

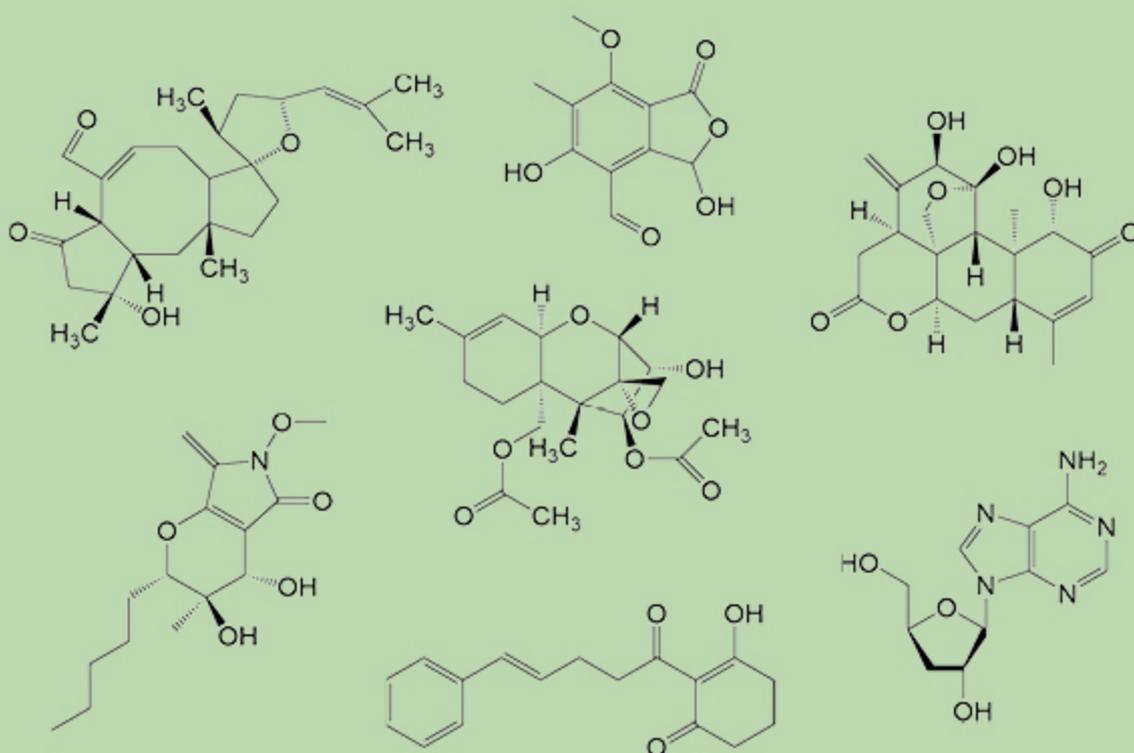


ISSN 1727-1320 (Print),
ISSN 2308-6459 (Online)

ВЕСТНИК ЗАЩИТЫ РАСТЕНИЙ

PLANT PROTECTION NEWS

2023 TOM 106 ВЫПУСК 1
VOLUME ISSUE



Санкт-Петербург
St. Petersburg, Russia

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ГЕРБИЦИДОВ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

А.О. Берестецкий

Всероссийский научно-исследовательский институт защиты растений, Санкт-Петербург

e-mail: aberestetskiy@vizr.spb.ru

Применение химических гербицидов (ХГ) для борьбы с сорными растениями входит в технологии выращивания большинства основных сельскохозяйственных культур. Регулярное их использование может приводить к таким последствиям как загрязнение почвы и грунтовых вод, накопление их остатков в урожае, появление резистентных популяций сорных растений. В связи с этим актуальна разработка экологически малоопасных ХГ с новыми механизмами действия. Прототипами действующих веществ ХГ могут служить природные фитотоксины растительного или микробного происхождения. В обзоре рассмотрены: 1) основные современные тенденции в разработке химических гербицидов; 2) практические достижения в применении природных соединений для борьбы с сорняками; 3) использование фитотоксинов в качестве базовых структур синтетических гербицидов. Анализ литературы позволил выделить важные подходы для создания биорациональных ХГ: 1) сочетание виртуального скрининга библиотек природных соединений с высокопроизводительным биотестированием отобранных веществ *in vitro* и *in vivo*; 2) компьютерное моделирование и оптимизация молекул с использованием физико-химических предикторов и молекулярного докинга; 3) разработка новых адьювантов и препаративных форм ХГ, в частности, наноразмерных, для снижения норм расхода действующих веществ и рисков их накопления в окружающей среде. Возможно, использование этих подходов в скором времени приведет к обнаружению новых перспективных гербицидных молекул для использования не только в органическом, но и в «неорганическом» сельском хозяйстве.

Ключевые слова: химические гербициды, биорациональные гербициды, скрининг, препаративные формы, синтез, механизмы действия, природные соединения

Поступила в редакцию: 18.10.2022

Принята к печати: 29.12.2022

Введение

Перед современным сельским хозяйством стоит сложная задача: обеспечить продовольствием население планеты при минимальном отрицательном воздействии на окружающую среду. Борьба с сорными растениями, как постоянным компонентом антропогенных экосистем, имеет решающее значение для реализации потенциала сельскохозяйственных культур. Так, по данным 2013–2014 гг. потери урожая пшеницы от засоренности посевов в Северной Америке достигают 22%, а при отсутствии химических мер борьбы – 35% (<https://wssa.net/wp-content/uploads/Wheat-yield-loss-POSTER.pdf>, 30.09.2021). В Индии засорённость арахиса приводит к потере 36%, сои – 31%, кукурузы – 25%, пшеницы – 19% потенциального урожая (Chauhan, 2020). Оценка вредоносности сорных растений на Северо-Западе РФ показала, что причиняемый ими вред выражается потерями урожая зерна яровой пшеницы на уровне 3.9 ц/га (11%), с колебаниями значений по годам от 3.6 до 18.2% (Шпанев, 2016). На юго-востоке ЦЧЗ сорные растения снижают урожай возделываемых культур на 5–15%, а на отдельных полях – на 25% (Шпанев, 2013). В связи с этим объемы применения химических гербицидов (ХГ) во всем мире, в том числе, и в России, как правило, превышают количество используемых других химических средств защиты растений – фунгицидов, инсектицидов и др. (Dayan, 2019; Говоров и др., 2021).

В современных системах растениеводства, особенно в развитых странах мира, доминирует парадигма крупномасштабного, интенсивного, механизированного земледелия с использованием ограниченного числа культур, а также интенсивного применения минеральных удобрений и химических средств защиты растений, прежде всего, ХГ. Это приводит к загрязнению грунтовых вод ксенобиотиками, нецелевому угнетению культурных растений, утрате естественной растительности, снижению биоразнообразия почв и негативному воздействию на здоровье работников сельского хозяйства и потребителей (MacLaren et al., 2020). Регулярно запрещается применение действующих веществ пестицидов, опасных для здоровья человека и животных, что стимулирует поиск более активных, но менее токсичных ХГ. Некоторые высокотоксичные гербициды (например, атразин и паракват) запрещены к применению или ожидается запрет на их (например, глифосината и глифосата) использование. При этом, препараты на основе глифосата занимают более трети рынка гербицидов России, США и многих других стран (Михайликова и др., 2020; Науудов et al., 2021), что формирует потенциальный дефицит неселективных ХГ.

Появление резистентных к ХГ популяций сорных растений – серьезная проблема земледелия, хотя в России она пока стоит менее остро, чем в странах Западной Европы и США (Колупаев, 2021). Без надлежащих мер по

выведению на рынок ХГ с новыми механизмами действия в сочетании с согласованными глобальными усилиями по правильному их использованию и регулированию сорняки могут снизить мировое производство продуктов питания в ближайшие годы на 20–40%, что приведет к возможному глобальному кризису продовольственной безопасности со значительными экономическими и социальными последствиями (Haywood et al., 2021). К сожалению, использование трансгенных культур, устойчивых к ряду гербицидов, и укрупнение химических компаний привело к тому, что за последние 25 лет не было внедрено ни одного гербицида с принципиально новым механизмом действия. Проблема появления резистентных к гербицидам сорных растений в развитых странах признана настолько серьезной, что ее сравнивают с проявлением множественной резистентности к антибиотикам у патогенных для человека микроорганизмов.

В последнее время на научной проблеме разработки новых средств борьбы с сорными растениями сфокусировано серьезное внимание: в 2018–2022 гг. отмечен взрывной

рост теоретических и экспериментальных публикаций на тему разработки новых гербицидов. В обзоре общепризнанных специалистов по разработке средств борьбы с сорными растениями (Westwood et al., 2018) было отмечено, что в перспективе до 2050 года наиболее вероятно будет выявлено не более 3–4 новых молекулярных мишеней для гербицидов и соответствующих действующих на них молекул, при этом будут разрабатываться и шире применяться биорациональные (биологические и биохимические) гербициды. С учетом этого тренда данный обзор литературы посвящен решению проблемы разработки биорациональных гербицидов с использованием природных фитотоксинов. В нем будут рассмотрены: 1) основные современные тенденции в разработке химических гербицидов, которые могут быть важны при создании биорациональных гербицидов; 2) успехи в разработке и практическом применении природных соединений для борьбы с сорняками; 3) использование фитотоксинов как прототипов синтетических или полусинтетических гербицидов.

Современные тенденции в разработке гербицидов

Химические гербициды (ХГ) – это препараты для борьбы с сорной растительностью, которые должны характеризоваться: 1) быстрой и высокой эффективностью при низких нормах расхода в широком диапазоне температур; 2) уникальным механизмом действия (для борьбы с резистентными видами); 3) селективностью; 4) безопасностью для нецелевых организмов; 5) низкой себестоимостью; 6) стабильностью в препаративной форме; 7) быстрым разложением в природе до нетоксичных метаболитов (Cobb, Reade, 2010). В состав жидких или твердых товарных форм гербицидных препаратов помимо действующего вещества входят многочисленные вспомогательные компоненты: смачиватели, пенетранты, растворители, буферы, микробициды, прилипатели, УФ-протекторы, пеногасители и другие (например: инертные наполнители, красители и одоранты). Эти компоненты повышают стабильность гербицидов при хранении и их эффективность в полевых условиях. Состав препаратов зависит от свойств действующего вещества, способа применения гербицида, целевых сорных растений и защищаемых культур, представляя собой, как правило, коммерческую тайну (Захарычев, 2021; Mesnage, 2021). В последнее время отмечен большой прогресс в методах скрининга гербицидных молекул, изучении механизмов их действия, а также в способах применения ХГ.

Скрининг. Для поиска гербицидных молекул используют два основных алгоритма: классический «фенотипический» подход, базирующийся на определении степени фитотоксической активности и симптоматике, вызываемой тестируемыми веществами, и современный «направленный» подход, основанный на скрининге веществ-ингибиторов определенной молекулярной мишени (ММ) *in vitro*. Алгоритм исследований фенотипического подхода следующий: (а) обнаружить химическое вещество, обладающее фитотоксической активностью *in vivo*; (b) диагностировать механизм действия (МД) / ММ как известный или неизвестный класс; (c) установить ММ, если вещество относится к неизвестному ранее классу; (d) оптимизировать химическую структуру для получения

коммерческого продукта в соответствии с вышеуказанными требованиями к ХГ. Алгоритм направленного подхода включает следующие этапы: (а) выбрать целевой белок (ММ); (b) обнаружить химические вещества, обладающие ингибирующей активностью в отношении ММ *in vitro*; (c) улучшить химическую структуру для достижения активности *in vivo*; (d) оптимизировать структуру ХГ для получения коммерческого продукта (Nachisu, 2021).

Для выявления соединения-лидера по общим оценкам необходимо проанализировать не менее 150000 веществ (Qu et al., 2021). В связи с этим трудозатратные опыты на растениях в тепличных или контролируемых условиях проводятся, как правило, на финальных стадиях поисковых исследований. Для ускорения и оптимизации выбора веществ для биотестирования вначале применяют расчетные методы на основе анализа структуры и физико-химических свойств библиотек веществ, а также молекулярного докинга (если предполагается известная целевая ММ); только затем проводят высокопроизводительную биооценку *in vitro*.

Источником информации для виртуального скрининга могут быть опубликованные химические структуры и их базы данных; для биологического тестирования могут быть привлечены любые коммерческие или оригинальные библиотеки синтетических и природных соединений. Зачастую для этого используются специализированные наборы образцов лекарственных веществ (Wang et al., 2022), поскольку некоторые из них, как было показано, обладают фитотоксическими свойствами, например: сульфаниламидные антибиотики (Schreiber et al., 2012), салициловая кислота (Gao et al., 2018), гипотензивные (Abdullah et al., 2021) и противомалярийные вещества (Sukhoverkov et al., 2021), а также статины (Haywood et al., 2022). Существуют и специализированные коммерческие библиотеки гербицид-подобных соединений (например, <https://otavachemicals.com/products/screening-compounds-for-agrochemical-discovery/herbicides-like-library> или <https://lifechemicals.com/screening-libraries/targeted-and-focused-screening-libraries/agrochemical-library>). В России

библиотеками синтетических веществ располагают, к примеру, Исследовательский институт химического разнообразия (<https://iihr.ru/about>) и компания Interbioscreen Ltd. (<https://www.ibscreen.com/>).

Для создания оригинальных библиотек синтетических соединений используют: 1) продукты комбинаторной химии; 2) новые синтетические молекулы, структурно близкие к известным гербицидам, 3) синтетические и природные молекулы, «модернизированные» структурными фрагментами, характерными для уже известных гербицидных молекул (Guan et al., 2014), например, фторсодержащими (Jeschke, 2022; Wang et al., 2022). Грубые экстракты из природных источников (бактерий, грибов и растений) представляют собой также своеобразные библиотеки веществ, из которых могут быть выделены новые фитотоксичные соединения.

Виртуальный скрининг. Для поиска гербицидных молекул активно используются расчетные методы хемо- и биоинформатики, апробированные для разработки новых лекарственных препаратов. С использованием имеющегося опыта создания ХГ и с учетом их биологической активности, физико-химических свойств и мобильности в растениях предложены предикторы, которые позволяют отбирать перспективные молекулы. К ним относятся: молекулярная масса (200–450 Да), липофильность ($\log P$ 1–5), количество групп акцепторов (1–9) и доноров водородной связи (0–2), число вращающихся связей (1–8) и некоторые другие параметры (Gandy et al., 2015; Zhang et al., 2018; Chen et al., 2022). В целом, показано сходство физико-химических свойств гербицидов и лекарственных препаратов, в частности, для лечения малярии (Sukhoverkov et al., 2021). Разрабатываются базы данных и методы машинного обучения для виртуальной оценки любых молекул в качестве потенциальных гербицидов (Huang et al., 2021; Oršolić et al., 2021). Разработаны расчетные методы, предсказывающие общую токсичность тех или молекул, в том числе и гербицидных соединений (Clark, 2018; Pires et al., 2022); в РФ создана программа PASS, позволяющая предсказать спектр биологической активности органических соединений (Filimonov et al., 2018). В компании BASF разработана внутренняя БД для определения МД/ММ гербицидов (Chiddarwar et al., 2017). Если гербицидная мишень уже известна, подбор молекул с оптимальными физико-химическими и токсикологическими свойствами можно вести на основе молекулярного докинга. На его основе можно моделировать оптимизированные химические структуры с максимальным сродством к ММ. После отбора перспективных молекул с помощью виртуального скрининга необходима валидация их свойств при помощи биотестов *in vitro* и/или *in vivo*.

Методы биооценки. При необходимости тестирования большого числа веществ (с учетом их высокой стоимости) широко используют подходы высокопроизводительного скрининга, которые типично проводятся в 24- или 96-луночных планшетах. Упрощенно, заданные навески соединений, растворенные в воде, ацетоне или диметилсульфоксиде (ДМСО), добавляют в питательный субстрат для культивирования водорослей или для проращивания семян растений (конечная концентрация ацетона в среде не должна превышать 10%, ДМСО – 1%). Через 1–7 суток инкубации определяют оптическую плотность клеточных

культур или наблюдают за прорастанием семян и ростом всходов (Sukhoverkov et al., 2021; Flieller et al., 2022).

При тестировании гербицидов на различных растениях путем измерения длины корней и побегов проростков наиболее воспроизводим биотест с использованием проростков салата *Lactuca sativa* L. (Macías et al., 2000), однако для этого следует соблюдать строгий протокол (Mendes et al., 2021). Проростки семян горчицы *Sinapsis alba* были в 3 раза более чувствительным к аллелопатическим веществам, чем проростки салата (Belz, Hurlle, 2004). Среди однодольных растений для проведения биотестов используют также *Agrostis stolonifera* L и *Alopecurus myosuroides* Huds. (Dayan et al., 2000; Messelhäuser et al., 2021), а также несколько видов водных макрофитов рода *Lemna* (например, *L. paucicostata* Hegelm., *L. minor* L., *L. gibba* L.) (Park et al., 2017; Loll et al., 2022). Хорошо зарекомендовали себя биотесты с проращиванием семян *Brassica campestris* L., *Cucumis sativus* L., *Amaranthus retroflexus* L., *Digitaria sanguinalis* (L.) Scop., *Echinochloa crus-galli* (L.) P. Beauv. в чашках Петри с добавлением гербицидных соединений (Li et al., 2010). Для высокопроизводительного скрининга также используется арабидопсис (*Arabidopsis thaliana* (L.) Heynh), который проращивают и культивируют в планшетах на среде Мурасиге Скуга с 0.1% агарозы (Hess et al., 2001; Sukhoverkov et al., 2021). Работа с водорослями *Chlorella pyrenoidosa* H. Chick. (Ma et al., 2002) и *Chlamydomonas reinhardtii* R.W. Howshaw and H. Ettl (Alfred et al., 2012) позволяет быстро оценить ряд физиологических параметров, например, ингибирование фотосинтеза (Deng et al., 2014).

Разработаны многочисленные биотесты для проведения направленного скрининга гербицидных молекул. Так, например, описана методика оценки «острой» фитотоксичности гербицида диурон с использованием изолированных листьев *Halophila ovalis* (R. Brown) Hooke в 12-луночных планшетах с помощью анализа их флуоресценции (Wilkinson et al., 2015). Предложена методика флуоресцентного анализа для высокопроизводительного скрининга гербицидов, вызывающих быстрое перекисное окисление мембран, на основе того факта, что пероксид в клеточной жидкости может быть определен с помощью флуоресцентных соединений, образующихся после реакции с гомованиловой кислотой и пероксидазой (Kim et al., 2015). Разработана методика для идентификации и характеристики ингибиторов фотосинтеза C4 *in vivo*, которая основана на измерении выделения кислорода в среду клетками суспензионной культуры, полученной из хлореллы C4-растения *Bienertia sinuspersici* (Minges et al., 2019).

Разработана флуоресцентная платформа для направленного скрининга *in vivo* молекул, действующих на 4-гидроксибензилпируватдиоксигеназу (ГФПД) – ММ ряда гербицидов. Усовершенствованная флуоресцентная метка обладает хорошей способностью визуализации ГФПД *in situ* в живых клетках и рыбках Данио, а также прямой видимый мониторинг ингибирования этого фермента в растениях в режиме реального времени (Fu et al., 2022).

Механизмы действия и молекулярные мишени гербицидов. Разделение действующих веществ ХГ по их механизмам действия (МД) или молекулярным мишеням (ММ) позволяет планировать их ротацию и снизить риск

возникновения резистентности у сорных растений (Захарычев, 2021). В настоящее время знание МД/ММ гербицидов является фундаментальным аспектом в их разработке (Székács, 2021). Известно 26 МД гербицидов (<https://hracglobal.com/files/FactSheet.pdf>), которые токсичны для растений за счет нарушений: 1) биохимических путей и физиологических процессов, связанных с фотосинтезом (преимущественно за счет генерации активных форм кислорода), 2) критических стадий метаболизма и 3) роста растений (Dayan, 2019).

Для борьбы с резистентными к широко используемым ХГ популяциями сорных растений ведется поиск новых ММ, а для ряда хорошо известных гербицидных молекул они до сих пор уточняются. С целью первичной диагностики ММ гербицидных веществ, отобранных в результате фенотипического скрининга, оценивают симптоматику поражения растений и проводят ряд физиолого-биохимических тестов, результаты которых характерны для различных групп гербицидов с уже известными МД (Grossmann, 2005). Для валидации диагностированных при помощи «физиономики» МД разработаны стандартные протоколы (Dayan et al., 2015 а). Для выявления новых ММ гербицидов адаптированы метаболомные (Aliferis, Chrysai-Tokousbalides, 2011; Grossmann et al., 2012), транскриптомные (Duke et al., 2013) и геномные методы (Duke et al., 2018). Для поиска новых ММ и их ингибиторов перспективно выявление и оценка количественного содержания тех или иных ключевых белков и ферментов в клетках растений, а также изучение механизмов резистентности растений к ХГ (Yan et al., 2018; Dayan, Duke, 2020; Nachisu, 2021). Например, сочетание физиолого-биохимических и омиксных подходов позволило установить ММ для пироксасульфона (Tanetani et al., 2009).

Уточняются МД и ММ у уже внедренных ХГ или даже запрещенных в ряде стран таких веществ как производные фенола (Bettiol et al., 2015) и глюфосинат (Takano et al., 2020 а). Так, тиоэстераза жирных кислот, которая участвует в пути биосинтеза липидов растений, осуществляя высвобождение жирных кислот из ацилпереносящих белков в пластидах, необходимое для их последующего переноса в цитоплазму и эндоплазматический ретикулум, была недавно идентифицирована как мишень цинметилина, коммерциализированного еще в середине 1980-х годов (Campe et al., 2018).

Знание кристаллической структуры ММ позволяет рационально моделировать структуру их новых ингибиторов, обладающих принципиально новыми химическими скелетами. Так, с помощью этого подхода разрабатываются ХГ на основе пиримидин-бифениловых гибридов в качестве новых ингибиторов синтазы ацетогидроксициклопропаноата (Li et al., 2018), производных урацила – ингибиторов протопорфириногенаоксидазы (Yang et al., 2020, 2021), производных трикетон-хиназолин-2,4-диона – ингибиторов ГФПД (Qu et al., 2021). Смоделирована и синтезирована серия оптимизированных потенциальных ингибиторов фитоен-десатуразы – производных 3-фенокси-4-(3-трифторметилфенил)пиридазинов, некоторые из которых проявили до- и послевсходовую гербицидную активность при норме расхода 750 г/га, сравнимую с дифлуфениканом (Yang et al., 2021).

Относительно недавно внедрены новые ауксиновые гербициды Agylex™ и Rinskor™, нарушающие гомеостаз индолил-уксусной кислоты (Epp et al., 2016; Herrera et al., 2021; Xu et al., 2022). Новые алкилазиновые гербициды Specticle™ и Alion™ на основе индазифлама ингибируют биосинтез целлюлозы в растениях (Ahrens et al., 2015). ГФПД – ММ трипирасульфона – нового ХГ из класса пирозолонов для борьбы с однолетними сорняками на рисовых чеках (Wang et al., 2021).

Выявлен ряд новых ММ, перспективных для направленного поиска их ингибиторов, например: транскетолаза, участвующая в биосинтезе липидов, аминокислот, нуклеотидов в клетках растений (Huo et al., 2018); инозитол фосфорилцерамидсинтаза, которая участвует в биосинтезе сфинголипидов растений (Pinneh et al., 2019); дигидродипиколинатсинтаза (ДДС), которая катализирует первую стадию биосинтеза лизина (Soares da Costa et al. 2021); гомогентизат-соланезилтрансфераза, которая катализирует декарбоксилирование и пренилирование гомогентизата с образованием 2-метил-6-соланезил-1,4-бензохинола в процессе биосинтеза пластохинона, в свою очередь задействованного в биосинтезе каротиноидов в качестве кофактора фитоен-десатуразы (Shino et al., 2021).

Несмотря на поиски веществ с новыми МД против сорных растений, они, как в последнее время считается, не станут панацеей от множественно устойчивых к ХГ сорных растений. Однако вещества, действующие на две и более ММ, возможно дольше сохранят свои высокие гербицидные свойства (Gressel, 2020; Gaines et al., 2021; Duke, Dayan, 2022). Возможен рациональный дизайн структуры таких двойных ингибиторов. Например, (Z)-2-(5-(4- метоксибензилиден)-2,4-диоксопиримидин-3-ил)уксусная кислота действует на два различных фермента синтеза лизина у арабидопсиса дигидродипиколинатсинтазу и дигидродипиколинатредуктазу, что делает данное вещество интересным для разработки нового ХГ (Mackie et al., 2022).

Современные тенденции в способах применения гербицидов. Препаративные формы ХГ могут быть твердыми (в виде порошков, гранул или микрокапсул) и жидкими (истинные или коллоидные растворы в воде или органических растворителях, эмульсии и суспензии). Виды и состав препаративных форм пестицидов постоянно совершенствуются с целью сделать их применение максимально эффективным, удобным и безопасным (Tadros, 2018; Захарычев, 2021).

Основные общие тенденции в разработке препаративных форм пестицидов следующие: разработка рецептур с несколькими активными ингредиентами; использование водных эмульсий или микроэмульсий с минимальными объемами органических растворителей; замена пылящих порошков концентратами суспензий или диспергируемыми в воде гранулами; повышение адресности пестицидов с использованием форм с постепенным высвобождением действующих веществ (ДВ) или путем обработки семян; разработка рецептур таблеток и гелей; поиск адъювантов (вспомогательных веществ) для повышения биологической активности и снижения дозы пестицидов при опрыскивании (Knowles, 2008). Разработки товарных форм и способов применения ХГ соответствуют во многом этим трендам. Так, в последнее время много исследовательских

работ посвящено 1) разработке синергетических композиций различных ДВ; 2) поиску адьювантов, повышающих эффективность послевсходового применения ХГ; 3) разработке твердых форм ХГ пролонгированного действия для почвенного применения (Спиридонов и др., 2019, 2021); 4) использованию нанотехнологий в создании препаративных форм ХГ (Forini et al., 2022).

С помощью высокопроизводительного скрининга на проростках арабидопсиса изучено совместное действие 24 различных гербицидов с разными МД в 276 комбинациях. Наряду с известными комбинациями (мезотрион–атразин и атразин–кломазон) выявлено несколько новых синергетических смесей, один компонент которых обязательно относился к гербицидам, вызывающим обесцвечивание листьев: мезотрион–норфлуразон, мезотрион–клетодим и кломазон–паракват (Sukhoverkov, Mylne, 2021). В Южной Африке обнаружены резистентные популяции подорожника ланцетного (*Plantago lanceolata* L.), в 10 и 20 раз менее чувствительные соответственно к глифосату и параквату, чем дикие растения. Для борьбы с ними подобрана комбинация тербутилазина и S-метолахлора (497.2 г + 102.8 г ДВ/га) – гербицидов с различными МД (Ndou et al., 2022). Экспериментальное изучение устойчивости к гербицидам в различных популяциях *A. myosuroides* показало, что использование смесей ХГ может способствовать развитию у сорняков универсального механизма резистентности (Comont et al., 2020). Действительно, число популяций сорных растений, нечувствительных к ХГ с различными ДВ (от 2 до 8 и более), неуклонно растет (Vo et al., 2017; Togra et al., 2021), что потребует в будущем как более точного подбора препаратов, так и более активного использования агротехнических и биологических методов борьбы с сорняками (Riemens et al., 2022).

Очень важным компонентом рабочих растворов ХГ являются адьюванты – любые вещества, добавляемые либо в состав гербицида, либо в рабочий раствор, которые повышают гербицидную активность за счет улучшенного перемешивания, увеличения капельного покрытия поверхности листьев, удержания и предотвращения быстрого высыхания капель, улучшения проникновения ДВ через кутикулу листьев в клетки и т.д. (Kirkwood, 1993; Green, Foy, 2004; Pacanoski, 2015; Zimdahl, 2018). Следует отметить также, что некоторые адьюванты могут не только повысить эффективность, но и существенно изменить токсикологический профиль ХГ (Mesnage et al., 2014). Однако вместо синтетических компонентов возможно использование поверхностно-активных веществ природного происхождения, например, различных липидов (Gayathiri et al., 2022).

В зависимости от цели – обрабатываемых видов сорных и культурных растений и особенностей их анатомии, физико-химических свойств ДВ гербицида и других параметров, таких как размер капель при опрыскивании, из весьма обширных каталогов (<https://ppp.purdue.edu/wp-content/uploads/2016/11/PPP-115.pdf>) подбираются оптимальные адьюванты и их концентрации. Ниже приведем несколько различных примеров.

Оценка эффективности борьбы с однодольными сорняками диурина (0.075 кг/га) с 12 адьювантами (0.1 % об/об) в лабораторных и тепличных опытах показала, что кремнийорганические ПАВ снижали поверхностное натяжение

и угол контакта капель растворов для распыления диурина в большей степени, чем несиликоновые ПАВ. Отобраны три кремнийорганических адьюванта, которые значительно усилили ингибирующее воздействие гербицида на рост *E. crus-galli* (Singh et al., 2002). Эффективность формулы сульфурона против ряда сорных растений (*E. crus-galli*, *Setaria faberi* Herrtm., *Abutilon theophrastii* Medik.) была существенно повышена при использовании метилированного растительного масла (MSO Concentrate, Loveland Products, Inc. США) по сравнению с неионным ПАВ или растительным маслом. Причем, добавление азотного удобрения (аммиачной селитры или сульфата аммония) в рабочий раствор с учетом вида сорного растения и адьюванта еще больше повышало эффективность гербицида в полевых условиях (Bunting et al., 2004). Метилированное растительное масло не только снижает поверхностное натяжение и угол контакта капель, но и предотвращает их высыхание. Это, в свою очередь, обеспечивает более высокий уровень проникновения гербицидов в растительные ткани. Так, тропамезон вместе с метилированным соевым маслом (GY-HMax, КНР) проявил более высокую эффективность в отношении ряда сорных растений, чем без этого адьюванта (Zhang et al., 2013). Аммонийные удобрения совместно с другими адьювантами также способствуют более эффективному поглощению некоторых гербицидов (Kirkwood, 1993; Pacanoski, 2015).

При удачном подборе адьюванта норму расхода ДВ гербицидов удается заметно снизить. Так, использование неионного адьюванта INEX-A (Cosmocel, Mexico), представляющего смесь полигликолей этоксилированных спиртов и арил-полиэтоксизанола и обладающего эффектами антииспарителя, пенетранта, диспергатора, совместно с глифосатом позволило снизить норму расхода ХГ, а также подавить прирост биомассы *Lolium rigidum* Gaudin и *Coryza canadensis* (L.) Cronq. Более того, адьювант способствовал более быстрому поглощению глифосата и его транслокации в растениях (Palma-Bautista et al., 2020). Поскольку подборка адьювантов с учетом их разнообразия и их концентраций – длительный и трудоемкий процесс, для ускорения разработана экспресс-методика, основанная на определении флуоресценции хлорофилла обработанных листьев (Zhang et al., 2022).

Препаративные формы ХГ пролонгированного действия обычно представляют собой нерастворимые в воде, физико-химически и/или биологически длительно разлагаемые гранулы, обычно содержащие в составе полимерный носитель (например, лигнин, полисахариды, полиэфиры) и различные добавки. Благодаря этому ДВ постепенно выделяется в окружающую среду, длительно сохраняя гербицидное действие в почве по сравнению с опрыскиванием. Такие препаративные формы предохраняют ДВ от жесткого воздействия внешних факторов, поддерживая их стабильность. Они менее опасны в применении и предотвращают попадание ХГ в грунтовые воды (Singh et al., 2020; Захарычев, 2021). В последнее время разработка таких форм пестицидов стала одним из трендов в агрохимии (Li et al., 2021).

В зависимости от используемых материалов и методов получают твердые препаративные формы ХГ в виде капсул или частиц, которые отличаются как структурно, так и по своему составу. Капсулы представляют собой

системы, состоящие из полимерной оболочки и ядра, где ДВ может быть растворено или адсорбировано на полимерной стенке (Soreña et al., 2009). Частицы (гранулы, микросферы) состоят только из матрицы, в которой ДВ либо адсорбированы, либо физически в ней удерживаются (Campos et al., 2014).

Инкапсулированный в полимочевину оксифлуорфен был стабилен и нетоксичен для риса (Rao et al., 2020, 2021). Пендиметалин был успешно инкапсулирован в полиуретанмочевину; состав оболочки существенно влиял на форму микрокапсул и высвобождение ДВ (Yılmaz et al., 2021). Препаративные формы (гранулы, таблетки) различных ХГ (метрибузин, трибенурон-метил, феноксапроп-п-этил) на основе биоразлагаемого бактериального поли-3-гидроксисутирата и природных материалов (глина, древесная мука, торф) продемонстрировали высокую стабильность, биологическую эффективность и низкую побочную токсичность. Их почвенное применение в полевых условиях было более эффективным, чем опрыскивание (Kiselev et al., 2019; Volova et al., 2020; Prudnikova et al., 2021; Петровская и др., 2022). Сходные результаты получены при использовании микрокапсул на основе поли(3-гидроксисутират-ко-4-гидроксисутират)а для контролируемого высвобождения трифлуралина (Cao et al., 2019).

В последнее десятилетие активно обсуждается использование нанотехнологий в разработке препаративных форм пестицидов. Преимущественно это относится к наночастицам – наноразмерным аналогам препаративных форм с контролируемым высвобождением ХГ (Oliveira et al., 2019). В их состав могут входить компоненты, высвобождающие ДВ при определённых условиях, например, при заданном уровне pH, освещенности, температуры, влажности, а также при наличии определённых растительных ферментов (Huang et al., 2018). Нанотехнологии позволяют создавать также жидкие формы ХГ (например, наноэмульсии) и наноадьюванты (например, на основе

биосурфактантов) (Forini et al., 2022; Ma et al., 2022). Предполагается, что использование наноматериалов в составах ХГ повысит их биологическую эффективность за счет улучшения поглощения и транслокации ДВ в растениях. Впрочем, из-за повышенной проникающей способности и более высокой биологической активности вопрос безопасности нанопестицидов для человека и окружающей среды открыт (Walker et al., 2018; de Albuquerque et al., 2020; Chaud et al., 2021).

Наночастицы хитозан-триполифосфата, нагруженные паракватом, оказывали более сильное ингибирующее воздействие на фотосистему I шпината, чем неинкапсулированный гербицид (Pontes et al., 2021). Для предотвращения быстрого испарения и/или вымывания гидрофильных гербицидов в сточные воды с использованием обратной миниэмульсионной матрицы в подсолнечном масле синтезированы наночастицы альгината для инкапсуляции дикамбы. Получен наногидрогель с размером частиц около 20 нм, что способствовало устойчивому и пролонгированному высвобождению этого гербицида в течение десяти дней (Artusio et al., 2022). Наноинкапсулированные в поликапролактон атразин и метрибузин были стабильны и более фитотоксичны, чем обычные препаративные формы на основе этих же ДВ (Wu et al., 2021; Takeshita et al., 2022). Биоразлагаемый и светочувствительный амфифильный полимер, синтезированный путем полиэтерификации, был использован для изготовления наноразмерных частиц с контролируемым высвобождением 2,4-Д, запускаемым освещением (Shan et al., 2022). Коммерциализирован наноадьювант для использования с рядом гербицидов на кукурузе (NanoExcel, Enviro Science Technology, <https://nanoagtechnologies.com/products/ag-products/nano-excel-30>).

Ниже будет рассмотрено, как некоторые вышеописанные подходы могут быть приложены к природным фитотоксинам.

Возможности использования природных соединений в качестве биорациональных гербицидов

Перспективные фитотоксины и коммерциализованные препараты. С целью снижения объёмов применения синтетических ХГ и для борьбы с сорняками в органическом земледелии в различных странах ведутся разработки биологических и биорациональных (биохимических) гербицидов (БХГ) (Hasan et al., 2021; de Souza Barros et al., 2021). Фитотоксические вторичные метаболиты могут образовывать растения (эффект аллелопатии) и микроорганизмы (факторы патогенности или колонизации растений) (Vurro et al., 2018; Chaïb et al., 2021; Kalra et al., 2021; Palanivel et al., 2021). Фитотоксическими свойствами обладают представители различных классов природных соединений (Seigler, 2006; Xu et al., 2021). В качестве БХГ рассматривают также микробные препараты токсинного действия; грубые экстракты растительного или микробного происхождения; индивидуальные природные соединения (или их смеси) различной степени очистки (Kogres et al., 2019).

Многие природные фитотоксины демонстрируют селективность или высокую активность в отношении трудноискоренимых сорных растений, например, паразитических сорняков. Так, в модельных опытах показано, что метиловый эфир коричной кислоты может селективно

подавлять плевел (*L. rigidum*) в посевах пшеницы (Lorenzo et al., 2019). Грибной фитотоксин радицинин продемонстрировал селективность в отношении буфельской травы *Cenchrus ciliaris* L. – инвазивного растения для США – и отсутствие тератогенного, токсического или летального воздействия на эмбрионы рыбы *Brachydanio rerio* (Masi et al., 2019). Водный экстракт из полыни обыкновенной (*Artemisia vulgaris* L.) подавлял рост щирицы запрокинутой (*A. retroflexus*) и стимулировал рост защищаемых культур (Pannacci et al., 2020). Некоторые трихотеценовые токсины грибов рода *Fusarium* в очень низких концентрациях ингибируют прорастание семян паразитических сорняков, среди которых наиболее активным был диацетоксисцирпенол, полностью подавляющий прорастание семян *Striga hermontica* (Delile) Benth. и *Phelipanche ramosa* (L.) Pomel при концентрации <1 мкМ (Zonno, Vurro, 2002; Anteyi et al., 2022). Некоторые природные соединения (например, фузикокицин, стриголактоны и их производные), наоборот, стимулируют их прорастание даже в отсутствие растения-хозяина, что приводит к гибели проростков паразитов (Vurro et al., 2009; Zwanenburg et al., 2016).

Список природных соединений, фитотоксичность которых в лабораторных опытах превышает эффективность

эталонных гербицидов, постоянно расширяется. Например, грибные метаболиты кордицепин и ряд производных α -пирона продемонстрировали гербицидный эффект, превосходящий активность глифосата (Quy et al., 2019; Li et al., 2021); гербарумин I и харцианум A подавляли прорастание семян сорняков эффективнее, чем 2,4-Д (Rivero-Cruz et al., 2000; Yin et al., 2020). Некоторые сапонины агавы (при концентрации менее 60 мкг/л) были более фитотоксичными для *E. crus-galli*, чем гербицид Логран (Durán et al., 2021). Концентрация полумаксимального ингибирования ряски (*L. paucicostata*) таншинона I и таншинона IIА из биомассы шалфея (*Salvia* spp.) была на уровне некоторых коммерческих гербицидов (Da Cruz-Silva et al., 2021). Из листьев осота полевого (*Sonchus arvensis* L.) был выделены сесквитерпеноиды, которые проявили селективную фитотоксическую активность против щирицы запрокинутой (*A. retroflexus*) и мари белой (*Chenopodium album* L.) на уровне триасульфурона, не действуя при этом на пшеницу (Wu et al., 2022).

Многие из изученных природных фитотоксинов имеют уникальный МД и, таким образом, их применение может способствовать борьбе с устойчивыми к ХГ популяциями сорных растений (Duke et al., 2020, 2022). Пиренофорол был предложен как селективный гербицид для борьбы с овсюгом (Kastanias, Chrysai-Tokousbalides, 2000), чей механизм действия при метаболомном анализе отличался от действия широко используемых химических гербицидов глифосата, мезотриона, норфлуразона, параквата и диурона (Aliferis et al., 2006). Фитотоксин бактерии *Streptomyces scabies* Lambert and Loria такстомина А препятствует нормальному протеканию цитокинеза в клетках корня лука, ингибируя биосинтез целлюлозы (King et al., 2001; Loria et al., 2006). Агликон аскаулитоксина, образуемый грибом *Ascochyta caulina* (P. Karst.) Aa & Kesteren, у чувствительных растений воздействует на метаболизм аминокислот, ингибируя аминотрансферазы (Duke et al., 2011). Сарментин, выделенный из *Piper* spp., перспективен как БХГ, поскольку обладает несколькими МД на растения (действует на фотосинтез и ингибирует редуктазу еноил-ацилпереносящих белков), а также хорошо проникает через кутикулу листьев ряда сорных растений (Dayan et al., 2015). МД фитотоксина *Phoma macrostoma* Mont. макроцидина А заключается в нарушении биосинтеза каротиноидов, в число возможных молекулярных мишеней макроцидинов входят ферменты фитоен-десатураза и 1-дезоксид-Д-ксилулозо редуктоизомераза (Hubbard et al., 2015, 2016). Аспергровая кислота, образуемая грибом *Aspergillus terreus* Thom, ингибирует дегидратазу дигидроксикислот растений (Yan et al., 2018). МД тенуазоновой кислоты заключается в блокировании фотосистемы II через ингибирование D1-белка (psbA) в тилакоидной мембране. Этот белок является молекулярной мишенью многих коммерческих гербицидов, в частности диурона, атразина, броманила, однако сайты связывания в активном центре белка D1 различны для перечисленных веществ (Chen et al., 2017). Недавно было выявлено, что микотоксины патулин и глиотоксин, также связываются с белком D1 (Guo et al., 2020, 2021). В обзоре Verdeguer et al. (2020) перечислены многочисленные нарушения, вызываемые в растениях эфирными маслами и их компонентами.

Большинство коммерческих БХГ на основе немодифицированных природных соединений пока ориентировано на органическое сельское хозяйство. Эти препараты, как правило, представляют собой продукты с коротким сроком годности, которые требуют высоких норм расхода и многократного применения (Marrone, 2021), обладают более низкой эффективностью и более высокой стоимостью, чем химические гербициды. (Duke et al., 2022; Cabrerá-Pérez et al., 2022). Ряд штаммов бактерий *Streptomyces hygrosopicus* (Jensen) Yüntsen и *S. viridochromogenes* (Krainsky) Waksman and Henrici в культуре синтезируют биалафос. Биалафос выпускается в Японии, но имеет очень ограниченный рынок сбыта (Duke, Dayan, 2011, 2015). Несколько компаний разработали БХГ на основе пеларгоновой кислоты для использования в органическом земледелии (Cordeau et al., 2016). В США зарегистрирован гербицид Opportune™ на основе убитых клеток *S. acidiscabies* Lambert and Loria, действующим веществом которого является такстомина А (Koivunen, Marrone, 2013; Duke et al., 2022).

В связи с высокой востребованностью БХГ для «неорганического» растениеводства, в мире ведется постоянный поиск новых более эффективных гербицидных соединений природного происхождения. Сотрудники компании «Corteva» (США) выявили ряд грибных и бактериальных фитотоксинов, перспективных для создания новых БХГ: макроцидин А (Graupner et al., 2006), циннацидин (Irvine et al., 2008), альбуцидин (Hahn et al., 2009), мевалоцидин (Gerwick et al., 2013). Компания «Marrone BioInnovations» протестировала более 12 тыс. микроорганизмов и в настоящее время готова к внедрению трех гербицидных препаратов (<https://marronebio.com/marrone-bio-advances-novel-herbicides/#>). Сообщается об испытании более десяти препаратов на основе растительных экстрактов и эфирных масел, однако они широкого применения не получили (Hasan et al., 2021 a,b). Препарат, на основе тенуазоновой кислоты успешно испытан в полевых условиях против основных сорняков хлопчатника и табака (Zhou et al., 2019).

Пути повышения эффективности. Помимо недостаточной эффективности, в использовании БХГ есть и другие проблемы. Например, испытания природных соединений в тепличных и вегетационных условиях проводятся редко. Это связано с тем, что методы их получения и контроля качества недостаточно отработаны, а лабораторные эксперименты по оценке фитотоксичности, на основе которых часто делают заключение о гербицидном потенциале, не всегда коррелируют с обработкой растений *in vivo*. Нередко, для оценки фитотоксичности природных веществ используются методы, отличные от тех вышеописанных методик, которые применяются для биотестирования синтетических гербицидных соединений. Учитывая низкие выходы, масштабирование производства фитотоксинов на пилотном и промышленном уровне требует оптимизации условий ферментации, выбора лучшего штамма-продуцента, питательной среды и простого метода очистки с минимальным использованием органических растворителей. При работе с растительными метаболитами требуется организация плантаций растений-продуцентов и т.д. (Varejão et al., 2013; Cimmino et al., 2015). Несмотря на вышеизложенные трудности, в последнее время появляются примеры исследований по оптимизации получения

перспективных микробных метаболитов (например, такстомина А, радицинина, гербарумина I) (Berestetskiy et al., 2019; Wang et al., 2020; Masi et al., 2021). В то же время, по-прежнему, в открытых источниках имеется очень мало информации о стабильности и токсичности природных фитотоксинов и продуктов их деградации (Seger et al., 2005; Ahonsi et al., 2006; Trivella et al., 2010; Scheepmaker et al., 2019; Kiseleva et al., 2020).

Еще одна проблема, которую необходимо решить для эффективного применения биорациональных гербицидов – это подбор или разработка их препаративных форм (Cimmino et al., 2015; Bordin et al., 2020). Для первичной оценки эффективности природных гербицидов обычно испытывают простейшие составы. Опытный образец сорголеона, который был приготовлен в форме смачивающегося порошка с помощью распылительной суши, имел следующий состав: ДВ (4.9%), каолин (79.2%), диоксид кремния (9.2%) и прилипатель (монооктадециловый эфир полиоксиэтилена, 7.0%) (Uddin et al., 2013). Для применения фитотоксической культуральной жидкости гриба *Phoma* sp. была разработана эмульсия на основе Span-80, Tween-80 и пальмового масла (Toderio et al., 2018).

Биологическую активность фитотоксинов феосфериды А и стагонолиды А, образуемых соответственно грибами *Paraphoma* sp. и *Stagosnospora cirsii* Davis, существенно повысил адьювант Hasten™ (Victorian Chemicals, Coolaroo, Australia) на основе этиловых и метиловых эфиров растительного масла (Poluektova et al., 2018; Dubovik et al., 2020). В состав опытного образца гербицида на основе теназуоносовой кислоты для полевых испытаний входил 0.4% адьюванта на основе полиоксиэтиленового эфира жирных спиртов и лаурокарпама (1:3 по объему) (Zhou et al., 2019). Новая препаративная форма стриголактонов в виде концентрата эмульсии снижала всхожесть стриги (*Striga* spp.) на 89–99% в тепличных опытах и была эффективна и в полевых условиях (Jamil et al., 2022). Твердая препаративная форма культуральной жидкости *Diaporthe* sp. была получена при помощи распылительной суши с использованием адьюванта AgRho FKC, являющегося

активатором глифосата, и диоксида кремния в качестве наполнителя (de Almeida et al., 2020). Инкапсулированный в циклодекстрин инулоксин сохранил высокую активность в отношении заразики *P. ramosa* (Moeini et al., 2019). Успешно испытана биопленка на основе полибутиленсукцината, обеспечивающая постепенное высвобождение органического экстракта диттрихии клейкой (*Dittrichia viscosa* (L.) Greuter) (Serino et al., 2021). Период полураспада скополетина в гранулах органоглины (Cloisite® 10A) составил 20 суток, в отличие от его свободной формы, для которой период полураспада в полевых условиях был менее суток. Препарат, нагруженный этим фитотоксином, в полевых условиях проявил гербицидную активность при норме расхода 12 кг/га (Galán-Pérez et al., 2022).

Новым трендом в использовании природных соединений в защите растений может быть использование нанотехнологий (Kremer et al., 2019; Vurgo et al., 2019; Abdollahdokht et al., 2022). Так, получена фитотоксичная наноформа эфирного масла чабера душистого (*Satureja hortensis* L.) инкапсулированного в персидскую камедь, которая в дозировке 15 мл/л обеспечивала гибель щиряцы запрокинутой через 48 ч после обработки (Taban et al., 2020). Инкапсулированный в мезопористые наночастицы кремнезема офиоболин А проявил фитотоксичность для листьев различных растений только при их механическом повреждении (Vurgo et al., 2020). Наногубки на основе декстрина представляют собой полимеры с клеткообразной структурой, которые могут образовывать комплексы из нескольких молекул, действуя как носители или протекторы. Нагруженные фитотоксином аилантоном из *Ailanthus altissima* (Mill.) Swingle наногубки проявили пролонгированное на несколько недель гербицидное действие в модельных опытах (Demasi et al., 2021). Наноэмульсия на основе эфирного масла цитронеллы цейлонской (*Cymbopogon nardus* Rendle), содержащего 36% гераниола, 18% транс-цитраля и 15% цис-цитраля, оказывала значительный дозозависимый ингибирующий эффект на прорастание и рост проростков *E. crus-galli* (Somala et al., 2022).

Природные фитотоксины как прототипы синтетических гербицидов

Как упоминалось выше, существуют различные подходы к формированию библиотек и последующему скринингу веществ с гербицидными свойствами. Для этого рационально использование природных фитотоксинов, поскольку значительная их доля соответствует физико-химическим предикторам гербицидных молекул и обладает оригинальными МД на растения (Oršolić et al., 2021; Duke et al., 2022). Так, природные соединения (ПС) могут быть использованы для виртуального и биологического скрининга ингибиторов известных ММ, обладая при этом новым структурным скелетом по сравнению с известными ХГ. К примеру, проведен виртуальный скрининг 14 природных фитотоксинов на связывание с белком D1 (psbA) фотосистемы II трех видов сорных растений (*Eleusine indica* (L.) Gaertn., *Praxelis clematidea* (Hieron. ex Kuntze) R.M.King & H.Rob., and *Momordica charantia* L.) с помощью программы PyRx v.0.9.5. В результате аурахин А и аурахин Р, а также цианобактерин были помещены в топ-рейтинг соединений с высоким показателем афинности к указанной ММ. Связывание белка D1 с фитотоксинами

определялось взаимодействием с определенными аминокислотными остатками, причем набор участвующих в связывании аминокислот оказался на 50–90% аналогичен для его комплекса с эталонным гербицидом диуроном (Permatasari et al., 2021). Разработан сложноступенчатый виртуальный скрининг ингибиторов 5-енолпирувилшкима-3-фосфатсинтазы (ЕПШФС) – ММ глифосата. Для этого из различных источников была собрана библиотека гербицид-подобных природных соединений путем моделирования их взаимодействия с указанным ферментом из *E. indica*. Одно из прошедших сито отбора соединений показало стабильную конформацию в комплексе с ЕПШФС и высокую аффинность к нему, не обладая при этом структурным сходством с глифосатом (de Oliveira et al., 2022). Кристаллическая структура новых ММ природных фитотоксинов может быть использована для скрининга химических библиотек и выявления более подходящих по строению, активности и токсичности соединений. В настоящее время известно более 40 ММ для различных природных

веществ, однако эта стратегия пока не используется (Duke et al., 2022).

ПС, их полусинтетические производные и аналоги природных соединений составляют 17% соединений (из 800 проанализированных), используемых для защиты растений. Они были постоянным источником новых агрохимикатов в течение последних 70 лет. Отдельно можно отметить существование синтетических эквивалентов природных соединений – синтетических действующих веществ, в структуру которых входит фрагмент ПС. С их учетом доля пестицидов, которые гипотетически имеют природное происхождение, вырастает до 50%. Аналогичные тенденции также справедливы для оценки роли ПС в выявлении новых МД пестицидов и оригинальных химических структур для их разработки (Sparks, Bryant, 2021). Например, некоторые современные гербициды, ингибирующие ГФПД (мезотрион, сулкотрион, темботрион и др.) – аналоги природных соединений из группы трикетонов, характерных для различных растений семейства Миртовые (Duke et al., 2022). Такие хорошо известные ауксин-подобные гербициды, как клопиралид и аминопиралид, являются синтетическими эквивалентами производных пиколиновой кислоты, которую образуют почвенные и фитопатогенные грибы, такие как *Aspergillus* spp. и *Pyricularia oryzae* Cav. (Aucique-Pérez et al., 2019). Глюфосинат (фосфинотрицин) – синтетический аналог упоминавшегося выше бактериального метаболита биалафоса, который метаболизируется в растениях до фитотоксичного фосфинотрицина (Takano, Dayan, 2020).

Полный синтез природных фитотоксинов и, в частности, энантиоселективный синтез мог бы представлять собой путь для создания перспективных библиотек гербицидных соединений. Однако ПС как правило имеют достаточно сложную структуру с несколькими стереогенными центрами, что затрудняет их получение синтетическими методами в промышленном масштабе с высокими выходами и с использованием экологически чистых реагентов. Частично это проблему можно решить путем поиска и синтеза упрощенных аналогов ПС (Sparks, Duke, 2021). Например, получены упрощенные активные аналоги грибных фитотоксинов филлостиктина А (Riemer et al., 2018), офибололина А (Tao et al., 2020), макроцидинов А и Z (Treiber et al., 2021).

При рассмотрении структурных особенностей некоторых фитотоксинов (рисунок 1) и недавно внедренных гербицидов несложно заметить ряд их структурных различий (рисунок 2). В связи с этим, для повышения стабильности и эффективности некоторых природных фитотоксинов стоит рассмотреть возможности их структурной модификации в соответствии с физико-химическими предикторами гербицидов (Gandy et al., 2015; Zhang et al., 2018; Takano et al., 2019; Krähmer et al., 2021; Sukhoverkov et al., 2021). Например, более 25% известных гербицидов содержит в своем составе атомы фтора, либо трифторметильные группы (Fujiwara, O’Hagana, 2014; Ogawa et al., 2020).

Новых гербицидов путем простой модификации ПС пока не создано. Однако, эта стратегия оказалась эффективной, например, при разработке полусинтетического инсектицида Инскалис на основе пирипиропена А, образуемого некоторыми почвенными грибами, вместе с биотехнологией его получения (Koradin et al., 2021).

На первом этапе дизайна и синтеза производных ПС большое значение имеет установление активных центров в их структуре. Это можно достичь путем анализа связи между структурой и биологической активностью (АССА) исходных ПС, их природных и простейших полусинтетических производных (Clark, 2012; Wang et al., 2021). АССА позволяет найти подходы к синтезу эквивалентов и упрощенных аналогов ПС, а также так называемых псевдоприродных соединений (Truax, Romo, 2020; Karageorgis et al., 2021; Sparks, Duke, 2021). В последнее время появилось большое число работ по изучению полусинтетических производных растительных метаболитов в качестве потенциальных ХГ с использованием АССА, например: маслиновой кислоты (Ben Nejma et al., 2018), 2,4,5-триметоксибензальдегида (Rodrigues et al., 2020), кумарина (Zhao et al., 2021), берберина (Zhang et al., 2021). Однако работ по АССА микробных фитотоксинов еще сравнительно немного. В крупном обзоре Cimmino с соавт. (2015) рассмотрено лишь шесть фитотоксинов, для которых проводились первичные работы по взаимосвязи структуры и фитотоксической активности – хеноподолины, ноненолиды, цитохалазины, папирацилловая кислота, агропиренал. Недавно опубликованы работы по АССА производных радицинина (Masi et al., 2019), пиколиновой кислоты (Yang et al., 2021), фумонизина (Renaud et al., 2021) и 10-членных лактонов (Dalinova et al., 2021).

После изучения реакционной способности исходного ПС и выявления полусинтетических соединений-лидеров может проводиться дальнейший синтез их производных с ориентацией на физико-химические дескрипторы гербицидов с использованием типичных токсифоров или показавших эффективность структурных фрагментов ХГ. Отбор перспективных молекул может быть подтвержден молекулярным докинггом, если их потенциальная ММ известна.

Серия производных 3-ацил-5-алкилтетрамовой кислоты была сгенерирована в имитационной модели молекулярного взаимодействия между теназуоновой кислотой (ТеК) и целевым белком D1 арабидопсиса с помощью компьютерного дизайна. Затем каждое производное, характеризующееся высокой аффинностью, подвергали молекулярному докингу с белком D1 для вычисления свободной энергии связывания. Три отобранных производных ТеК – D6 (sec-пентил-ТеК), D13 (sec-гексил-ТЕК) и D27 (sec-гептил-ТеК) – были синтезированы для проведения биотестирования. Из них D6 и D13 проявили более высокую гербицидную активность, чем ТеК (Wang et al., 2022).

Виды растений рода *Peperomia* продуцируют широкий спектр вторичных метаболитов, в частности, они являются важными природными источниками 2-ацилциклогексан-1,3-диононов (например, алатанона А, тринейрона А и др.), структурно сходных с лептоспермоном и коммерческими трикетоновыми гербицидами, такими как сулкотрион. Проведен синтез 76 аналогов 2-ацилциклогексан-1,3-дионона, которые были протестированы на ингибирование 4-гидроксибензилпируватдиоксигеназы (ГФПД). Полученный набор данных был впоследствии проанализирован с использованием трехмерного количественного АССА для характеристики ключевых структурных особенностей, которые способствуют ингибированию активности ГФПД. Это позволило выявить

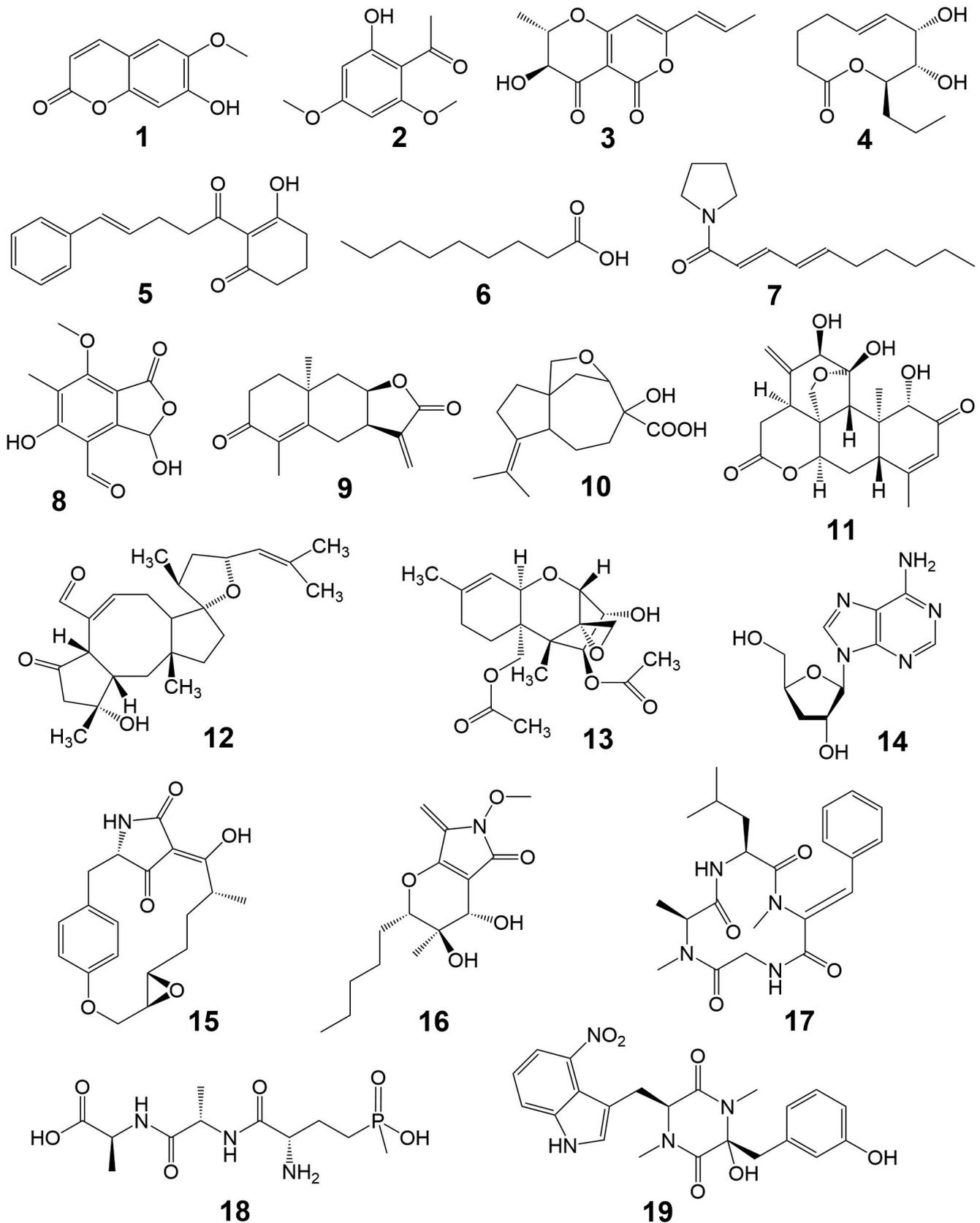


Рисунок 1. Структуры фитотоксинов, упомянутых в тексте: 1 – скополетин, 2 – ксантоксилин, 3 – радицинин, 4 – гербарумин I, 5 – алатанон А, 6 – пеларгоновая кислота, 7 – сарментин, 8 – циклопальдиевая кислота, 9 – инулоксин, 10 – асптерровая кислота, 11 – аилантон, 12 – офиоболин А, 13 – диацетоксисерпенол, 14 – кордицепин, 15 – макроцидин А, 16 – феосферид А, 17 – тентоксин, 18 – биалафос, 19 – такстомин А

Figure 1. Structures of phytotoxins mentioned in the text: 1 – scopoletin, 2 – xanthoxyline, 3 – radicinin, 4 – herbarumin I, 5 – alatanone A, 6 – pelargononic acid, 7 – sarmentine, 8 – cyclopaldic acid, 9 – inuloxin, 10 – aspterric acid, 11 – ailanthon, 12 – ophiobolin A, 13 – diacetoxyscerpenol, 14 – cordycepin, 15 – macrocidin A, 16 – phaeosphaeride A, 17 – tentoxin, 18 – bialaphos, 19 – thaxtomine A

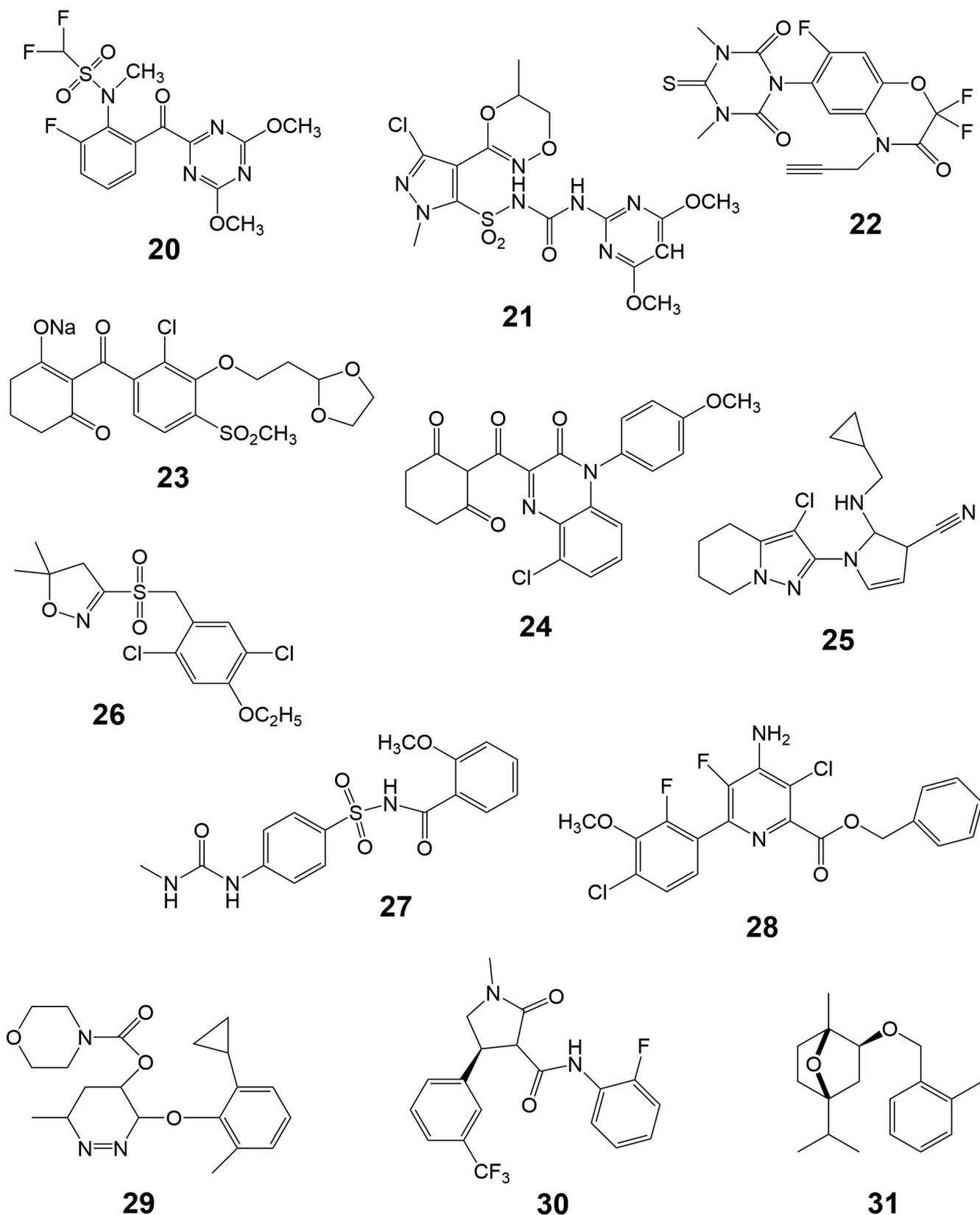


Рисунок 2. Примеры некоторых химических гербицидов, зарегистрированных в различных странах мира с 2015 г. (Umetsu, Shirai, 2020): **1** – Триафамон, **2** – Метазосульфурон, **3** – Трифлудимоксацин, **4** – Ланкотрион-натрий, **5** – Фенквинотрион, **6** – Циклопиранил, **7** – Феноксасульфен, **8** – Флопирауксифен-метил, **9** – Меткамифен, **10** – Циклопириморат, **11** – Тетфлупиролимет, **12** – Цинметилин

Figure 2. Examples of some chemical herbicides registered in different countries since 2015 (Umetsu, Shirai, 2020): **1** – Triafamone, **2** – Metazosulfurone, **3** – Трифлудимоксацин, **4** – Lancotriion-sodium, **5** – Fenquinotriion, **6** – Cyclopyranil, **7** – Fenoxasulfone, **8** – Flopyrauxifen-methyl, **9** – Metcamifen, **10** – Cyclopyrimorate, **11** – Tetrflypyroliomet, **12** – Cynmethylin

2-ацилциклогексан-1,3-дион с боковой C11 алкильной цепью, демонстрирующий более высокую гербицидную активность, чем сулькотрион (Ooka et al., 2022).

Ксантоксиллин – небольшой природный метилкетон из растения *Zanthoxylum limonella* (Dennst.) Alston, является ингибитором роста растений. В исследовании Chotpatiwetchkul et al. (2022) родственные ему метилкетоны, несущие электрон-донорные и -акцепторные группы или гетероциклические заместители, были исследованы в качестве ингибиторов прорастания семян и роста проростков *Amaranthus tricolor* L. и *E. crus-galli*. На основе АССА были установлены типы и положения заместителей, которые имеют решающее значение для активности метилкетонных гербицидных веществ. Было обнаружено, что производные индола, а именно 3-ацетилиндол и 3-ацетил-7-азаиндол, являются наиболее активными метилкетонами, которые сильно подавляют рост растений

при низких концентрациях. Молекулярный докинг показал, что карбонильное, ароматическое и азаиндолное взаимодействия являются ключевыми для ингибирования ГФПД (Chotpatiwetchkul et al., 2022).

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГКоАР), например, статины, обладают гербицидными свойствами, поэтому этот фермент, катализирующий синтез мевалоновой кислоты, может представлять собой ММ для разработки ХГ. После установления кристаллической структуры ГМГКоАР арабидопсиса (AtHMG1) проведен скрининг статинов и их полусинтетических производных. Одно из проявивших гербицидную активность производных аторвастатина в 20 раз сильнее ингибировало AtHMG1, чем активность аналогичного фермента человека HsHMGCR, представляя собой соединение-лидер для будущей разработки специфичных для растений ингибиторов ГМГКоАР (Haywood et al., 2022).

Заключение

Анализ литературы показал, что прогресс в использовании природных соединений для борьбы с сорными растениями следует за достижениями в исследовании синтетических гербицидов. Виртуальный скрининг гербицид-подобных природных фитотоксинов и их биотестирование с помощью принятых при скрининге гербицидных молекул методик должны повысить эффективность отбора перспективных соединений. Биотехнологическая оптимизация получения и тщательная токсикологическая характеристика сделают немодифицированные природные соединения более привлекательными для практики. Разработка стабильных препаративных форм фитотоксинов, обеспечивающих улучшенное проникновение в листья и контролируемое высвобождение в почве, позволит снизить нормы их внесения и возможные экологические риски. Установление механизмов действия фитотоксинов на растения станут научной основой для подбора

синергетических смесей природных и синтетических гербицидов. Кристаллические структуры молекулярных мишеней, на которые действуют природные фитотоксины, могут быть использованы для виртуального скрининга более эффективных синтетических ингибиторов из существующих химических библиотек методом молекулярного докинга. Компьютерный дизайн полусинтетических производных или синтетических аналогов фитотоксинов с использованием специфичных для известных гербицидов структурных фрагментов и физико-химических правил вместе с последующим анализом взаимосвязи структуры и биологической активности позволяет вести более сфокусированный синтез перспективных молекул. Все перечисленные подходы должны ускорить появление новых гербицидов, столь востребованных как в органическом, так и в традиционном сельском хозяйстве.

Работа выполнена при поддержке РФФ (проект № 22-16-00038).

Библиографический список (References)

- Говоров ДН, Живых АВ, Шабельникова АА (2021) Применение пестицидов. Год 2020-й. *Защита и карантин растений* 6:3–4. https://doi.org/10.47528/1026-8634_2021_6_3
- Захарычев ВВ (2021) Химия гербицидов: учебное пособие для вузов. СПб: Лань. 592 с.
- Колупаев МВ (2021) Резистентность сорняков к гербицидам нарастает. *Защита и карантин растений* 4:15–16
- Михайликова ВВ, Стребкова НС, Пустовалова ЕА (2020) Действующие вещества – основа химической защиты растений. *Агрехимия* 5:44–46. <https://doi.org/10.31857/S0002188120050105>
- Петровская О, Барановский С, Демиденко А, Волова Т (2022) Действие депонированных гербицидных препаратов на зерновые культуры. *Вестник российской сельскохозяйственной науки* 1:47–51. <https://doi.org/10.30850/vrsn/2022/1/47-51>
- Спиридонов ЮЯ, Жемчужин СГ, Клейменова ИЮ, Босак ГС (2019) Современное состояние проблемы изучения и применения гербицидов (дайджест публикаций за 2014–2017 гг.). *Агрехимия* 6:81–91. <https://doi.org/10.1134/S0002188119060103>
- Спиридонов ЮЯ, Жемчужин СГ, Королева ЛМ, Босак ГС (2021) Современное состояние проблемы изучения и применения гербицидов (дайджест публикаций за 2017–2019 гг.). *Агрехимия* 3:88–96. <https://doi.org/10.31857/S0002188121030121>
- Шпанев АМ (2016) Вредоносность сорных растений в посевах яровой пшеницы на Северо-западе Нечерноземья. *Земледелие* 2:42–45
- Шпанев АМ (2013) Вредоносность сорных растений на юго-востоке ЦЧЗ. *Земледелие* 3:34–37
- Abdollahdokht D, Gao Y, Faramarz S. et al. (2022) Conventional agrochemicals towards nano-biopesticides: an overview on recent advances. *Chem Biol Technol Agric* 9(13):1–19. <https://doi.org/10.1186/s40538-021-00281-0>
- Abdullah HSTSH, Chia PW, Omar D, Chuah TS (2021) Herbicidal properties of antihypertensive drugs: calcium channel blockers. *Sci Rep* 11(1):1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93662-2>
- Ahonsi MO, Boss D, Maurhofer M, Défago G (2006) Potential environmental fate of elsinochrome A, a perylenequinone toxin produced in culture by bindweed biocontrol fungus

- Stagonospora convolvuli* LA39. *The Environmentalist* 26(3):183–193. <https://doi.org/10.1007/s10669-006-7830-0>
- Albuquerque FPD, Preisler AC, Fraceto LF, Oliveira HC, de Castro VLS (2020) Overview of nanopesticide environmental safety aspects and regulatory issues: the case of nanoatrazine. *Nanopesticides*. Springer Cham. 281–298.
- Alfred SE., Surendra A, Le C et al. (2012) A phenotypic screening platform to identify small molecule modulators of *Chlamydomonas reinhardtii* growth, motility and photosynthesis. *Genome Biol* 13:105. <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-11-r105>
- Aliferis KA, Chrysayi-Tokousbalides M (2006) Metabonomic strategy for the investigation of the mode of action of the phytotoxin (5s,8r,13s,16r)-(–)-pyrenophorol using 1h nuclear magnetic resonance fingerprinting. *J Agric Food Chem* 54(5):1687–1692. <https://doi.org/10.1021/jf0527798>
- Aliferis KA, Chrysayi-Tokousbalides M (2011) Metabolomics in pesticide research and development: review and future perspectives. *Metabolomics* 7(1):35–53. <https://doi.org/10.1007/s11306-010-0231-x>
- Anteyi WO, Klaiber I, Rasche F. (2022) Diacetoxyscirpenol, a *Fusarium* exometabolite, prevents efficiently the incidence of the parasitic weed *Striga hermonthica*. *BMC Plant Biol* 22(1):84. <https://doi.org/10.1186/s12870-022-03471-6>
- Artusio F, Casà D, Granetto M, Tosco T, Pisano R (2021) Alginate nanohydrogels as a biocompatible platform for the controlled release of a hydrophilic herbicide. *Processes* 9:1641. <https://doi.org/10.3390/pr9091641>
- Aucique-Pérez CE, Resende RS, Cruz Neto LB, Dornelas F, DaMatta FM et al. (2019) Picolinic acid spray stimulates the antioxidative metabolism and minimizes impairments on photosynthesis on wheat leaves infected by *Pyricularia oryzae*. *Physiol Plant* 167(4):628–644. <https://doi.org/10.1111/ppl.12917>
- Belz RG, Hurle KA (2004) Novel laboratory screening bioassay for crop seedling allelopathy. *J Chem Ecol* 30:175–198. <https://doi.org/10.1023/B:JOEC.0000013190.72062.3d>
- Ben Nejma A, Znati M, Daich A, Othman M, Lawson AM et al. (2018) Design and semisynthesis of new herbicide as 1,2,3-triazole derivatives of the natural maslinic acid. *Steroids* 138:102–107. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2018.07.004>
- Berestetskiy AO, Poluektova EV, Sabashuk YA, Pervushin AL (2019) Development of chromatography techniques for analysis and preparative isolation of phytotoxic metabolites produced by *Stagonospora cirsi*. *Appl Biochem Microbiol* 55:684–690. <https://doi.org/10.1134/S000368381906005X>
- Bettli C, De Vettori S, Minervini G, Zuccon E, Marchetto D et al. (2015) Assessment of phenolic herbicide toxicity and mode of action by different assays. *Environ Sci Pollut Res* 23(8):7398–7408. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-5958-5>
- Bo AB, Won OJ, Sin HT, Lee JJ, Park KW (2017) Mechanisms of herbicide resistance in weeds. *Korean J Agric Sci* 44:001–015. <https://doi.org/10.7744/kjoas.20170001>
- Bordin ER, Frumi Camargo A, Stefanski FS, Scapini T, Bonatto C et al. (2020) Current production of bioherbicides: mechanisms of action and technical and scientific challenges to improve food and environmental security. *Biocatal Biotransfor* 39(5):346–359. <https://doi.org/10.1080/10242422.2020.1833864>
- Bunting JA, Sprague CL, Riechers DE (2004) Proper adjuvant selection for foramsulfuron activity. *Crop Prot* 23(4):361–366. <https://doi.org/10.1016/j.cropro.2003.08.022>
- Cabrera-Pérez C, Royo-Esnal A, Recasens J (2022) Herbicidal effect of different alternative compounds to control *Conyza bonariensis* in vineyards. *Agronomy* 12(4):960. <https://doi.org/10.3390/agronomy12040960>
- Campe R, Hollenbach E, Kämmerer L, Hendriks J, Höffken Hwet al (2018) A new herbicidal site of action: Cinmethylin binds to acyl-ACP thioesterase and inhibits plant fatty acid biosynthesis. *Pest Biochem Physiol* 148:116–125. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2018.04.006>
- Campos EVR, de Oliveira JL, Fraceto LF, Singh B (2014) Polysaccharides as safer release systems for agrochemicals. *Agron Sust Dev* 35(1):47–66. <https://doi.org/10.1007/s13593-014-0263-0>
- Cao L, Liu Y, Xu C, Zhou Z, Zhao P et al. (2019) Biodegradable poly (3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate) microcapsules for controlled release of trifluralin with improved photostability and herbicidal activity. *Mater Sci Eng* 102:134–141
- Chaib S, Pistevo JCA, Bertrand C, Bonnard I (2021) Allelopathy and allelochemicals from microalgae: An innovative source for bio-herbicidal compounds and biocontrol research. *Algal Res* 54:102213. doi: 10.1016/j.algal.2021.102213
- Chaud M, Souto EB, Zielinska A, Severino P, Batain F et al. (2021) Nanopesticides in agriculture: benefits and challenge in agricultural productivity, toxicological risks to human health and environment. *Toxics* 9(6): 131. <https://doi.org/10.3390/toxics9060131>
- Chauhan BS (2020) Grand challenges in weed management. *Front Agron* 1(3):1–4. <https://doi.org/10.3389/fagro.2019.00003>
- Chen D, Hao G, Song B (2022) Finding the missing property concepts in pesticide-likeness. *J Agric Food Chem* 70(33):10090–10099. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c02757>
- Chen S, Qiang S (2017) Recent advances in tenuazonic acid as a potential herbicide. *Pestic Biochem Physiol* (143):252–257. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2017.01.003>
- Chiddarwar RK, Rohrer SG, Wolf A, Tresch S, Wollenhaupt S et al. (2017) In silico target prediction for elucidating the mode of action of herbicides including prospective validation. *J Mol Graph and Model* (71): 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.jmkgm.2016.10.021>
- Chotpatiwetchkul W, Chotsaeng N, Laosinwattana C, Charoenying P (2022) Structure-activity relationship study of xanthoxyline and related small methyl ketone herbicides. *ACS Omega* 7(33):29002–29012. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c02704>
- Cimmino A, Masi M, Evidente M, Superchi S, Evidente A (2015) Fungal phytotoxins with potential herbicidal activity: chemical and biological characterization. *Nat Prod Rep* 32(12):1629–1653. <https://doi.org/10.1039/c5np00081e>
- Clark RDA (2012) Perspective on the role of quantitative structure-activity and structure-property relationships in herbicide discovery. *Pest Manag Sci* 68(4):513–518. <https://doi.org/10.1002/ps.3256>

- Clark RD (2018) Predicting mammalian metabolism and toxicity of pesticides in silico. *Pest Manag Sci* 74(9): 1992–2003. <https://doi.org/10.1002/ps.4935>
- Cobb AH, Reade JPH (2010) *Herbicides and plant physiology*. Oxford: Wiley-Blackwell. 298 p.
- Comont D, Claudia L, Hull R, Crook L, Helen LH et al. (2020) Evolution of generalist resistance to herbicide mixtures reveals a trade-off in resistance management. *Nat Commun* 11(1): 3086. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16896-0>
- Cordeau S, Triolet M, Wayman S, Steinberg C, Guillemain J (2016) Bioherbicides: dead in the water? A review of the existing products for integrated weed management. *Crop Prot* 87: 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.cropro>
- Da Cruz-Silva CT, Cantrell CL, Nobrega LP, Ali A, Duke S (2021) Bioassay-guided isolation of phytotoxins from three salvia species. *Allelopathy J* 54(1):13–24. <https://doi.org/10.26651/allelo.j/2021-54-1-1344>
- Dalinova A, Fedorov A, Dubovik V, Voitsekhovskaja O, Tyutereva et al. (2021) Structure–activity relationship of phytotoxic natural 10-membered lactones and their semisynthetic derivatives. *J. Fungi* 7(10):829. <https://doi.org/10.3390/jof7100829>
- Dayan FE (2019) Current Status and Future Prospects in Herbicide Discovery. *Plants* 8(9):341. <https://doi.org/10.3390/plants8090341>
- Dayan FE, Duke SO (2020) Discovery for new herbicide sites of action by quantification of plant primary metabolite and enzyme pools. *Engineering* 6(5):509–514. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.004>
- Dayan FE, Romagni JG, Duke SO (2000) Investigating the mode of action of natural phytotoxins. *J Chem Ecol* 26(9):2079–2094. doi: 10.1023/a:1005512331061
- Dayan FE, Owens DK, Watson SB, Asolkar RN, Boddy LG (2015) Sarmentine, a natural herbicide from Piper species with multiple herbicide mechanisms of action. *Front Plant Sci* 6:222. doi: 10.3389/fpls.2015.00222
- de Almeida TC, Spannemberg SS, Brun T, Schmaltz S, Escobar O et al. (2020) Development of a solid bioherbicide formulation by spray drying technology. *Agriculture* 10(6):215. <https://doi.org/10.3390/agriculture10060215>
- de Oliveira MVD, Fernandes GMB, da Costa KS, Vakal S, Lima AH (2022) Virtual screening of natural products against 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase using the Anagreen herbicide-like natural compound library. *RSC Adv* 12: 18834–18847. <https://doi.org/10.1039/D2RA02645G>
- De Souza Barros VM, Pedrosa JLF, Gonçalves DR, de Medeiros FCL, Carvalho GR et al. (2021) Herbicides of biological origin: a review. *J Hort Sci Biotechn* 96(3):288–296. <https://doi.org/10.1080/14620316.2020.1846465>
- Demasi S, Caser M, Caldera F, Kumar Dhakar N, Vidotto F et al. (2021) Functionalized dextrin-based nanosponges as effective carriers for the herbicide ailanthon. *Ind Crops Prod* 164:113346. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113346>
- Deng C, Shao H, Pan X, Wang S, Zhang D (2014). Herbicidal effects of harmaline from *Peganum harmala* on photosynthesis of *Chlorella pyrenoidosa*: probed by chlorophyll fluorescence and thermoluminescence. *Pestic Biochem Physiol* 115:23–31. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2014.08.002>
- Dubovik V, Dalinova A, Berestetskiy A (2020) Effect of adjuvants on herbicidal activity and selectivity of three phytotoxins produced by the fungus, *Stagonospora cirsi*. *Plants* 9(11):1621. <https://doi.org/10.3390/plants9111621>
- Duke SO, Bajsa J, Pan Z (2013) Omics methods for probing the mode of action of natural and synthetic phytotoxins. *J Chem Ecol* 39(2):333–347. <https://doi.org/10.1007/s10886-013-0240-0>
- Duke SO, Dayan FE (2015) Discovery of new herbicide modes of action with natural phytotoxins. In: *Discovery and Synthesis of Crop Protection Products*. Maienfisch P, Stevenson TM, Eds. ACS Symposium Series, ACS: Washington, DC 7:79–92. <https://doi.org/10.1021/bk-2015-1204.ch007>
- Duke SO, Dayan FE (2015) Discovery of new herbicide modes of action with natural phytotoxins. *Discovery and synthesis of crop protection products*. In: *Discovery and Synthesis of Crop Protection Products*. Maienfisch P, Stevenson TM, Eds. ACS Symposium Series, ACS: Washington, DC. 7:79–92. <https://doi.org/10.1021/bk-2015-1204.ch007>
- Duke SO, Dayan FE (2011) Modes of action of microbially-produced phytotoxins. *Toxins* 3(8):1038–1064. <https://doi.org/10.3390/toxins3081038>
- Duke SO, Evidente A, Fiore M, Rimando AM, Dayan FE et al. (2011) Effects of the aglycone of ascaulitoxin on amino acid metabolism in *Lemna paucicostata* *Pestic Biochem Phys* 100(1):41–50. doi:10.1016/j.pestbp
- Duke SO, Stidham MA, Dayan FE (2018) A novel genomic approach to herbicide and herbicide mode of action discovery. *Pest Manag Sci* 75(2):314–317. <https://doi.org/10.1002/ps.5228>
- Duke SO, Dayan FE (2022) The search for new herbicide mechanisms of action: Is there a ‘holy grail’? *Pest Manag Sci* 78(4):1303–1313. <https://doi.org/10.1002/ps.6726>
- Duke SO, Pan Z, Bajsa-Hirschel J (2020) Proving the mode of action of phytotoxic phytochemicals. *Plants* 9(12):1756. <https://doi.org/10.3390/plants9121756>
- Durán AG, Benito J, Macías FA, Simonet AM (2021) agave steroidal saponins as potential bioherbicides. *Agronomy* 11(12):2404. <https://doi.org/10.3390/agronomy11122404>
- Epp JB, Alexander AL, Balko TW, Buysse AM, Brewster WK (2016) The discovery of Arylex™ active and Rinskor™ active: Two novel auxin herbicides. *Bioorg Med Chem* 24(3):362–371. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.08.011>
- Filimonov D, Druzhilovskiy D, Lagunin A, Glorizova T, Rudik, A et al. (2018) Computer-aided prediction of biological activity spectra for chemical compounds: opportunities and limitations. *Biomed Chem Res Methods* 1(1): 4. <https://doi.org/10.18097/bmcrmm00004>
- Flieller G, Riffault-Valois L, Bergaentzlé M, Ennahar S (2022) Fast and reproducible 96-well plate-based method for the evaluation of the antigerminative potential of plant extracts and phytotoxic compounds. *J Agric Food Chem* 70(25):7842–7850. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c0>
- Forini MML, Pontes MS, Antunes DR, de Lima PHC, Santos JS (2022) Nano-enabled weed management in agriculture: From strategic design to enhanced herbicidal activity. *Plant Nano Biology* 1:100008. <https://doi.org/10.1016/j.plana.2022.100008>
- Fu Y-X, Zhang Z-YZ, Guo W-Y, Dai Y-J, Wang Z-Y et al. (2022) In vivo fluorescent screening for HPPD-targeted herbicide discovery. *Pest Manag Sci* 78(11):4947–4955. <https://doi.org/10.1002/ps.7117>

- Fujiwara T, O'Hagan D (2014) Successful fluorine-containing herbicide agrochemicals. *J Fluor Chem* 167:16–29. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2014.06.014>
- Gaines TA, Busi R, Kupper A. (2021) Can new herbicide discovery allow weed management to outpace resistance evolution? *Pest Manag Sci* 77(7):3036–3041. <https://doi.org/10.1002/ps.6457>
- Gandy MN, Corral MG, Mylne JS, Stubbs KA (2015) An interactive database to explore herbicide physicochemical properties. *Org Biomol Chem* 13(20):5586–5590. <https://doi.org/10.1039/c5ob00469a>
- Gao Y, Liu W, Wang X, Yang L, Han S et al. S (2018) Comparative phytotoxicity of usnic acid, salicylic acid, cinnamic acid and benzoic acid on photosynthetic apparatus of *Chlamydomonas reinhardtii*. *Plant Physiol Biochem* 128:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2018.04.037>
- Gayathiri E, Prakash P, Karmegam N, Varjani S, Awasthi MK et al. (2022) Biosurfactants: potential and eco-friendly material for sustainable agriculture and environmental safety—a review. *Agronomy* 12: 662. <https://doi.org/10.3390/agronomy12030662>
- Gerwick BC, Brewster WK, deBoer GJ, Fields SC, Graupner PR et al. (2013) Mevalocidin: a novel, phloem mobile phytotoxin from *Fusarium* DA056446 and *Rosellinia* DA092917. *J Chem Ecol* (39): 253–261. <https://doi.org/10.1007/s10886-013-0238-7>
- Graupner PR, Gerwick BC, Siddall TL, Carr AW, Clancy E et al. (2006) Chlorosis inducing phytotoxic metabolites: new herbicides from *Phoma macrostoma*. In: Rimando AM, Duke SO (eds) Natural Products for Pest Management. ACS Symposium Series, ACS: Washington, DC, USA. 3:37–47. <https://doi.org/10.1021/bk-2006-0927.ch003>
- Green JM, Foy CL (2004) Adjuvants In: Inderjit (eds) Weed Biology and Management. Springer Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-017-0552-3_19
- Gressel J (2020) Perspective: present pesticide discovery paradigms promote the evolution of resistance – learn from nature and prioritize multi-target site inhibitor design. *Pest Manag Sci* 76(2):421–425. <https://doi.org/10.1002/ps.5649>
- Grossmann K (2005) What it takes to get a herbicide's mode of action. Physionomics, a classical approach in a new complexion. *Pest Manag Sci* 61(5):423–431. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823674-1.00008-010.1002/ps.1016>
- Grossmann K, Christiansen N, Looser R, Tresch S, Hutzler J et al. (2012) Physionomics and metabolomics—two key approaches in herbicidal mode of action discovery. *Pest Manag Sci* 68(4):494–504. <https://doi.org/10.1002/ps.2300>
- Guan A, Liu C, Yang X, Dekeyser M (2014) Application of the intermediate derivatization approach in agrochemical discovery. *Chem Rev* 114(14):7079–7107. <https://doi.org/10.1021/cr4005605>
- Guo Y, Cheng J, Lu Y, Wang H, Gao Y et al. (2020) Novel action targets of natural product gliotoxin in photosynthetic apparatus. *Front Plant Sci* 10:1688. <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.01688>
- Guo Y, Liu W, Wang H, Wang X, Qiang S et al. (2021) Action mode of the mycotoxin patulin as a novel natural Photosystem II inhibitor. *J Agric Food Chem* 69(26):7313–7323. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c01811>
- Hachisu S (2021) Strategies for discovering resistance-breaking, safe and sustainable commercial herbicides with novel modes of action and chemotypes. *Pest Manag Sci* 77(7): 3042–3048. <https://doi.org/10.1002/ps.6397>
- Hahn DR, Graupner PR, Chapin E, Gray J, Heim D (2009) Albucidin: a novel bleaching herbicide from *Streptomyces albus* subsp. *chlorinus* NRRL B-24108. *J Antibiot* 62(4):191–194. <https://doi.org/10.1038/ja.2009.11>
- Hasan M, Ahmad-Hamdani MS, Rosli AM, Hamdan H (2021) Bioherbicides: an eco-friendly tool for sustainable weed management. *Plants* 10(6):1212. <https://doi.org/10.3390/plants10061212>
- Hasan M, Mokhtar AS, Rosli AM, Hamdan H, Motmainna M et al. (2021 b) Weed control efficacy and crop-weed selectivity of a new bioherbicide WeedLock. *Agronomy* 11(8):1488. <https://doi.org/10.3390/agronomy11081488>
- Haywood J, Vadlamani G, Stubbs KA, Mylne JS (2021) Antibiotic resistance lessons for the herbicide resistance crisis. *Pest Manag Sci* 77(9):3807–3814. <https://doi.org/10.1002/ps.6357>
- Haywood J, Breese KJ, Zhang J et al. (2022) A fungal tolerance trait and selective inhibitors proffer HMG-CoA reductase as a herbicide mode-of-action. *Nat Commun* (13):5563. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33185-0>
- Haywood J, Breese KJ, Zhang J et al. (2022) A fungal tolerance trait and selective inhibitors proffer HMG-CoA reductase as a herbicide mode-of-action. *Nat Commun* (13):5563. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33185-0>
- Herrera R, Weimer MR, Morell M, Havens PL, Meregalli G et al (2021) Rinskor active herbicide—A new environment-friendly tool for weed management in rice and aquatic environments. In: Maienfisch P, Mangelinckx S (eds) Recent highlights in the discovery and optimization of crop protection products Academic Press, Elsevier Inc 35:511–523. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821035-2.00038-3>
- Hess FD, Anderson RJ, Reagan JD (2001) High throughput synthesis and screening: the partner of genomics for discovery of new chemicals for agriculture. *Weed Sci* 49(2):249–256. [https://doi.org/10.1614/0043-1745\(2001\)049\[0249:htsast\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1614/0043-1745(2001)049[0249:htsast]2.0.co;2)
- Huang B, Chen F, Shen Y, Qian K, Wang Y et al. (2018) Advances in targeted pesticides with environmentally responsive controlled release by nanotechnology. *Nanomater* 8(2):102. <https://doi.org/10.3390/nano8020102>
- Huang J, Wang F, Ouyang Y, Huang Y, Jia C et al. (2021) HerbiPAD: a free web platform to comprehensively analyze constitutive property and herbicide-likeness to estimate chemical bioavailability. *Pest Manag Sci* 77(3):1273–1281. [doi:10.1002/ps.6140](https://doi.org/10.1002/ps.6140)
- Hubbard M, Hynes RK, Bailey KL (2015) Impact of macrocidins, produced by *Phoma macrostoma*, on carotenoid profiles of plants. *Biol. Control* 89:11–22. [doi:10.1016/j.biocontrol.2015.04](https://doi.org/10.1016/j.biocontrol.2015.04)
- Hubbard M, Taylor WG, Bailey KL, Hynes RK (2016) The dominant modes of action of macrocidins, bioherbicidal metabolites of *Phoma macrostoma*, differ between susceptible plant species. *Environ Exp Bot* 132:80–91. [doi:10.1016/j.envexpbot.2016.08.009](https://doi.org/10.1016/j.envexpbot.2016.08.009)
- Huo J, Zhao B, Zhang Z, Xing, J, Zhang J et al. (2018) Structure-Based Discovery and Synthesis of Potential Transketolase Inhibitors. *Molecules* 23(9):2116. <https://doi.org/10.3390/molecules23092116>

- Irvine NM, Yerkes CN, Graupner PR, Roberts RE, Hahn DR et al. (2008) Synthesis and characterization of synthetic analogs of cinnacidin, a novel phytotoxin from *Nectria* sp. *Pest Manag Sci* 64(9):891–899. <https://doi.org/10.1002/ps.1579>
- Jamil M, Wang JY, Yonli D, Patil RH, Riyazaddin M et al. (2022) A new formulation for strigolactone suicidal germination agents, towards successful *Striga* management. *Plants* 11(6):808. <https://doi.org/10.3390/plants11060808>
- Jeschke P (2022) Manufacturing approaches of new halogenated agrochemicals. *EuroJOC* 12(2022): e202101513. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202101513>
- Kalra R, Conlan XA, Goel M (2021) Lichen allelopathy: a new hope for limiting chemical herbicide and pesticide use. *Biocontrol Sci Technol* 31(8):773–796. doi:10.1080/09583157.2021.1901071
- Karageorgis G, Foley DJ, Laraia L, Brakmann S, Waldmann H (2021) Pseudo natural products—chemical evolution of natural product structure. *Angew Chem Int Ed* 60(29): 15705–15723. <https://doi.org/10.1002/anie.202016575>
- Kastanias MA, Chrysayi-Tokousbalides M (2000) Herbicidal potential of pyrenophorol isolated from *Drechslera avenae* pathotype. *Pest Manag Sci* 56(3):227–232. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1526-4998\(200003\)56:3<227::aid-ps115>3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/(sici)1526-4998(200003)56:3<227::aid-ps115>3.0.co;2-a)
- Kim J-S, Kwon OK (2015) fluorescence assay for high efficient mass screening of the herbicides inducing rapid membrane peroxidation. *Weed & Turfgrass Science* 4(4): 308–314. <https://doi.org/10.5660/WTS.2015.4.4.308>
- King RR, Lawrence CH, Gray JA (2001) Herbicidal properties of the thaxtomin group of phytotoxins. *J Agric Food Chem* 49(5):2298–2301. <https://doi.org/10.1021/jf0012998>
- Kirkwood RC (1993) Use and mode of action of adjuvants for herbicides: A review of some current work. *Pesticide Sci* 38(2–3): 93–102. <https://doi.org/10.1002/ps.2780380205>
- Kiselev EG, Boyandin AN, Zhila NO, Prudnikova SV, Shumilova AA et al. (2019) Constructing sustained-release herbicide formulations based on poly-3-hydroxybutyrate and natural materials as a degradable matrix. *Pest Manag Sci* 76(5):1772–1785. <https://doi.org/10.1002/ps.5702>
- Kiseleva M, Chalyy Z, Sedova I, Aksenov I (2020) Stability of mycotoxins in individual stock and multi-analyte standard solutions. *Toxins* 12(2):94. <https://doi.org/10.3390/toxins12020094>
- Knowles A (2008) Recent developments of safer formulations of agrochemicals. *Environmentalist* 28:35–44. <https://doi.org/10.1007/s10669-007-9045-4>
- Koivunen M, Marrone P (2013) Uses of thaxtomin and thaxtomin compositions as herbicides US20130288896A1
- Koradin C, Schröder H, Oyama K, Ōmura S (2021) Chemistry and biology connected: The development of Inscalis. In *Recent highlights in the discovery and optimization of crop protection products*. Elsevier: Amsterdam, The Netherlands. 231–239. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821035-2.00011-5>
- Korres NE, Nilda R, Burgosa IT, Maurizio V, Thomas KG et al. (2019) New directions for integrated weed management: Modern technologies, tools and knowledge discovery. *Advances in Agronomy* 155:243–319. <https://doi.org/10.1016/bs.agron.2019.01.006>
- Krähmer H, Walter H, Jeschke P, Haaf K, Baur P et al. (2021) What makes a molecule a pre- or a post-herbicide – how valuable are physicochemical parameters for their design? *Pest Manag Sci* 77(11):4863–4873. <https://doi.org/10.1002/ps.6535>
- Kremer RJ (2019) Bioherbicides and nanotechnology: Current status and future trends. *Nano-biopesticides today and future perspectives* (Ed. O. Koul). London: Elsevier Inc. 353–366. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-815829-6.00015-2>
- Li B, Yuan H, Fang J, Tao L, Huang Q et al. (2010) Recent progress of highly efficient in vivo biological screening for novel agrochemicals in China. *Pest Manag Sci* 66(3):238–47. <https://doi.org/10.1002/ps.1875>
- Li F, Ye Z, Huang Z, Chen X, Sun W et al. (2021) New α -pyrone derivatives with herbicidal activity from the endophytic fungus *Alternaria brassicicola*. *Bioorg Chem* 117: 105452. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105452>
- Li KJ, Qu RY, Liu YC, Yang JF, Devendar P et al. (2018) Design, synthesis, and herbicidal activity of pyrimidine-biphenyl hybrids as novel acetohydroxyacid synthase inhibitors. *J Agric Food Chem* 66(15):3773–3782. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b00665>
- Li N, Sun C, Jiang J, Wang A, C. Wang Y. et al (2021) Advances in controlled-release pesticide formulations with improved efficacy and targetability *J Agric Food Chem* 69(43):12579–12597. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c05431>
- Loll A, Reinwald H, Ayobahan SU, Göckener B, Salinas G (2022) Short-term test for toxicogenomic analysis of ecotoxic modes of action in *Lemna minor*. *Environ Sci Technol* 56(16):11504–11515. <https://doi.org/10.1021/acs.est.2c01777>
- Lorenzo P, Reboredo-Durán J, Muñoz L, Freitas H, González L (2019) Herbicidal properties of the commercial formulation of methyl cinnamate, a natural compound in the invasive silver wattle. *Acacia dealbata*. *Weed Sci* 68(1):1–37. doi: 10.1017/wsc.2019.68
- Loria R, Kers J, Joshi M. Evolution of plant pathogenicity in *Streptomyces*. *Annu Rev Phytopath* 44(1):469–487. <https://doi.org/10.1146/annurev.phyto.44.032905.091147>
- Ma E, Chen K, Sun L, Fu Z, Guo J et al. (2022) Rapid construction of green nanopesticide delivery systems using sophorolipids as surfactants by flash nanoprecipitation. *J Agric Food Chem* 70 (16):4912–4920. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c00743>
- Ma J, Xu L, Wang S (2002) A quick, simple, and accurate method of screening herbicide activity using green algae cell suspension cultures. *Weed Sci* 50(5):555–559. <http://www.jstor.org/stable/4046689>
- Macías FA, Castellano D, Molinillo JMG (2000) Search for a standard phytotoxic bioassay for allelochemicals. Selection of standard target species. *J Agric Food Chem* 48(6): 2512–2521. <https://doi.org/10.1021/jf9903051>
- Mackie ERR, Barrow AS, Christoff RM, Abbott BM, Gendall AR et al. (2022) A dual-target herbicidal inhibitor of lysine biosynthesis. *eLife* 11:e78235. <https://doi.org/10.7554/eLife.78235>
- MacLaren C, Storkey J, Menegat A, Metcalfe H, Dehnen-Schmutz K (2020) An ecological future for weed science to sustain crop production and the environment. A review. *Agron Sustain Dev* 40(24):1–29. <https://doi.org/10.1007/s13593-020-00631-6>

- Marrone P (2021) Prospects for bioherbicides. *Outlooks Pest Manag* 32(5):214–217. https://doi.org/https://doi.org/10.1564/v32_oct_08
- Masi M, Freda F, Sangermano F, Calabrò V, Cimmino A et al. (2019) Radicinin, a fungal phytotoxin as a target-specific bioherbicide for invasive buffelgrass (*Cenchrus ciliaris*) control. *Molecules* 24(6):1086. <https://doi.org/10.3390/molecules24061086>
- Masi M, Meyer S, Clement S, Cimmino A, Evidente A. (2021) Effect of cultural conditions on the production of radicinin, a specific fungal phytotoxin for buffelgrass (*Cenchrus ciliaris*) biocontrol, by different *Cochliobolus australiensis* strains. *Nat Prod Res* 35(1):99–107. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1614583>
- Mendes PM, Ribeiro JA, Martins GA, Lucia T Jr, Araujo TR et al. (2021) Phytotoxicity test in check: Proposition of methodology for comparison of different method adaptations usually used worldwide. *J Environ Manag* 291:112698. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2021.112698>
- Mesnager R (2021) Cofomulants in commercial herbicides. In: Mesnager R, Zahler JG (eds) *Herbicides: chemistry, efficacy, toxicology, and environmental impacts* Elsevier Inc. 87–111. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823674-1.00010-9>
- Mesnager R, Defarge N, Spiroux de Vendômois J, Séralini GE (2014) Major pesticides are more toxic to human cells than their declared active principles. *Biomed Res Int* 2014:1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/179691>
- Messelhäuser MH, Linn AI, Mathes A, Sievernich B, Gerhards R (2021) Development of an agar bioassay sensitivity test in *Alopecurus myosuroides* for the pre-emergence herbicides cinmethylin and flufenacet. *Agronomy*. 11:1408. <https://doi.org/10.3390/agronomy11071408>
- Minges A, Janßen D, Offermann S, Groth G (2019) Efficient *in vivo* screening method for the identification of C4 photosynthesis inhibitors based on cell suspensions of the single-cell C4 plant *Bienertia sinuspersici*. *Front Plant Sci* 10:1350. doi: 10.3389/fpls.2019.01350
- Ndou V, Phiri EE, Pieterse PJ (2022) Screening herbicides and herbicide mixtures to identify alternative chemical controls for resistant plantago biotypes. *South African J Plant Soil* 39(3):198–203. <https://doi.org/10.1080/02571862.2022.2068084>
- Ogawa Y, Tokunaga E, Kobayashi O, Hirai K, Shibata N (2020) Current contributions of organofluorine compounds to the agrochemical industry. *iScience* 23(9):101467. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101467>
- Oliveira JL, Campos EVR, Camara MC, Carvalho LB, Monteiro RA et al. (2019) Nanotechnology-based delivery systems: highlights in agricultural applications. *J Sib Fed Univ Biol* 12(3):311–328. <https://doi.org/10.17516/1997-1389-0305>
- Ooka JK, Correia MV, Scotti MT, Fokoue HH, Yamaguchi LF (2022) Synthesis and Activity of 2-Acyl-cyclohexane-1,3-dione Congeners Derived from Peperomia Natural Products against the Plant p-Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase Herbicidal Molecular Target Site. *Plants* 11(17):2269. <https://doi.org/10.3390/plants11172269>
- Oršolić D, Pehar V, Šmuc T, Stepanić V (2021) Comprehensive machine learning based study of the chemical space of herbicides. *Sci Rep* 11(1):1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90690-w>
- Pacanoski Z (2015). *Herbicides and Adjuvants*. In A Price, J Kelton, L Sarunaite (ed), *Herbicides, Physiology of Action, and Safety*. London: IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/60842>
- Palanivel H, Tilaye G, Belliathan SK, Benor S, Abera S et al (2021) Allelochemicals as natural herbicides for sustainable agriculture to promote a cleaner environment. In: Aravind, J, Kamaraj M, Prashanthi Devi M, Rajakumar S (ed). *Strategies and tools for pollutant mitigation*. Springer Cham. 93–116. https://doi.org/10.1007/978-3-030-63575-6_5
- Palma-Bautista C, Vazquez-Garcia JG, Travlos I, Tataridas A, Kanatas P (2020) Effect of adjuvant on glyphosate effectiveness, retention, absorption and translocation in *Lolium rigidum* and *Conyza canadensis*. *Plants* 9(3):297. <https://doi.org/10.3390/plants9030297>
- Pannacci E, Masi M, Farneselli M, Tei F (2020) Evaluation of mugwort (*Artemisia vulgaris* L.) aqueous extract as a potential bioherbicide to control *Amaranthus retroflexus* L. in maize. *Agriculture* 10(12):642. <https://doi.org/10.3390/agriculture1012064>
- Park J, Brown MT, Depuydt S, Kim JK, Won DS et al. (2017) Comparing the acute sensitivity of growth and photosynthetic endpoints in three Lemna species exposed to four herbicides. *Environ Pollut* 220:818–827. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.10.064>
- Permatasari GW, Putranto RA, Widiastuti H (2020) Structure-based virtual screening of bioherbicide candidates for weeds in sugarcane plantation using *in silico* approaches. *Menera Perkebunan* 88(2):100–110. <http://dx.doi.org/10.22302/iribb.jur.mp.v88i2.379>
- Pinnech EC, Mina JG, Stark MJR et al. (2019) The identification of small molecule inhibitors of the plant inositol phosphorylceramide synthase which demonstrate herbicidal activity. *Sci Rep* 9(1):1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44544-1>
- Pires DEV, Stubbs KA, Mylne JS, Ascher DB (2022) CropCSM: designing safe and potent herbicides with graph-based signatures. *Brief Bioinform* 23(2): bbac042. <https://doi.org/10.1093/bib/bbac042>
- Poluektova E, Tokarev Y, Sokornova S, Chisty L, Evidente A et al. (2018) Curvulin and phaeosphaeride A from *Paraphoma* sp. VIZR 1.46 isolated from *Cirsium arvense* as potential herbicides. *Molecules* 23(11): 2795. <https://doi.org/10.3390/molecules2311>
- Pontes MS, Antunes DR, Oliveira IP, Forini MML, Santos JS et al. (2021). Chitosan/tripolyphosphate nanoformulation carrying paraquat: insights on its enhanced herbicidal activity. *Environ Sci Nano* 8(5):1336–1351. <https://doi.org/doi:10.1039/d0en01128b>
- Prudnikova S, Streltsova N, Volova T (2021) The effect of the pesticide delivery method on the microbial community of field soil. *Environ Sci Pollut Res Int* 28(7):8681–8697. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-11228-7>
- Qu R-Y, He B, Yang J-F, Lin H-Y, Yang W-C et al (2021). Where are the new herbicides? *Pest Manag Sci* 77(6): 2620–2625. <https://doi.org/10.1002/ps.6285>
- Qu R-Y, Nan J-X, Yan Y-C, Lin H-Y, Yang W-C et al. (2021) Quinazoline-2,4-dione: A promising scaffold for herbicide discovery. In: Recent highlights in the discovery and optimization of crop protection products; Maienfisch P,

- Mangelinckx S (ed). Academ Press Elsevier Inc. 33:483–499. doi: 10.1016/B978-0-12-821035-2.00036-X
- Quy TN, Xuan TD, Andriana Y, Tran H, Khanh TD et al. (2019) Cordycepin isolated from *Cordyceps militaris*: its newly discovered herbicidal property and potential plant-based novel alternative to glyphosate. *Molecules* 24(16):2901. <https://doi.org/10.3390/molecules24162901>
- Rao J, Chandrani AN, Powar A, Chandra S (2020) Design and application of polyurea microcapsules containing herbicide (oxyfluorfen). *Des Monomers Polym* 23(1):155–163. <https://doi.org/10.1080/15685551.2020>
- Rao J, Chandrani AN, Powar A, Chandra S (2021) Preparation of microcapsule suspension of herbicide oxyfluorfen polyurea and its effects on phytotoxicity on rice crop. *J Dispers Sci Technol*. <https://doi.org/10.1080/01932691.2021.1951285>
- Renaud JB, DesRochers N, Hoogstra S, Garnham CP, Sumarah MW (2021) Structure activity relationship for fumonisin phytotoxicity. *Chem Res Toxic* 34(6):1604–1611. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.1c00057>
- Riemens M, Sønderkov M, Moonen A-C, Storkey J, Kudsk P (2022) An integrated weed management framework: a pan-European perspective. *Europ J of Agron* 133:126443. <https://doi.org/10.1016/j.eja.2021.126443>
- Riemer M, Uzunova VV, Riemer N, Clarkson GJ, Pereira N et al. (2018) Phyllostictine A: total synthesis, structural verification and determination of substructure responsible for plant growth inhibition. *Chem Commun* 54(52):7211–7214. <https://doi.org/10.1039/c8cc03349h>
- Rivero-Cruz JF, Garcia-Aguirre G, Cerda-Garcia-Rojas CM, Mata R (2000) Conformational behavior and absolute stereostructure of two phytotoxic nonenolides from the fungus *Phoma herbarum*. *Tetrahedron* 56:5337–5344. doi: 10.1016/S0040-4020(00)00469-5
- Rodrigues RP, Baroni ACM, Carollo CA, Demarque DP, Pardo LFL (2020) Synthesis, phytotoxic evaluation and in silico studies for the development of novel natural products-inspired herbicides. *Biocatal Agric Biotechnol* 24:101559. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2020.101559>
- Scheepmaker JWA, Busschers M, Sundh I, Eilenberg J, Butt TM (2019) Sense and nonsense of the secondary metabolites data requirements in the EU for beneficial microbial control agents. *Biol Control* 136:104005. <https://doi.org/10.1016/j.biocontrol.2019.104005>
- Schreiber KJ, Austin RS, Gong Y, Zhang J, Fung P et al. (2012) Forward chemical genetic screens in *Arabidopsis* identify genes that influence sensitivity to the phytotoxic compound sulfamethoxazole. *BMC Plant Biol* 12:226. <https://doi.org/10.1186/1471-2229-12-26>
- Seger C, Erlebach D, Stuppner H, Griesser U, Strasser H (2005) Physicochemical properties of oosporein, the major secreted metabolite of the entomopathogenic fungus *Beauveria brongniartii*. *Helv Chim Acta* 88(4):802–810. <https://doi.org/10.1002/hlca.200590057>
- Seigler, D (2006) Basic pathways for the origin of allelopathic compounds. In: Reigosa M, Pedrol N, González L (eds) Allelopathy. Springer Dordrecht. https://doi.org/10.1007/1-4020-4280-9_2
- Serino N, Boari A, Santagata G, Masi M, Malinconico M et al. (2021) Biodegradable polymers as carriers for tuning the release and improve the herbicidal effectiveness of *Dittrichia viscosa* plant organic extracts. *Pest Manag Sci* 77(2):646–658. <https://doi.org/10.1002/ps.6123>
- Serino N, Boari A, Santagata G, Masi M, Malinconico M (2021) Biodegradable polymers as carriers for tuning the release and improve the herbicidal effectiveness of *Dittrichia viscosa* plant organic extracts. *Pest Manag Sci* 77(2):646–658. <https://doi.org/10.1002/ps.6123>
- Shan P, Lu Y, Lu W, Yin X, Liu H (2022) Biodegradable and light-responsive polymeric nanoparticles for environmentally safe herbicide delivery. *ACS Appl Mater Interfaces* 14(38):43759–43770. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c12106>
- Shino M, Hamada T, Shigematsu Y, Hirase K, Banba S (2021) Discovery and mode of action of cyclopyrimorate: A new paddy rice herbicide. In: Recent highlights in the discovery and optimization of crop protection products. Maienfisch P, Mangelinckx S (eds) Academic Press. Elsevier Inc 30:451–457. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821035-2.00033-4>
- Singh M, Tan S, Sharma SD (2002) Adjuvants enhance weed control efficacy of foliar-applied diuron. *Weed Technol*, 16(1):74–78. [https://doi.org/10.1614/0890-037x\(2002\)016\[0074:aewceo\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1614/0890-037x(2002)016[0074:aewceo]2.0.co;2)
- Singh A, Dhiman N, Kar AK, Singh D, Purohit MP (2020) Advances in controlled release pesticide formulations: prospects to safer integrated pest management and sustainable agriculture. *J Hazard Mater* 385: 121525. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121525>
- Soares da Costa TP, Hall CJ, Panjikar S, Wyllie JA, Christoff RM et al. (2021) Towards novel herbicide modes of action by inhibiting lysine biosynthesis in plants. *eLife* 10:e69444. <https://doi.org/10.7554/eLife.69444>
- Somala N, Laosinwattana C, Teerarak M (2022) Formulation process, physical stability and herbicidal activities of *Cymbopogon nardus* essential oil-based nanoemulsion. *Sci Rep* 12:10280. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14591-2>
- Sopeña F, Maqueda C, Morillo E (2009). Controlled release formulations of herbicides based on micro-encapsulation. *Ciencia e Investigación Agraria* 36(1):27–42. <https://doi.org/10.4067/s0718-16202009000100002>
- Sparks TC, Bryant RJ (2021) Impact of natural products on discovery of, and innovation in, crop protection compounds. *Pest Manag Sci*. <https://doi.org/10.1002/ps.6653>
- Sparks TC, Duke SO (2021) Structure simplification of natural products as a lead generation approach in agrochemical discovery. *J Agric Food Chem* 69(30): 8324–8346. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c02616>
- Sukhoverkov KV, Corral MG, Leroux J, Haywood J, Johnen P et al. (2021) Improved herbicide discovery using physicochemical rules refined by antimalarial library screening. *RSC Advances* 11(15):8459–8467. <https://doi.org/10.1039/d1ra00914a>
- Sukhoverkov K.V, Mylne JS (2021) Systematic, small-scale screening with *Arabidopsis* reveals herbicides synergies that extend to lettuce. *Pest Manag Sci* 77(11): 4930–4941. <https://doi.org/10.1002/ps.6533>
- Székács A (2021) Herbicide mode of action. In: Emerging issues in analytical chemistry. Herbicides. Mesnage R, Zaller JG (ed). Elsevier Inc. 3:41–86. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823674-1.00008-0>
- Taban, A, Saharkhiz MJ, Khorram M (2020) Formulation and assessment of nano-encapsulated bioherbicides based on

- biopolymers and essential oil. *Ind Crops Prod* 149: 112348. doi:10.1016/j.indcrop.2020.112348
- Tadros T F (2018) Formulation science and technology. Walter de Gruyter GmbH Berlin/Boston. 301 c
- Takano HK, Patterson EL, Nissen SJ, Dayan FE, Gaines TA (2019) Predicting herbicide movement across semi-permeable membranes using three phase partitioning. *Pestic Biochem Physiol* 159:22–26. https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2019.05.009
- Takano HK, Beffa R, Preston C, Westra P, Dayan FE (2020) A novel insight into the mode of action of glufosinate: how reactive oxygen species are formed. *Photosynth Res* 144(3):361–372. https://doi.org/10.1007/s11120-020-00749-4
- Takano HK, Dayan FE (2020) Glufosinate-ammonium: a review of the current state of knowledge. *Pest Manag Sci* 76(12):3911–3925. https://doi.org/10.1002/ps.5965
- Takehita V, Carvalho LB, Galhardi JA, Munhoz-Garcia GV, Pimpinato RF (2022) Development of a preemergent nanoherbicide: from efficiency evaluation to the assessment of environmental fate and risks to soil microorganisms. *ACS Nanosci* 2(4):307–323. https://doi.org/10.1021/acsnanoscienceau.1c00055
- Tanetani Y, Kaku K, Kawai K, Fujioka T, Shimizu T (2009) Action mechanism of a novel herbicide, pyroxasulfone. *Pestic Biochem Phys* 95(1):47–55. https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2009.06.003
- Tao Y, Reisenauer KN, Masi M, Evidente A, Taube JH et al. (2020) Pharmacophore-directed retrosynthesis applied to ophiobolin A: simplified bicyclic derivatives displaying anticancer activity. *Org Lett* 22(21):8307–8312. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c02938
- Todero I, Confortin TC, Luft L, Brun T, Ugalde GA (2018) Formulation of a bioherbicide with metabolites from *Phoma* sp. *Sci Hort* 241:285–292. https://doi.org/10.1016/j.scienta.2018.07.009
- Torra J, Osuna MD, Merotto A and Vila-Aiub M (2021) Editorial: multiple herbicide-resistant weeds and non-target site resistance mechanisms: a global challenge for food production. *Front Plant Sci* 12:763212. https://doi.org/10.3389/fpls.2021.763212
- Treiber L, Pezolt C, Zeng H, Schrey H, Jungwirth S (2021) Dual agents: fungal macrocidins and synthetic analogues with herbicidal and antibiofilm activities. *Antibiotics (Basel)* 10(8):1022. https://doi.org/10.3390/antibiotics10081022
- Trivella A, Stawinoga M, Dayan FE, Cantrell CL, Mazellier P et al. (2015) Photolysis of natural β -triketonic herbicides in water. *Water Res* 78:28–36. https://doi.org/10.1016/j.watres.2015.03.026
- Truax NJ, Romo D (2020) Bridging the gap between natural product synthesis and drug discovery. *Nat Prod Rep* 37:1436–1453. https://doi.org/10.1039/d0np00048e
- Uddin MR, Park SU, Dayan FE, Pyon JY (2013) Herbicidal activity of formulated sorgoleone, a natural product of sorghum root exudate. *Pest Manag Sci* 70(2):252–257. https://doi.org/10.1002/ps.3550
- Umetsu N, Shirai Y. (2020) Development of novel pesticides in the 21st century. *J. Pestic. Sci.* 45(2):54–74. https://doi.org/10.1584/jpestics.D20-201
- Varejão EVV, Demuner AJ, Barbosa LCA, & Barreto RW (2013) The search for new natural herbicides – strategic approaches for discovering fungal phytotoxins. *Crop Protect* 48:41–50. https://doi.org/10.1016/j.cropro.2013.02.008
- Verdeguer M, Sánchez-Moreiras AM, Araniti F (2020) Phytotoxic effects and mechanism of action of essential oils and terpenoids. *Plants* 9(11):1571. https://doi.org/10.3390/plants9111571
- Volova T, Shumilova A, Zhila N, Sukovatyi A, Shishatskaya E et al. (2020) Efficacy of slow-release formulations of metribuzin and tribenuron methyl herbicides for controlling weeds of various species in wheat and barley stands. *ACS Omega* 5(39):25135–25147. https://doi.org/10.1021/acsomega.0c02492
- Vurro M, Boari A, Casella F, Zonno MC (2018) Fungal phytotoxins in sustainable weed management. *Curr Med Chem* 25(2):268–286. https://doi.org/10.2174/0929867324666170426152331
- Vurro M, Boari A, Evidente A, Andolfi A, Zermane N (2009) Natural metabolites for parasitic weed management. *Pest Manag Sci* 65(5):566–571. https://doi.org/10.1002/ps.1742
- Vurro M, Miguel-Rojas C, Pérez-de-Luque A (2019) Safe nanotechnologies for increasing the effectiveness of environmentally friendly natural agrochemicals. *Pest Manag Sci* 75(9):2403–2412. https://doi.org/10.1002/ps.5348
- Vurro M, Townley HE, Morrison R, Boari A, Masi M et al. (2020) Augmented phytotoxic effect of nanoencapsulated ophiobolin A. *Nat Prod Res* 36(5):1143–1150. https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1860975
- Walker GW, Kookana RS, Smith NE, Kah M, Doolette CL et al (2018) Ecological risk assessment of nano-enabled pesticides: a perspective on problem formulation. *J Agric Food Chem* 66(26):6480–6486. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b02373
- Wang H, Yao Q, Guo Y, Zhang Q, Wang Z et al (2022) Structure-based ligand design and discovery of novel tenuazonic acid derivatives with high herbicidal activity. *J Adv Res* 40:29–44. https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.12.001
- Wang L, Wang M, Fu Y, Huang P, Kong D et al. (2020) Engineered biosynthesis of thaxtomin phytotoxins. *Crit Rev Biotech* 40(8):1–9. https://doi.org/10.1080/07388551.2020.1807461
- Wang Q, Song H, Wang Q (2022) Fluorine-containing agrochemicals in the last decade and approaches for fluorine incorporation. *Chin Chem Lett* 33(2):626–642. https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2021.07.064
- Wang Y, Xiong Y, Garcia EAL, Wang Y, Butch CJ (2022) Drug chemical space as a guide for new herbicide development: a cheminformatic analysis. *J Agric Food Chem* 70(31):9625–9636. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c01425
- Wang H, Wang L, Zhang X, Bai S, Jin T et al. (2021) Unravelling Phytotoxicity and Mode of Action of Tripyrasulfone, a Novel Herbicide. *J Agric Chem* 69(25):7168–7177. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c01294
- Wang YL, Li JY, Shi XX et al. (2021) Web-Based Quantitative structure–activity relationship resources facilitate effective drug discovery. *Top Curr Chem* 379(6):1–24. https://doi.org/10.1007/s41061-021-00349-3
- Westwood JH, Charudattan R, Duke SO, Fennimore SA, Marrone P et al. (2018) Weed management in 2050: perspectives on the future of weed science. *Weed Sci* 66(3):275–285. https://doi.org/10.1017/wsc.2017.78

- Wilkinson AD, Collier CJ, Flores F, Mercurio P, O'Brien J et al. (2015) A miniature bioassay for testing the acute phytotoxicity of Photosystem II herbicides on seagrass. *PLoS ONE* 10(2):e0117541. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117541>
- Wu H, Ma L, Li X, Liu T (2022) Selective phytotoxic effects of sesquiterpenoids from *Sonchus arvensis* as a preliminary approach for the biocontrol of two problematic weeds of wheat. *J Agric Food Chem* 70(30):9412–9420. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c03462>
- Wu J, Zhai Y, Monikh FA, Arenas-Lago D, Grillo R et al. (2021) The Differences between the effects of a nanoformulation and a conventional form of atrazine to lettuce: physiological responses, defense mechanisms, and nutrient displacement. *J Agric Food Chem* 69(42):12527–12540. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c01382>
- Xu J, Liu X, Napier R, Dong L, Li J (2022) Mode of action of a novel synthetic auxin herbicide halauxifen-methyl. *Agronomy* 12(7):1659. <https://doi.org/10.3390/agronomy12071659>
- Xu D, Xue M, Shen Z, Jia X, Hou X et al. (2021) Phytotoxic secondary metabolites from fungi. *Toxins (Basel)* 13(4):261. <https://doi.org/10.3390/toxins13040261>
- Yan Y, Liu Q, Zang X, Yuan S, Bat-Erdene U et al. (2018) Resistance-gene-directed discovery of a natural-product herbicide with a new mode of action. *Nat* 559(7714):415–418. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0319-4>
- Yan Y, Liu Q, Zang X, Yuan S, Bat-Erdene U et al. (2018) Resistance-gene-directed discovery of a natural-product herbicide with a new mode of action. *Nat* 559(7714):415–418. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0319-4>
- Yang J, Guan A, Wu Q, Cui D, Liu C (2020) Design, synthesis and herbicidal evaluation of novel uracil derivatives containing an isoxazoline moiety. *Pest Manag Sci* 76(10):3395–3402. <https://doi.org/10.1002/ps.5970>
- Yang J, Guan A, Wu Q, Cui D, Ma H et al. (2021) Discovery of a novel uracil herbicide by using intermediate derivatization approach. In: Recent highlights in the discovery and optimization of crop protection products. Maienfisch P, Mangelinckx S (ed). Academic Press. Elsevier Inc. 36:525–534. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821035-2.00039-5>
- Yang Z, Li Q, Yin J, Liu R, Tian H et al. (2021) Design, synthesis and mode of action of novel 3-chloro-6-pyrazolyl picolinate derivatives as herbicide candidates. *Pest Manag Sci* 77(5):2252–2263. <https://doi.org/10.1002/ps.6250>
- Yang L, Wang D, Ma D, Zhang D, Zhou N et al. (2021) In silico structure-guided optimization and molecular simulation studies of 3-phenoxy-4-(3-trifluoromethylphenyl) pyridazines as potent phytoene desaturase inhibitors. *Molecules* 26(22):6979. <https://doi.org/10.3390/molecules26226979>
- Yılmaz H, Hüseyin Enginar & Cemal Çifci (2021) Microencapsulation of pendimethalin with polyurethane-urea and determination of its stability. *J Taibah Univ Sci* 15(1):685–694. <https://doi.org/10.1080/16583655.2021.1985861>
- Yin M, Fasoyin OE, Wang C et al. (2020) Herbicidal efficacy of harzianums produced by the biofertilizer fungus, *Trichoderma brevicompactum*. *AMB Expr* 10(1):1–8 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13568-020-01055-x>
- Zhang J, Jaeck O, Menegat A, Zhang Z, Gerhards R, Ni H (2013) The mechanism of methylated seed oil on enhancing biological efficacy of topramezone on weeds. *Plos One* 8(9):e74280. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074280>
- Zhang J, Xie Y, Zhang C, Zhang P, Jia C et al. (2022) Early evaluation of adjuvant effects on topramezone efficacy under different temperature conditions using chlorophyll fluorescence tests. *Front Plant Sci* 13:920902. <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.920902>
- Zhang X, Zhu T, Bi X, Yang S, Huang J et al. (2021) Laboratory bioassay, greenhouse experiment and 3D-QSAR studies on berberine analogues: a search for new herbicides based on natural products. *Pest Manag Sci* 77(4):2054–2067. <https://doi.org/10.1002/ps.6233>
- Zhang Y, Lorsbach BA, Castetter S, Lambert W, Kister J et al. (2018) Physicochemical property guidelines for modern agrochemicals. *Pest Manag Sci* 74(9):1979–1991. <https://doi.org/10.1002/ps.5037>
- Zhao L, Wang Z, Peng J, Zou Y, Hui Y et al. (2021) Design, synthesis, and herbicidal activity of novel phenoxypyridine derivatives containing natural product coumarin. *Pest Manag Sci* 77(10):4785–4798. <https://doi.org/10.1002/ps.6523>
- Zhou B, Wang H, Meng B, Wei R, Wang L et al. (2019) An evaluation of tenuazonic acid, a potential biobased herbicide in cotton. *Pest Manag Sci* 75(9):2482–2489. <https://doi.org/10.1002/ps.5402>
- Zimdahl RL (2018) Herbicide formulation. In: Fundamentals of weed science. Elsevier Inc. 17:501–509. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-811143-7.00017-2>
- Zonno MC, Vurro M (2002) Inhibition of germination of *Orobanche ramosa* seeds by *Fusarium* toxins. *Phytoparasitica* 30(5):519–524. <https://doi.org/10.1007/BF02979757>
- Zwanenburg B, Mwakaboko AS & Kannan C (2016). Suicidal germination for parasitic weed control. *Pest Manag Sci*, 72(11), 2016–2025. doi:10.1002/ps.4222

Translation of Russian References

- Govorov D.N., Zhiviykh A.V., Shabelnikova A.A. (2021) [Application of pesticides. 2020th year] *Zashchita i karantin rasteniy* 6:3–4. https://doi.org/10.47528/1026-8634_2021_6_3
- Zakharychev VV (2021) [Chemistry of herbicides]. St. Petersburg: Lan'. 592 p
- Kolupaev M.V. (2021) [Resistance of weeds to herbicides is being progressively promoted]. *Zashchita i karantin rasteniy* 4:15–16
- Mikhaylikova VV, Strebkova NS, Pustovalova EA (2020) [Active substances – the basis of chemical plant protection]. *Agrokimiya* 5:44–46. <https://doi.org/10.31857/S0002188120050105>
- Petrovskaya O, Baranovskiy S, Demidenko A, Volova T (2022) [The effect of deposited herbicidal preparations on grain crops]. *Vestnik rossiyskoy selskokhozyaystvennoy nauki* 1:47–51. <https://doi.org/10.30850/vrsn/2022/1/47-51>
- Spiridonov YY, Zhemchuzhin SG, Kleimenova IY, Bosak GS (2019) [Current problems in the study and application of herbicides (digest for 2014–2017 years)]. *Agrokimiya* 6:81–91. <https://doi.org/10.1134/S0002188119060103>

- Spiridonov YY, Zhemchuzhin SG, Koroleva LM, Bosak GS (2021) [Current condition of problems in the study and application of herbicides (digest of 2017–2019)]. *Agrokimiya* 3:88–96. <https://doi.org/10.31857/S0002188121030121>
- Shpanev AM (2016) [The harmfulness of weeds in spring wheat in the north-west of the Non-Chernozem region]. *Zemledeliye* 2:42–45
- Shpanev AM (2013) [The harmfulness of weeds in the south-west of Central part of Russia]. *Zemledeliye* 3:34–37

Plant Protection News, 2023, 106(1), p. 5–25

OECD+WoS: 4.01+AM (Agronomy)

<https://doi.org/10.31993/2308-6459-2023-106-1-15502>

Full-text review

PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF NEW HERBICIDES BASED ON NATURAL COMPOUNDS

A. Berestetskiy

All-Russian Institute of Plant Protection, St. Petersburg, Russia

e-mail: aberestetskiy@vizr.spb.ru

Growing most major crops currently involves the use of chemical herbicides to control weeds. However, their regular use can lead to such undesirable consequences as contamination of soil and groundwater, accumulation of their residues in the crop, and the emergence of resistant populations of weeds. Therefore, developing of eco-friendly herbicides with new mechanisms of action is necessary. Natural phytotoxins of plant or microbial origin can serve as prototypes for active ingredients of chemical herbicides. This review considers: 1) the main modern trends in the development of chemical herbicides; 2) practical achievements in the use of natural compounds for weed control; 3) the use of phytotoxins as the basic components of synthetic herbicides. Analysis of the existing literature allowed us to identify some important approaches for the development of nature-derived herbicides: 1) the combination of virtual screening of libraries of natural compounds with high-throughput screening of selected substances *in vitro* and *in vivo*; 2) computer modelling and optimization of molecules using physico-chemical predictors and molecular docking; 3) development of new adjuvants and formulations, in particular on nanoscale, to reduce the application rates of active substances and the risks of their accumulation in the environment. The use of these approaches is likely to lead to the discovery of new promising herbicidal molecules for use in both organic and conventional agriculture.

Keywords: chemical herbicides, biorational herbicides, screening, formulations, synthesis, mechanisms of action, natural compounds

Submitted: 18.10.2022

Accepted: 29.12.2022