

· 原创性分子靶标与绿色农药分子设计 ·

绿色农药创新及靶标研究现状与思考

吴 剑 宋宝安*

贵州大学 绿色农药与农业生物工程国家重点实验室培育基地/教育部重点实验室, 贵阳 550025

[摘要] 绿色农药是我国现代农业发展的重要方向和世界农业发展的主流。近年来,我国涌现了50余种新颖的绿色农药和一批新先导及候选品种,发现了包括HrBP1、DLST等在内的一批潜在靶标,发展了靶标导向的农药创新思路,创制出毒氟磷、氰烯菌酯和环吡氟草酮等绿色农药品种,在绿色农药筛选模型、农药分子合理设计、免疫诱抗剂研发和应用等领域均取得了长足进步,已成为世界上为数不多的具有新农药创制能力的国家。但在原创性分子结构、原创性靶标及重磅绿色农药品种等方面,我国仍受制于一些国际知名农药公司。近些年国际上新上市的农药中,不乏有新机制和新靶标产品,也有一批潜在新靶标被陆续报道,特别是新生物技术引领、生物信息技术应用及多学科推进已逐步融合到绿色农药创新中,已成为新一轮农药科技创新浪潮的鲜明特征。因此,亟需基于作物病虫害的关键靶酶、致病蛋白和调控蛋白等的发现,布局绿色农药原创性靶标和分子创新研究,构建基于天然产物结构及潜在靶标的农药分子合理设计、仿生合成和分子靶标挖掘、发现与验证等技术于一体的绿色农药创新技术体系,来引领农药基础前沿研究、提升农药原始创新能力。

[关键词] 绿色农药;创制;靶标;科学问题;基础研究

绿色农药是农业生产、农业经济发展中不可或缺的重要组成部分,是关系到全球粮食安全、食品安全、生态安全的重大战略物质,在保障农产品产量和质量、防治各种农作物病虫害的频繁发生、保障粮食安全方面具有不可忽视的作用。据统计,农药的使用每年可挽回世界农作物总产30%~40%的损失,农药也被公认是提高和保障粮食单产的重要手段^[1]。此外,农药已成为全球稳定增长的巨大产业,2001年以来,全球农药产值以年均4.2%的速度稳步增长,到2018年产值已经超过650亿美元(含非农用市场),预计到2022年这一数值将超过900亿美元^[2]。

农药行业的持续创新、产业健康发展以及农药产品的高效化使用关系到我国农业可持续发展和生态环境安全,是推动我国现代农业绿色可持续发展的战略武器。因此,解决农药行业创新、发展以及高效化利用过程中的“卡脖子”技术,有利于破解农药创新、



宋宝安 贵州大学校长、教授、博士生导师,中国工程院院士,首批国家杰出专业人才奖获得者和首批国家百千万人才工程第一、二层次人才,获何梁何利基金科学与技术创新奖与贵州省最高科技贡献奖等。作为第一获奖人,获国家科技进步二等奖3项、省部级科技进步一等奖4项。

主要从事新农药创制与有害生物控制研究工作。



吴剑 贵州大学教授、博士生导师,贵州省优秀科技青年人才。主要从事新农药创制及农作物病虫害绿色防控研究工作。先后主持省部级以上项目10余项(国家自然科学基金4项),在国内外期刊发表学术论文50余篇,申请发明专利20余项(授权7项),作为主要作者,出版专著及教材6部。

产业发展及其科学使用过程中的关键难题,对助推我国现代农业和农药行业的健康可持续发展以及产业转型升级更是具有重大战略意义。

收稿日期:2020-03-30;修回日期:2020-04-09

* 通信作者,Email:basong@gzu.edu.cn

本文受到国家自然科学基金项目(21732002、21762012)、“高效低风险农药学科创新引智基地”(111引智基地D20023)的资助。

1 绿色农药创新国际现状与态势

1.1 国际绿色化学农药及靶标研究创新现状

一直以来,以巴斯夫、拜耳、先正达等领衔的跨国集团引领着全球绿色农药创制前沿,通过技术、资金、市场的优势,在创新方面不断取得新进展和新突破。他们通过近年来的兼并重组不断强化其在全球农药行业的领先优势和垄断效应。2001年至2017年,全球农用农药市场销售额从257亿美元增长至542亿美元,年均增长4.2%,而巴斯夫、拜耳、先正达等跨国大公司垄断了全球销售市场的75%以上^[3]。目前,新靶标及化学实体的持续创新依然是绿色农药创制的重要途径,农药品种和技术都发生了新的变化,以靶标导向的高效低毒、低风险新产品创制取得了重要进展。2005年至今,国际上新开发了作用于20个靶标的绿色农药56个,并有不少性能优异、面向生态安全的品种作为长远储备^[4-7]。特别是近期上市的三氟苯嘧啶、乙唑螨腈、环溴虫酰胺、双丙环虫酯、双清茉莉酸酮酯、氟噻唑吡乙酮等20余个结构新颖的绿色农药中,虽然大多数品种以传统的靶标和作用位点为主,但也不乏有作用机制新颖的农药或者新靶标农药出现。例如:双丙环虫酯、双清茉莉酸酮酯、氟噻唑吡乙酮等新农药的靶标分别是香草酸瞬时受体通道复合物^[8]、茉莉酸受体^[9]以及氧化固醇结合蛋白^[10]。

近年来,对农药分子靶标及作用机制的研究一直是人们关注的重点和热点,特别是随着研究手段以及生物技术的发展和进步,一些新农药的靶标不断被挖掘出来。2015年, Martin C. Göpfert 等^[11]阐述了杀虫剂吡蚜酮以及氟吡啶啉(Pyrifluquinazon)的作用机制,这两个杀虫剂昆虫脉络膜伸展受体瞬时受体电位通道(TRP channels),通过干扰昆虫协调和听觉,影响昆虫进食,从而起到杀死昆虫的作用。氯化钾共转运蛋白(KCC)在GABAergic信号传导和抑制神经传递中具有重要作用,目前以其作为农药靶标还未见商品化的农药。近期, Swale 等^[12]发现哒嗪硫醚酰胺类化合物VU 0463271可作为KCC抑制剂,封闭离子通道,引起昆虫肌肉麻痹,导致昆虫无法进食而死亡(图1)。而最近 Fujimura 等^[13]发现联苯氧基苯甲酸酯类化合物Aminopyrifen可以通过抑制酰基转移酶(GWT-1)的活性,从而阻止糖基磷脂酰肌醇固定的生物合成来起到杀菌作用[图2(A)],为Aminopyrifen类似物的设计合成奠定了良好的基础^[13]。Broflanilide即将上市的新型杀虫剂间苯二甲酰胺类杀虫剂,其作用靶标是传统的GABA受体,但与传统的大环内酯杀虫剂(阿维菌素)以及氟虫腈有所不同,broflanilide是GABA门控氯离子通道别构调节剂,别构抑制GABA激活的氯通道[图2(B)],引起昆虫过度兴奋和抽搐^[14]。

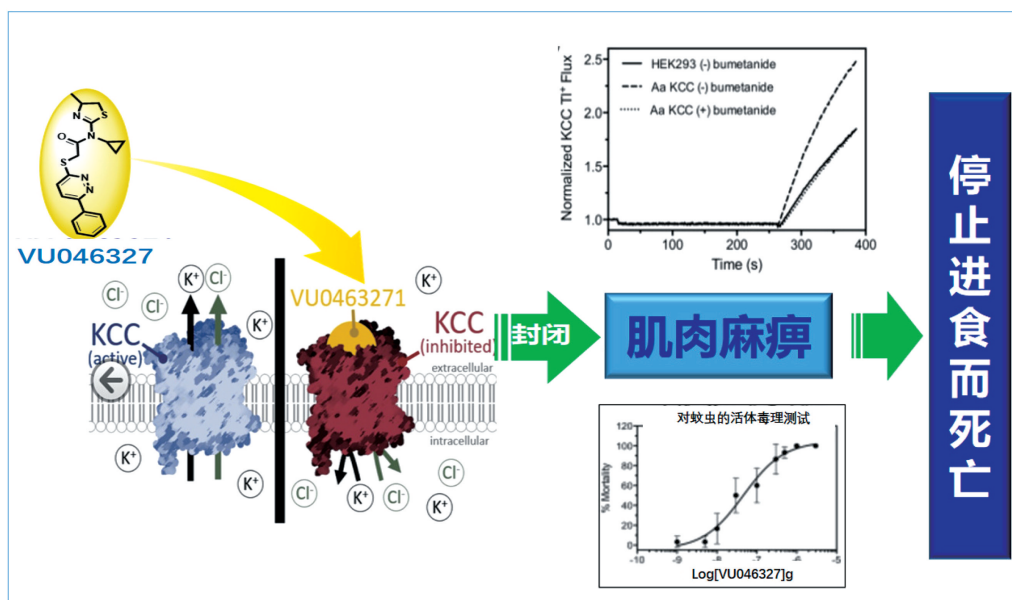


图 1 哒嗪硫醚酰胺类化合物 VU 0463271 作用机制示意图

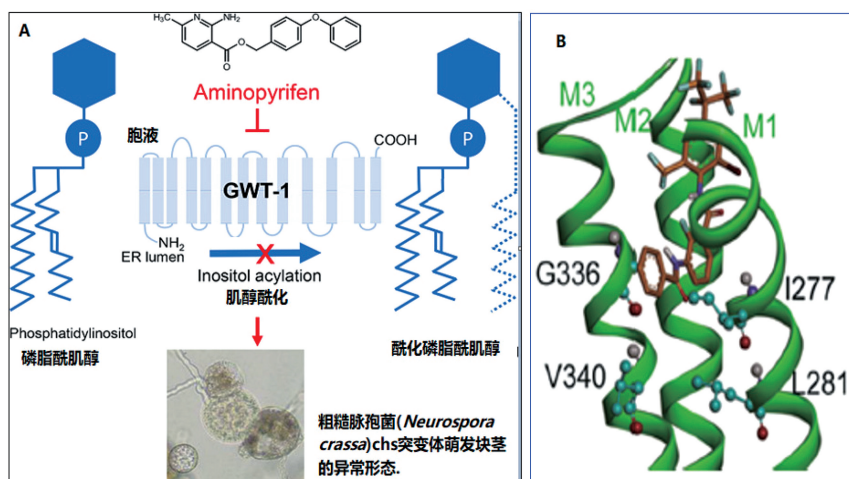


图2 Aminopyrifin(A)及 broflanilide(B)的作用机制及模式^[14]

在国外农药的靶标研究中,植物生长调节剂的靶标研究尤为活跃,自从美国加州大学河滨分校 Sean R. Cutler 教授发现 ABA 受体以来^[15, 16],针对该受体陆续报道了高活性的 ABA 受体激活剂。例如,2013 年,Sean R. Cutler 采用遗传生物学方法,发现了新化合物 ABA 功能类似物 quinabatin,并解析了 1.98 Å 分辨率的 PYL2-quinabatin-HAB1 晶体结构,发现 quinabatin 与受体/PP2C“锁定”氢键网络形成氢键,并在营养组织中的作用主要由二聚体 ABA 受体介导^[17]。近期,Cutler 教授利用虚拟筛选的方式筛选到了新的 ABA 受体激动剂 OP (Opabactin)。OP 是一种具有脱落酸活性的小分子化合物,可显著提高植物抗旱性。这一新发现为农业生产中的节水抗旱提供了新思路。此外,最新研究发现,生长素可以通过介导跨膜激酶 1(TMK1),TMK1 蛋白磷酸化 IAA32 和 IAA34,调控 ARF 转录因子,调控植物发育^[18]。此外,日本名古屋大学的 Tsuchiya 教授等人^[19]开发了一种独脚金内酯选择性激动剂 SPL7,能够以飞摩尔范围内激活高亲和独脚金内酯受体 ShHTL7,并激发独角金的萌发,可有效减少独角金寄生,为基于独角金受体的植物生长调节剂的创制提供了思路与新先导。

1.2 国际生物农药研发以及靶标研究创新现状与态势

生物技术发展日新月异,国际竞争激烈,RNAi 等新型生物农药不断涌现,生物农药研发和应用发展迅速,成为农业绿色发展的重要技术保障^[20]。欧美等发达国家十分重视生物农药研制与应用,各大跨国企业加大生物农药研发力度,美国 EPA 2017 年审批登记数据的 2026 个农药中生物农药占 8%^[21]。2018 年,全球生物农药市场价值约为 31.47

亿美元,2019—2024 年期间,该市场的年复合增长率预计可达 14.1%^[22]。

近些年来,随着基因编辑、合成生物学、结构生物学、化学生物学等生物技术的发展,及其向农药创新领域的渗透,催生了 RNA 干扰、免疫激活蛋白等全新机制农药不断涌现^[23]。如孟山都公司开发出阻止害虫或病原基因表达、防治玉米虫害和病害的 RNA 喷剂 BioDirect^[24];昆士兰大学研发出通过修饰植物基因表达提高抗病毒能力的 RNA 喷雾农药 BioClay(LDH-dsRNA)^[25]。此外,基于植物免疫反应和抗逆性的免疫诱抗剂可以通过激活植物的免疫系统并调节植物的新陈代谢来增强植物抗病和抗逆能力,例如,苯并噻二唑(BTH)、烯丙异噻唑菌灵、昆布素(Laminarin)、Oxycom 等 10 余个产品陆续上市和使用,有效减少了常规农药的使用^[26]。当前国内已经产业化了包括毒氟磷、阿泰灵、氨基寡糖、芸苔素内酯等在内的系列植物免疫诱抗剂,为控制农作物病害提供了植物保护的新思路、新途径^[26, 27]。

1.3 国际绿色农药研究创新态势

随着生物技术的日新月异,新的生物技术引领、生物信息技术应用、多学科交叉渗透促进农药创新发展已成为国际农药研究创新态势。特别是以功能基因组学、蛋白质组学以及结构生物学为代表的生命科学前沿技术和以基因编辑为代表的颠覆性技术,与新农药创制研究的结合日益紧密。高性能计算、大数据以及人工智能等新兴技术开始应用于新农药创制研究,极大地提高了农药创制效率。此外,世界农药科技的发展已经开始进入一个新时代,多学科之间的协同与渗透、新技术之间的交叉与集成、不同行业之间的跨界与整合已经成为新一轮农药科技创新浪潮的鲜明特征。这三大特点的结合,必将

推动新农药的创制。新的高效、高选择性、作用机制独特的农药品种必将出现,并服务于现代化农业。

2 我国绿色农药创新研究的基础和优势

2.1 农药的创新和应用技术基础及优势

近 20 年来,在国家自然科学基金委员会、农业农村部 and 科技部等相关部门的大力支持下,我国创制和登记的绿色农药和生物农药 50 余个,结合我国病虫害特点初步构建了一套行之有效的创新应用体系,其中一些创制品种进入了国内外市场,累计推广面积 3 亿亩以上,部分产品的销售额超过 2 亿元,“十二五”期间累计收入达到 10 亿元以上。主要包括:开展分子靶标导向的新型杀菌抗病毒药剂创新,针对水稻、蔬菜和烟草等主要农作物病害,创制出包括毒氟磷、丁香菌酯、氰烯菌酯、丁吡吗啉等几十个具有自主知识产权的绿色新农药杀菌抗病毒剂;在杀虫剂创制新理论、新技术和产品创制上取得进展,创制出四氯虫酰胺、啖虫啉、戊吡虫胍、环氧虫啉等新型农药杀虫剂;构建了杂草对除草剂的抗性机制及反抗性农药分子设计模型,创制出单啞磺隆、环吡氟草酮、双啞草酮、三啞磺草酮和苯啞氟草酮等除草剂新品种;基于植物免疫诱抗理论,创制出了毒氟磷、阿泰灵、氨基寡糖、甲噻诱胺等植物免疫诱抗剂,并构建了基于“全程免疫”的水稻病毒病防控体系(部分自主创制的农药结构如图 3 所示)^[28];在生物农药的研究应用方面,实现了脱落酸、井冈霉素等生物农药的产业化,苦皮藤素、印楝素、苏云金杆菌(Bt)、赤霉素、阿维菌素、春雷霉素、白僵菌、绿僵菌等几十个生物农药产品获得了广泛应用^[29]。

2.2 我国绿色的靶标研究基础及优势

在国家自然科学基金以及两轮国家“973”基础研究计划等项目的资助下,我国绿色农药的创新处理在品种上取得突破,在先导发现、模型筛选、药物分子合理设计等方面都取得了长足的进步,并形成了自己的特色。例如,针对具有免疫激活功能的新型抗植物病毒剂毒氟磷,贵州大学宋宝安课题组研究证明毒氟磷抗 TMV 的作用机制,即通过激活 HrBP1,启动细胞内的水杨酸、茉莉酸和乙烯信号通路,诱导植物产生系统性获得性抗性,从而发挥抗病病毒活性。HrBP1 是 SA 信号通路中的信号起始蛋白,在植物系统获得性抗性中起着重要作用^[30]。近期,还发现毒氟磷可以通过抑制 P6 和 P9-1 蛋白的表达来干预 SRBSDV 病毒体蛋白(图 4)^[31]。此外,宋宝安等^[32, 33]针对基于天然产物结构新发现的抗病激活剂“香草硫缩病醚”和“F27”,系统研究了抗病毒的作用机制。其中,“香草硫缩病醚”能够结合 ABA 通路,提高相关病程蛋白的表达,进而提高辣椒对辣椒病毒病的抗病性^[32]。而阿魏酸衍生物“F27”能够促使光合作用相关蛋白表达上调,促进光合作用,提高作物抗病性^[33]。针对高杀菌活性的候选药物“甲磺酰菌啉”,采用 ABPP (activity-based protein profiling) 策略,系统研究了其作用机制,确定甲磺酰菌啉的靶标为二氢硫辛酸琥珀酰转移酶(DLST),为 DLST 抑制剂和该系列噁二啞砜类候选药物(如氟苄噁啉砜、二氯噁啉砜等)的作用机制的研究提供了重要参考,也为 DLST 作为杀菌剂靶标以及基于其进行杀菌剂的创制打下良好的基础^[34]。

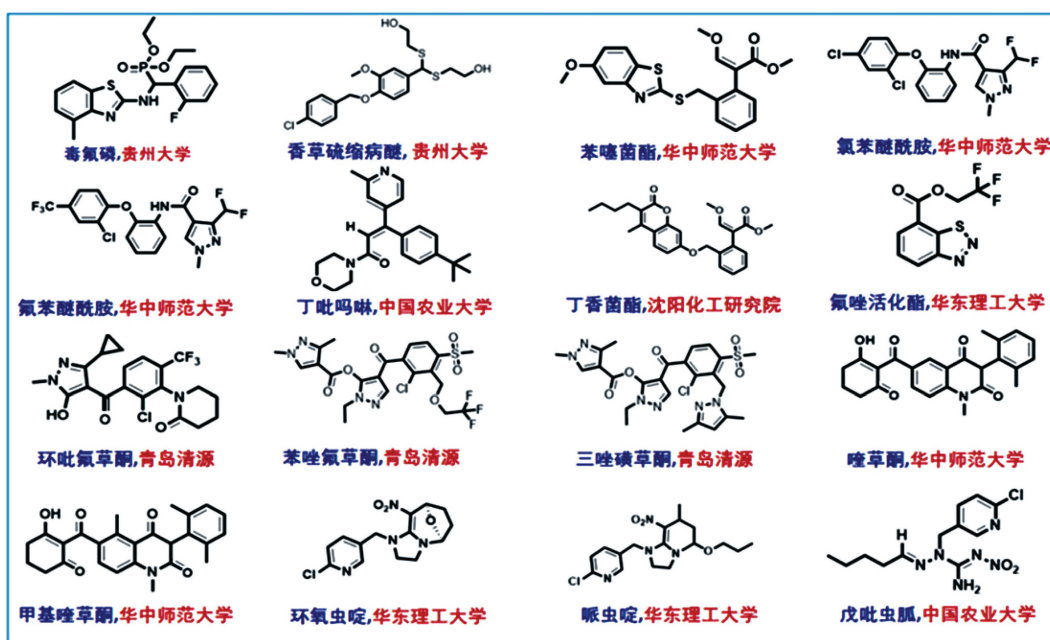


图 3 我国自主创新的部分农药品种化学结构

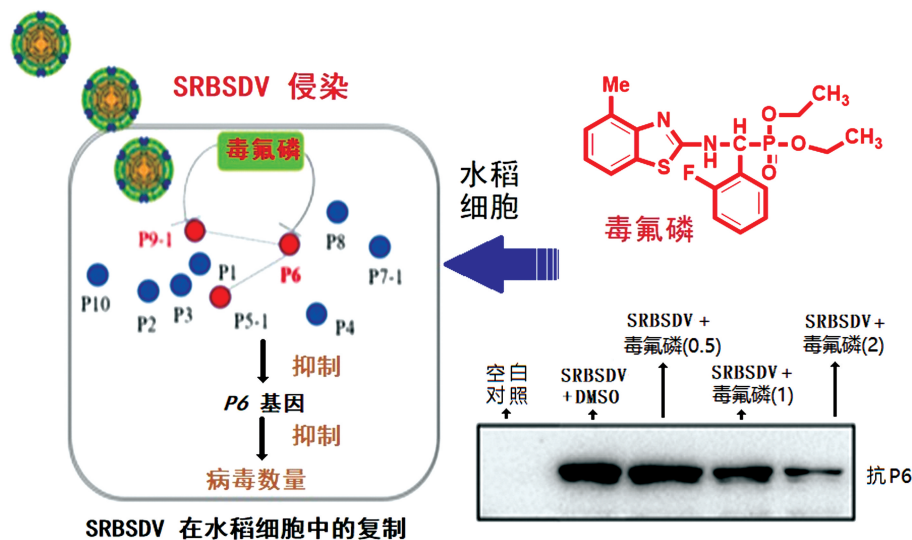


图4 毒氟磷抑制水稻病毒病示意图

2018年,南开大学发现活性化合物 YZK-C22 可通过被动传输(降低离子浓度)穿过膜,当生物体感知到外部威胁,促使 FLR1 将 YZK-C22 泵出细胞,而细胞质中 YZK-C22 与磷酸烯醇丙酮酸竞争性结合丙酮酸激酶,阻断丙酮酸的合成,由于前体水平的降低,整个 TCA 循环被抑制,随着细胞体内 FADH₂、NADH 或 ATP 的突然减少,从而使 FLR1 的作用失效,最终细胞死亡^[35]。最近,周雪平教授课题组阐明了一种新型的细胞核自噬介导的病毒蛋白降解进而限制了植物病毒感染的机制。该研究表明,云南番茄曲叶病毒(Tomato leaf curl Yunnan virus, TLCYnV)的核蛋白 C1(病毒复制必须蛋白)能够诱导细胞自噬,并直接与核心自噬相关蛋白 ATG8h 相互作用。ATG8h 与 C1 的相互作用导致了 C1 蛋白从细胞核向细胞质转移和 C1 蛋白积累的减少,而转移过程依赖于 exportin1(XPO1)介导的核输出途径。研究结果为植物病毒病害的防控提供了新思路和新靶标^[36]。此外,还揭示了病毒逃逸寄主防御反应的分子机制,发现 TLCYnV C4 蛋白的出现促进 NbLRR1 对 HIR1 单体的结合,进而促进了 NbLRR1 对 HIR1 单体的降解,从而抑制 HR 的发生,创造出有利于病毒侵染的环境,为作物病毒病害的防治提供了新的思路^[37]。

在杀虫剂的靶标研究方面,大连理工大学杨青教授基于所发现的 20 个具有致死表型的关键酶,成功解析了 OfHex1、OfChtII、OfChi-h、OfChtII、BmCDA1、BmCDA8、OfChtIII、OfChtIV 等 8 个晶体结构,并发现了基于 OfHex1、OfChtII、OfChtII 等关键酶的复合物晶体 10 余个,同时发现部分化合物

可与上述多个蛋白相互作用(图 5)^[38-44],为多靶标农药的开发提供了依据,也为基于这些关键酶的新农药的创制开发提供了先导结构。此外,鱼尼丁受体作为多种双酰胺类杀虫剂的作用靶标,但其结构一直未弄清楚。天津大学对小菜蛾的鱼尼丁受体结构进行了深入研究,解析了小菜蛾 N 端结构域(NTD)的晶体结构,发现 NTD 中的两个区域与邻近区域相互作用,显示出小菜蛾相对于哺乳动物 RyRs 的独特构象。该工作还建立了 N-末端三个结构域的结构模型,显示了两个独特的结合囊,可以被潜在的物种特异性杀虫剂靶向^[45]。2019年,该团队利用蛋白质组学方法发现昆虫 RyR 受 PKA 磷酸激酶的调控具有温度依赖性的特性,可以帮助昆虫适应周边环境温度变化,将温度信号转化为细胞内钙离子信号。研究还发现昆虫 RyR 具有昆虫特异性的小分子结合口袋,可能成为新型杀虫剂的潜在结合位点^[46],为开发具有种属特异性的绿色农药奠定了基础。最近,还报道了分辨率为 2.06 Å 的小菜蛾 RyR-SPRY2 结构域的晶体结构,并发现 SPRY2-BSol 界面在通道门控时会改变构象,表明它可能是昆虫特异性杀虫剂的潜在靶点^[47]。

3 绿色农药创新面临的挑战及关键科学问题

3.1 绿色农药创新面临的挑战

我国生态条件复杂,耕作制度多样,属于有害生物多发、频发、重发的国家。农药在粮食安全生产中发挥着巨大作用。但是,我国农药的过量使用与不科学使用引起了环境污染和农产品质量安全等重大

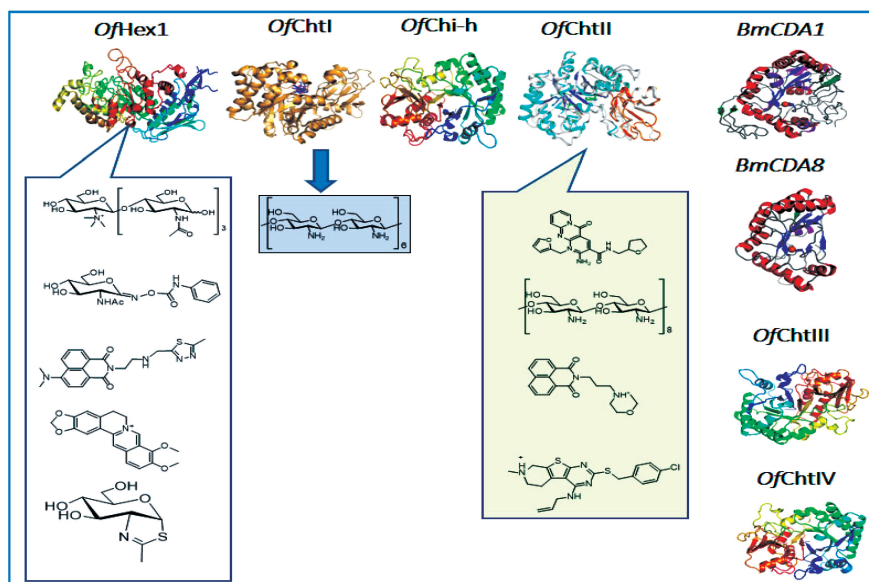


图 5 部分潜在的杀虫剂靶标及基于这些靶标的先导结构

问题。当前,我国农业正面临着病虫草害防治任务重和农药投入减量的双重压力,绿色农药的创新研究水平与国际先进国家仍存在较大的差距,我国实施农药使用量零增长行动方案面临着极大的难点和挑战:一是我国主要作物病虫草害防治药剂品种与剂型老化、抗药性加剧、替代传统农药和新剂型短缺;二是我国农药企业缺乏自主创新,均聚焦于生产已经过了专利期的传统品种,同质化无序竞争严重;三是我国原创性靶标还很少,缺乏基于分子设计技术和基于原创性靶标创制高效低风险小分子农药;四是 RNA 干扰技术、CRISPR/Cas9 基因编辑技术等前沿技术在防治病虫草害上的应用还很少。

因此,围绕解决我国主要作物病虫草害防治药剂品种与剂型老化、原创性靶标少、抗药性加剧、新剂型短缺等实际问题,创制高效低风险小分子农药替代品种、发现原创性分子靶标、发展绿色防控技术、加强技术集成创新是我国实施农药“减施增效和提质”的关键。并且,加快高效低风险小分子农药的创新研究,原创性靶标的发现, RNA 干扰技术、CRISPR/Cas9 基因编辑技术和生物信息学技术的应用将是我国应对作物病虫草害的重要手段和实现我国农药减量使用的有效途径。

3.2 绿色农药创新的关键科学问题

尽管我国近年来在绿色农药创新、靶标的研究方面已经取得一定的进展,且已经发现部分潜在的靶标,但是如何阐明原创性农药分子结构的化合物在作用对象体内的确切途径,如何挖掘潜在靶标的结构与功能,如何验证其成靶性、高效性和高选择

性,如何基于潜在靶标开展原创性高活性分子发现等均是绿色农药创新需要解决的关键科学问题。因此,创制绿色农药、发现原创性分子靶标、发展绿色防控技术、加强技术集成创新,构建基于天然活性化合物库及合成生物学技术、组合化学与仿生合成、药物分子合理设计、绿色农药分子靶标挖掘、发现与验证和风险评估等技术于一体的农药创新技术体系,有助于提升我国农药产业的核心竞争力和保障我国粮食安全。

4 我国绿色农药创新发展目标及建议

4.1 发展目标

如前所述,得益于生物学、计算机科学研究日新月异的发展,药物分子设计大数据、分子生物学、生物信息学、植物化学等基础生物学及组学(特别是基因组学、转录组学、代谢组学、抗体组学、蛋白质组学)、合成生物学、结构生物学等研究策略和技术手段在绿色农药的创新,特别是农药分子设计和靶标研究中开始得到应用。但不可忽视的是,由于绿色农药创制的特殊性、复杂性和系统交叉性,农药学和基础生物学研究的差距仍然存在。因此,在未来 5~10 年,需针对绿色农药创新的特点和农药产业重大问题,全面深入与基础生物学相关学科的交叉,提升绿色农药创新研究水平,推动农药产业发展。

4.2 发展建议

基于我国农药创制研究的重大关键科学问题,结合我国在农药创制及应用的相关研究基础,我们建议在未来的 5~10 年,针对绿色农药创新的关键

科学问题,加强构建基于天然产物的活性化合物库、组合化学及仿生合成、农药分子设计、绿色农药分子靶标发现与验证、农药生态风险评估等技术于一体的农药创新技术体系,有助于创制出“重磅炸弹”级的绿色农药品种,提升我国农药产业的核心竞争力和对农业有害生物的防控能力,保障我国粮食安全。

(1) 原创性绿色农药分子靶标的发现

组合功能基因组学、功能蛋白组、生物信息学、大数据等,从调控动植物及病虫害重要功能基因出发,通过比较生物学研究靶标生物和非靶生物的功能因子,搜寻潜在靶标,揭示其分子机制,解析候选靶标的结构与功能、靶标与药物的互作关系,为农业药物的设计与创制奠定基础。

(2) 绿色农药的分子设计

基于天然产物及化学小分子数据库,发展基于人工智能和计算机辅助技术的农药分子设计新方法和合理药物设计新平台;基于计算机辅助设计平台,构建覆盖广泛化学空间的小分子化合物库和发展高通量筛选方法,设计出具有易于修饰和衍生的新型农药分子骨架;发展基于靶标抗性预测的药物合理设计新方法,从源头上降低新农创制抗性和交互抗性的风险。

(3) 绿色农药高通量筛选及其环境安全风险评价方法

针对农业重大病虫害以及特殊作用机制,建立灵敏快速的离体及活体高通量筛选方法及技术平台;建立并发展新型的农药环境安全风险评价模型。

(4) 新型植物免疫激活剂与生长发育信号调控剂创制与应用

开展植物免疫及生长发育信号调控的分子机制研究,发现新的免疫信号通路和免疫蛋白及免疫受体,针对免疫蛋白和免疫受体及信号调控受体,创制基于天然产物源及修饰物的植物生长发育信号调控和免疫诱抗剂,发展植物免疫调控和生长发育信号调控技术;建立配套的综合防治新技术体系并示范推广。

(5) 多靶标生物源农药与核酸农药

构建高通量多靶标生物农药筛选平台,在特殊环境中筛选发现并挖掘能够防控多种有害生物的生物农药资源,开展生物合成机制研究和菌种改造,发展现代生物发酵工程技术和制剂加工技术;利用基因沉默技术、基因编辑技术等,设计新型核酸农药。

(6) 基于多维调控的绿色防控理论

建立基于化学-生物-免疫-生态协同调控的绿

色防控理论体系,指导发展农业有害生物防控技术。

5 结 语

近年来,得益于国家自然科学基金委员会、科技部、农业农村部的大力支持与基础生物学各相关学科的密切交叉,我国已在绿色农药创新、基因组研究、蛋白质组学、合成生物学和结构生物学等方面取得了突破性进展。基于作物健康的植物免疫激活剂、RNAi 农药、生物信息素与调控剂、多靶标生物源农药以及高效低风险小分子农药是当前新农创制的热点。树立绿色发展理念,面向农业绿色发展国家重大需求,瞄准国际前沿,针对制约我国绿色农药创制与产业化的关键问题,实施绿色农药精准创制重大科技任务,力争在绿色农药创制基础理论、创制前沿关键技术等方面取得突破,创制一批具有自主知识产权、国际竞争力的农药新品种,突破绿色农药新靶标和分子设计、植物免疫诱抗剂创制、生物农药合成生物学等核心关键技术,建立绿色农药产业化关键技术和高效化应用技术。培养行业领域领军人才,培育国际竞争力强的龙头企业,建立集源头创新、基础理论研究、技术产品创新、产业结构优化、高效化利用等多方面融合的可持续发展体系,实现农业有害生物综合防治等领域技术突破,长效支撑我国农业绿色可持续发展。

参 考 文 献

- [1] Oerke EC, Dehne HW, Schönbeck F, et al. Crop production and crop protection: estimated losses in major food and cash crops. Elsevier Science, 2012-12-2.
- [2] 中国农药工业协会. 从中国农业展望报告, 看未来几年全球农药市场前景. 农药快讯, 2017, 10: 21. http://www.agroinfo.com.cn/news_detail_8755.html.
- [3] 张一宾, 李少青. 先正达等五大农药跨国公司的拳头产品及专注市场. 农药快讯信息网, http://www.agroinfo.com.cn/other_detail_3701.html.
- [4] 张一宾, 张悱. 世界农药新进展. 北京: 化学工业出版社, 2007.
- [5] 张一宾, 张悱, 伍贤英. 世界农药新进展(2), 北京: 化学工业出版社, 2010.
- [6] 张一宾, 张悱, 伍贤英. 世界农药新进展(3), 北京: 化学工业出版社, 2014.
- [7] 张一宾, 徐晓勇, 张悱. 世界农药新进展(4), 北京: 化学工业出版社, 2017.
- [8] Kandasamy R, London, D, Stam L, et al. Afidopyropen: new and potent modulator of insect transient receptor potential channels. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2017, 84: 32-39.

- [9] Asami T, Nakagawa Y. Preface to the special issue: brief review of plant hormones and their utilization in agriculture. *Journal of Pesticide Science*, 2018, 43(3): 154—158.
- [10] Pasteris RJ, Hanagan MA, Bisaha JJ, et al. Discovery of oxathiapiprolin, a new oomycete fungicide that targets an oxysterol binding protein. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 2016, 24(3): 354—361.
- [11] Nesterov A, Spalthoff C, Kandasamy R, et al. TRP channels in insect stretch receptors as insecticide targets. *Neuron*, 2015, 86(3): 665—671.
- [12] Prael III FJ, Chen R, Li ZL, et al. Use of chemical probes to explore the toxicological potential of the K^+/Cl^- cotransporter (KCC) as a novel insecticide target to control the primary vector of dengue and *Zika virus*, *Aedes aegypti*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 2018, 151: 10—17.
- [13] Hatamoto M, Aizawa R, Kobayashi Y, et al. A novel fungicide aminopyrifin inhibits GWT-1 protein in glycosylphosphatidylinositol-anchor biosynthesis in *Neurospora crassa*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 2019, 156: 1—8.
- [14] Nakao T, Banba S. Broflanilide: A meta-diamide insecticide with a novel mode of action. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2016, 24(3): 372—377.
- [15] Santiago J, Dupeux F, Round A, et al. The abscisic acid receptor PYR1 in complex with abscisic acid. *Nature*, 2009, 462(7273): 665—668.
- [16] Nishimura N, Hitomi K, Arvai AS, et al. Structural Mechanism of Abscisic Acid Binding and Signaling by Dimeric PYR1. *Science*, 2009, 326(5958): 1373—1379.
- [17] Okamoto M, Peterson FC, Defries A, et al. Activation of dimeric ABA receptors elicits guard cell closure, ABA-regulated gene expression, and drought tolerance. *The Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2013, 110(29): 12132—12137.
- [18] Vaidya AS, Helander JDM, Peterson FC, et al. Dynamic control of plant water use using designed ABA receptor agonist. *Science*, 2019, 366(6464): 446—456.
- [19] Uruguchi D, Kuwata K, Hijikata Y, et al. A femtomolar-range suicide germination stimulant for the parasitic plant *Striga hermonthica*. *Science*, 2018, 362(6420): 1301—1305.
- [20] 邱德文. 生物农药的发展现状与趋势分析. *中国生物防治学报*, 2015, 31(5): 679—684.
- [21] 王以燕, 袁善奎, 刘杏忠, 等. 2017年美国生物农药有效成分登记情况. *世界农药*, 2018, 40(1): 40—49.
- [22] Wang J. Biopesticides: industry merging with opportunities, market growing through challenges. <http://news.agropages.com/News/NewsDetail-34073.htm>. 2020-02-10.
- [23] 裴孝锋. RNA农药—农药史上第三次革命. 光大证券专题报告, 2018-04-28.
- [24] AgroPages. Monsanto adds agricultural biologicals to R&D pipeline. <http://news.agropages.com/News/NewsDetail-10683.htm>. Oct. 10, 2013.
- [25] Mitter N, Worrall EA, Robinson KE, et al. Clay nanosheets for topical delivery of RNAi for sustained protection against plant viruses. *Nature Plants*, 2017, 3(2): 16207.
- [26] 邱德文. 植物免疫诱抗剂的研究进展与应用前景. *中国农业科技导报*, 2014, 16(1): 39—45.
- [27] 杨波, 王源超. 植物免疫诱抗剂的应用研究进展. *中国植保导刊*, 2019, 39(2): 24—32.
- [28] 宋宝安, 吴剑, 李向阳. 我国农药创新研究回顾及思考. *农药科学与管理*, 2019, 40(2): 1—10.
- [29] 邱德文. 生物农药研究进展与未来展望. *植物保护*, 2013, 39(5): 81—89.
- [30] Chen Z, Zeng MJ, Song BA, et al. Dufulin activates Hrbpl to produce antiviral responses in tobacco. *PLoS ONE*, 2012, 7(5): e37944.
- [31] Wang DM, Xie X, Gao D, et al. Dufulin intervenes the viroplasmic proteins as the mechanism of action against southern rice back-streaked dwarf virus. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2019, 67(41): 11380—11387.
- [32] Shi J, Yu L, Song BA. Proteomics analysis of Xiangcaoli suobingmi-treated capsicum annuum L. infected with Cucumber mosaic virus. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 2018, 149: 113—122.
- [33] Gan XH, Hu DY, Wang YJ, et al. Novel trans-Ferulic acid derivatives containing a chalcone moiety as potential activator for plant resistance induction. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2017, 65(22): 4367—4377.
- [34] Chen B, Long QS, Zhao YL, et al. Sulfone-based probes unraveled dihydroliipoamide S-succinyltransferase as an unprecedented target in phytopathogens. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2019, 67(25): 6962—6969.
- [35] Zhao B, Fang SJ, Fan ZJ, et al. Discovery of pyruvate kinase as a novel target of new fungicide candidate 3-(4-Methyl-1, 2, 3-thiadiazolyl)-6-trichloromethyl-[1, 2, 4]-triazolo-[3,4-b][1,3,4]-thiadizole. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2018, 66(46): 12439—12452.
- [36] Li FF, Zhang MZ, Zhang CW, et al. Nuclear autophagy degrades a geminivirus nuclear protein to restrict viral infection in solanaceous plants. *New Phytologist*, 2020, 225(4): 1746—1761.
- [37] Mei YZ, Ma ZH, Wang YQ, et al. Geminivirus C4 antagonizes the HIR1-mediated hypersensitive response by inhibiting the HIR1 self-interaction and promoting degradation of the protein. *New Phytologist*, 2019, doi: 10.1111/nph.16208.
- [38] Liu TA, Zhang HT, Liu FY, et al. Structural determinants of an insect beta-N-Acetyl-D-hexosaminidase specialized as a chitinolytic enzyme. *Journal of Biological Chemistry*. 2011, 286(6): 4049—4058.
- [39] Chen L, Zhou Y, Qu MB, et al. Fully deacetylated chitooligosaccharides act as efficient glycoside hydrolase family 18 chitinase inhibitors. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289(25): 17932—17940.

- [40] Liu T, Chen L, Zhou Y, et al. Structure, catalysis, and inhibition of OfChi-h, the lepidoptera-exclusive insect chitinase. *Journal of Biological Chemistry*, 2017, 292(6): 2080—2088.
- [41] Chen W, Qu MB, Zhou Y, et al. Structural analysis of group II chitinase (ChtII) catalysis completes the puzzle of chitin hydrolysis in insects. *Journal of Biological Chemistry*, 2018, 293(8): 2652—2660.
- [42] Duan YW, Liu T, Zhou Y, et al. Glycoside hydrolase family 18 and 20 enzymes are novel targets of the traditional medicine berberine. *Journal of Biological Chemistry*, 2018, 293(40): 15429—15438.
- [43] Liu L, Zhou Y, Qu MB, et al. Structural and biochemical insights into the catalytic mechanisms of two insect chitin deacetylases of the carbohydrate esterase 4 family. *Journal of Biological Chemistry*, 2019, 29(15): 5774—5783.
- [44] Chen W, Zhou Y, Yang Q. Structural dissection reveals a general mechanistic principle for group II chitinase (ChtII) inhibition. *Journal of Biological Chemistry*, 2019, 294(24): 9358—9364.
- [45] Lin LY, Liu C, Qin J, et al. Crystal structure of ryanodine receptor N-terminal domain from *Plutella xylostella* reveals two potential species-specific insecticide-targeting sites. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2018, 92: 73—83.
- [46] Xu T, Yuchi ZG. Crystal structure of diamondback moth ryanodine receptor Repeat34 domain reveals insect-specific phosphorylation sites. *BMC Biology*, 2017, 17(1): 77.
- [47] Zhou YY, Ma D, Lin LY, et al. Crystal structure of the ryanodine receptor from the diamondback moth provides insights into the development of novel insecticides. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68(6): 1731—1740.

Current Situation and Thinking for the Innovation of Green Pesticide

Wu Jian Song Bao-An*

State Key Laboratory Breeding Base of Green Pesticide and Agricultural Bioengineering/Key Laboratory of Green Pesticide and Agricultural Bioengineering of Ministry of Education, Guizhou University, Guiyang 550025

Abstract Green pesticide plays an important role in modern agricultural development in China and is the mainstream of agricultural development in the world. In recent years, more than 50 new green pesticides and a number of candidates have emerged in China; a lot of potential targets such as HRBP1, DLST, etc. have been found. Target oriented ideas for innovation of pesticides have been developed. Green pesticide varieties such as dufulin, phenamacril and cypyafluone have been discovered. Great progress in bio-assay screening model, molecular design and synthesis, immune inducers have been made in China. China has become a country with the ability for pesticide innovation. However, it is still falling behind international famous companies in terms of original structure, target and core competitiveness. In recent years, there were many products with new mechanisms and target in market by these companies, and a number of potential targets have been reported. Especially the application of bio information technology and interdisciplinary integration of multi-disciplinary has become a distinctive feature for the new round of pesticide innovation. Therefore, based on the discovery of key target enzymes, pathogenic proteins and regulatory proteins of crop diseases, insects and weeds, laying out the original target and molecular innovation research of green pesticides, building a green pesticide innovation technology system based on natural product structure, potential target, rational design, biomimetic synthesis, molecular target digging, discovery and verification. The corresponding works could lead the basic research and improve the original innovation ability for pesticides.

Keywords green pesticide; innovation; target; scientific issues; basic research

(责任编辑 齐昆鹏 吴妹)

* Corresponding Author, Email: basong@gzu.edu.cn