

植物保护用抗菌素的研究与应用



I. 防治植物真菌病害的抗菌素

陈 玉 梅

(中国科学院微生物研究所, 北京)

农用抗菌素是随着医用抗菌素的发展而发展起来的。现在, 抗菌素不仅在植物病害和家畜、家禽疾病的防治方面得到了广泛的应用, 而且还被用于促进动物生长、水果蔬菜的保藏等方面。抗菌素作为农业害虫(包括螨类)防治剂

和农田除莠剂的研究, 近年来也有很大的进展。据 Bérdy 估计^[1]: 70 年代初, 全世界每年用于植物保护上的抗菌素约 20,000—25,000 吨。日本应用农用抗菌素的情况见表 1^[2-4]。

应用抗菌素防治植物病虫害, 由于一般使

表 1 日本植物保护用抗菌素生产与应用情况

单位: 吨

	批准应用年代	抗菌素名	防 治 对 象	1974		1975
				原 粉	制 剂	原 粉
抗真菌	1959	放线酮	洋葱霜霉及日本落叶松梢枯病		可湿粉 17	
	1959	灰黄霉素	瓜类镰刀菌萎蔫病		糊 剂 2	
	1961	杀稻瘟菌素 S	稻瘟病	45	粉 剂 1,250 可湿粉 3 水和剂 152	59
	1965	春日霉素	稻瘟病	111	粉 剂 7,930 可湿粉 265 水剂 10	125
	1967	多氧菌素	稻纹枯病、果树和蔬菜真菌病	112	粉 剂 387 可湿粉 418 水 剂 34	88
	1970	鲎霉素	菜豆茎腐病	—	可湿粉 —	—
	1972	有效霉素	稻纹枯病	35	粉 剂 3,893 可湿粉 94	75
抗细菌	1957	链霉素	果树蔬菜细菌病		可湿粉 349	
	1964	灭胞素	稻白叶枯病		可湿粉 —	
	1964	氯霉素+碱式铜	稻白叶枯病		可湿粉 10	
	1968	新生霉素	番茄细菌性溃疡病		水 剂 —	
杀 螨	1974	四抗菌素	果树和茶叶红蜘蛛		—	

用浓度很低,用量很少,且又是天然产品,易被生物分解,所以一般说来,没有残毒和公害的问题;而且许多抗菌素都易被植物吸收,具有内吸治疗作用,不仅可作种苗带菌的消毒剂(包括表面带菌和深部带菌),而且可作田间病虫害的预防剂和治疗剂,以及水果、食品的防腐剂。有趣的是一种多烯大环内酯抗菌素——匹马菌素(Pimaricin),甚至可以利用其对日光的不稳定性和易被氧化分解的特点,在干酪生产过程中用作防腐剂^[6]。应当指出,应用抗菌素作农药,也有其本身的问题:例如持效期短,作保护剂应用常不如合成农药效果好,有的抗菌素的生产成本偏高……,这些都使抗菌素的应用受到一定的限制。尽管如此,我们还是认为,它仍不失为一类比较理想的农药,我们应当对它有一个正确的评价。其实,作为农药来说,抗菌素仍然属于化学防治的范畴,只不过它是一类生物合成的天然化合物。随着化学结构的阐明和有机合成化学的进步,将会有更多的抗菌素的生产为化学合成法所代替。

我国从50年代起就进行了利用抗菌素促进动物生长和防治植物病害的研究,在毛主席革命路线的指引下,已经取得了明显的成绩。已经找到了灭瘟素(与杀稻瘟菌素S相似)、春雷霉素(与春日霉素相似)、井冈霉素(与有效霉素相同)、多抗霉素(与多氧菌素相似)、庆丰霉素及内疗素等,并且已在水稻稻瘟病和纹枯病等防治上实际应用。本文拟就国外近年来关于抗植物真菌病害的抗菌素的研究作一简介,供同志们参考。关于抗植物细菌病和病毒病的抗菌素、杀虫杀螨抗菌素、抗菌素除草剂及饲料添加剂抗菌素将另文介绍与讨论。

防治稻瘟病的抗菌素

应用抗菌素防治稻瘟病的研究,是日本首先开始的。吉井(1949)第一个报告了头孢菌素(Cephalosporin)能提高水稻抗稻瘟病的能力。杀稻瘟菌素S(Blasticidin S)的发现及其大规模田间应用试验的成功,是农用抗菌素由研究走向

实用化的里程碑,从而结束了依靠汞制剂防治稻瘟病的局面。

1. 杀稻瘟菌素 S

杀稻瘟菌素S是Takeuchi等(1958)从产生杀稻瘟菌素A、B、C的灰色产色链霉菌(*Streptomyces griseochromogenes*)的培养滤液内分离得到的新核苷类抗菌素。此外,*Streptomyces albus* var. *pathocidicus*, *Strep. monokaeensis*等亦能产生这一抗菌素。

杀稻瘟菌素S不仅能强烈抑制稻瘟病菌生长,而且还具有抗细菌、抗病毒和抗肿瘤作用,但因动物毒性太大,没有医用价值。田间防治稻瘟病的试验证明,用10—20ppm水溶液喷雾,对苗稻瘟、叶稻瘟和穗颈稻瘟病都有良好的预防和治疗效果,而且在此浓度下对水稻是安全的,高浓度使用会造成药害。药害的发生与喷药时的气候条件和土壤、施肥情况、喷药时间和次数以及水稻品种等有关。不同作物对抗菌素的敏感性差别很大。例如菸草最敏感,茄子、番茄、马铃薯和桑叶次之,葡萄、梨和桃比较耐药,黄瓜、西瓜和水稻最耐药^[3]。

杀稻瘟菌素S对动物毒性大。小白鼠口服杀稻瘟菌素S游离硷的半致死剂量为39.5毫克/公斤。当水中含抗菌素>8.7ppm时,即能杀死鲤鱼。对人的毒性,主要是引起皮肤、粘膜和肺的炎症,尤其当抗菌素同眼睛接触时,可引起结膜炎甚至角膜炎,但这种现象以使用粉剂为多见,使用水剂时很少发生。有人想用含丙氨酸或苯丙氨酸的氨酰基代替分子中的杀稻瘟菌素来减轻毒性,但没有成功。烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)能将杀稻瘟菌素S转变成脱氨基羟基杀稻瘟菌素S,虽然其动物毒性降低了,但抗菌活性也降低了^[3]。最近,Seto等(1977)报告,脱甲基杀稻瘟菌素S(Demethylblasticidin S)对稻瘟病菌、*Pellicularia filamentosa*、梨黑斑病菌的最小抑制浓度与杀稻瘟菌素S相同,温室防治稻瘟病试验证明,其效果亦相同^[7]。用解毒素(Detoxins)与该抗菌素等量混用,可以降低抗菌素的植物毒性和对人眼的刺激,并且不降低防治稻瘟病的效果^[3,8]。

解毒素是头状链霉菌产解毒素变种 (*Streptomyces caespitosus* var. *detoxicus*) 与茂原链霉菌 (*S. mobaraensis*) 的代谢产物。现已分离到 A—H 8 个组分。其中 C 和 D 是该复合物的主成分。解毒素 D 经分配层析和凝胶过滤, 可以得到主成分 D₁ 和次成分 D₂—D₅。用菜豆试验证明, 掺等量解毒素后, 使抗菌素对菜豆的致死浓度提高了十几倍^[8]。

Sugamoto 等 (1972) 将杀稻瘟菌素 S 粉剂内加 5% 醋酸钙, 可以减轻对人眼的刺激而不降低其防治稻瘟病的效果, 但对植物药害和动物毒性没有影响。日本从 1973 年起都用这种改良粉剂^[3,9]。杀稻瘟菌素 S-苯氨基苯磺酸复盐可以降低植物药害和动物毒性^[5]。同时其生产工艺又简单, 是一种值得提倡的剂型。

杀稻瘟菌素 S 在田间喷洒时, 一部分落在植物表面上, 一部分散落在地表。只有很少一部分抗菌素能通过伤口或感染组织渗入植物体内, 并向上部组织运转, 其余部分可被日光分解成胞嘧啶。据报道, 由喷过抗菌素的地里收获的糙米, 抗菌素的残留量不到 0.05ppm^[10]。落在地上的抗菌素会被土壤吸附。某些土壤微生物能分解抗菌素, 使之变成对动物无害的物质^[11]。所以不用担心环境污染和食物污染的问题。

杀稻瘟菌素 S 对稻瘟病的治疗作用是强烈抑制病菌菌丝生长。其作用机制是抑制氨基酸掺入病菌的蛋白质。抑制作用发生在肽酰-tRNA 转肽步骤, 即在蛋白质合成的最后一步。由于加抗菌素后能明显地抑制嘌呤霉素 (Purromycin) 反应 (形成肽酰-嘌呤霉素), 所以它的作用点可能在核糖核蛋白体 50S 亚基上, 形成类似于肽酰-嘌呤霉素那样的肽酰-杀稻瘟菌素 S^[3,12]。

关于杀稻瘟菌素的耐药菌问题, 虽然有人曾在实验室内驯育到耐 2,000—5,000 ppm 的稻瘟病菌耐药株, 但日本自 1961 年大规模应用以来, 还没有见到田间发生抗药性的报告。

2. 春日霉素 (Kasugamycin)

春日霉素是春日链霉菌 (*Streptomyces kasu-*

gaensis) 产生的硷性水溶性氨基糖苷类抗菌素。用 20 ppm 水溶液进行植株上喷雾, 能有效地防治稻瘟病, 而且毒性极低, 即使喷 300 ppm 的高浓度, 对水稻和其他供试植物都未见药害。对小白鼠的半致死剂量: 口服为 2000 毫克/公斤。在水中含 1000 ppm 抗菌素时, 对鱼类无中毒反应。所以它是一种高效低毒的稻瘟病防治剂。日本自 1965 年发现后, 同年就被批准作为农药。主要用 0.3% 粉剂、2% 可湿性粉剂或乳剂作田间喷粉或喷雾用; 也可作种子处理剂。据报道, 用 2% 可湿性粉剂处理水稻种子, 可保护秧田期一个月^[3,9,12]。

春日霉素还可选择抑制假单胞菌属 (*Pseudomonas*) 的一些种, 例如绿脓杆菌 (*Pseudomonas aeruginosa*), 在临床上可用作治疗这类病菌的感染。此外, 对菸草野火病 (*P. tabaci*) 也相当敏感, 但另一些真菌如粟瘟病菌 (*Piricularia grisea*) 及其它梨头孢霉 (*Piricularia*)、镰孢霉属 (*Fusarium*)、小丛壳属 (*Glomerella*)、盘长孢属 (*Gloeosporium*)、刺盘孢属 (*Collectotrichum*)、长蠕孢属 (*Helminthosporium*)、蛇孢腔菌属 (*Ophiobolus*)、赤霉属 (*Gibberella*)、青霉属 (*Penicillium*) 及葡萄孢属 (*Botrytis*) 都对它不敏感^[3,12]。

春日霉素能被植物吸收, 对稻瘟病有良好的预防和治疗作用。但它只能抑制菌丝生长而不能抑制孢子萌发, 即使在 120ppm 的高浓度下也是如此^[5]。它的作用机制是通过抑制氨基酰-tRNA 同 mRNA-30S 核糖核蛋白体亚基结合, 抑制起始蛋白质合成。抗菌素对起始蛋白质合成的抑制较对肽链延长的抑制为强^[13]。多数氨基糖苷类抗菌素都能引起密码错读, 但春日霉素是一例外。原因是其分子中没有脱氧链霉胺或链霉胺这样的活性中心^[13,14]。

春日霉素的最大缺点是容易出现耐药菌。据报道, 日本山形县由于从 1967—1973 连年使用春日霉素防治稻瘟病, 于 1971 年发现田间抗药性, 1972 年田间抗药菌株占 97%, 以致其防治效果完全丧失, 只好于 1973 年停用。幸好停用一年以后, 田间抗药菌株的比例又下降了^[2,3]。表 2 列出连用春日霉素后防治效果下

表 2 连续使用春日霉素后引起防治稻瘟病效果的下降

项 目	年 别					1972		1973
	1967	1968	1969	1970	1971	穗颈瘟	叶 瘟	
喷药次数	2.7	3.5	4.6	4.2	5.0	1.0	2.6	3.2
春日霉素防治占稻瘟防治剂%	36	54	94	90	87	30	23	0
防治效果	88	99	70	66	31	3		76

降的情况^[2]。

Miura 等将由这个县二个地方分离到的菌株进行比较, 结果在防治效果严重下降的庄内地区分离的菌株, 1972 年时, 敏感和抗药的各占一半, 而在防治效果没有下降的内陆地区, 全部分离的菌株都对春日霉素敏感。所以他们认为: 田间因连续单用春日霉素造成的耐药菌株流行和试管内试验的结果是一致的^[19]。这种耐药菌株的出现, 决定于病菌核糖核蛋白体对药物亲和力的改变。Huang 等证明: 由敏感的稻瘟病菌提取的核糖核蛋白体, 无论加入敏感的还是抗药菌的氨酰基-tRNA 内, 总是受 20 ppm 春日霉素抑制; 而由抗药株提取的核糖核蛋白体, 春日霉素不影响氨基酸掺合^[16]。试验的结果见表 3。

春日霉素还可作动物饲料添加剂, 促进家畜家禽生长, 并且已被列入日本饲料标准中^[17,18]。

3. 其他抗稻瘟病抗菌素

继杀稻瘟菌素 S 与春日霉素之后, 日本还发现了许多认为有希望的抗菌素。这里只介绍一些经过植株试验或田间试验认为有效的新抗菌素。

(1) 抗菌素 No. 5

这是由链霉菌 No.5 培养滤液内分离得到的抗菌素。用 20ppm 抗菌素的温室防病效果达 95%, 与 20 ppm 春日霉素的效果相同, 但在田间条件下, 需用 80ppm 才能和 20 ppm 的春日霉素的药效相同^[19,20]。

(2) 抗菌素 No. 156

链霉菌 No.156 产生的酸性醇溶性抗菌素, 对温度、pH 和紫外光稳定。它能引起稻瘟病菌孢子的芽管膨胀, 阻止菌丝伸长。10—20 ppm 的植株防病效果达 95%, 与 20 ppm 春日霉素的药效相同^[21]。

(3) 抗菌素 No.1308

链霉菌 No.1308 产生的抗菌素在 pH2.0 时加热 100℃ 10 分钟稳定, 但在 pH 10 时对热不稳定。可以单用, 也可以同其他农药混用。80 ppm 抗菌素的秧田防病效果与 20 ppm 春日霉素相同。对穗颈稻瘟, 不论在防治效果、谷粒重及糙米重上都超过春日霉素。没有见到药害^[22]。

(4) 抗菌素 NA-699

Streptomyces aichinensis Furukawa 产生的硷性抗菌素。对稻瘟和稻胡麻叶斑病的防治效果: 100ppm 时分别为 99% 与 95%; 50 ppm 时分别为 86% 及 88%^[24,25]。对稻纹枯病, 50ppm

表 3 春日霉素对氨酰基-tRNA 掺入稻瘟病菌核糖核蛋白体的影响

sRNA	核糖核蛋白体	无 春 日 霉 素		加 春 日 霉 素	
		保温 15 分钟	保温 30 分钟	保温 15 分钟	保温 30 分钟
敏感	敏感	288*	452	147	249
敏感	抗药	60	109	59	126
抗药	抗药	53	129	47	128
抗药	敏感	255	556	168	338

* cpm/OD₂₈₀ = 0.1

的温室防病效果与多氧菌素相同。对桃灰星病也有很好的田间效果^[25]。

(5) 抗菌素 SF-1306

多刺链霉菌 (*Streptomyces echinatus*) 产生, 有 A、B 2 个成分。盆栽试验有防治稻瘟病的效果^[26]。

(6) 抗菌素 SF-1293

吸水链霉菌 (*Streptomyces hygroscopicus*) 产生的水溶性两性含磷三肽类抗菌素。盆栽试验对稻瘟病和纹枯病有明显的防治效果, 没有药害。小白鼠口服的半致死剂量 > 500 毫克/公斤^[27,28]。

(7) 阿博霉素 (Aabomycin)

由吸水链霉菌阿博霉素亚种 [*Streptomyces hygroscopicus* (Jensen) Waksman et Henrici subsp. *aabomyceticus* Seino] 的培养滤液分离的抗菌素。有 A 和 S 2 成分。阿博霉素 A 对稻瘟病菌的抑制作用强, 用 20 ppm 作叶面喷雾有防病作用。对春日霉素和杀稻瘟菌素 S 的耐药菌也有抑制作用。该成分的毒性低, 小白鼠静脉注射 100 毫克/公斤、鱼和水稻对 1000 ppm 药液均无毒性反应^[29-31]。阿博霉素 S 亦对稻瘟病有效。40 ppm 乳剂的效果为 89%, 80 ppm 为 95%, 与春日霉素或杀稻瘟菌素 S 的效果相仿。此外还对柑桔黑点病有效, 例如喷 40 ppm 7 天后接种, 防病效果达 85%^[32-33]。

(8) 微白霉素 (Albimycin)

灰色产色链霉菌白色变种 (*Streptomyces griseochromogenes* var. *albicus*) 产生的抗菌素, 有强烈的抗真菌作用, 对稻瘟病有预防和治疗效果。例如用 40 ppm 时, 预防效果达 80%, 治疗效果达 42%。抗菌素的毒性低, 160 ppm 的高浓度对水稻亦无药害。小白鼠口服的半致死剂量 > 500 毫克/公斤^[34-35]。

(9) 氨基嘌呤霉素 (Amipurimycin)

新几内亚链霉菌 (*Streptomyces novoguineensis*) 产生的新核苷类抗菌素。这是最先发现的含 2-氨基嘌呤的天然化合物, 性质与三原霉素 (Miharamycin) 很相似, 所不同的只是后者对假单胞菌有活性, 而前者没有。温室植株试验证明, 对稻

瘟病的预防效果优于或等于杀稻瘟菌素 S, 但也有药害, 表现为形成小褐斑; 田间试验对苗稻瘟、穗颈稻瘟和枝梗稻瘟的防治效果与杀稻瘟菌素 S 相似, 且药害较温室试验轻。可能是由于田间的湿度较低所致。抗菌素对接触的皮肤有刺激, 但用 500 ppm 点兔眼, 未见有刺激作用^[36-37]。

(10) 芒霉素 (Aristeromycin)

桔色链霉菌 (*Streptomyces citricolor*) 产生的腺嘌呤类抗菌素, 对稻瘟病、稻白叶枯病及番茄叶霉病 (*Cladosporium fulvam*) 有防治效果。温室试验证明, 对稻瘟病, 200—400 ppm 的防病效果与 20 ppm 杀稻瘟菌素 S 相同; 对番茄叶霉病, 用 400 ppm 效果稳定; 对稻白叶枯病, 800 ppm 的效果与 100 ppm 氯霉素相似。此外还对梨黑斑病和柑桔疮痂病 (*Elsinoe fawcetti*) 等有强烈的抑制作用^[38-40]。

这个抗菌素的作用机制是抑制三个代谢途径, 即: 1. 抑制嘌呤核苷本身的合成; 2. 抑制腺嘌呤或鸟嘌呤掺入酸不溶部分; 3. 抑制嘌呤掺入腺苷盐及鸟苷盐部分。因此可以抑制各种生活细胞的普通代谢途径, 即抑制细胞分裂^[38]。

(11) 短霉素 (Bramycin)

淀粉酶产色链霉菌短小变种 (*Streptomyces diastatochromogenes* var. *bracus*) 产生的亲脂性抗菌素, 对稻瘟病有预防和治疗效果, 也没有植物药害, 但动物毒性较大^[41-42]。

(12) 三原霉素 (Miharamycin)

由三原链霉菌 (*Streptomyces miharaensis*) 的培养滤液分出, 有 A、B 二个成分, 对稻瘟和植物病毒病都有防治作用。温室防治稻瘟试验, 10 ppm 非常有效。秧田期用 20—40 ppm 的防病效果与杀稻瘟菌素 S 相似。但植物毒性大, 超过 10 ppm 就有药害^[43-46]。

(13) Ozemycin

Streptomyces ozenensis (FN-24711) 产生, 有 A、B、C 3 成分, 除对稻瘟病有预防和治疗作用外, 还对稻纹枯及胡麻叶斑病有防治效果。在试验浓度下 (37.5—500 ppm), 均未见药害^[47]。

(14) 细格孢氮杂酸 (Tenuazonic acid)

该抗菌素最初由 *Aspergillus tennis* 分到。

若干 Asp. 种曲霉都能产生这一抗菌素。佐藤等(1972)曾以数种类似化合物对旱田苗稻瘟进行防治试验,结果大部分有效,特别是 3-乙酰基-5-异丁基-四酸(3-acetyl-5-iso-butyl-tetram acid)的效果仅次于稻瘟净和克瘟散,另外还对稻白叶枯病和玉米叶斑病有效。黄耿堂(1974)认为,这是一种“以毒攻毒”的药物,虽然其活性不如历来的杀菌剂大,但如能在剂型和用法上下工夫,还是很有可能发挥其作用的。此外还可以用该化合物作母体,合成活性更高的类似物^[9]。

该抗菌素的残效期短,不需担心因生物浓缩而导致环境污染或残毒的问题。

防治水稻纹枯病的抗菌素

1. 多氧菌素 (Polyoxins)

这是一类结构很相似的肽酰嘧啶核苷抗菌素。现在已分离到 A—O 15 个成分。产生菌为可可链霉菌阿索变种 (*Streptomyces cacaoi* var. *asoensis*) (A—M 成分)^[3,9] 和 *Strep. pyomogenes* (成分 L—O)^[48]。

其中多氧菌素 C 的分子最小,没有生物活性。但它是阐明所有其他成分化学结构的关键化合物。多氧菌素 I 也没有生物活性。其他各成分都对多种植物病原真菌有抑制作用,但不同的病原菌对各成分的敏感性是不同的。例如多氧菌素 D 对稻纹枯病最有效,而多氧菌素 B 和 L 对苹果轮斑病 (*Alternaria mali*) 和梨黑斑病 (*A. kikuchiana*) 最有效;多氧菌素 G 在体外活性很高,但体内活性不高^[49-50]。樱井等研究了其化学结构与生物活性关系后指出:分子中的多氧草氨酸 (polyoxamic acid) 是生物活性所必需的。多氧菌素 C 和 I 没有活性是由于其分子中没有这一基团,多氧菌素 E、G 和 M 则因分子中的多氧草氨酸被脱氧多氧草氨酸 (deoxypolyoxamic acid) 所代替,所以活性较低;多氧菌素 A、F、H、K 中只有多氧草氨酸 (Polyoximic acid),所以失去了部分活性。从多氧菌素 B 和 D 的活性不同来看,其尿嘧啶环上的 5 位取代基是决定活性选择性的关键基团^[51]。

多氧菌素的毒性很低。小白鼠口服 15 克/公斤无任何毒性反应。鱼在 10 ppm 水溶液内 72 小时无反应。大部分作物叶面喷洒 200 ppm、水稻叶面喷洒 800 ppm 均无药害^[3]。对稻纹枯病的温室防治效果优于甲基砷酸铁铵,田间防治试验也得到了相同的结果。由于该抗菌素没有药害和残毒的问题,可以在水稻生长的任何时期作多次和高浓度使用,所以其增产效果就大^[3,50]。多氧菌素还对果树 (*Alternaria* sp.) 引起的疾病,例如梨黑斑病和苹果轮斑病有很好的防治效果。使用浓度为 50—100 ppm^[3]。日本自 1965 年起批准作为防治水稻纹枯病(以多氧菌素 D、E、F 为主)及苹果轮斑病或梨黑斑病(以多氧菌素 B 为主)的农药,并且已经大规模生产应用。近年来,高木(1973)报告,用多氧菌素复合物作鸡和猪的饲料添加剂,能显著促进雏鸡和小猪的生长,还能提高母鸡的产蛋率和饲料利用系数^[52]。

多氧菌素能引起梨黑斑病菌和稻纹枯病菌的芽管或菌丝尖端膨大,抑制菌丝生长,使之不能侵害植物^[50]。它的作用机制是竞争性抑制 N-乙酰葡萄糖胺掺入几丁质(图 1)^[53-54]。Ohta 等由抗菌素处理过的稻胡麻叶斑病菌 (*Cochliobolus miyabeanus*) 菌丝发现:细胞壁几丁质合成前体——UDP-乙酰葡萄糖胺的积累比对照大 150—160%,说明抗菌素抑制了几丁质合成酶的作用^[55]。Hori 等研究指出:多氧菌素 A—M (除无生物活性的 C 和 I 外)都能显著抑制几丁质合成酶竞争细胞壁合成底物——UDP-乙酰葡萄糖胺。但多氧菌素 C 和 I 在高浓度(如用 0.3 mM 浓度)时,也能抑制几丁质合成^[56]。

细菌、高等植物及动物的细胞壁都无几丁质成分,所以多氧菌素对它们没有作用。多氧菌素的一大缺点是病原菌容易产生耐药性,这在日本已有报道^[3,57]。Mitani 等发现:在有甘氨酸-L-丙氨酸、甘氨酸-DL-缬氨酸及 DL-丙氨酸-甘氨酸存在时,能拮抗多氧菌素对水稻纹枯病菌的抑制作用^[3]。用多氧菌素 A 对梨黑斑病菌的抑制作用研究,也证明这些二肽的存在可以降低病菌对多氧菌素的吸收^[58]。Hori 等认

2. 有效霉素 (Validamycin)

有效霉素是从吸水链霉菌柠檬变种 (*Streptomyces hygroscopicus* var. *limonens*) 的培养滤液内分离得到的新抗菌素。它对立枯丝核菌 (*Rhizoctonia solani*) 引起的水稻纹枯病、黄瓜猝倒病、草莓芽腐病、生薑和灯心草鞘枯病、水稻拟纹枯病、树苗网腐病及马铃薯丝核菌病等都有效。对棉花、甜菜和蔬菜播种后的种子腐烂、苗期的猝倒和根腐病等也有防治效果^[60]。有效霉素对细菌、酵母和丝状真菌都没有杀菌作用,也没有抑菌作用。只能在一定条件下引起菌丝尖端的异常分枝,然后进一步抑制其发育^[3,9]。在水稻上喷 30 ppm 溶液,即能有效地防治稻纹枯病。抗菌素对人、畜、鱼和植物的毒性极低。例如有人用 1000 ppm 浓度试验了 150 种以上植物,均未发现药害;给小白鼠和兔子口服 10 克/公斤或皮下或静脉注射 2 克/公斤后,7 天内未见任何变化;对皮肤和眼角膜也没有刺激作用;给猎犬每日口服 200 毫克/公斤,连服 4 个月,未见中毒症状;鲤鱼的半致死剂量 > 1 克/毫升^[3]。抗菌素易被土壤微生物分解,在土壤中的半衰期只有 4 小时,在稻秆和稻谷内的残留量低于气相层析检出量^[3]。有效霉素 A 给动物口服后,不能被肠道吸收而很快被排入粪便,同时还易被肠道微生物分解,所以是非常安全的农药^[3,9]。日本已于 1972 年起大规模用于稻纹枯病防治。剂型有 3% 水剂和 0.3% 粉剂等。

有效霉素有 A—E 5 个成分,其中 A 是主成分。它的化学结构是由 2 个新的羟甲基支链环

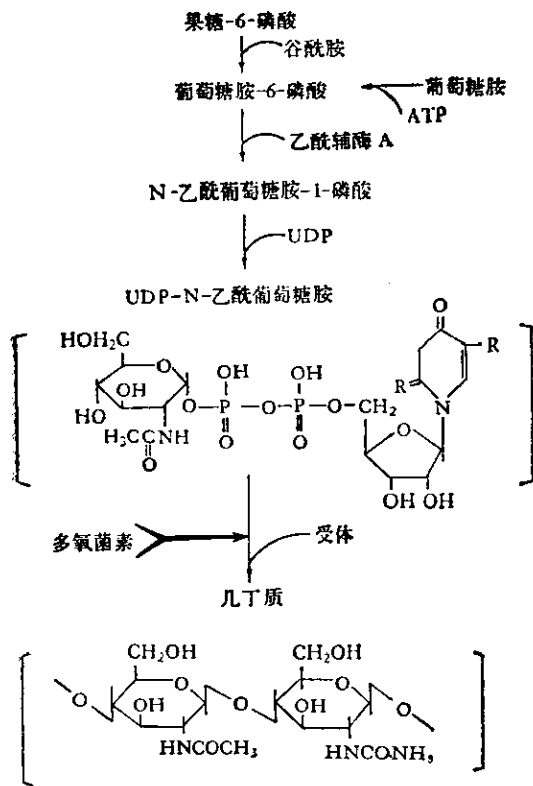


图 1 真菌细胞壁几丁质的生物合成和多氧菌素的作用机制

为: 抗药性的出现是由于降低抗菌素透过细胞膜而进入几丁质合成部位的能力^[3]。

顺便还应提到的是 Piomycin, 这是 *Streptomyces piomogenes* 产生的抗菌素, 对稻瘟、稻纹枯及梨和苹果 *Alternaria* 病有很好的效果, 直到最近还有不少报道。但石山哲尔等指出, 这是一种抗菌素复合物, 提纯后与多氧菌素相同^[59]。

表 4 有效霉素 A 对黄瓜猝倒病菌合成肌醇的抑制 (用 *Neurospora crassa* 肌醇缺陷株分析)

处 理 项 目	<i>N. crassa</i> 菌丝块直径 (mm)*
Fries 最小培养基	5
最小培养基 + 肌醇 4ppm	>85
最小培养基 + 肌醇 4ppm + 有效霉素 A 7.5ppm	>85
最小培养基 + 肌醇 4ppm + 有效霉素 A 75ppm	>85
最小培养基 + 肉汤** + 有效霉素 A 0	>85
最小培养基 + 肉汤** + 有效霉素 A 0.75ppm	31
最小培养基 + 肉汤** + 有效霉素 A 7.5ppm	24
最小培养基 + 肉汤** + 有效霉素 A 75ppm	17

* *N. crassa* 接种块直径 5 mm, 28℃ 培养 5 天后测量菌丝块直径。

** 肉汤内含有 *R. solani*。

醇以氨基连接起来的。

关于有效霉素的作用机制, Wakae 等认为是抑制肌醇的生物合成。肌醇是真菌正常生长和致病性不可缺少的因子。实验证明,有效霉素 A 能显著抑制黄瓜猝倒病菌(*Rhizoctonia solani*)的肌醇合成(表 4)。加入肌醇后可使黄瓜猝倒病菌的致病性得到恢复(表 5)^[60]。

表 5 肌醇对黄瓜猝倒病菌致病性的恢复

肌醇 (ppm)	有效霉素 A(ppm)			
	0	2.5	5	10
0	100	33	10	3
0.1	100	67	30	7

3. 博来霉素 (Bleomycin)

博来霉素是轮枝链霉菌(*Streptomyces verticillus*)产生的抗肿瘤抗菌素,临床上以 A₂ 为主成分,用于防治某些癌肿。盆栽防病试验证明,对水稻纹枯病的防治效果优于化学农药福美甲砷(Monzet)。例如用商品制剂博来霉素 20 ppm 的防治效果达 90% 以上;用 20 ppm 博来霉素 A₅、A₆ 和 B₂ 的效果分别达 86%、83% 及 86%,而对照药福美甲砷(1:2500)的效果只有 58%^[61]。但这一抗菌素目前用于农药还有困难。

对其他植物真菌病害有效的抗菌素

1. 鲎霉素 (Ezomycins)

高冈等(1968)在筛选菜豆茎腐病(*Sclerotinia sclerotiorum*)的抗菌素时,由一株很像北泽链霉菌(*Streptomyces kitazawaensis*)的培养滤液内分离到的抗菌素复合物^[62-63]。现已分到 A₁、A₂、B₁、B₂、C₁、C₂、D₁ 及 D₂ 8 个成分。其中 A₁ 和 B₁ 是主成分。抗菌素分子中的 L-胱硫醚(L-cystathionine)与抗真菌活性有关。鲎霉素 A₂、B₂、C₂、D₁ 及 D₂ 的分子中没有 L-胱硫醚,就没有明显的生物活性,而 A₁ 与 B₁ 的分子中都有这一基团,对 *Sclerotinia*、*Botrytis* 及 *Gloeosporium* 都有活性, C₁ 的活性亦较大^[63-65]。

鲎霉素对动物的毒性极低。小白鼠口服 4 克/公斤或静脉注射 2 克/公斤、幼鲤在 250 ppm 水中均未见异常。通常应用鲎霉素 A 和 B 的混合粉剂。对菜豆茎腐病的温室和田间防治试验证明,用 25% 鲎霉素混合剂 500 倍和 1000 倍水溶液喷雾,不仅可降低病害的发生,而且还增加了收获量 30% 左右。用于防治洋葱灰霉病(*Botrytis alli*)时,使田间发病率降低 80%,收获量提高 40%;对苹果念珠病(monilia)的田间防治后,使被害叶和被害果都显著降低^[62]。日本已于 1970 年起批准作为菜豆茎腐病等的农药,但迄今市场上还没有供应。

2. 灰黄霉素 (Griseofulvin)

灰黄霉素是 Oxford 等(1939)作为灰黄青霉(*Penicillium griseofulvum*)的一种代谢产物分离得到的,没有报道其作用。后来 Brian 等(1946)从黑青霉(*Pen. nigricans*)分离到一种能使洋葱灰霉病菌(*Botrytis alli*)芽管扭曲和畸形的物质,叫卷曲因子(curling factors)。次年 Grove 等证明二者为同一物质^[66]。

灰黄霉素对子囊菌、担子菌、半知菌及某些藻菌类都有抑制作用,但对细胞壁没有几丁质的卵菌类没有作用。对细胞壁没有几丁质成分的细菌和酵母,即便在 100 ppm 的高浓度下也不起作用。所以早期认为它的作用机制是抑制几丁质合成。后来发现,少数具有几丁质细胞壁的真菌如黑曲霉(*Aspergillus niger*)、粗糙脉孢菌(*Neurospora crassa*)、葡萄黑痘病菌(*Elsinoc ampelina*)、茶饼病菌(*Exobacidium vexans*)、玉米黑粉菌(*Ustilago maydis*)等都灰黄霉素不敏感^[67,68]。McNall 发现:加嘌呤、嘧啶及其核苷酸,可部分抵消灰黄霉素对皮肤病真菌的抑制作用^[67,68]。El-Nakeeb 等证明灰黄霉素抑制石膏状小孢霉(*Microsporum gypsum*——一种皮肤病真菌)的蛋白质、RNA 及 DNA 合成,抑制¹⁴C-尿嘧啶和¹⁴C-胸腺嘧啶掺入核酸,但不影响¹⁴C-氨基酸掺入蛋白质。所以他们认为是对核酸起作用^[68]。

灰黄霉素是 Brian 等(1951)首先引入植物病害防治的。他们报告,灰黄霉素对番茄早疫

病菌(*Alternaria solani*)及莴苣灰霉病菌(*Botrytis cinerea*)有系统杀菌作用^[67,68]。Rhodes 等(1957)报告,在田间防治灰霉病及白粉病有效^[67,68]。Gathercole (1957)报告用灰黄霉素防治温室莴苣灰霉病符合经济利益^[68],所以英国政府于1957年起批准作农药使用。日本自1959年起用于苹果褐腐病(*Sclerotinia mali*)和瓜类黑腐病菌(*Mycosphaerella melonis*)等。但抗菌素价格太高,使用受到限制^[3]。

3. 放线酮(Actidione)

又叫环己酰亚胺(cycloheximide),是 Whiffen 等(1946)由产生链霉素的灰色链霉菌(*Streptomyces griseus*)培养滤液内作为一种微量的副产品分离得到的。后来日本人从奈良链霉菌(*Strep. naraensis*)分离的奈良霉素(naramycin),被认为是放线酮的立体异构体,其中的奈良霉素A与放线酮很相似,且还是发酵液中的主成分^[3,69]。放线酮有许多种异构体,链霉菌的许多种都能产生这一类化合物^[70]。

放线酮是最早发现的抗真菌抗菌素。它还对藻类、原生动物、高等植物及动物有活性。由于放线酮对植物病原真菌的抗菌范围广,有效浓度又低,通常只须几个ppm,而且还有内吸治疗作用。所以尽管其毒性较大,现在还在有限地使用。例如用1—2ppm水溶液喷雾,防治樱桃叶斑病(*Coecomycetes hiemalis*)或用100—200ppm煤油溶液喷树干或树梢,防治白松疱锈病(*Cronartium ribicola*)^[68]。由于放线酮可渗过树皮,并能在树体内移行,甚至可到达针叶内,在喷药几个月后,还可测到有微量的放线酮存在^[68]。Döke 等报告,在4年生松树茎干的1/3高度处,用500ppm放线酮油剂三次,降低了日本落叶松梢枯病的损失达1/3^[3]。

放线酮的某些衍生物,例如胍、半卡巴脲或醋酸衍生物可以降低其植物毒性,但抗菌活性也降低了^[68]。然而也有人报告,其半卡巴脲衍生物能降低对植物的药害而不降低抗菌力^[3]。放线酮喷雾液内加0.1%钠-钾-叶绿素也能降低叶面喷洒的药害^[68]。放线酮对白粉病的防治特别有效。例如苹果白粉病(*Podosphaera leuco-*

tricha),许多作者报道用烟雾剂取得了良好的效果。美国自1952年起用于防治樱桃叶斑病、蔷薇白粉病(*Sphaerotheca pannosa* var. *rosae*)及白松疱锈病等,日本自1959年起用于防治洋葱霜霉病(浓度用2ppm)及日本落叶松梢枯病(*Guignardia larcini*)(使用浓度3ppm)^[3,68,70]。此外,放线酮还可作老鼠的忌避剂^[9]。

放线酮是蛋白质合成的抑制剂。Siegel 等证明,放线酮不抑制氨基酸活化或同可溶性RNA结合,而是抑制氨酰基-tRNA转移到核糖核蛋白体上^[68]。

4. 抗菌素 2908

链霉菌No.2908产生的两性抗菌素。有A、B2个成分。50—100ppm对苹果轮斑病和梨黑斑病有防治效果^[71]。

5. 抗菌素 A-9145

浅灰链霉菌(*Streptomyces griseolus*)产生的硷性水溶抗菌素,分子中含腺嘌呤及糖,对念珠菌(*Candida* sp.)、巴斯德酵母(*Saccharomyces pastorianus*)、植物病原真菌及锥虫属(*Trypanosoma*)的一些种有活性。对白色念珠菌(*Candida albicans*)感染的小白鼠,疗效不亚于两性霉素B,而且与两性霉素B合用时有协同作用。用500ppm喷雾对豆类白粉病(*Erysiphe polygoni*)和锈病(*Uromyces phaseoli* var. *typico*)、瓜类炭疽病(*Collectotrichum lagenarium*)、番茄根癌病(*Agrobacterium tumefaciens*)及大豆细菌性疫病(*Xanthomonas phaseoli* var. *sojensis*)都很有效。小白鼠皮下注射的半致死剂量为185毫克/公斤^[72-74]。

6. 金色制霉菌素(Aureofunfin)

这是肉桂色链霉菌的生变种(*Streptomyces cinnamoneus* var. *terricola*)产生的两性7烯抗菌素,对丝状真菌和酵母有抑制作用^[75,76]。已知有A、B2成分,A是主成分^[76]。用于种子处理对稻胡麻叶斑病、大麦条纹病(*Helminthosporium gramineum*)、大麦坚黑穗病(*Ustilago hordei*)、稻瘟病及甘蓝(*Plenodamas lingam*)有效。作叶面喷洒时对苹果白粉病(*Podosphaera leucotricha*)、瓜类白粉病(*Erysiphe polygoni*)、小麦叶锈病、

葡萄白粉病 (*Uncinula necator*)、葡萄黑痘病 (*Elsinoe ampelina*)、葡萄霜霉病 (*Plasmopara viticola*)及柑桔流胶病 (*Phytophthora citrophthora*)有效。在甜橙收获前喷洒,可以减少因柑桔黑腐病 (*Alternaria citri*)及柑桔炭疽病 (*Collectotrichum gloeosporioides*)引起的落果,并可用于防治水果蔬菜收获后的病害,例如香蕉炭疽病 (*Collectotrichum*)、桔子青霉菌病及卵菌类引起的褐腐病、番茄链格孢 (*Alternaria*)腐烂病等^[75]。

金色制霉菌素对日光不稳定,但易被植物吸收,并能在植物体内移行。在植物体内可保持抗菌活性5—7天。没有见到药害^[77]。

7. 普鲁霉素 (Prumycin)

链霉菌 No.1028 产生的抗菌素,对某些细菌和真菌有活性,尤其是对 *Sclerotinia* sp., *Botrytis* sp. 的活性最大^[78]。抗菌素水溶,在硷性条件下不稳定,但酸性稳定^[79]。动物毒性低,小白鼠口服 500 毫克/公斤无不良反应。它的抗菌活性与野尻霉素 (Nojirimycin) 和鲟霉素 (Ezomycin) 很相似,但元素分析和紫外光吸收、颜色反应不同^[78]。

普鲁霉素的温室植株防治试验证明,50 和 100 ppm 浓度对菜豆茎腐病 (*Sclerotinia sclerotiorum*) 的预防和治疗效果分别达 67% 和 63%;对灰霉病 (*Botrytis cinerea*) 分别为 100% 和 76%。田间对桃褐腐病 (*Sclerotinia cingulata*)、小麦褐锈病 (*Puccinia recondita*)、结缕草锈病 (*Puccinia zoysiae*) 及黄瓜白粉病 (*Sphaerotheca fuliginea*) 都有防治效果^[79]。

8. 杀黑星菌素 (Venturicidin)

Streptomyces griseolus 产生的抗菌素^[81]。有 A、B 及 X 3 个成分。杀黑星菌素 B 和 X 的抗菌活性大于 A。可用作葡萄和其他作物栽培上的杀菌剂,防止其受真菌感染。例如黑曲霉 (*Aspergillus niger*)、灰霉病 (*Botrytis cinerea*)、瓜类叶斑病 (*Cercospora meloni*)、番茄叶斑病 (*Didymella lycopersici*) 及燕麦条纹病 (*Helminthosporium avenae*) 等。温室试验对葡萄灰霉病 (*Botrytis cinerea*) 的防治效果优于氯化铜,对稻瘟病亦有预防作用^[80,81]。它的作用机制是抑

制病原菌的氧化磷酸化。此外,这个抗菌素还可做饲料添加剂和食品保藏剂用^[81]。

小 结

应用抗菌素防治植物病害的研究是最先由真菌病害开始的。特别在近 20 年来,已经获得了很大的进步。已经找到许多种对植物真菌病害有效的抗菌素,但在实际防治中真正大量应用的,主要地还是在水稻病害上。据日本 1968—1976 年的统计^[82],农用抗菌素占整个农药生产的比例约 4.5—8% 之间,或占杀菌剂生产的 20% 左右,超过有机硫杀菌剂所占的比例 (3.2—6.9%) 而居于首位。在农用抗菌素中,据日本 1973 年统计^[83],杀稻瘟菌素和春日霉素占 89%,多氧菌素和有效霉素占 10%,其他抗菌素占 1%。正是由于上述抗菌素的发现,才使得日本在水稻稻瘟病和纹枯病防治上取代了剧毒的有机汞和有机砷农药的应用,并免除了由这些农药造成的环境公害。

目前,我国已先后找到了相当于国外已大量生产和应用的主要农用抗菌素品种,例如灭瘟素(杀稻瘟菌素 S),春雷霉素(春日霉素),井冈霉素(有效霉素)等,并且已在田间防治上应用。筛选新的农抗的研究正在全国蓬勃展开。我们相信,今后将一定能找到更多更有效的新农用抗菌素。

参 考 文 献

- [1] Berdy, J.: *Adv. Appl. Microbiol.*, 18: 309—406, 1975.
- [2] Misato, T., et al.: The Development of Agricultural Antibiotics in Japan, *Proc. 1st. Int. Intersect. Congr. IAMS* (ed. by Hasegawa, T.), Vol. 3, Science Council of Japan, 1975, pp. 589—597.
- [3] Misato, T., et al.: *Adv. Appl. Microbiol.* 21: 53—88, 1977.
- [4] 化学工业年鉴, 1977, p. 278, 化学工业出版社。
- [5] 松岛松翠: 农业および園芸, 48: 233—238, 1973.
- [6] Dekker, J.: *Proc. 1st. Intersect. Congr. IAMS* (Sci. Coun. Jap.), 3: 573—578, 1974.
- [7] Seto, H., et al.: *J. Ant.*, 30: 1022—1024, 1977.
- [8] Otake, T. et al.: Studies on the detoxin, selection antagonists of blastisidin S, *Proc. 1st. Intersect. Congr. IAMS*, Vol. 5: 428—433, Science Council of Japan, 1975.

- [9] 黄耿堂: 植物防疫, 28:175—183, 1974.
- [10] Takagi, K. et al.: *Nippon Noei Kagaku Kaishi*, 44: 512—518, 1970.
- [11] Yamaguchi, J. et al.: *A. B. C.*, 36: 1719—1727, 1972.
- [12] Dekker, J. et al.: *World Rev. Pest. Control*, 10: 9—23, 1971.
- [13] 田中信男: 抗生物质的作用ソカスム, 东京大学出版会, «抗菌素的作用机制»翻译组译: «抗菌素的作用机制», 科学出版社, 北京, 1977, 第109—131页。
- [14] Tanaka, N. et al.: Inhibition of Protein Synthesis by several Antibiotics, *Proc. 1st. Intersect. Congr. IAMS*, Vol. 3, Sci. Coun. Jap., 1974, p. 519—524.
- [15] Miura, H. et al.: *Ann. Phytopath. Soc. Jap.*, 41: 415—417, 1975.
- [16] Huang, K. T. et al.: *ibid.*, 35: 134, 1969.
- [17] 日本科学饲料协会: 科学饲料, p. 159—182, 1973.
- [18] 日本科学饲料协会: 日本饲料添加物公定书 II, 1—190, 1974.
- [19] 武田勋: 特许公报, 昭48—30379, 1973.
- [20] 武田勋: 特许公报, 昭49—8249, 1974.
- [21] Tanaka, I. et al.: *U. S. P.*, 3: 780, 172, 1973.
- [22] 武田勋: 特许公报, 昭49—11052, 1974.
- [23] Mizuno, M. et al.: *J. Ant.* 24: 896—899, 1971.
- [24] 宗象桂ウ: 特许公报, 昭49—45599, 1974.
- [25] 宗象桂ウ: 特许公报, 昭49—7213, 1974.
- [26] 庄村乔ウ: 明治制菓研究所年报, 13:64—71, 1973.
- [27] 近藤泰光ウ: 明治制菓研究所年报, 13:34—41, 1973.
- [28] 小川安昭ウ: 明治制菓研究所年报, 13:42—48, 1973.
- [29] Aizawa, S. et al.: *J. Ant.*, 20: 457—462, 1969.
- [30] 相沢昭二郎ウ: 发酵协会志, 27:23, 1969.
- [31] 见里朝正ウ: 特许公报, 昭46—21794, 1971.
- [32] 相沢朝二郎ウ: 特许公报, 昭50—22119, 1975.
- [33] 见里朝正ウ: 特许公报, 昭49—11051, 1974.
- [34] 坂上良男ウ: 特许公报, 昭45—2076, 1970.
- [35] Sakagami, Y. et al.: An Antibiotic, Albimycin, Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy, *Proc. 6th Intern. Congr. Chemoth.*, 1970, Vol. 1:61—69. Univ. Tokyua Press.
- [36] Iwasa, T. et al.: *J. Ant.*, 30: 1—10, 1977.
- [37] Harada, S. et al.: *ibid.*, 30: 11—16, 1977.
- [38] 日下大器ウ: 武田研究所年报, 31:85—151, 1972.
- [39] 山本弘一ウ: 特许公报, 昭45—23956, 1970.
- [40] Kasuka, T. et al.: *J. Ant.*, 21: 255, 1968.
- [41] Sakagami, Y. et al.: *ibid.*, 19A: 104—109, 1966.
- [42] 坂上良男ウ: 特许公报, 昭45—2077, 1970.
- [43] 鹤冈崇士ウ: 明治制菓研究所年报, 9:1—4, 1967.
- [44] 庄村乔ウ: 明治制菓研究所年报, 9:5—10, 1967.
- [45] 野口昭久ウ: 明治制菓研究所年报, 9:11—16, 1967.
- [46] 野口昭久ウ: 日本植物病理学会报, 34:323—327, 1968.
- [47] 石山哲尔ウ: 特许公报, 昭51—33194, 1976.
- [48] 铃木三郎ウ: 特许公报, 昭52—20555, 1977.
- [49] 江口润ウ: 日本植物病理学会报, 34:280—288, 1968.
- [50] 佐佐木茂树ウ: 日本植物病理学会报, 34:272—279, 1968.
- [51] 櫻井寿ウ: 农药生产技术, 21:13—21, 1970.
- [52] 高木伸夫ウ: 特许公报, 昭48—589597, 1973.
- [53] Endo, A. et al.: *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 37: 718—722, 1969.
- [54] Endo, A. et al.: *J. Bact.*, 104: 189—196, 1970.
- [55] Ohta, N. et al.: *A. B. C.*, 34: 1224—1234, 1970.
- [56] Hori, M. et al.: *J. Pest. Soc. Jap.*, 2: 345—355, 1977.
- [57] Nishimura, M. et al.: *Ann. Phytopath. Soc. Jap.*, 39: 168, 1973.
- [58] Hori, M. et al.: *J. Pest. Soc. Jap.*, 2: 139—149, 1977.
- [59] 石山哲尔ウ: 特许公报, 昭44—27917, 1969.
- [60] Wakae, O. et al.: Valitamyacin, a new Antibiotic for Rhizoctonia Disease Control, *Proc. 1st. Intersect. Congr. IAMS*, Vol. 3, Sci. Coun. Jap., 1975, p. 620—627.
- [61] Shimura, M. et al.: *J. Ant.*, 23: 166—167, 1970.
- [62] 高冈恭ウ: 特许公报, 昭45—39558, 1970.
- [63] Sakata, K. et al.: *A. B. C.*, 38: 1883—1890, 1974.
- [64] Sakata, K. et al.: *A. B. C.*, 37: 697—699, 1973.
- [65] Sakata, K. et al.: *A. B. C.*, 41: 2027—2032, 1977.
- [66] Grove, J. F. et al.: *Nature*, 160: 574, 1947.
- [67] Rhodes, A.: Antibiotics in Agriculture, Ed. by Woodrobin, M., p. 101—124, Butterworth, London.
- [68] Dekker, J.: *Fungicides, an Advanced Treatise II. Chemistry and Physiology*, Ed. by Torgeson, D. C., p. 579—635, Academic Press Inc., New York.
- [69] 奥田朝晴ウ: 药学研究, 33:371—423, 1961.
- [70] 奥田朝晴ウ: 药学研究, 33:440—482, 1961.
- [71] 坂上良男: 特许公报, 昭49—32953, 1974.
- [72] Hamill, R. L. et al.: *U. S. P.*, 3: 758, 681, 1973.
- [73] Hamill, R. L. et al.: *J. Ant.*, 29: 463—466, 1973.
- [74] Gordee, R. S. et al.: *J. Ant.*, 29: 467—470, 1973.
- [75] Raychaudhuri, S. P. et al.: Agricultural Antibiotics in India, *Proc. 1st. Intersect. Congr. IAMS*, Sci. Coun. Jap., 1975, p. 598—605.
- [76] Desppade, G. R. et al.: *Hind. Ant. Bull.*, 9: 76—83, 1966.
- [77] Thirumalachar, M. J.: *Adv. Appl. Microbiol.*, 10: 313—337, 1968.
- [78] Hata, T. et al.: *J. Ant.* 24: 900—901, 1971.
- [79] Omura, S. et al.: *A. B. C.*, 37: 2805—2812, 1973.
- [80] Zaehner, H. et al.: *U. S. P.*, 3: 636, 198, 1972.
- [81] Langeake, P. et al.: *Trans. Biochem. Soc.*, 2: 202—205, 1974.
- [82] 农药要览, 日本植物保护协会, p.35, 1973.
- [83] Misato, T.: Pesticide (Environmental Quality and Safety, Supplement Vol. III) 1975, p. 437—440, Georgthiemé Publ. Stuttgart.