

에 關連하는 acetylcholinesterase는 有機磷系<sup>4-6)</sup> 및 carbamate系<sup>7-9)</sup> 農藥에 의해 강한 阻害作用을 받는다. 神經傳達物質 가운데 acetylcholine은 choline acetyltransferase에 의해 合成되며 acetylcholinesterase에 의해 acetate와 choline으로 分解된다. 여기서 acetylcholinesterase 活性이 阻害되면 阻害된 阻害作用을 일으켜 中추神經계통, 副交感神經, 순환기계통, 소화기계통에 다양한 藥理的인 作用을 일으킨다고 報告<sup>4)</sup>되어 있다.

Acetylcholine을 加水分解하는 酵素<sup>10)</sup>는 acetylcholinesterase(E.C 3.1.1.7 Ach-E)와 cholinesterase(E.C 3.1.1.8 Ch-E)가 있다. Ach-E는 神經조

직, 적혈구에 存在하며, acetylcholine에 基質特異性이 있다. 한편 Ch-E는 혈장, 간, 신장 등에 存在한다.

本 實驗에 使用된 Terbufos(S-tert-butyl thiomethyl 0, 0-diethyl phosphorodithioate)<sup>11)</sup>는 phosphorothioate系 有機化合物로서 1973年 American cyanamid社에서 開發되었다. Terbufos(P=S, S)는 5種의 代謝產物로 酸化되는데, 主要 代謝經路<sup>12-14)</sup>는 側鎖의 sulfide가 sulfoxide와 sulfone으로 酸化되어 Terbufos sulfoxide(P=S, SO)와 Terbufos sulfone(P=S, SO<sub>2</sub>)으로 된다. 또 다른 代謝經路는 P=S가 P=O로 酸化되어 산소동족체인 Terbufosoxon(P=O, S)으로 되며, 이는 다시 Terbufosoxon sulfoxide(P=O, SO)와 Terbufosoxon sulfone(P=O, SO<sub>2</sub>)으로 酸化된다. Sulfone 化合物인 P=S, SO<sub>2</sub>와 P=O, SO<sub>2</sub>는 各各 生物學的으로 無毒한 0, 0-diethyl phosphorodithioic acid와 0, 0-diethyl phosphorothioic acid로 加水分解된다.

Wing 등<sup>15)</sup>은 1日齡 병아리를 使用하여 phosphorothiolate系가 Ach-E에 미치는 影響을 報告하였으며, Pickering 등<sup>16)</sup>은 병아리에서 plasma Ch-E 分析法을, Fleming 등<sup>17)</sup>은 야생조류에서 Dicrotophos가 Ach-E에 미치는 影響을 報告한 바 있다. 이와 같이 有機燐系 農藥의 개발 및 使用에 있어서 毒性作用에 關한 研究가 先行되어야 하며, 특히 Ach-E活性 阻害에 對한 定量的인 研究가 必要하다. 따라서 本 研究에서는 Terbufos와 그 代謝產物들의 pI<sub>50</sub>과 Ki값을 비교 검토하였으며, *in vivo* 조건에서 Terbufos가 brain Ach-E 및 plasma Ch-E 活性 阻害에 미치는 影響과 LD<sub>50</sub> 값과의 상관관계를 규명하고자 하였다.

## 材料 및 方法

### 1. 供試藥劑 및 試藥

Terbufos, Terbufos sulfoxide, Terbufos sulfone, Terbufosoxon, Terbufosoxon sulfoxide 및 Terbufosoxon sulfone 標準品은 American cyanamid社<sup>11)</sup>로부터 分讓받았으며 이들 標準品을 acetone에 溶解하여 *in vivo*, *in vivo* 實驗에 使用하였다. acetylthiocholine iodide, butylthiocholine iodide, dithiobisnitrobenzoic acid(DTNB)는 Sigma製를 使用하였다.

### 2. 供試動物

1日齡된 병아리(Hy-Line 77) 中에서 43~47g되는 健전한 개체를 선별하여 使用하였다.

### 3. Acetylcholinesterase 活性度 測定

Acetylcholinesterase(Ach-E)와 cholinesterase(Ch-E) 活性度는 Elman 方法<sup>18)</sup>에 準하여 다음과 같이 測定하였다. 병아리의 頸부를 절단하고 heparin으로 處理된 遠心分離관에 全血을 채취한 後, 3000 rpm에서 20分間 遠心分離하여 上澄液인 plasma를 Ch-E活性 測定에 使用하였다. Brain은 phosphate 緩衝溶液(0.1M pH 7.4)을 2배(W/W) 添加하여 均質化하였으며, 1500rpm에서 20分間 遠心分離한 後 上澄液을 Ach-E活性 測定에 使用하였다.

Ach-E 活性 測定은 phosphate 緩衝溶液(0.1M pH 8.4) 3ml에 acetylthiocholine iodide(0.075M) 50 $\mu$ l, DTNB(0.01M) 50 $\mu$ l, 酵素液 50 $\mu$ l을 加한 後 412nm(Shimadzu UV-200)에서 吸光度를 測定하였다. 蛋白質 定量은 Lowry 등<sup>19)</sup>의 方法에 準하였으며, 標準品은 bovine serum albumin(Sigma製)을 使用하였다.

### 4. *in vitro* 實驗

酵素가 添加된 反應液에 供試藥劑를 加하여 37°C에서 30分間 恒溫시킨 後 酵素活性를 測定하였다. 이때 acetone의 濃도가 反應液 中에 2% 以上 되지 않게 하였다. 本實驗에서 酵素活性의 阻害率은 다음 式과 같이 하였다.

$$\text{Inhibition}(\%) = \frac{A-B}{A} \times 100$$

여기서, A : 對照區의 酵素活性

B : 供試藥劑가 處理된 區의 酵素活性

### 5. 急性經口 LD<sub>50</sub> 測定

Terbufos에 對한 致死率 0%와 100% 溶量 사이에서, 均등한 대수치 간격으로 經口投與하여 24時間 後에 致死率을 調査하였으며, Probit 方法<sup>20)</sup>에 準하여 LD<sub>50</sub> 값을 計算하였다.

### 6. *in vivo* 實驗

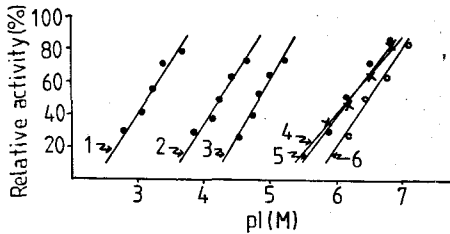
Terbufos의 投與量은 LD<sub>50</sub> 값의 0.22, 0.49, 1.48배에 해당하는 0.4mg/kg, 0.9mg/kg, 2.7mg/kg의 3個 投與量水準으로 設定하였다. 1마리當 投與되는 供試藥劑가 50 $\mu$ l되게 하여 經口用 注射器로

**Table 1.** Normal acetylcholinesterase activity and butyrylcholinesterase activity in various regions of chickens.

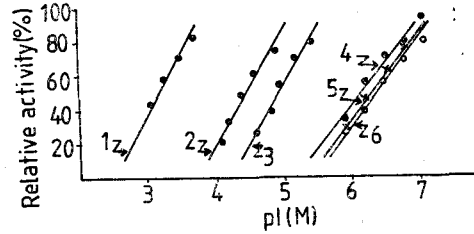
Tissue	Substrate( $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$ of protein) <sup>b)</sup>	
	Acetylthiocholine	Butylthiocholine
Brain(whole)	167.8 $\pm$ 3.7 <sup>a)</sup>	5.90 $\pm$ 0.48
Cerebrum	181.5 $\pm$ 4.2	6.99 $\pm$ 0.13
Mid brain	149.7 $\pm$ 9.0	5.81 $\pm$ 0.38
Cerebellum	79.4 $\pm$ 11.2	3.08 $\pm$ 0.34
Plasma	23.5 $\pm$ 0.6	8.31 $\pm$ 1.07

a) Activity was determined spectrophotometrically by the method of Elman *et al.*<sup>19)</sup>

b) Enzyme activity is expressed in  $\mu\text{mol}$  of acetylthiocholine or butylthiocholine hydrolyzed/min/g of protein in brain or plasma.



**Fig. 1.** Inhibition of acetylcholinesterase in chicken brain *in vitro* by 1. Terbufos (●) 2. Terbufos sulfoxide (●) 3. Terbufos sulfone (●) 4. Terbufosoxon (●) 5. Terbufosoxon sulfoxide (×) 6. Terbufosoxon sulfone (○).



**Fig. 2.** Inhibition of cholinesterase in chicken plasma *in vitro* by 1. Terbufos (●) 2. Terbufos sulfoxide (●) 3. Terbufos sulfone (●) 4. Terbufosoxon (●) 5. Terbufosoxon sulfoxide (×) 6. Terbufosoxon sulfone (○).

經口投與 한 後, 時間別로 brain Ach-E 및 plasma Ch-E 活性를 測定하였다.

Terbufos에 대한 投與量反應을 알기 위해서 여러가지 投與量水準으로 經口投與하여, 1時間 後에 brain Ach-E 및 plasma Ch-E 活性를 測定하였다.

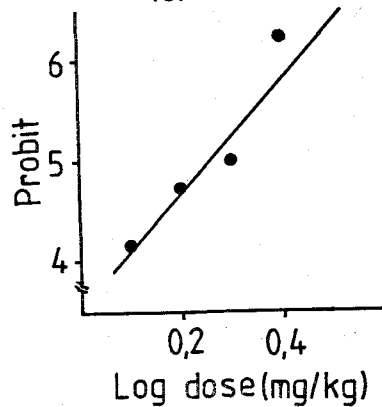
實驗動物은 各 群當 5마리씩 配定하였다.

### 結果 및 考察

#### 1. Acetylcholinesterase와 Cholinesterase 活性度

병아리의 brain 및 plasma 中 acetylcholinesterase와 cholinesterase 活性度는 Table 1과 같다.

전체 brain에서 基質로 acetylthiocholine과 butylthiocholine을 使用했을 때, 各各 168 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$  of protein과 5.90 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$  of protein이었



**Fig. 3.** LD<sub>50</sub> of Terbufos from probit VS log dose plot. The oral LD<sub>50</sub> of Terbufos was 1.82mg/kg.

다.

따라서 acetylcholinesterase 活性은 butylcholinesterase 보다 28.4배 높았으며, 이는 rat의 Br-

**Table 2.** Bimolecular rate constant  $K_i$  and  $pI_{50}$  of brain acetylcholinesterase(Ach-E) and plasma cholinesterase(Ch-E) by Terbufos and Terbufos metabolites in chicken

Chemical	Enzyme	$pI_{50}$ ( $-\log M$ )	$K_i$ ( $\text{moles}^{-1}\text{min}^{-1}$ )	$Y=b+a(-\log X)$		
				b(%)	a	$r^2$
Terbufos	ACh-E	3.27	$4.31 \times 10^1$	168	66	0.99
	Ch-E	3.31	$4.73 \times 10^1$	172	67	0.99
Terbufos sulfoxide	Ach-E	4.24	$4.02 \times 10^2$	226	64	0.99
	Ch-E	4.45	$6.54 \times 10^2$	250	67	0.99
Terbufos sulfone	Ach-E	4.81	$1.50 \times 10^3$	298	72	0.93
	Ch-E	4.95	$2.06 \times 10^3$	292	68	0.99
Terbufosoxon sulfoxide	Ach-E	6.15	$3.27 \times 10^4$	247	48	0.94
	Ch-E	6.17	$3.42 \times 10^4$	258	49	0.96
Terbufosoxon sulfoxide	Ach-E	6.17	$3.42 \times 10^4$	284	54	0.95
	Ch-E	6.33	$4.96 \times 10^4$	271	50	0.97
Terbufosoxon sulfone	Ach-E	6.39	$5.69 \times 10^4$	289	53	0.92
	Ch-E	6.46	$6.69 \times 10^4$	346	61	0.95

**Table 3.** Recovery of Brain acetylcholinesterase(Ach-E) and plasma cholinesterase(Ch-E) in chicken, following an acute, oral dose of terbufos

Dose (mg/kg)	Enzyme	$Y=b+a(\log X)$			Recovery time(hr)	
		b(%)	a	$r^2$	50%	100%
0.40	Ach-E	66	18.2	0.87	5.9	73.8
	Ch-E	36	38.0	0.95	4.9	48.3
0.90	Ach-E	50	15.5	0.82	27.8	1584
	Ch-E	17	33.9	0.98	11.5	267
2.70	Ach-E	15	-7.8	0.84	$\infty$	$\infty$
	Ch-E	5.3	13.2	0.93	2693	$1.43 \times 10^7$

ain에서 acetylcholinesterase 活性이 buthrylcholinesterase 보다 33.2배 높았다는 Elman 등<sup>18)</sup>의 報告와 類似하였다.

Brain을 大腦, 中腦, 小腦로 구분했을 때 acetylcholinesterase 및 butylcholinesterase 活性은 小腦<中腦<大腦 順으로 높았다. 한편 plasma cholinesterase 活性도는 基質로 acetylthiocholine과 butylthiocholine을 使用하였을 때, 各各 23.5  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$  of protein과 8.31  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$  of protein이었다.

## 2. $pI$ 과 $K_i$

Terbufos와 그 代謝產物들에 對한 brain Ach-E와 plasmach-E의 阻害는 各各 Fig.1, Fig.2와

같다.

이를  $Y=b+a(-\log X)$  式<sup>21-23)</sup>에 適用시켜  $pI_{50}$ 과 2분자속도상수( $K_i$ )을 求한 結果는 table 2와 같다. 여기서 X는 供試藥劑의 濃度이며 Y는 對照區에 對한 處理區의 酵素活性度(%)이다. Phosphorothiolate系인 Terbufosoxon, Terbufosoxon sulfoxide Terbufosoxon sulfone은 phosphrodithioate系인 Terbufos, Terbufos sulfoxide, Terbufos sulfone 보다  $I_{50}$  값이 700~2500배 감소하였다. Sulfoxide形과 sulfone形을 比較하여 보면 sulphoxide形보다 sulfone形の  $pI_{50}$  값이 조금 큰 경향이 있었다. 한편  $K_i$ 도 Terbufos<Terbufos sulfoxide<Terbufos sulfone<Terbufosoxon<Terbufosoxon sulfoxide<Terbufosoxon sulfone 順으로 증가

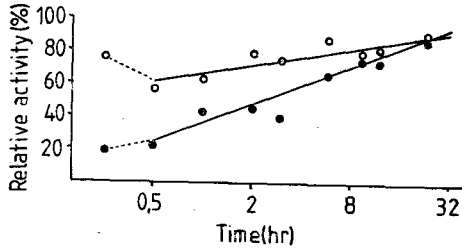


Fig. 4. Response of brain acetylcholinesterase and plasma cholinesterase in chicken following an acute, oral 0.40mg/kg of Terbufos.

(Brain acetylcholinesterase : ○—○  
Plasma cholinesterase : ●—●)

하였다. 이와 같은 결과는 phorate와 그 代謝產物의  $pI_{50}$  값에 對한 報文<sup>4)</sup>과 類似하였다. 한편 brain Ach-E와 plasma Ch-E의  $pI_{50}$ 과  $Ki$  값은 비슷하였다.

Acetylcholinesterase는 esteratic site와 anionic site의 2가지 活性위치를 가진다. Ach-E가 有機磷系에 依해 阻害되는 過程은 esteratic site에 有機磷系의 P 원자가, anionic site에 치환기가 結合되며 그 다음 磷酸化와 탈磷酸化 過程을 거친다. 이때 탈磷酸化 過程이 느리게 일어나기 때문에 강한 阻害作用이 나타난다고 報告<sup>22)</sup>되어 있다. 本實驗에서도 phosphorothiolate系가 phosphorodithioate系보다  $Ki$  값이 크며 따라서  $pI_{50}$  값도 增加하여 毒性이 강한 것으로 나타났으며 이는 산소동족체가 Ach-E 結合위치에 강하게 結合하기 때문일 것이다.<sup>4)</sup>

3. 急性經口  $LD_{50}$

병아리에 對한 Terbufos의 急性經口  $LD_{50}$ 은 Fig 3과 같이 1.82mg/kg이었다.

報文<sup>13)</sup>에 依하면 male albino rats의 經口  $LD_{50}$ 은 1.6mg/kg이고, female albino mice는 5.4mg/kg이며 이와 비슷한 수준이었다.

4. Brain Ach-E 및 Plasma Ch-E 活性的 阻害 및 回復

Terbufos을 經口投與 한後 brain Ach-E와 plasma Ch-E 活性的 阻害 및 回復은 Fig4, 5, 6과 같다.

回復式<sup>17)</sup>과 阻害된 活性的 50%와 100% 回復되

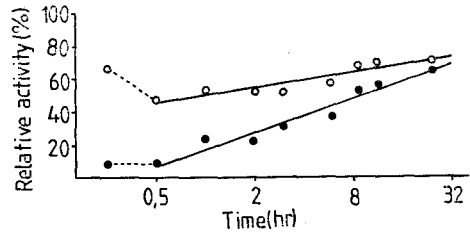


Fig. 5. Response of brain acetylcholinesterase and plasma cholinesterase in chicken following an acute, oral 0.90mg/kg of Terbufos.

(Brain acetylcholinesterase : ○—○  
Plasma cholinesterase : ●—●)

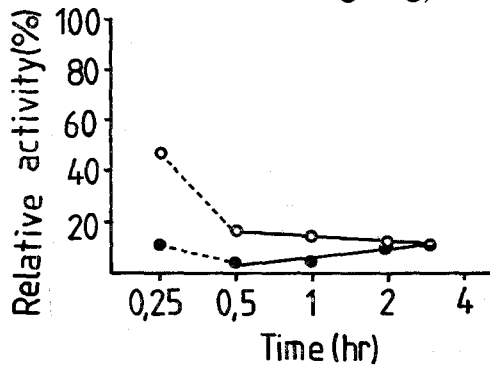


Fig. 6. Response of brain acetylcholinesterase and plasma cholinesterase in chicken following an acute, oral 2.70mg/kg of Terbufos.

(Brain acetylcholinesterase : ○—○  
Plasma cholinesterase : ●—●)

는데 必要한 時間은 table 3과 같다.

0.40mg/kg 投與群에서 brain Ach-E 活性은 投與 15分 後에 23%, 30分 時에 40%가 阻害되었으며 그 以後 서서히 回復되었다. 50%와 100% 回復에는 各各 5.9, 73.8 時間이었다. 한편 plasma Ch-E 活性은 投與 15分 後에 80%, 30分 後에 77%가 阻害되었으며 그 以後 時間에는 brain Ach-E 보다 回復이 빨랐다.

Brain Ach-E와 plasma Ch-E을 比較하여 볼 때 plasma Ch-E는 經口投與 後에 크게 阻害되었으며 반면에 brain Ach-E는 經口投與 30分 後에 큰 阻害현상이 나타났다. 또한 brain Ach-E보다 plasma Ch-E가 더 강하게 阻害되었다. 回復에 있어서도 brain Ach-E와 plasma Ch-E 活性 回復기울기가 各各 18.2, 38.0이었으며 따라서 brain Ach-E

보다 plasma Ch-E 活性 回復이 빨랐다.

0.90mg/kg 投與群에서 brain Ach-E 活性 回復에 50% 및 100%가 各各 27.8, 158.時間이었으며 plasma Ch-E에서는 50%와 100%가 各各 11.5 267時間이었다. Brain Ach-E와 plasma Ch-E의 阻害 및 回復경향은 0.40mg/kg 投與群과 類似하였다.

2.70mg/kg 投與群에서 brain Ach-E 活性은 投與 15分 後에 55%, 30分 後에 82%가 阻害되었으며 그 以後 時間에도 回復되지 않았다. Plasma Ch-E 活性은 投與 15分 後에 93%, 30分 後에 96% 阻害되었으며 그 以後 조금 回復되었다. 또한 2.70mg/kg 投與群은 投與 3時間 後에 斃死되었다.

0.40mg/kg, 0.90mg/kg, 2.70mg/kg 投與群을 比較하여 보면, 投與量을 增加 시킬수록 brain Ach-E와 plasma Ch-E 活性 回復 速度가 遲延되었다.

한편 回復<sup>24,25)</sup>은 새로운 Ach-E의 合成에 依해 일어나며, 또 磷酸化된 酵素의 加水分解에 기인한 것으로 思料된다.

### 5. 投與量反應<sup>25)</sup>

Terbufos를 여러 가지 投與量으로 經口投與하고 60分 後에 brain Ach-E 및 plasma Ch-E 活性을 測定한 結果는 Fig. 7과 같다.

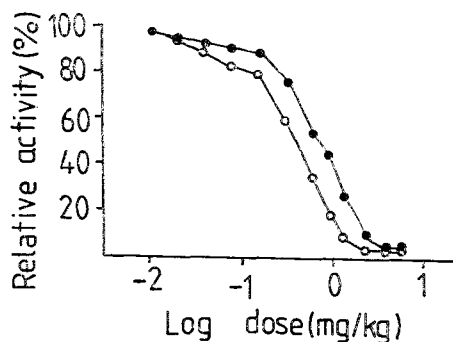


Fig. 7. Brain acetylcholinesterase and plasma cholinesterase activity in chicken following 60min after an acute, oral dose of Terbufos.

(Brain acetylcholinesterase ; ○—○  
Plasma cholinesterase ; ●—●)

Brain Ach-E에서 對照群의 10% 以下 와 90% 以上 阻害量은 0.158mg/kg 以下와 2.51mg/kg 以上이었으며, 이는 LD<sub>50</sub>의 0.086배와 1.38배에 해당하는 量이다. 한편 plasma Ch-E에서는 10%

以下와 90% 以上 阻害 量이 各各 0.033mg/kg 以下와 1.38mg/kg 以上이었으며, 이는 LD<sub>50</sub>의 0.018배와 0.76배에 해당하는 量이다.

Brain Ach-E와 plasma Ch-E 活性의 50% 阻害 量은 各各 0.363mg/kg과 0.724mg/kg으로 LD<sub>50</sub>의 0.199배와 0.397배이었다.

여기서 brain Ach-E와 plasma Ch-E 活性 阻害率을 比較하여 보면, plasma Ch-E가 brain Ach-E보다 더 크게 阻害됨을 알 수 있으며, 이는 Robinson 等<sup>25)</sup>이 Rat에서 methamidophos을 投與하고 1時間 後에 plasma Ch-E가 brain Ach-E보다 더 크게 阻害되었다는 報告와 一致하였다.

LD<sub>50</sub>에서는 brain Ach-E가 83%, plasma Ch-E가 94% 阻害되었다.

### 要 約

Terbufos가 병아리 中 brain Ach-E 및 plasma Ch-E 活性에 미치는 影響을 조사한 結果는 다음과 같았다.

Terbufos의 병아리에 對한 急性經口 LD<sub>50</sub>은 1.82mg/kg이었다.

Brain Ach-E와 plasma Ch-E에 對한 pI<sub>50</sub>과 Ki는 Terbufos < Terbufos sulfoxide < Terbufose sulfone < Terbufosoxon < Terbufosoxon sulfoxide < Terbufosoxon sulfone 順으로 增加하였다.

Terbufos를 0.40mg/kg과 0.90mg/kg 投與群에서, plasma Ch-E 活性은 brain Ach-E 活性보다 더 크게 阻害되었으며, 阻害活性의 回復은 brain Ach-E 보다 plasma Ch-E가 빨랐다. 2.70mg/kg 投與群은 投與 3時間 後에 斃死되었다. 한편 投與 量이 增加할수록 阻害活性의 回復이 遲延되었다.

投與 60分 後, brain Ach-E 및 plasma Ch-E 活性을 10% 以下 阻害시킬 수 있는 量은 各各 0.158mg/kg과 0.033mg/kg이었으며, 50% 活性阻害 量은 0.363mg/kg과 0.724mg/kg이었다. 또한 LD<sub>50</sub>에서는 Brain Ach-E 活性이 83%, plasma Ch-E 活性이 94%가 阻害되었다.

### 參 考 文 獻

1. 洪鍾旭, 金政鎬: 韓國環境農學會誌, 3(2): 16 (1984).
2. Chowdhury, J.S., Dedeja, P.K., Metha, S.

- K. and Mahmood, A.: *Toxicol. Lett.*, 6(6) : 411(1980).
3. Imamura, T. and Hasegawa, L.: *Pestic. Biochem. Physiol.*, 22 : 312(1984).
4. Eto, M.: *Organophosphorus Pesticides, Organic and Biochemistry*, chap. IV, CRC Press (1974).
5. Randy, L.R and Thomas, C.S: *Pestic. Biochem. Physiol.*, 22 : 69(1984).
6. Reinders, J.H., Hansen, L.G., Metcalf, R.L. and Metcalf, R.A.: *Pestic. Biochem. Physiol.*, 20 : 67(1983).
7. Kuhr, R.J. and Dorough, H.W.: *Carbamate Insecticides chemistry, Biochemistry and Toxicology*, chap.5, CRC Press(1976).
8. Hetnarski, B. and O'Brien, R.D.: *Biochem.*, 12(20) : 3883(1973).
9. Manulis, S., Ishaaya, I. and Perry, A.S.: *Pestic. Biochem. Physiol.*, 15 : 267(1981).
10. Bergmeyer, H.U.: *Methods of Enzymatic Analysis*, 3rd Ed., Vol. IV, 52, Verlag chemie(1984).
11. Worthing, C.R.: *The Pesticide manual*, 6th Ed., BCPC, 500(1979).
12. Bowman, J.S. and Casida, J.E.: *J. Econ. Entomol.*, 51 : 838(1958).
13. 李海根, 洪鍾旭 : 韓國環境農學會誌, 26(2) : 97(1983).
14. Bowman, M.C., Beroza and Harding, J.A.: *J. Agric. Food Chem.*, 17 : 138(1969).
15. Wing, K.D., Glickman, A.H. and Casida, J.E.: *Pestic. Biochem. Physiol.*, 21 : 22(1984).
16. Pickering, C.E. and Pickering, R.G.: *Toxico. Appli. Pharma.*, 39 : 229(1977).
17. Fleming, W.J. and Grue, C.E.: *Pestic. Biochem. Physiol.*, 16 : 129(1981).
18. Elman, G.L., Courtney, K.D., Jr, V.A. and Featherstone, R.M.: *Biochem. Pharmacol.*, 7 : 88(1961).
19. Lowry, V.J., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. and Randall, R.J.: *J. Biol. Chem.*, 193 : 265 (1951).
20. Finney, D.J.: *Probit analysis*, 3rd Ed., Cambri. Uni. Préss, (1971).
21. Schnitzerling, H.J., Nolan, J. and Davey, P.A.: *Pestic. Biochem. Physiol.*, 18 : 216 (1982).
22. Hart, G.J. and O'Brien, R.D.: *Biochemi.*, 12(15) : 2940(1973).
23. Matsumura, F.: *Toxicology of Insecticide*, Plenun Press(1975).
24. Davison, A.N.: *Biochem. J.*, 60 : 339(1955).
25. Robinson, C.P and Beiegrohslein, D.: *Pestic. Biochem. Physiol.*, 13 : 267(1980).