

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ БИОИНФОРМАТИКИ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ И СОЗДАНИИ ПЕСТИЦИДОВ

(✉) Казанцев С.А.¹, Памирский И.Э.²

¹Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук
Новосибирская область, р.п. Краснообск, Россия

²Сибирский научно-исследовательский институт сельского хозяйства и торфа – филиал
Сибирского федерального научного центра агробиотехнологий Российской академии наук
Томск, Россия

(✉)e-mail: stivkaz@yandex.ru

Применение пестицидов сопровождается рядом проблем экологического и агротехнологического характера. Многие пестициды не деградируют и годами находятся в почве, имеют низкую избирательность. Массированное применение пестицидов с неизбирательным характером действия вызвало у вредителей постепенный рост резистентности в связи со стойкими наследуемыми изменениями их ДНК. Это сказывается на эффективности выращивания сельскохозяйственных растений и загрязнении окружающей среды и продуктов питания. В разрешении этой проблемы могут помочь методы компьютерной биологии, которые активно развиваются во всем мире. Несмотря на то, что в России методы биоинформатики применяют для изучения генов растений животных, метагеномов микроорганизмов, собственные базы данных и специализированные компьютерные приложения для подобных исследований и модернизации пестицидов отсутствуют. Разработка отечественных аналогичных инструментов биоинформатики также является актуальной задачей. В статье освещена проблема создания новых эффективных и экологически безопасных пестицидов. Приведены методы биоинформатики, которые можно применять при исследовании и разработке пестицидов. Рассмотрены этапы создания новых пестицидов методами биоинформатики (обзор баз данных, моделирование молекул, моделирование взаимодействия пестицида с мишенью, прогнозирование биологической активности). Дано описание методов оптимизации молекулярного каркаса пестицидов, представляющей собой изменение углеродного скелета с целью поиска новых активных соединений и отсеивания множества похожих соединений в химическом пространстве. Приведены зарубежные веб-ресурсы, применяемые для оценки наличия у веществ пестицидных свойств, таких как токсичность, метаболизм и физико-химические свойства, и последующей регистрации их как пестицидов.

Ключевые слова: пестициды, биоинформатика, виртуальный скрининг, докинг, моделирование

APPLICATION OF BIOINFORMATICS METHODS IN PESTICIDE RESEARCH AND DEVELOPMENT

(✉) Kazantsev S.A.¹, Pamirsky I.E.²

¹Siberian Federal Scientific Centre of Agro-BioTechnologies of the Russian Academy of Sciences
Krasnoobsk, Novosibirsk Region, Russia

²Siberian Scientific Research Institute of Agriculture and Peat (branch of SFSCA RAS)
Tomsk, Russia

(✉)e-mail: stivkaz@yandex.ru

The use of pesticides is accompanied by a number of environmental and agrotechnological problems. Many pesticides do not degrade and stay in the soil for years and have low selectivity. Massive application of pesticides with non-selective nature of action caused a gradual increase of resistance in pests due to persistent inherited changes in their DNA. This affects the efficiency of growing agricultural plants and pollution of the environment and food. Computational biology methods, which are actively developing all over the world, can help to solve this problem. Despite the fact that in Russia bioinformatics methods are used to study plant genes of animals, metagenomes of microorganisms, there are no own databases and specialized computer applications for such research and pesticide modernization. Development of domestic similar bioinformatics tools is also an urgent task. The ar-

ticle highlights the problem of creating new effective and environmentally friendly pesticides. The methods of bioinformatics that can be used in the research and development of pesticides are given. The stages of creating new pesticides by bioinformatics methods (review of databases, modeling of molecules, modeling of the interaction of a pesticide with a target, prediction of biological activity) are considered. A description is given of the methods for optimizing the molecular framework of pesticides, which is a change in the carbon skeleton in order to search for new active compounds and screen out many similar compounds in the chemical space. Foreign web resources used to assess the presence of pesticidal properties in substances, such as toxicity, metabolism and physico-chemical properties, and their subsequent registration as pesticides are given.

Keywords: pesticides, bioinformatics, virtual screening, docking, modeling

Для цитирования: Казанцев С.А., Памирский И.Э. Применение методов биоинформатики при исследовании и создании пестицидов // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. 2023. Т. 53. № 9. С. 60–67. <https://doi.org/10.26898/0370-8799-2023-9-7>

For citation: Kazantsev S. A., Pamirsky I. E. Application of bioinformatics methods in pesticide research and development. *Sibirskii vestnik sel'skokhozyaistvennoi nauki = Siberian Herald of Agricultural Science*, 2023, vol. 53, no. 9, pp. 60–67. <https://doi.org/10.26898/0370-8799-2023-9-7>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Благодарность

Работа выполнена в соответствии с грантом № 075-15-2021-545 в рамках Постановления Правительства России № 220 от 9 апреля 2010 г. «О мерах по привлечению ведущих ученых в российские образовательные организации высшего образования, научные учреждения и государственные научные центры Российской Федерации».

Acknowledgments

The work was carried out in accordance with the grant № 075-15-2021-545 within the framework of the Russian Government Resolution № 220 of April 9, 2010 “On Measures to Attract Leading Scientists to Russian Educational Organizations of Higher Education, Scientific Institutions and State Research Centers of the Russian Federation”.

Изначально свойства пестицидов были неизвестны, а название «пестициды» («pestis» – зараза и «cido» – убиваю) дано им после обнаружения у них способности вызывать гибель различных организмов. Постепенно пестициды начали применять в больших количествах против вредителей сельскохозяйственных культур и продуктов (вредные насекомые, сорняки, фитопатогенные грибы и др.). В XX в., несмотря на регулирующие законы, массовое применение пестицидов приобрело практически бесконтрольный характер, поэтому в XXI в. для народного хозяйства высоко актуальна проблема накопления пестицидов.

Известно, что многие пестициды ввиду своей выраженной токсичности способны нарушить жизнедеятельность многих видов организмов, в том числе людей и животных¹. Активное изучение токсичности пестицидов и разработку методов их анализа в биологии-

ческих объектах ведут с 1950 г.² Пестициды способны долгое время сохраняться в объектах окружающей среды (растения, почва, вода и др.) и организмах теплокровных животных, поедающих обработанные пестицидами растения, что приводит к отравлению человека ингаляционно, перорально, трансдермально и другими путями. Кроме того, у вредителей вырабатывается устойчивость к пестицидам.

В настоящее время для повышения урожайности и сохранения сельскохозяйственных продуктов требуется все более эффективные пестициды. При этом они должны быть безопасны для людей и окружающей среды.

Создание пестицидов – сложный процесс, требующий много времени и средств. Каждый новый пестицид должен быть протестирован против более чем на 140 000 различных соединений, что занимает более 10 лет и оценивается в более чем 286 млн дол. [1]. Для обеспече-

¹Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. Киев: Выща школа. Головное изд-во, 1989. 393 с.

²Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия. М.: МЕДпресс-информ. 2009. 350 с.

ния безопасности, а также экономии времени, труда и других ресурсов, необходимо искать альтернативные пути создания пестицидов. Одним из таких путей является использование компьютерных методов – биоинформатики [2].

Методы биоинформатики

Биоинформатика – междисциплинарная область, объединяющая общую биологию, молекулярную биологию, кибернетику, генетику, химию, компьютерные науки, математику и статистику. Применение ее методов вносит значимый вклад в изучение биологически активных веществ, поскольку в основе лежит быстрый анализ больших массивов данных, в том числе полученных путем обширного эмпирического опыта.

Моделирование пестицида напрямую связано с проектированием его структуры [3]. Данный процесс состоит из четырех этапов:

- изучения баз данных о молекулах, которые содержат информацию о структурах и сайтах связывания лигандов³;
- молекулярного докинга;
- оптимизации молекулярного каркаса;
- оценки пестицидоподобности.

Базы данных белков и низкомолекулярных соединений

Базы данных о белках важны как источник информации для целей структурного дизайна и может дать исследователям лучшее понимание патогенных механизмов [3], предоставив данные о целевой структуре, активных сайтах, белковой последовательности и др. Базы данных о низкомолекулярных веществах позволяют ограничить выбор молекул

благодаря подтвержденным физико-химическим свойствам, энергетическим параметрам (электростатический потенциал, дипольный момент и др.) и биологический активности. Выбор подходящей библиотеки молекулярных соединений значительно повышает эффективность работы. Самой крупной является база данных белков (Protein Data Bank, PDB)⁴. Она содержит более 200 000 записей, информацию о фундаментальных, вторичных и кристаллических структурах биологических макромолекул⁵. База данных белковых последовательностей Uniport⁶ также предоставляет аннотацию высокого уровня (трансляционные модификации, структуру домена, функцию белка и др.)^{7,8}. Востребованной диверсифицированной библиотекой соединений является база данных ChemBridge⁹, основанная на 3D-дизайне фармакофоров. За 28 лет она накопила более 1 300 000 соединений¹⁰.

Есть существенные недостатки баз данных: недостаточно термодинамических параметров, связанных с белками, а также информации о взаимодействии белков и пестицидов.

Молекулярный докинг (виртуальный скрининг)

Молекулярный докинг представляет собой виртуальное моделирование стыковки молекул. Это подходящий выбор для моделирования 3D-структур комплекса рецептор-лиганд и оценки стабильности комплекса. Виртуальный скрининг – эффективная стратегия идентификации биологически активных молекул, имеющая потенциал для значительного ускорения открытия пестицидов¹¹. Основная задача докинга – исследовать

³López Pazos S.A., Cerón Salamanca J.A. Minireview and hypothesis: homology modelling of *Spodoptera litura* (Lepidoptera: Noctuidae) am inopeptidase N receptor // Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Fisicas y Naturales. 2008. Vol. 32 (123). P. 139–144.

⁴<https://www.wwpdb.org>.

⁵<https://www.rcsb.org/news/639b9e337f8444f313d20414>.

⁶<https://www.uniprot.org>.

⁷Boutet E., Lieberherr D., Tognoli M., Schneider M., Bairoch A. UniProtKB/Swiss-Prot // Methods in molecular biology (Clifton, N.J.). 2007. Vol. 406. P. 89–112. DOI:10.1007/978-1-59745-535-0_4.

⁸Bairoch A., Apweiler R. The SWISS-PROT protein sequence database and its supplement TrEMBL in 2000. Nucleic Acids Research. 2000. Vol. 28 (1). P. 45–48. DOI: 10.1093/nar/28.1.45.

⁹<https://chembridge.com>.

¹⁰Facts K. Chembridge screening libraries. Oct. 2022. <https://chembridge.com/>.

¹¹Wermuth C.G., Villoutreix B., Grisoni S., Olivier A., Rocher J-P. Chapter 4 – strategies in the search for new lead compounds or original working hypotheses. In: Wermuth C.G., Aldous D., Raboisson P., Rognan D., eds. The Practice of Medicinal Chemistry. fourth ed. San Diego: Academic Press. 2015. P. 73–99. DOI: 10.1021/acsomega.8b00778.

конформационное пространство лигандов, связывающихся с молекулами-мишениями и ранжировать это пространство согласно оцененной аффинности связывания.

Методы молекулярного докинга можно условно разделить на четыре категории:

– методы сопоставления форм (например, SANDOCK). В этой категории не учитывается внутренняя гибкость молекул;

– систематические методы (например, DOCK, FlexX). DOCK формирует основной сегмент за счет пространственной комплементарности, систематически исследуя пространство позы каждого ключа. FlexX размещает фрагменты жесткого ядра на основе групп взаимодействия между фрагментами и рецепторами;

– стохастические методы (например, Монте-Карло);

– методы моделирования динамики молекул.

Методы оценки можно условно разделить на три категории:

– основанные на физике (такие, как DOCK, GOLD, Ledock);

– на основе регрессии (например, Autodock, Vina, Surflex, Glide);

– на основе знаний.

Усовершенствование высокопроизводительных процедур скрининга методами количественного соотношения структура – активность (QSAR, quantitative structure-activity relationship) позволяет ускорить скрининг большого количества соединений в одинаковых условиях испытаний, уменьшив риск повторения переменных данных испытаний из многих источников. И метод докинга, и метод QSAR помогают определить подходящую молекулу-кандидата для пестицида¹².

При использовании подходов виртуального скрининга в настоящее время существует ряд проблем: трудность в определении места нахождения карманов аллостерического связывания; сложность вычислений и соответствующего построения модели белка за-

трудняет учет его гибкости; сильное влияние десольватации, энтропийного штрафа, конформационного напряжения и др.; существующими оценочными методами по-прежнему сложно прогнозировать аффинность связывания различных малых молекул с высокой точностью. Разрешение этих проблем необходимо для дальнейшего развития виртуального скрининга.

Оптимизация молекулярного каркаса

Оптимизация молекулярного каркаса необходима для получения базовых молекулярных соединений. Методы, применяемые на данном этапе структурного молекулярного дизайна, упрощают изменение углеродного скелета, что уменьшает синтез множества похожих соединений и повышает эффективность поиска новых активных соединений.

В различных сценариях требуются подходящие инструменты оптимизации молекулярного каркаса. В 2020 г. разработано автоматическое управление эволюцией лигандов *in silico* (AILDE) с использованием одностадийных стратегий моделирования FEP и MD для быстрой идентификации базовых соединений в разработке препаратов в доступном химическом пространстве [4].

Дизайн на основе фрагментов – еще один метод оптимизации. В 2016 г. выпущен сервер Auto Core Fragment *in silico* Screening (ACFIS) для поиска ведущих соединений на основе фрагментов. Он включает в себя вычислительные модули PARA_GEN, CORE_GEN и CAND_GEN, использует метод анализа деконструкции фрагмента для получения ключевой структуры, где происходит рост фрагмента¹³.

В использовании инструментов оптимизации молекулярного каркаса также имеется ряд проблем:

– основная проблема – выбор ключевой структуры молекулярного каркаса;

– из-за слабых фармакологических характеристик имеющихся соединений текущие библиотеки фрагментов необходимо заменить на более широкие;

¹²Li X., Luan F., Si H., Hu Z., Liu M. Prediction of retention times for a large set of pesticides or toxicants based on support vector machine and the heuristic method // Toxicology Letters. 2007. Vol. 175 (1–3). P. 136–144. DOI: 10.1016/j.toxlet.2007.10.005.

¹³Hao G.F., Jiang W., Ye Y.N. et al. ACFIS: a web server for fragment-based drug discovery // Nucleic Acids Research. 2016. Vol. 44 (W1). P. W550–W556. DOI: 10.1093/nar/gkw393.

- недостаточно изучены дескрипторы формы, параметры многомерной структуры и молекулярная топология соединений [5];
- необходимо принимать во внимание параметры сложности соединений, особенно хиральных¹⁴;
- трудно учитывать фотостабильность, проницаемость, растворимость и экотоксикологию молекул пестицидов^{15, 16} [6].

Определение пестицидоподобности

Процесс разработки пестицидов может быть ускорен веб-ресурсом ADMET¹⁷, представляющим базу данных и модели, которые фильтруют большое количество соединений перед тестированием на биодоступность [7]. Также применяют Pesticide Info – базу данных с возможностью поиска в Интернете, созданную на основе Pesticide Action Network (PAN)¹⁸. Еще одним примером является база знаний ECOTOX¹⁹, объединяющая три ранее независимые базы данных – AQUIRE, PHYTOTOX и TERRETOX – в уникальную систему, в которой 12 281 данных о токсичности химических веществ получено преимущественно из рецензируемой литературы.

Для выявления пестицидоподобности применяют модели анализа сходства с пестицидами. Так, за последние 10 лет соответствующие инструменты постоянно совершенствовались. В 2014 г. установлен метод QEP, реализуемый путем вычисления экспоненциальных функций желательности

нескольких дескрипторов, а затем их условного суммирования²⁰. Относительное подобие препаратов (RDL) – это количественная функция, используемая для прогнозирования пестицидоподобности²¹. В 2019 и 2021 гг. на основе известных молекулярных структур пестицидов рассчитаны молекулярные дескрипторы, подогнаны данные, получены значения ключевых параметров количественной оценки пестицидоподобности, относительный класс химического соединения и функция Гаусса, а также установлено 9 оценочных функций классов пестицидов [7–9].

Другой метод FungiPAD также используется для быстрого прогнозирования биодоступности, физико-химических свойств и сходства с фунгицидами. InsectiPAD обеспечивает всесторонний анализ сходства с инсектицидами для любых соединений. Помимо этого, Группа сельскохозяйственных и экологических исследований Университета Хартфордшира разработала базу данных о свойствах пестицидов²².

*Примеры создания пестицидов *in silico**

Пример 1. Ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы FgGpmk1.

Митоген-активируемая протеинкиназа (MAPK) играет важную роль в патогенности, дифференцировке и росте клеток фитопатогенных грибов²³. Известно, что фермент MAPK FgGpmk1 тесно связан с проникновением и вирулентностью у *Fusarium graminearum*^{24, 25}.

¹⁴Hao G., Dong Q., Yang G. A comparative study on the constitutive properties of marketed pesticides // Molecular Informatics. 2011. Vol. 30. P. 614–622. DOI:10.1002/minf.201100020.

¹⁵Aktar M.W., Sengupta D., Chowdhury A. Impact of pesticides use in agriculture: their benefits and hazards // Interdisciplinary Toxicology. 2009. Vol. 2 (1). P. 1–12. DOI: 10.2478/v10102-009-0001-7.

¹⁶Duke S.O. Why have no new herbicide modes of action appeared in recent years? // Pest Management Science. 2012. Vol. 68 (4). P. 505–512. DOI: 10.1002/ps.2333.

¹⁷<https://admetmesh.scbdd.com>.

¹⁸<https://pan-international.org/pan-regional/>.

¹⁹<https://cfpub.epa.gov/ecotox/>.

²⁰Avram S., Funar-Timofei S., Borota A., Chennamaneni S.R., Manchala A.K., Muresan S. Quantitative estimation of pesticide-likeness for agrochemical discovery // Journal of Cheminformatics. 2014. Vol. 6 (42). DOI: 10.1186/s13321-014-0042-6.

²¹Yusof I., Segall M.D. Considering the impact drug-like properties have on the chance of success // Drug Discovery Today. 2013. Vol. 18 (13–14). P. 659. DOI: 10.1016/j.drudis.2013.02.008.

²²http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/purchase_database.htm.

²³Hamel L.P., Nicole M.C., Duplessis S., Ellis B.E. Mitogen-activated protein kinase signaling in plant-interacting fungi: distinct messages from conserved messengers // The Plant Cell. 2012. Vol. 24 (4). P. 1327–1351. DOI: 10.1105/tpc.112.096156.

²⁴Wang C.F., Zhang S.J., Hou R. et al. Functional analysis of the genome of the wheat scab fungus *Fusarium graminearum* // PLOS Pathogens. 2011. Vol. 7 (12). P. e1002460. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002460.

²⁵Gu Q., Zhang C.Q., Liu X., Ma Z.H. A transcription factor FgSte12 is required for pathogenicity in *Fusarium graminearum* // Molecular Plant Pathology. 2015. Vol. 16 (1). P. 1–13. DOI: 10.1111/mpp.12155.

[10]. По этой причине FgGpmk1 считается привлекательной мишенью для ингибирования фузариозной гнили. В 2021 г. применена междисциплинарная стратегия разработки пестицидов для разработки ингибиторов FgGpmk1 (см. сноска 24). Процесс структурной оптимизации показан на рис. 1.

Путем виртуального скрининга получено соединение № 21, показавшее оптимальную активность ($EC_{50} = 13,01 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$). Дальнейшая структурная оптимизация, представленная добавлением основания Шиффа, показала, что образовавшееся соединение 94 имеет более высокую активность ($EC_{50} = 3,46 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$). Наблюдая симуляцию молекулярного дизайна, можно предположить, что основание Шиффа образует жизненно важную водородную связь с Glu69, чтобы стабилизировать конформацию соединения № 94. Данная водородная связь совершенно отличается от той, которая образуется между пиразолопirimидиновой группой соединения 21 и Glu31 (см. рис. 1). Это объясняет, почему соединение № 94 активнее соединения № 21. Однако возможности воздействия на фермент МАПК FgGpmk1 все еще требует дальнейшего изучения [10]. Следует

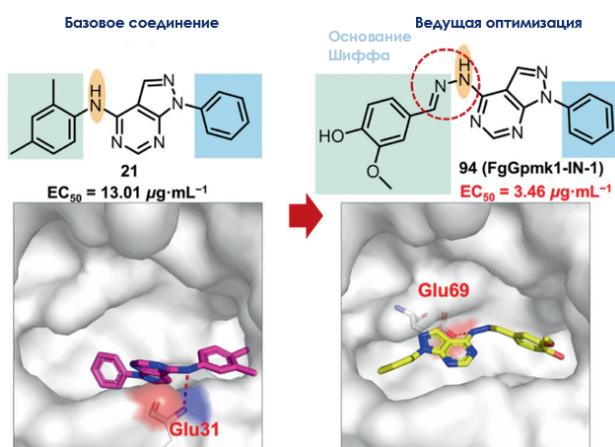


Рис. 1. Структурный молекулярный дизайн ингибитора митоген-активируемой протеинкиназы *Fusarium graminearum* [3]

Fig. 1. Structural molecular design of *Fusarium graminearum* mitogen-activated protein kinase inhibitor [3]

установить, какова роль МАПК FgGpmk1 во взаимодействиях фитопатогенных грибов с растениями, которые относятся к сельскохозяйственным культурам [11]. Дальнейшего изучения также требуют транскриptionные факторы FgGpmk1, регулирующие жизнедеятельность *Fusarium graminearum*, о которых мало что известно.

Пример 2. Ингибитор хитиназы OfChi-h

Хитин является ключевым компонентом перитрофической мембранны насекомых и экзоскелета средней кишки^{26,27} [12]. Поскольку хитин отсутствует у высших растений и млекопитающих, его можно рассматривать как удобную цель для действия пестицидов при их разработке [13]. Для получения соединения VS-5 путем виртуального скрининга использованы молекулы базы данных ZINC. Процесс структурной оптимизации показан на рис. 2.

В режиме связывания видно, что 4-хлорфенильный фрагмент 8f немного перемещается в сторону входа в карман OfChi-h (см. рис. 2) и образует сильное π - π -взаимодействие с Trp389. Кроме того, модификация группы этилового эфира в бензильную группу приводила к Н- π -взаимодействию с Asp384. Полученные результаты объясняют, почему ингибирующая

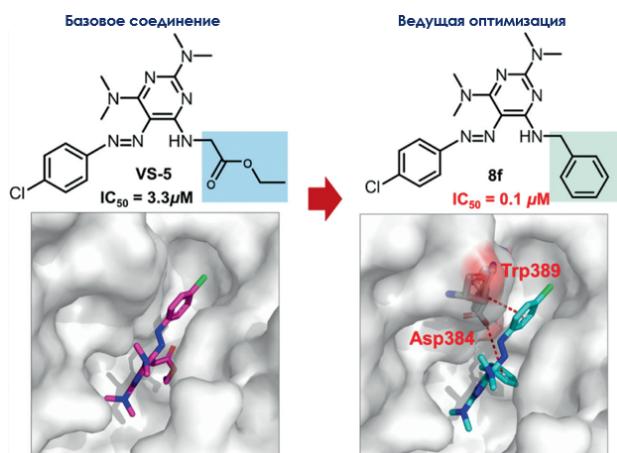


Рис. 2. Структурный молекулярный дизайн ингибитора хитиназы OfChi-h [3]

Fig. 2. Structural molecular design of the chitinase inhibitor OfChi-h [3]

²⁶Alvarenga E.S., Mansur J.F., Justi S.A. et al. Chitin is a component of the *Rhodnius prolixus* midgut // Insect Biochemistry and Molecular Biology. 2016. Vol. 69. P. 61–70. DOI: 10.1016/j.ibmb.2015.04.003.

²⁷Kumirska J., Thoming J., Stepnowski P. Biomedical activity of chitin/chitosan based materials – influence of physicochemical properties apart from molecular weight and degree of N-acetylation // Polymers. 2011. Vol. 3 (4). P. 1875–1901. DOI: 10.3390/polym3041875.

активность соединения 8f ($IC_{50} = 0,1 \mu\text{M}$) выше, чем у VS-5 ($IC_{50} = 0,33 \mu\text{M}$) [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение пестицидов сопровождается рядом проблем экологического и агротехнологического характера. Многие пестициды не деградируют и годами находятся в почве, имеют низкую избирательность. Массированное применение пестицидов с неизбирательным характером действия вызвало у вредителей постепенный рост резистентности в связи со стойкими наследуемыми изменениями их ДНК²⁸, что сказывается на эффективности выращивания сельскохозяйственных растений и загрязнении окружающей среды и продуктов питания. В связи с этим требуется разработка новых таргетных и биоразлагаемых пестицидов. Здесь могут помочь методы компьютерной биологии, которые активно развиваются во всем мире. Следует отметить, что несмотря на то, что в России методы биоинформатики активно применяют для изучения генов растений животных, метагеномов микрорганизмов, собственные базы данных и специализированные компьютерные приложения для подобных исследований и модернизации пестицидов отсутствуют. Разработка отечественных аналогичных инструментов биоинформатики также является актуальной задачей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Li X., Yang X., Zheng X., Bai M., Hu D.* Review on structures of pesticide targets // International Journal of Molecular Sciences. 2020. Vol. 21 (19). P. 7144. DOI: 10.3390/ijms21197144.
2. *Памирский И.Э., Тимкин П.Д., Тимофеев Э.А., Котельников Д.Д., Алексейко Л.Н., Климович С.В., Бородин Е.А., Голохваст К.С.* Исследование молекулярных механизмов связывания гербицидов с белками-мишениями сорных растений методами *in silico* // Российская сельскохозяйственная наука. 2023. № 3. С. 36–43. DOI: 10.31857/S2500262723030079.
3. *Wei Zhao, Yuan-qin Huang, Ge-Fei Hao.* Pesticide informatics expands the opportunity for structure-based molecular design and optimization // Advanced Agrochem. 2022. Vol. 1 (2). P. 139–147. DOI: 10.1016/j.aac.2022.11.006.
4. *Wu F.X., Zhuo L., Wang F., Huang W., Hao G.F., Yang G.F.* Auto *in silico* ligand directing evolution to facilitate the rapid and efficient discovery of drug lead // iScience. 2020. Vol. 23 (6). P. 101179. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101179.
5. *Ouyang Y., Huang J.J., Wang Y.L., Zhong H., Song B.A., Hao G.F.* In silico resources of drug-likeness as a mirror: what are we lacking in pesticide-likeness? // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2021. Vol. 69 (37). P. 10761–10773. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c01460.
6. *Zhang L., Yan C., Guo Q., Zhang J., Ruiz-Mejivar J.* The impact of agricultural chemical inputs on environment: global evidence from informetrics analysis and visualization // International Journal of Low-Carbon Technologies. 2018. Vol. 13 (4). P. 338–352. DOI: 10.1093/ijlct/cty039.
7. *Wang M.Y., Wang F., Hao G.F., Yang G.F.* FunGiPAD: a free web tool for compound property evaluation and fungicide-likeness analysis // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2019. Vol. 67 (7). P. 1823–1830. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b06596.
8. *Jia C.Y., Wang F., Hao G.F., Yang G.F.* InsectiPAD: a web tool dedicated to exploring physicochemical properties and evaluating insecticide-likeness of small molecules // Journal of Chemical Information and Modeling. 2019. Vol. 59 (2). P. 630–635. DOI: 10.1021/acs.jcim.8b00843.
9. *Huang J.J., Wang F., Ouyang Y.* HerbiPAD: a free web platform to comprehensively analyze constitutive property and herbicide-likeness to estimate chemical bioavailability // Pest Management Science. 2021. Vol. 77 (3). P. 1273–1281. DOI: 10.1002/ps.6140.
10. *Fu W.T., Wang E.C., Ke D.* Discovery of a novel *Fusarium graminearum* mitogen-activated protein kinase (FgGpmk1) inhibitor for the treatment of *Fusarium* head blight // Journal of Medicinal Chemistry. 2021. Vol. 64 (18). P. 13841–13852. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01227.
11. *Basheer J., Vadovic P., Samajova O.* Knockout of MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASE 3 causes barley root resistance against *Fusarium graminearum* // Plant Physiology. 2022. Vol. 190 (4). P. 2847–2867. DOI: 10.1093/plphys/kiac389.
12. *Itoh T., Kimoto H.* Bacterial Chitinase system as a model of chitin biodegradation // Advances in Experimental Medicine and Biology. 2019. N 1142. P. 131–151. DOI: 10.1007/978-981-13-7318-3_7.
13. *Komi D.E.A., Sharma L., Dela Cruz C.S.* Chitin and its effects on inflammatory and immune responses // Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2018. Vol. 54 (2). P. 213–223. DOI: 10.1007/s12016-017-8600-0.

²⁸Вайсбанд Голд <https://www.pesticides.ru/dictionary/resistance>.

14. Dong L.L., Shen S.Q., Jiang X. Discovery of azo-aminopyrimidines as novel and potent Chitinase of chi-h inhibitors via structure-based virtual screening and rational lead optimization // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2022. Vol. 70 (38). P. 12203–12210. DOI: 10.1021/acs.jafc.2c03997.

REFERENCES

1. Li X., Yang X., Zheng X., Bai M., Hu D. Review on structures of pesticide targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 21 (19), p. 7144. DOI: 10.3390/ijms21197144.
2. Pamirsky I.E., Timkin P.D., Timofeev E.A., Kotelnikov D.D., Alexeiko L.N., Klimovich S.V., Borodin E.A., Golokhvast K.S. Study of molecular mechanisms of herbicide binding to target proteins of weeds by *in silico* methods. *Rossijskaya sel'skohozyaistvennaya nauka = Russian Agricultural Sciences*, 2023, vol. 3, pp. 36–43. (In Russian). DOI: 10.31857/S2500262723030079.
3. Wei Zhao, Yuan-qin Huang, Ge-Fei Hao. Pesticide informatics expands the opportunity for structure-based molecular design and optimization. *Advanced Agrochem*, 2022, vol. 1 (2), pp. 139–147. DOI: 10.1016/j.aac.2022.11.006.
4. Wu F.X., Zhuo L., Wang F., Huang W., Hao G.F., Yang G.F. Auto *in silico* ligand directing evolution to facilitate the rapid and efficient discovery of drug lead. *iScience*, 2020, vol. 23 (6), p. 101179. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101179.
5. Ouyang Y., Huang J.J., Wang Y.L., Zhong H., Song B.A., Hao G.F. In *silico* resources of drug-likeness as a mirror: what are we lacking in pesticide-likeness? *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2021, vol. 69 (37), p. 10761–10773. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c01460.
6. Zhang L., Yan C., Guo Q., Zhang J., Ruiz-Menjivar J. The impact of agricultural chemical inputs on environment: global evidence from informetrics analysis and visualization. *International Journal of Low-Carbon Technologies*, 2018, vol. 13 (4), pp. 338–352. DOI: 10.1093/ijlct/cty039.
7. Wang M.Y., Wang F., Hao G.F., Yang G.F. FungiPAD: a free web tool for compound property evaluation and fungicide-likeness analysis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2019, vol. 67 (7), pp. 1823–1830. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b06596.
8. Jia C.Y., Wang F., Hao G.F., Yang G.F. InsectiPAD: a web tool dedicated to exploring physicochemical properties and evaluating insecticide-likeness of small molecules. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2019, vol. 59 (2), pp. 630–635. DOI: 10.1021/acs.jcim.8b00843.
9. Huang J.J., Wang F., Ouyang Y. HerbiPAD: a free web platform to comprehensively analyze constitutive property and herbicide-likeness to estimate chemical bioavailability. *Pest Management Science*, 2021, vol. 77 (3), pp. 1273–1281. DOI: 10.1002/ps.6140.
10. Fu W.T., Wang E.C., Ke D. Discovery of a novel *Fusarium graminearum* mitogen-activated protein kinase (FgGpmk1) inhibitor for the treatment of *Fusarium* head blight. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2021, vol. 64 (18), pp. 13841–13852. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01227.
11. Basheer J., Vadovic P., Samajova O. Knock-out of MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASE 3 causes barley root resistance against *Fusarium graminearum*. *Plant Physiology*, 2022, vol. 190 (4), pp. 2847–2867. DOI: 10.1093/plphys/kiac389.
12. Itoh T., Kimoto H. Bacterial Chitinase system as a model of chitin biodegradation. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2019, no. 1142, pp. 131–151. DOI: 10.1007/978-981-13-7318-3_7.
13. Komi D.E.A., Sharma L., Dela Cruz C.S. Chitin and its effects on inflammatory and immune responses. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2018, vol. 54 (2), pp. 213–223. DOI: 10.1007/s12016-017-8600-0.
14. Dong L.L., Shen S.Q., Jiang X. Discovery of azo-aminopyrimidines as novel and potent Chitinase of chi-h inhibitors via structure-based virtual screening and rational lead optimization. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2022, vol. 70 (38), pp. 12203–12210. DOI: 10.1021/acs.jafc.2c03997.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

✉ Казанцев С.А., младший научный сотрудник; адрес для переписки: Россия, 630501, Новосибирская область, р.п. Краснообск, а/я 463; e-mail: stivkaz@yandex.ru

Памирский И.Э., кандидат биологических наук, заместитель директора; e-mail: pamirskiyie@sfsca.ru

AUTHOR INFORMATION

✉ Stepan A. Kazantsev, Junior Researcher; address: PO Box 463, Krasnoobsk, Novosibirsk Region, 630501, Russia; e-mail: stivkaz@yandex.ru

Igor E. Pamirsky, Candidate of Science in Biology, Deputy Director; e-mail: pamirskiyie@sfsca.ru

Дата поступления статьи / Received by the editors 05.05.2023
Дата принятия к публикации / Accepted for publication 12.08.2023
Дата публикации / Published 20.10.2023