

◆ 专论:几丁质农药(特约稿) ◆

# 靶向昆虫几丁质酶的糖类抑制剂及其电子等排作用机制及研究进展

张艳军,艾 银,董燕红,张建军\*

(中国农业大学理学院应用化学系 北京 100194)

**摘要:**昆虫几丁质酶是开发环境友好型杀虫剂的理想靶标,因其在昆虫蜕皮和发育中至关重要,且高等动物和植物均缺乏几丁质。本文综述了近些年糖类抑制剂及其电子等排体(如*N*-甲基氨基胍基脒基)作为几丁质酶抑制剂的研究进展,通过点击化学、片段拼接和骨架跃迁等策略设计并合成了多类几丁质酶抑制剂,包括糖基三唑衍生物、糖苷衍生物和*N*-甲基氨基胍基脒基化合物等。活性测试实验显示,部分化合物对小菜蛾和亚洲玉米螟的致死率为61%~89%,并显著抑制了害虫的蜕皮和生长。分子对接和动力学模拟研究揭示了抑制剂与酶活性位点(-1和+1位点)的氢键和 $\pi$ - $\pi$ 堆叠相互作用机制。虚拟筛选和药效团模型进一步优化了抑制剂设计。尽管如此,抑制剂的选择性、水溶性等问题仍需改进,未来结合高通量筛选、人工智能和纳米递送技术有望推动多靶点抑制剂的开发,为农业可持续发展提供创新解决方案。

**关键词:**昆虫几丁质酶;糖类抑制剂;电子等排体;杀虫活性

中图分类号:TQ 450 文献标志码:A doi:10.3969/j.issn.1671-5284.2025.04.003

## Advances in the mechanisms and development of carbohydrate-based inhibitors and their bioisosteres targeting insect chitinases

ZHANG Yanjun, AI Yin, DONG Yanhong, ZHANG Jianjun\*

(Department of Applied Chemistry, College of Science, China Agricultural University, Beijing 100194, China)

**Abstract:** Due to the absence of chitin in higher animals and plants, insect chitinases, which are critical for molting and development, are ideal targets for eco-friendly insecticides. This review summarized recent progress on carbohydrate-based inhibitors and their bioisosteres, such as *N*-methyl carbamoylguanidine, in the inhibition of chitinase. Using strategies such as click chemistry, fragment-based design and scaffold hopping, the research team designed and synthesised a variety of compounds, including glycosyl triazole derivatives, glycoside derivatives and *N*-methyl carbamoylurea compounds. The insecticidal activities of these compounds were 61%-89% against *Plutella xylostella* and *Ostrinia furnacalis*. And they could significantly inhibit molting and growth. Molecular docking and dynamics simulations elucidated the interactions of the inhibitors with the enzyme active sites (-1 and +1 subsites) via hydrogen bonds and  $\pi$ - $\pi$  stacking. Virtual screening and pharmacophore modelling further optimised inhibitor design. However, challenges such as selectivity and water solubility persist. The future integration of high-throughput screening, artificial intelligence and nanodelivery technologies offers promise in advancing multitarget inhibitors and providing innovative solutions for sustainable agriculture.

**Key words:** insect chitinase; carbohydrate-based inhibitor; isostere; insecticidal activity

收稿日期:2025-06-30

基金项目:国家自然科学基金(32272580、21772230);国家重点研发计划(2022YFD1700204)

作者简介:张艳军(1998—),男,山西临汾人,博士研究生,研究方向为绿色农药分子创制。E-mail:zhangyanjun@cau.edu.cn

通信作者:张建军(1974—),男,湖南湘潭人,教授,博士生导师,主要从事基于碳水化合物的农药分子设计、合成与生物活性研究。

E-mail:zhangjianjun@cau.edu.cn

全球农业每年因病虫害造成的农作物损失约占总产量的40% ,经济价值超过2 200亿美元<sup>[1]</sup>。尽管化学杀虫剂因快速高效而广泛应用 ,但其长期不合理使用已导致严重的生态和环境问题<sup>[2]</sup>。为实现农业可持续发展和保障粮食安全 ,开发选择性杀虫剂成为迫切需求<sup>[3]</sup>。当前 ,杀虫剂选择性研究主要关注昆虫与哺乳动物或其他脊椎动物的差异 ,但害虫与有益昆虫之间的选择性同样关键<sup>[4]</sup>。由于害虫与有益昆虫在生物学上的密切关系 ,开发针对害虫特异性靶点的抑制剂极具挑战性。

几丁质是由 $\beta$ -1,4连接的N-乙酰-D-葡萄糖胺组成的线性多糖 ,是昆虫表皮的主要成分之一 ,在昆虫生长和发育中需周期性合成与降解<sup>[5]</sup>。由于高等动物和植物缺乏几丁质 ,其代谢相关酶(如几丁质酶)被认为是开发选择性杀虫剂的理想靶点。根据碳水化合物活性酶数据库(CAZy) ,几丁质酶主要分布于糖基水解酶18(GH18)家族和GH19家族 ,少数GH23和GH48家族成员也具有类似活性<sup>[6-7]</sup>。其中 ,GH19家族几丁质酶主要存在于植物 ,而GH18家族几丁质酶几乎在所有生物(包括不含几丁质的植物和哺乳动物)中广泛分布 ,因而备受关注。GH18家族几丁质酶参与多种生理过程 ,包括组织降解、发育调控、致病性和免疫防御。在含几丁质的生物中 ,GH18家族几丁质酶主要降解生物体内几丁质以支持生长发育 ,而微生物则利用其分解外源性几丁质作为营养来源。此外 ,GH18家族几丁质酶在含几丁质生物与不含几丁质生物(如哺乳动物和植物)的相互作用中也发挥重要作用。

昆虫几丁质酶分为多个家族 ,其中几丁质酶I号酶(ChtI)、几丁质酶II号酶(ChtII)、几丁质酶h(Chi-h)和己糖胺酶(Hex)等家族参与表皮和围食膜几丁质的降解<sup>[8]</sup>。本文聚焦近年来以糖类及其电子等排体类化合物作为几丁质酶抑制剂的最新研究进展 ,探讨其生物学功能、晶体结构及小分子抑制剂的开发 ,旨在为选择性杀虫剂研发和农业可持续发展提供科学依据和创新思路。

## 1 糖类抑制剂

糖化合物在几丁质酶研究中的重要性不言而喻。几丁质酶是一类能够将几丁质降解为低聚几丁寡糖的水解酶 ,其作用机制与糖化合物的结构特性密切相关。一方面 ,几丁质酶的底物识别依赖于几丁质的糖链结构 ,通过与糖链上的N-乙酰基及其氢键供受体的精确结合 ,实现在活性位点的高效催

化 ;另一方面 ,几丁质酶的功能研究和抑制剂开发也离不开糖类抑制剂的参与。通过设计基于糖结构的底物类似物或抑制剂 ,可以有效阻断几丁质酶的催化活性 ,为害虫防治提供潜在的分子工具。此外 ,糖类抑制剂的结构修饰还能够显著影响酶与底物的结合能力及催化效率 ,为研究几丁质酶的结构-功能关系提供了重要线索。因此 ,糖类抑制剂不仅是几丁质酶作用机制研究的核心 ,也是开发其高效调控剂的关键。

### 1.1 氧苷类糖抑制剂

氧苷类糖抑制剂因结构类似天然几丁质底物 ,与几丁质酶活性位点结合亲和力强 ,且广泛研究的晶体结构数据为其优化提供了坚实基础 ,适合快速开发。

以4-氨基萘酰亚胺为荧光团的活性荧光探针 ,Dong等<sup>[9]</sup>通过修饰N-乙酰- $\beta$ -D-葡萄糖胺苷(GlcNAc)作为 $\beta$ -N-乙酰己糖胺酶(Hexs)响应基团 ,并引入乙二醇单元提高水溶性。相比传统底物4-甲基伞形酮-N-乙酰- $\beta$ -D-葡萄糖胺苷(4-MU-GlcNAc) ,化合物1展现出更优的水溶性、荧光性能和酶亲和力 ,结构式见图1。在Hexs作用下 ,化合物1的糖基部分被快速水解 ,释放出荧光团 ,导致溶液颜色从无色变为黄色 ,荧光从蓝色转为绿色。响应机制通过高效液相色谱(HPLC)和时间依赖密度泛函理论(TD-DFT)计算得到验证。细胞实验结果表明 ,化合物1具有良好的细胞渗透性和生物安全性(MTT实验显示在80  $\mu$ mol/L浓度时无明显毒性)。在Hexs高表达的SW480结直肠癌细胞中 ,该化合物呈现绿色荧光 ;而在Hexs低表达的MDBK细胞中 ,则显示蓝色荧光。这一现象证明其具有特异性响应。控制实验使用抑制剂O-(2-乙酰氨基-2-脱氧-D-吡喃葡萄糖亚氨基)-N-苯基氨基甲酸酯(PUGNAc)进一步确认了化合物的特异性。分子对接研究揭示了化合物1与SpHex的结合模式 ,糖基部分与酶活性位点形成关键相互作用。

ChtII是昆虫体内最重要的几丁质酶 ,其功能贯穿于昆虫发育的各个阶段。Chen等<sup>[10]</sup>报道了4个化合物的结构特征 ,它们对农业害虫亚洲玉米螟的II族几丁质酶O<sub>f</sub>ChtII表现出相似的抑制活性。其中 ,化合物2对O<sub>f</sub>ChtII-C1的抑制活性( $K_i$ )为38.43  $\mu$ mol/L ,对O<sub>f</sub>ChtII-C2的抑制活性为32.91  $\mu$ mol/L。分子对接研究显示 ,化合物2与+1/+2色氨酸和-1疏水口袋相互作用。晶体结构解析表明 ,化合物2的复合物结构揭示了抑制剂的低聚糖链的取向与先前在其他几丁

质酶复合物中观察到的方向相反。将化合物2注射到4龄黄纹夜蛾幼虫体内,其会导致害虫发育和化蛹出现缺陷。

针对昆虫和细菌几丁质分解 $\beta$ -*N*-乙酰-*D*-己糖胺酶的结构与功能差异,Liu等<sup>[11]</sup>利用X射线晶体学

分析了化合物3的结合情况,并通过Python Molecule (PyMol)进行结构可视化分析。抑制动力学研究结果显示,化合物3对*O*fHex1的抑制活性为0.065  $\mu$ mol/L,对*S*pHex的抑制活性为1  $\mu$ mol/L,表明其具有选择性抑制潜力。

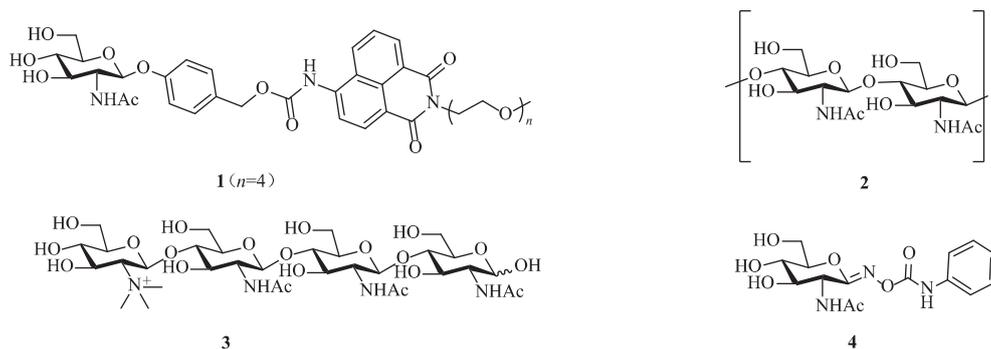


图1 氧/氨基糖类抑制剂及其结构式

## 1.2 氨基糖类抑制剂

氧苷键易被酸性环境或糖苷水解酶降解,稳定性差,且可能会非特异性抑制其他糖基水解酶。此外,代谢清除快限制了其药效持续性。然而,氨基糖类抑制剂通过氮原子模拟过渡态,与几丁质酶活性位点形成氢键或静电相互作用,抑制效率高,且通过取代基修饰可优化选择性,适合靶向特定几丁质酶。其较好的细胞渗透性增强了生物活性。

针对亚洲玉米螟*O*fHex1和黏质沙雷氏菌*Sm*CHB的活性位点口袋大小的差异,Liu等<sup>[11]</sup>利用X射线晶体学分析了化合物4的结合情况。抑制动力学研究显示,化合物4对*O*fHex1抑制活性为0.24  $\mu$ mol/L,对*S*pHex的抑制活性为0.058  $\mu$ mol/L,表明其具有选择性抑制潜力。

## 1.3 硫苷类糖抑制剂

氨基糖类抑制剂在开发高选择性抑制剂方面潜力巨大,但合成难度大,成本较高,且氮原子的化学活性可能会导致毒性副产物的产生。因此,需解决合成和毒性问题以实现广泛应用。鉴于几丁质酶

对氧-糖苷键降解的专一性,硫苷类糖抑制剂利用其分子中硫-糖苷键无法被几丁质酶识别水解从而实现对其抑制。此外,硫原子独特的理化性质便于对其构建多样化的结构,并利用活性位点差异提高抑制剂选择性。

通过“点击化学”方法,Dong等<sup>[12]</sup>设计并合成了多组糖基三唑衍生物,包括带有取代苯基、吡啶基、烷氧基和萘酰亚胺基团的化合物。酶促实验表明,萘酰亚胺衍生物对*O*fHex1的抑制效果优于其他化合物,其中化合物5表现最佳,抑制活性为28.68  $\mu$ mol/L,且对人体 $\beta$ -*N*-乙酰己糖胺酶B(*Hs*HexB)的抑制活性较弱( $K_i > 100 \mu$ mol/L),显示出良好的选择性(图2)。分子对接和分子动力学(MD)模拟进一步揭示了抑制剂与*O*fHex1活性位点的结合机制,糖基部分在-1亚位点通过氢键与Asp367、Asp477和Asn489等残基相互作用,萘酰亚胺基团在+1亚位点与Trp490形成 $\pi$ - $\pi$ 堆积相互作用。MD模拟显示,化合物5的疏水性萘酰亚胺基团可能会导致糖基部分在-1亚位点的结合减弱,从而限制了整体亲和力。

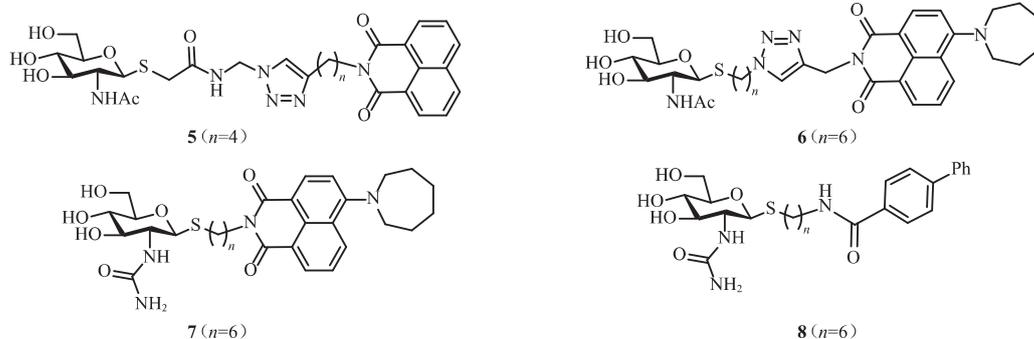


图2 硫苷类糖抑制剂及其结构式

结构优化是分子设计中常用的方法之一,Shen等<sup>[13]</sup>通过调整萘酰亚胺4位和糖基2位取代基设计合成了系列化合物。其中,优化后的化合物6对*O*fHex1抑制活性为2.7 μmol/L,且对*Hs*HexB( $IC_{50} > 100$  μmol/L)和hOGA( $IC_{50} > 90$  μmol/L)选择性较高。分子对接研究揭示,化合物6的糖基结合于*O*fHex1的-1亚位点,与His246、Glu297等形成氢键;萘酰亚胺基团在+1亚位点与Trp490形成 $\pi$ - $\pi$ 堆积。化合物6因氮杂环庚烷基在三唑环处形成更多氢键,活性更高。生物活性实验结果显示,在200 μg/mL时,化合物6对桃蚜的致死率为47.2%,优于氟铃脲的40.7%;在600 μg/mL时,对小菜蛾的致死率超过50%。饲喂实验中,药后5 d,化合物6对亚洲玉米螟幼虫的致死率在76%以上,存活幼虫体型显著减小。

借鉴*O*fHex1晶体结构(PDB ID:3NSN)及PUGNAc的结合模式(糖基部分结合-1位点,疏水苯基与+1位点的Val327、Trp490相互作用),Shen等<sup>[14]</sup>设计合成了系列脲基硫代糖苷。其中,化合物7和8为竞争性抑制剂, $K_i$ 分别为 $(25.6 \pm 0.5)$  μmol/L和 $(53.8 \pm 0.3)$  μmol/L。分子对接研究显示:其糖基部分通过与Arg220、Asp367、Glu526的氢键结合-1位点,疏水基团与+1位点相互作用,脲基增强了结合亲和力,提高了抑制作用和选择性。

#### 1.4 碳苷类糖抑制剂

硫苷难以被酶识别水解,且在特定情况下不稳定,如在酸性环境中,硫苷会发生断裂,被特定的

$\beta$ -*N*-乙酰己糖胺水解<sup>[15]</sup>。碳苷类糖抑制剂则具有优异的化学稳定性,能够抵抗酸和酶促降解,适合在复杂生物环境中长期抑制几丁质酶。其设计可模拟过渡态,增强结合亲和力,为开发选择性抑制剂提供了可能。

受SGLT2抑制剂等C-糖苷的启发,Liang等<sup>[16]</sup>通过将GlcNAc部分(结合-1位点)与多种疏水基团(结合+1位点)通过碳-碳键连接,合成了系列化合物。其中,化合物9显示出最高的*O*fHex1抑制活性( $IC_{50}$ 为47.47 μmol/L),见图3。结构-活性关系表明,苯环2位取代显著降低了活性,而3位和4位取代影响较小。分子对接研究证实,化合物9结合-1位点,但其旋转自由度较PUGNAc大,解释了其效力较低的原因。对小菜蛾的活性测试结果显示,化合物9在90 mg/L时,致死率为67%。

以*N*-乙酰葡萄糖胺为原料,Liang等<sup>[17]</sup>设计合成了系列C-糖苷萘酰亚胺衍生物作为环境友好型杀虫活性化合物。化合物10对*O*fHex1的抑制活性高( $IC_{50}$ 为1.77 μmol/L),与CAUZL-A的抑制活性( $IC_{50}$ 为47.47 μmol/L)相比,提高了30倍。分子对接研究证实,化合物10与*O*fHex1活性位点紧密结合,糖基部分锚定于-1位点,萘酰亚胺增强了疏水相互作用。对小菜蛾幼虫的活性测试结果显示,化合物10在500 mg/L时,致死率达到61%。扫描电子显微镜显示,处理后的亚洲玉米螟几丁质表皮受到破坏,验证了其蜕皮抑制机制。

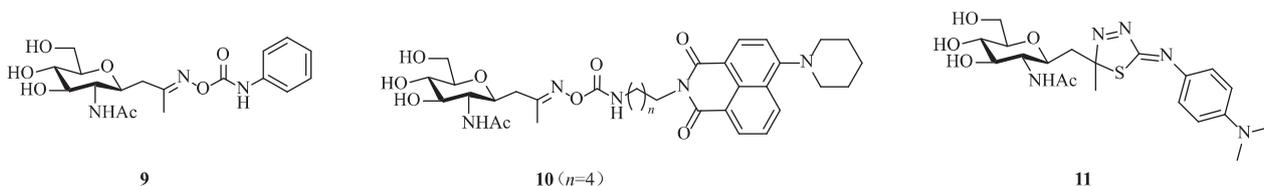


图3 碳苷类糖抑制剂及其结构式

采用多靶点策略抑制GH18家族几丁质酶(*O*fChtI、*O*fChtII、*O*fChi-h)和GH20家族 $\beta$ -*N*-乙酰己糖胺酶(*O*fHex1),Ai等<sup>[18]</sup>通过噻二唑基团与Glu328的强氢键相互作用以及噻二唑的亲水性,设计合成了系列化合物。其中,化合物11表现出显著的抑制活性, $K_i$ 分别为23.21 μmol/L(*O*fChtI)、40.20 μmol/L(*O*fChtII)、28.32 μmol/L(*O*fChi-h)和15.21 μmol/L(*O*fHex1)。活性测试结果表明,化合物11在500 μg/mL质量浓度时,对小菜蛾和亚洲玉米螟的致死率均在63%以上,与杀虫剂除虫脲杀虫活性相当,并可完全抑制小菜蛾化蛹。化合物11还延缓了亚洲玉

米螟的生长,凸显其作为鳞翅目害虫多靶点杀虫剂的潜力。

## 2 糖的电子等排类抑制剂

生物电子等排体是农药化合物设计的一种有效方法,已被用于改善分子特性,包括增强效力、减少脱靶副作用和改善理化特性等,如溶解度、极性或膜渗透性<sup>[19]</sup>。*N*-甲基氨基胍基脲结构中包含氨基和脲基,这些基团可以模拟几丁质寡糖中的氨基功能,与几丁质酶活性位点形成氢键相互作用。同时,*N*-甲基氨基胍基脲的小分子特性使其能够较好地嵌入

几丁质酶的活性口袋,与活性残基形成稳定的相互作用。因此,*N*-甲基胍基脲是GlcNAc的电子等排体。

基于天然产物argifin的*N*-甲基胍基脲药效团,通过与-1位点的Asp、Glu和Tyr残基形成氢键结合,Zhao等<sup>[20]</sup>采用“点击化学”将该药效团与12或16元大环内酰胺骨架连接,开发出结构简单、成本较低的抑制剂(图4)。其中,化合物12、13和14对*OfChi-h*的抑制活性分别为 $(0.095 \pm 0.014) \mu\text{mol/L}$ 、 $(0.098 \pm 0.003) \mu\text{mol/L}$ 和 $(0.056 \pm 0.006) \mu\text{mol/L}$ ,对*SmChiB*的抑制活性分别为 $(0.860 \pm 0.025) \mu\text{mol/L}$ 、 $(0.810 \pm 0.010) \mu\text{mol/L}$ 和 $(0.110 \pm 0.003) \mu\text{mol/L}$ 。分子对接和MD模拟研究证实,这些化合物通过*N*-甲基胍基脲与-1位点形成氢键,大环内酰胺骨架在-2位点形成稳定的疏水相互作用(60 ns内RMSD约为1.0 Å)。对小菜蛾的活性测试结果显示,化合物13在200 mg/L时具有89%的致死率,化合物14在50 mg/L时达到73%的致死率,优于对照药剂除虫脲(10%的致死率)。

在*N*-甲基胍基脲药效团的基础上,Zhao等<sup>[21]</sup>将大环内酯骨架简化为芳香平面结构,通过 $\pi$ - $\pi$ 堆积和氢键相互作用合成了系列化合物。其中,化合物15表现出较好的抑制活性, $IC_{50}$ 分别为0.19

$\mu\text{mol/L}$ (*HsChit1*)、4.2 nmol/L(*SmChiB*)和25 nmol/L(*OfChi-h*)。结构-活性关系(SAR)分析表明,苯环3位或4位的吸电子基团可增强抑制作用。分子对接研究证实,化合物15与关键残基的氢键结合于-1位点,并在+1/+2位点参与 $\pi$ - $\pi$ 堆积。

通过利用*N*-甲基胍基脲药效团与关键残基的氢键锚定于-1位点,同时引入芳香平面结构以增强+1/+2位点的 $\pi$ - $\pi$ 堆积和疏水相互作用,Zhao等<sup>[22]</sup>合成了系列化合物。其中,化合物16的 $IC_{50}$ 分别为27.1 nmol/L(*OfChit1*)和249.1 nmol/L(*OfHex1*)。分子对接研究证实,化合物16在-1位点的结合稳定,并具有有利的结合自由能。对小菜蛾幼虫的活性测试结果显示,在质量浓度500 mg/L时,化合物16显著降低了幼虫的体重并增加了死亡率。

为解决传统杀虫剂带来的环境污染等问题,Zhao等<sup>[23]</sup>通过引入哌啶作为连接平面芳香结构与*N*-甲基胍基脲药效团的桥梁,开发了具有较强亲脂性的系列化合物。酶活性测试结果显示,化合物17对*OfChi-h*具有强抑制作用, $IC_{50}$ 为 $(0.20 \pm 0.01) \mu\text{mol/L}$ ,化合物18对*OfChit1*的抑制作用较强, $IC_{50}$ 为 $(5.47 \pm 0.01) \mu\text{mol/L}$ 。分子对接研究证实,哌啶结构降低了在-1位点的结合亲和力。

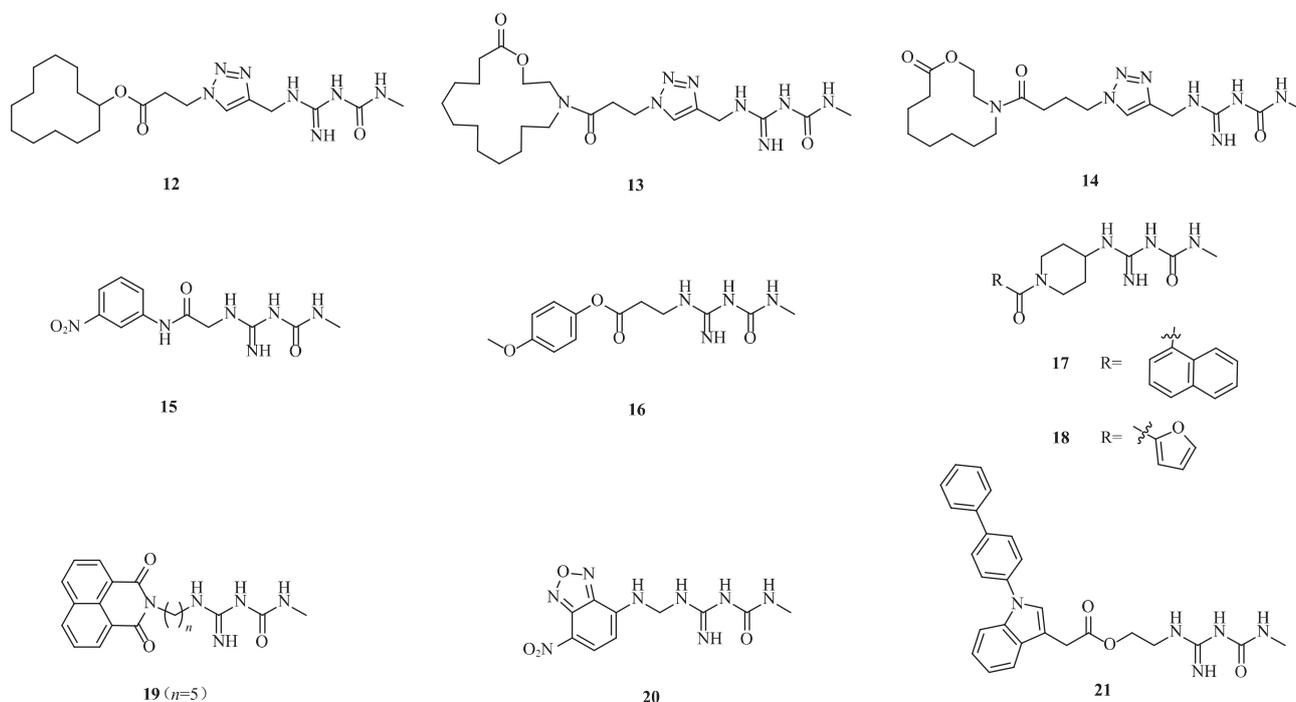


图4 *N*-甲基胍基脲类抑制剂及其结构式

由于传统杀虫剂(如拟除虫菊酯等)存在抗药性问题,Liang等<sup>[24]</sup>采用骨架跃迁策略,开发了针对GH18家族几丁质酶(*OfChit1*、*OfChi-h*)和GH20家族

$\beta$ -*N*-乙酰己糖胺酶(*OfHex1*)的系列抑制剂。其中,化合物19表现出卓越的抑制作用,对*OfHex1*的 $IC_{50}$ 为 $(1.43 \pm 0.3) \text{nmol/L}$ ,对*OfChi-h*的 $IC_{50}$ 为 $(4.43 \pm 0.5)$

nmol/L,对*OfChtI*的 $IC_{50}$ 为 $(12.63 \pm 1.2) \mu\text{mol/L}$ 。这得益于其 $-\text{NHCH}_3$ 取代基和最佳链长( $n=5$ )增强了其与催化残基的氢键和疏水相互作用。

Li等<sup>[25]</sup>采用片段拼接策略,将7-硝基苯并[c][1,2,5]噁二唑与*N*-甲氨基胍基脒连接,合成了系列化合物。其中,化合物20表现出良好的抑制使用,对*OfChtI*的 $IC_{50}$ 为12.3 nmol/L,对*OfHex1*的 $IC_{50}$ 为1.76  $\mu\text{mol/L}$ ,优于对照化合物去氧紫草素。分子对接研究显示,化合物20的*N*-甲氨基胍基脒基团有效结合到2种酶的-1位点,与关键残基(如*OfChtI*中的Asp146、Tyr217、Trp107,*OfHex1*中的Asp367、Glu368、Trp490)形成氢键和 $\pi$ - $\pi$ 堆叠相互作用。活性测试结果证实,化合物20在200 mg/L质量浓度时对小菜蛾的致死率达到81%,幼虫皱缩、变黑,最终导致死亡。

采用片段拼接策略,将吡啶骨架与*N*-甲氨基胍基脒结合,Li等<sup>[26]</sup>合成了系列化合物。其中,化合物21对*OfChtI*、*OfChtII*和*OfChi-h*表现出良好的抑制作用, $IC_{50}$ 分别为0.7  $\mu\text{mol/L}$ 、0.79  $\mu\text{mol/L}$ 和0.58  $\mu\text{mol/L}$ , $K_i$ 分别为 $(0.050 \pm 0.005) \mu\text{mol/L}$ 、 $(0.065 \pm 0.004) \mu\text{mol/L}$ 和 $(0.025 \pm 0.006) \mu\text{mol/L}$ ,优于对照化合物去氧紫草素。分子对接研究表明,化合物21的*N*-甲氨基胍基脒基团结合到-1催化位点,与关键残基形成氢键,如*OfChtI*中的Asp218和Trp372,*OfChtII*中的Asp1731、Glu1733和Tyr1803,以及*OfChi-h*中的Glu308和Tyr383。吡啶和联苯基团与色氨酸残基(如*OfChtI*中的Trp34、Trp107、Phe309)产生 $\pi$ - $\pi$ 堆叠和疏水相互作用,增强了结合亲和力。

### 3 展望

近10年来,针对昆虫几丁质水解酶(GH18家族)的抑制剂研究在结构解析、抑制机制和生物活性方面取得了显著进展,但仍面临以下挑战:

(1)抑制剂的选择性需进一步提升,尤其是针对害虫与有益昆虫的差异性靶点设计,以减少对生态系统的影响。

(2)现有抑制剂的理化性质(如水溶性、亲脂性)需优化,以提高其在田间的利用率和稳定性。此外,当前研究多集中于实验室阶段,缺乏大规模田间试验数据。未来需加强实际应用验证,评估其在不同环境条件下的杀虫效果和残留特性。

(3)结合高通量筛选、机器学习和人工智能技术,可加速新型抑制剂的发现与优化,特别是在多靶点抑制剂的设计中,探索同时作用于多种几丁质酶的协同机制。进一步解析昆虫几丁质酶与其他代

谢途径的交互作用,有助于开发多靶点协同策略,提高抑制剂的广谱性和抗性管理能力。

(4)开发基于几丁质酶抑制剂的纳米递送系统或与RNAi技术的联合应用,有望提升杀虫剂的安全性和有效性,为绿色农业和粮食安全提供创新解决方案。

### 参考文献

- [1] 联合国粮农组织. 植物虫害持续威胁全球粮食安全 粮农组织呼吁加强国际合作[EB/OL]. [2025-06-30]. <https://news.un.org/zh/story/2025/05/1138556>.
- [2] 张懿熙,刘泽文. 杀虫剂的选择性与害虫抗药性[J]. 中国科学基金, 2020, 34(4): 511-518.
- [3] 陈威,陈琦,尉迟之光,等. 绿色杀虫剂分子靶标研究的难点与挑战[J]. 中国科学基金, 2020, 34(4): 502-510.
- [4] 巨修练,刘安昌,祝宏,等. 作用于昆虫神经系统杀虫剂的选择性与安全性[J]. 世界农药, 2010, 32(5): 28-31.
- [5] 张阿磊,魏国光,张弛,等. 几丁质资源生物降解和高值转化的研究进展[J]. 合成生物学, 2024, 5(6): 1279-1299.
- [6] 赵沙,颜子娟,张舒,等. 细菌几丁质酶结构、功能及分子设计的研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2022, 49(7): 1179-1191.
- [7] JIANG X, YANG Q. Recent advances in glycoside hydrolase family 20 and 84 inhibitors: structures, inhibitory mechanisms and biological activities[J]. Bioorganic Chemistry, 2024, 142: 106870.
- [8] CHEN W, JIANG X, YANG Q. Glycoside hydrolase family 18 chitinases: the known and the unknown[J]. Biotechnology Advances, 2020, 43: 107553.
- [9] DONG L L, SHEN S Q, LU H Z, et al. Novel glycosylated naphthalimide-based activatable fluorescent probe: a tool for the assessment of hexosaminidase activity and intracellular hexosaminidase imaging[J]. ACS Sensors, 2019, 4: 1222-1229.
- [10] CHEN W, ZHOU Y, YANG Q. Structural dissection reveals a general mechanistic principle for group II chitinase (ChtII) inhibition [J]. Journal of Biological Chemistry, 2019, 294: 9358-9364.
- [11] LIU T, ZHANG H, LIU F, et al. Active-pocket size differentiating insectile from bacterial chitinolytic  $\beta$ -*N*-acetyl-*D*-hexosaminidases [J]. Biochemical Journal, 2011, 438: 467-474.
- [12] DONG L L, SHEN S Q, CHEN W, et al. Glycosyl triazoles as novel insect  $\beta$ -*N*-acetylhexosaminidase *OfHex1* inhibitors: design, synthesis, molecular docking and MD simulations[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2019, 27: 2315-2322.
- [13] SHEN S Q, DONG L L, CHEN W, et al. Synthesis, optimization, and evaluation of glycosylated naphthalimide derivatives as efficient and selective insect  $\beta$ -*N*-acetylhexosaminidase *OfHex1* inhibitors [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2019, 67: 6387-6396.
- [14] SHEN S Q, DONG L L, LU H Z, et al. Synthesis of ureido thioglycosides as novel insect  $\beta$ -*N*-acetylhexosaminidase *OfHex1*

(下转第44页)

- 学报, 2003(6): 963-966.
- [41] 郑巍, 刘维屏. 除草剂普杀特在土壤-水两相中的吸附-脱附和光解[J]. 中国环境科学, 1998(5): 92-96.
- [42] 申震. 土壤-黄瓜植株系统中十种农药的吸收转运与生物有效性[D]. 合肥: 安徽农业大学, 2022.
- [43] SCHWAB A P, AL-ASSI A A, BANKS M K. Adsorption of naphthalene onto plant roots[J]. Journal of Environmental Quality, 1998, 27(1): 220-224.
- [44] HUANG H, ZHANG S, CHRISTIE P, et al. Behavior of decabromodiphenyl ether (BDE-209) in the soil-plant system: uptake, translocation, and metabolism in plants and dissipation in soil[J]. Environmental Science & Technology, 2010, 44(2): 663-667.
- [45] DETTENMAIER E M, DOUCETTE W J, BUGBEE B. Chemical hydrophobicity and uptake by plant roots[J]. Environmental Science & Technology, 2009, 43(2): 324-329.
- [46] GE J, CUI K, YAN H, et al. Uptake and translocation of imidacloprid, thiamethoxam and difenoconazole in rice plants[J]. Environmental Pollution, 2017, 226: 479-485.
- [47] WAN W, ZHANG S, HUANG H, et al. Occurrence and distribution of organophosphorus esters in soils and wheat plants in a plastic waste treatment area in China[J]. Environmental Pollution, 2016, 214: 349-353.
- [48] 冀维萍. 土壤中十种农药对花生的生物有效性[D]. 合肥: 安徽农业大学, 2021.
- [49] KANG F, CHEN D, GAO Y, et al. Distribution of polycyclic aromatic hydrocarbons in subcellular root tissues of ryegrass (*Lolium multiflorum* Lam.)[J]. BMC Plant Biology, 2010, 10: 1-7.
- [50] XIANG L, CHEN L, YU L Y, et al. Genotypic variation and mechanism in uptake and translocation of perfluorooctanoic acid (PFOA) in lettuce (*Lactuca sativa* L.) cultivars grown in PFOA-polluted soils[J]. Science of the Total Environment, 2018, 636: 999-1008.
- [51] GAO Y, ZHANG Y, LIU J, et al. Metabolism and subcellular distribution of anthracene in tall fescue (*Festuca arundinacea* Schreb.)[J]. Plant and Soil, 2013, 365: 171-182.
- [52] MCLACHLAN M S. Framework for the interpretation of measurements of SOCs in plants[J]. Environmental Science & Technology, 1999, 33(11): 1799-1804.
- [53] COLLINS C D, FINNEGAN E. Modeling the plant uptake of organic chemicals, including the soil-air-plant pathway[J]. Environmental Science & Technology, 2010, 44(3): 998-1003.
- [54] 范添乐, 宋玥颐, 陈小军, 等. 农药内吸性的研究现状与改善策略[J]. 农药学报, 2020, 22(4): 579-585.
- [55] XIA B, WANG S, LI R, et al. From Water to water: insight into the translocation of pesticides from plant rhizosphere solution to leaf guttation and the associated ecological risks[J]. Environmental Science & Technology, 2024, 58(17): 7600-7608.

(编辑: 顾林玲)

(上接第 26 页)

- inhibitors[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2020, 28: 115602.
- [15] GUO B B, SHEN S Q, JIN S H, et al. Synthesis and enzyme substrate activity of p-nitrophenyl *N,N*-diacetyl-4-thio- $\beta$ -chitobioside[J]. Chinese Journal of Organic Chemistry, 2019, 39: 3490-3497.
- [16] LIANG P B, XU Q B, CHEN R Z, et al. Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking of C-glycosidic oximino carbamates as novel *OfHex1* inhibitors[J]. Carbohydrate Research, 2022, 520: 108629.
- [17] LIANG P B, LI J M, CHEN W, et al. Application of natural bioresources to sustainable agriculture: a C-glycoside insecticide based on *N*-acetyl-glucosamine for regulating insect molting of *Ostrinia furnacalis*[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2023, 71: 5496-5506.
- [18] AI Y, ZHANG Y J, CHEN W, et al. Glycosyl structure guided design, synthesis and biological assessment of chitin degrading enzyme inhibitors with insecticidal activity[J]. Journal of Molecular Structure, 2025, 1339: 142457.
- [19] 刘琪. 基于生物电子等排的邻甲酰胺基苯甲酰胺类化合物的分子设计、合成及生物活性研究[D]. 南京: 南京工业大学, 2017.
- [20] ZHAO Z X, XU Q B, CHEN W, et al. Rational design, synthesis, and Biological Investigations of *N*-methylcarbamoylguanidinyl azamacrolides as a novel chitinase inhibitor[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022, 70: 4889-4898.
- [21] ZHAO Z X, LI F, CHEN W, et al. Discovery of aromatic 2-(3-(methylcarbamoyl) guanidino)-*N*-acylacetamides as highly potent chitinase inhibitors[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2023, 80: 117172.
- [22] ZHAO Z X, CHEN W, WANG S M, et al. Rational design of *N*-methylcarbamoylguanidinyl derivatives as highly potent dual-target chitin hydrolase inhibitors for retarding growth of pest insects[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2023, 71: 2817-2826.
- [23] ZHAO Z X, CHEN W, DONG Y H, et al. Discovery of potent *N*-methylcarbamoylguanidino insect growth regulators targeting *OfChtI* and *OfChi-h*[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2023, 71: 12431-12439.
- [24] LIANG P B, LI J M, CHEN W, et al. Design of inhibitors targeting chitin-degrading enzymes by bioisostere substitutions and scaffold hopping for selective control of *Ostrinia furnacalis*[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2024, 72: 10794-10804.
- [25] LI F, ZHAO Z X, CHEN W, et al. Design, synthesis, and biological investigations of novel carbamoylguanidinyl nitrobenzoxadiazoles against chitinolytic enzymes[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2023, 71: 18333-18344.
- [26] LI F, CHEN W, AI Y, et al. Design and synthesis of novel indole-derived *N*-methylcarbamoylguanidinyl chitinase inhibitors with significantly improved insecticidal activity[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2024, 72: 21410-21418.

(编辑: 顾林玲)