农药学学报 2021, 23(3): 438-445
Chinese Journal of Pesticide Science http://www.nyxxb.cn

·专论与综述·

doi: 10.16801/j.issn.1008-7303.2021.0072

导向农药分子设计及传导分布机制研究进展

肖永欣[1]， 李俊凯[*,1,2]

(1. 长江大学 农学院，湖北 荆州 434025；2. 长江大学 农药研究所，湖北 荆州 434025)

摘 要：导向农药是指可在植物体内向特定部位定向传导的农药。通过改善外源物质的传导性(尤其是韧皮部传导性) 可显著提高导向农药在植物体内的系统性分布，有利于实现精准防控。文章综述了导向农药的分子设计理念、糖基导向农药和氨基酸导向农药的韧皮部传导性及生物活性等方面的研究进展，指出农药分子与相关氨基酸转运蛋白载体之间的构效关系将是今后导向农药研究的重点，同时提出可以激发子作为导向基团，研究开发既能在植物体内通过韧皮部传导防治病虫害，又能激活寄主防御反应、具有植物激活剂性质的新型导向农药的思路。

关键词: 导向农药；分子设计；糖基导向农药；氨基酸导向农药；韧皮部传导；激发子；植物激活剂

中图分类号：S482；TQ450.11 **文献标志码：**A **文章编号：**1008-7303(2021)03-0438-08

Research progress on molecular design and conduction distribution mechanism of guided pesticide

XIAO Yongxin[1]， LI Junkai[*,1,2]

(1. *School of Agriculture*, *Yangtze University*, *Jingzhou* 434025, *Hubei Province*, *China*;
2. *Institute of Pesticides*, *Yangtze University*, *Jingzhou* 434025, *Hubei Province*, *China*)

Abstract: Guided pesticide can directionally translocate and accumulate to specified parts in plants. Improving the conductivity of xenobiotics can dramatically enhance systematic distribution of plants to achieve precise control. In this work, the idea of molecular design of guided pesticide was reviewed, as well as research progress on sugar guided pesticide and amino acid guided pesticide regarding its phloem translocation and biological activities. It is pointed that the structure-activity relationship (SAR) between pesticide molecules and relevant amino acids transporter would be a research focus for the next few years. In addition, a novel guided pesticide taking elicitor as guided group and possessing properties of plant activator is put forward to develop, which not only can control plant pests by phloem translocation but also activate defense reactions of host.

Keywords: guided pesticide; molecular design; sugar guided pesticide; amino acid guided pesticide; phloem mobility; elicitor; plant activator

农药施用过程中因受喷雾机具性能、操作条件、气象条件、株冠层结构和叶片表面特性等多种因素的影响，导致最终到达生物靶标的药量大大减少，从而降低农药的利用率。Damak 等[1] 报道，农业生产中最终真正停留在作物叶片表面的农药只占施药量的 2%，而到达作用靶标发挥药效

收稿日期：2020-06-20；**录用日期：**2020-12-04.
基金项目：国家重点研发计划 (2018YFD0200506).
作者简介：肖永欣，男，博士研究生，主要从事内吸传导性农药作用机理研究，**E-mail：**xiaoyongxin232013@126.com；*李俊凯，通信作者 (Author for correspondence)，男，博士，教授，主要从事新农药创制与开发研究，**E-mail：**junkaili@sina.com

的仅占 0.1% 左右。未到达作用靶标的农药不但起不到防治作用，还会造成不同程度的环境污染，对土壤、地下水和空气等构成威胁。

内吸传导性农药被生物体吸收后能够很好地到达靶标部位，从而有效提高农药的利用率，其中，内吸性杀菌剂的成功研发使得对由植物内部病原菌所致病害的防治取得了极大成功。然而，大多数杀虫剂和杀菌剂都是通过质外体运输的方式利用蒸腾拉力自下而上进行传导的，这种内吸传导方式对于土壤根部施药而言效果较好，但对于目前普遍采用的茎叶喷雾方式则很难有效防治植物维管束以及根部病虫害。此外，根部施药方式也常因环境因子复杂而影响药效，同时伴随着劳动强度大、用药成本高、环境污染严重等问题。增强农药靶向性，提高有效利用率已成为当前农药研究的主要目标。导向农药是指将农药活性成分与导向载体耦联后，使之能在植物体内向特定部位定向传导累积的农药，旨在提高药剂在植物体内的内吸传导性，从而提高农药利用率，降低施药损失和环境污染[2]。

1 导向农药分子设计

大多数商品化的内吸性农药都是通过土壤施药后由植物根部吸收，借助蒸腾拉力以质外体运输的方式从根部运送至作用靶标，而部分内吸性杀虫剂 [如螺虫乙酯 (spirotetramat)] 则可通过双向传导作用防治刺吸式口器害虫[3]，但通过叶面施药后以共质体运输方式传导的杀虫剂和杀菌剂却为数不多。提升外源化合物在植株内的内吸传导能力尤其是韧皮部传导性，可有效防治钻蛀性害虫和地下害虫，也可保护和治疗一些由植物病原真菌引起的维管束和根部病害，特别是对于蒸腾作用较弱的植物生殖组织，由于其几乎不存在质外体运输，外源化合物不能到达，而借助韧皮部传导则可实现药剂向这些部位运输及有效积累[4-7]。

在有关外源化合物理化性质与韧皮部传导关系 (图 1)[8] 的研究中，Crisp 等[9-10] 提出了“弱酸假说 (weak acid)”，指出在不具备韧皮部传导能力的化合物分子上添加酸性基团，能够提升该化合物向细胞质膜渗透的能力。当外源化合物被植物叶片吸收后进入质外体，在 pH 值约 5.5 的环境中，由于弱酸性物质只发生部分解离，因而分子形式的化合物容易通过扩散作用实现跨膜而进入韧皮部，在韧皮部的碱性条件下，化合物很快解离成离子形式，但两性离子却不能透过质膜再返回到质外体，如此受“离子阱”效应影响，外源化合物得以在共质体内不断积累。

然而该理论并不能完全解释任何具备弱酸性的化合物皆具有韧皮部传导性这一现象。Tyree 等[11] 通过对杀线剂草酰胺 (oxamyl) 进行深入研究，提出了“中等渗透假说 (intermediate permeability)”，认为外源化合物的韧皮部传导性是由其自身油水分配系数 (log*K*ow) 决定，并伴随筛管内的同化物而实现的。当外源化合物被植物体薄壁组织吸收

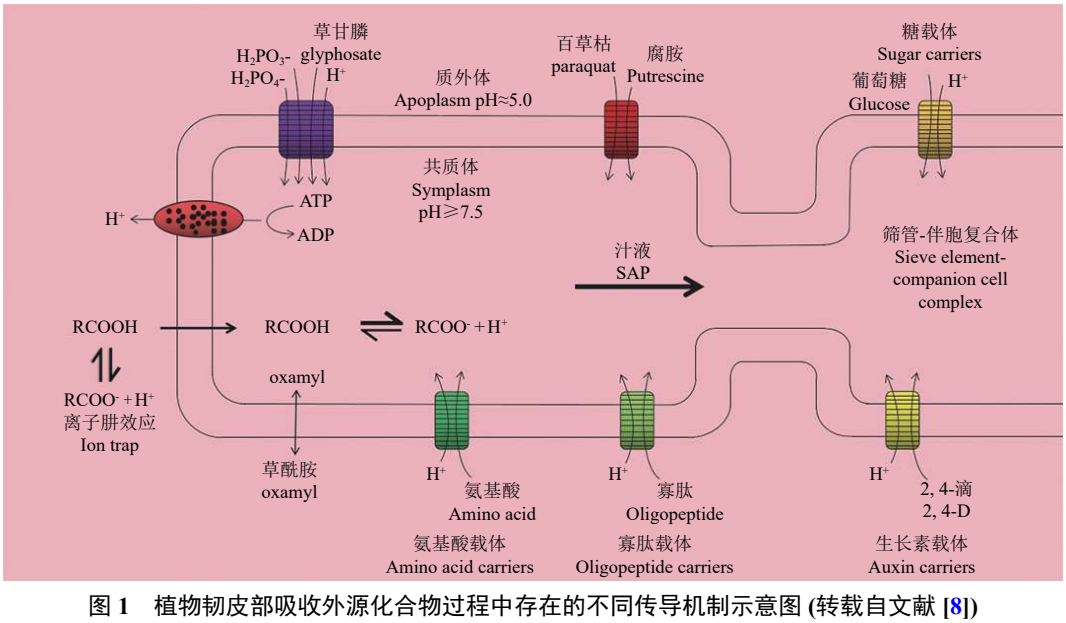

图 1 植物韧皮部吸收外源化合物过程中存在的不同传导机制示意图 (转载自文献 [8])

Fig. 1 Different translocation mechanisms of xenobiotics involved in the process of uptake by plant phloem tissue (Reprinted with permission from reference[8])

后，凭借化合物本身的质膜渗透能力 [log$P$，等于油水分配系数 (log$K$ow) 值]，通过自由扩散而进入原生质体，以韧皮部的光合作用同化物作为转运介质一起向下传导。不仅如此，对于一些具有超强质膜渗透能力的外源化合物，其在植株内还存在假质外体传导方式，即当其通过韧皮部传导到达根系后会再渗透到质外体，通过蒸腾作用重新运输回到叶部[12-15]。

在大量研究基础上，Kleier 等[16-19] 通过构建 log$K$ow 和酸解离常数 (pK_a) 与韧皮部传导量之间的数学模型，发现 “弱酸假说” 与 “中等渗透假说” 之间存在互补关系：一个确定的 pK_a 对应一个 log$K$ow，同样，一个确定的 log$K$ow 也对应着一个 pK_a，而 log$K$ow 是决定外源化合物渗透能力及其韧皮部传导性的主要因素，虽然添加弱酸性基团可提升外源化合物的韧皮部传导性，但主要还是受 log$K$ow 的影响。Kleier 等[20-21] 还认为，在 pKa 介于 3~6 之间、log$K$ow 介于 −0.5~4 之间时，外源化合物可能具备韧皮部传导能力。据此可通过他们所构建的数学模型预测外源化合物是否具有韧皮部传导性，见公式 (1)、(2) 和 (3)[16, 18]。

$$\begin{aligned} C_f &= C_t(0.9L)/C_{t,o} \\ &= \{([H^+]_i + K_a)/([H^+]_o + K_a)\}\times \\ &\left[\frac{(a)([H^+]_o P_{HA} + P_A K_a)}{[H^+]_i(P_{HA}+b) + K_a(P_A+b)}\right]\times \\ &\exp\{-c([H^+]_i P_{HA} + P_A K_a)/([H^+]_i + K_a)\} \\ a &= 5.0l^*/l;\ b = rv/2l;\ c = \{2.609L - 2l[1 - \mathrm{IN}(l/l^*)]\}/rv \end{aligned} \quad (1)$$

式 (1) 中：C_f 为浓度因子；C_t 为距离叶尖一定距离的筛管内外源化合物的浓度；$C_{t,o}$ 为叶片质外体内外源化合物的总浓度；K_a 为酸解离常数；$[H^+]_i$ 和 $[H^+]_o$ 分别表示筛管内侧和外侧的氢离子浓度；P_{HA} 和 P_A 分别为未解离酸和碱的渗透率；L 为植株长度；l 为叶片长度；l^* 表示经外源化合物处理后叶片长度；r 为筛管直径；v 为叶柄和茎秆中韧皮部汁液的流速。

$$C_f = \frac{a\sum j(f_j^o)P_j}{b + \sum j(f_j^i)P_j} \times \exp\left[-c\sum j(f_j^i)P_j\right] \quad (2)$$

式 (2) 中：j 为外源化合物不同离子价态；P_j 表示外源化合物以不同价态离子形式存在时通过筛管膜的渗透性；f_j^i 和 f_j^o 分别表示外源化合物以不同价态离子形式存在于筛管内侧和外侧的比例。a、b、c 的值源自式 (1)。

$$\log(P_j) = (m)\log(K\mathrm{ow}_j) + g \quad (3)$$

式 (3) 中：$K\mathrm{ow}_j$ 表示外源化合物以不同价态离子形式存在时的油水分配系数；m 为筛管厚度；g 表示筛管膜黏度。

然而 Kleier 模型却无法解释许多不符合该模型的外源化合物同样存在共质体运输的现象，例如草甘膦 (glyphosate) 和百草枯 (paraquat)，研究表明，草甘膦和百草枯能够分别利用细胞膜上的磷酸盐转运载体和多胺转运载体而进入细胞，并且草甘膦能够展现出良好的韧皮部传导能力[22-25]。此外，引入磺酸基团和羧基基团也会使化合物形成两性离子，从而借助相应的转运载体进入质膜而具有韧皮部传导性[26]。

鉴于转运载体的这种特性，利用植物内源生长物质作为转运基团，在外源化合物的分子结构上拼接生长素、单糖、寡肽和氨基酸等化合物基团，可令外源化合物获得韧皮部传导能力，从而实现韧皮部传导。李俊凯等[27] 曾将吲哚乙酸 (IAA) 和三唑醇 (triadimenol) 结合生成吲哚乙酸三唑醇酯，于 0.5 mmol/L 浓度下分别通过水培和喷雾处理 6~8 叶期大豆 *Glycine max* 植株，采用色谱法测定不同时间及植株不同部位吲哚乙酸三唑醇酯的含量，发现耦合物在大豆中具有双向传导和向根部积累的特点。此后他们又以萘乙酸 (naphthaleneacetic acid) 作为导向基团合成了萘乙酸-三唑醇耦合物，在大豆中未发现其具有韧皮部传导性[28]。以吲哚乙酸作为导向基团合成的衍生物在植物体内既有调节生长的作用，又具有一定的生物活性。杨静美等[29] 发现，当药剂质量浓度超过 50 mg/L 时，吲哚乙酸-多菌灵耦合物对荔枝霜疫霉 *Peronophythora litchi* 的抑制率达到 100%，同时对大豆根系生长具有一定的促进作用。由于 IAA 与农药母体化合物形成的耦合物达到有效积累浓度时会影响植物正常生长，因此吲哚乙酸并不适合作为导向基团。虽然寡肽载体对底物的识别范围很广，但因为寡肽转运蛋白在大部分生育期内都不表达，只在特定生育期 (如蛋白快速水解和萌芽期) 内才会大量表达，因此寡肽也不适合作为导向基团用于实现外源化合物的韧皮部传导性[30-32]。

2 糖基导向农药

糖基导向农药是指先导化合物分子与糖分子耦合后形成具有韧皮部传导性并保留生物活性的

农用化合物。目前有关糖基导向农药的系统性研究主要围绕先导化合物氟虫腈 (fipronil) 与不同糖分子的拼接，以及与糖分子上不同位置碳原子拼接后对韧皮部传导性和生物活性的影响等展开。Yuan 等[33] 发现，在众多糖分子中，己糖-氟虫腈耦合物的韧皮部传导性优于戊糖和脱氧糖等基团与氟虫腈形成的耦合物，其中，*L*-鼠李糖-氟虫腈耦合物和 *D*-葡萄糖-氟虫腈耦合物在 4 叶期蓖麻 *Ricinus communis* 韧皮部渗出液中的浓度最高 (27.3 μmol/L)，表明其韧皮部传导性较优。李德亮等[34] 研究发现，在己糖-氟虫腈耦合物中，*D*-葡萄糖-氟虫腈耦合物的韧皮部传导性优于半乳糖-氟虫腈耦合物和木糖-氟虫腈耦合物，三者在 4 叶期蓖麻韧皮部渗出液中的浓度分别为 21.45、14.14 和 14.82 μmol/L，证实了以葡萄糖作为导向基团合成的耦合物的韧皮部传导能力较强。此外，Qin 等[35] 以 *D*-葡萄糖、乳糖、甘露糖、阿拉伯糖和木糖等 5 个单糖分子作为导向基团，分别将鱼藤酮分子耦合到糖分子不同羟基基团上 (*D*-葡萄糖上不同羟基位点)，共得到 6 个耦合物，发现只有 2 个 *D*-葡萄糖-鱼藤酮耦合物具有韧皮部传导性。该研究还发现，将先导化合物拼接到糖分子不同位置得到的耦合物，其韧皮部传导能力不同，在 2 个不同构型的 *D*-葡萄糖-鱼藤酮耦合物中，取代葡萄糖 6 号位羟基所得耦合物的韧皮部传导能力强于取代 2 号位羟基所得耦合物，二者在蓖麻韧皮部渗出液中的浓度分别为 14.71 和 4.90 μmol/L[35]。Lei 等[36] 在研究中也发现了类似现象，他们将氟虫腈分子分别拼接到葡萄糖的 C-1、C-2、C-3、C-4 和 C-6 位点，所得耦合物在蓖麻韧皮部渗出液中的浓度分别为 35.10、32.35、37.37、35.25 和 26.87 μmol/L，证明将先导化合物分子拼接到糖分子不同位置后，所得耦合物的韧皮部传导能力不同。

葡萄糖作为导向基团与先导化合物氟虫腈耦合后还可提高耦合物在大豆木质部中的传导量。李豫丰等[37] 采用 50 μmol/L 的葡萄糖-氟虫腈耦合物溶液浸根处理 2 片真叶期的大豆幼苗，24 h 后发现该耦合物在叶部的累积量 (127.26 μmol/L) 显著高于对照氟虫腈处理 (41.22 μmol/L)。此外，*D*-葡萄糖-拌种咯耦合物 (*D*-GFC) 还可抑制蓖麻幼苗子叶对蔗糖的吸收。Wu 等[38] 发现：在 4 叶期蓖麻植株内，*D*-GFC 可显著影响 H^+-蔗糖共同体的同向转运；在蚕豆 *Vicia faba* 植株内，该耦合物可抑制叶片组织对蔗糖分子的吸收；在酿酒酵母 *Saccharomyces cerevisiae* 细胞中，其可抑制蔗糖转运蛋白 (ScSUC2) 的活性；在拟南芥 *Arabidopsis thaliana* 中则可导致蔗糖转运蛋白 (AtSUC2) 活性降低 80%。

糖分子与先导化合物形成的耦合物会在一定程度上降低先导化合物的生物活性。Yang 等[39] 采用 *D*-葡萄糖-氟虫腈耦合物处理 4 叶期蓖麻幼苗子叶，待其吸收 7 h 后，通过高效液相色谱-质谱仪 (HPLC-MS) 检测发现，蓖麻植株韧皮部渗出液中该耦合物的浓度可达 90 μmol/L，但同时发现，其对 3 龄小菜蛾 *Plutella xylostella* 幼虫的 LC_{50} 值 (167.28 mg/L) 显著低于对照氟虫腈 (21.39 mg/L)。*D*-葡萄糖-氟虫腈耦合物经蓖麻成株叶片吸收 48 ~ 72 h 后，通过 HPLC-MS 检测其根部和下端茎中含量发现，该耦合物可发生降解作用而使葡萄糖分子和氟虫腈分子分离，从而将先导化合物氟虫腈释放出来，发挥杀虫作用，实现防控效果。至于在蓖麻体内具体是何种物质发挥作用而将 *D*-葡萄糖-氟虫腈耦合物分解，仍有待进一步研究。

3 氨基酸导向农药

氨基酸导向农药是指先导化合物分子与氨基酸分子耦合后形成具有韧皮部传导性并保留生物活性的农用化合物。氨基酸导向农药可利用氨基酸分子能够被细胞膜上的转运蛋白识别且转运的特点，通过主动运输作用实现跨膜运输和韧皮部传导。氨基酸转运蛋白因具有表达量高、不会影响正常生理代谢、对底物识别范围广[40-42] 以及在整个生育期内都能表达[43] 等优点，近年来已被作为转运载体广泛用于导向农药的研究。目前相关研究主要围绕不同氨基酸基团与先导化合物形成的耦合物对韧皮部传导性和生物活性的影响而进行。总体而言，以氨基酸作为导向基团所得耦合物的韧皮部传导能力强于糖分子耦合物。Wu 等[44] 在 4 叶期蓖麻幼苗的韧皮部传导试验中发现，谷氨酸-拌种咯耦合物在韧皮部渗出液中的浓度比葡萄糖-拌种咯耦合物高出 20 倍以上。同时，不同氨基酸构型对目标化合物的韧皮部传导性具有不同程度影响，其中，*L*-氨基酸耦合物的韧皮部传导性强于 *D*-氨基酸耦合物，*L*-谷氨酸-拌种咯耦合物在蓖麻幼苗韧皮部渗出液中的浓度 (12 μmol/L) 显著高于 *D*-谷氨酸-拌种咯耦合物 (1.5 μmol/L)。Zhu 等[45] 分别以丙氨酸、苏氨酸、缬氨酸、亮氨

酸和苯丙氨酸为导向基团合成的吩嗪-1-羧酸 (phenazine-1-carboxylic acid，PCA) 耦合物中，*L*-PCA 耦合物在蓖麻幼苗韧皮部渗出液中的浓度也均高于对应的 *D*-PCA 耦合物。

目前有关氨基酸导向农药的研究主要可分为以下两部分：其一是筛选具备韧皮部传导性和生物活性的先导化合物，其二是鉴定氨基酸与先导化合物形成的耦合物在内吸传导过程中所用的氨基酸转运蛋白载体。

Jiang 等[46] 将甘氨酸与氟虫腈耦合，得到一个甘氨酸-氟虫腈耦合物，在大豆幼苗植株内可检测到其具有内吸性，且对小菜蛾 3 龄幼虫的 LC_{50} 值为 10.47 μg/mL，活性显著高于对照氟虫腈 (LC_{50} 值 25.35 μg/mL)，但该耦合物在大豆植株韧皮部渗出液中的含量却偏低，质量分数低于 4.5 mg/kg。Niu 等[47] 通过对吩嗪-1-羧酸 (PCA) 的羧基官能团进行改造，合成了 17 种氨基酸酯-PCA 耦合物，抗菌活性研究表明，其中 7 种耦合物对立枯丝核菌 *Rhizoctonia solani* 的 EC_{50} 值在 5.35~18.85 mg/L 之间，活性均优于对照 PCA (EC_{50} 值 25.66 mg/L)，但未发现其任何一种耦合物具有韧皮部传导性。柳豪等[48] 将马来酰肼 (malazide) 中的双酰肼结构引入到吩嗪-1-羧酸的羧基上，合成了 17 个吩嗪-1-羧酸双酰肼耦合物，抑菌活性测试表明，10 种目标耦合物在 50 mg/L 下对立枯丝核菌的抑制率均高于 70%，最高可达 92%，但均低于对照吩嗪-1-羧酸处理 (抑制率 100%)，并且也均未检测到这 17 种吩嗪-1-羧酸双酰肼耦合物具有韧皮部传导性。Niu 等[49] 针对所合成的系列氨基酸酯-吩嗪-1-羧酸耦合物[47] 未发现韧皮部传导性这一现象进行了深入研究，发现当使用 LiOH 对 *L*-丙氨酸甲酯-吩嗪-1-羧酸 (*L*-PAM) 耦合物进行选择性水解后，得到的 *L*-丙氨酸-吩嗪-1-羧酸 (*L*-PA) 耦合物显示出很好的韧皮部传导性，只是其抑菌活性比水解前的酯类耦合物有所降低。与之类似，Yao 等[50] 研究发现，氯虫苯甲酰胺 (chlorantraniliprole) 和甘氨酸酯 (甲酯或乙酯) 的耦合物在 4 叶期蓖麻幼苗植株中并不稳定，皆以其水解产物的形式存在，且其水解产物虽呈现出双向传导的特性，但耦合物对甜菜夜蛾 *Spodoptera exigua* 的 LC_{50} 值 (0.82~7.23 mg/L) 却高于对照氯虫苯甲酰胺 (0.13 mg/L)。Yu 等[51] 针对 Niu 等[49] 的研究结果，合成了 12 种 *L*-氨基酸-吩嗪-1-羧酸耦合物，并发现这些耦合物对 6 种植物病原真菌均存在不同程度的抑菌活性，其中，*L*-亮氨酸-PCA 耦合物的抑菌率 (74.2%) 与对照 PCA (76.2%) 相当。9 种目标耦合物均具有较好的韧皮部传导性，*L*-缬氨酸-PCA 耦合物在蓖麻韧皮部渗出液中的含量最高 (23.94 μmol/L)，抑菌率为 48.9%，可作为潜在的内吸传导型杀菌剂深入开展研究。Zhu 等[45] 分别以丙氨酸、苏氨酸、缬氨酸、亮氨酸和苯丙氨酸为导向基团合成的 10 种 PCA 耦合物均具有韧皮部传导活性，且对 6 种植物病原真菌均有不同程度的抑制活性。此外，Xiong 等[52] 在合成时通过保留吩嗪-1-羧酸分子结构中的羧基，在吩嗪环的 7 号位引入氨基酸基团，显著增强了耦合物的韧皮部传导性。当用 200 μmol/L 的耦合物处理蓖麻幼苗子叶 2 h 后，在吩嗪环 7 号位引入缬氨酸形成的耦合物在蓖麻韧皮部渗出液中的含量是在羧基上引入缬氨酸所形成耦合物的 10 倍。上述研究表明，以氨基酸作为导向基团与先导化合物形成耦合物的韧皮部传导能力与氨基酸种类、构型以及先导化合物与氨基酸二者之间的耦合位点等因素有关。

目前已有一些将参与氨基酸导向农药内吸传导过程的氨基酸转运蛋白作为载体的研究报道。Xie 等[53] 将氟虫腈与甘氨酸进行耦合后，通过 HPLC 检测到该耦合物在蓖麻幼苗中具有韧皮部传导性，并且利用实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 鉴定出该耦合物被蓖麻幼苗子叶吸收后可引起 4 个氨基酸转运蛋白 RcLHT6、RcANT15、RcProT2 和 RcCAT2 的表达量上调。该研究表明，上述 4 个蛋白可能参与了该甘氨酸-氟虫腈耦合物在蓖麻幼苗韧皮部中的传导过程，但其传导机理仍有待继续研究。Sheng 等[54] 发现，丝氨酸-氟虫腈耦合物在蓖麻植株内的传导也受到 RcANT15 蛋白的调控。Chen 等[55] 在研究拟南芥中氨基酸转运蛋白 AtLHT1 对甘氨酸-氯虫苯甲酰胺耦合物的吸收作用时发现，当植株缺失 AtLHT1 蛋白时，突变体根部对耦合物的吸收量减少；而当 AtLHT1 蛋白持续表达时，与野生型相比，植株根部对耦合物的吸收量增加，说明氨基酸转运蛋白 AtLHT1 对甘氨酸-氯虫苯甲酰胺耦合物的吸收和传导具有调控作用。Ren 等[56] 分别研究了拟南芥成熟植株和幼苗中氨基酸转运蛋白 AtAAP1 的过表达功能，采用丙氨酸-氯虫苯甲酰胺耦合物处理成熟植株和幼苗的根部后发现，耦合物在成熟植株和幼苗根部中的吸收量以及在叶肉细胞中的积累量均比对照显著增高。该研究表明，提高氨基酸转运蛋白

AtAAP1 的表达量可增大拟南芥成熟植株和幼苗对丙氨酸-氯虫苯甲酰胺耦合物的吸收量，揭示 AtAAP1 蛋白在耦合物的吸收和传导过程中可能发挥了重要作用。

4 问题与展望

综合目前已合成的具有韧皮部传导性的糖基导向农药和氨基酸导向农药可发现，其室内生物活性并未得到显著提高，尽管以 *L*-氨基酸作为导向基团时，其对外源化合物的韧皮部传导性和生物活性均有所改善，但二者之间的矛盾关系依旧存在。例如，*L*-缬氨酸-PCA 耦合物在蓖麻韧皮部渗出液中的浓度较高 (23.94 μmol/L)，但该耦合物对立枯丝核菌、禾谷镰刀菌 *Fusarium graminearum*、番茄早疫病链格孢 *Alternalia solani*、尖孢镰刀菌 *F. oxysporum*、辣椒疫霉 *Phytophthora capsici* 及稻瘟病菌 *Pyricularia oryzae* 的杀菌活性均低于对照 PCA 处理[51]；而 *L*-亮氨酸-PCA 耦合物虽然展示出较好的杀菌活性，对立枯丝核菌的 EC_{50} 值 (0.084 mmol/L) 与对照 PCA 处理 (EC_{50} 值 0.080 mmol/L) 接近，但该耦合物的韧皮部传导性却有所降低，在 4 叶期蓖麻幼苗韧皮部渗出液中的浓度仅约为 11 μmol/L[45]。Kleier 等[57]曾指出，前体农药 (pro-pesticide) 是解决韧皮部传导性和生物活性不能兼容这一问题的有效方法。前体农药理念 (如图 2 所示) 源于前体药物 (pro-drug) 理念，最早在 1958 年由 Albert[58] 提出。该理念指出，将农药分子与内生营养物质 (前体物质，如葡萄糖、寡肽和氨基酸等) 结合，所得耦合物在相关转运蛋白的作用下进入植物细胞内，通过韧皮部和筛管伴胞复合体传导至作用靶标，然后通过酶解或化学裂解作用再将农药分子与前体物质分离而发挥药效，以此提高防治效果。

在目前有关导向农药的研究中，借助植物转运蛋白作为载体，通过主动运输作用进行跨膜运输，是实现外源化合物在植株内韧皮部传导的有效手段，也是继 Kleier 模型之后，在导向农药分子设计方面的又一策略。在临床上，人血白蛋白 (human serum albumin，HSA) 可用于治疗严重的低蛋白血症和失血性休克，在人体内可作为一些小分子药物的载体，通过 domain Ⅱ A 区和 ⅢA 区药物结合位点与之形成可逆性结合，进而影响药物的代谢、毒性、储存及运输。已有结合试验初步证明，体外重组人血白蛋白与小分子药物的结合功能和天然人血白蛋白与小分子药物的结合功能基本一致[60]。因此，对于氨基酸类导向农药而言，其在植物体内如何被氨基酸转运蛋白识别和转运，其结构与活性之间的关系尤其是先导化合物与前体如何分解或裂解而发挥药效等问题，仍是未来研究工作的重点。此外，研究开发多种类型的导向基团，用于提升药剂在植物内的内吸传导性，对于实现农药减量增效意义重大。

激发子 (elicitor) 是一类能激活寄主植物产生防御反应的特殊化合物，分为糖类、糖蛋白及多

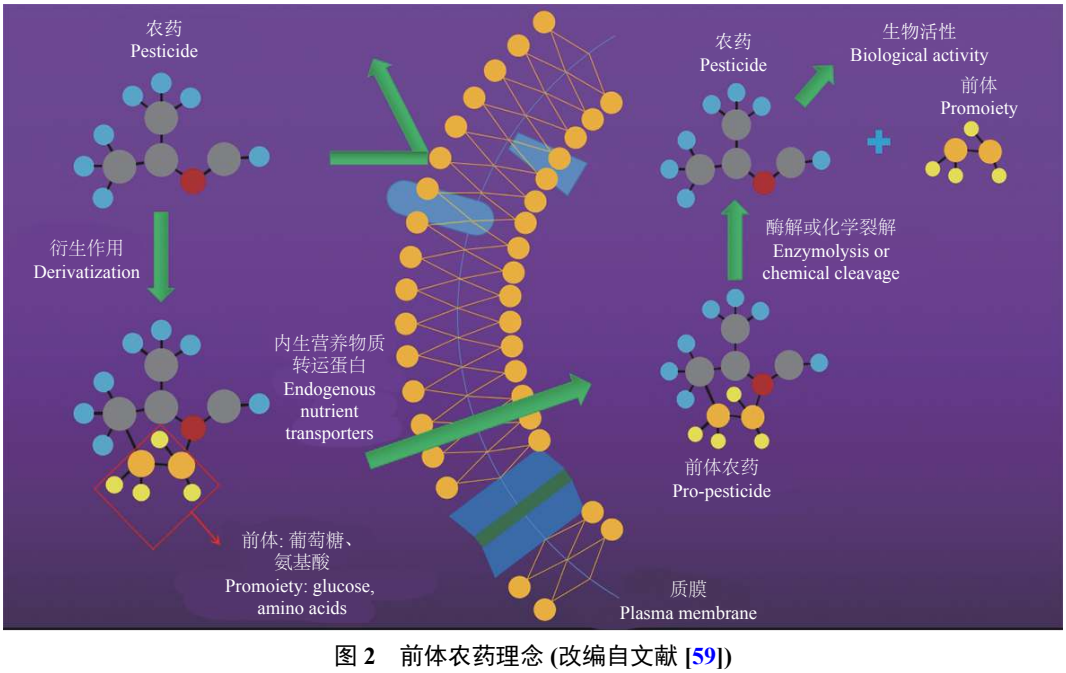

图 2 前体农药理念 (改编自文献 [59])

Fig. 2 The idea of pro-pesticide (Adapted from reference [59])

肽类等。目前在植物与病原菌互作关系研究中已发现多种蛋白和多肽类激发子，包括疫霉属(*Phytophthora*) 产生的激发素 (elicitines)，细菌的 harpins 蛋白和植物病毒的蛋白类激发子，以及与寄主抗病基因相对应的病原菌专化型无毒基因产生的无毒蛋白等。激发子能够被细胞膜上的激发子受体接受，通过细胞的信号系统传导，引起水杨酸和过氧化氢的积累量增加，诱导抗病基因表达上调，促使细胞合成植保素。近期，Wang 等[61] 报道了化学激发子 4-氟苯氧乙酸 (4-fluorophenoxyacetic acid，4-FPA) 能诱导水稻细胞中类黄酮聚合物的沉积，并由此使得刺吸式口器害虫稻飞虱因口针难以抵达韧皮部及可能的口针内食物道堵塞，导致取食困难而死亡；同时发现，4-FPA 处理也能有效降低危害小麦、大麦等作物的麦长管蚜 *Sitobion avenae* 和禾谷缢管蚜 *Rhopalosiphum padi* 等刺吸式口器害虫的存活率。田间试验表明，喷施 4-FPA 水剂能有效降低水稻白背飞虱 *Sogatella furcifera* 的种群密度，并提高水稻产量。因此，能否将化学激发子作为导向基团，与先导化合物耦合后开发出一类既能在植物体内通过韧皮部传导防治病虫害，同时又能激活寄主防御反应、提高作物产量的导向农药将是今后研究中的重大挑战。

参考文献 (References):

[1] DAMAK M, MAHMOUDI S R, HYDER M N, et al. Enhancing droplet deposition though in-sith precipitation[J]. Nature Communic, 2016, 7: 12560.

[2] 徐汉虹, 张志祥, 查友贵. 中国植物性农药开发前景[J]. 农药, 2003 (3): 1-10.
XU H H, ZHANG Z X, ZHA Y G, et al. The prospect of botanical pesticides in China[J]. Pesticides, 2003(3): 1-10.

[3] BRÜCK E, ELBERT A, FISCHER R, et al. Movento, an innovative ambimobile insecticide for sucking insect pest control in agriculture: biological profile and field performance[J]. Crop Protec, 2009, 28(10): 838-844.

[4] BENNETT A B, SWEGER B L, SPANSWICK R M. Sink to source translocation in soybean[J]. Plant Physiol, 1984, 74(2): 434-436.

[5] JENNER C F. Movement of water and mass transfer into developing grains of wheat[J]. Aust J Plant Physiol, 1982, 9(1): 69-82.

[6] MIX G P, MARSCHNER H. Calciumgehalte in früchten von paprika, bohne, quitte und hagebutte im verlauf des fruchtwachstums[J]. Zeitschrift Für Pflanzenernhrung Und Bodenkunde, 1976, 139: 537-549.

[7] PATE J S. The carbon and nitrogen nutrition of fruit and seed case studies of selected grain legumes[C]//MURRAY D R. Seed physiology, Vol 1. New York: Academic Press, 1984: 41-82.

[8] DELÉTAGE-GRANDON C, CHOLLET J F, FAUCHER M, et al. Carrier-mediated uptake and phloem systemy of a 350-dalton chlorinated xenobiotic with an alpha-amino acid function[J]. Plant Physiol, 2001, 125: 1620-1632.

[9] CRISP C E. Molecular design of systemic insecticides and functional groups in translocation[C]//TAHORI A H. Proceedings of the 2nd international IUPAC congress on pesticide chemistry, Vol 1. Tel Aviv, Israel. New York: Gordon and Breach Science Publishers, 1972: 211-264.

[10] CRISP C E, LOOK M. Phloem loading and transport of weak acids[C]//GEISSBÜHLER H. Advances in pesticide science. New York: Pergamon, 1979, 3: 430-447.

[11] TYREE M T, PETERSON C A, EDGINGTON L V. A simple theory regarding ambimobility of xenobiotics with special reference to the nematicide, oxamyl[J]. Plant physiol, 1979, 63(2): 367-374.

[12] PETERSON C A, EDGINGTON L V. Entry of pesticides into the plant symplast as measured by their loss from an ambient solution[J]. Pest Manag Sci, 1976, 7(5): 483-491.

[13] SHONE M G T, CLARKSON D T, SANDERSON, et al. A comparison of the uptake and translocation of some organic molecules and ions in higher plants[C]//ANDERSON W A. Ion transport in plants. New York: Academic Press, 1973: 571-582.

[14] SHONE M G T, WOOD A V. A comparison of the uptake and translocation of some organic herbicides and a systemic fungicide by barley, I. Absorption in relation to physic-chemical properties[J]. J Exp Bot, 1974, 25: 390-400.

[15] SHONE M G T, BARTLETT B O, WOOD A V. A comparison of the uptake and translocation of some organic herbicides and a systemic fungicide by barley, II. Relationship between uptake by roots and translocation by shoots[J]. J Exp Bot, 1974, 25: 401-409.

[16] KLEIER D A. Phloem mobility of xenobiotics. I. Mathematical model unifying the weak acid and intermediate permeability theories[J]. Plant Physiol, 1988, 86: 803-810.

[17] HSU F C, KLEIER D A, MELANDER W R. Phloem mobility of xenobiotics. II. Bioassay testing of the unified mathematical model[J]. Plant Physiol, 1988, 86: 811-816.

[18] HSU F C, KLEIER D A. Phloem mobility of xenobiotics. III. Sensitivity of unified model to plant parameters and application to patented chemical hybridizing agents[J]. Weed Science, 1990, 38: 315-323.

[19] GRAYSON B T, KLEIER D A. Phloem mobility of xenobiotics. IV. Modelling of pesticide movement in plants[J]. Pest Manag Sci, 1990, 30(1): 67-79.

[20] KLEIER D A. Phloem mobility of xenobiotics. V. Structural requirements for phloem-systemic pesticides[J]. Pest Management Sci, 1994, 42(1): 1-11.

[21] KLEIER D A, HSU F C. Phloem mobility of xenobiotics. VII. The design of phloem systemic pesticides[J]. Weed Science, 1996, 44(3): 749-756.

[22] BYERS T L, KAMEJI R, RANNELS D E, et al. Multiple pathways for uptake of paraquat, methylglyoxal bis (guanylhydrazone) and polyamines[J]. Am J Physiol, 1987, 252(6): 663-669.

[23] HART J J, DITOMASO J M, LINSCOTT D L, et al. Transport interactions between paraquat and polyamines in roots of intact maize seedlings[J]. Plant Physiol, 1992, 99(4): 1400-1405.

[24] PIPKE R, SCHULZ A, AMRHEIN N. Uptake of glyphosate by an *Arthrobacter* sp[J]. Appl Environl Microbiol, 1987, 53(5): 974-978.

[25] DENIS M H, DELROT S. Carrier-mediated uptake of glyphosate in broad bean(*Vicia faba*) via a phosphate transporter[J]. Physiologia Plantarum, 1993, 87(4): 569-575.

[26] PRICE C E. Movement of xenobiotics in plants-perspectives[C]//GEISSBÜHLER H. Advances in pesticide science. New York: Pergamon. 1979, 3: 430-447.

[27] 李俊凯, 徐汉虹, 江定心, 等. 吲哚乙酸引导下三唑醇在大豆植株中的传导与积累研究初报[J]. 农药学学报, 2005(3): 70-74.
LI J K, XU H H, JIANG D X, et al. The preliminary study of transportation and accumulation of triadimenol in soybean seeding induced by indoleacetic acid[J]. Chin J Pestic Sci, 2005(3): 70-74.

[28] 李俊凯, 徐汉虹, 谭堂峰, 等. 生长素介导下三唑醇在大豆植株内的传导性[J]. 安徽农业科学, 2009, 37(6): 2446-2448.
LI J K, XU H H, TAN T F, et al. Mobility of the fungicide triadimenol in soybean seeding mediated by auxin[J]. J Anhui Agricl Sci, 2009, 37(6): 2446-2448.
[29] 杨静美, 黄艳媚, 谢梓烁, 等. 新型杀菌剂 IAA-多菌灵对 3 种植物病原真菌的抑菌活性及其对大豆的促根作用[J]. 仲恺农业工程学院学报, 2016, 29(3): 34-37.
YANG J M, HUANG Y M, XIE Z Y, et al. Antifungal activity of IAA-carbendazol against three phytopathogenic fungi and root-promoting effect on soybean[J]. J Zhongkai Agrotech coll, 2016, 29(3): 34-37.
[30] HIGGINS C F, PAYNE J W. Peptide transport by germinating barley embryos: evidence for a single common carrier for di- and oligopeptides[J]. Planta, 1978, 138(3): 217-221.
[31] STEINER H Y, SONG W, ZHANG L, et al. An *Arabidopsis* peptide transporter is a member of a new class of membrane transport proteins[J]. Plant Cell, 1994, 6(9): 1289.
[32] JAMAI A, CHOLLET J-F, DELROT S. Proton-peptide co-transport in broad bean leaf tissues[J]. Plant Physiol, 1994, 106(3): 1023-1031.
[33] YUAN J G, WU H X, LU M L, et al. Synthesis of a series of monosaccharide-fipronil conjugates and their phloem mobility[J]. J Agric Food Chem, 2013, 61(18): 4236-4241.
[34] 李德亮, 宋高鹏, 卢梦玲. 氟虫腈衍生物-糖基偶合物的合成及其在蓖麻韧皮部的输导性研究[J]. 农药学学报, 2011(5): 453-458.
LI D L, SONG G P, LU M L. Study on the synthesis of the carbohydrate conjugates of fipronil and their phloem mobility in *Ricinus communis*[J]. Chin J Pestic Sci, 2011(5): 453-458.
[35] QIN P W, WANG J, WANG H, et al. Synthesis of rotenone-*O*-monosaccharide derivatives and their phloem mobility[J]. J Agric Food Chem, 2014, 62(20): 4521-4527.
[36] LEI Z W, WANG J, MAO G L, et al. Glucose positions affect the phloem mobility of glucose-fipronil conjugates[J]. J Agric Food Chem, 2014, 62(26): 6065-6071.
[37] 李豫丰, 解云, 徐汉虹. 葡萄糖基-氟虫腈偶合物、氟虫腈、噻虫嗪和阿维菌素在大豆木质部的输导性比较[J]. 华南农业大学学报, 2016, 37(2): 84-88.
LI Y F, XIE Y, XU H H. Comparing xylem mobility of four types of pesticides, glucose-fipronil conjugate, fipronil, thiamethoxam and abamectin, in soybean[J]. J South China Agric Univ, 2016, 37(2): 84-88.
[38] WU H X, MARHADOUR S, LEI Z W, et al. Use of *D*-glucose-fenpiclonil conjugate as a potent and specific inhibitor of sucrose carriers[J]. J Exp Bot, 2017, 68(20): 5599-5613.
[39] YANG W, WU H X, XU H H, et al. Synthesis of glucose-fipronil conjugate and its phloem mobility[J]. J Agric Food Chem, 2011, 59(23): 12534-12542.
[40] WYSE R E, KOMOR E. Mechanism of amino acid uptake by sugarcane suspension cells[J]. Plant Physiol, 1984, 76(4): 865-870.
[41] JOHANNES E, FELLE H. Transport of basic amino acides in *Riccia fluitans*: evidence for a second binding site[J]. Planta, 1985, 166(2): 244-251.
[42] LI Z C, BUSH D R. Structural determinants in substrate recognition by proton-amino acid symports in plasma membrane vesicles isolated from sugar beet leaves[J]. Arch Biochem Biophys, 1992, 294(2): 519-526.
[43] GIROUSSE C, BOURNOVILLE R, BONNEMAIN J L. Water deficit-induced changes in concentrations in proline and some other amino acids in the phloem sap of alfalfa[J]. Plant Physiol, 1996, 111(1): 109-113.
[44] WU H X, MARHADOUR S, LEI Z W, et al. Vectorization of agrochemicals: amino acid carriers are more efficient than sugar carriers to translocate phenylpyrrole conjugates in the *Ricinus* system[J]. Environ Sci Pollut Res, 2018, 25: 14336-14349.
[45] ZHU X, YU L, HSIANG T, et al. The influence of steric configuration of phenazine-1-carboxylic acid-amino acid conjugates on fungicidal activity and systemicity[J]. Pest Manag Sci, 2019, 75(12): 3323-3330.
[46] JIANG D X, LU X L, HU S, et al. A new derivative of fipronil: effect of adding a glycinyl group to the 5-amine of pyrazole on phloem mobility and insecticidal activity[J]. Pestic Biochem Physiol, 2009, 95(3): 126-130.
[47] NIU J F, CHEN J, XU Z H, et al. Synthesis and bioactivities of amino acid ester conjugates of phenazine-1-carboxylic acid[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2016, 26(22): 5384-5386.
[48] 柳豪, 余林花, 熊志鹏, 等. 吩嗪-1-羧酸双酰肼衍生物的合成、杀菌活性及韧皮部的输导性研究[J]. 农药学学报, 2017, 19(3): 290-297.
LIU H, YU L H, XIONG Z P, et al. Synthesis, fungicidal activity and phloem mobility of phenazine-1-carboxylic acid diacylhydrazine derivative[J]. Chin J Pestic Sci, 2017, 19(3): 290-297.
[49] NIU J, NIE D, YU D, et al. Synthesis, fungicidal activity and phloem mobility of phenazine-1-carboxylic acid-alanine conjugates[J]. Pestic Biochem Physiol, 2017, 143: 8-13.
[50] YAO G, WEN Y, ZHAO C, et al. Novel amino acid ester-chlorantraniliprole conjugates: design, synthesis, phloem accumulation and bioactivity[J]. Pest Manag Sci, 2017, 73(10): 2131.
[51] YU L H, HUANG D, ZHU X, et al. Design, synthesis, phloem mobility, and bioactivities of a series of phenazine-1-carboxylic acid-amino acid conjugates[J]. Molecules, 2018, 23(9): 2139.
[52] XIONG Y T, ZHU X, HU J Y, et al. Effect of introducing amino acids into phenazine-1-carboxylic acid on phloem mobility[J]. Nat Prod Res, 2020(15): 1-7.
[53] XIE Y, ZHAO J L, WANG C W, et al. Glycinergic-fipronil uptake is mediated by an amino acid carrier system and induces the expression of amino acid transporter genes in *Ricinus communis* seedlings[J]. J Agric Food Chem, 2016, 64(19): 3810-3818.
[54] SHENG Q Q, LIU X X, XIE Y, et al. Synthesis of novel amino acid-fipronil conjugates and study on their phloem loading mechanism[J]. Molecules, 2018, 23(4): 778.
[55] CHEN Y, YAN Y, REN Z F, et al. AtLHT1 transporter can facilitate the uptake and translocation of a glycinergic-chlorantraniliprole conjugate in *Arabidopsis thaliana*[J]. J Agricl and Food Chem, 2018, 66(47): 12527-12535.
[56] REN Z, CHEN Z, LUO X, et al. Overexpression of AtAAP1 increased the uptake of an alanine-chlorantraniliprole conjugate in *Arabidopsis thaliana*[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2019, 26(36): 36680-36687.
[57] KLEIER D A, GRAYSON B T, HSU F C. The phloem mobility of pesticides[J]. Pest Outlook, 1998, 9: 26-30.
[58] ALBERT A. Chemical aspects of selective toxicity[J]. Nature, 1958, 182(4633): 421-423.
[59] WU H, XU H, MARIVINGT-MOUNIR C, et al. Vectorizing agrochemicals: enhancing bioavailability via carrier-mediated transport[J]. Pest Manag Sci, 2019, 75: 1507-1516.
[60] 陶苒, 李梅彦, 王慧欣, 等. 重组人血白蛋白与小分子药物结合功能研究[J]. 中国生物制品学杂志, 2006, 19(5): 499-501.
TAO R, LI MY, WANG H X, et al. Binding function of recombinant human serum albumin to small molecule drugs[J]. Chin J Biol, 2006, 19(5): 499-501.
[61] WANG W W, ZHOU P Y, MO X C, et al. Induction of defense in cereals by 4-fluorophenoxyacetic acid suppresses insect pest populations and increases crop yields in the field[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(20): 12017-12028.

(责任编辑: 唐　静)