

◆ 专论:几丁质农药(特约稿) ◆

亚洲玉米螟几丁质酶*OfChi-h*的抑制剂研究进展

白申梦,孙莉菲,夏贤涛,王煜国,丁宝康,董利利*

(河北农业大学植物保护学院,河北保定 071000)

摘要:亚洲玉米螟(*Ostrinia furnacalis*)是危害玉米等农作物的重要多食性害虫。由于长期依赖化学农药,亚洲玉米螟已对多种传统杀虫剂产生抗性,开发作用机制新颖的绿色农药迫在眉睫。昆虫几丁质酶(如*OfChi-h*)作为催化几丁质降解的关键酶,在幼虫蜕皮、变态发育和角质层更新中起核心作用,是创制环境友好型农药的理想靶标。本综述围绕昆虫几丁质酶*Chi-h*的生理功能、昆虫几丁质酶*OfChi-h*的晶体结构、*OfChi-h*抑制剂的研究现状来展开。通过整合*OfChi-h*的基础生物学特性及其抑制剂的研发进展,为靶向昆虫几丁质酶的绿色农药创制提供重要理论参考,从而推动以国产原创靶标为基础的害虫精准防控技术发展。

关键词: *OfChi-h*; 几丁质酶; 抑制剂; 几丁质; 研究进展

中图分类号: TQ 450 文献标志码: A doi:10.3969/j.issn.1671-5284.2025.04.004

Research progress on the lepidopteran-specific chitinase *OfChi-h* from *Ostrinia furnacalis*

BAI Shenmeng, SUN Lifei, XIA Xiantao, WANG Yuguo, DING Baokang, DONG Lili*

(College of Plant Protection, Agricultural University of Hebei, Hebei Baoding 071000, China)

Abstract: The Asian corn borer (*Ostrinia furnacalis*) is a major polyphagous pest threatening corn and other crops. Long-term dependence on chemical pesticides has led to resistance against multiple conventional insecticides, urgently necessitating the development of green pesticides with novel action mechanisms. Insect chitinases (e.g., *OfChi-h*), as key enzymes catalyzing chitin degradation, play a central role in larval molting, metamorphosis, and cuticle renewal. Their specific inhibition can disrupt pest life cycles, making them ideal targets for environment-friendly pesticide creation. This review focused on the physiological functions of insect chitinase *Chi-h*, the crystal structure and domain composition of *OfChi-h*, and the research progress of *OfChi-h* inhibitors. By integrating the basic biological characteristics of *OfChi-h* and the research advances in its inhibitors, this review provided critical theoretical references for the creation of green pesticides targeting insect chitinases, thereby promoting the development of precise pest control technologies based on domestic original targets.

Key words: *OfChi-h*; chitinase; inhibitor; chitin; research progress

玉米作为全球种植面积最广、总产量最高的粮食作物之一,不仅是人类主食和饲料的重要来源,也是生物能源、食品加工等产业的核心原料,其稳定生产对保障世界粮食安全具有战略意义。亚洲玉米螟(*Ostrinia furnacalis*)作为玉米生产中的头号生物威胁,其幼虫通过蛀食茎秆、雌雄穗及籽粒,导致植株倒伏、空秆率上升,平均减产幅度在20%~35%,

在严重暴发年份经济损失超过百亿美元^[1]。然而,长期化学杀虫剂的使用,致使亚洲玉米螟对有机磷类、拟除虫菊酯类杀虫剂等传统药剂产生多重抗性,亟需开发作用机制新颖的绿色防控技术^[2]。

几丁质作为昆虫表皮、围食膜及气管系统的核心结构成分,在亚洲玉米螟生长发育中扮演关键角色。其动态代谢过程由一系列糖苷水解酶精密调

收稿日期:2025-07-22

基金项目:国家自然科学基金(32472591)

作者简介:白申梦(2001—),女,河北邢台人,硕士研究生,研究方向为农药分子靶标发掘。E-mail:13223393120@163.com

通信作者:董利利(1992—),女,河南平顶山人,副教授/硕导,主要从事农药分子靶标发掘与绿色农药创制工作。E-mail:dilidong@hebau.edu.cn

控,其中几丁质酶(chitinase, Chi)家族通过催化几丁质 β -1,4-糖苷键的水解,驱动幼虫蜕皮、变态发育及围食膜更新^[3-4]。尤其是几丁质酶家族中的Chi-h酶,只特异性存在于鳞翅目昆虫中,其结构与人类和其他昆虫几丁质酶的结构显著不同,具有高度安全性^[5-6]。来自亚洲玉米螟的特异性几丁质酶*OjChi-h*,其编码基因在幼虫蜕皮高峰期的表达量激增,通过降解旧表皮几丁质为新表皮伸展提供空间。值得注意的是,*OjChi-h*具有底物特异性高、组织分布局限的特点,相较于其他代谢酶,靶向*OjChi-h*可最大限度减少对非靶标生物的影响,成为创制绿色农药的理想靶标^[7-8]。

近年来,以几丁质代谢酶为靶点的农药研发取得显著进展,梳理特异性几丁质酶*OjChi-h*的生理功能、结构特征及抑制剂研究现状,对阐明亚洲玉米螟生长调控机制、突破绿色农药创制技术瓶颈具有重要意义。本综述将从*OjChi-h*的生物学功能、晶体结构解析、抑制剂开发进展等方面展开论述,以期为基于国产原创靶标的害虫精准防控技术提供理论支撑。

1 昆虫几丁质酶Chi-h的生理功能

昆虫几丁质酶可分为11个亚型(ChtI~ChtX、Chi-h),其中Chi-h是鳞翅目昆虫所独有的一类几丁质酶。对Chi-h的研究可以追溯到2003年,Shimada等从桑蚕中克隆并表征了一种新型的几丁质酶*BmChi-h*,随后通过同源序列比对和克隆手段获得了亚洲玉米螟的几丁质酶*OjChi-h*以及其他鳞翅目昆虫的Chi-h,证实Chi-h基因在鳞翅目昆虫中高度保守,并在昆虫蜕皮阶段发挥了重要的作用^[9]。

对鳞翅目昆虫家蚕蜕皮液进行的蛋白质组学分析研究结果显示,3种昆虫几丁质酶(ChtI、ChtII和Chi-h)共同参与了其表皮几丁质降解过程^[10-12]。酶学特性研究表明,这3种酶在水解模式上存在显著差异。Chi-h属于进行性外切几丁质酶,能够从几丁质链的非还原末端持续切割糖苷键;而ChtI和ChtII则是非进行性内切几丁质酶,随机作用于几丁质链内部位点^[5,8]。此外,在家蚕和甜菜夜蛾中,Chi-h与ChtI表现出相似的时空表达模式,二者在幼虫蜕皮和变态发育高峰期均显著上调,但与ChtII的表达模式存在差异^[7]。此外,研究发现Chi-h与ChtI的协同作用在鳞翅目昆虫几丁质降解中发挥核心功能。研究证实,Chi-h与ChtI组合的催化活性显著高于二者单独作用之和,该协同效应在亚洲玉米螟近缘种桃蛀螟

(*Conogethes punctiferalis*)中也得到验证^[5]。Qu等^[13]利用高速原子力显微镜揭示了其作用机制,ChtI/ChtII作为内切酶,通过“抛光”几丁质原纤维末端,暴露出更多还原末端,从而增强Chi-h对底物的结合效率;同时,内切酶的作用还可促进Chi-h沿几丁质链的持续性滑动,显著提升了降解效率。

分子遗传学研究进一步证实了Chi-h的生理重要性。Zhang等^[7]通过RNA干扰技术评估Chi-h功能,发现甜菜夜蛾幼虫在注射dsChi-h后,其幼虫-蛹和蛹-成虫阶段的发育受到显著影响。蛹期和成虫期注射dsChi-h后,甜菜夜蛾幼虫的存活率分别降至72.38%和48.52%,第4天死亡率达32.4%,这表明Chi-h在昆虫变态发育进程中发挥了不可或缺的作用^[6]。

2 昆虫几丁质酶*OjChi-h*的晶体结构和催化机理

2017年,杨青课题组成功解析了源自亚洲玉米螟的几丁质酶*OjChi-h*晶体结构。如图1所示,该结构呈紧凑细长形态,含有结构域I和结构域II^[5]。

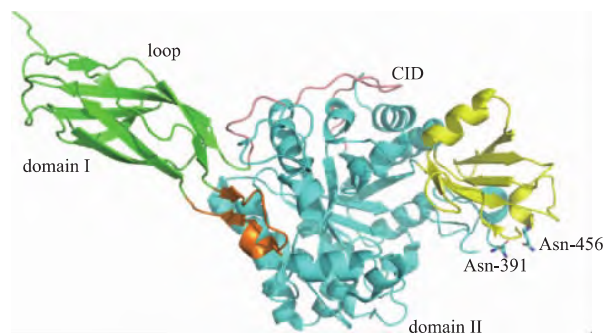


图1 *OjChi-h*的晶体结构

结构域I为类免疫球蛋白结构,由8条链组成,整体呈紧凑有序的球状构象^[14]。结构域II(催化结构域)包含2个功能区域:由8个 β 折叠与8个 α 螺旋构成的 $(\alpha/\beta)_8$ TIM桶状核心区;由5个反平行 β 折叠和2个 α 螺旋组成的几丁质插入区。此结构域的开口宽度适中,既能有效容纳几丁质纤维,又可通过底物诱导的构象适应性变化优化催化过程。*OjChi-h*的另一显著特征是结构域II中存在1个插入结构域(CID),其由5条反平行 β 链构成,两侧各有1个 α 螺旋,共同形成1个富含疏水残基的平面;同时,在C端可观察到2个N糖基化位点,分别为天冬酰胺Asn-391和Asn-456。结构域I和结构域II通过一段高度柔性的loop区连接,并通过1个由2条反平行 β 链和1条短 α 螺旋组成的基序相互作用。作为催化域与几丁质结合域的连接枢纽,此loop区为蛋白质提供了必要的

结构灵活性,使O_fChi-h在复杂的几丁质网络中仍能保持高效的降解能力。从结构域I延伸至结构域II的底物结合裂隙凹槽内,排布着一系列芳香族残基,包括Trp27、Trp63、Trp238、Trp225、Trp163、Trp160、Trp532、Trp268和Trp389,其中后7个残基均位于结构域II。

O_fChi-h在水解几丁质的过程中采用底物辅助保留机制,参与催化的残基为催化三联残基Asp304、Asp306和Glu308,断裂的位置为-1GlcNAc和+1GlcNAc间的糖苷键。其中,催化三联残基正好处于底物结合裂隙中央,其通过疏水作用以及氢键

与几丁质纤维结合,大大增加了酶对几丁质底物的亲和力,使得该结构可以起到精确定位和降解不溶性几丁质纤维的作用。在底物辅助机理中,首先谷氨酸使底物非还原端-1亚位上的糖苷氧原子质子化,同时天冬氨酸辅助底物糖基的乙酰氨基作为亲核试剂攻击异头碳,以辅助水解底物的离去,形成类鎗离子中间体。接下来,酸/碱催化残基使1个水分子去质子化,然后攻击类鎗离子中间体,完成水解。催化机制见图2。O_fChi-h晶体结构的成功解析及催化机理的明确报道为靶向O_fChi-h新型抑制剂的开发奠定了坚实的研究基础^[5]。

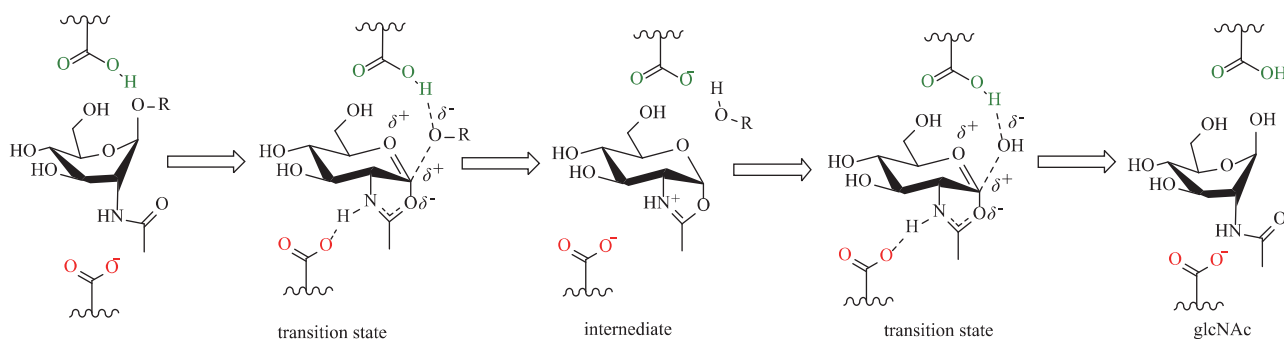


图2 O_fChi-h水解几丁质的催化机制

3 几丁质酶O_fChi-h抑制剂研究现状

几丁质酶作为开发新型杀菌剂或杀虫剂的安全靶标已得到广泛认可,目前已经发现了多种结构差异的抑制剂分子。Chi-h作为鳞翅目昆虫特异性几丁质酶(大多数的益虫如寄生蜂和蜜蜂均不含有该

酶),具有较好的专一性和安全性。因此,以亚洲玉米螟O_fChi-h为靶酶进行特异性抑制剂的发掘,具有极高的开发潜力。目前,已报道了多个结构新颖、抑制活性较高的O_fChi-h抑制剂分子(如表1所示)。这些发现为基于几丁质水解酶的绿色农药创制提供了重要的化合物先导。

表1 O_fChi-h抑制剂的酶抑制活性及杀虫活性

化合物	K _i /(μ mol/L)	IC ₅₀ /(μ mol/L)	杀虫活性	参考文献
1(TMG-(GlcNAc) ₄)			0.2 μ g/头时,亚洲玉米螟死亡率为20%	[15]
2(小檗碱)	16.060		生长抑制	[16]
2a	0.080			[17]
2b	0.093		无影响	[17]
3(argifin 衍生物)	0.056		50 mg/L时,小菜蛾死亡率为76%	[18]
3a	0.200		无影响	[19]
4(phlegmacin B1)	5.500		1 μ g/头,亚洲玉米螟死亡率为60%	[20]
4a(sennidin B)	0.080		5 mmol/L时,亚洲玉米螟死亡率为100%	[21]
5(shikonin)	119.200		10 mmol/L时,亚洲玉米螟死亡率为80%	[22]
6(alkannin)	70.460		生长抑制	[22]
7(deoxyshikonin)	5.500		生长抑制	[22]
8(myricetin)	8.200		10 mmol/L时,亚洲玉米螟死亡率为10%	[22]
9(lynamicin B)	8.760		10 mmol/L时,亚洲玉米螟、黏虫和草地贪夜蛾死亡率均为100%	[23]
10(胡椒碱)	55.730		500 mg/L时,亚洲玉米螟死亡率为32.7%	[22]
10a	2.820		500 mg/L时,亚洲玉米螟死亡率为69.2%	[24]
10b	0.590		500 mg/L时,亚洲玉米螟死亡率为30.8%	[25]

(续表 1)

化合物	$K_i/(\mu\text{mol/L})$	$IC_{50}/(\mu\text{mol/L})$	杀虫活性	参考文献
10c	5.810		500 mg/L时,生长抑制	[26]
10d	2.000		500 mg/L时,生长抑制	[27]
10e	0.610		500 mg/L时,生长抑制	[27]
11~17(polonimides及其衍生物)				[28]
18(漆树酸)	0.480		2 mmol/L时,亚洲玉米螟死亡率为33.3%	[29]
19(DEHP)	1.420		2 mmol/L时,亚洲玉米螟死亡率为33.3%	[29]
20(紫菀酮)	27.330		无影响	[29]
21(联吡啶并嘧啶)	0.009			[30]
22(偶氮氨基嘧啶)	0.330			[31]
22a	0.065	0.10	500 mg/L时,小菜蛾死亡率为100.0%	[31]
23(三唑并噻唑啉酮)	0.670	9.60		[32]
23a	0.330	0.67	500 mg/L时,小菜蛾死亡率为77.8% 200 mg/L时,小菜蛾死亡率为66.7%	[32]
24(噻唑基脲衍生物)	1.900			[33]
24a	4.100			[33]
24b	6.770		500 mg/L时,亚洲玉米螟死亡率为24.0%	[34]
24c	0.860		500 mg/L时,亚洲玉米螟死亡率为66.7%	[35]
24d	0.690		500 mg/L时,亚洲玉米螟死亡率为70.4%	[35]
25(环己烷并吡啶衍生物)			对小菜蛾的 LC_{50} 为263.8 mg/L,对亚洲玉米螟的 LC_{50} 为267.3 mg/L	[36]
25a			对小菜蛾的 LC_{50} 为69.5 mg/L,对亚洲玉米螟的 LC_{50} 为127.5 mg/L	[36]
25b			对小菜蛾的 LC_{50} 为82.3 mg/L,对亚洲玉米螟的 LC_{50} 为124.7 mg/L	[36]

3.1 TMG-chitotriomycin衍生物

2008年,日本冈山大学从环纹链霉菌NBRC 13369的培养滤液中分离得到了TMG-chitotriomycin,后被证明其是一类效果良好的N-乙酰葡萄糖胺酶抑制剂^[15]。TMG-chitotriomycin衍生物TMG-(GlcNAc)₄(化合物1)和TMG-(GlcNAc)₂是有效的*O*fChi-h抑制

剂,在10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度时对*O*fChi-h的抑制率分别为95%和65%(图3)。注射TMG-(GlcNAc)₄后,亚洲玉米螟的变态和发育受到严重干扰。37%的幼虫蜕皮形成异常蛹,表现为头盖及胸腿蜕皮层未脱落,23%的幼虫停滞于幼虫期无法完成蜕皮,多数异常蛹及滞育幼虫在10 d内死亡^[37]。

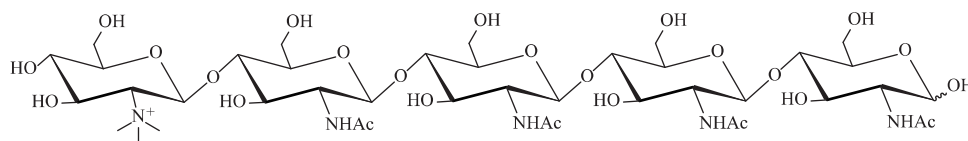


图3 化合物1(TMg-(GlcNAc)₄)的结构式

3.2 小檗碱及其衍生物

小檗碱(berberine, 化合物2)是一种源自植物的异喹啉生物碱,在医药和农业领域具有巨大应用潜力^[38]。小檗碱对多种糖苷水解酶家族18(GH18)几丁质酶具有竞争性抑制活性,其对*O*fChi-h的 K_i 为16.06 $\mu\text{mol/L}$ ^[16]。分析黏质沙雷氏菌来源的几丁质酶SmChiB与小檗碱的复合物结构,发现小檗碱占据底物结合裂隙的+1和+2亚位,其共轭四环平面可与Try97和Try220形成 π - π 堆积作用,并结合在由残基Phe190、Phe191、Leu216、Phe239及Leu265形成的疏水空腔中^[39]。基于这一结构信息,Chen等^[16]和Zhu

等^[17]采用疏水空腔优化策略,在小檗碱的9-O位引入不同空间位阻和疏水性的基团,成功制得一系列抑制活性更高的小檗碱衍生物。其中,化合物2a和2b对*O*fChi-h的抑制活性较高, K_i 分别为80 nmol/L和93 nmol/L(图4)。分子对接显示,该类化合物与SmChiB的结合模式可能与小檗碱一致,即其9-O位取代基可插入延伸的疏水口袋,并与周围残基形成氢键及堆积作用。此外,小檗碱对亚洲玉米螟具有一定的杀虫活性,经其处理的幼虫生长速率较对照组减缓,部分幼虫在处理6 d死亡^[16]。尽管化合物2b同样具有杀虫活性,但其在害虫体内存在降解缓慢的特征^[17]。

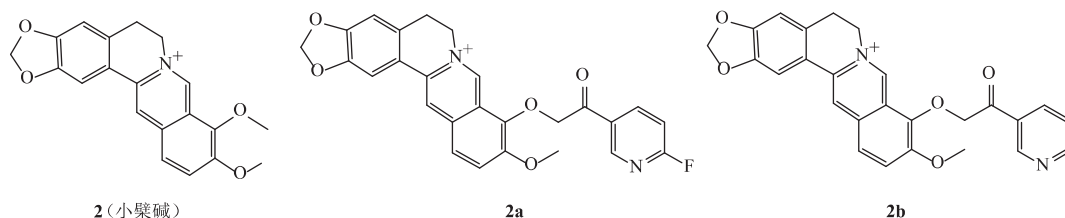


图4 化合物2及其衍生物2a和2b的结构式

3.3 Argifin衍生物

Argifin是一种天然的17元五环肽化合物,其对细菌和昆虫几丁质酶具有很高的抑制活性^[40]。Zhao等^[18]根据argifin的结构特点,设计合成了一系列氮杂环大环内酯类化合物。其中,化合物3(图5)具有较高的几丁质酶抑制活性,其对*OfChi-h*的 IC_{50} 为0.056 $\mu\text{mol/L}$ 。分子对接发现,该化合物的*N*-甲基氨基甲酰胍基团与*OfChi-h*的-1催化亚位结合的方式与argifin一致,其氮杂环内酯骨架主要通过疏水相互作用于酶的疏水裂缝中,并与口袋内Asp146、Glu148和Tyr217等关键残基形成多个氢键。随后,Zhao等^[19]又基于argifin的*N*-甲基氨基甲酰胍基团,设计合成了一系列新型2-[3-(甲基氨基甲酰基)胍基]乙基苯甲酸酯衍生物,研究发现大多数化合物对*OfChi-h*表现出良好的抑制活性。其中,化合物3a(图5)对*OfChi-h*的抑制活性最高, IC_{50} 为0.2 $\mu\text{mol/L}$ 。这一结果可能归因于化合物3a与几丁质酶结合时存在更强的疏水和 π - π 堆积相互作用。此外,化合物3对农业害虫小菜蛾具有较高的杀虫活性。当质量浓度为500 mg/L时,其致死率为100%;当质量浓度降为50 mg/L时,致死率为76%^[18]。

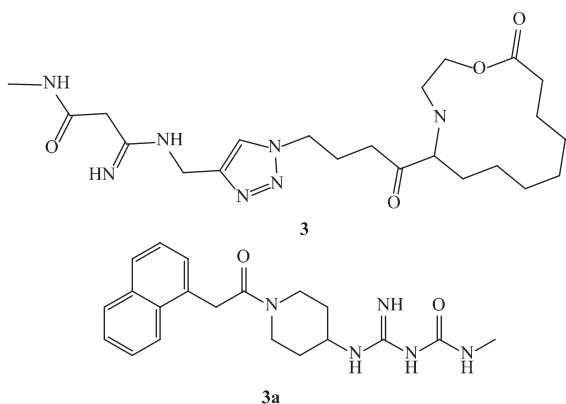


图5 化合物3和3a(argifin衍生物)的结构式

3.4 Phlegmacin B1及其衍生物

Phlegmacin B1是一种二聚蒽醌类化合物,曾被报道具有抗疟原虫活性^[41]。Chen等^[20]研究发现,phlegmacin B1(化合物4)对*OfChi-h*具有一定的抑制作用,其 K_i 为5.5 $\mu\text{mol/L}$ (图6)。通过分子对接和分子

动力学模拟分析其结合模式,结果表明,化合物4通过氢键及疏水作用稳定结合于*OfChi-h*底物结合裂隙的-3至+1亚位点。前蒽醌部分嵌入Trp268(+1亚位点)与Trp532(-1亚位点)之间,而O9和O2羟基分别与催化残基Glu308和Trp160形成氢键。另一个蒽醌部分结合在由Trp160等残基构成的疏水口袋,并与Trp160形成良好的堆积作用。这些相互作用共同促进了化合物4对*OfChi-h*的抑制效果。随后,Pang等^[21]发现化合物4的二聚体结构Rhein类似物sennidin B(化合物4a)对多种昆虫几丁质水解酶具有良好的抑制作用(图6)。其对*OfChi-h*的 K_i 达到80 nmol/L。分子动力学模拟显示,化合物在*OfChi-h*的活性口袋内呈现出折叠构象,其通过与关键色氨酸残基形成 π - π 堆积相互作用而增强其结合亲和力和抑制效力。注射和饲喂试验表明,化合物4对亚洲玉米螟幼虫的生长发育有显著影响,部分幼虫蜕皮时形成头囊未脱落的异常脓包,部分幼虫在蜕皮前死亡,且出现胸腹部萎缩等症状^[20]。对亚洲玉米螟幼虫的杀虫活性测定表明,化合物4a在5 mmol/L浓度时可导致100%死亡率,在1 mmol/L时即能显著抑制幼虫生长^[21]。

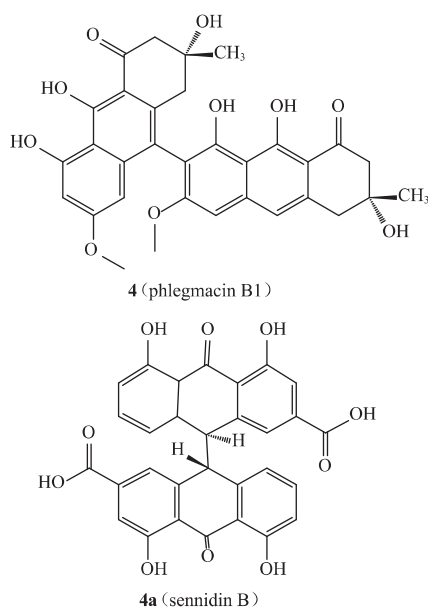


图6 化合物4和4a的结构式

3.5 萘醌类化合物

紫草(*Lithospermum erythrorhizon*)作为传统中药材,其应用历史可追溯至2 000多年前,临床常用于感染、炎症及出血性疾病的治疗^[42]。紫草的主要活性成分为紫草素(shikonin),其化学名称为8-二羟基-2-(1R-1-羟基-4-甲基-3-戊基)-1,4-萘醌。Li等^[22]发现以紫草素为代表的萘醌衍生物对*OjChi-h*表现出较好的抑制活性。其中,shikonin(化合物5)、alkannin(化合物6)和deoxyshikonin(化合物7)对*OjChi-h*的 K_i 分别为119.2 $\mu\text{mol/L}$ 、5.5 $\mu\text{mol/L}$ 和70.46 $\mu\text{mol/L}$ (图7)^[43]。结合机制表明,化合物7的萘醌部分

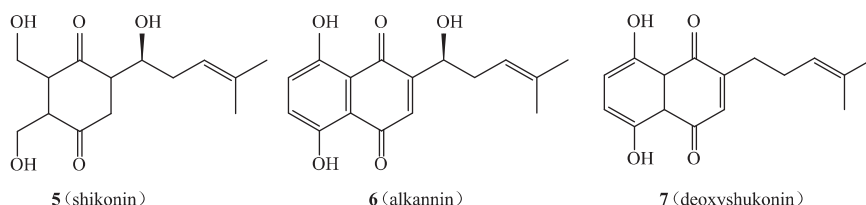


图 7 萘醌类化合物 5~7 的结构式

3.6 黄酮类化合物

黄芩(*Scutellaria baicalensis*)是一种使用数千年的药用植物,它已被用于治疗腹泻、痢疾、高血压、出血、失眠、炎症和呼吸道感染^[45]。黄芩中富含黄酮类化合物, Li等^[22]研究发现,具有黄酮结构的黄芩素(baicalein)、keampferol、galangin、wogonin、chrysin、quercetin和myricetin是有效的*OjChi-h*抑制剂。其中,myricetin(化合物8)对*OjChi-h*的 K_i 为8.2 $\mu\text{mol/L}$ (图8)。黄芩素主要结合在酶的-1亚位,并与Trp532形成 π - π 堆积作用。杀虫活性测试结果表明,keampferol、baicalein、wogonin和myricetin对亚洲玉米螟的生长发育均具有明显的抑制作用,处理后6 d,幼虫的死亡率分别为19%、15%、50%和10%,其中wogonin对黏虫的抑制作用更强,处理后5 d的死亡率为88%^[28]。

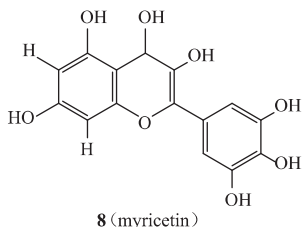


图 8 黄酮类化合物 8 的结构式

3.7 Lynamycin B

海洋天然产物因具有结构多样性、良好生物活性及环境友好性等特征,已被广泛应用于药物与农药开发领域^[43]。Song等^[46]从深海链霉菌属

与底物结合裂缝的-1亚位点上的保守色氨酸Trp532形成 π - π 堆积相互作用,异己烯基延伸到底物结合裂缝的非还原端,与催化残基Asp306和Glu308形成氢键。

杀虫活性测试结果表明,萘醌系列的3个化合物对亚洲玉米螟的生长发育均具有一定抑制作用,其中以化合物5的杀虫效果最为显著。药剂处理后5 d,幼虫死亡率达80%。此外,化合物5对黏虫及草地贪夜蛾亦表现出明显的生长抑制活性,经其饲喂的草地贪夜蛾幼虫体重较对照组降低99%,黏虫幼虫体重较对照组降低98%^[44]。

(*Streptomyces*)菌株SCSIO 11791中分离出一种氯化双吲哚生物碱lynamycin B(化合物9),见图9。随后, Lu等^[23]发现其为效果良好的*OjChi-h*竞争性抑制剂, K_i 为8.76 $\mu\text{mol/L}$ 。晶体学研究显示,在化合物9与*OjChi-h*的复合物晶体中,其单氯吲哚基位于底物结合裂缝的+1亚位点,与Trp268形成 π - π 相互作用。吡咯和二氯吲哚基位于+1和+2亚位点下方的口袋中,与残基Lys313、Gly359、Met381和Tyr411形成氢键相互作用,其6-Cl基团则与Gly359和Tyr411形成氢键相互作用。此外,化合物9对鳞翅目害虫黏虫和草地贪夜蛾表现出良好的杀虫活性,且对亚洲玉米螟、黏虫和草地贪夜蛾的生长发育具有显著影响,在10 mmol/L剂量时,死亡率达100%,同时对赤眼蜂的羽化和存活没有影响^[23]。

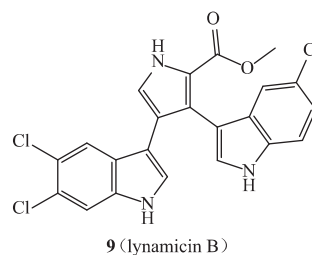


图 9 化合物 9 的结构式

3.8 胡椒碱及其衍生物

胡椒碱是一种从胡椒属植物中提取的天然生物碱,具有多种生物活性,是一种很有前景的几丁质酶抑制剂^[47]。胡椒碱(化合物10)对*OjChi-h*表现出

一定的抑制活性, K_i 为55.73 $\mu\text{mol/L}$ (图10)^[22]。分子对接结果显示, 胡椒碱未与*OfChi-h*的保守芳族残基形成良好的相互作用, 有进一步衍生空间。Jiang等^[24]对胡椒碱的哌啶酰胺部分进行改造, 引入 CF_3 取代基得到化合物10a, 其对*OfChi-h*的 K_i 为22.82 $\mu\text{mol/L}$ 。分子对接研究表明, 化合物10a的苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯环位于*OfChi-h*的+2亚位, 新引入的苄基可以与Phe184和Trp268形成 π - π 和疏水相互作用, 从而提升了抑制活性。Han等^[25]通过在胡椒碱骨架中引入独特的罗丹宁结构, 设计并合成了一系列新型胡椒基罗丹宁衍生物, 其对*OfChi-h*的抑制效力有了显著的提升, 提升倍数为110~210倍。其中, 代表性化合物10b对*OfChi-h*的 K_i 为590 nmol/L。分子对接试验结果表明, 化合物10b的苯并[3d][1,3]间二氧杂环戊烯骨架可以结合在*OfChi-h*的-1亚位点, 新引入的罗丹宁苯环可以与Ala358和Ser357形成相互作用。

基于胡椒碱的丁烯二酰亚胺化合物对*OfChtI*和

*OfChi-h*具有优异的抑制效力^[26]。Zou等^[27]发现, 10c对*OfChi-h*的 K_i 为5.81 $\mu\text{mol/L}$, 并通过保留10c的丁烯内酯骨架, 将其苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯替换为不同的苯环或呋喃环, 得到2个系列的丁烯酰亚胺衍生物。化合物10d对*OfChtI*和*OfChi-h*均表现出较好的抑制活性, K_i 分别为1.82、2.00 $\mu\text{mol/L}$ 。分子对接结果表明, 10d与丁烯内酯骨架相连的苯环和丁烯内酯环分别锚定在酶的-1和+1亚位点, 与丁烯内酯骨架相连的苯环与Glu308形成 π -阴离子相互作用, 丁烯内酯环形成 π -阴离子、 π - π 堆积; 甲基-苯环与Phe309形成 π - π 堆积作用, 同时与Phe385、Tyr411和Ala358形成 π -烷基相互作用。此外, 化合物10e对*OfChi-h*具有更高的抑制活性, K_i 为0.61 $\mu\text{mol/L}$, 其丁烯内酯环与Trp268形成了新的 π - π 堆积相互作用。杀虫活性试验结果表明, 化合物10、10a和10b对亚洲玉米螟的致死率分别为32.69%、69.23%和30.77%, 它们通过影响其蜕皮、化蛹和羽化过程表现出显著的亚致死效应^[22, 24-25]。

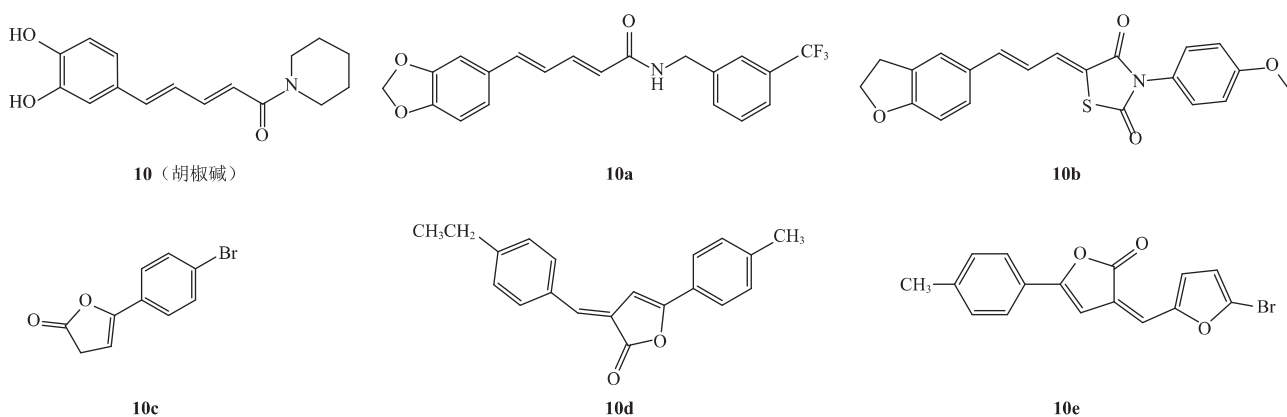


图10 胡椒碱及其衍生物的结构式

3.9 喹唑啉生物碱(poloniimides)及其衍生物

Guo等^[28]从波兰青霉HBU-114的乙酸乙酯提取物中分离出3种新的喹唑啉生物碱和4种已知的类似物, 即poloniimides A~C(化合物11~13)、aurantiomide C(化合物14)、anacine(化合物15)、aurantiomide A(化合物16)和aurantiomide B(化合物17), 见图11。酶抑制活性测试结果表明, 这些喹唑啉生物碱在1 $\mu\text{mol/L}$ 浓度时对*OfChi-h*均具有很好的抑制活性, 抑制率在73.1%~85.9%之间, 并且均可以与*OfChi-h*活性口袋中的氨基酸形成氢键和 π - π 疏水作用力。

3.10 漆树酸、DEHP和紫菀酮

何丹婵等^[29]在Target Mol天然产物库中高通量筛选发现, 漆树酸(化合物18)、DEHP(化合物19)和

紫菀酮(化合物20)对*OfChtI*和*OfChi-h*的抑制活性均超过80%, 对*OfChi-h*的 K_i 分别为0.48、1.42、27.33 $\mu\text{mol/L}$ (图12)。

化合物18与*OfChi-h*的分子对接结果表明, 其苯环与酶的+1位的Trp268形成 π - π 堆积作用; 其脂肪链与底物结合位点的Tyr437、Trp532、Trp160和Phe184侧链形成疏水相互作用; 其羧基氧原子作为氢键受体, 与Arg439侧链胍基上的氢原子形成氢键。化合物19的苯环与*OfChi-h*的+1位的Trp268形成 π - π 堆积作用, 与Tyr383和Trp389侧链芳香族基团形成疏水相互作用。化合物19的烷氧基氧原子作为氢键受体, 与Arg439侧链胍基上的氢原子形成氢键。化合物20与*OfChi-h*的Trp532、Tyr383、Trp268和Trp160侧链芳香族基团形成疏水相互作用。由于*OfChi-h*亲

水性氨基酸 Gln466 的存在, 减弱了化合物 20 与 *OjChi-h* 的疏水相互作用, 导致其对 *OjChi-h* 的抑制活性较弱。随后对这 3 个化合物进行杀虫活性评价,

发现在 2 mmol/L 浓度时, 化合物 18 和 19 对亚洲玉米螟幼虫的致死率均为 33.3%, 化合物 20 表现出明显的杀虫活性^[29]。

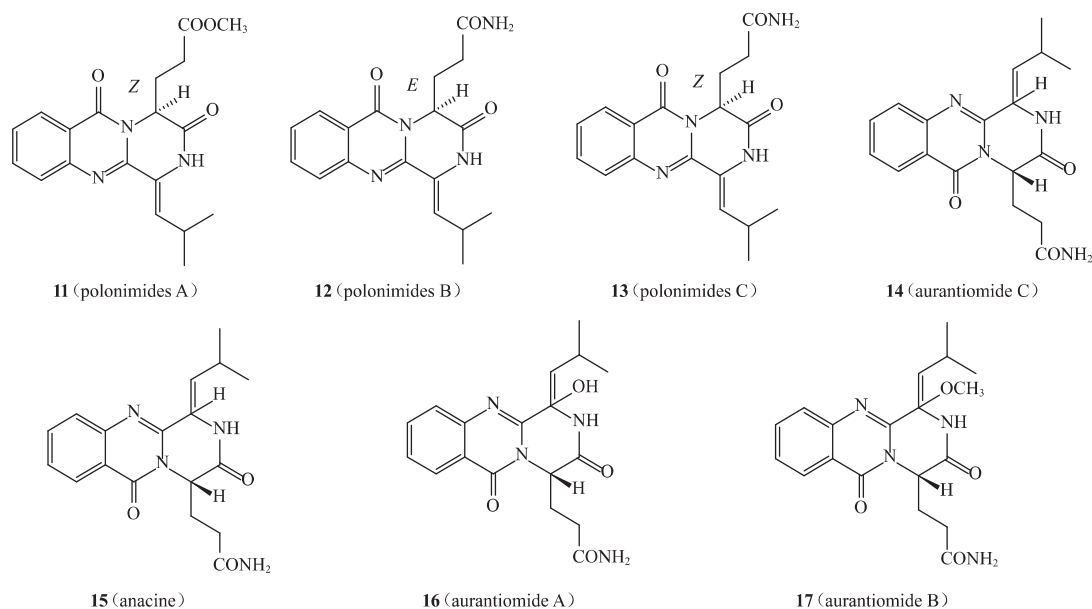


图 11 polonimides 及其衍生物(化合物 11~17)的结构式

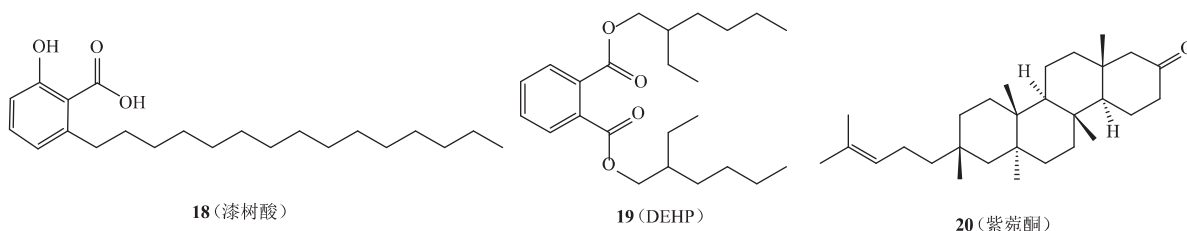


图 12 化合物 18~20 的结构式

3.11 联吡啶并嘧啶类化合物

Jiang 等^[30]运用分层虚拟筛选策略, 成功筛选出对几丁质酶具有高抑制活性的联吡啶并嘧啶化合物。其中, 化合物 21 对 *OjChi-h* 具有显著的抑制活性, 其 K_i 为 9 nmol/L (图 13)。

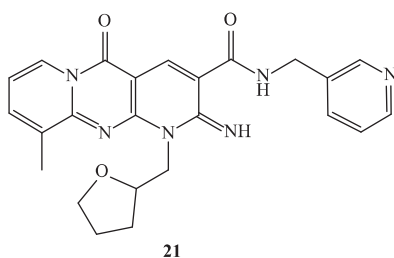


图 13 化合物 21 的结构式

化合物 21 与 *OjChi-h* 的复合物晶体结构表明, 其结合到 *OjChi-h* 的 -1 亚位点, 并与催化残基 Asp306 和 Glu308 相互作用。3-吡啶基与催化残基 Glu308 形成氢键, 而这种特殊的相互作用可能是化合物 21 对

OjChi-h 具有较高抑制活性的原因。联吡啶并嘧啶部分结合在 Trp268 和 Trp389 之间, 形成了疏水堆积相互作用。3-氨基甲酰基氮原子与 Asp384 的侧链形成氢键。此外, 1-四氢咪喃氧与 Arg439 的侧链形成 2 个氢键, 使其稳定在五元环上。这些堆积作用和氢键使化合物 21 成为一种强效的 *OjChi-h* 抑制剂。

3.12 偶氮氨基嘧啶类化合物

Dong 等^[31]通过对 ZINC 数据库进行虚拟筛选得到具有偶氮氨基嘧啶骨架的高活性化合物 22, 对其进行合理的设计优化, 得到的化合物 22a (氨基嘧啶的 4 位上引入苯基基团) 对 *OjChi-h* 的 K_i 达到了 64.7 nmol/L (图 14)。通过分子对接分析了化合物 22a 与 *OjChi-h* 的结合模式, 化合物 22a 的嘧啶部分结合在 -1 亚位点, 偶氮苯基部分结合在 +1 和 +2 亚位点。氨基嘧啶部分与残基 Glu308、Met381 和 Asp384 形成 3 个氢键, 22a 的 4-氯苯基部分略向 *OjChi-h* 口袋的入口处移动, 并与 Trp389 形成强烈的 π - π 堆积作用。此外,

苯基的存在使得其与Asp384形成了H- π 相互作用,与Phe309、Ser357和Ala358行成了疏水相互作用。这些作用力解释了偶氮氨基嘧啶类化合物对*O*fChi-h产生良好抑制活性的原因。杀虫活性研究表明,化合物22a在500 mg/L质量浓度时对玉米螟幼虫的致死率为100%。

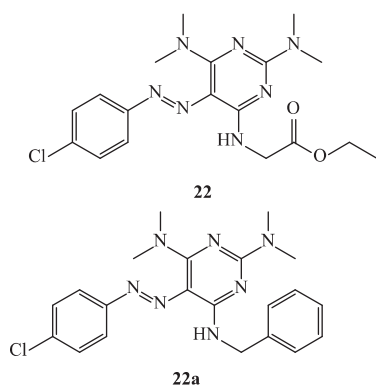


图14 化合物22和22a的结构式

3.13 三唑并噻唑啉酮衍生物

Dong等^[32]通过对ChemDiv数据库进行基于结构的虚拟筛选,得到了具有三唑并噻唑啉酮结构的化合物23(图15)。其在1 μ mol/L浓度时对*O*fChi-h的抑制率达到42.7%。同时,通过结构相似性筛选得到了一系列新型的三唑并噻唑啉酮衍生物。其中,化合物23a对*O*fChi-h具有较高的抑制效力,其 K_i 为0.33 μ mol/L。分子对接研究表明,化合物23a的烷氧基侧链与残基Lys362形成氢键,受这个氢键的影响,化合物23a的三唑并噻唑啉酮部分能更深入*O*fChi-h的活性口袋,与+1和+2位点形成更强的 π - π 堆叠作用。同时,苯基酰胺片段可与催化残基Glu308形成2

个氢键。杀虫活性测定发现,化合物23a在500 mg/L质量浓度时对玉米螟幼虫的致死率为33.3%,对小菜蛾的致死率为77.8%。质量浓度下降至200 mg/L时,化合物23a对小菜蛾的致死率为66.7%,优于对照药剂氟铃脲^[32]。

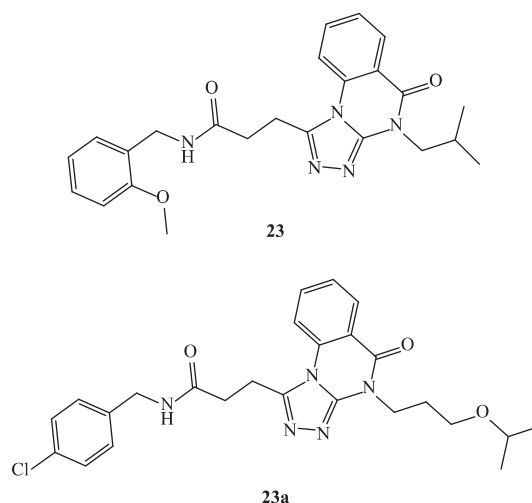


图15 化合物23和23a的结构式

3.14 噻唑烷酮及其衍生物

噻唑烷酮和噻唑基脒衍生物的生物活性已被广泛研究,包括抗真菌、抗细菌和抗炎的生物活性^[48]。Yang等^[33]通过活性拼接的方法设计合成了一系列噻唑基脒衍生物,其中化合物24和24a对*O*fChi-h表现出较好的抑制活性,其 K_i 分别为1.9、4.1 μ mol/L(图16)。分子对接研究表明,化合物24的萘环被*O*fChi-h的活性口袋中的Trp268和Trp389包裹在中间,其苯氧乙基则位于由Phe184、Thr269和Leu270组成的疏水口袋中。

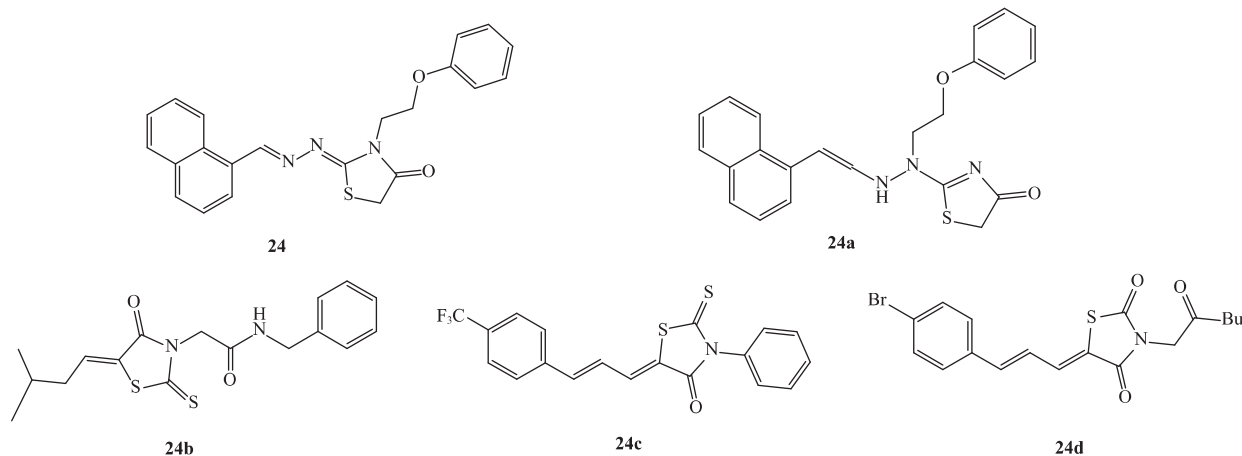


图16 噻唑基脒衍生物的结构式

Shi等^[34]通过引入疏水烃链和苯基甲酰胺基团,设计合成了24个新型5-烯基硫代噻唑烷酮衍生物。

在100 μ mol/L浓度时,目标化合物对*O*fChi-h的抑制活性为40%~95%。其中,化合物24b对*O*fChi-h的 K_i

为6.77 $\mu\text{mol/L}$ 。分子对接研究表明,化合物24b可以延伸到OfChi-h更深的结合口袋中,使硫代噻唑烷酮骨架与Glu308残基形成 π 堆积相互作用,新引入的异戊基链与Trp532残基形成新的疏水堆积作用;其苯环还与Phe184形成 π - π 堆积相互作用。同时,Jiang等^[35]通过整合片段替换、3D-QSAR引导设计和生物电子等空间置换策略,将肉桂酰片段引入到噻唑烷酮化合物中得到了新型的OfChi-h抑制剂。其中,化合物24c和24d对OfChi-h的 K_i 分别为0.86、0.69 $\mu\text{mol/L}$ 。化合物24c与OfChi-h结合时,其罗丹宁环通过 π 相互作用与Trp160锚定在底物结合腔的-2亚位点;肉桂基和*N*-苯基片段分别延伸至底物结合口袋的-1至-4亚位点和+1亚位点,与Trp160形成 π - π 堆积相互作用,与Ala206形成疏水作用,还与Trp268形成 π - π 堆积以及和Leu270形成疏水堆积。24d与OfChi-h的相互作用模式较为特殊,它占据OfChi-h底物结合口袋的-4至+1亚位点。其中,噻唑烷二酮环通过与Trp160和Trp268形成 π - π 堆积作用固定在-2亚位点;肉桂基延伸至-4亚位点,与Leu207形成疏水作用;丙酸酯基延伸至+1亚位点,与Tyr532形成 π - σ 相互作用,还与Ile200形成疏水堆积。生物活性测定发现,化合物24b在500 mg/L质量浓度时对玉米螟幼虫的致死率为24%^[34];化合物24c、24d在500 mg/L质量浓度时对玉

米螟的杀虫活性分别达到66.67%、70.37%^[35]。

3.15 新型环己烷并吡唑-3-酰胺衍生物

环己烷并吡唑-5-酰胺衍生物(化合物25,图17)是一种潜在的多靶点化合物,Guo等^[36,49]设计、合成并评价了一系列环己烷并吡唑-3-酰胺衍生物。研究表明,化合物25a可同时作用于EcR(8 mg/L时结合活性为21.4%)、ChtI(10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度时抑制率为94.9%)、ChtII(10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度时抑制率为23.1%)及Chi-h(10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度时抑制率为94.3%),其活性显著高于先导化合物25。化合物25a与OfChi-h分子对接研究显示,其吡唑环分别与Trp532形成 π - π 相互作用,与Arg439形成2个氢键相互作用。25a的*N*取代苯环偏离-2亚位,与Trp532和Tyr437形成 π - π 相互作用,桥链中的酰胺基团与Asp384形成氢键,其末端取代苯环向+2位点延伸,与Phe309形成 π - π 相互作用。生物测定结果表明,多数目标化合物在500 mg/L质量浓度时对小菜蛾和亚洲玉米螟的杀虫活性均在80%以上,特别是化合物25a和25b,对小菜蛾表现出优异的杀虫活性,LC₅₀分别为69.45、82.29 mg/L,显著优于先导化合物25(263.78 mg/L)。同时,化合物25a、25b对亚洲玉米螟幼虫的生长发育也具有显著干扰作用,其LC₅₀分别为127.54、124.71 mg/L,活性优于先导化合物25(267.33 mg/L)。

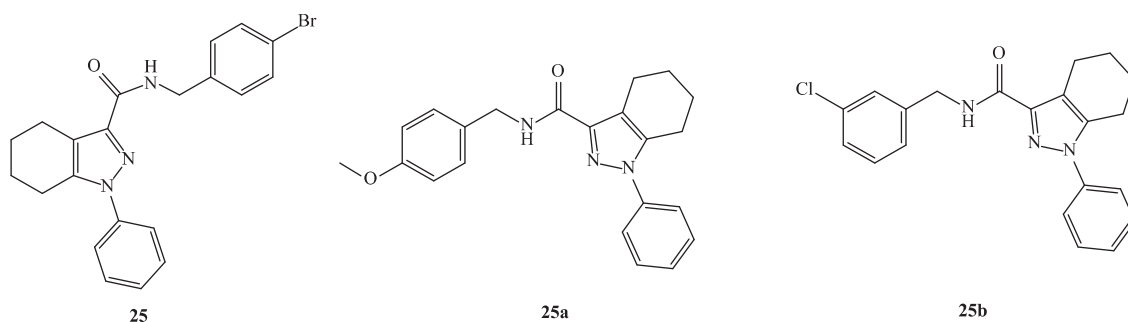


图17 环己烷并吡唑-3-酰胺衍生物(化合物25)的结构式

4 总结与展望

Chi-h是鳞翅目昆虫特有的几丁质酶,能够从几丁质链还原端逐步水解几丁质,且具有靶标特异性高的显著优势。亚洲玉米螟的几丁质酶OfChi-h通过与内切酶OfChtI/ChtII协同作用,在昆虫几丁质代谢网络中发挥核心功能。得益于生物化学及计算机科学的快速发展,OfChi-h抑制剂研究领域已取得显著进展,涌现出一批结构新颖、酶抑制活性优异,且体外杀虫活性突出的先导化合物。然而,基于OfChi-h这一原创分子靶标开展绿色农药的创制仍

面临诸多难点与挑战。未来研究可从以下方向寻求突破:(1)深化作用机制研究。通过X射线晶体学技术解析更多几丁质酶OfChi-h与不同类型抑制剂的复合物结构,结合分子动力学模拟阐明抑制剂的选择性作用机制,为高特异性OfChi-h抑制剂的设计提供结构基础。(2)开展多维度安全性评价。针对传粉昆虫(如蜜蜂、熊蜂)进行急性经口毒性及慢性接触毒性测试,评估对天敌昆虫繁殖力与羽化率的影响;采用斑马鱼胚胎模型评价抑制剂对水生生态系统的潜在风险,从而确立候选分子的绿色安全标准。(3)开展抑制剂分子的盆栽及大田试验。从实际应

用角度真实反映出抑制剂的杀虫效果 积累关键的应用研究数据。(4)优化抑制剂开发策略。采用多靶标协同设计以降低抗性风险并增强杀虫效力,借助AI辅助药物设计技术加速先导化合物发现及构效关系优化。(5)结合递送技术及核酸农药拓展转化应用研究。通过纳米载药系统提升抑制剂的递送效率,结合RNA干扰技术构建“酶抑制-基因沉默”协同防控体系。几丁质酶*OfChi-h*作为国产原创靶标的典型代表,针对该绿色靶标开展系列研究,将推动精准植保技术从实验室走向田间,为抗性鳞翅目害虫治理提供重要的绿色解决方案。

参考文献

- [1] ABBAS A, SADDAM B, ULLAH F, et al. Global distribution and sustainable management of Asian corn borer (ACB), *Ostrinia furnacalis* (Lepidoptera: Crambidae): recent advancement and future prospects[J]. Bulletin of Entomological Research, 2025, 115(1): 105-120.
- [2] ZHANG Z Y, NDIKURYAYO F, WANG J G, et al. How to identify pesticide targets?[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2025, 73(3): 1790-1800.
- [3] 张艾婧. 利用昆虫几丁质酶体系降解虾壳几丁质的研究[D]. 辽宁大连: 大连理工大学, 2022.
- [4] TETREAU G, CAO X L, CHEN Y R, et al. Overview of chitin metabolism enzymes in *Manduca sexta*: identification, domain organization, phylogenetic analysis and gene expression[J]. Insect Biochemistry and Molecular Biology, 2015, 62: 114-126.
- [5] LIU T, CHEN L, ZHOU Y, et al. Structure, catalysis, and inhibition of *OfChi-h*, the Lepidoptera exclusive insect chitinase[J]. Journal of Biological Chemistry, 2017, 292(6): 2080-2088.
- [6] KOTTAIPALAYAM-SOMASUNDARAM S R, JACOB J P, AIYAR B, et al. Chitin metabolism as a potential target for RNAi-based control of the forestry pest *Hyblaea puera* cramer (Lidoptera: Hyblaeidae)[J]. Pest Management Science, 2022, 78(1): 296-303.
- [7] ZHANG D W, CHEN J, YAO Q, et al. Functional analysis of two chitinase genes during the pupation and eclosion stages of the beet armyworm *Spodoptera exigua* by RNA interference[J]. Arch Insect Biochem Physiol, 2012, 79(4/5): 220-234.
- [8] CHEN W, QU M B, ZHOU Y. Structural analysis of group II chitinase (ChtII) catalysis completes the puzzle of chitin hydrolysis in insects[J]. Journal of Biological Chemistry, 2018, 293(8): 2652-2660.
- [9] DAIMON T, HAMADA K, MITA K, et al. A *Bombyx mori* gene, *BmChi-h*, encodes a protein homologous to bacterial and baculovirus chitinases[J]. Insect Biochemistry and Molecular Biology, 2003, 33(8): 749-759.
- [10] QU M, MA L, CHEN P, et al. Proteomic analysis of insect molting fluid with a focus on enzymes involved in chitin degradation[J]. Journal of Proteome Research, 2014, 13: 2931-2940.
- [11] DITTMER N T, HIROMASA Y, KANOST M R. Proteomic analysis of pharate pupal molting fluid from the tobacco hornworm, *Manduca sexta*[J]. Insect Biochemistry and Molecular Biology, 2022, 149: 103844.
- [12] LIU H W, WANG L L, TANG X, et al. Proteomic analysis of *Bombyx mori* molting fluid: insights into the molting process[J]. Journal of Proteomics, 2018, 173: 115-125.
- [13] QU M B, WATANABE-NAKAYAMA T, SUN S P, et al. High-speed atomic force microscopy reveals factors affecting the processivity of chitinases during interfacial enzymatic hydrolysis of crystalline chitin[J]. ACS Catalysis, 2020, 10(22): 13606-13615.
- [14] LIU T, CHEN L, MA Q, et al. Structural insights into chitinolytic enzymes and inhibition mechanisms of selective inhibitors[J]. Current Pharmaceutical Design, 2014, 20(5): 754-770.
- [15] USUKI H, NITODA T, ICHIKAWA M, et al. TMG-chitotriomycin, an enzyme inhibitor specific for insect and fungal *beta-N*-acetylglucosaminidases, produced by actinomycete *Streptomyces anulatus* NBRC 13369[J]. Journal of the American Chemical Society, 2008, 130(12): 4146-4152.
- [16] CHEN L, ZHU L, CHEN J, et al. Crystal structure-guided design of berberine-based novel chitinase inhibitors[J]. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 2020, 35(1): 1937-1943.
- [17] ZHU L, CHEN L, SHAO X S, et al. Novel inhibitors of an insect pest chitinase: design and optimization of 9-O-aromatic and heterocyclic esters of berberine[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2021, 69(27): 7526-7533.
- [18] ZHAO Z X, XU Q B, CHEN W, et al. Rational design, synthesis, and biological investigations of *N*-methylcarbonylguanidinylazamacrolides as a novel chitinase inhibitor[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022, 70(16): 4889-4898.
- [19] ZHAO Z X, CHEN W, DONG Y H, et al. Discovery of potent *N*-methylcarbonylguanidino insect growth regulators targeting *OfChtI* and *OfChi-h*[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2023, 71(33):12431-12439.
- [20] CHEN L, LIU T, DUAN Y W, et al. Microbial secondary metabolite, Phlegmacin B1, as a novel inhibitor of insect chitinolytic enzymes[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2017, 65(19): 3851-3867.
- [21] PANG Z H, XIE H J, JIANG X, et al. Discovery of Sennidin B as a potent multitarget inhibitor of insect chitinolytic enzymes[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2025, 73(19): 11661-11669.
- [22] LI W Q, DING Y, QI H T, et al. Discovery of natural products as multitarget inhibitors of insect chitinolytic enzymes through high-throughput screening[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2021, 69(37): 10830-10837.
- [23] LU Q, XU L P, LIU L, et al. Lynamycin B is a potential pesticide by acting as a Lepidoptera-exclusive chitinase inhibitor[J]. Journal of

- Agricultural and Food Chemistry, 2021, 69(47): 14086-14091.
- [24] JIANG Z Y, SHI D M, LI H L, et al. Rational design and identification of novel piperine derivatives as multichitinase inhibitors[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022, 70 (33): 10326-10336.
- [25] HAN Q, WU N, LIU Y Y, et al. Piperonyl-tethered rhodanine derivatives potently inhibit chitinolytic enzymes of *Ostrinia furnacalis*[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022, 70 (24): 7387-7399.
- [26] JIN X Y, SUN T D, GUO B B, et al. Design, synthesis, and biological activity of novel benzo[d][1,3] dioxole-6-benzamide derivatives: multichitinase inhibitors as potential insect growth regulator candidates[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2023, 71 (22): 8345-8355.
- [27] ZOU R X, LI X, JIANG X, et al. Novel butenolide derivatives as dual-chitinase inhibitors to arrest the growth and development of the Asian corn borer[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2024, 72 (9): 5036-5046.
- [28] GUO X C, ZHANG Y H, GAO W B, et al. Absolute configurations and chitinase inhibitions of quinazoline-containing diketopiperazines from the marine-derived fungus *Penicillium polonicum* [J]. Marine Drugs, 2020, 18(9): 479-489.
- [29] 何丹婵, 姜熙, 杨青. 亚洲玉米螟几丁质酶的双靶向天然产物抑制剂及其抑制机理[J]. 农药学报, 2022, 24(5): 1171-1178.
- [30] JIANG X, KUMAR A, MOTOMURA Y, et al. A series of compounds bearing a dipyrro-pyrimidine scaffold acting as novel human and insect pest chitinase inhibitors[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2020, 63(3): 987-1001.
- [31] DONG L L, SHEN S Q, JIANG X, et al. Discovery of azo-aminopyrimidines as novel and potent chitinase *O*/*Chi*-h inhibitors via structure-based virtual screening and rational lead optimization[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022, 70(38): 12203-12210.
- [32] DONG L L, SHEN S Q, JIANG X, et al. Identification of triazolo-quinazolinone derivatives as novel and potent chitinase *O*/*Chi*-h inhibitors based on structure-based virtual screening [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2023, 71(45): 17410-17419.
- [33] YANG H B, QI H T, HAO Z S, et al. Thiazolyhydrazone derivatives as inhibitors for insect *N*-acetyl- β -d-hexosaminidase and chitinase[J]. Chinese Chemical Letters, 2020, 31(5): 1271-1275.
- [34] SHI D M, JI X G, ZOU R X, et al. Novel 5-alkenylthiothiazolidinone scaffold discovery as multi-chitinases inhibitors to arrest the molting of Asian corn borer[J]. Journal of Molecular Structure, 2025, 1321: 140058-140068.
- [35] JIANG Z Y, SHI D M, FU H Y, et al. Discovery of multi-chitinase inhibitors cinnamyl thiazolidinone compounds as candidates for insect growth regulators via ligand-based optimization strategies [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2025, 306: 141805-141819.
- [36] GUO B B, LUO S H, CHEN L, et al. Scaffold hopping approach to the novel hexacyclic pyrazol-3-amide derivatives as potential multi-target insect growth regulators candidates[J]. Pesticide Biochemistry and Physiology, 2024, 205: 106163.
- [37] LIU T, ZHU W X, WANG J, et al. The deduced role of a chitinase containing two nonsynergistic catalytic domains[J]. Acta Crystallographica Section D-Structural Biology, 2018, 74(1): 30-40.
- [38] SINGH I P, MAHAJAN S. Berberine and its derivatives: a patent review (2009-2012)[J]. Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2013, 23(2): 215-231.
- [39] DUAN Y W, LIU T, ZHOU Y, et al. Glycoside hydrolase family 18 and 20 enzymes are novel targets of the traditional medicine berberine[J]. Journal of Biological Chemistry, 2018, 293(40): 15429-15438.
- [40] DIXON M J, ANDERSEN O A, VAN AALTEN D M F, et al. An efficient synthesis of argifin: a natural product chitinase inhibitor with chemotherapeutic potential[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005, 15(21): 4717-4721.
- [41] MULLER M, LAMOTTKE K, STEGLICH W, et al. Biosynthesis and stereochemistry of phlegmacin-type fungal pigments[J]. European Journal of Organic Chemistry, 2004, 2004(23): 4850-4855.
- [42] GUO C J, HE J L, SONG X M T, et al. Pharmacological properties and derivatives of shikonin-a review in recent years[J]. Pharmacological Research, 2019, 149: 104463-104478.
- [43] SONG C G, YANG J, ZHANG M Z, et al. Marine natural products: the important resource of biological insecticide[J]. Chemistry & Biodiversity, 2021, 18(5):1-18.
- [44] 李文勤. 昆虫几丁质水解酶多靶点抑制剂的发现及活性评价 [D]. 辽宁大连: 大连理工大学, 2021.
- [45] SHANG X F, HE X R, HE X Y, et al. The genus scutellaria an ethnopharmacological and phytochemical review [J]. Journal of ethnopharmacology, 2010, 128(2): 279-313.
- [46] SONG Y X, YANG J F, YU J C, et al. Chlorinated bis-indole alkaloids from deep-sea derived *Streptomyces* sp. SCSIO 11791 with antibacterial and cytotoxic activities[J]. The Journal of Antibiotics, 2020, 73(8): 542-547.
- [47] HAN Q H, WU N, LI H-L, et al. A piperine-based scaffold as a novel starting point to develop inhibitors against the potent molecular target *O*/*Chi*I[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2021, 69(27): 7534-7544.
- [48] DE MONTE C, CARRADORI S, BIZZARRI B, et al. Anti-candida activity and cytotoxicity of a large library of new *N*-substituted-1, 3-thiazolidin-4-one derivatives[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2016, 107(1): 82-96.
- [49] GUO B B, CHEN L, LUO S H, et al. A potential multitarget insect growth regulator candidate: design, synthesis, and biological activity of novel acetamido derivatives containing hexacyclic pyrazole carboxamides[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2024, 72 :10271-10281.

(编辑:顾林玲)