

专论与综述

石房蛤毒素结构类似物研究进展*

史 元 忻

(化学工业部劳动保护研究所)

天然化合物中生物活性成分研究的发展促进了分子生物学、分子药理学等边缘学科的进展。为了寻找有实用意义的生物分子模型,在高生物活性与低分子量两方面进行选择,国外对河豚毒素(Tetrodotoxin, TTX)和石房蛤毒素(Saxitoxin, STX)等天然毒物做了大量研究工作。笔者曾著文综述了石房蛤毒素分子结构鉴定过程^[1],本文进一步就石房蛤毒素天然结构类似物研究进展作一述评。继石房蛤毒素分子结构于1975年被阐明后,有关研究的焦点逐渐集中于天然类似物的分离和结构测定,并陆续有人发表综述。石房蛤毒素作用机理是有关研究的重要途径。但在本文中概未述及。

石房蛤毒素是低分子量($[C_{10}H_{17}N_7O_4]^{2+}$, Mw.299.30)的生物剧毒素,二盐酸盐($C_{10}H_{17}N_7O_4 \cdot 2HCl$)纯品的比毒性(Specific toxicity)为5,500鼠单位/毫克^[2],小鼠MLD为8—10微克/公斤体重(腹腔)。它的强烈生物活性与其独特的化学结构密切相关。它很可能象古柯碱提供了近代局麻药的结构模型那样,提供一个有应用价值的结构模型。当作化学战剂的分子模型,美国军方已经组织进行了长期、大规模的研究工作。它的生物作用在于阻断细胞膜的钠离子通道,中止动作电位的形成^[3]。此外,石房蛤毒素来源于赤潮浮游生物,危害生态环境并通过食物链危及人类,因而是海洋环境保护的研究课题。

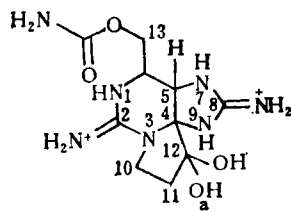
在进行石房蛤毒素及其类似物分离纯化

时需以动物实验测定毒性。毒性实验沿用 Sommer 等^[4]建议的比毒性概念,以鼠单位(Mouse Unit, MU)为单位。1鼠单位的涵意是腹腔注入1毫升毒素溶液使一只体重20克小鼠致死的剂量;实验步骤具体参照美国和日本^[5-6]的标准方法。

石房蛤毒素——*Gonyaulax catenella* 赤潮毒素

石房蛤毒素是赤潮浮游生物 *G. catenella* 的代谢产物。软体动物,例如贻贝(*Mytilus californianus*)和石房蛤(*Saxidomys giganteus*)摄食 *G. catenella* 而变为剧毒,毒素主要聚积在消化腺中^[2]。

过去自 *G. catenella* 中只分离出一种毒性化合物,即石房蛤毒素^[7]。Schantz 等^[8]以石房蛤毒素对一溴苯磷酸酯的X-射线衍射分析确立了石房蛤毒素分子结构(1):



1
图 1

* 本文承蒋滋慧、黄志尚教授拨冗审阅,周庭冲、唐慰慈教授惠于关切,在此一并致谢。

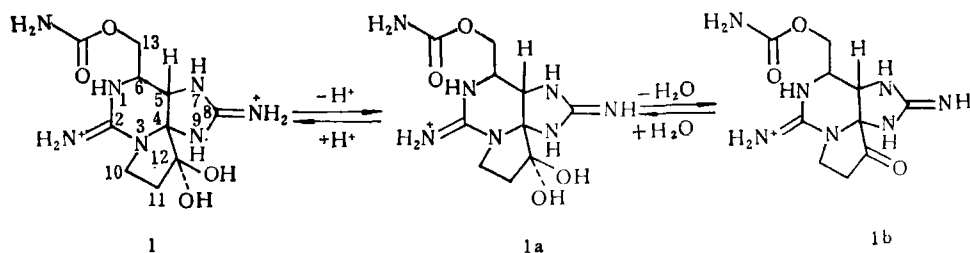


图 2

并提出上述结构中 N-3 和 C-4 位置上由三个碳原子构成的环上, 含有一个水合酮; 由 O-12a 构成的羟基, 可能就是失水变成酮, 得水则变成水合酮的具体部位; 石房蛤毒素以水合物的形式与其酮式构型平衡存在。Bordner 等^[9]根据 ^{13}C 核磁共振和红外光谱数据指出, 在水溶状态的石房蛤毒素主要以水合物的形式存在, 只有一小部分为酮式构型。后来从可解离部位 C 原子上质子的化学位移往往与 pH 环境相关的一般推论出发, Shimizu 等^[10]系统地研究了石房蛤毒素在不同 pH 水(D_2O)溶液中的质子核磁共振指出, 石房蛤毒素以不同互变异构物方式在水中存在, 其具体方式取决于 pH 环境。例如在 pH 7.0—8.0 范围, 它以二价阳离子水合物(1)、单价阳离子水合物(1a)和单价酮式构型(1b)的混合物方式平衡存在; 在酸性和中性条件下, 咪唑胍基带正电荷的水合物(1)比例最高; 在远非生理 pH 的碱性条件下, 酮式化合物(1b)的数量才明显增加。

膝沟藻毒素—*Gonyaulax tamarensis* 赤潮毒素——石房蛤毒素结构类似物

1. 膝沟藻毒素的发现

G. catenella 赤潮主要发生在北美太平洋沿岸海域。而在英国、加拿大和美国东北部大西洋沿岸, 主要由膝沟藻属的另一种 *G. tamarensis* 以更高的暴发频率和覆盖面积形成赤潮, 这在日本沿海亦有报道。七十年代以前, 一般认为 *G. tamarensis* 产生的毒素与 *G. catenella* 毒素是相同的成分, 这主要是因

为二者生物效应相同, 而不是根据对二者理化性质的比较。

Evans^[11]以英国 *G. tamarensis* 赤潮海区的贻贝 *Mytilus edulis* 为材料, 用 Schantz 法分离毒素, 发现只有约 1/3 的毒性成份停贮在 Amberlite IRC-50 柱体中; Ghazarossian 等^[12]将在酸性介质中保存过十年的 *G. tamarensis* 赤潮区扇贝的毒素粗制物, 用 Amberlite CG-50、Bio-Sil A、Sephadex LH20 分离纯化, 发现这样高度纯化过的毒素, 在六个溶剂系统中的薄层层析 Rf 值与石房蛤毒素标准物没有区别。但是他们认为这一结果不能排除 *G. tamarensis* 毒素中本来含有与石房蛤毒素不同的成分, 这些成分可能是石房蛤毒素的前体, 在长期存贮过程中它们变成了石房蛤毒素。

Buckley 等人将 *G. tamarensis* 赤潮区毒蛤消化腺提取物用离子交换柱层析和凝胶过滤法分成二部分, 其含量甚微部分经确认为石房蛤毒素^[13]; 含量较多部分用 Bio-Gel P-2 柱体进一步分离, 用薄层-荧光法测定洗脱液, 划分出二个色谱纯的毒物, 据其在层析板上的位置, 称为毒素 H 和 L。根据在碱性条件下用 H_2O_2 氧化所得氧化产物的荧光光谱特性和在缓和条件下毒素 L 会部分转化为 H 及少量石房蛤毒素等性质, 他们认为得到的是结构类似的三种毒素^[14]。

Shimizu 等^[15]将 *G. tamarensis* 赤潮区毒蛤提取物以 Sephadex G-15 过滤, Amberlite IRC-50 层析, 稀盐酸或醋酸洗脱, 在不同 pH 区间划分出三个毒性成份。他们^[16]又以 Se-

phadex G-15 或 Bio-Gel P-2 自毒蛤或直接从 *G. tamarensis* 细胞提取物中分离出二个毒性部分, 确认其一为石房蛤毒素; 另一部分名之为 Gonyautoxin, 膝沟藻毒素, 简称 GTX。用 Bio-Rex 70(酸式)作载体对 GTX 作高压液相色谱分离, 以稀酸作线性梯度洗脱, 得到 3 个化合物, GTX₁, GTX₂, GTX₃。他们指出前此文献中关于 *G. tamarensis* 毒素的报道未臻一致, 是因为这些毒素在有的作者所用的分离条件下不够稳定。例如将提取物长期贮存于酸性介质, 显然破坏了石房蛤毒素以外的毒物。笔者以为, Shimizu 等人上述工作的主要特点是: 第一, 在实验过程中尽量避免可能导致各种毒物破坏或转化的操作条件, 例如全部纯化过程以极稀的醋酸溶液进行; 第二, 在石房蛤毒素结构类似物研究中, 他们首先采用高压液相色谱技术进行分离工作。

2. 关于 GTX₂ 和 GTX₃ 的结构研究

Shimizu 等^[17]对 GTX₂ 和 GTX₃ 的结构进行了探讨。他们依据核磁共振数据和降解反应提出 GTX₂ 是 11-羟基石房蛤毒素, GTX₃ 是其差向异构物; GTX₂ 是 11- α 羟基构型, GTX₃ 为 11- β 羟基构型; 并在以后的报告和综述中引用这二个结构。

石房蛤毒素生化研究先驱 Schantz 及其同工者^[18]自加拿大 Fundy 湾 *G. tamarensis* 赤潮区扇贝 *Pecten granais* 分出一种毒素, 其 ¹³C 核磁共振谱、层析及电泳等都与 Shimizu 自毒蛤分得的 GTX₂ 一致。此一毒素的质子核磁共振谱与石房蛤毒素的显著相似表明二者有类似的结构与官能团。他们把 C-11 相连质子化学位移与自旋裂分以及一对 C-10 质子化学位移的区别, 解释为 C-11 位有一电负性取代基团, 其 ¹³C 核磁共振谱中 C-11 之显著化学位移与 C-10 之化学位移也易于以 C-11 位取代的石房蛤毒素结构来解释。以 NaBH₄ 还原此毒素生成化合物 (2a), 生物活性丧失。在缓和条件下水解, 使其氨基甲酸

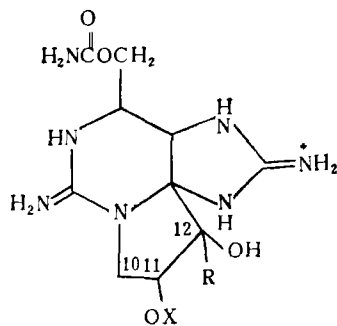


图 3 2a R=H, X=SO₃⁻ 2b R=OH, X=H
2c R=H, X=H

酯基本结构保持完整的前提下, 形成一仍有毒性的化合物(2b)。它的质子磁共振谱与其母体化合物的主要区别是一对 C-10 质子吸收峰的消失。这是一个羟基酮化合物, 氢硼化物可将此化合物还原成无毒化合物 (2c)。过碘酸处理使羟基酮化合物(2b)或其还原产物 (2c) 迅速降解, 但母体化合物或其直接还原产物(2a)对过碘酸氧化处理均不敏感。化合物(2b)与化合物(2c)的电泳迁移率与石房蛤毒素相同。母体化合物及其直接还原产物的电泳迁移率与石房蛤毒素相差悬殊。以上情况说明 C-11 取代基团是一强酸性的官能团。这一毒素或其还原产物(2a)溶液不呈无机磷酸根或硫酸根反应, 但一经盐酸处理二者均呈硫酸根反应。经定量测定, 每克分子毒素经水解后释出 0.92 克分子硫酸根。据 Schantz 等指出, 他们分得的这一毒素与 Shimizu 等人的 GTX₂ 是同一个化合物, 这一化合物的结构不是 11-羟基石房蛤毒素而是 11-硫酸石房蛤毒素, 11-(OSO₃)STX(2)。11-(OSO₃)STX 在水溶液中与其差向异构物约以 4 与 1 之比处于平衡状态, 这可能是一对 C-11 差向异构物。1981 年 Wichman 和 Schantz 等^[19]报告分离出了这一对差向异构物并指明其结构说, 前文报道的 11-(OSO₃)STX 是 α 构型, 即 11 α -(OSO₃)STX(2)。其 β -异构体的核磁共振谱与 α -异构体相似, 只有 H-10 质子化学位移和 H-10/H-11 质子自旋裂分

与 α -异构体不同,这表示C-11取代基团构象变化。 β -异构体对过碘酸氧化稳定,但其水解产物,一个 β -羟基化合物,与其 α -异构体的水解产物一样,在相同条件下易于被过碘酸氧化降解。而 β -异构体水解物与 α -异构体水解物核磁共振谱的区别,也只是H-11与H-10质子的化学位移明显不同。基于这些现象 Schantz 等确认此一异构体是11 β -硫酸石房蛤毒素,11 β -(OSO₃)STX(3):

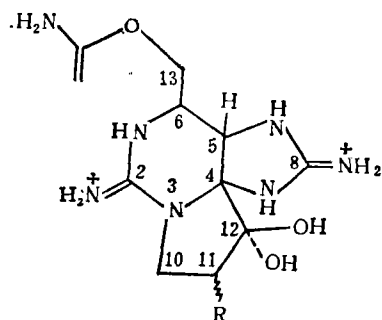


图4 2 R= α -OSO₃, GTX₂; 3 R= β -OSO₃, GTX₃

Noguchi 等^[20]比较 GTX₂ 与石房蛤毒素的¹³C核磁共振谱,10个C原子中有8个共振谱线位置相同,只有C-11的共振信号明显移向高磁场处,相连的质子也有类似变化,Noguchi 等认为这说明 GTX₂ 的取代基团位于此处。根据元素分析和分子式推导,取代基团是—OSO₃而不是一OH基;这一结果支持 Shantz 的11-硫酸石房蛤毒素结构。同年 Shimizu 等^[21]报告在稀盐酸液中用锌粉处理 GTX₂ 或其差向异构物 GTX₃,都能形成石房蛤毒素和二氢石房蛤毒素的混合物,这只能解释为—OSO₃基团的氢解作用。1982年 Shimizu 等^[22]著文说明 Shantz 等提出的11 α -(OSO₃)STX与他们分离到的 GTX₂是同一个化合物;11 β -(OSO₃)STX与他们的 GTX₃是同一个化合物。这样 GTX₂/GTX₃的 Schantz 结构成为定论。

3. 新石房蛤毒素(neosaxitoxin, neo STX)

Shimizu 等^[23]用 Bio-Rex 70(H⁺)柱体对 *G. tamarensis* 细胞提取物作高压液相色谱重复分离,除 GTX₁₋₃ 外又分得 GTX₄、GTX₅ 以及 neosaxitoxin (neo STX),新石房蛤毒素。其后又自贻贝、扇贝分离到 neo STX。

neo STX 的层析现象和红外光谱特性都与 STX 极为相似^[23]。Shimizu 等^[33]在中性条件下以 H₂O₂ 氧化 neoSTX,得到少量紫外吸收产物, $\lambda_{\max}$ 335,这一化合物与 Bates 等^[25]自 STX 以及 Shimizu 本人^[27]自 GTX₂ 得到的氧化产物相当,说明 neoSTX 与 STX、GTX₂ 有同样的母核; neoSTX 与 STX 的质子核磁共振谱相近,表明二者没有重要的结构差异;但 C-5、C-6、C-13 相连质子的化学位移不同,说明 N-1 或 N-7 处有一附加基团,而由¹³C核磁共振谱看到 C-13 与 C-6 均有化学位移而 C-5 几乎不发生化学位移,显然表明该附加基团位于 N-1 而不是 N-7。此一论点且由 H-6 的质子共振信号的化学位移的区别所确认。NaBH₄ 可使 neoSTX 还原成 STX,说明该取代基团极易被还原移去。neoSTX 有三个可滴定的官能团,PKa 值分别为 8.65, 11.65 和 6.75。PKa 6.75 与分子中的附加基团相应,它是可解离的。据上 Shimizu 等^[33]提出 neoSTX 是 1-羟基石房蛤毒素(4):

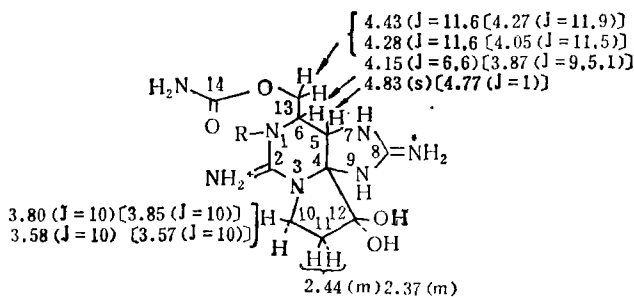


图5 neo STX 和 STX 的质子核磁共振谱(PMR)数据,STX 数据在{ }中

4 R=OH, neo STX, 新石房蛤毒素

1 R=H, STX, 石房蛤毒素

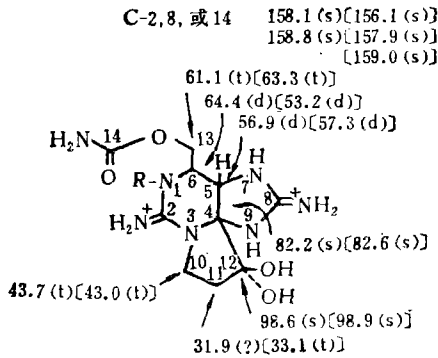


图 6 neo STX 和 STX 的碳核磁共振谱 (CMR) 数据, STX 数据在 { } 中

4 R=OH, neo STX, 新石房蛤毒素
1 R=H, STX, 石房蛤毒素

4. GTX₁ 和 GTX₂ 的化学结构

Noguchi 等^[26]自扇贝 *P. yessoensis* 消化腺分离到 GTX₁, 发现元素分析结果与假设分子式 C₁₀H₁₆O₉N₇S·CH₃COOH·2H₂O 的计算值非常相近, 实测 N/S 原子比与理论值一致。红外光谱与石房蛤毒素非常相象, 1410 及 1185cm⁻¹ 吸收带表示分子中有一—SO₃基团。GTX₁ 质子核磁共振谱与 GTX₂ 基本一致, 但 GTX₁ 的 H-6 与 C-13 相连质子的偶合常数与 GTX₂ 不同, 却与 neo STX 的化学位移及其偶合常数相当。这些结果说明 GTX₁ 是 N-1 羟基取代的 GTX₂, 或者是 11-(OSO₃)neo STX。此外 ¹³C 核磁共振吸收同样显示 GTX₁ 与 GTX₂ 结构类似, 而 GTX₁ 的 C-6 和 C-13 化学位移和峰型与 neo STX 非常相近, 这也支持 GTX₁ 的 N-1 位羟基取代 GTX₂ 结构。

同年 Schantz 等^[19]报告自膝沟藻 *Gonyaulax excavata*^[21] 实验室培养物和扇贝 *P. magellanicus* 中分离出六种神经毒素, 毒素 1, 2, 3, 4 分别为结构已知的 STX, neo STX, GTX₂ 和 GTX₃。毒素 5 的 H-6、H-13 化学位移及偶合常数同结构已知的 neoSTX 相应质子相当, 表明了 N-1 羟基基团; 其 H-10、H-11 共振吸收同 11α-(OSO₃)STX 相应质子相当, 表明了 C-11-OSO₃ 取代基团; 毒素 5 对过碘酸不敏感, 但水解生成羟基酮化合物与硫酸

根, 该羟基酮化合物对过碘酸则是敏感的, 据 Schantz 等提出毒素 5 的结构是 11α-硫酸新石房蛤毒素, 11α-(OSO₃) neo STX (5)。Shimizu 等^[22]确认 Schantz 等确立的结构 11α-(OSO₃)neo STX 与他们定名的 GTX₁ 是同一化合物。他们^[21]又在室温下, 在 0.01 M HCl 中用锌粉处理 GTX₁ 得到 STX 和 neo STX 解释为一OSO₃基团的氢解作用 (Hydrogenolysis), 因为在 0.01M HCl 中不致发生水解, 这就从另一侧面支持了 STX 类似物中的 11-OSO₃ 结构基团。

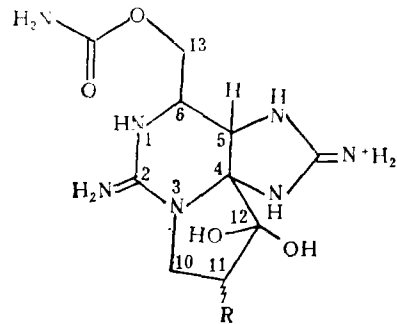


图 7 5 R=α-OSO₃, GTX₁
6 R=β-OSO₃, GTX₂

Schantz 等^[19]将前述神经毒素 6 的核磁共振谱与 11α-(OSO₃)neo STX 即 GTX₁ 和 11β-(OSO₃)STX 即 GTX₃ 的波谱数据作比较: H-5、H-6、H-13 质子化学位移同 11α-(OSO₃)neoSTX 的相应质子相当, 说明同样的 N-1 羟基取代基团; H-10、H-11 质子共振吸收同 11β-(OSO₃)STX 相应质子相当, 说明同样的 C-11-OSO₃ 取代基团。据此 Schantz 等提出毒素 6 的结构是 11β-(OSO₃)neo STX (6)。Shimizu 等^[22]确认 Schantz 等报告的毒素 6 与他们的 GTX₄ 为同一化合物, 并报告^[21]通过 STX 及其类似物的转化反应确认了 GTX₄ 的 11β-(OSO₃)neo STX 结构。

[注1] Schantz 等在此处似系从 Loeblich 等倡议将大西洋甲藻优势种称为 *G. excavata* 而放弃习用名称 *G. tamurensis*。

5. GTX₅

Shimizu 等自贻贝 *Mytilus* sp. 扇贝 *P. magellanicus*, Onoue 等自牡蛎 *Crassostrea gigas*^[27] 分离得 GTX₅。Nishio 等^[28]发现 0.61 N HCl 处理即能使 GTX₅ 部分降解, 降解产物中含有 STX。6N HCl 于 100℃ 水解 24 小时, 每克分子 GTX₅ 释出 1 克分子硫酸根。GTX₅ 质子核磁共振谱与 STX 一致, 只有 C-13 相连质子化学位移稍有区别。如上所述, GTX₅ 是 STX 的硫酸酯, 其 -SO₃⁻ 官能团位于

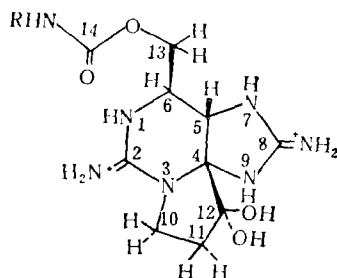


图 8 7 GTX₅: R=SO₃⁻
1 STX: R=H

C-13 相连氨基甲酸酯的氨基上 (7), 此一化合物不形成差向异构物。此外, Nishio 等还发现 GTX₅ 的比毒性远低于 STX、GTX₁ 或 GTX₂, 但 GTX₅ 比毒性以稀盐酸处理而显著升高, 这表示 GTX₅ 可能是 STX 的前体, 可为细胞内酶或非酶反应转化成 STX。Harata 等^[29]用自双鞭藻 *Pyrodinium bahamense* var. *compressa* 中分离的 GTX₅ 进行结构测定, 指出 GTX₅ 的红外光谱在 630, 1040, 1230cm⁻¹ 处明显吸收说明分子中 N-磺酸酯部分, 提出 GTX₅ 显然是 STX 的含一硫酸根的衍生物, 磺化氨基甲酸酯石房蛤毒素。

6. GTX₆

1978 年 Shimizu 等^[24]报告自 Alaska 贻贝 *Mytilus* sp. 分离出 GTX₁₋₅ 并一种未知的麻痹性贝毒, 简记为 UNK。次年, Shimizu 等^[34]述及前此曾自欧洲贻贝中分离出 GTX₆。1982 年 7 月 Harada 等^[30]报告 GTX₆ 的结构研究。经酸处理 1.0 克分子 GTX₆ 产生 1.0 克

分子 neo STX 及 0.9 克分子硫酸根。GTX₆ 的质子核磁共振谱与 neo STX 的唯一区别是 C-13 相连质子的化学位移稍有变化, 可见 GTX₆ 是 neo STX 的含有磺化氨基甲酸酯基团的衍生物, 即 14-磺酸新石房蛤毒素 (8)。

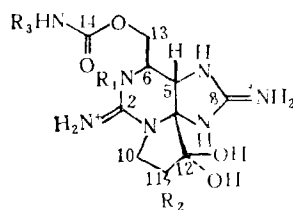


图 9

	R ₁	R ₂	R ₃
1	STX= -H	-H	-H
4	neo STX= -OH	-H	-H
5	GTX ₁ = -OH	-αOSO ₃ ⁻	-H
2	GTX ₂ = -H	-αOSO ₃ ⁻	-H
3	GTX ₃ = -H	-βOSO ₃ ⁻	-H
6	GTX ₄ = -OH	-βOSO ₃ ⁻	-H
9	GTX ₈ = -H	-βOSO ₃ ⁻	-SO ₃ ⁻
7	GTX ₅ = -H	-H	-SO ₃ ⁻
8	GTX ₆ = -OH	-H	-SO ₃ ⁻

7. 关于 GTX₇

Shimizu 等^[34]自扇贝 *P. magellanicus* 分离出的 8 种麻痹性贝毒素中有一含量甚微的未知成分, 循已知毒素名称顺序定名为 GTX₇。GTX₇ 的薄层层析行为很象是 STX 的一个酸水解产物, 脱氨基甲酸酯石房蛤毒素 (Decarbamoglsaxitoxin), 但二者的电泳现象颇不相同。

表 1 海扇贝 *P. magellanicus* 麻痹性贝毒的层析和电泳行为

毒 素	自 Bio-Rex 70 柱体流出顺序	TLC R _f	电泳迁移率
GTX ₅	1	0.47	0.46
GTX ₄	2	0.71	0.34
GTX ₁	3	0.80	0.46
GTX ₃	4	0.61	0.63
GTX ₂	5	0.70	0.72
neo STX	6	0.65	0.60
GTX ₇	7	0.46	0.97
STX	8	0.53	1.00

(摘自 Hsu et al., 1981)

8. GTX₈

Alarm 等用胍基-¹⁴C-精氨酸培养 *G. tamarensis*^[31], Shimizu 等^[32] 将培养物中的毒性成分用 Bio-Gel P-2 柱体层析, 以水洗脱得到一个比毒性甚低但比放射性颇高的化合物, 定名为 Gonyautoxin VIII, GTX₈。GTX₈ 的¹³C 及质子核磁共振谱与 GTX₃ 的细微区别仅为 C-13 及其相连质子的化学位移。就象 GTX₃ 在水溶液中与其差向异构物 GTX₂ 平衡存在那样, GTX₈ 在室温逐渐成为其差向异构物的混合物。GTX₈ 在 pH 8.7 条件下在电泳中泳向阳极, 此种泳动方向与其他毒素相反, 表明分子中有一负电荷, 一个附加的酸性官能团。以稀盐酸处理 GTX₈, 几乎是定量地转化为 GTX₃。以稀盐酸处理 GTX₈ 及其差向异构物的混合物, 形成 GTX₃ 和 GTX₂。上述反应均呈游离硫酸根阳性反应, GTX₈ 在 0.05 NHCl 中受热生成等克分子 GTX₃ 和游离硫酸根。据此, GTX₈ 显然是 GTX₃ 的衍生物, 此衍生物较母体化合物附加一硫酸基团, 从核磁共振数据判定, 该附加官能团处于使本化合物构成氨基甲酸酯结构的氨基部位, 如结构式 9。

回 顾 与 展 望

出于应用目的, 向自然界寻求精细的生物分子模型, 自四十年代中期开始人们进行石房蛤毒素分离和纯化工作, 至七十年代中期分子结构已彻底阐明, 中间经历了约三十个年头。此后, 有关石房蛤毒素生化研究工作, 逐渐转入天然结构类似物的分离和结构测定。因为在分离工作中逐渐引用了现代生化技术, 同时母体化合物的结构也已经过 X-射线衍射分析鉴定, 因此结构类似物研究进展势如破竹, 在约五年时间中分离出了至少 9 个相关化合物, 其中 8 个化合物的结构已经得到阐明。这些工作既为低分子量生物剧毒分子模型——化学仿生研究开拓了视野, 为石房蛤毒素和河豚毒素的生物活性官能

团^[31]研究和受体研究提供了材料和线索, 也为石房蛤毒素的合成代谢与分解代谢, 在食物链中的传递以及可能存在的比较生物化学 (Comparative Biochemistry) 问题^[32]的研究奠定基础, 这些工作的具体进展, 无疑具有重要的理论生物学意义, 同时也从一个侧面反映出生命科学的进展对现代应用技术领域的有力冲击。

参 考 文 献

- [1] 史元妍, 环境科学, 6, 63—69(1979).
- [2] Schantz, E. J., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5230(1957).
- [3] Kao, C. Y., et al., *J. Physiol. (London)*, **323**, 619(1982).
- [4] Sommer, H., et al., *Am. Med. Ass. Arch. Path.*, **24**, 537, (1937).
- [5] Schantz, E. J., et al., *J. Ass. Off. Agri. Chem.*, **41**, 160(1958).
- [6] Environmental Health Bureau, Ministry of Health and Welfare, *Food Hygiene Inspection Manual*, Food Hygiene Association, Tokyo, p. 232 1978.
- [7] Schantz, E. J., et al., *Biochemistry*, **5**, 1191 (1960).
- [8] Schantz, E. J., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1238 (1975).
- [9] Bordner, J. H., et al., *Ibid.*, **97**, 6008 (1975).

[注 1] 根据用受体学说对石房蛤毒素作用机理的研究, 有人提出石房蛤毒素以其带正电荷的 C-8 胍基, 作为分子表面的一个突出基团, 嵌入钠通道开口处选择性滤器 (Selectivity filter) 的凹室, 与该处可电离基团发生静电结合, 毒素分子表面则与其他部位形成氢键结合, 毒素分子就象是一个盖子, 堵塞了钠通道, 此一机理与河豚毒素 C-2 胍基的作用机理相同。

[注 2] 除在不同浮游生物、软体动物及海蟹 *Zosmus aeneus* 等材料中分离出 STX 及其类似物外, 另有人自 *G. tamarensis* 污染扇贝 *P. yessoensis* 含毒消化腺中无毒高分子组分的 RNA 酶 T₂ 水解液分离到 GTX₃ 和 GTX₅; 自河豚 *T. poecilonotus* 毒性肝脏无毒高分子组分的 RNA 酶 T₂ 水解液分离到河豚毒素、少量 STX 及其他未鉴定毒性成分。这些报道提出了 STX 的合成代谢、分解代谢和在食物链中传递研究的迫切性, 或者表明象河豚毒素一样, 石房蛤毒素也存在需要研究的比较生物化学问题——河豚毒素主要存在于河豚科 *Tetradontidae* 几十种河豚鱼的卵巢和肝脏, 但已陆续在两栖动物蟾蜍的卵, 中美洲蛙的皮肤和卵、太平洋虾虎鱼、章鱼以及象牙贝等不同进化分支的生物中发现了河豚毒素或其结构类似物。

- [10] Schimizu, Y. et al., *Ibid.*, **103**, 605(1981).
- [11] Evans, M. H., *Marine Pollution Bull.*, **1**, 184 (1970).
- [12] Ghazarossian, V. E., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **59**, 1219(1974).
- [13] Buckley, L. J., et al., In: LoCicero, V. R., ed., *Proc. 1st Int. Conf. on Toxic Dinoflagellate Blooms.*, Mass. Sci. Tech. Found., Wakefield, Mass, p. 423, 1975.
- [14] Buckley, L. J., et al., *J. Agri. Food. Chem.*, **24**, 107(1976).
- [15] Shimizu, Y., et al., See also Ref 13, p. 275 (1975).
- [16] Shimizu, Y., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **66**, 731(1975).
- [17] Shimizu, Y., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 5414 (1976).
- [18] Schantz, E. J., et al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **889**(1978).
- [19] Wichman, C. E., Schantz, E. J., et al., *Tetrahedron. Lett.*, **22**, 1941 (1981).
- [20] Noguchi, T., et al., *Nippon Kagaku Kaishi* 652 (1981).
- [21] Shimizu, Y., et al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 314 (1981).
- [22] Shimizu, Y., et al., *Tetrahedron. Lett.*, **23**, 321 (1981).
- [23] Oshima, Y., Shimizu, Y., et al., *Comp. Biochem. Physiol.*, **57c**, 31(1977).
- [24] Shimizu, Y., et al., *J. Agri. Food Chem.*, **26**, 878 (1978).
- [25] Bates HA, et al., *J. Agri. Food Chem.*, **27**, 217 (1975).
- [26] Noguchi, T., et al., *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, **47**, 1277 (1981).
- [27] Onoue, Y., et al., *Ibid.*, **46**, 1031 (1980).
- [28] Nishio, S., et al., *Ibid.*, **48**, 959 (1982).
- [29] Harada, T., et al., *Agri. Biol. Chem.*, **46**, 1861 (1982).
- [30] Harada, T., et al., *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, **48**, 821(1982).
- [31] Alam, A. I., et al., *J. Phycol.*, **15**, 106 (1979).
- [32] Kobayashi, M., Shimizu, Y., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 827(1981).
- [33] Shimizu, Y., et al., *Ibid.*, **100**, 6971(1978).
- [34] Hsu, C. P., Shimizu, Y., et al., *J. fish. Res. Board Can.*, **36**, 32(1979).

试用模糊综合评判作 SO₂ 浓度预报

谢 垂 民

(广东省热带海洋气象研究所)

近年来,国内一些城市已先后开始大气污染预报的研究。而预报污染物浓度的高低及气象因子等级的划分,其界线是模糊的,即没有一个客观的严格的等级边界。如何寻求适当的数学语言来描述这种区间过渡的“不分明性”呢?精确性是经典数学的一大特点,但是对于模糊现象来说,过分地追求精确,反而会走向其反面。而一定程度的模糊,却容易得到接近客观的结论。本文借助模糊数学构造的综合评判模型,描述气象因子的模糊性及污染程度的模糊性两者之间的关系,对 SO₂ 日平均浓度作预报探讨,以期对开展城市污染预报有所帮助。

一、预报对象与预报因子的分级

大气中 SO₂ 浓度的扩散受气象条件制约。选择预报因子时,要求其物理意义清楚,有一定的相关性。经统计分析发现:广州市天河气象站的日照时数 t (单位 h); 日最高温度与 20:00 干球温度之差 θ (单位 °C); 20:00 气压 p (为简便起见, p 取观测值减去 1000 mb 后之余值,单位 mb) 与第二天 SO₂ 日平均浓度的变化有较好的关系。图 1 为 SO₂ 日平均浓度与日照时数的相关图(其他图略),两者存在一定的正比关系。日照时数表征了一天中下垫面接收太阳辐射时间的长短,它对