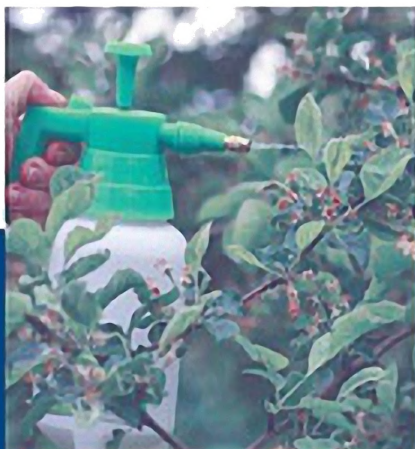


ВЫСШЕЕ ОБРАЗОВАНИЕ

# ХИМИЯ ГЕРБИЦИДОВ



В. В. Захарычев



E.LANBOOK.COM

В. В. ЗАХАРЫЧЕВ

# ХИМИЯ ГЕРБИЦИДОВ

*Учебное пособие*



ЛАНЬ

• САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • МОСКВА • КРАСНОДАР •  
• 2021 •

УДК 632  
ББК 44я73

**З 38**      **Захарычев В. В.** Химия гербицидов : учебное пособие для вузов / В. В. Захарычев. — Санкт-Петербург : Лань, 2021. — 592 с. : ил. — Текст : непосредственный.

**ISBN 978-5-8114-6894-2**

В пособии описаны биохимические механизмы действия, способы получения и история создания всех современных групп гербицидов. Охарактеризованы области их применения и производители.

Рекомендуется для направления подготовки «Химическая технология», для профилей «Химия и технология синтетических биологически активных веществ» и «Технология синтетических биологически активных веществ, химико-фармацевтических препаратов и косметических средств», а также для студентов, аспирантов и преподавателей химических, сельскохозяйственных, биологических вузов, занятых в области химии и технологии органического синтеза, химии пестицидов, агрохимического производства, может быть использовано в качестве справочного пособия.

УДК 632  
ББК 44я73

#### **Рецензенты:**

*А. О. ТЕРЕНТЬЕВ* — доктор химических наук, профессор РАН, заместитель директора по научной работе Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, член-корреспондент РАН;

*И. А. КАПИТОВА* — кандидат химических наук, руководитель испытательной лаборатории ООО «Веста».

#### **Обложка**

*Ю. В. ГРИГОРЬЕВА*

© Издательство «Лань», 2021

© В. В. Захарычев, 2021

© Издательство «Лань»,

художественное оформление, 2021

## Предисловие

Химические средства защиты растений (ХСЗР) — ключевой элемент современного сельскохозяйственного производства. Обеспечить возрастающие нужды человечества продуктами питания невозможно без интенсивного развития сельского хозяйства с применением интегрированной системы защиты растений (Integrated Pest Management, IPM). Для реализации российской концепции «Фитосанитарное оздоровление агроэкосистем» необходимо сформировать экологически приемлемый ассортимент средств защиты растений.

Рост населения планеты, ограниченность возможностей освоения новых площадей под сельское хозяйство, глобальное потепление и изменение климата, развитие резистентности сорняков, вредителей и возбудителей болезней, повышение экотоксикологических требований к новым препаратам, ужесточение природоохранного законодательства заставляют искать новые действующие вещества и новые методы их получения, соответствующие современным запросам.

Самый значимый сегмент рынка ХСЗР составляют гербициды, в ассортименте которых постоянно изменяются доли препаратов с разным механизмом действия. Такой динамизм обусловлен распространением генетически модифицированных культур, возникновением резистентных рас сорной растительности и изменением ее видового состава, в том числе из-за новых инвазий. Гербициды являются высокотехнологичными продуктами тонкого органического синтеза высокой степени передела.

В настоящее время место производства большей части химических средств защиты растений сместилось из США и Европы в Китай, который занял доминирующее положение на рынке, доведя свою долю до 70% в 2012 г. В апреле 2014 г. в КНР был принят закон о защите окружающей среды, в январе 2015 г. — об экологических реформах, что привело к ужесточению природоохранного законодательства в этой стране. С тех пор цены на многие действующие вещества (д. в.) СЗР, импортируемые из Китая, выросли многократно, а также введены ограничения на экспорт технического сырья. Рынок расположен к тому, чтобы в России создавались собственные производства. Ассортимент применяемых в мире СЗР насчитывает несколько сотен д. в. и многие тысячи выпускаемых агрохимпрепаратов. Важными задачами, стоящими перед химической промышленно-

стью России, являются создание инновационных ХСЗР, импортозамещение д. в., создание технологий их производства для обеспечения продовольственной безопасности России.

В Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации (Указ Президента РФ от 01.12.2016 № 642) как один из наиболее значимых вызовов России обозначена «потребность в обеспечении продовольственной безопасности и продовольственной независимости России, конкурентоспособности отечественной продукции на мировых рынках продовольствия, снижение технологических рисков в агропромышленном комплексе», что невозможно без применения СЗР. Одними из приоритетных направлений следует считать «переход к высокопродуктивному и экологически чистому агро- и аквахозяйству, разработку и внедрение систем рационального применения средств химической и биологической защиты сельскохозяйственных растений и животных, хранение и эффективную переработку сельскохозяйственной продукции».

В последнее десятилетие продуктивность агропромышленного комплекса Российской Федерации возрастает. В рейтинге мировых экспортеров зерна Россия третий год подряд удерживает первое место.

За круглыми столами, собирающими представителей Союза российских производителей СЗР, Президиума Российской академии наук, Минпромторга РФ и корпорации «Ростех», в частности, обсуждался выбор востребованных на рынке продуктов, перспективы создания производств д. в. в стране, разработки современных технологий их получения и строительства малотоннажных высокодоходных производств в России.

Более 30 лет назад вышла фундаментальная монография Н. Н. Мельникова «Пестициды. Химия, технология и применение», в которой рассмотрено большинство классов распространенных гербицидов. На тот момент еще не были известны молекулярные механизмы действия большей части веществ и не были получены гербицидоустойчивые сорта растений. С тех пор издано множество учебных пособий о защите растений, в том числе химическим методом, но большинство из них предназначены для студентов агрономических специальностей.

Основной подход к подаче материала предлагаемого пособия был заложен лекциями профессоров Л. В. Коваленко, А. Ф. Грапова,

Ю. Г. Пуцыкина и созвучен подаче материала в обобщающем трехтомнике *Modern crop protection compounds* под редакцией P. Jeschke и др. Пособие написано на основании многолетнего опыта преподавания различных курсов, посвященных биологически активным веществам и агрохимическим препаратам, на кафедре химии и технологии органического синтеза в Российском химико-технологическом университете им. Д. И. Менделеева.

Предлагаемое вашему вниманию пособие — это труд В. В. Захарычева, который объединил и обобщил как учебные пособия, изданные в РХТУ, так и материал лекций по химии и технологии фитоактивных соединений, прочитанных студентам факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов на протяжении двух десятков лет. Монография включает яркие примеры применения тонкого органического синтеза веществ с заранее заданными свойствами, иллюстрации связи «структура – активность», детального объяснения механизмов биологической активности д. в.

Пособие написано доступным языком и откроет для многих заинтересованных исследователей дверь в увлекательный мир направленного дизайна фитоактивных веществ.

Заведующий кафедрой  
химии и технологии органического синтеза  
РХТУ им. Д. И. Менделеева,  
канд. хим. наук, доцент С. В. Попков

Химия гербицидов как новая отрасль знаний о биологически активных веществах зародилась в начале 1940-х гг. и получила бурное развитие сразу по окончании Второй мировой войны, с чего началась Зеленая революция в сельском хозяйстве, приведшая к невероятному увеличению продуктивности культурных растений. Сначала методом проб и ошибок, а затем опираясь на накопленный опыт, исследователи к концу XX в. добились впечатляющих успехов в мастерстве борьбы с сорными растениями. В последние годы доступность биологических и геномных ресурсов и разработка новых экспериментальных стратегий, основанных на новых молекулярных инструментах, позволили глубже понять взаимодействие гербицидов с клеточными мишенями, что положило начало так называемой Второй зеленой революции в сельском хозяйстве.

В настоящем пособии обобщены сведения о более чем 350 индивидуальных соединениях с гербицидной активностью на основе литературных данных до конца 2019 г. В качестве приоритетного названия для веществ в большинстве случаев используются наименования (common names), зарегистрированные ИСО (см. [www.alanwood.net/pesticides/](http://www.alanwood.net/pesticides/)), области применения и нормы расхода — в соответствии со справочными изданиями (см. раздел «Рекомендуемая литература»).

Пособие предназначено для студентов, обучающихся по направлению подготовки «Химическая технология» для профиля бакалавриата «Технология синтетических биологически активных веществ, химико-фармацевтических препаратов и косметических средств» и магистерской программе «Химия и технология биологически активных веществ»; по специальности «Фундаментальная прикладная химия», специализация «Медицинская химия». Книга будет полезна для студентов и коллег, работающих в области химии биологически активных веществ, сельского хозяйства, биохимии и физиологии растений, а также может быть использована в качестве справочного пособия.

Автор благодарит за понимание и снисхождение заведующего кафедрой химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д. И. Менделеева С. В. Попкова и своих коллег, которым пришлось взять на себя часть его обязанностей. Особую благодарность автор хочет выразить рецензентам этой книги за внимательное прочтение, сделанные коррективы и ценные замечания.

## Использованные сокращения

АБК –	абсцизовая кислота
АФК –	активные формы кислорода
АЦК –	1-аминоциклопропанкарбоновая кислота
д. в. –	действующее вещество
ДНК –	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИУК –	индолил-3-уксусная кислота
ЛД <sub>50</sub> –	доза вещества, вызывающая гибель 50% подопытных животных
МАИР –	Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC)
МФК –	межфазный катализ
НР –	нормы расхода гербицида
ПАВ –	поверхностно-активное вещество
ССК –	светособирающий комплекс
ФС –	фотосистема
ХСЗР –	химические средства защиты растений
АВС –	АТР-связывающая кассета
АСС –	ацетилкофермент А-карбоксилаза
АСР –	ацилпереносящий белок
АДР –	аденозиндифосфат
АНАС –	синтаза ацетогидроксикислот
АЛС –	ацетолактатсинтаза
АТР –	аденозинтрифосфат
СоА –	кофермент А
СТОХ (РТОХ) –	терминальная оксидаза хлоропластов (протопластов)
СТР –	цитидинтрифосфат
DMAPP –	диметаллилпирофосфат
DOXPS –	1-деокси-D-ксилулозо-5-фосфат-синтаза
DOXR –	1-деокси-D-ксилулозо-5-фосфат-редуктоизомеразы
ED <sub>90</sub> –	90% effective dose (доза, вызывающая эффект у 90% организмов в эксперименте)
е. е. –	энантиомерный избыток
EFSA –	European Food Safety Authority (Европейское управление по безопасности пищевых продуктов)
EPA –	Environmental Protection Agency (Агентство по охране окружающей среды США)



EPSPS –	5-енолпирувилшикимат-3-фосфатсинтаза
FAD –	флавинадениндинуклеотид
FAS –	синтаза жирных кислот
GS –	глутаминсинтетаза
HRAC –	Herbicides Resistance Action Committee (Комитет по резистентности к гербицидам)
HPPD –	4-гидроксифенилпируватдиоксигеназа
$I_{50}$ , $IC_{50}$ –	концентрация ингибитора, подавляющая активность фермента на 50%
IPP –	изопентенилпирофосфат
$K_a$ –	константа кислотности
$K_d$ –	константа диссоциации
$K_i$ –	константа ингибирования
$K_m$ –	константа Михаэлиса
NAD(P) <sup>+</sup> –	никотинамидадениндинуклеотид(фосфат)
NAD(P)H –	никотинамидадениндинуклеотид(фосфат) восстановленный
NCS –	<i>N</i> -хлорсукцинимид
PDS –	фитоиндесатураза
PEP –	фосфоенолпируват
pH –	водородный показатель (обратный десятичный логарифм концентрации ионов H <sup>+</sup> )
pX –	обратный десятичный логарифм показателя <i>X</i> ( $K_a$ , $K_d$ , $I_{50}$ и т. п.)
PPO –	протопорфириноген IX-оксидаза
QSAR –	Quantitative Structure-Activity Relationship (Поиск количественных соотношений структура–свойство)
RuBisCo –	рибулозо-1,5-бисфосфаткарбоксилаза-оксигеназа
S3P –	шикимат-3-фосфат
USDA –	United States Department of Agriculture (Министерство сельского хозяйства США)
VLCFA –	жирные кислоты с очень длинной цепью
WSSA –	Weed Science Society of America (Американское научное общество по борьбе с сорняками)
ZDS –	$\xi$ -каротиндесатураза

Всякий, кто вместо одного колоса или одного стебля травы сумеет вырастить на том же поле два, окажет человечеству и своей родине бóльшую услугу, чем все политики, взятые вместе.

*Джонатан Свифт.  
Путешествия Гулливера*

## Введение

Человечество столкнулось с проблемой сорняков, как только появилось растениеводство. Произошло это в эпоху неолита примерно за 15 000–10 000 лет до н. э. Оказалось, что на одной площади вместе с ценной культурой могут существовать совершенно ненужные человеку растения, которые затрудняют уборку урожая и конкурируют с возделываемыми видами. Сорные растения начали выпалывать вначале вручную (около 10 000 лет до н. э.), затем при помощи примитивных орудий труда (около 6000 г. до н. э.), потом стали применять плуги и одомашненных животных (1000 лет до н. э.). Древние римляне в 164 г. до н. э. использовали соль для уничтожения растениеводства в Карфагене. Английские фермеры в XVI в. солью боролись с чертополохом в посевах пшеницы и сорняками на садовых дорожках. В XIX в. для истребления растительности на дорогах и промышленных площадках периодически применяли отходы нефтепереработки, каменную соль, измельченную мышьяковую руду, сульфат меди и серную кислоту. Все эти вещества действовали неизбирательно, и обработанная ими почва на долгое время оставалась токсичной для растений. На рубеже XX в. в Соединенных Штатах, Франции, Германии, а впоследствии в России и других странах начались экспе-

рименты с «химической прополкой» посевов зерновых при помощи сульфатов меди и железа, арсенита и хлората натрия, других неорганических солей и кислот (Vats, 2015; Куликова и Лебедева, 2010). Десятипроцентным раствором серной кислоты в высоких дозах (порядка 100 кг/га) удавалось селективно подавлять дикую редьку в посевах пшеницы.

Первое органическое соединение, избирательно токсичное для широколистных растений, было обнаружено французами Трюфо и Пастаком [G. Truffout, I. Pastac. Pat. France 425 295, 1932] в 1932 г. Им оказался 2,4-динитро-*о*-крезол (ДНОК), полученный еще в 1866 г. ДНОК обладает контактным действием и хорошо уничтожает однолетние двудольные сорняки в дозах 2–4 кг/га, но малоопасен для злаков и слабо действует на многолетники, которые после обработки могут снова отрастать.

Но настоящая эра веществ для химической прополки, получивших впоследствии название *гербициды* (от *лат.* herba — трава + caedo — убиваю), началась в 1946 г., когда на рынок были выпущены высокоактивные и селективно действующие на сорняки 2,4-Д и 2М-4Х, которые по сей день сохраняют лидирующие позиции в арсенале ХСЗР.

При примитивных системах земледелия, например при подсечно-огневой, когда участок леса вырубают или подсекают, потом выжигают, на освободившемся пространстве в течение нескольких лет выращивают сельскохозяйственные культуры, а затем осваивают новую территорию, сорняки больших неприятностей не доставляют, поскольку не успевают размножиться на гари в достаточном количестве. Через 3–7 лет почва теряет плодородие, а угодье заселяется сорной растительностью, поэтому участок забрасывается, но спустя 40–60 лет лес иногда восстанавливается, и можно вернуться к обработке той же территории. Подобным же способом можно использовать целинные земли. При таких схемах требуются большие свободные площади, пригодные для растениеводства в силу климатических и ландшафтных условий, дефицит которых уже стал ощущаться в самом начале роста населения. Оседлое существование привело земледельцев к бессменному использованию одной территории с применением паровых и многопольных систем, когда пашня для восстановления плодородия периодически остается незасеянной (под черным

паром) или засеивается различными культурами, в том числе травами, и используется как пастбище (под занятым паром).

Но даже при таких экономических условиях землепользования из-за ограниченной площади посевных угодий и постоянного роста населения земного шара единственный способ обеспечить всех желающих пищей — интенсификация земледелия. Соотношение количества жителей планеты и обрабатываемых площадей показано на рисунке 1.

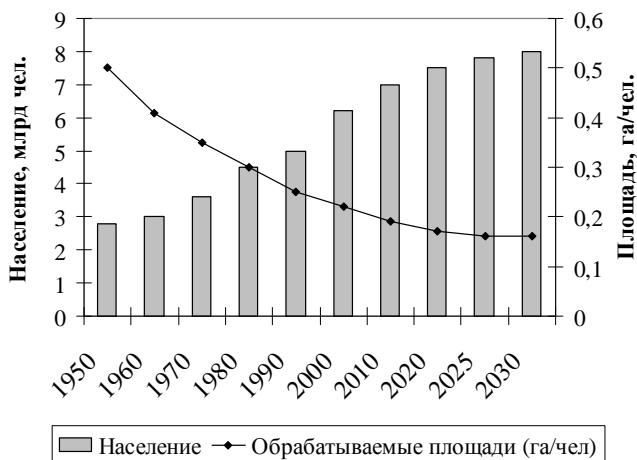


Рис. 1. Соотношение населения Земли и обрабатываемых сельскохозяйственных площадей (источник: Агентство Agranova)

Население планеты в «дохимическую эру» земледелия составляло 2 млрд (1927), к середине 2018 г. достигло 7,6 млрд и, по прогнозам ФАО (Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН), к 2050 г. вырастет до 11 млрд, увеличившись вдвое с 1998 г.

Урожайность сельскохозяйственных культур зависит не только от климата, погодных условий, орошения и их сортовых особенностей, но и от потерь, вызываемых болезнями, вредителями и сорняками. Структура потерь урожая восьми важнейших сельскохозяйственных культур в 1988–1990 гг. приведена в таблице 1.

Таблица 1

**Потери урожая восьми важнейших сельскохозяйственных культур (рис, пшеница, ячмень, кукуруза, картофель, соя, хлопчатник, кофе) в 1988–1990 гг. (Шпаар, 2003)**

Достигаемый урожай 100%	Актуаль- ные потери урожая 42,1%	Сорняки 13,2%	Потенци- альные потери урожая 69,7%
		Вредители 13,3%	
		Болезни 13,3%	
Актуальный урожай 57,9%	Урожай спасен с помощью защиты растений 27,6%	Сорняки 16,4%	
		Вредители 7,1%	
		Болезни 4,2%	
Урожай, достигаемый без защиты растений 30,3%			

Из таблицы 1 видно, что основная доля потерь урожая связана с сорными растениями (29,6%), вредители способны уничтожить 20,4% урожая, болезни — 17,5%.

В развитых странах, где практикуется интенсивное и высокомеханизированное земледелие, гербициды почти вытеснили механические способы уничтожения сорняков. Использование гербицидов более эффективно и экономически выгодно, чем ручная прополка, культивация или вспашка. Наибольшим спросом гербициды пользуются в Северной Америке, Западной Европе, Японии и Австралии, где их совместное применение с удобрениями и другими агрохимическими препаратами позволяет получать стабильно высокие урожаи. Без использования гербицидов было бы невозможным полностью механизировать производство хлопка, сои, сахарной свеклы, картофеля, зерновых, кукурузы и других культур.

Гербициды широко используются также на несельскохозяйственных площадях, где прополку организовать очень сложно, например на промышленных территориях, по обочинам дорог и в кюветах, вокруг аэродромов, в зонах отдыха, вдоль оросительных каналов, железнодорожного полотна, линий электропередачи, трубопроводов и т. п. С помощью гербицидов уничтожают те растения, которые могут вызвать повреждения построек, мешать транспорту, течению воды или создавать пожарную опасность.

Использование всего арсенала средств защиты растений, достижений биотехнологии и агротехники позволило значительно повысить урожайность многих культур. Рост урожайности пшеницы в разных странах можно проследить на рисунке 2. Отставание урожайности в РСФСР/России лишь отчасти может быть объяснено климатическими особенностями, периодами коллективизации и войнами\*.

---

\* Представление о культуре агротехники в некоторых колхозах дает рассказ М. Веллера «Самолет» (2009):

«Два слова прозы: об урожайности зерновых. Известны два ее основных уровня. Первый уровень советский (российский): 10–15 центнеров с гектара. Второй уровень — евроамериканский: 47–52 центнера с гектара. Так вот:

Все нормальные алтайские поля дали в тот год свои 12–13 центнеров пшеницы. Хотя некоторые — до 17. Это — которые наш самолет не замерял своим прибором.

А которые замерял — 37. 40. 42! Да почти мировые нормы!»

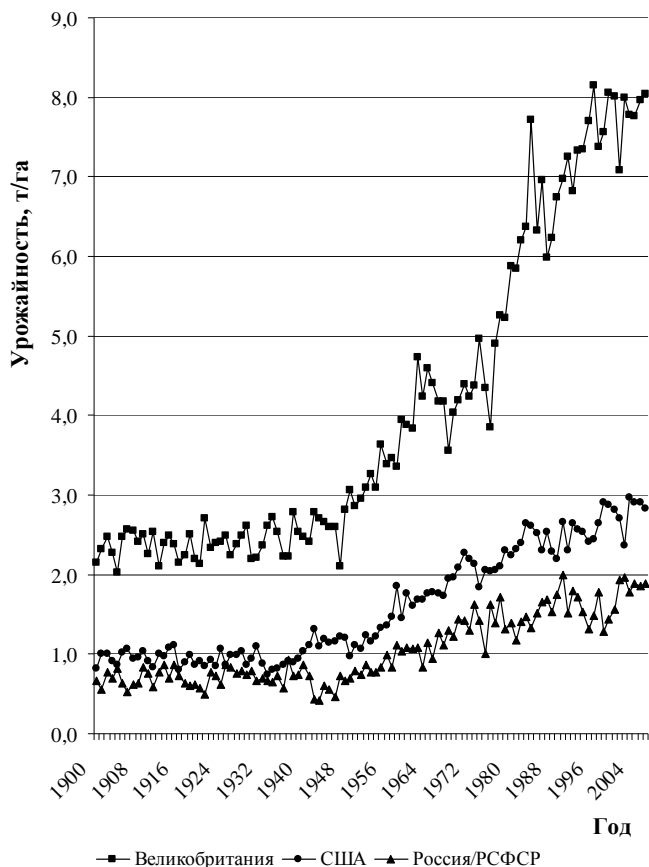


Рис. 2. Средняя урожайность пшеницы (т/га) в 1900–2006 гг. в Великобритании (источник: Министерство окружающей среды, продовольствия и сельского хозяйства Великобритании [Department for Environment, Food and Rural Affairs], [www.gov.uk](http://www.gov.uk)), США и России/РСФСР (Растяников и Дерюгина, 2009)

На всемирном рынке в 2014 г. доля продаж гербицидов составила 42,6%, в то время как на инсектициды приходится 28,5%, на фунгициды — 25,9%, на остальные ХСЗР (включая регуляторы роста растений, нематоды, фумиганты и биопестициды) — 3% при об-

шем объеме продаж 56,7 млрд долларов (Maienfisch and Stevenson, 2015) (рис. 3).



Рис. 3. Всемирные продажи пестицидов в 2014 г. (млрд долларов) (Maienfisch and Stevenson, 2015)

При ежегодном росте рынка агробизнеса наблюдается значительное укрупнение агрохимических производителей. Хорошо известные исследовательские компании, такие как Ciba Geigy, Novartis, Maag, Sandoz, Zeneca, Hoechst, Schering, Rhone Poulenc, Aventis, Shell и др., исчезли главным образом из-за слияния. На сегодняшний день более 90% мировых продаж рынка агробизнеса приходится на 10 компаний (табл. 2). Среди них Monsanto\*, Syngenta, DuPont\*\* и Bayer ежегодно вкладывают более 1 млрд долларов в исследования и развитие (R&D). Syngenta, Bayer и BASF лидируют по финансированию R&D в области средств защиты растений, расходуя от 630 до 835 млн долларов в год, тогда как Monsanto делает больше капиталовложений в R&D биотехнологии. Компании MAI (Adama, до 2014 г. Makhteshim Agan), Nufarm и FMC сосредоточены на поиске новых решений для сельхозпроизводителей, основанных на использовании известных действующих веществ. В отличие от европейских и американских компаний, Sumitomo зарекомендовала себя как ведущий производитель в Азиатско-Тихоокеанском регионе (Maienfisch and Stevenson, 2015). В России в настоящее время не производятся действующие вещества гербицидов, последнее производство 2,4-Д на

\* В 2018 г. компания Bayer CropScience приобрела Monsanto Company.

\*\* В 2017 г. компании DuPont и Dow объединились, а в 2018 г. агрохимическое подразделение объединенной компании DowDuPont выделилось в компанию Corteva Agriscience.



ОАО «Уфахимпром» закрылось в 2004 г.; отечественные гербициды изготавливаются из импортного сырья.

*Таблица 2*

**Продажи лидирующих компаний агробизнеса в 2013 г.  
(Maienfisch, Stevenson, 2015)**

Компания	Продажи (млн долларов)		
	ХСЗР	Посадочный материал	Всего
Monsanto	4804	10 261	15 065
Syngenta	11 413	3204	14 617
DuPont	3558	8181	11 739
Bayer	10418	1293	11 711
Dow	5523	1614	7137
BASF	6942	0	6942
MAI (Adama)	2876	0	2876
Nufarm	2297	98	2359
FMC	2146	0	2146
Sumitomo Chemicals	2020	0	2020

Нормативно-правовое регулирование в области ХСЗР сильно различается в разных странах, отражая их экономическое развитие, политические приоритеты и роль сельского хозяйства. В последнее время процесс регистрации новых действующих веществ, препаративных форм и перерегистрации существующих становится все более сложным, дорогостоящим и менее предсказуемым, особенно в Евросоюзе, где наблюдается постоянное смещение от подхода, основанного на оценке возможного риска для здоровья (*risk-based approach*) к подходу, основанному на оценке опасностей (*hazard-based approach*), когда только факт наличия детектируемого количества потенциально опасного вещества служит основой для законодательных ограничений и мероприятий по управлению рисками. На сегодняшний день процесс регистрации «новой молекулы» для сельского хозяйства занимает в среднем 9,8 года от ее открытия до получения регистрационных документов. Несмотря на стремление Стратегии 2020 ЕС

«развивать инновации», действительность в области агробизнеса совершенно противоположная, и, как следствие, европейские производители потенциально не смогут извлечь пользу из всех новых и современных технологий, оставаясь в невыгодном положении по сравнению с производителями в других регионах. В России законодательство, касающееся регулирования ХСЗР и их остатков, во многом основано на законодательных актах ЕС.

В настоящее время процесс регистрации нового продукта в ЕС включает три стадии: сбор пакета данных об активном ингредиенте, подготовка и предоставление досье, его оценка и одобрение государствами — членами ЕС и Европейским ведомством по безопасности пищевых продуктов (European Food Safety Authority, EFSA). Получение пакета данных занимает 4–5 лет. Для нового активного вещества необходимо провести около 250 исследований, доказывающих его качество, эффективность и безопасность. Оценка качества включает изучение характеристик действующего вещества и его препаративных форм, в том числе их физико-химических свойств, стабильности при хранении и методов анализа. Оценка безопасности состоит в исследовании всех аспектов токсичности, включая токсичность для млекопитающих (детали метаболизма, острую и хроническую токсичность, генотоксичность, влияние на репродукцию и развитие), возможные остатки (пути метаболизма в растениях и сельскохозяйственных животных) и экотоксичность (острое, краткосрочное и репродукционное влияние на птиц, водные организмы и такие нецелевые организмы, как пчелы, другие полезные насекомые и дождевые черви). Изучение эффективности включает многочисленные полевые испытания предложенных препаративных форм на множестве культур в различных климатических зонах. На основании этих исследований составляются рекомендации для надлежащей сельскохозяйственной практики (Good Agricultural Practice, GAP), рекомендации по хранению, транспортировке и применению и тарная этикетка. Подготовка и представление досье на новое действующее вещество, которое включает резюме, оценки риска и эффективности препаративных форм и их смесей с другими компонентами, может занять 1 год. Досье должно быть составлено по установленной форме, что делает его приемлемым для стран ЕС, США, Канады, Японии и Австралии. Полное досье может насчитывать до 60 тыс. страниц. Затем досье подвергается проверке государствами — членами ЕС, что может

длиться еще год, хотя временная регистрация продукта уже может быть предоставлена на 3 года. Проект экспертного отчета государств — членов ЕС затем рассматривается EFSA, что может занять еще год. Положительные рекомендации затем рассматриваются Постоянным комитетом по вопросам растений, животных, продуктов питания и кормов (Standing Committee on Plants, Animals, Food, and Feed), ранее — Постоянным комитетом ЕС по вопросам питания и здоровья животных (Standing Committee on the Food Chain and Animal Health), и проект получает одобрение, исправляется или отклоняется. На это уходит еще 6 месяцев. Затем препарат должен быть разрешен каждым государством — членом ЕС, в котором продукт будет продаваться, с учетом местного климата, выращиваемых культур и особенностей местной диеты. Эти национальные разрешения распространяются только на препаративную форму, а процесс утверждения может занять следующий год. После этого выдается постоянное регистрационное разрешение сроком на 10 лет, причем регистрация может быть пересмотрена в любой момент.

Анализ затрат на создание вещества и внедрение его в практику сельского хозяйства проведен компанией Phillips McDougall (McDougall, 2013). Стоимость вывода нового препарата на рынок в 2005–2008 гг. составила 276 млн долларов США и по сравнению с 1995 г. выросла в среднем на 68,4%, из них первичные исследования подорожали на 18,0%, а проектная работа — на 117,9%. Стоимость затрат в разные годы на всех этапах от синтеза молекулы до выпуска препарата на рынок приведена в таблице 3. В России стоимость регистрации препарата ниже, тем более что отечественные оригинальные инновационные действующие вещества отсутствуют, а остальные значительную часть испытаний прошли во время регистрации в Европе и США. Детального изучения средних затрат на регистрацию препарата в России не проводилось, но, по грубым оценкам, они исчисляются миллионами рублей, в зависимости от недостающего количества исследований.

Таблица 3

**Стоимость вывода нового активного вещества на рынок  
(млн долларов) (McDougall, 2013)**

Вид работ	1995 г.	2000 г.	2005–2008 г.
<b>Научно-исследовательская работа</b>			
Синтез веществ	32	41	42
Биологический скрининг	30	44	32
Первичный скрининг токсичности и экотоксичности	10	9	11
<b>Всего</b>	<b>72</b>	<b>94</b>	<b>85</b>
<b>Проектная работа</b>			
Химические исследования	18	20	36
Полевые испытания	18	25	54
Токсикологические исследования	18	18	32
Исследования поведения в окружающей среде	13	16	24
<b>Всего</b>	<b>67</b>	<b>79</b>	<b>146</b>
<b>Регистрация</b>			
	13	11	25
<b>Итого</b>	<b>152</b>	<b>184</b>	<b>256</b>

Для успешной регистрации избирательная токсичность новых гербицидных молекул в последние годы приобретает все большую значимость. Предполагается, что эффективный продукт должен подавлять развитие целевых сорняков с минимальным риском для сельскохозяйственных культур и других организмов. Следовательно, большинство новых гербицидов малотоксичны для человека, имеют значения ЛД<sub>50</sub> для экспериментальных животных не ниже 2000–3000 мг/кг, и поэтому менее опасны, чем аспирин, кофеин, никотин и даже поваренная соль (табл. 4).

Таблица 4

**Токсичность некоторых гербицидов и распространенных химических веществ для крыс (источник: TOXNET)**

Острая оральная токсичность ЛД <sub>50</sub> для крыс (мг/кг)	
Гербициды	
Флуридон	> 10 000
Имазапир	> 5 000
Глифосат	5 000
Хлорсульфурон	3 053
Атразин	1 780
Бытовые вещества	
Поваренная соль	3 000
Хлорная известь	790
Аспирин	200
Кофеин	192
Никотин	50
Витамин D <sub>3</sub>	42

Продажа и применение гербицидов во всех странах допускаются только с разрешения компетентных государственных органов на основании данных об их эффективности и безопасности для людей, животных, окружающей среды. При любом изменении рецептуры препаративные формы вновь подлежат проверке и регистрации. Правила транспортировки, хранения и применения гербицидов строго регламентированы. Допустимые остатки гербицидов в продуктах питания и фураже нормированы и контролируются государственными санитарными органами.

К выбору используемого гербицида, его дозировки и сроков применения, по сравнению с другими агрохимическими препаратами, следует подходить с особой осторожностью. Из-за высокой фитотоксичности коммерческих гербицидов принятие неправильного решения может привести к полному уничтожению сельскохозяйственной культуры вместе с сорняками.

## Литература

Агентство Agranova. — URL: <http://www.agranova.co.uk>.

Куликова, Н. А. Гербициды и экологические аспекты их применения / Н. А. Куликова, Г. Ф. Лебедева. — М. : Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2010. — 152 с.

Растяников, В. Г. Урожайность хлебов в России. 1795–2007 / В. Г. Растяников, И. В. Дерюгина. — М. : Институт востоковедения РАН, 2009. — 192 с.

Шнаар, Д. (ред.). Защита растений в устойчивых системах земледельства : в 4 кн. Кн. 2 / под ред. Д. Шнаара. — Торжок : Вариант, 2003. — 375 с.

Department for Environment, Food and Rural Affairs. — URL : <https://www.gov.uk/government/organisations/department-for-environment-food-rural-affairs>.

*Maienfisch, P.* Modern agribusiness – markets, companies, benefits and challenges / P. Maienfisch and T. M. Stevenson // Discovery and synthesis of crop protection products / ed. P. Maienfisch, T. M. Stevenson. — Washington, DC : American Chemical Society, 2015. — P. 1–13.

*McDougall, Ph.* R&D trends for chemical plant protection products and the position of the European market. — [s.l.] : Phillips McDougall Ltd. — September 2013. — 24 p. — URL: [https://www.iva.de/sites/default/files/pdfs/r\\_and\\_d\\_study\\_2013\\_v1\\_8\\_webversion\\_final.pdf](https://www.iva.de/sites/default/files/pdfs/r_and_d_study_2013_v1_8_webversion_final.pdf).

TOXNET – Toxicology Data Network. — URL: <https://toxnet.nlm.nih.gov>.

*Vats, S.* Herbicides: history, classification and genetic manipulation of plants for herbicide resistance // In: Sustainable Herbicides Reviews. — Vol. 15 / ed. E. Lichtfouse. — [s.l.] : Springer, 2015. — P. 153–192.

# ГЛАВА 1

## ОСНОВЫ БОРЬБЫ С СОРНЫМИ РАСТЕНИЯМИ

### 1.1. Сорные растения, их вред и способы борьбы с ними

Растения играют ключевую роль в обеспечении жизни на планете. Будучи автотрофами, они находятся в самом начале пищевых цепей и снабжают почти всеми химическими элементами и энергией гетеротрофные организмы. Растения составляют неотъемлемую часть всех экосистем и работают «зелеными легкими планеты», что бы ни понималось под этим выражением.

Человек, помимо употребления растений в пищу и на корм скоту, изготавливает из них строения, шпалы и дорожные покрытия, орудия труда, упаковку, мебель, одежду и ткани, посуду, бумагу, применяет их в качестве топлива и для получения огромной номенклатуры самых разнообразных веществ — от полимерных волокон и пленок, лаков, красок, клеев, порохов, биотоплив, растворителей, полупродуктов органического синтеза до алкоголя и других психоактивных веществ, лекарственных препаратов, парфюмерных и косметических средств, пигментов, красителей и пр.; использует для изготовления украшений, музыкальных инструментов, безделушек, предметов роскоши, церемоний и культа; живые растения служат рекреационным целям и доставляют эстетическое удовольствие. При всей очевидной полезности растения могут причинять существенный вред человеку, если растут в нежелательных местах, и называются нами сорными.

Проблема сорных растений существует только в связи с хозяйственной деятельностью человека, поэтому вред растений оценивается исключительно антропоморфно. Вследствие этого непросто определить понятие «сорняк». В широком толковании «сорняками можно называть растения, *„которые оказывают отрицательное влияние на площади“*, причем под площадями понимают все площади, которые человек создал для выполнения определенных функций, например, для производства пищи и сырья, для транспорта и водного хозяйства,

для отдыха и спорта, а также такие, которые имеют защитные функции, включая ценные биотопы» (Шпаар, 2003).

Неуместными могут быть вообще любые растения, например, на дорогах, аэродромах, крышах и стенах зданий, промышленных и строительных площадках, в оросительных каналах.

Отдельную проблему создают сельскохозяйственные сорняки, которые поселяются в посевах культурных растений. С точки зрения сельскохозяйственного производства сорняками можно называть *«нежелаемые растения на данном поле, которые при выращивании культурных растений конкурируют с ними за площадь обитания, воду, питательные вещества и свет, затрудняют за ними уход и усложняют уборку, часто являются резервуарами вредителей и возбудителей болезней, а в некоторых случаях своей ядовитостью портят потребительскую стоимость продуктов урожая»* (Шпаар, 2003).

Во всем мире около 8000 видов растений, т. е. около 3% всех известных видов, оказываются сорняками, причем из них всего 200–250 наносят наибольший урон сельскому хозяйству, составляя около 0,1% видового растительного разнообразия. Среди них 70% относятся к 12 семействам, а 40% принадлежат к семействам Злаковые и Сложноцветные. При этом 75% сельскохозяйственной продукции обеспечивают 12 культур из 5 семейств, но к тем же самым семействам относятся самые злостные сорняки. Это означает, что основные культурные и сорные растения имеют сходные особенности и, возможно, общее происхождение.

Сельскохозяйственные сорняки снижают урожай, конкурируя с культурными растениями за свет, воду и питательные вещества почвы, углекислый газ и пространство. Помимо этого, они ухудшают сельскохозяйственную продукцию, загрязняя ее своими остатками или семенами. Некоторые растения снижают качество животноводческой продукции, например придавая неприятный вкус или запах молоку. Есть сорняки, содержащие аллергенные или токсичные для людей и животных вещества, которые вызывают отравления или оказывают канцерогенное, тератогенное или фотосенсибилизирующее действие. Известны примеры аллелопатии, когда сорняки выделяют соединения, препятствующие росту других растений. Некоторые виды сильно усложняют или делают невозможной механизированную обработку полей. Сорные растения могут служить промежуточными



хозяевами, переносчиками или резервуарами болезней и паразитов растений, животных и человека. Сорняки с шипами, колючками или твердыми деревянистыми стеблями могут царапать кожу и желудочно-кишечный тракт скота на пастбищах. Цепляющиеся семена снижают качество шерсти. Сорняки ограничивают выбор культур в севообороте. Деревья часто мешают линиям электропередачи, создают пожарную опасность, преграждают течение воды в оросительных чеках и каналах. Растения могут повреждать нефте- и газопроводы. Эйхорния красивейшая, или водяной гиацинт, из-за увеличения испарения виновна в потере 10% стока реки Нила, а это 8000 км<sup>3</sup> воды в год. Наряду с этим она засоряет системы ирригации, уменьшает вылов рыбы, препятствует судоходству, представляет опасность для здоровья, служа убежищем для переносчиков болезней человека. Учитывая весь вред и ее пантропическое распространение, эйхорния заслужила название голубой чумы и сорняка на миллион долларов. Растительность вдоль дорог может снижать видимость для водителей. Паразитические виды сорняков могут вовсе препятствовать закладке семян, например, у сорго. Сорные растения могут ускорять разрушение зданий и оборудования, сильно портить зоны отдыха и парки, да и просто иметь непривлекательный внешний вид.

Из-за того, что селекция культурных сортов была направлена прежде всего на повышение урожайности, а не конкурентных способностей, сорняки часто имеют ряд преимуществ перед культурными растениями, что в значительной степени усложняет борьбу с ними. Кроме того, сорняки существуют вместе с полевыми культурами и вместе с ними подвергаются отбору. Человек, стремясь избавиться от сорняков, совершенствует их приспособительные возможности.

Сорняки способны образовывать на одном растении десятки и сотни тысяч семян, в то время как большинство культурных растений — не более нескольких сотен. Так, у амброзии полыннолистной количество семян достигает 15 000, иван-чая — 80 000, щирицы белой 117 000, мари белой — 13 000–500 000, в то время как у пшеницы всего 90–100. Из-за того, что большинство сорняков рассыпают свои семена обратно в почву, их число очень быстро увеличивается каждый год, если с ними не ведется борьба. Несмотря на то что многие семена сорняков или имеют низкую всхожесть, или поедаются насекомыми, птицами и другими животными, или гнивают в течение не-

скольких месяцев, сотни миллионов семян на гектар остаются жизнеспособными и ожидают прорастания.

Большинство сорняков могут прорасти и развиваться с большой скоростью. Они также могут завязывать жизнеспособные семена в условиях, неблагоприятных для большинства культурных растений, иногда за очень короткий период до 6–8 недель. В идеальных условиях плотность популяции сорняков бурно растет, и они легко вытесняют культурные растения при отсутствии контроля.

Покой семян — это временное состояние, механизм выживания, который препятствует прорастанию при неблагоприятных условиях. Так, семена однолетников обычно не прорастают осенью, что предотвращает гибель проростков в зимний период. На прорастание семян может влиять множество факторов, среди которых температура, влажность, доступ кислорода, свет, наличие химических ингибиторов, плотная семенная оболочка или недоразвитие зародыша. Семена большинства видов остаются жизнеспособными не дольше 10 лет, но некоторые сорняки могут прорасти более чем через 80 лет (например, мак-самосейка и марь белая). Глубокое вспахивание или рыхление почвы может поднимать покоящиеся семена на поверхность и вызывать их прорастание.

Сорняки имеют различные приспособления для широкого распространения семян. У семян дурнишника и лопуха есть крючки для прикрепления к шерсти или перьям. Семена щавеля конского имеют воздушный пузырь, что позволяет им сплывать по воде. Семянки одуванчика, чертополоха, расторопши снабжены хохолком, который позволяет им переноситься ветром. Плоды недотроги обыкновенной устроены в виде коробочек, которые разбрасывают созревшие семена на несколько метров от материнского растения.

У многих сорняков имеются специальные вегетативные структуры — корневища, клубни, почкующиеся корни, — позволяющие им размножаться без цветения. В них содержится запас питательных веществ и имеется множество почек, способных к прорастанию.

Проблема борьбы с сорняками заключается также в том, что некоторые из них оказываются очень похожими на культурные растения. Если сорняк и культурное растение развиваются в условиях одинакового агрономического давления и влияния окружающей среды, они могут приобрести одинаковые жизненные циклы. Так, если созревание семян сорняков совпадает с временем уборки урожая,

шансы на распространение у сорняков увеличиваются. Это явление часто наблюдается у трав, например у проса куриного и риса, овсюга в посевах зерновых. Другая проблема наблюдается при выращивании сорго, редьки и сахарной свеклы. Скрещивание сорго двухцветного с диким сорго алеппским, или гумаем, приводит к появлению агрессивного многолетнего сорняка, который образует мало семян, зато проявляет очень интенсивный рост. Сорный гибрид редьки посевной и редьки дикой обладает более развитой корневой системой и глубже проникает в почву. Гибридизация сахарной свеклы дает однолетний сорняк, который способен образовывать семена, но не образует типичного крупного корня. В каждом из этих примеров мимикрия сорняков под культурные растения делает крайне сложной борьбу с ними при помощи гербицидов из-за морфологического и физиологического сходства сорняка и культурного растения.

Большой вредоносностью отличаются сорняки, занесенные на новые территории благодаря хозяйственной деятельности человека. У сорных растений на своей родине существует по меньшей мере по одному вредителю или заболеванию, контролирующим их численность. На новых же территориях этих природных ограничителей роста нет, в особенности если в этой местности человеком были уничтожены аборигенные виды сорняков-конкурентов.

Красочное описание инвазии сорных растений приводит А. М. Волков в сказочной повести «Урфин Джюс и его деревянные солдаты»:

И на салатной грядке, где остались корни неизвестных сорняков, и на гладко утопанной дорожке, куда столяр оттащил срубленные стебли, — везде плотной стеной стояли высокие растения с ярко-зелеными мясистыми листьями.<...>

Жизненная сила незнакомых растений оказалась необычайной. неплодородная земля пустыря была сплошь покрыта молодой зеленой порослью.

Когда Урфин накануне в ярости разбрасывал зеленое крошево, его брызги попадали на столбы забора, на стволы деревьев: эти брызги пустили там корни, и оттуда выглядывали молодые растеньища.

Пораженный внезапной догадкой, Урфин сбросил с себя сапоги. На их подошвах густо зеленели крошечные ростки. Росточки выглядывали из швов одежды. Чурбак для колки

дров весь ошетинился побегами. Джюс бросился в чулан: ручка топора тоже была покрыта молодой порослью.

По-видимому, первой культурой, которую стали выращивать кочевые охотничьи племена на небольших участках рядом с временными поселениями, стала примитивная пшеница. Большая часть посевов организовывалась в периодически затопляемых поймах рек, где дикие растения (сорняки) были малочисленны, а почва была плодородна и хорошо орошена. Не исключено, хотя и маловероятно, что в те времена использовалась ручная прополка посевов. Развитие ирригации в долинах рек Тигра и Евфрата в Месопотамии и Нила в Египте около 6500 лет до н. э. положило начало устойчивому земледелию. Древнеегипетские рисунки, датируемые 6000 г. до н. э., изображают V-образный деревянный инструмент, по-видимому, окованный бронзой и применявшийся примерно как современные мотыга или кирка. Это приспособление использовалось, скорее всего, в основном для рыхления почвы и посадки растений, а не для целенаправленного уничтожения сорняков.

По всей вероятности, борьба с сорняками планомерно не велась даже во времена ранней Римской империи. Одно из первых письменных упоминаний сорных растений содержится в Евангелии от Матфея (Мф. 13: 3–8, 24–30). Одна из притч Иисуса повествует об «ином семени», которое «упало в терние, и выросло терние и заглушило его», другая — о враге, который ночью «посеял между пшеницей плевелы и ушел», а «когда взошла зелень и показался плод, тогда явились и плевелы». В обоих случаях не было приложено никаких усилий для выпалывания сорняков до уборки урожая, причем во второй притче домовладыка запретил рабам прополку, «чтобы, выбирая плевелы, вы не выдергали вместе с ними пшеницы» и сказал оставить «расти то и другое до жатвы». В раннеримской литературе есть случайное сообщение об использовании мотыги из металла для уничтожения сорных растений наряду с ее обычными применениями для рыхления, подготовки грядок и посадки (Timmons, 2005). Возможно, в китайской и индийской литературе встречаются более ранние упоминания борьбы с сорняками.

В Шотландии с 1212 по 1249 г. действовал закон, предусматривающий серьезные штрафы для землевладельцев, которые использовали засоренные семена и не искореняли сорные растения. Такая ме-

ра была настолько эффективной, что сорняки были практически истреблены, а специальные конные мытари, имевшие даже особое название *gool-riders*<sup>\*</sup>, разыскивающие желтые цветы златоцвета (*Chrysanthemum segetum*) (шотл. *gool*) в посевах овса, не могли собрать достаточно штрафов, чтобы позволить себе доброго ужина с выпивкой (Sinclair, 1794).

В целом с незапамятных времен до эпохи Возрождения в Европе, когда на сорняки обратила внимание литература, общая философия состояла в том, что сорняки — это неизбежное проклятье, как инфекционные болезни, с которым нужно смириться и едва ли что можно сделать, кроме разве тех, что засоряют посевы, да и то при помощи трудоемкой и изнурительной ручной прополки. Пережитки этих взглядов сохранялись еще в начале XX в. (Timmons, 2005). Сорные растения, конечно, мешали, но не становились причиной внезапных опустошительных катастроф, как нашествие саранчи и вспышки болезней растений. А при общей низкой сельскохозяйственной производительности, обилии дешевой рабочей силы, отсутствии дефицита площадей вроде бы и несильно докучали.

Сейчас для защиты растений от сорняков используется несколько методов. Наиболее эффективен комплексный подход.

Уже в Средние века было замечено, что многопольная система ротации культур с оставлением земли под пар оказалась лучшим способом сохранения плодородия почвы и предотвращения роста количества вредителей, сорняков и заболеваемости. Последующее использование «очищающих» культур (таких как репа или картофель) позволяет выпалывать сорняки вручную в период активного роста. К середине XIX в. плодородие почвы повышалось при помощи выращивания клевера или выпаса скота, с сорняками боролись посадкой «очищающих» культур, при этом не требовалось содержать поле под черным паром. Появление химических удобрений в начале XX в. позволило обходиться без клевера, а рентабельность выросла за счет использования сахарной свеклы одновременно как «очищающей»,

---

<sup>\*</sup> См.: Jamienson, J. An etymological dictionary of the Scottish Language: illustrating the words in their different significations, by examples from ancient and modern writers; shewing their affinity to those of other languages, and especially the Northern; explaining many terms, which, though now obsolete in England, were formerly common to both countries; and elucidating national rights, customs and institutions, in their analogy to those of other nations. — Edinburgh : The University Press, 1808. — V. 1. — P. GUI–GUK. — URL : <https://books.google.ru/books?id=H6AmAQAAIAAJ&printsec=frontcover&hl=ru#v=onepage&q&f=false>.

так и прибыльной культуры. Однако после Второй мировой войны увеличившиеся индустриализация и урбанизация снизили численность сельскохозяйственных работников, а гербициды постепенно заменили мотыгу. Из-за этого фермерство стало все более механизированным, беспеременное выращивание одной культуры (монокультура) — широко распространенным, а упрощение способов культивирования — популярным.

Современные методы борьбы с сорняками условно делят на агротехнические, физические/механические, биологические и химические.

Наиболее эффективна профилактика заражения полей сорняками для предотвращения их распространения. Для этого используют чистый семенной материал, технику очищают от семян и вегетативных частей сорняков, уничтожают сорняки вдоль дорог и т. п.

Использование агротехники, включающей своевременное внесение удобрений и известкование почвы, севооборот, соблюдение сроков посева и обработки почвы, подготовку семян к посеву, уход за растениями, борьбу с болезнями и вредителями, отбор лучших сортов позволяют культурным растениям успешно конкурировать с сорняками. К агротехническим приемам относится также создание «ложных грядок», когда почва обрабатывается, но не засеивается в течение нескольких недель. Взросшие сорняки уничтожаются мотыгой. Еще один прием, эффективный для засушливых периодов, — точечное орошение растений при помощи подземных ирригационных систем, при этом сорняки не получают достаточного количества влаги.

Для механического уничтожения сорняков используют ручную прополку; ручное рыхление почвы при помощи самых разнообразных инструментов; обработку почвы с использованием плугов, плоскорезов, борон, культиваторов и т. п.; скашивание серпами, косами, мачете, механическими косилками и т. п.; вырубку и выпиливание сорняков при помощи топоров, пил, сучкорезов; повреждение подземных запасующих органов растения (корневища, главного корня, клубнелуковицы) при помощи ножей, лопат, пил; кольцевание деревьев путем удаления со ствола кольца коры; протягивание цепи между двумя тракторами для повреждения или выворачивания деревьев и кустов. Мульчирование почвы — это создание физического препятствия для роста сорняков при помощи соломы, стружки, опи-

лок, бумаги, полимерных пленок. Затопление используется для прекращения доступа кислорода к сорнякам.

Ручной серп был изобретен примерно за 3000 лет до н. э. и изготавливался, вероятно, из кости и дерева. Косы появились много позже. Эти инструменты применялись прежде всего для уборки урожая; свидетельств их раннего использования для прополки не найдено. К 1000 г. до н. э. было изобретено Т-образное деревянное подобие волокуши, которое тянули рабы или волю. Примерно через 500 лет появилась борона-суковатка из отрубка дерева с короткими ветками или сучками в качестве зубьев, просуществовавшая в почти неизменном виде до XX в. (рис. 1.1). К I в. н. э. конструкция была улучшена, приобретя А-образную форму с бревнами, в отверстия в которых вставлялись деревянные зубья. Бороны предназначены для измельчения пахотного слоя почвы, выравнивания поля перед посевом, укрытия высеянных семян, разрезывания дерна, вырывания мха и уничтожения сорняков. Изобретение хомута к 1000 г. н. э. сделало возможным использование лошадей в качестве тягловой силы, которые были значительно быстрее, а потому эффективнее волов. Изобретение колесного культиватора со стальными сошниками в 1848 г. стало важной вехой в технике почвообработки. Все эти устройства применялись главным образом для сбора урожая и подготовки почвы и только в качестве побочного эффекта имели уничтожение сорняков.

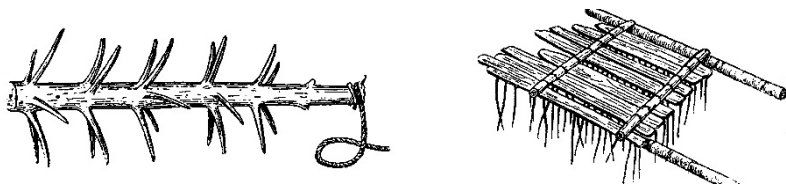


Рис. 1.1. Бороны-суковатки: вершалина (слева), смык (справа).

Механизация сельского хозяйства началась в XIX в. Самоходный паровой трактор, сконструированный в 1850-х гг. и довольно широко использовавшийся к 1880 г., никогда не создал серьезной конкуренции конной тяге, особенно в борьбе с сорняками. К 1910 г. моторный трактор находился на ранней стадии разработки и не имел широкого применения в сельском хозяйстве до 1920-х гг. С другой стороны, моторные катера довольно широко использовались инженерными войсками США в период с 1900 по 1937 г. для борьбы с

водным гиацинтом (*Eichhornia crassipes*) в Луизиане, который был завезен на континент в 1884 г. и сделался проклятием для рыболовства и судоходства штата. Штанговый культиватор, разработанный в 1912–1914 гг. в США, стал первым механическим устройством, предназначенным специально для борьбы с сорняками. Изобретение навесного тракторного культиватора, стрельчатых лап и плоскорезов в 1920–1930-х гг. ознаменовало быстрый переход к использованию тракторов вместо лошадей для борьбы с сорняками и другими видами обработки почвы (Timmons, 2005).

Механические методы обычно задействуют простые и доступные инструменты и оборудование. Однако их эффективность сильно зависит от степени и типа зараженности территории. Некоторые из них чрезвычайно трудозатратны (достигая 150 человеко-часов на гектар), а следовательно, дороги. Обычно они оказывают слабое вредное воздействие на окружающую среду. Однако вспахивание, особенно глубокое, чревато эрозией почв. При вспахивании на поверхность из глубины почвы поднимаются семена сорных растений, до этого длительное время не прораставшие. Скашивание эффективно только до момента цветения сорняков и слабо воздействует на виды, размножающиеся вегетативно.

К физическим способам уничтожения сорняков можно отнести также термические методы. Соляризация проводится путем укрытия влажной почвы прозрачной или черной полимерной пленкой, из-за чего на солнце температура под ней повышается до значений, губительных для растений и их семян. Управляемое выжигание, включая пал, заключается в поджигании высохших растений или обработке площадей пламенем ручных горелок или огневых культиваторов и травосжигателей. Используется также стерилизация почвы обработкой перегретым паром. Уничтожение сорняков при помощи электрического тока, несмотря на настойчивую рекламу таких устройств их производителями, никогда не имело значимой эффективности.

Биологические методы подразумевают использование живых организмов: возбудителей болезней растений, насекомых-фитофагов, травоядных животных и растений-конкурентов; также заключаются в защите аборигенных фитофагов. При контролируемом выпасе для уничтожения сорняков, например молочая лозного и василька используют коз, овец, гусей и других домашних животных. Наиболее хорошо известна история борьбы с кактусом опунцией в Австралии,



который был завезен в качестве декоративного растения в 1788 г. Не имея естественных врагов, кактус стал быстро распространяться, мешая скотоводству, и к 1920 г. занял площадь в 25 млн га, ежегодно увеличивая ареал на 1 млн га. Никакие способы уничтожения опунции не помогали. Взять под контроль кактусовые заросли удалось к 1932 г. при помощи бабочки кактусовой огневки и червецов *Dactylopius*, которые повреждали растения и делали их уязвимыми для болезней. Однако та же огневка, непреднамеренно занесенная в Северную Америку, угрожает многим экосистемам и промышленности, связанной с кактусами, на юго-востоке США и в Мексике. На юге США зверобой, засоряющий пастбища и вызывающий отравления скота, успешно поедается листоедами, завезенными из Чехии. С водоплавающим папоротником сальвинией гигантской, покрывающей плотным слоем тропические водоемы, удается эффективно бороться при помощи долгоносиков *Cyrtobagous salviniae*.

Используемые в настоящее время возбудители болезней сорняков перечислены в разделе «Биогербициды» (11.1).

Однако биологическое подавление сорняков не всегда бывает успешным. Это довольно продолжительный процесс, эффект от которого не бывает мгновенным. К тому же биологическими методами можно подавлять лишь немногие виды сорняков. Биологические методы могут оказывать побочное влияние на биоразнообразие, при этом поражаются нецелевые виды, особенно если организмы интродуцируются без тщательного изучения возможных последствий.

При любых методах борьбы с сорными растениями существует риск того, что при уничтожении одного вида его место займет другой. Так, в округе Дуглас (штат Орегон, США) популяция зверобоя была сильно сокращена с использованием только биологического метода, но его нишу занял крестовник луговой, тоже, в свою очередь, сильно подавленный биологическими агентами, и тогда его заместил чертополох (Ту, 2001).

Химические средства борьбы с сорняками — это технология, появившаяся в XX в., хотя попытки использовать различные вещества для уничтожения растений предпринимались и ранее. При этом инсектицидные и фунгицидные свойства веществ человек начал использовать гораздо раньше, чем гербицидные. Гомер рассказывал о применении серы для борьбы с вредителями в 1000 г. до н. э., почти

за три тысячелетия до первого документально зарегистрированного использования соли для борьбы с сорняками.

Для борьбы с хвощом в 1840 г. в Германии была предложена известь. Соль (хлорид натрия) рекомендовали применять в Германии в 1854 г., но попытки ее использования в качестве гербицида предпринимались значительно раньше. Сотни вагонов соли ежегодно высыпались на шоссейные и железные дороги в Канзасе до середины 1950-х гг. для подавления полевого вьюнка в дозах порядка 50 т/га. Серная кислота и медный купорос были рекомендованы для уничтожения сорных растений в Германии в 1855 г. Медный купорос стал первым селективным гербицидом, использованным в посевах пшеницы для борьбы с горчицей полевой в 1896 г. во Франции. В последующие несколько лет во Франции, Германии, Канаде и США изучалась возможность использования железного и медного купороса, серной и азотной кислот для борьбы с однолетниками в посевах зерновых, но эти эксперименты не привели к удовлетворительным результатам. При этом медный купорос с 1905 г. стал самым широко используемым альгицидом в США. В России с начала XX в. публиковались результаты экспериментов с уничтожением сорняков при помощи неорганических солей, но практического использования эти исследования не нашли. С 1935 г. серная кислота использовалась для борьбы с сорняками на луке и в некотором количестве на зерновых. Первыми широко используемыми гербицидами стали соединения мышьяка. Инженерные войска армии США щедро обрабатывали водоемы арсеном натрия для уничтожения водного гиацинта в Луизиане с 1902 по 1937 г., несмотря на его высокую токсичность для человека, скота и диких животных; он также применялся для борьбы с кустарниками на Гавайях. Эффективность сероуглерода в качестве почвенного фумиганта была обнаружена в 1906 г. Он использовался в больших количествах в США, например за один пиковый 1936 г. в штате Айдахо его было вылито больше 1,3 млн л. С 1914 г. для подавления дикого лука и чеснока использовался мазут. Нефтепродукты широко использовались с 1919 г. до конца 1940-х гг. для сплошного уничтожения растительности на железнодорожных насыпях и промышленных площадках, а также для защиты моркови, укропа, пастернака и хлопчатника. Гербицидная активность водных эмульсий ксилолов и подобных ароматических растворителей была открыта в 1948 г., и они в больших объемах применялись для подавления вод-

ных сорняков в проточных дренажных и ирригационных каналах. Хлорат натрия, несмотря на относительно высокую стоимость и пожаро- и взрывоопасность, с 1923 г. до конца 1930-х гг. использовался десятками тысяч тонн на несельскохозяйственных площадях, главным образом для уничтожения многолетних сорняков с глубокой корневой системой. Фитотоксичность соединений бора была известна с 1876 г. При помощи буры часто в смеси с хлоратом натрия и некоторыми другими гербицидами боролись со зверобоем продырявленным и некоторыми многолетними сорняками в США. Органические гербициды впервые появились во Франции в 1932 г. после патентования ДНОК (4,6-динитро-*o*-крезол) для избирательного уничтожения однолетних сорняков в посевах злаков. Вскоре стали применять другие производные динитрокрезолов и динитрофенолов, но эти соединения имели непостоянную эффективность и, как выяснилось, убивали животных так же, как и растения. Сульфат аммония использовался для борьбы с древесной растительностью с 1940 г. С разной степенью успешности для борьбы с сорняками на травяных покрытиях и газонах использовались сульфаты железа и аммония, хлорат натрия, динитрофенолы, сульфат аммония, серная кислота, различные фракции нефтеперегонки (Timmons, 2005). Наряду с перечисленными соединениями в практических целях в разных странах, в том числе в СССР, для уничтожения сорняков использовались сульфат аммония, тиоцианат аммония, хлорид калия, минерал каинит ( $\text{KCl} \cdot \text{MgSO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ), полибораты натрия, хлораты кальция и магния, аллиловый спирт, а также метилбромид для стерилизации почвы (Мельников и Баскаков, 1962) вплоть до середины XX в. Все эти соединения обычно отличает узкая область применения, незначительная избирательность и чрезвычайно высокие нормы расхода, часто измеряемые в сотнях килограммов на гектар, зато при очень низкой стоимости.

Связь между военными исследованиями и развитием науки и техники особенно заметна в сельском хозяйстве, поразительные изменения в технологиях которого в XX в. отражают достижения в области вооружений. Бок о бок совершенствовались танки и трактора. Дешевые синтетические азотные удобрения выпускались на аммиачных заводах, построенных для производства взрывчатых веществ. Фосфорорганические инсектициды были созданы параллельно с нервно-паралитическими газами. Авиационное опрыскивание во

многим обязано методам и технике воздушных атак, разрабатывавшихся в Первую мировую войну. Использование ДДТ началось во время Второй мировой войны в рамках правительственной программы, направленной на борьбу с малярией и уничтожение комаров и вшей, а экономическая энтомология в послевоенные годы быстро превратилась в большей степени в отдельную химическую дисциплину.

Открытие современных гербицидов в Англии и США также связано с военными разработками, начатыми в 1940 г. Гербицидное оружие не регламентировалось Женевской конвенцией 1925 г. (Протокол о запрещении применения на войне удушающих, ядовитых или других подобных газов и бактериологических средств), так как не представляет непосредственной опасности для человека\*. Химические вещества предполагалось использовать в тактике «выжженной земли» для уничтожения сельскохозяйственных угодий противника. Так, отчаявшись добиться капитуляции Японии, руководство ВВС США в мае 1945 г. предложило план применения тиоцианата аммония для потравы рисовых посадок на ее территории, который не был осуществлен (Chapel, 1997). Всего в программе поиска эффективных гербицидов было исследовано больше 1000 соединений. Открытие природных регуляторов роста в 1934 г. привело к обнаружению в 1940–1944 гг. гербицидных свойств у синтетических 2,3,5-триодбензойной кислоты, 2,4-Д, 2,4,5-Т и 2М-4Х. Эти соединения к тому же оказались первыми по-настоящему избирательными гербицидами, которые могли надежно уничтожать широколиственные сорняки в посевах зерновых. Они были рассекречены и приобрели повсеместную популярность после Второй мировой войны. Эти вещества действительно заменили мотыгу, избавили от необходимости высеивания полевых культур и сделали возможной практику выращивания зерновых в монокультуре. С 1950-х гг. все увеличивающиеся площади под зерновыми стали регулярно обрабатываться гербицидами для борьбы с большим разнообразием сорняков. Сейчас химический способ борьбы с сорняками распространился почти на все культуры в мире. Современный химический метод не только экономичнее, чем тради-

---

\* Использование гербицидного оружия в настоящее время запрещено Протоколом I Женевской конвенции 1977 г., а также Конвенцией о запрещении военного или любого иного враждебного использования средств воздействия на природную среду (Environmental Modification Convention, или ENMOD) 1978 г.

ционные методы, но также имеет то преимущество, что позволяет бороться с сорняками, растущими в непосредственной близости от культурных растений и, следовательно, конкурирующими с ними за ресурсы. Кроме того, очевидно, что корневая система растений повреждается меньше, чем при механической прополке, при которой также поднимаются семена сорняков на поверхность. Наконец, сельхозпроизводители в настоящее время имеют химическое решение для большинства проблем с сорняками по приемлемой цене.

Развивается практика интегрированной защиты культур, включающая борьбу с сорняками, которая учитывает экологические и экономические факторы. Системы интегрированной борьбы с сорными растениями должны быть достаточно эффективными для продолжительного сохранения природных ресурсов и сельскохозяйственной продуктивности, а также оказывать минимальное вредное воздействие на окружающую среду с достаточной экономической выгодой для сельхозпроизводителя. Ключевые особенности системы интегрированной борьбы с сорняками включают предотвращение засорения сорняками, идентификацию видового состава присутствующих сорняков, картографирование и мониторинг популяции сорняков, определение очередности мероприятий, использование взаимно дополняющих приемов (ручная, механическая прополка и обработка почвы, использование биологических и физических методов, оценка их эффективности в сочетании с документированием и настойчивостью). Использование таких систем предполагает, что борьба с сорняками выполняется безопасным способом, сохраняя как денежную прибыль, так и агроэкосистемы.

## **1.2. Мишени для гербицидов**

Растения — автотрофные организмы, то есть соединения углерода они синтезируют самостоятельно, используя для этого углекислый газ и воду. Гетеротрофное питание сапротрофных и паразитических растений всегда вторичного происхождения. За единичными исключениями только растения содержат фотосинтезирующие органеллы — хлоропласты. Более 60% гербицидов вносятся в их функционирование.

Большинство успешных гербицидов с низкой токсичностью для млекопитающих и других животных именно те, которые ингибируют, часто селективно, метаболические процессы, которые уникальны для

растений. Это главным образом процесс фотосинтеза, система регуляции роста растений, биосинтез пигментов и аминокислот. Большинство из этих процессов напрямую или опосредованно связаны со световыми реакциями образования активных форм кислорода (свободные радикалы, пероксид водорода, синглетный кислород). Другими важными уязвимыми системами оказались ферменты биосинтеза целлюлозы и жирных кислот с очень длинной цепью, также присутствующие преимущественно исключительно растениям.

Почти все используемые *сегодня* мишени для гербицидов перечислены в следующем разделе, при этом известно значительно большее число потенциально уязвимых процессов, ингибиторы которых пока еще не открыты или не приобрели коммерческого значения.

### 1.3. Классификация гербицидов

Гербициды в зависимости от целей классифицируют по времени и способу применения, спектру активности, мобильности, химическому строению и механизму действия.

**По времени применения** гербициды делят на *допосевные*, которые вносят до посева культуры, *довсходовые*, которые вносят в почву до появления всходов, и *послевсходовые*, которыми обрабатывают проросшие растения. Допосевные гербициды механически заделывают в почву и используют, например, перед посадкой томатов, кукурузы, сои. К ним относятся почвенные фумиганты и стерилизаторы вроде метам-натрия и дазомета. Довсходовые гербициды применяются до появления проростков сорняков. Они не подавляют прорастание семян, но ингибируют клеточное деление в проростках и не действуют на взошедшие до обработки растения. Примером до-всходовых гербицидов могут служить дитиопир и пендиметалин. Послевсходовые гербициды используются после появления проростков на поверхности почвы и, как правило, многократно. Они могут поглощаться корнями или листьями, быть избирательными или неизбирательными, контактными или системными. К селективным системным листовым гербицидам относится 2,4-Д.

**По способу применения** гербициды могут быть *почвенными* и *листовыми*. Почвенные гербициды вносятся до посадки растений или до появления всходов. Для эффективного действия почвенных гербицидов важно их проникновение на нужную глубину, что обеспечива-

ется механической заделкой, поливом или воздействием осадков. Типичные почвенные гербициды — тиокарбаматы и динитроанилины. Листовыми гербицидами обрабатывают части растений, выступающие над поверхностью почвы. Они могут быть как системными, так и контактными. К ним относятся дикамба, глифосат, 2,4-Д.

По **спектру активности** различают гербициды *сплошного действия (неселективные, неизбирательные)* и *избирательные (селективные)*. Избирательные гербициды подавляют определенные виды растений, не оказывая влияния на другие. Гербициды сплошного действия не обладают специфическим действием и убивают все растения, с которыми вступают в контакт. Эта классификация в известной степени условна, поскольку с увеличением дозы многие гербициды свою избирательность утрачивают.

По **мобильности в тканях растения** различают *контактные* гербициды, действующие только в местах контакта с растением, и *системные*, способные перемещаться в тканях растений, при этом симптомы повреждения растений возникают в тех частях, где гербицид концентрируется. Контактные гербициды менее эффективны против многолетних сорняков, потому что они способны отрастать вновь из корней, корневищ или клубней.

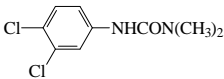
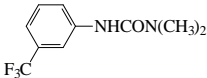
Классификация по **химическому строению** была особенно удобна в начале развития химии гербицидов, когда гербицидов было мало, структура действующих веществ была известна, а механизм их активности в большинстве случаев оставался загадкой. Не было к тому же и проблемы резистентности сорняков к гербицидам. Действующие вещества при этом подразделяются на феноксиалкановые кислоты, мочевины, триазины, дифениловые эфиры и т. п. Часто каждый класс соединений обладает общим механизмом биологической активности, однако это правило выполняется не всегда. Например, многообразие мишеней для фитоактивных производных мочевины отражено в таблице 1.1. Кроме того, многие соединения могут быть отнесены к самым разнообразным классам, которые между собой ничего, кроме определенной последовательности атомов в молекуле, не связывает. Так, сульфаметурон-метил (рис. 1.2) можно одновременно отнести к производным карбоновых кислот, бензойной кислоты, амидам, мочевинам, сульфамидам, сульфонилмочевинам, 6-членным гетероциклическим соединениям с двумя гетероатомами в цикле, пиримидинам и т. п., и не всегда понятно, какой из структурных признаков нужно считать приоритет-

ным. Азимсульфурон (рис. 1.2) одновременно сочетает элементы сульфонилмочевины и трех разных гетероциклов. Вместе с тем непохожие соединения могут иметь общий механизм активности, а потому развивать взаимоперекрестную резистентность у растений, как, например, атразин, диурон, хлоридазон, ингибирующие фотосинтез (рис. 1.4).

Разделение гербицидов на классы по **механизму действия**, или по сайту действия, было предпринято в 1990 г. Ианом Хипом (Неар, 2018), а внутри каждого класса — по химическому строению. Эта система легла в основу классификации WSSA (Американского общества наук о сорняках — Weed Science Society of America) 1997 г., в которой каждому классу, действующему на одну из мишеней, присвоен порядковый номер. Между тем в начале 1990-х гг. в Австралии была создана система классификации с буквенным обозначением классов, и в то же время HRAC (Комитет по резистентности к гербицидам – Herbicide Resistance Action Committee) независимо разработал аналогичную систему, но с другим порядком кодификации, причем каждый из составителей был уверен в своем приоритете. Таким образом, например, синтетические ауксины относятся к группе «4» WSSA, Австралийской группе «I» и группе HRAC «O». Система WSSA в настоящее время принята в США и Канаде, Австралийская — только в Австралии, система HRAC — в остальных странах.



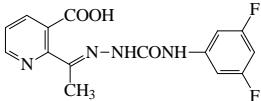
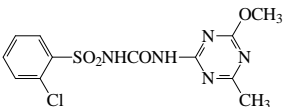

Таблица 1.1

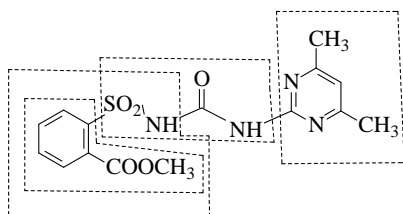
**Примеры биологических мишеней для фитоактивных производных мочевины**

Соединение	Механизм действия
 Диурон	Ингибитор фотосинтеза (ингибитор транспорта электронов в фотосистеме II)
 Флуометурон	Ингибитор биосинтеза каротиноидов, ингибитор фотосинтеза (ингибитор транспорта электронов в фотосистеме II)

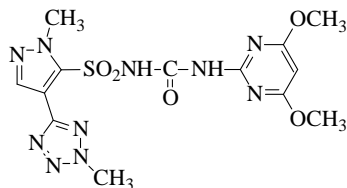


Продолжение табл. 1.1

Соединение	Механизм действия
 <p>Тидиазурон</p>	Цитокинин, ингибитор цитокини-ноксидазы
 <p>1-<i>n</i>-Бромбензил-3-фенилмочевина</p>	Антицитокинин
 <p>Дифлуфензопир</p>	Ингибитор транспорта ауксинов
 <p>Хлорсульфурон</p>	Ингибитор биосинтеза аминокислот с разветвленной цепью (ингибитор ацетолактатсинтазы)
 <p>Даймурон</p>	Ингибитор клеточного деления с неизвестной первичной мишенью

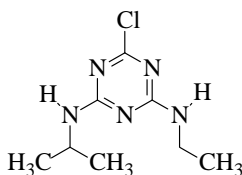


Сульфометурон-метил

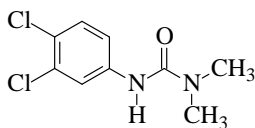


Азимсульфурон

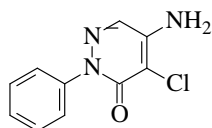
Рис. 1.2. Сульфометурон-метил и примеры структурных блоков, пригодных для классификации по химическому строению; азимсульфурон одновременно является производным пиразола, тетразола и пиримидина



Атразин



Диурон



Хлоридазон

Рис. 1.3. Ингибиторы фотосинтеза: 1,3,5-триазин, мочевины и пиридазинон

В системе HRAC группы последовательно обозначаются заглавными буквами латинского алфавита, но буквы J и Q не используются, чтобы избежать путаницы с I и O. Позиции R–Y пока остаются незаполненными. В группу Z помещены гербициды с неизвестными или множественными мишенями биологического действия, которым в будущем может быть отведено свое место в классификации. В некоторых случаях используется более дробное деление, например обесцвечивающие гербициды (F) включают подгруппы F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub> и F<sub>3</sub> из-за разных молекулярных механизмов действия этих гербицидов. Внутри подклассов гербициды разделены на группы по химическому строению. Система HRAC приведена в таблице 1.2 и в большинстве случаев ис-

пользуется в этом издании. Отнесение классов HRAC\* к клеточным мишеням действия схематически показано на рисунке 1.4.

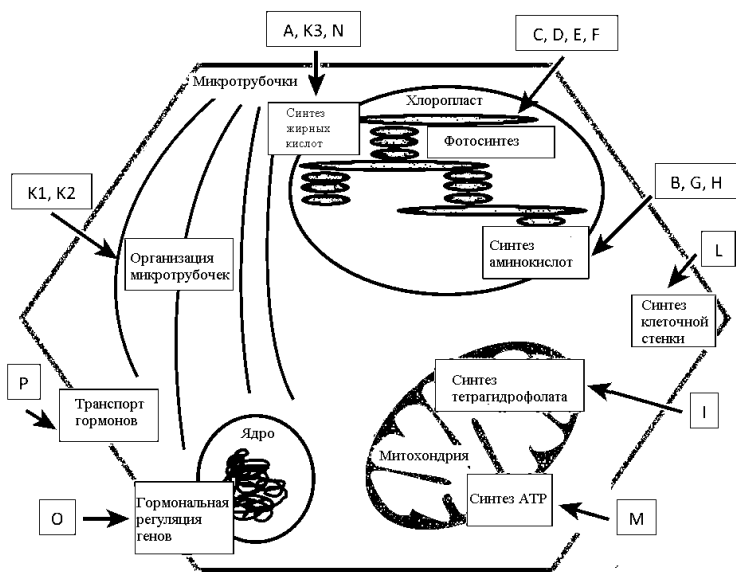


Рис. 1.4. Клеточные мишени действия гербицидов и классификация HRAC гербицидов по механизму действия. Гербициды воздействуют всего на несколько белков или процессов среди их огромного многообразия в растениях (Délye et al., 2013)

Разделение действующих веществ по их биологическим мишеням позволяет избегать использования на одних и тех же площадях однотипных гербицидов, что значительно снижает риск возникновения резистентности.

\* Во время подготовки настоящего издания к печати в 2020 г. классификация HRAC была обновлена. Новая система HRAC, основанная на классификации WSSA, приведена в Приложении 1.

Таблица 1.2

**Классификация гербицидов по механизму действия  
(HRAC, 2013)**

<b>Группы HRAC</b>	<b>Группы WSSA</b>	<b>Механизм действия (мишень)</b>	<b>Химическая группа</b>
A	1	Ингибиторы ацетилко- фермент А-карбоксилазы (ACC)	Арилоксифеноксипропиона- ты Циклогександионы Фенилпиразолин
B	2	Ингибиторы ацетолактат- синтазы/синтазы ацето- гидроксикислот (ALS/AHAS)	Сульфонилмочевины Имидазолиноны Триазолопиримидины Пиримидинил(тио)бензоаты Сульфонанилиды Триазолиноны
C <sub>1</sub>	5	Ингибиторы фотосинтеза в фотосистеме II	Триазины Триазиноны Триазолиноны Урацилы Пиридазины Фенилкарбаматы
C <sub>2</sub>	7	Ингибиторы фотосинтеза в фотосистеме II	Мочевины Амиды
C <sub>3</sub>	6	Ингибиторы фотосинтеза в фотосистеме II	Нитрилы Бензотиадиазинон Фенилпиридазины
D	22	Акцепторы электронов в фотосистеме I	Бипиридилы

Продолжение табл. 1.2

Группы HRAC	Группы WSSA	Механизм действия (мишень)	Химическая группа
E	14	Ингибиторы протопорфи- риногеноксидазы (PPO)	Дифениловые эфиры Фенилпиразолы N-Фенилфталамиды Тиadiaзолы Оксадиазолы Триазолиноны Оксазолидиндионы Пиримидиндионы
F <sub>1</sub>	12	Обесцвечивающие герби- циды: ингибиторы фито- индесауразы (PDS)	Пиридазинон Пиридинкарбоксамиды
F <sub>2</sub>	28	Обесцвечивающие герби- циды: ингибиторы 4- гидроксифенилпируват- диоксигеназы (HPPD)	Трикетоны Изоксазолы Пиразолы
F <sub>3</sub>	11, 13	Обесцвечивающие герби- циды: ингибиторы био- синтеза каротиноидов с неизвестной мишенью действия	Триазол Изоксазолидинон Мочевина Дифениловый эфир
G	9	Ингибиторы 5- енолпирувилшхикимат-3- фосфатсинтазы (EPSPS)	Глицин
H	10	Ингибиторы глутамин- синтазы (GS)	Фосфиновая кислота
I	18	Ингибиторы дигидропте- роатсинтазы (DHPS)	Карбамат
K <sub>1</sub>	3	Ингибиторы сборки мик- ротрубочек	Динитроанилины Фосфороамидаты Пиридины Бензамиды Бензойная кислота

Продолжение табл. 1.2

Группы HRAC	Группы WSSA	Механизм действия (мишень)	Химическая группа
K <sub>2</sub>	23	Ингибиторы митоза/ организации микротру- бочек	Карбаматы
K <sub>3</sub>	15	Ингибиторы элонгаз жир- ных кислот (клеточного деления)	Хлорацетамиды Ацетамиды Оксиацетамиды Тетразолинон
L	20, 21, 26	Ингибиторы биосинтеза целлюлозы (клеточной стенки)	Нитрилы Бензамид Триазолокарбоксамид Хинолинкарбоновая кислота
M	24	Разобшители окислитель- ного фосфорилирования (H <sup>+</sup> -ионофоры)	Динитрофенолы
N	8, 26	Ингибиторы биосинтеза липидов (не связанные с ацетилкофермент А-карбоксилазой)	Тиокарбаматы Фосфородитиолат Бензофураны Галогенкарбоновые кислоты
O	4	Синтетические ауксины	Феноксикарбоновые кисло- ты Бензойные кислоты Пиридинкарбоновые кисло- ты Хинолинкарбоновые кисло- ты Пиримидинкарбоновые ки- слоты
P	19	Ингибиторы транспорта ауксинов	Фталамат Семикарбазон

Группы HRAC	Группы WSSA	Механизм действия (мишень)	Химическая группа
Z	17, 25, 26	Неизвестный механизм действия	Ариламинопропионовые ки- слоты Пиразолый Мышьякорганические со- единения

## 1.4. Селективность действия гербицидов

Главная причина успешности современных гербицидов заключается в их избирательной фитотоксичности.

Токсичность гербицида для конкретного растения определяется возможностью проникновения его в организм и эффективностью взаимодействия с мишенью, в частном случае — с ферментом, катализирующем ту или иную реакцию. Количество вещества, которое достигает целевого сайта, играет решающую роль для фитотоксичности, следовательно, любой фактор, который изменяет концентрацию активного вещества в организме растения, будет влиять на селективность. Изоляция мишени от воздействия гербицида тем или иным способом защищает растение от его действия. Однако селективность — весьма относительное понятие и зависит от дозировки препарата, наличия в нем дополнительных компонентов (растворителей, адъювантов, антидотов, синергистов или антагонистов, значений pH и ионной силы растворов), летучести, липофильности и степени ионизации гербицида (например, в случае металлических и аминных солей и сложных эфиров 2,4-Д), внешних условий (температуры, влажности, осадков, полива, освещенности), сорбирующей и детоксицирующей активности почвы, стадии развития растения, времени внесения, места аппликации.

Гербициды могут применяться зонально, например при обработке междурядий, приствольных кругов, или точно — нанесением исключительно на сорняки при помощи опрыскивателей и аппликаторов или инъекцией непосредственно в растение.

В случае почвенных гербицидов решающими факторами для селективности оказываются глубина их внесения и различия в скоростях роста сорняков и культурных растений. Поверхностное внесение

эффективно для довсходового подавления многих сорняков в посевах медленнорастущих культур с крупными семенами. Например, сахарная свекла может быть посеяна в почву глубже, чтобы избежать контакта с гербицидами, распределенными на поверхности. При этом многие сорняки с поверхностной корневой системой могут прорасти раньше, чем свекла, и, следовательно, могут быть уничтожены быстродействующей контактной обработкой до появления проростков культуры. В этом случае время обработки гербицидом играет решающую роль в селективности.

На уровне целого растения различия в морфологии могут служить главным фактором, влияющим на селективность гербицида, в особенности в случае широколистных сорняков в посевах узколистных зерновых культур. Устройство листьев приводит к тому, что большая площадь поверхности горизонтально расположенных листьев сорняков поглощает больше гербицида, чем вертикальные узкие листья злаков, с которых капли препарата могут скатываться. Кроме того, точки роста (меристемы) широколистных сорняков оказываются более доступны для капель, чем меристемы зерновых, закрытые колеоптилями или окружающими листьями.

Наружная поверхность листьев покрыта восковой кутикулой толщиной 0,1–1,3 мкм, которая создает водонепроницаемый слой и обеспечивает первую линию защиты растений от факторов окружающей среды. Несмачиваемость кутикулы, наличие большого количества волосков на поверхности листьев, узкие устьичные щели, непроницаемость клеточных стенок для гербицида — все это может предохранять растение от его воздействия. Процессы смачивания и пенетрации можно регулировать при помощи различных адъювантов.

При проникновении токсичных веществ в клетку они могут изолироваться от взаимодействия с мишенью, адсорбируясь клеточными стенками, или депонироваться в масляных железках и олеосомах в случае гидрофобных соединений или в вакуолях в случае гидрофильных.

У растений развиты многочисленные системы детоксикации чужеродных веществ (ксенобиотиков), с которыми они сталкиваются в окружающей среде. У устойчивых культур, в отличие от чувствительных сорняков, детоксикация гербицида происходит значительно быстрее, в то же время сорняки могут не только не детоксицировать гербицид, но даже активировать его. Ферменты инактивации ксено-



биотиков имеют широкую субстратную специфичность. Так, ксенобиотики структурно близки к промежуточным продуктам вторичного метаболизма, в особенности флавоноидам. Эти ферменты нормальным образом присутствуют и функционируют на протяжении жизни растения (т. е. имеют конститутивный характер). Однако в некоторых случаях их активность индуцируется ксенобиотиками.

Наконец, различия в строении целевых сайтов действия, лигандами которых служат гербициды, приводят к отличиям в чувствительности растений к их токсическому эффекту.

Селективность гербицидов можно повысить, сочетая их с использованием антидотов.

В настоящее время культурные растения, устойчивые к действию гербицидов, в том числе создаются методами генной инженерии.

## **1.5. Резистентность сорняков к гербицидам**

Повторение из года в год одних и тех же культур, агротехнических приемов и гербицидов в результате видového отбора и селекции приводит к распространению сорняков, идеально приспособленных к соседству с культурными растениями. Доходит до того, что некоторые сорняки в естественных условиях исчезли, но процветают на полях.

В адаптации растений к химическим препаратам нет ничего уникального. Возникновение резистентности к химическим воздействиям обнаружено у всех групп вредителей. Так, о появлении насекомых, устойчивых к инсектицидам, впервые было сообщено в 1908 г., о патогенных грибах, устойчивых к фунгицидам, стало известно в 1940 г., устойчивость сорняков к гербицидам (триазинам) впервые отмечена в 1968 г. К настоящему времени зарегистрировано 497 уникальных случаев резистентности сорняков на 92 культурах в 70 странах. Известно 256 видов сорняков, устойчивых к 167 различным гербицидам, нацеленных на 23 из 26 известных мишеней (табл. 1.3) (Неар, 2018).

Таблица 1.3

**Резистентность сорняков к гербицидам (HRAC, 2003)  
(Шпаар, 2003)**

<b>Класс HRAC</b>	<b>Гербицид</b>	<b>Количество резистентных видов сорняков</b>
A	Диклофоп-метил	33
B	Хлорсульфурон	81
C <sub>1</sub>	Триазины	65
C <sub>2</sub>	Хлортолурун	20
C <sub>3</sub>	Бромоксинил	1
D	Паракват	22
E	Оксифлуорфен	2
F <sub>1</sub>	Флуртамон	2
F <sub>3</sub>	Амитрол	4
G	Глифосат	6
K <sub>1</sub>	Трифлуралин	10
K <sub>2</sub>	Профам	1
K <sub>3</sub>	Бутахлор	2
N	Триаллат	8
O	2,4-Д	23
Z	МСМА	1
	Флампроп-метил	2
	Дифензокват	1

Проблема возникновения резистентности усугубляется относительно небольшим количеством мишеней для гербицидов, используемых на практике. Двенадцать самых важных механизмов действия гербицидов с точки зрения их рыночного значения приведены в таблице 1.4 (Kraehmer et al., 2014). Гербициды, нацеленные на них, вместе составляют 93% рынка. Из них только 6 типов гербицидов охватывают 75% рынка (Неар, 2018).

Таблица 1.4

**Наиболее важные механизмы действия гербицидов и распространенность устойчивости к ним сорняков (Kraehmer et al., 2014; Непр, 2018). Число устойчивых видов приведено по состоянию на 2020 г. (HRAC, 2020)**

Механизм действия	Группа HRAC	Доля мирового рынка, %	Число устойчивых видов сорняков в мире
Ингибиторы EPSPS	G	21	48
Ингибиторы ALS	B	17	165
Ингибиторы VLCFA	K <sub>3</sub>	11	7
Ингибиторы ФС II	C	10	74
Ингибиторы ACC	A	8	49
Синтетические ауксины	O	8	41
Ингибиторы HPPD	F <sub>2</sub>	5	2
Акцепторы в ФС I	D	4	32
Ингибиторы PPO	E	3	13
Ингибиторы сборки микротрубочек	K <sub>1</sub>	3	12
Ингибиторы GS	H	2	4
Ингибиторы биосинтеза каротиноидов	F <sub>1</sub>	1	4

У растений в чувствительной популяции могут существовать изначально из-за генетической неоднородности или появляться в результате мутаций биотипы, устойчивые к обычно применяемым дозам гербицида. Под действием селекционного давления именно они выживают и получают распространение, после чего прежде успешная борьба с этим видом при помощи традиционного препарата делается неэффективной. Если у сорняка развивается устойчивость к веществам разных химических классов, как правило, действующих на одну мишень, то такое явление называется перекрестной резистентностью. Иногда появляется мультирезистентность ко многим веществам, воздействующим на разные сайты.

Известно несколько механизмов резистентности. Развитие морфологических препятствий затрудняет поглощение растением гербицида из-за утолщения восковой кутикулы, увеличения плотности волосков на поверхности эпидермиса и уменьшения поверхности листьев. Иногда гербициды изолируются в определенной области клетки или растения, не достигая мишени. Известны биотипы сорняков, обладающие ферментами, разлагающими молекулы гербицида до менее токсичных соединений до того, как они свяжутся со специфическим сайтом. Так, показана устойчивость лисохвоста полевого к хлортолурону и изопротурону, плевела жесткого к атразину и хлортолурону, связанная с их быстрым разрушением, возможно, катализируемым цитохром P450 монооксигеназами.

В устойчивых сорняках может измениться структура сайта-мишени, из-за чего они становятся нечувствительными к гербициду. Увеличение продукции растением целевого фермента, а следовательно, количества мишеней связывания, также снижает их восприимчивость к обычным дозам гербицидов.

Очевидно, что потеря гербицидом или группой гербицидов своих свойств имеет серьезные экономические последствия. В большинстве случаев значительно усложняется и удорожается борьба с устойчивым видом. Проблемы резистентности решаются методом проб и ошибок, а это может слишком дорого стоить для производителя. Кроме того, в наше время стоимость регистрации новых препаратов и перерегистрации старых довольно высока, что уменьшает возможности для замены одного препарата другим.

Комитет по резистентности к гербицидам Северного центрального общества исследования сорняков США (NCWSS) предложил список мер, позволяющих сохранить арсенал гербицидов и избежать проблемы устойчивости сорняков (Gunsolus, 2018). Они состоят в следующем.

1. Использовать гербициды можно только при необходимости и в необходимых дозировках.

2. Чередовать гербициды с различными механизмами действия, не проводить более двух последовательных обработок одного поля гербицидами с одинаковой мишенью.

3. Использовать гербициды с различными механизмами действия в смесях или смешивать их с неспецифически действующими препаратами.

4. Чередовать культуры, желательно с разными жизненными циклами.

5. Использовать новые сорта растений, устойчивые к гербицидам.

6. При возможности использовать механические способы борьбы с сорняками, такие как рыхление или культивация; использовать вспашку на тех почвах, где риск эрозии минимален.

7. Регулярно обследовать поля и изучать состав сорняков, быстро реагировать на изменение состава сорняков для предотвращения распространения тех видов, которые могут стать устойчивыми.

8. Очищать оборудование перед его перемещением с инфицированного сорняками поля на неинфицированное.

9. Поощрять организации, использующие программы полного уничтожения растительности (коммунальные, дорожные службы и др.), если они заботятся о том, чтобы не произошло селекции резистентных видов. Очень часто растения из программ тотального уничтожения попадают на сельскохозяйственные угодья.

Имеются рекомендации WSSA по предотвращению резистентности (см.: Norsworthy et al., 2012).

## **1.6. Способы и формы применения гербицидов**

Большинство современных препаратов действует в дозах меньше 1 кг/га, и равномерное их распределение на обрабатываемой поверхности становится сложной задачей. Следует отметить, что агрегатное состояние чистого действующего вещества (д. в.) в большинстве случаев не играет роли при выборе препаративной формы. В зависимости от свойств препарата, его назначения и способа использования выбирается наиболее эффективная, экономичная и безопасная форма его применения.

В препаративных формах возможно смешивать различные гербициды (например, 2,4-Д + хлорсульфурон), что повышает их эффективность и спектр активности, сочетать гербициды с удобрениями, антидотами или фунгицидами и инсектицидами, что сокращает трудозатраты. Разнообразие препаративных рецептур агрохимических препаратов не уступает множеству форм косметических средств, которые разрабатываются на основе тех же принципов создания коллоидных систем. Появление новых форм препаратов связано с развити-

ем химии ПАВ, передовыми теоретическими и практическими исследованиями в области коллоидной химии и совершенствованием технологических разработок, позволивших создать концентраты микроэмульсий или микрокапсулированные препараты. При этом, несмотря на значительные достижения науки, до сих пор составление композиций препаративных форм остается в значительной степени эмпирическим искусством.

Повышение эффективности, снижение опасности и экологических последствий применения гербицидов могут быть достигнуты поиском новых соединений или созданием современных видов препаративных форм. Открытие и внедрение нового вещества становится все более трудоемким и дорогостоящим. Более экономична разработка новых препаративных форм для уже известных д. в. Затраты на проведение этих работ составляют около 20% в общей структуре затрат на производство препарата, а сроки внедрения сокращаются до 2–3 лет.

В среднем для каждого действующего вещества в мире разработано около 50 различных рецептур, причем одна фирма часто регистрирует несколько препаративных форм на основе одного и того же д. в. в зависимости от целей применения препарата.

Препаративные формы гербицидов могут быть твердыми (в виде порошков, гранул или микрокапсул) и жидкими различной степени вязкости, вплоть до гелей и паст (истинные или коллоидные растворы д. в. в воде или органических растворителях, эмульсии и суспензии). Агрегатное состояние и консистенция определяются в каждом случае изобретательностью производителя, удобством ее применения и самой возможностью приготовления. Из всего многообразия известных препаративных форм не все из них пригодны для гербицидов.

Единой классификации препаративных форм не существует, поэтому одни и те же формы могут иметь разные названия; также нет полного соответствия названий в русском и английском языках. Это связано с отсутствием соответствующей нормативной документации, поэтому каждый регистрант по-своему маркирует собственные препараты. Отчасти номенклатура препаративных форм рекомендуется ГОСТ 21507-2013 «Защита растений. Термины и определения», но в нем не охвачено все существующее современное многообразие композиций, что дает простор для словотворчества.

В виде *порошков*, или *дустов* (П или Д; dust, dustable powder, DP), гербициды использовать неудобно: они пылят, сложно дозиру-

ются при внесении в почву, не удерживаются на растении, могут комковаться при хранении и транспортировке. Дусты представляют собой д. в., смешанное с наполнителем или полученное их совместным размолотом. Наполнителем служит обычно силикагель, каолин, тальк. Неконвенциональные гербициды, используемые в частном порядке для сплошного уничтожения растительности, например на контрольно-следовой полосе, — борную кислоту, тетраборат натрия, хлорную известь — можно считать дустами без наполнителя.

В настоящее время обработку площадей гербицидами производят главным образом опрыскиванием преимущественно водными истинными или коллоидными растворами гербицидов, их эмульсиями и суспензиями.

*Смачивающиеся порошки* (СП; wettable powder, WP) представляют собой препаративную форму, в которой д. в. адсорбировано или смешано с тонкоизмельченным неорганическим носителем (тальком, глиной, бентонитом и др.), и в смесь добавлен смачиватель-диспергатор на основе ПАВ. Они при смешивании с водой образуют суспензии, пригодные для опрыскивания. СП сильно пылят, слеживаются и комкуются при хранении, неудобно дозируются, при приготовлении из них рабочих суспензий нужно очень тщательно готовить маточную суспензию. При работе с суспензиями СП могут забиваться форсунки распылителей. Иногда смачивающиеся порошки выпускают расфасованными в упаковки из водорастворимых пленок, что облегчает дозирование и исключает их пыление и контакт с человеком.

*Растворимые порошки* (РП; water soluble powder, SP), или *кристаллические порошки* (КП), или *порошки* (П), представляют собой хорошо растворимое в воде д. в. с добавкой наполнителя.

*Водно-диспергируемые гранулы* (ВДГ; water dispersible granules, WG) представляют собой гранулированную препаративную форму и содержат д. в., наполнители, ПАВ и различные добавки, способствующие гранулированию, смачиватели, диспергаторы, антивспениватели, загустители, пленкообразователи и т. п. Они содержат обычно 2–10% д. в. ВДГ легко диспергируются в воде с образованием устойчивой суспензии. В зависимости от способа получения ВДГ могут иметь самую разнообразную геометрическую форму. Аналогичны по составу ВДГ *сухие текучие суспензии* (СТС; dry flowable, DF). Это наиболее наукоемкие и трудоемкие в приготовлении препаративные формы, для изготовления которых требуется современное грануля-

ционное оборудование. Из них можно создавать *водно-диспергируемые таблетки* (ВДТ; water dispersible tablets, WDT), которые очень удобны при дозировании препарата. Частный случай гранулированных препаратов — *микрогранулы* (МГ; microgranules, MG), которые характеризуются малым размером частиц (до 600 мкм). Готовые к применению *гранулы* (Г; granules, GR) имеют более крупные размеры (до 6000 мкм) и предназначены для непосредственного внесения в почву. Для применения на плантациях затопляемого риса разработана препаративная форма *джамбо* (JUMBO), которая представляет собой плавающие гранулы, расфасованные по 10–20 г в пакетики из водорастворимой пленки. Такие упаковки бросают с земляных валиков между рисовыми чеками непосредственно в воду на поле, где оболочка растворяется в течение 15 с, а гранулы равномерно расплываются по всей поверхности и постепенно распадаются. Они помимо д. в. содержат носитель, обеспечивающий плавучесть, связующее и ПАВ, способствующие растеканию гранул. Также для риса разработана форма *мамецубу* (MAMETSUBU) (*яп.* горошина), представляющая собой крупные гранулы диаметром 3–8 мм, плавающие на поверхности воды и распадающиеся в течение нескольких минут. Они состоят из полых микросфер полиакрилонитрила диаметром 10–100 мкм, д. в., связующего и ПАВ и имеют относительную плотность 0,4 (Fujita et al., 2015).

*Водно-растворимые гранулы* (ВРГ; water soluble granules, WSG) как и РП состоят из растворимого в воде д. в. с возможными добавками для регулирования физико-химических свойств рабочего раствора: различные ПАВ для снижения поверхностного натяжения, улучшения смачиваемости. В ВРГ регламентируется содержание нерастворимых частиц, которое не должно превышать 0,5%. Их используют для опрыскивания в виде водных растворов. Аналогичны по составу *таблетки* (ТАБ; tablets, TAB), в виде которых в настоящее время используют регуляторы роста растений, предназначенные для личных подсобных хозяйств.

Наиболее сложными в приготовлении стали препаративные формы с контролируемым высвобождением д. в. (controlled release formulations). Они представляют собой нерастворимые в воде гранулы, обычно содержащие в составе полимерный носитель и различные добавки, из-за которых д. в. выделяется в окружающую среду с определенной скоростью, возможно нулевого порядка, то есть постоянной,



не зависящей от концентрации. Некоторые препараты выпускают в виде *капсулированных гранул* (КГ; encapsulated granules, CG; small capsules, SC), т. е. гранул, покрытых пористой, водопроницаемой или водорастворимой полимерной оболочкой. Такая форма предохраняет д. в. от воздействия окружающей среды, они менее опасны в применении и дают возможность пролонгировать действие гербицидов. Они меньше загрязняют окружающую среду и предотвращают попадание гербицидов в грунтовые воды.

На основе капсул получены *микрокапсулированные суспензии* (МКС; capsule suspensions, CS) — жидкие препаративные формы, в которых микрокапсулы в полимерной оболочке смешаны с водой и загустителем.

Из водорастворимых веществ готовят *водные растворы* (БР; active soluble, AS). Их обычно используют для непосредственного опрыскивания, из-за чего они содержат низкую концентрацию д. в. Разработаны также рецептуры в виде *гелей* (GEL), которые непосредственно наносят на растения аппликатором (например, глифосат).

Если вещество хорошо растворимо в воде, из него можно приготовить *водорастворимый концентрат* (БК, или ВРК; soluble liquid, SL), что часто означает то же, что и БР. Иногда ВРК готовят не на основе воды, а используют гидрофильные растворители (например, этиленгликоль, пропиленгликоль, глицерин). Такая форма удобна в применении, легко дозируется, но содержание в ней д. в. ограничивается его растворимостью. ВРК чувствительны к замораживанию, могут обладать коррозионной активностью. Некоторые гербициды в ВРК могут терять активность при хранении из-за гидролиза (например, хлорсульфурон). Помимо д. в. ВРК могут содержать диспергаторы, смачиватели, загустители, регуляторы pH, комплексообразователи и другие добавки. Токсичные ВРК — самая опасная препаративная форма из-за легкости их случайного употребления внутрь.

Нерастворимые в воде д. в. выпускают в виде истинных или коллоидных растворов в органических растворителях под названием *концентраты эмульсии* (КЭ; emulsifiable concentrate, EC). Для их приготовления используют ионоактивные и неионогенные ПАВ и другие добавки. КЭ содержат обычно 60–65% (вес.) гербицида, растворенного в 30–35% растворителя с 3–7% эмульгатора, и образуют устойчивые опалесцирующие или молочные эмульсии при добавлении воды. Растворитель сам по себе может быть фитотоксичным и способство-

вать гербицидной активности. КЭ чувствительны к замораживанию, могут загустевать, быть пожароопасными и токсичными из-за содержащихся в них растворителей. Некоторые КЭ готовят на основе натуральных и синтетических масел, они называются *масляными концентратами эмульсий* (oil formulation, OF).

*Эмульсия масло в воде* (ЭМВ), или *масляная эмульсия* (МЭ), или *водная эмульсия* (ВЭ), или *эмульсионный концентрат* (ЭК; emulsion concentrate, emulsion oil in water, EW), представляет собой непрозрачную устойчивую эмульсию, по составу подобную КЭ, в котором часть органического растворителя заменена водой. Для того чтобы такая препаративная форма была стабильной при хранении и не расслаивалась, необходим тщательный подбор ПАВ. Из-за замены части растворителя водой ЭК менее токсичны, чем КЭ. Рабочий раствор легко готовится разведением ЭК в воде.

Более эффективны и менее токсичны для человека *концентраты микроэмульсий* (КМЭ; microemulsion, ME) и не совсем понятно, чем от них отличающиеся отечественные *концентраты наноэмульсий* (КНЭ), представляющие собой очень тонкие прозрачные дисперсные системы, по свойствам приближающиеся к коллоидным растворам. К недостаткам МЭ относятся сложность их приготовления и очень высокое (до 40%) содержание ПАВ, что делает их значительно более дорогими.

Обойтись без использования токсичных и пожароопасных органических растворителей позволяют *суспензионные концентраты* (СК; suspension concentrate, SC). Их называют также *ФЛО*, или *водные концентраты суспензий* (ВКС), или *водные суспензионные концентраты* (ВСК). Аналогичные формы на основе масел называются *масляной суспензией* (МС), *минерально-масляной суспензией* (ММС), или *масляно-суспензионным концентратом* (МСК). Это суспензия твердых частиц размером 3–5 мкм в воде или масле. При разведении в воде эти препаративные формы образуют устойчивые суспензии. Сложность в создании суспензионных концентратов заключается в обеспечении их стабильности, в том числе при перепадах температуры: отсутствие седиментации и загущения. Невозможность сочетать жидкие и твердые д. в. в СК привела к созданию *суспоэмульсий* (СЭ), которые представляют собой непрозрачную жидкость, содержащую одновременно суспензию твердых частиц, как в СК, и эмульсию жидких капель раствора д. в. в органическом растворителе, как в ЭМВ. Это наукоемкие в при-

готовлении формы, так как стабильность таких сложных коллоидных систем поддерживается комбинацией вспомогательных веществ.

Одна из новых форм — *эмульгирующиеся гранулы* (ЭГ; *emulsifiable granules*, EG). В них жидкое д. в. или КЭ заключено в полимерную водорастворимую оболочку. Такая форма гораздо менее токсична, чем другие аналогичные препаративные формы. При разведении ЭГ образуют эмульсию.

Гербициды могут использоваться в виде пены, которая наносится непосредственно на сорняки при помощи специальных устройств. Такая форма позволяет визуализировать места нанесения гербицида, что приводит к экономичному расходу, исключает перерасход, унос препарата и повторные обработки.

Рабочие жидкости для ультрамалообъемного опрыскивания (УМО; ultra-low volume, ULV) обычно изготавливаются производителем препаратов и не разбавляются водой. Такая форма характеризуется низким расходом рабочей жидкости (0,5–5 л/га) и требует специальных распылителей для получения тонких аэрозолей с размером капель 5–100 мкм. При авиационном УМО может наблюдаться значительный — до нескольких километров — снос препарата.

Готовые рабочие жидкости могут распыляться при помощи ручных и ранцевых моторизованных опрыскивателей, тракторных опрыскивателей и поливальных установок, устройств, монтируемых на летательных аппаратах — самолетах, вертолетах, мотодельтапланах и беспилотных летательных аппаратах (агрокоптерах). Жидкие препаративные формы могут наноситься на растения вручную с использованием аппликаторов, кистей, веников и т. п., вводиться в ствол или корневище при помощи шприцев и инъекторов. Твердые препаративные формы могут вноситься как вручную, так и с помощью различных распределительных устройств вроде сеялок.

## 1.7. Адьюванты

Вместе с гербицидами часто используют различные *адьюванты* (от лат. *adjuvare* — помогать), согласно определению Американского общества по испытаниям и материалам (American Society for Testing and Materials, ASTM), «*вещества, добавляемые в баковую смесь или рабочий раствор (суспензию, эмульсию) перед применением, которые способны усилить или модифицировать действие гербицидов или*

листных удобрений, или изменить физико-химические характеристики смеси» (Pacanowski, 2015). Адьюванты могут содержаться непосредственно в препаративной форме, но не всегда удается совместить вещества, необходимые для стабилизации препаративной формы, с компонентами, способствующими обработке, в одной композиции. Кроме того, добавление большого количества вспомогательных веществ в препаративную форму снижает содержание в ней активного компонента.

Адьюванты-активаторы увеличивают активность гербицида за счет облегчения проникновения его через листовую кутикулу, устьица, улучшения смачиваемости поверхности растения и увеличения степени транслокации вещества в растении.

Адьюванты-модификаторы изменяют физико-химические свойства рабочего раствора, способствуют совмещению различных препаратов в баковой смеси, эффективному прилипанию капель рабочей жидкости, препятствуют их отскакиванию от поверхности растения, сносу, сдуванию ветром, смыванию дождем, высыханию и кристаллизации д. в., защищают активные компоненты от действия УФ-света.

В настоящее время продажи адьювантов составляют 4–5% рынка пестицидов, и, по прогнозам Transparency Market Research, к 2024 г. их мировой оборот будет стоить 4,16 млрд долларов США. Сейчас в мире доступны свыше 3000 видов адьювантов (Pacanowski, 2015), среди них в 13-м издании «Компендиума адьювантов гербицидов» США 2016 г. (Young, 2016) содержатся сведения о 779 из них, производимых 38 компаниями. В России адьюванты, по самым приблизительным оценкам, занимают примерно 0,1–0,3% рынка пестицидов, их ассортимент насчитывает всего несколько наименований, и уточнить эти данные пока невозможно, поскольку адьюванты не учитываются отдельной строкой среди продаж агрохимических препаратов.

В таблице 1.5 приведены основные типы адьювантов в соответствии со стандартной классификацией ASTM (Young, 2016).

Таблица 1.5

**Основные типы адьювантов (Young, 2016)**

Название	Назначение	Примеры
Подкислитель (Acidifier)	Для снижения pH смеси	Органические кислоты, катионогенные ПАВ, $H_3PO_4$ , $H_2SO_4$

Продолжение табл. 1.5

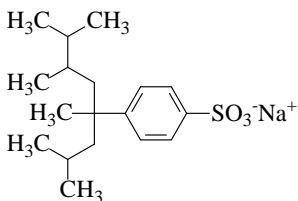
Название	Назначение	Примеры
Буфер (Buffer, Buffering agent)	Для поддержания постоянного значения pH смеси	Кислоты, $\text{NH}_4\text{NO}_3$ , мочеви́на, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , цитрат натрия, $\text{K}_3\text{PO}_4$
Антивспениватель/пеногаситель (Antifoaming agent)	Для подавления образования пены	Полидиметилсилоксаны
Краситель (Colorant)	Для окрашивания смеси	Органические красители
Добавка для обеспечения совместимости (Compatibility agent)	ПАВ, которое позволяет использовать совместно жидкие удобрения и препарат или несколько препаратов в одной смеси или поддерживает однородность смеси	ПАВ
Добавка для подавления сноса (Drift control agent)	Для уменьшения сноса препарата при опрыскивании	Полиакриламид, поливинилацетат, полисахариды, оксипропилированная гуаровая камедь
Эмульгатор (Emulsifier)	ПАВ, которое способствует распределению одной несмешивающейся жидкости в другой	ПАВ
Добавка для снижения высыхания (Evaporation reducing agent)	Для уменьшения испарения смесей во время или после опрыскивания	Глицерин, пропиленгликоль, сополимеры полиэтиленоксида и полипропиленоксида, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , мочеви́на
Пенообразующая добавка (Foaming agent)	Для увеличения объема или стабильности пены, образующейся при опрыскивании	Алкилсульфаты

Название	Назначение	Примеры
Пенетрант (Penetrant)	Для увеличения способности д. в. проникать в растение	ПАВ, лимонен, масла
Спредер/смачиватель (Spreader)	Для увеличения площади распределения капель на поверхности	ПАВ, масла, полимеры терпенов
Прилипатель (Sticker)	Для улучшения прилипания капель к поверхности, что увеличивает стойкость препарата к смыванию, сдуванию ветром, механическим и химическим воздействиям	Полимеры терпенов, казеин, алкидные смолы, синтетический каучук

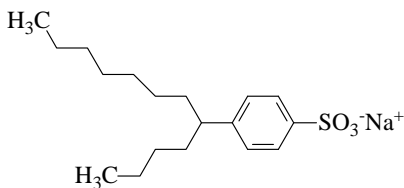
Наиболее часто в качестве адъювантов используют поверхностно-активные вещества (ПАВ). ПАВ стабилизируют суспензии и эмульсии рабочих жидкостей, уменьшают поверхностное натяжение жидкостей, способствуют лучшему смачиванию поверхности растений и облегчают проникновение д. в. в межклеточные пространства и клетки.

Как поверхностно-активные вещества способствуют проникновению через кутикулу, до сих пор остается неясным, при этом у разных видов растений наблюдаются существенные различия. Самый очевидный эффект ПАВ заключается в уменьшении поверхностного натяжения жидкости и угла контакта, таким образом увеличивается распределение химического вещества, покрывающего большую долю листовой поверхности. Наименьшие значения для угла контакта и поверхностного натяжения достигаются при критической концентрации мицеллообразования ПАВ, обычно от 0,1 до 0,5% по объему в составе препаративной формы.

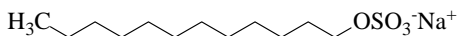
*Анионогенные (анионные) ПАВ* диссоциируют в воде с образованием амфифильных анионов. Самые известные среди них мыла — натриевые и калиевые соли  $C_{12}$ – $C_{18}$  жирных кислот, получаемые гидролизом говяжьего жира (прежде всего пальмитиновая, стеариновая и олеиновая кислоты), пальмового (лауриновая и миристиновая кислоты) и оливкового (пальмитиновая, олеиновая и линолевая кислоты) масел. Однако мыла образуют осадки с солями жесткости и имеют щелочную реакцию, что может сказаться на гидролитической устойчивости д. в., поэтому в промышленных препаративных формах используются редко, но рекомендуются для личных подсобных хозяйств и незаменимы в органическом земледелии. Наиболее широко применяемые из анионных ПАВ — это **акилбензолсульфонаты** и **алкилсульфаты** натрия и аммония, например **сульфонолы** ( $C_nH_{2n+1}C_6H_4SO_3Na$ , где  $n = 9$ – $18$ ) и **лаурилсульфат натрия** ( $C_nH_{2n+1}OSO_3Na$ , где  $n = 11$ – $13$ ). Сульфонолы получают алкилированием бензола обычно тримером пропилена с последующим сульфированием алкилбензола (например, **додецилбензолсульфонат натрия**). При этом молекулы с разветвленным заместителем очень устойчивы в окружающей среде и наносят значительный урон многим нецелевым организмам, из-за чего их применение сокращается. Эти вещества действуют синергически с неионогенными ПАВ: даже в низкой концентрации они способны создавать двойной электрический слой на поверхности каплей жидкости в эмульсиях, что препятствует их слипанию. Для обеспечения устойчивости гербицидных коллоидных систем используются также более экзотичные высоколипофильные **сульфаты тристирилфенолэтоксилатов** и продукты конденсации формальдегида с нафталинсульфокислотой, например **метилен-бис-(нафталинсульфонат) натрия**, который, несмотря на слабую поверхностную активность, хорошо стабилизирует суспензии.



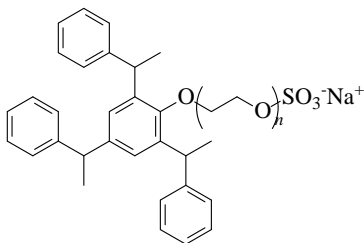
Разветвленный  
додецилбензолсульфонат  
натрия



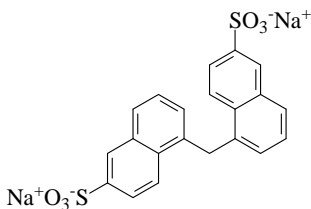
Линейный  
додецилбензолсульфонат  
натрия



Лаурилсульфат натрия



Тристирилфенолэтоксилатсульфаты  
натрия

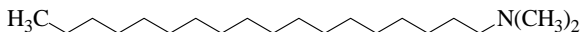


Метилен-бис-(нафталинсульфонат)  
натрия

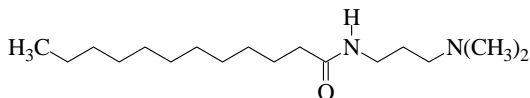
*Катионогенные (катионные) ПАВ* образуют амфифильные катионы. Их поверхностные свойства зависят от pH в окружающей среде. При высоких значениях pH эти молекулы неионизированы, но при  $\text{pH} < 8$  аминные группы будут протонироваться и молекула будет становиться более катионной. Это может привести к увеличению абсорбции веществ отрицательно заряженной листовой поверхностью. Из них наибольшее применение нашли талловые амины (например, **октадецилдиметиламин**), получаемые восстановлением амидов жирных кислот из говяжьего жира. Новый класс адъювантов с улучшенной эф-



фективностью и экологическими свойствами представляют собой амидопропиламины, продукты конденсации 3-диметиламино-1-пропанамина с синтетическими или натуральными жирными кислотами, получаемыми гидролизом растительных масел и животных жиров (например, «**кокаמידопропилдиметиламин**» из кокосового масла).

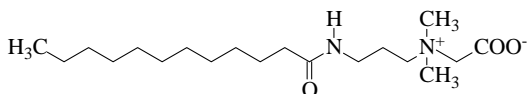


Октадецилдиметиламин

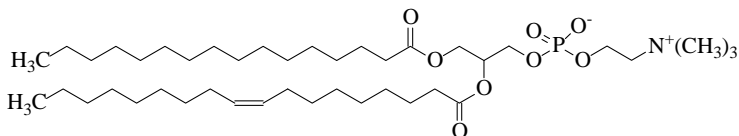


"Кокаמידопропилдиметиламин"

*Амфотерные (цвиттер-ионные) ПАВ* имеют одновременно анионную и катионную группу. Среди них наиболее известны бетаины, получаемые из кокосового масла (**кокаמידопропилбетаин**), и лецитины из сои и подсолнечника (например, **фосфатидилхолин**).



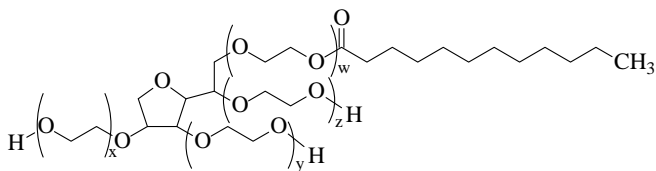
Компонент "кокаמידопропилбетаина"



Пример фосфатидилхолина  
(1-пальмитоил-2-олеилфосфатидилхолин)

*Неионогенные (неионные) ПАВ* не образуют ионов в водных растворах. Из-за этого они совместимы со всеми другими ПАВ, малочувствительны к электролитам, в том числе к двухвалентным катионам, поэтому пригодны для использования в воде с высокой минерализацией и

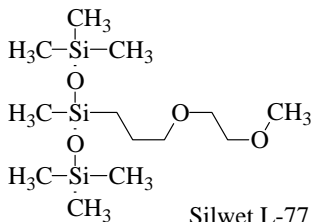
жесткостью, прекрасно подходят для введения в смесевые препаративные формы, в том числе совместно с удобрениями. Это обычно продукты полиоксиэтилирования акилфенолов, высших жирных спиртов, карбоновых кислот, амидов. Особыми эмульгирующими свойствами отличаются полисорбаты, или твины (например, **полисорбат 20**), — смеси веществ, которые получают последовательной циклизацией сорбита, его оксиэтилированием этиленоксидом и ацилированием хлорангидридами или метиловыми эфирами длинноцепочечных жирных кислот.



$$w+x+y+z=20$$

Полисорбат 20

Этоксилированные трисилоксаны (например, **Silwet L-77**) придают рецептурам исключительно высокие смачивающие способности (суперспредеры), из-за чего жидкость распределяется тонкой пленкой по поверхности. Они могут снизить поверхностное натяжение рабочей жидкости настолько, что она становится способной проникать в микроскопические отверстия устьиц. Кроме того, кремнийорганические ПАВ делают составы почти несмываемыми, даже если дождь начнется вскоре после обработки.



Silwet L-77

Пример улучшения поглощения представляет модификация глифосата, используемого для сплошного уничтожения растительности. Этот важный гербицид традиционно выпускается в виде изопропи-

ламинной соли с катионным ПАВ и проявляет относительно низкую степень поглощения многолетними травянистыми сорняками. Тримезиевая (триметилсульфониевая) соль с новым полиалкилглюкозидным адьювантом имеет более высокую активность из-за увеличенного поглощения и становится устойчивой к дождю уже через час после обработки. Другой пример: значительное снижение эффективной дозы  $ED_{90}$  сульфотенацила для подавления вьюнка полевого в течение 28 дней после обработки, которая составила 71, 20, 11 и 7 г/га соответственно для гербицида без адьюванта, с добавкой неионогенного ПАВ, масляного концентрата и метиловых эфиров жирных кислот растительного масла (Pacanowski, 2015).

Эфиры молочной кислоты (*n*-пропиллактат, *n*-бутиллактат и 2-этилгексиллактат) увеличивают эффективность диметиламинной соли и 2-этилгексилового эфира 2,4-Д против мари белой. Сами они не обладают фитотоксичностью, но способствуют перемещению гербицида через кутикулу и могут использоваться в качестве «зеленых» растворителей.

Азотные удобрения часто добавляют к гербицидам на пастбищных и пропашных культурах. Для этих целей часто используют сульфат аммония и жидкие смеси мочевины — нитрата аммония, например, состав UAN-32 (содержит 45%  $(\text{NH}_2)_2\text{CO}$ , 35%  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  и всего 20% воды). Добавка удобрения также усиливает действие гербицида на сорняки и служит подкормкой для сельскохозяйственной или фуражной культуры. Аммонийные соли предотвращают образование осадков в емкостях и на поверхности листьев. Они уменьшают поверхностное натяжение составов, улучшают смачивание листовой поверхности, нейтрализуют поверхностные заряды и увеличивают проникновение гербицидов в листья, уменьшают воздействие жесткой воды на рабочие растворы. Некоторые гербициды, такие как 2,4-Д и глифосат, могут взаимодействовать с ионами железа, цинка, магния, кальция, из-за чего снижается эффективность этих гербицидов.

Адьюванты на основе масел могут способствовать проникновению жирорастворимых гербицидов в растение и используются обычно, если у сорняков толстая восковая кутикула и в жарких и сухих условиях. Их получают из очищенных минеральных или растительных масел.

При слишком малом размере капель, образующихся при опрыскивании, их может сносить в сторону от обрабатываемой площади, причем иногда на несколько километров. При этом от гербицида могут пострадать соседние культуры, вовсе не предназначавшиеся для обработки. Для подавления сноса к рабочей жидкости добавляют обычно водорастворимые полимеры, такие как полиакриламид и полисахариды из растительных камедей.

Пенообразователи позволяют наносить гербицидный состав в виде пены, что также препятствует сносу, к тому же пену можно наносить более точно, чем обычную жидкость, а также обозначать ею границу обработки. Пены обеспечивают полное покрытие растений и предотвращают перерасход рабочей жидкости.

Красители применяют для окрашивания рабочей жидкости и позволяют визуализировать облако капель гербицида при опрыскивании, делать заметными области нанесения гербицида и места его протечек, избегать повторной обработки одной площади. Красители используют для придания яркой или предупреждающей окраски препаративным формам. Некоторые производители в качестве адъювантов предлагают отдушки.

Подкислители и буферы вводят в рабочую жидкость для предотвращения взаимодействия гербицидов и ионов в растворе, уменьшения кислотного или щелочного гидролиза некоторых гербицидов. Водородный показатель раствора влияет на растворимость ряда гербицидов, поддержание их в ионизированной форме, действует на совместимость препаратов в баковых смесях, изменяет активность ионогенных ПАВ.

Спреды/смачиватели используются для снижения поверхностного натяжения рабочей жидкости, чтобы ее капли растекались тонкой пленкой по растению, не отскакивали от него при опрыскивании и не стекали.

Влагоудерживающие вещества — добавки для уменьшения высыхания — увеличивают время существования гербицида в форме, доступной для поглощения растением. При испарении воды некоторые вещества начинают кристаллизоваться, что затрудняет их проникновение и уменьшает эффективность.

Пеногасители подавляют образование пены в резервуарах для опрыскивания. Обычно для этого используются полидиметилсилоксаны в концентрации около 0,1%, иногда — керосин и дизельное топливо.

## 1.8. Метаболизм гербицидов

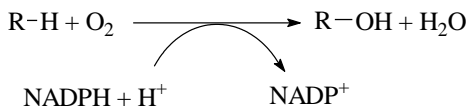
Все живые организмы имеют механизмы защиты от небольших количеств чужеродных соединений (ксенобиотиков). Главная причина селективности гербицидов — в способности культурных растений метаболизировать их в нетоксичные продукты.

Процесс метаболизма гербицидов в растениях происходит в три этапа:

- стадия I. Начальные реакции деградации, такие как окисление, восстановление или гидролиз;
- стадия II. Первичное связывание с эндогенными субстратами, такими как глутатион, сахара и аминокислоты;
- стадия III. Вторичное связывание с образованием нерастворимых продуктов или их изоляция в вакуолях.

В редких случаях в растениях происходит минерализация ксенобиотиков или их полное разложение до  $\text{CO}_2$ .

Окисление на стадии I — один из наиболее распространенных процессов метаболизма. Оно обычно протекает на цитозольной поверхности эндоплазматического ретикулула под действием кислорода при катализе цитохром P450 монооксигеназами — большой группой гем-содержащих ферментов, различающихся субстратной специфичностью. Эти ферменты отвечают за превращения гидрофобных молекул с образованием более реакционноспособных и гидрофильных продуктов. В этой реакции принимают участие электроны из NADPH, активирующие молекулу кислорода при помощи сопряженной цитохром P450 редуктазы:



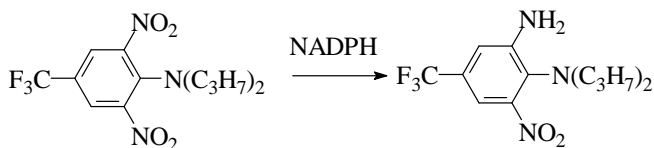
Примерами таких превращений могут служить реакции *N*- и *O*-деалкилирования и ароматического гидроксирования:


$$\begin{array}{ccc} \text{Cl} & & \text{Cl} \\ | & & | \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH} & \longrightarrow & \text{OCH}_2\text{COOH} \\ | & & | \\ \text{Cl} & & \text{Cl} \\ \text{2,4-DM} & & \text{2,4-D} \end{array} + \text{CH}_3\text{COOH}$$


69

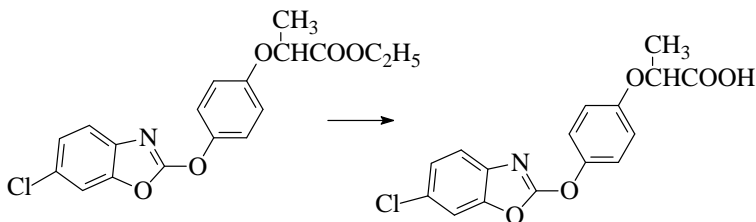
тализируют реакции окисления с участием пероксида водорода. В растениях пероксидазы участвуют в гидроксилировании пролина, окислении индолилуксусной кислоты и лигнификации. Они также вовлечены в метаболизм производных анилина, образующихся при распаде гербицидов групп фенолмочевин, фенолкарбаматов и ациланилинов.

Реже протекают реакции восстановления, например:



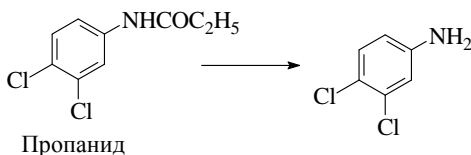
Трифлуралин

Для сложных эфиров, амидов и нитрилов на стадии I характерны процессы гидролиза. Сложные эфиры разлагаются под действием эстераз, реакция может протекать и в отсутствие катализатора:



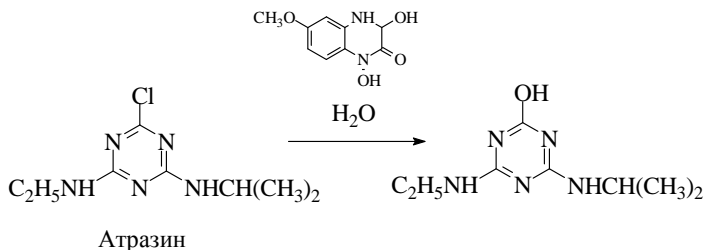
Феноксапроп-этил

Амидный гидролиз наиболее важен для ациланилидов. Так, распад пропанида происходит под действием ацилариламидазы. Селективность пропанида в отношении ежовника в посевах риса связана с тем, что у риса этого фермента в тканях содержится примерно в 60 раз больше:



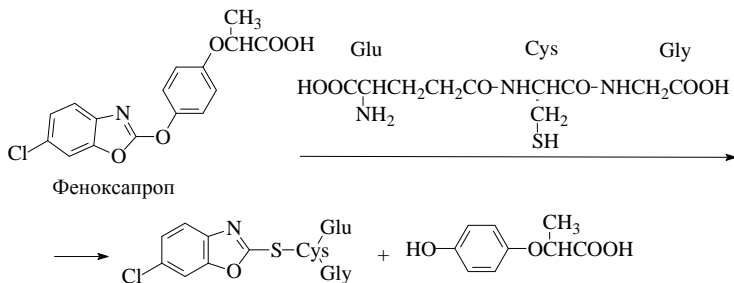
Пропанид

Бензоксазинон-опосредованный гидролиз хлор-*сим*-триазиновых гербицидов в кукурузе и других устойчивых культурах связан с высоким природным содержанием в них 2,4-дигидрокси-7-метокси-1,4-бензоксазин-3-она (Sterling et al., [s.a.]; Willett et al., 2016):



На стадии II метаболизма происходит связывание продуктов со стадии I с глутатионом, сахарами или аминокислотами, при этом происходит дальнейшее уменьшение их биологической активности, как правило, повышение растворимости в воде и снижение мобильности в тканях растения. *O*-, *N*- и *S*-гликозиды могут подвергаться дальнейшему гликозилированию или образовывать 6-*O*-конъюгаты с малоновой кислотой.

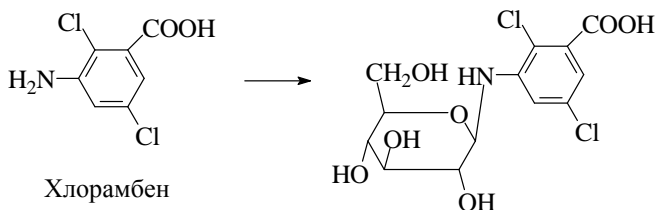
Феноксапроп подвергается действию глутатиона ( $\gamma$ -глутамил-цистеинилглицина, GSH):



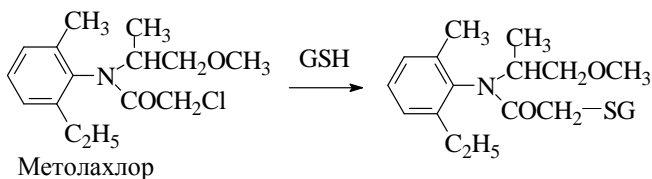
Иногда метаболизм ксенобиотиков минует стадию I. Гербициды или продукты их первичного метаболизма, содержащие фенольные, аминные или карбоксильные группы, могут подвергаться гликозили-



рованию. Донором сахара обычно служит уридинглюкозодифосфат, а реакция катализируется глюкозилтрансферазой:

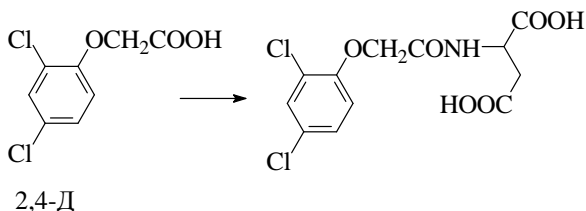


С трипептидом глутатионом взаимодействуют электрофильные соединения под действием фермента глутатион-*S*-трансферазы:



Некоторые антитоксы защищают кукурузу, рис и сорго от хлор-ацетанилидов и тиокарбаматов, повышая в них содержание глутатиона или глутатион-*S*-трансферазы.

Карбоновые кислоты могут связываться с аминокислотами:



Стадия III уникальна для растений, поскольку они не способны экскретировать метаболиты. Остатки малоновой кислоты и глутатиона в соединениях служат маркерами для белков-транспортёров (специфических насосов конъюгатов глутатиона), которые переносят та-

кие производные через тонопласт в вакуоль или через плазмалемму в апопласт, где те складываются, будучи изолированными от ферментов цитоплазмы и других органелл, или подвергаются дальнейшей деструкции. Другой способ окончательной нейтрализации гербицида — встраивание продуктов его метаболизма после этапов I и II в клеточную стенку.

## 1.9. Токсичность гербицидов

Гербициды, будучи биологически активными веществами, могут оказывать нежелательное или неожиданное воздействие на нецелевые организмы: планктон, червей, насекомых, рыб, птиц, других животных и человека, вызывая у них признаки недомогания и даже гибель.

Гербициды в силу своего назначения предполагают свойство избирательной токсичности в отношении растений или даже отдельных их видов и в идеальном случае отсутствие какого-либо воздействия на нецелевые организмы. Селективность действия достигается за счет выбора уникальных молекулярных мишеней (например, фотосинтетических ферментов), или их отличия в случае их убиквитарности (например, ферментов биосинтеза жирных кислот), или при помощи направленной обработки, или с использованием какого-либо другого принципа. В большинстве гербициды малоопасны для людей, животных и окружающей среды, но некоторые из них действуют неизбирательно на любые организмы (арсениты, нитрофенолы) или очень токсичны для теплокровных (бипиридилиевые соли). Важным фактором, помимо летальной дозы, в оценке токсичности пестицида представляет биоразлагаемость веществ. Вещества с более высокой токсичностью, но легко биоразлагаемые, оказываются менее вредными. Гербициды и примеси к ним, особенно устойчивые, могут загрязнять окружающую среду (*сим*-триазины, производные 3,4-дихлоранилина, пентахлорфенол, 2,4,5-Т).

Острая токсичность веществ характеризуется величиной средней летальной дозы ЛД<sub>50</sub>, которая при однократном поедании или другом способе введения в организм (внутривенно, внутрибрюшинно, наочно, подкожно, внутримышечно, ингаляционно и т. п.) вызывает смерть 50% подопытных животных. Она выражается в отношении массы вещества к массе тела экспериментального организма, обычно

в миллиграммах на килограмм, что позволяет экстраполировать смертельную дозу этого вещества на любое по размерам животное. Чем ниже значение  $LD_{50}$ , тем токсичнее вещество. Эта величина используется для наглядной, но ориентировочной оценки и сравнения токсичности веществ, поскольку сильно зависит как от вида животных, их линии или породы и даже их возраста и пола, так и способа попадания вещества в организм, внешних условий, сопутствующих факторов, и может различаться в разных экспериментах на несколько порядков, в чем легко убедиться, сравнив значения  $LD_{50}$  из разных источников для широко распространенных веществ. Эта величина определяется при статистической обработке кривой зависимости «доза — эффект» в экспериментах на животных, обычно мышах или крысах. Для человека ее можно вычислить при статистическом анализе несчастных случаев. Для некоторых специальных целей используют также величины  $LD_1$ ,  $LD_{0-10}$ ,  $LD_{10}$ ,  $LD_{16}$ ,  $LD_{84}$ ,  $LD_{90}$ ,  $LD_{99}$  и т. п., предполагая, что все эти значения подчинены закону нормального распределения. Для летучих веществ, аэрозолей и водных растворов (в экспериментах на водных организмах) используется значение летальной концентрации  $LC_{50}$  (или  $SC_{50}$  — смертельная концентрация) того же смысла. Из вероятностного характера летальной дозы следует, что смертельными вполне могут оказаться количества вещества, существенно более низкие. Воздействие даже меньших доз, чем  $LD_{50}$ , может приводить к серьезному отравлению и иногда необратимому вреду для здоровья. Информация о летальных дозах гербицидов размещается в их Паспорте безопасности (MSDS, Material Safety Data Sheet), досье и другой технической документации и необходима для их регистрации.

Для оценки риска при долговременном воздействии на человека должны быть установлены другие показатели. Так, величины TLV (threshold limit value) — предельное пороговое значение и OEL (occupational exposure limit) — предел вредного воздействия на рабочем месте характеризуют пределы содержания веществ в воздухе при долговременном воздействии. TLV и OEL обычно определяются как предел кратковременного, до 15 мин, воздействия (TLV-STEL, OEL-STEL — short-term exposure limit) или среднесменный предел воздействия (в течение 8 ч/день, 40 ч/неделя) (TLV-TWA, OEL-TWA — 8-hour time weighted average limit). Используется также показатель TLV-C — абсолютный предел вред-

ного воздействия, который не может превышать ни на какое время (ceiling limit). В России тот же смысл и то же предназначение имеет показатель ПДК (предельно допустимая концентрация) в воздухе рабочей зоны. Из-за того, что обоснование ПДК на основе исследований занимает годы, перед его установлением временно используется ОБУВ (ориентировочно безопасный уровень воздействия), который рассчитывается из показателей токсичности. В зависимости от целей применяют ПДК для атмосферного воздуха населенных мест и закрытых помещений (среднесуточная или максимальная разовая) рабочей зоны (среднесменная или максимальная разовая), для водоемов (для водных объектов санитарно-бытового назначения, рыбохозяйственных или водоемов с питьевой водой), а также для почвы. Для определения значений ПДК используются результаты биологических экспериментов, анализ исследований профзаболеваемости, долговременные наблюдения, компьютерное моделирование и подобные методы. Смысл ПДК подразумевает, что это предельная концентрация вещества, которая заведомо не оказывает токсического или какого-либо другого неблагоприятного воздействия на человека или другие организмы при непрерывной круглосуточной экспозиции в течение всей жизни (для среднесуточной в атмосферном воздухе) или в течение 8 ч 5 дней в неделю в течение трудового стажа (в воздухе рабочей зоны). Ориентировочно допустимая концентрация (ОДК) в почве и ОБУВ могут быть рассчитаны эмпирическими методами исходя из значений токсичности вещества, его химического строения, с учетом различных коэффициентов запаса. Для оценки опасности кроме ОДК и ОБУВ применяются также показатели порога острого интегрального действия  $Lim_{ac}$  или порога общетоксического хронического действия  $Lim_{ch}$  — минимальной концентрации (дозы), вызывающей изменения биологических показателей на уровне целостного организма, выходящие за пределы приспособительных физиологических реакций соответственно при однократном или в хроническом воздействии.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила классификацию пестицидов по опасности в соответствии со значениями  $LD_{50}$  (изменена с 2009 г., табл. 1.6).

Помимо острой токсичности химические вещества могут оказывать несмертельное, но вредное воздействие на нервную, гормональ-

ную или иммунную систему, обладать генотоксичностью, эмбриотоксичностью, репродуктивной токсичностью, мутагенными и канцерогенными свойствами, фотосенсибилизирующим, раздражающим действием.

Таблица 1.6

**Рекомендации ВОЗ по классификации пестицидов по опасности (Anonymous, 2009)**

Класс ВОЗ		ЛД <sub>50</sub> для крыс (мг/кг массы тела)	
		Оральная	Дермальная
Ia	Чрезвычайно опасные	< 5	< 50
Ib	Высокоопасные	5–50	50–200
II	Среднеопасные	50–2000	200–2000
III	Малоопасные	Более 2000	Более 2000
U	Маловероятно представляет острую опасность	5000 или выше	

Международное агентство по изучению рака (МАИР) разделяет вещества на пять категорий:

Группа 1: канцерогенные для человека;

Группа 2A: весьма вероятно канцерогенные для человека;

Группа 2B: вероятно канцерогенные для человека;

Группа 3: не классифицируемые как канцерогенные для человека;

Группа 4: не канцерогенные для человека.

В России в соответствии с СанПиН 1.2.2584-10 «Гигиенические требования к безопасности процессов испытаний, хранения, перевозки, реализации, применения, обезвреживания и утилизации пестицидов и агрохимикатов» пестициды подразделяются на четыре класса опасности (табл. 1.7). Помимо характеристик, перечисленных в таблице, при определении класса опасности учитываются раздражающее действие на кожу, слизистые оболочки глаз, аллергенность, тератогенность, эмбриотоксичность, репродуктивная токсичность, мутагенность и канцерогенность.

Таблица 1.7

**Классы опасности пестицидов и агрохимикатов  
в соответствии с СанПиН 1.2.2584-10**

Критерии оценки	Классы опасности			
	1	2	3	4
	Чрезвычайно опасные	Высоко опасные	Умеренно опасные	Мало опасные
ЛД <sub>50</sub> при введе- нии в желу- док, мг/кг	Менее 50	51–200	201–1 000	Более 1 000
ЛД <sub>50</sub> при на- несении на кожу, мг/кг	Менее 100	101–500	501–2000	Более 2000
СК <sub>50</sub> в возду- хе, мг/м <sup>3</sup>	Менее 500	501–2000	2001–20 000	Более 20 000
Коэффициент кумуляции ( <sup>1</sup> / <sub>10</sub> ЛД <sub>50</sub> , 2 мес.)	Менее 1	1–3	3,1–5	Более 5
Стойкость (почва) Т <sub>90</sub>	Более 1 года	6–12 мес.	2–6 мес.	2 мес.

При расчете ОБУВ, OEL, а также допустимых концентраций пестицидов в продуктах питания используется показатель NOAEL (no-observed-adverse-effect level — уровень отсутствия вредного эффекта). Он обозначает такой уровень вещества (мг/кг/сут), установленный в результате эксперимента или наблюдения, при котором не проявляется статистически значимое увеличение частоты каких-либо неблагоприятных признаков. Для веществ, не имеющих безопасного уровня воздействия (например, канцерогенных), применяют показатель LOAEL (lowest-observed-adverse-effect level — самый низкий уровень, оцененный в тесте, при котором наблюдается вредное воздействие). Для перехода от LOAEL к NOAEL его делят на фактор неопределенности (обычно принимают равным от 1 до 10, в зависимости от степени вредности эффекта, например при возникновении дефектов у новорожденных его считают близким к 10). Исходя из величины NOAEL рассчитывается безопасный уровень воздействия, или

референтная доза RfD (reference dose) путем деления NOAEL на факторы неопределенности, учитывающие межвидовые отличия (животные — человек), внутривидовые (человек — человек) и пр. Таким образом, RfD обычно в 100–1000 раз меньше NOAEL. В ЕС величине RfD соответствует параметр ADI (acceptable daily intake — допустимое суточное поступление) — такое количество вещества, которое может поступать ежедневно с пищей в организм человека на протяжении всей его жизни, не нанося вреда его здоровью.

С учетом средней массы тела взрослого человека (60–70 кг) и среднего содержания продукта в ежедневном рационе из величин RfD или ADI рассчитывается максимальный уровень остатков пестицида (MRL — maximum residue limit) в продуктах питания или кормах (мг/кг). В России ему соответствует показатель МДУ (максимально допустимый уровень) или ДОК (допустимая остаточная концентрация). Продукция с содержанием остатков пестицида, превышающим MRL (МДУ), считается непригодной для употребления в пищу.

## Литература

Мельников, Н. Н. Химия гербицидов и регуляторов роста растений / Н. Н. Мельников и Ю. А. Баскаков. — М.: Госхимиздат, 1962. — 724 с.

Шнаар, Д. (ред.). Защита растений в устойчивых системах земледельческого использования : в 4 кн. / под ред. Д. Шнаара. — Торжок : Вариант, 2003. — Кн. 2. — 375 с.

Anonymous. The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification: 2009. — Stuttgart : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2010. — 78 p. — URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44271>.

Chappel, J. D. Before the Bomb: how America approached the end of the Pacific War. — Lexington : The University Press of Kentucky, 1997. — P. 91–92. — URL: [https://books.google.ru/books?id=3MbPjwLTt8wC&printsec=frontcover&hl=ru&source=gbg\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=false](https://books.google.ru/books?id=3MbPjwLTt8wC&printsec=frontcover&hl=ru&source=gbg_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false).

HRAC: Classification of Herbicides According to Site of Action. 26.12.2013. — 5 p. — URL : [http:// www.hraclobal.com/Education/ClassificationofHerbicidesSiteofAction.aspx](http://www.hraclobal.com/Education/ClassificationofHerbicidesSiteofAction.aspx).

HRAC, 2020. Herbicide-Resistant Weeds by Site of Action. — URL: <http://weedsience.org/Pages/SOASummary.aspx> (дата обращения 31.03.2020).

*Délye, Ch.* Deciphering the evolution of herbicide resistance in weeds / Ch. Délye, M. Jasieniuk, and V. Le Corre // Trends Gen. — 2013. — Vol. 29, № 11. — P. 649–658. — URL: [https://wric.ucdavis.edu/PDFs/2013\\_Deciphering%20the%20evolution%20of%20herbicide%20resistance%20in%20weed\\_JASIENIUk.pdf](https://wric.ucdavis.edu/PDFs/2013_Deciphering%20the%20evolution%20of%20herbicide%20resistance%20in%20weed_JASIENIUk.pdf).

*Heap, I.* The International Survey of Herbicide Resistance Weeds. Online. Internet. Friday, June 15, 2018. — URL: <http://www.weedsience.org/>

*Fujita, S.* Development of the novel formulation “MAMETSUBU” for the paddy rice / S. Fujita, M. Hiraoka, T. Ikeuchi [et al.] // J. Pesticide Sci. — 2015. — Vol. 40, Is. 3. — P. 160–164. — URL: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jpestics/40/3/40\\_J15-02/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jpestics/40/3/40_J15-02/_article).

*Gunsolus, J.* Herbicide-resistant weeds, 2018. — URL: <https://extension.umn.edu/herbicide-resistance-management/herbicide-resistant-weeds#sources-929160>.

*Kraehmer, H.* Herbicides as weed control agents: State of the art: I. Weed control research and safener technology: The path to modern agriculture / H. Kraehmer, B. Laber [et al.] // Plant Physiol. — 2014. — Vol. 166. — P. 1119–1131.

*Norsworthy, J. K.* Reducing the risks of herbicide resistance: best management practices and recommendations / J. K. Norsworthy, S. M. Ward, D. R. Shaw [et al.] // Weed Science. — 2012. — Is. SP1. — P. 31–62. — URL: <https://www.cambridge.org/core/journals/weed-science/article/reducing-the-risks-of-herbicide-resistance-best-management-practices-and-recommendations/2E46792A8800CB7B292EB1AAAEA3ACE9>

*Pacanoski, Z.* Herbicides and adjuvants // In: Herbicides, Physiology of Action, and Safety / Ed. A. Price, J. Kelton, and L. Sarunaite. IntechOpen, December 2<sup>nd</sup> 2015. — P. 125–147. DOI: 10.5772/60842. — URL: <https://www.intechopen.com/books/herbicides-physiology-of-action-and-safety/herbicides-and-adjuvants>.

*Sinclair, J.* The statistical account of Scotland. — Edinburgh : W. Greesh, 1794. — Vol. 13. — P. 537–538. — URL: <https://play.google.com/store/books/details?id=TBC3HzgCCvkC&rdid=b ook-TBC3HzgCCvkC&rdot=1>.



*Sterling, T. M.* Metabolism of herbicides and xenobiotics in plants – overview and objectives // T. M. Sterling, D. M. Namuth and S. J. Nissen ; Plant & Soil Sciences eLibrary. — URL: <http://passel.unl.edu/pages/informationmodule.php?idinformationmodule=1016741032&topicorder=1&maxto=13&mintto=1>.

*Timmons, F. L.* A History of weed control in the United States and Canada // Weed Sci. — 2005. — Vol. 53. — P. 748–761.

*Tu, M.* Weed control methods handbook: tools & techniques for use in natural areas / M. Tu, C. Hurd, J. M. Randall // The Nature Conservancy. 2001. All U. S. Government Documents. Paper 533. — 220 p. — URL: <https://digitalcommons.usu.edu/govdocs/533>.

*Willett, C. D.* Benzoxazinone-mediated triazine degradation: a proposed reaction mechanism / C. D. Willett, R. N. Lerch, C.-H. Lin, K. W. Goyne, N. D. Leigh, and C. A. Roberts // Agric. Food Chemistry. — 2016. — Vol. 64, № 24. — P. 4858–4865.

*Young, B. G.* Compendium of Herbicide Adjuvants. / B. G. Young, J. L. Matthews, F. Whitford. — 13<sup>th</sup> Ed. — Carbondale : Southern Illinois University, 2016. — Pp. 67. — URL: <http://www herbicide-adjuvants.com>.

## ГЛАВА 2

# АНТИДОТЫ ДЛЯ РАСТЕНИЙ

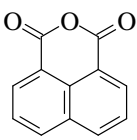
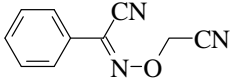
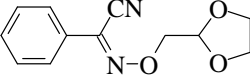
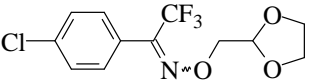
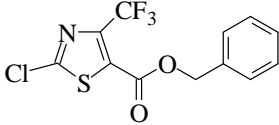
*Антидоты* (от греч. *antídōton* (antidoton) — букв. даваемое против) для растений — это вещества, защищающие растения от действия гербицидов, применяемые с целью увеличения их избирательности.

Впервые явление антагонизма химических веществ с гербицидами наблюдали в 1947 г., когда растения томата, обработанные 2,4,6-трихлорфеноксиуксусной кислотой, по случайности подвергли действию паров гербицида 2,4-Д, но их повреждений не обнаружили. Дальнейшие исследования выявили, что листовая обработка пшеницы 2,4-Д защищает ее от повреждения барбаном. Однако этот антагонизм не удалось использовать на практике, так как обработка семян 2,4-Д опасна для растений, а листовое опрыскивание одинаково защищает как пшеницу, так и сорняки. Несмотря на первую неудачу, была начата программа скрининга соединений на антидотную активность. Благодаря скринингу в 1971 г. компанией Gulf Oil был запатентован первый антидот — 1,8-нафталевый ангидрид для защиты кукурузы от тиокарбаматов. Несмотря на свою активность против разных гербицидов на нескольких культурах, нафталевый ангидрид был быстро вытеснен с рынка. Дело в том, что он защищал растения от гербицидов, принадлежащих конкуренту — компании Stauffer Chemical, которая, в свою очередь, выпустила дихлормид. Этот препарат благодаря своей высокой селективности, в отличие от нафталевого ангидрида, применявшегося для обработки семян, выпускался в смесях с гербицидами, что снижало затраты на их применение (Davies and Caseley, 1999).

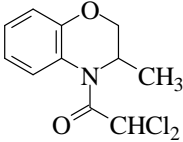
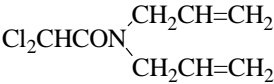
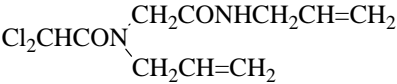
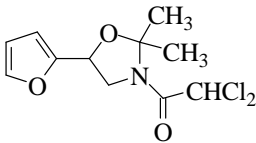
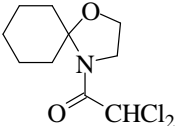
Тем не менее открытие нафталевого ангидрида инициировало интенсивный поиск антидотов. Благодаря последующим исследованиям было выпущено еще несколько коммерческих продуктов (табл. 2.1). К настоящему времени разработаны антидоты только для защиты однодольных культур (кукурузы, риса, сорго, пшеницы и ячменя). Пока ни один сопоставимый препарат для широколистных растений не коммерциализован.

Таблица 2.1

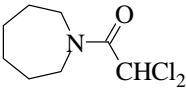
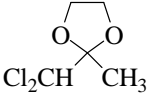
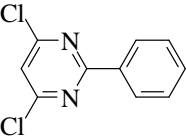


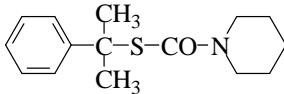
## Антидоты для растений

Название	Способ применения (НР) Защищаемая культура Гербицид
 Нафталевый ангидрид (протект)	Обработка семян (5 г/кг) Кукуруза Тиокарбаматы
 Циометринил (концеп I)	Обработка семян (1,25 г/кг) Сорго Метолахлор, тиокарбаматы
 Оксабетринил (концеп II)	Обработка семян (1–2 г/кг) Сорго Метолахлор, тиокарбаматы
 Флуксофеним (концеп III)	Обработка семян (0,3–0,4 г/кг) Сорго Метолахлор, тиокарбаматы
 Флуразол (скрин)	Обработка семян (1,25–2,5 г/кг) Сорго Алахлор

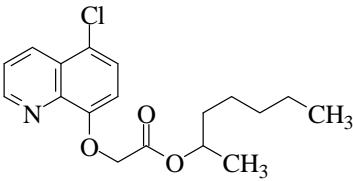
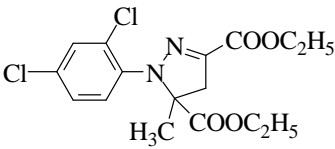
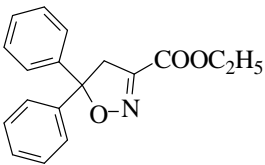
Продолжение табл. 2.1

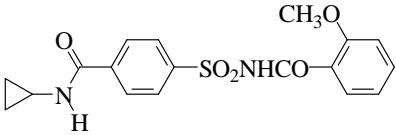
Название	Способ применения (НР) Защищаемая культура Гербицид
 <p>Беноксакор</p>	<p>Обработка растений в смеси с гербицидом 1:30</p> <p>Кукуруза</p> <p>Хлорацетанилиды</p>
 <p>Дихлормид</p>	<p>Обработка поля до посадки культуры в смеси с гербицидом (140–700 г/га)</p> <p>Кукуруза</p> <p>Хлорацетанилиды, тиокарбаматы</p>
 <p>DKA-24</p>	<p>Тиокарбаматы, хлорацетанилиды</p>
 <p>Фурилазол</p>	<p>Опрыскивание в смеси с гербицидом</p> <p>Пшеница</p> <p>Сульфонилмочевины и имидазолиноны (галосульфурон-метил)</p>
 <p>AD-67</p>	<p>Кукуруза</p> <p>ЭПТК</p>

Продолжение табл. 2.1

Название	Способ применения (НР) Защищаемая культура Гербицид
 TI-35	Тиокарбаматы, хлорацетанилиды
 MG-191	Кукуруза Тиокарбаматы
 Фенклорим	Обработка посевов в смеси с гербицидом (100–133 г/га)  Рис Претилахлор
 Даймурон	Послевсходовая обработка  Рис Сульфонилмочевины
 Умилурон	Послевсходовая обработка  Рис Сульфонилмочевины
 Димепиперат	Послевсходовая обработка  Рис Сульфонилмочевины

Продолжение табл. 2.1

Название	Способ применения (НР) Защищаемая культура Гербицид
 <p>Клохинтоцет-мексил</p>	<p>Опрыскивание в смеси с гербицидом</p> <p>Пшеница</p> <p>Клодинафоп-пропаргил</p>
 <p>Фенхлоразол-этил</p>	<p>Опрыскивание в смеси с гербицидом в соотношении 1:4 (для рацемата) или 1:2 (для феноксапроп-Р-этила)</p> <p>Пшеница</p> <p>Феноксапроп-этил</p>
 <p>Мефенпир-диэтил</p>	<p>Смесь с гербицидом</p> <p>Пшеница, рожь, тритикале, овес</p> <p>Феноксапроп-этил, амидосульфурон, иодосульфурон-этил</p>
 <p>Изоксадифен-этил</p>	<p>Смесь с гербицидом</p> <p>Кукуруза, рис</p> <p>Ингибиторы ацетилкофермент А карбоксилазы, HPPD, сульфониламочевины</p>

Название	Способ применения (НР) Защищаемая культура Гербицид
 <p style="text-align: center;">Ципросульфамид</p>	<p>До- и послеурожайное опрыскивание</p> <p>Кукуруза</p> <p>Ингибиторы ацетолактатсинтазы, HPPD</p>

Из-за способности увеличивать устойчивость культурных растений к гербицидам антидоты применяются в том числе для защиты растений от остатков пестицидов, что дает больший выбор культур для ротации, позволяет увеличивать дозы гербицида для более эффективного действия или защитить растения в тех случаях, когда в силу природных условий имеется высокий риск их поражения гербицидом. Но как с экологической, так и с экономической точки зрения антидоты наиболее важную роль играют при использовании совместно с высокоэффективными гербицидами, обладающими низкими нормами расхода, хорошими токсикологическими характеристиками, но при том неселективными.

Антидоты слабо или редко влияют на процессы поглощения и транслокации гербицидов, обычно не конкурируют за сайты связывания и не влияют на чувствительность белков-мишеней, не проявляют химический антагонизм с токсикантами. Типичный механизм действия антидотов — активация метаболизма гербицидов, прежде всего его стадий I (окисление) и II (конъюгация). Показано, что антидоты регулируют экспрессию генов, ответственных за синтез P450 монооксигеназ, глутатиона и глутатион-S-трансферазы. При этом концентрация глутатиона и ферментная активность в растениях могут увеличиваться в десятки раз.

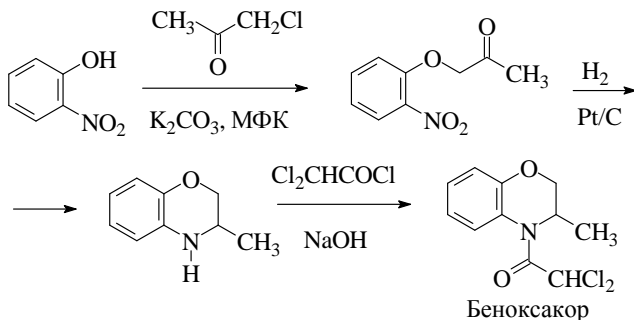
Обнаружено сходство между оксилипиновым сигнальным путем, возникающим при окислительном стрессе, и действием антидотов. В ответ на окислительный стресс растения накапливают так называемые оксилипины, образующиеся из  $\alpha$ -линоленовой кислоты (фитопростаны — замещенные циклопентеноны, аналогичные простагландинам млекопитающих). Эти соединения индуцируют экс-

прессию генов, участвующих в реакциях защиты и детоксификации, подобно действию антидотов. Поэтому считается, что антидоты способны воздействовать на оксилипин-опосредованный сигнальный путь, индуцируя образование белков, которые участвуют в детоксикации ксенобиотиков. Помимо этого, антидоты активируют экспрессию генов салицилатного и салицилат-независимых сигнальных путей, участвующих в защите от окислительного стресса.

Для обеспечения надежной защиты растений антидоты должны проявлять активность быстрее, чем начнется токсическое действие гербицида. Антидоты схожи по физико-химическим свойствам с гербицидами, для защиты от которых они предназначены, поэтому одинаково поглощаются растениями.

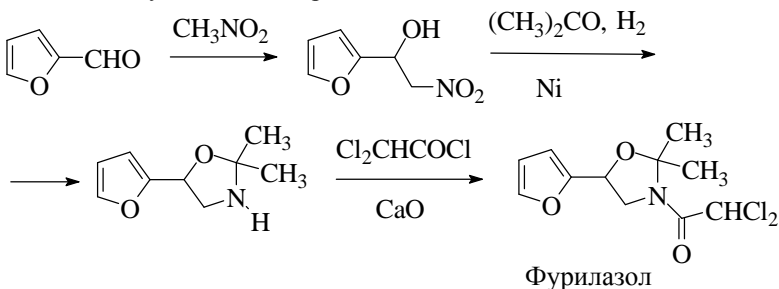
Беноксакор — наиболее коммерчески успешный антидот для защиты кукурузы от метолахлора. Он применяется в смеси с гербицидом. В качестве примера можно привести несколько смесевых препаратов, содержащих беноксакор: дуал II магнум и синч (+ S-метолахлор), бицеп II магнум и синч ATZ (+ S-метолахлор + атразин), сталварт Xtra (+ метолахлор + атразин), сталварт, параллель, метолахлор II (+ метолахлор), лексар и люмакс (+ S-метолахлор + мезотрион + атразин), акурон (+ S-метолахлор + бициклопирон + мезотрион + атразин) (Rosinger and Schulte, 2019).

**Беноксакор** получают конденсацией *o*-нитрофенола и хлорацетона с последующим гидрированием продукта и ацилированием полученного дигидробензоксазина дихлорацетилхлоридом:



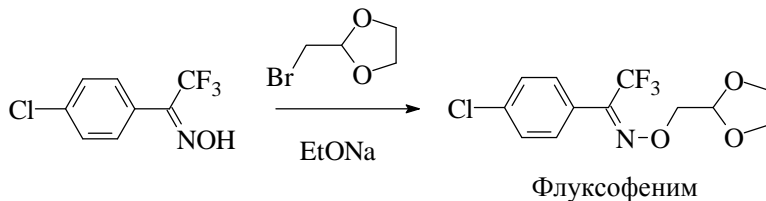


**Фурилазол** может быть получен конденсацией фурфурола с нитрометаном, восстановительным сочетанием продукта с ацетоном и последующим ацилированием:

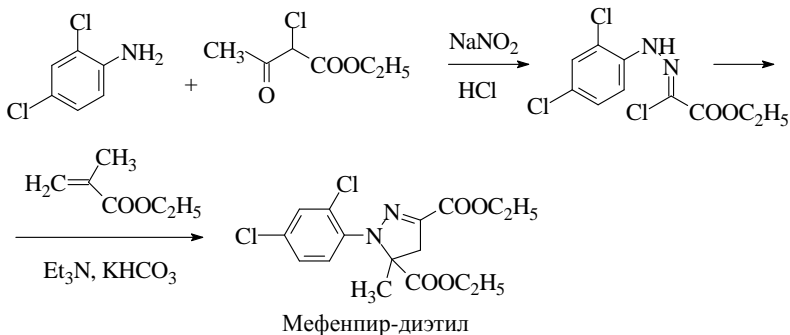


Аналогично могут быть получены другие дихлорацетамиды.

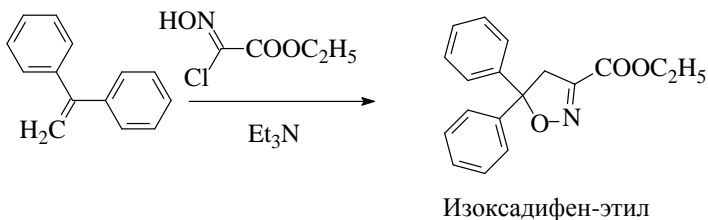
Эфиры циометринил, оксабетринил и **флуксофеним** получают алкилированием соответствующих оксимов, например:



Ключевая стадия получения **мефенпир-диэтила** — реакция Яппа — Клингеманна 2,4-дихлорфенилдиазония с 2-хлорацетоксусным эфиром. Образовавшийся хлоргидразон в присутствии основания генерирует 1,3-диполь, который вступает в реакцию [2+3]-циклоприсоединения с этилметакрилатом:



Запатентован одностадийный способ получения **изоксадифен-этила** из дифенилэтилена и этилхлоргидроксиминоацетата:



Даймурон и кумилурон используются также в качестве гербицидов и описаны в главе 10.

## Литература

*Davies, J.* Herbicide safeners: a review / J. Davies, J. C. Caseley // Pest Manag. Sci. — 1999. — Vol. 55. — P. 1043–1058.

*Rosinger, Ch.* Safeners for herbicides / Ch. Rosinger and W. Schulte // Modern crop protection compounds. — 3<sup>rd</sup> ed. / ed. P. Jeschke, M. Witschel, W. Krämer and U. Schirmer. — Weinheim: Wiley-VCH, 2019. — Vol. 1. — P. 425–450.

## ГЛАВА 3

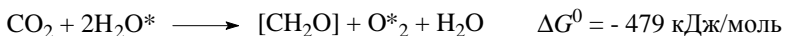
# ИНГИБИТОРЫ ФОТОСИНТЕЗА

### 3.1. Процесс фотосинтеза

#### 3.1.1. Световые реакции фотосинтеза

Фотосинтез (от *греч.* φῶς (phos) — свет и σύνθεσις (synthesis) — соединение, синтез) растений — это совокупность процессов поглощения и преобразования световой энергии в энергию химических связей, в узком смысле — превращения углекислого газа в органические вещества под действием света.

Фотосинтез осуществляется в специальных органеллах клетки — *хлоропластах* (рис. 3.1). Хлоропласты имеют собственную ДНК, в которой закодирована только часть белков хлоропластов, другая часть кодируется ядерной ДНК клетки. Хлоропласты самостоятельно размножаются, но этот процесс контролируется клеткой растения. По многим признакам их считают потомками прокариотических цианобактерий, попавших внутрь эукариотической клетки путем эндоцитоза. Хлоропласты структурно гомологичны митохондриям, но, в отличие от последних, окружены двойной мембраной. Внутри хлоропластов находится третья непрерывная мембранная структура, формирующая *тилакоиды*. Тилакоидная мембрана разделяет внутреннее *тилакоидное пространство*, или *люмен*, и наружное пространство, называемое *стромой*. Тилакоиды собраны в стопки, называемые *гранами*. С тилакоидной мембраной связаны фотосинтетические ферменты, осуществляющие первоначальный этап фотосинтеза, а именно накопление восстановительного потенциала NADPH и АТФ с одновременным окислением воды до кислорода. Восстановление углекислого газа протекает при помощи водорастворимых ферментов стромы:



Фотосинтез разделяется на две сравнительно обособленные стадии: *световую*, в которой под действием света вода окисляется до  $O_2$ , накапливаются АТФ и восстановительный потенциал (NADPH), и *темновую*, формально не требующую света, в которой  $CO_2$  восстанавливается до углеводов. Разность потенциалов окислительно-восстановительных полуреакций  $H_2O/O_2$  ( $E_0' = +0,82$  В) и  $NADP^+/NADPH$  ( $E_0' = -0,32$  В) при pH 7,0 и  $25^\circ C$  составляет  $-1,14$  В, но в растениях отсутствуют соединения, способные в разных состояниях иметь потенциал выше  $+0,82$  В для окисления воды и ниже  $-0,32$  В для восстановления  $NADP^+$ . Поэтому световая стадия фотосинтеза протекает в два этапа в относительно независимых фотосистемах I и II (ФС I и ФС II), получивших такую нумерацию в силу исторических причин.

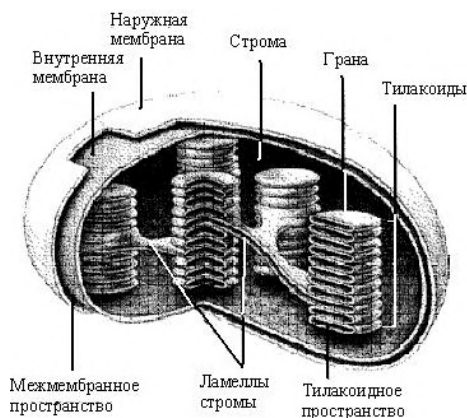


Рис. 3.1. Схема строения хлоропласта (Ullmann, 2001)

В тилакоидных мембранах обнаружено 5 интегральных ферментных комплексов: подвижная антенна светособирающего комплекса II, фотосистема II,  $b_6f$ -цитохромоксидазный комплекс, фотосистема I и  $CF_1F_0$ -АТФ-синтаза.

*Антенна светособирающего комплекса II* предназначена для сбора квантов света и передачи их энергии в ФС II и ФС I.

*Фотосистема II* окисляет воду и восстанавливает пластохинон (Q) до пластогидрохинона ( $QH_2$ ):

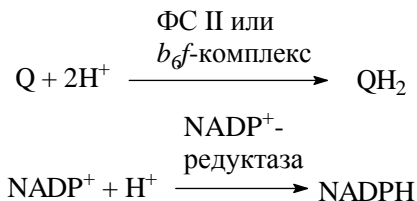


$b_6f$ -Комплекс передает высокопотенциальные электроны от  $QH_2$  к  $C$ , а образующиеся при этом протоны выделяются в тилакоидное пространство, создавая протонный градиент концентрации по разные стороны тилакоидной мембраны.

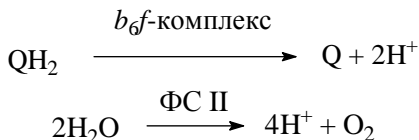
Фотосистема I, используя энергию света, повышает потенциал электронов до уровня, необходимого для восстановления  $\text{NADP}^+$  в NADPH:



Таким образом, за счет работы трансмембранных ферментов энергия света запасается в NADPH. Одновременно за счет световой энергии в строме повышается pH из-за связывания протонов на стромальной поверхности тилакоидной мембраны в реакциях:



В то же время в тилакоидном пространстве pH снижается за счет реакций, происходящих на люменальной поверхности:



*CF<sub>1</sub>F<sub>o</sub>ATP-синтаза* катализирует образование ATP из ADP и неорганического фосфата, используя энергию потока протонов, вытекающих из тилакоидного пространства обратно в строму против градиента концентрации.

В среднем на 1 комплекс ФС II в мембране приходится 0,7 комплекса ФС I, 5 светособирающих комплексов II, один *b<sub>6</sub>f*-комплекс, 4–5 молекул пластоцианина и 5–7 молекул ферредоксина.

Схематически расположение фотосинтетических ферментов и поток электронов в мембране тилакоидов изображены на рисунке 3.2.

Изменение потенциала электронов при фотосинтезе принято изображать Z-схемой\* (рис. 3.3).

---

\* От нем. Zigzag.

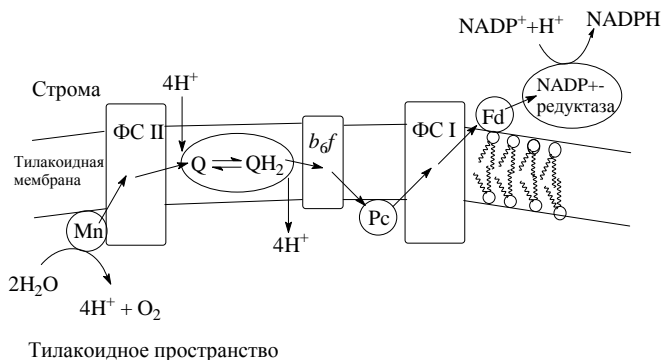


Рис. 3.2. Схема переноса электронов при фотосинтезе в тилакоидной мембране от воды к  $\text{NADP}^+$ . Mn — кислородвыделяющий комплекс ФС II; Pc — пластоцианин; Fd — ферредоксин.

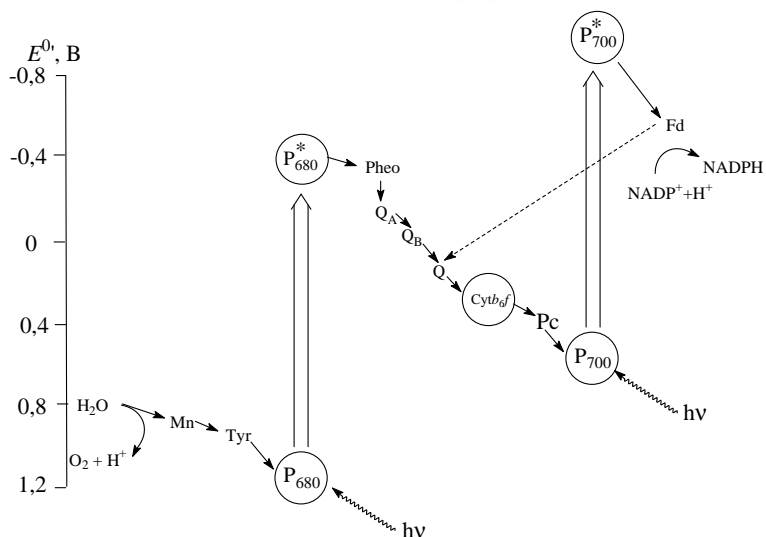
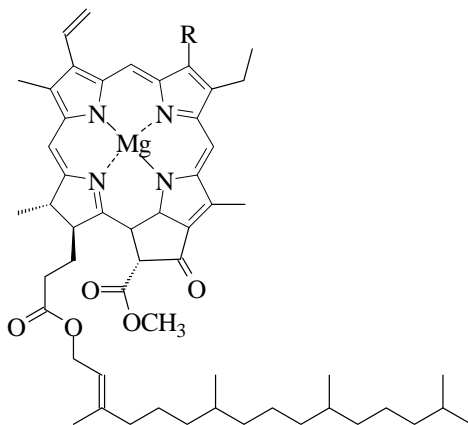


Рис. 3.3. Z-Схема фотосинтеза. Mn — кислородвыделяющий комплекс ФС II; Tyr — остаток тирозина белка D1;  $\text{P}_{680}$ ,  $\text{P}_{700}$  — реакционные центры ФС II и ФС I; Pheo — феофитин;  $\text{Q}_A$ ,  $\text{Q}_B$  — связанные хиноны ФС II; Q — свободный пластохинон; Pc — пластоцианин; Fd — ферредоксин; пунктирной стрелкой показан циклический поток электронов.

### 3.1.2. Светособирающие комплексы

*Светособирающие комплексы (ССК)* — это белково-пигментные комплексы, предназначенные для более эффективного поглощения света и передачи его энергии в реакционные центры фотосистем I и II.

Основными светособирающими пигментами в высших растениях служат **хлорофиллы *a* и *b*,  $\alpha$ -каротин,  $\beta$ -каротин** и каротиноиды (ксантофиллы) — **лютеин, виолаксантин и неоксантин**. Среди них хлорофилл *a* участвует также в преобразовании световой энергии, все остальные пигменты — только в процессах поглощения и передачи энергии. Эти вещества поглощают видимый свет главным образом в красно-оранжевой и синей областях видимого спектра, из-за чего воспринимаются глазом окрашенными в зеленый (хлорофиллы) или разные оттенки желто-оранжево-красного цветов (каротины и каротиноиды). Они имеют несколько отличающиеся максимумы поглощения (табл. 3.1, рис. 3.4), что позволяет использовать для фотосинтеза более широкий диапазон длин волн. При этом максимумы световой абсорбции значительно смещаются в зависимости от растворителя, наличия воды, белкового и липидного окружения молекул пигментов в ССК и их взаимодействия друг с другом.



Хлорофилл *a* (R = CH<sub>3</sub>);  
хлорофилл *b* (R = CHO)



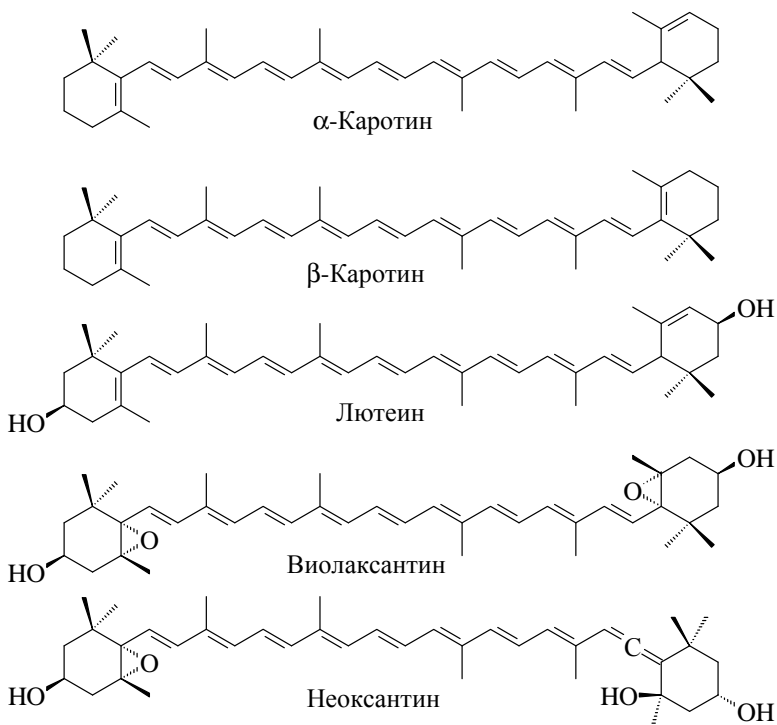


Таблица 3.1

**Максимумы поглощения светособирающих пигментов  
(Досон и др., 1991)**

Пигмент	Положение ( $\lambda_{\text{max}}$ , нм) и интенсивность ( $\epsilon$ ) сигналов поглощения		Растворитель
	Синяя область спектра	Красно-желтая область спектра	
Хлорофилл <i>a</i>	410 (760), 430 (1210)	578 (80), 615 (140), 662 (910)	Эфир
	410 (690), 430 (950)	580 (80), 615 (140), 663 (750)	Ацетон

Продолжение табл. 3.1

Пигмент	Положение ( $\lambda_{\text{max}}$ , нм) и интенсивность ( $\epsilon$ ) сигналов поглощения		Растворитель
	Синяя область спектра	Красно-желтая область спектра	
Хлорофилл <i>b</i>	430 (530), 455 (1550)	595 (100), 644 (520)	Эфир
	455 (1330)	595 (100), 645 (470)	Ацетон
$\alpha$ -Каротин	420, 445 (2710), 475		Гексан
	477 (2180), 509		CS <sub>2</sub>
$\beta$ -Каротин	425, 451 (2550), 482		Гексан
	450, 485 (1940), 520		CS <sub>2</sub>
Лютеин	420, 447, 477		Гексан
	475 (2160), 508		CS <sub>2</sub>
Виолаксантин	418, 443, 472		Гексан
	440, 470, 501		CS <sub>2</sub>

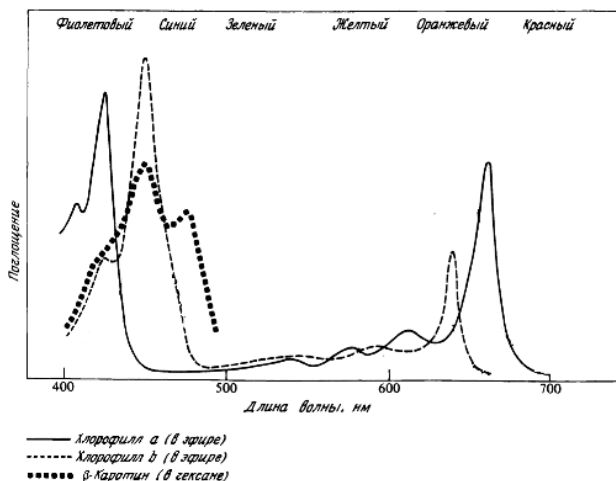


Рис. 3.4. Спектры поглощения фотосинтетических пигментов (Гудвин и Мерсер, 1986)

Известны четыре светособирающих комплекса растений: подвижная внешняя светособирающая антенна ФС II (ССК II), внешняя светособирающая антенна ФС I (ССК I) и две внутренние антенны ФС I и ФС II (рис. 3.5).

*Светособирающий комплекс ФС II*, или внешняя антенна ФС II (рис. 3.5б), состоит из мобильных антенн ССК II (представляет собой тример белков Lhcb1\*, Lhcb2 и Lhcb3) (рис. 3.5в) и минорных белков Lhcb4 (или CP29\*\*), Lhcb5 (CP26) и Lhcb6 (CP23), ассоциированных с ФС II. Каждый из трех белков мобильных антенн ССК II имеет массу около 26 кДа и содержит 7–8 молекул хлорофилла *a*, 6 молекул хлорофилла *b*, 2 молекулы лютеина и по одной молекуле неоксантина и виолаксантина (Медведев, 2017). Белки Lhcb1–3 кодируются геномом ядра и синтезируются рибосомами цитоплазмы (Гудвин и Мерсер, 1986). Мобильные антенны могут находиться в двух состояниях. В *состоянии 1* они ассоциированы с минорными белками светособирающего комплекса Lhcb3–6 (которые, в свою очередь, крепятся к внутренней антенне ФС II) и служат для сбора энергии и передачи ее в реакционный центр ФС II (рис. 3.5б). При высокой интенсивности освещения происходит избыточное накопление восстановленной формы пластохинона, что активирует ССК II-киназу, фосфорилирующую остаток треонина мобильной антенны. После этого происходит ее отщипывание от ФС II, миграция в мембране и ассоциация с ФС I, что называется *состоянием 2* (рис. 3.5а). При этом собираемая энергия перенаправляется в ФС I. При снижении интенсивности освещения и увеличении концентрации окисленного хинона в пластохиноновом пуле происходит дефосфорилирование мобильной антенны и она возвращается в состояние 1, вновь связываясь с ФС II. Этот механизм служит для защиты растений от фотоповреждений при высоких интенсивностях света. Минорные белки Lhcb4–6 прикреплены к ФС II и переносят энергию от мобильной антенны к реакционному центру. Каждый минорный белок содержит 13–15 молекул хлорофиллов и 4–5 молекул ксантофиллов, в них протекает ксантофилловый цикл (см. п. 4.1.1), защищающий хлоропласты от фотоповреждения. Минорные белки ССК II кодируются геномом хлоропласта.

*Внутренняя антенна ФС II* состоит из белков CP43 (расположен рядом с белком D1) и CP47 (вблизи белка D2), с которыми ассоции-

\* От англ. Light-Harvesting Complex.

\*\* От англ. Chlorophyll-Protein.

ровано в сумме 29 молекул хлорофилла *a* и 6–10 молекул  $\beta$ -каротина. Эти белки кодируются геномом пластид.

*Внешняя антенна ФС I*, или ССК I (рис. 3.5*а*), состоит из полипептидов Lhca1, Lhca2, Lhca3 и Lhca4 массой около 22 кДа, каждый из которых связан с 80–120 молекулами хлорофиллов *a* и *b* в соотношении 3,5:1, а также каротиноидами. ССК I прикреплен к своей фотосистеме и не диффундирует в мембране. Белки внешней антенны ФС I кодируются геномом ядра.

*Внутренняя антенна ФС I* содержит 95 молекул хлорофилла *a* и 12–22 молекулы  $\beta$ -каротина и располагается на центральных белках А и В фотосистемы I. Белки А и В кодируются геномом хлоропластов.

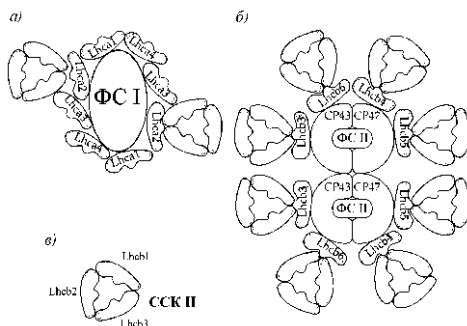
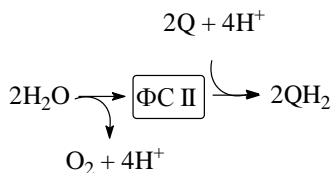


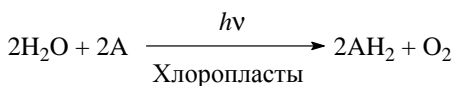
Рис. 3.5. Антенные комплексы: *а* — ФС I с внешней антенной (белки Lhca1–4) и ассоциированными ССК II в состоянии 2; *б* — димер ФС II с внутренней антенной (белки CP43 и CP47) и внешней антенной (белки Lhcb1–6), включающей мобильную антенну (белки Lhcb1–3); *в* — мобильная антенна ССК II (Медведев, 2017).

### 3.1.3. Фотосистема II

*Фотосистема II* (ФС II), или  $H_2O$ -пластохинон-оксидоредуктаза, представляет собой белково-пигментный комплекс, катализирующий реакции окисления воды с выделением кислорода и восстановления пластохинона:



Реакция окисления воды в присутствии хлоропластов на свету и подходящего акцептора электронов А (для ее демонстрации использовали феррицианид, индофенол или бензохинон) получила название *реакции Хилла*:



Схематическое строение ФС II показано на рисунке 3.6.

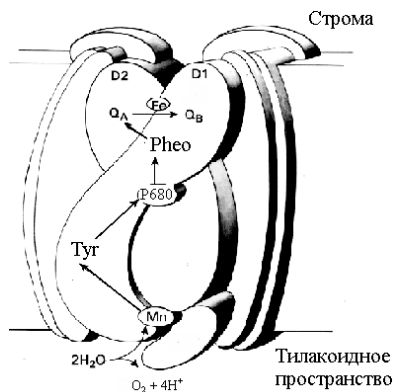
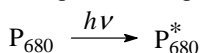


Рис. 3.6. Схематическое строение фотосистемы II (Rutherford, 1989). Показаны белки D1 и D2; Тург — остаток тирозина; P<sub>680</sub> — димер хлорофилла *a*; Мп — водоокисляющий комплекс; Pheo — феофитин *a*; Q<sub>A</sub>, Q<sub>B</sub> — молекулы пластохинона.

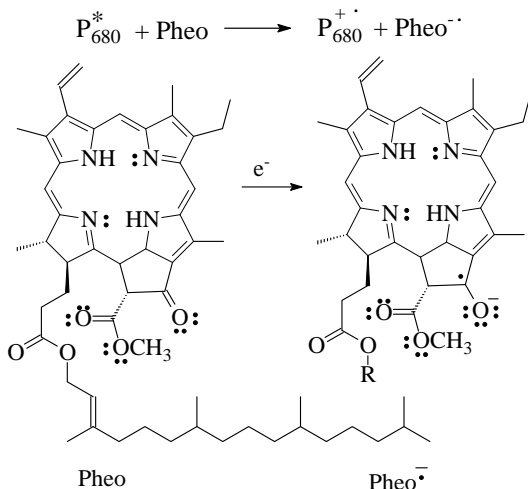
В состав ФС II входит больше 20 полипептидных субъединиц, в том числе белки внутренней антенны CP43 и CP47 (с массами соответственно 43 и 47 кДа), белки D1 и D2, на которых располагаются

реакционный центр  $P_{680}$ , первичный акцептор электронов феофитин *a* (безмагнийевый аналог хлорофилла) и вторичные акцепторы — молекулы пластохинона. Остальные белки служат для стабилизации и регуляции работы ФС II. На люменальной поверхности белка D1 крепится марганецсодержащий водоокисляющий комплекс. У растений большие субъединицы кодируются геномом хлоропласта, а большинство малых регуляторных субъединиц и субъединиц, окружающих водоокисляющий комплекс, — геномом ядра.

В реакционный центр ФС II входит так называемая *специальная пара* молекул хлорофилла *a*, которая обозначается как  $P_{680}$  (от *англ.* pigment, с максимумом поглощения при 680 нм). Под действием кванта света или получая энергию от светособирающих комплексов, хлорофилл  $P_{680}$  переходит в возбужденное состояние, при котором электрон совершает переход со связывающей орбитали на разрыхляющую ( $\pi \rightarrow \pi^*$ ):

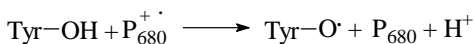


Возбужденный хлорофилл становится мощным восстановителем, после чего он передает электрон молекуле **феофитина *a***, а сам превращается в катион-радикал:



Феофитин *a*

Катион-радикал хлорофилла — один из самых мощных окислителей в биологических системах с потенциалом +1,12 В. Он окисляет марганцевый кластер через промежуточный переносчик электронов остаток тирозина-161 белка D1:



При окислении тирозина образуется незаряженный радикал; первичными акцепторами протона могут служить остатки гистамина-190 или глутаминовой кислоты-189. Выделившиеся протоны по цепи аминокислот перемещаются в тилакоидное пространство. Радикал тирозина затем восстанавливается, отрывая электроны от водоокисляющего комплекса, а протоны — от воды.

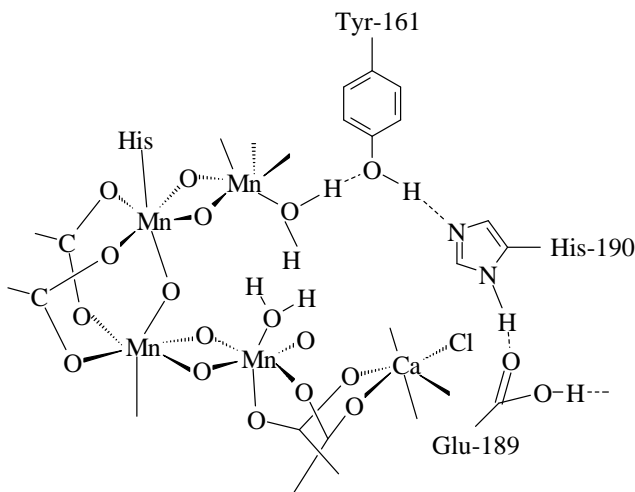
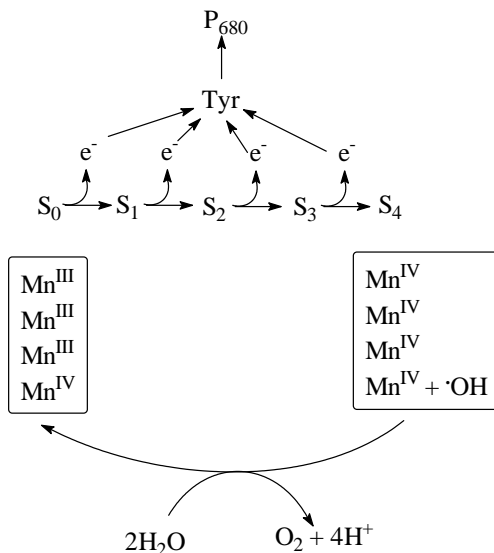


Рис. 3.7. Предположительное строение марганцевого кластера водоокисляющего комплекса

*Водоокисляющий, или кислородвыделяющий, комплекс* (рис. 3.7) содержит 4 атома марганца и имеет эмпирическую формулу неорганического центра  $\text{Mn}_4\text{CaO}_5\text{Cl}_{1-2}(\text{HCO}_3)_x$ . Предполагается, что его появление было вызвано наличием марганецсодержащих минералов

голландита ( $\text{BaMn}^{3+}_2\text{Mn}^{4+}_6\text{O}_{14}$ ) и рансьеита ( $[\text{Ca}, \text{Mn}^{2+}]\text{Mn}^{4+}_4\text{O}_9 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ) в докембрийском океане, частицы которых предки цианобактерий включили в состав каталитического центра комплекса. В настоящее время распространена теория Кока (В. Kok), согласно которой атомы марганца в четырехтактном цикле изменяют свою степень окисления от +3 до +5, переходя из состояния  $S_0$  в  $S_4$ , при этом только нестабильное состояние  $S_4$ , где все атомы Mn имеют степень окисления +4, окисляет одновременно 2 молекулы воды:

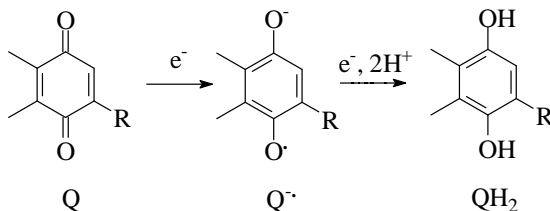


Важно, что в этой реакции образуется малореакционноспособная молекула кислорода, а не любые другие его недовосстановленные формы, обладающие высокой активностью и способные повреждать органические молекулы клетки.

Тем временем анион-радикал феофитина восстанавливает молекулу пластохинона  $\text{Q}_\text{A}$ , связанного с белком D2, до семихинона. Неустойчивый семихинон  $\text{Q}_\text{A}^-$  в два этапа быстро восстанавливает подвижный пластохинон  $\text{Q}_\text{B}$ , обратимо связанный с белком D1, до гид-



рохинона  $Q_BH_2$ , после чего тот отщепляется и пополняет мембранный хиноновый пул:

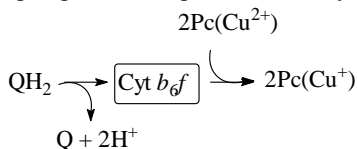


И хинон, и семихинон прочно связываются с белком D1 (см. п. 4.2), в то время как гидрохинон таким сродством не обладает, поэтому в хиноновый пул поступает только полностью восстановленная форма. Переносчиком электронов между хинонами  $Q_A$  и  $Q_B$  служит ион железа  $Fe^{3+}$ , который координирован с белками D1 и D2.

Из-за близости белка D1 к водоокисляющему комплексу, а также того, что в его состав входит много ароматических аминокислот, происходит его быстрое окисление и фотодеструкция; время полужизни этого белка составляет около 30 мин. Поэтому в растениях осуществляется постоянная репарация ФС II, при которой испорченный белок D1 регулярно заменяется свежей копией.

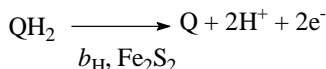
### 3.1.4. $b_6f$ -Комплекс цитохромов

*b<sub>6</sub>f*-Комплекс цитохромов, или пластогидрохинон-пластоцианин-оксидоредуктаза, служит для перемещения электронов с подвижного переносчика, растворенного в мембране, — пластогидрохинона на периферийный мобильный белок пластоцианин (Pc), находящийся на люменальной стороне тилакоидной мембраны; кроме того, это главный протонный насос, создающий электрохимический градиент протонов. За счет *b<sub>6</sub>f*-комплекса осуществляется связь ФС II и ФС I, а также энергозатратный транспорт протонов через тилакоидную мембрану:

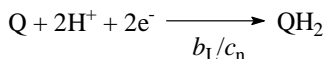


В митохондриях имеется структурно гомологичный  $bc_1$ -комплекс (комплекс III) цитохромов дыхательной цепи.

В  $b_6f$ -комплекс входят цитохром  $b_6$ , железо-серный ( $Fe_2S_2$ ) белок Риске и цитохром  $f$ . В цитохроме  $b_6$  имеются три гема: высокопотенциальный  $b_H$  и низкопотенциальный  $b_L$  (от *англ.* High и Low potential), ассоциированный с гемом  $c_n$  (от *англ.* negative, т.к. находится с отрицательно заряженной стороны мембраны); помимо них цитохром  $b_6$  содержит молекулы хлорофилла  $a$  и  $\beta$ -каротина неясного назначения. В  $b_6f$ -комплексе имеются два хиноновых реакционных центра, расположенных на противоположных сторонах мембраны: хинон-окисляющий ( $Q_p$ ) и хинон-восстанавливающий ( $Q_n$ ). С хинон-окисляющим центром, который находится на люменальной стороне (положительно заряженной, *англ.* positive), связывается молекула пластогидрохинона, там он окисляется, один электрон направляется через гем  $b_H$  к гемам  $b_L/c_n$ , а второй — через  $FeS$ -протеин Риске к цитохрому  $f$  и далее на восстановление пластоцианина, при этом в тилакоидное пространство выделяются 2 протона:



Хинон-восстанавливающий центр связывается с молекулой пластохинона, при этом, предположительно, за счет работы сразу двух гемов происходит его двухэлектронное восстановление, позволяющее избежать образования радикала семихинона, что снижает вероятность появления активных форм кислорода:



Пластоцианин представляет собой периферийный белок, перемещающийся по поверхности мембраны. Он имеет массу около 10,5 кДа и содержит атом меди, который способен к обратимым превращениям  $Cu^{II} \rightleftharpoons Cu^I$ .

Схема работы  $b_6f$ -комплекса приведена на рисунке 3.8.

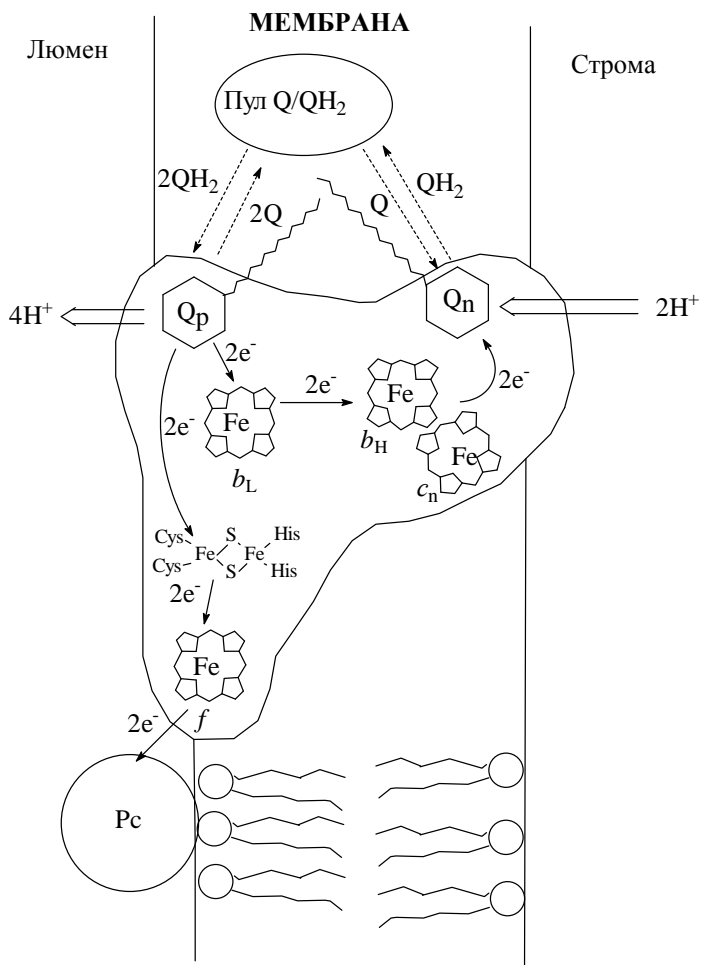
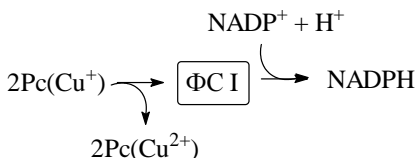


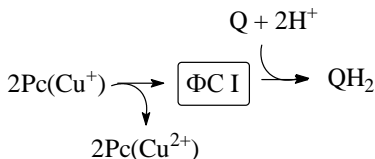
Рис. 3.8. Схема работы  $b_6f$ -комплекса цитохромов. Q<sub>p</sub> — хинон-окисляющий сайт; Q<sub>n</sub> — хинон-восстанавливающий сайт; b<sub>L</sub>, b<sub>H</sub>, c<sub>H</sub>, f — цитохромы; Pc — пластоцианин.

### 3.1.5. Фотосистема I

*Фотосистема I* (ФС I), или пластоцианин-ферредоксин-оксидоредуктаза, представляет собой белково-пигментный комплекс, состоящий из 13 полипептидных субъединиц. Ее назначение — увеличить потенциал электронов до уровня, достаточного для восстановления  $\text{NADP}^+$ :



В случае циклического направления потока электронов ФС I способна восстанавливать пластохинон; NADPH при этом не образуется:

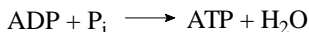


В центре ФС I находятся белки А и В, структурно гомологичные соответственно комплексам белков [D1+CP43] и [D2+CP47] в ФС II. К белкам А и В присоединена специальная пара молекул хлорофилла  $a$   $P_{700}$  (с максимумом поглощения при 700 нм). Так же как в ФС II, под действием света или при получении энергии от светособирающих комплексов  $P_{700}$  переходит в возбужденное состояние. ФС I «обслуживают» прикрепленная внешняя антенна ССК I, внутренняя антенна ФС I, а при высоких интенсивностях света еще и мобильная антенна ССК II. В ФС I поток электронов идет по двум практически идентичным ветвям, в отличие от ФС II, в которой функционирует только одна из них. Электроны от  $P_{700}$  передаются через мономерные молекулы хлорофилла  $a$  (А и  $A_0$ ), **филлохинона** ( $A_1$ ) и три **железосерных  $\text{Fe}_4\text{S}_4$  кластера** ( $F_X$ ,  $F_A$ ,  $F_B$ ) на водорастворимый  $\text{Fe}_2\text{S}_2$  флавопротеин ферредоксин (Fd). Схема строения ФС I представлена на рисунке 3.9.



### 3.1.6. CF<sub>1</sub>F<sub>0</sub>АТР-синтаза

*АТР-синтаза хлоропластов*, или CF<sub>1</sub>F<sub>0</sub>АТР-синтаза\*, или АТР-фосфогидролаза, — фермент, синтезирующий АТР из АDР и неорганического фосфата, использующий энергию электрохимического градиента протонов:



CF<sub>1</sub>F<sub>0</sub>АТР-синтаза имеет молекулярную массу около 400 кДа и состоит из двух субъединиц: CF<sub>0</sub>, пронизывающую мембрану и формирующую ионный канал, и CF<sub>1</sub>, играющую роль каталитического центра. Схема строения CF<sub>1</sub>F<sub>0</sub>АТР-синтазы приведена на рисунке 3.10.

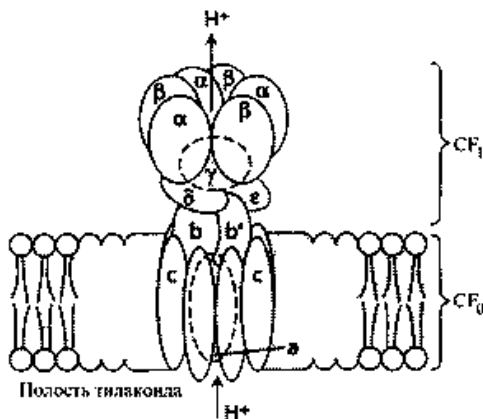


Рис. 3.10. Схема строения АТР-синтазы хлоропластов (Boyer, 1997)

АТР-синтаза представляет собой молекулярный мотор, турбина которого (субъединица CF<sub>0</sub>) вращается при связывании с протонами из просвета тилакоидов, при этом энергия электрохимического потенциала превращается в механическую энергию. γ-Субъединица играет роль зубчатого вала, при вращении которого изменяется конформация α- и β-пептидов субъединицы CF<sub>1</sub>, удерживаемой непод-

\* С — от *англ.* chloroplast, F — от *англ.* factor, индекс «0» указывает на то, что эта субъединица АТР-синтазы связывается с антибиотиком олигомицином, который блокирует ионный канал и ингибирует синтез АТР.

вижно небольшим пептидом, прикрепленным к мембране. Механическая энергия вращения молекулярного ротора запасается в виде химической энергии в АТФ. В процессе вращения ротора одновременно к одному из  $\beta$ -пептидов присоединяется молекула АДФ и неорганический фосфат, в другом — образуется макроэргическая фосфат-фосфатная связь в молекуле АТФ, от третьего отщепляется АТФ.  $\alpha$ -Пептид играет вспомогательную каталитическую функцию. Таким образом, за полный оборот субъединицы  $CF_0$  на  $360^\circ$  образуется 3 молекулы АТФ, при этом в пространство матрикса высвобождается 9 протонов.

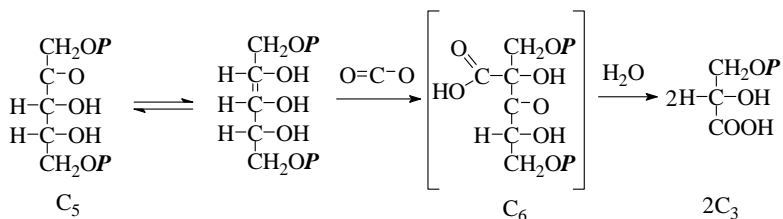
Всего при поглощении 8 фотонов (4 ФС II и 4 ФС I) при отсутствии циклического фотофосфорилирования в люмен перекачивается 8 протонов и синтезируются 2 молекулы NADPH согласно суммарному уравнению:



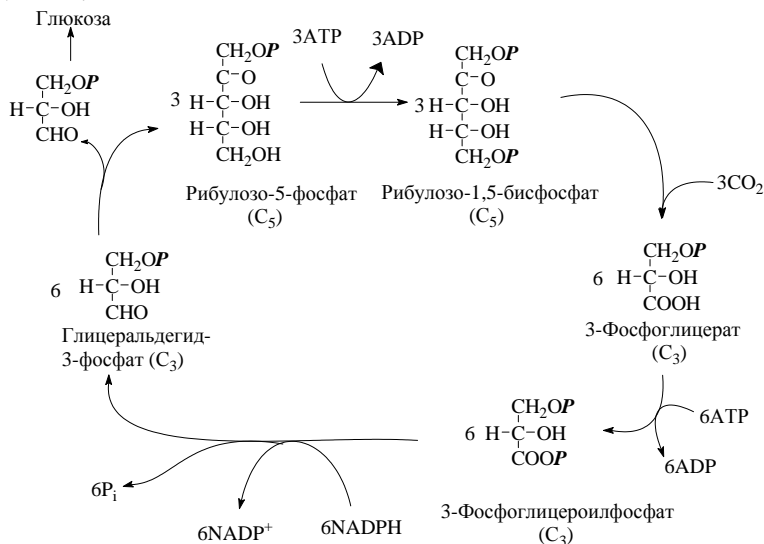
### 3.1.7. Темновая стадия фотосинтеза

В процессе темновой стадии фотосинтеза происходит связывание углекислого газа и его восстановление до углеводов. За «изучение усвоения двуокиси углерода растениями», свето-темновых реакций фотосинтеза и образования углеводов из  $CO_2$  Мелвин Кальвин (М. Е. Calvin) в 1961 г. был удостоен Нобелевской премии.

Восстановление углекислого газа NADPH происходит в восстановительном пентозофосфатном цикле, называемом также циклом Кальвина. Эта стадия только формально не требует света, потому что активность ряда ферментов регулируется продуктами световой стадии, а по крайней мере пять из них, в том числе рибулозо-1,5-бисфосфаткарбоксилаза, фиксирующая  $CO_2$ , активируются светом. На начальном этапе этого цикла рибулозо-1,5-бисфосфаткарбоксилаза-оксигеназа (RuBisCo) катализирует присоединение  $CO_2$  к рибулозо-1,5-бисфосфату ( $C_5$ ) с образованием промежуточного продукта — 2-карбокси-3-кето-Д-арабитол-1,5-бисфосфата ( $C_6$ ), который гидролизует, давая две молекулы 3-фосфоглицерата ( $C_3$ ):



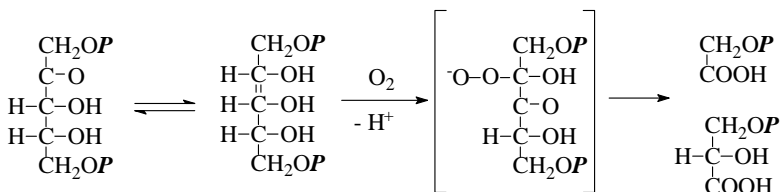
Полученная фосfogлицириновая кислота фосфорилируется АТФ с образованием 3-фосfogлицироилфосфата, который затем восстанавливается NADPH до глицеральдегид-3-фосфата. Одна из 6 молекул глицеральдегид-3-фосфата выводится из цикла и превращается в фруктозо-6-фосфат, который используется далее для синтеза сахарозы, крахмала или других органических соединений. Оставшиеся 5 молекул этой триозы вступают в ряд реакций, которые приводят к образованию рибулозо-5-фосфата. Последний фосфорилируется при участии АТФ с образованием рибулозо-1,5-бисфосфата, и цикл замыкается. В результате фиксации 3 молекул  $\text{CO}_2$  в конечном итоге образуется одна молекула сахара  $\text{C}_3$ , при этом расходуются 9 молекул АТФ и 6 молекул NADPH:





Такой способ фотосинтеза, когда  $\text{CO}_2$  фиксируется растениями при помощи RuBisCo в виде трехуглеродного 3-фосfogлицерата, получил название *C<sub>3</sub>-путь*, а использующие его растения называются *C<sub>3</sub>-растениями*. Такие растения обычно обитают в умеренном климате, оптимальная температура для связывания углекислоты для них составляет от 15 до 25°C.

RuBisCo на свету катализирует также окислительное расщепление рибулозо-1,5-бисфосфата кислородом на фосfogликолат и фосfogлицерат, что приводит к потере биомассы, накопленной в процессе фотосинтеза (см. п. 5.3):



Этот процесс называют световым дыханием. Хотя RuBisCo имеет существенно большее сродство к углекислому газу, чем к кислороду (константы Михаэлиса\*  $K_m(\text{CO}_2)$  10–15  $\mu\text{M}$ ,  $K_m(\text{O}_2)$  200–400  $\mu\text{M}$ ), из-за низкого содержания в атмосфере  $\text{CO}_2$  (0,04%) и высокого  $\text{O}_2$  (21%) фотосинтез и фотодыхание у *C<sub>3</sub>-растений* идут параллельно с приблизительным соотношением их вкладов в обычных условиях 3:1. Из-за этого *C<sub>3</sub>-растения* теряют в среднем 20–40% массы, накопленной при фотосинтезе (Гудвин и Мерсер, 1986).

Кислород конкурентно ингибирует карбоксилазную активность RuBisCo (константа ингибирования  $K_i(\text{O}_2)$  равна 200–400  $\mu\text{M}$ ). Подобным образом ее оксигеназная активность подавляется  $\text{CO}_2$  ( $K_i(\text{CO}_2)$  20–40  $\mu\text{M}$ ) (Гудвин и Мерсер, 1986).

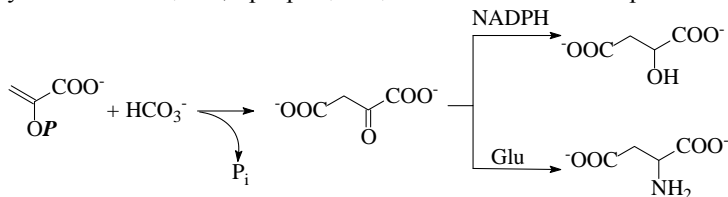
Роль светового дыхания окончательно не ясна. Существует предположение, что оно досталось растениям как рудимент от их предков, существовавших до «кислородной катастрофы», произошедшей в начале протерозоя около 2,45 млрд лет назад, когда в составе атмосферы появился кислород. Оксигеназная активность RuBisCo в условиях низкого содержания кислорода не имела значения. Из-за сложного устрой-

\* Константа Михаэлиса численно равна концентрации субстрата, при которой скорость реакции составляет половину от максимальной.

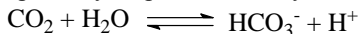
ства фермента эта активность не элиминировалась в процессе эволюции. Более того, поскольку карбоксилирование и окисление рибулозо-1,5-бисфосфата происходят в одном сайте, попытки генно-инженерного изменения аминокислотного окружения реакционного центра фермента с целью увеличить его сродство к углекислому газу до сих пор не привели к заметным успехам. Однако то, что не обнаружено растений, свободных от светового дыхания, и за миллиарды лет оно не было устранено, свидетельствует о его небесполезности. Фотодыхание может защищать растение при существовании в кислородной атмосфере от образования активных форм кислорода и необходимо для утилизации избыточного восстановительного потенциала, образующегося при высокой освещенности и недостаточном снабжении растения  $\text{CO}_2$  (см. п. 3.1.7 и 5.3). При ингибировании фотодыхания глүфосинатом в кислородной атмосфере растения получают фотоповреждения.

Некоторые виды растений первоначально связывают углекислоту в виде четырехуглеродных соединений — яблочной или аспарагиновой кислоты, которые образуются в клетках основной ткани листа — мезофилла. Такой способ называется  $\text{C}_4$ -путем фотосинтеза. Эти кислоты перемещаются в клетки обкладки сосудистого пучка, окружающие сосуды листа, где распадаются с образованием  $\text{CO}_2$ , включающегося, как и у  $\text{C}_3$ -растений, в цикл Кальвина при помощи RuBisCo. Хлоропласты клеток мезофилла отсутствуют RuBisCo и некоторые другие ферменты цикла Кальвина, в хлоропластах клеток обкладки нет гран и сильно подавлена активность ФС II, поэтому не происходит разложение воды с выделением  $\text{O}_2$ , а АТФ образуется в процессе циклического фотофосфорилирования при помощи ФС I (см. п. 3.1.4).

Связывание углекислого газа у  $\text{C}_4$ -растений происходит при помощи фосфоенолпируват-карбоксилазы, при этом первоначально образуется оксалоацетат, превращающийся в малат или аспартат:



В цитозоле клеток мезофилла  $\text{CO}_2$  взаимодействует с водой при катализе карбоангидразой, ускоряющей наступление равновесия:



Равновесное соотношение  $\text{HCO}_3^-:\text{CO}_2$  в клетке составляет примерно 50:1. Фосфоенолпируват-карбоксилаза фиксирует углерод только в виде  $\text{HCO}_3^-$ , а не молекулярного  $\text{CO}_2$ , как RuBisCo. Из-за высокой концентрации гидрокарбоната даже при низком содержании растворенного  $\text{CO}_2$  при  $\text{C}_4$ -типе фотосинтеза углерод связывается эффективнее, чем в  $\text{C}_3$ -пути. Схематически путь углерода у  $\text{C}_4$ -растений показан на рисунке 3.11.

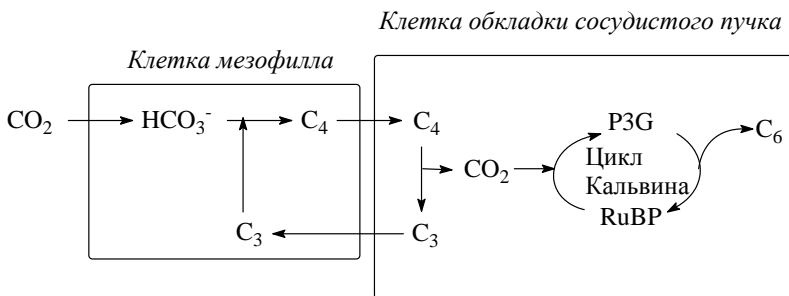


Рис. 3.11. Схематическое изображение пути углерода при фотосинтезе  $\text{C}_4$ -типа. RuBP — рибулозо-1,5-бисфосфат; P3G — 3-фосфоглицериновая кислота;  $\text{C}_3$  — соединения с тремя атомами углерода в молекуле;  $\text{C}_4$  — соединения с четырьмя атомами углерода в молекуле;  $\text{C}_6$  — фруктозо-6-фосфат (Гудвин и Мерсер, 1986).

В  $\text{C}_3$ -растениях во всех процессах для связывания 1 молекулы  $\text{CO}_2$  расходуется 3 молекулы АТФ и 2 NADPH, тогда как в  $\text{C}_4$ -растениях — 5 АТФ и 2 NADPH. Несмотря на большую энергозатратность,  $\text{C}_4$ -тип фотосинтеза может быть более выгоден.

Из-за оксигеназной активности RuBisCo часть субстрата окисляется кислородом при фотодыхании, что уменьшает общую эффективность фотосинтеза. Чтобы снизить долю фотодыхания,  $\text{C}_4$ -растения используют эффективный механизм концентрирования  $\text{CO}_2$  в месте локализации RuBisCo. Первичная фиксация  $\text{CO}_2$  происходит в клетках мезофилла, которых приходится примерно 5–7 на одну

клетку обкладки; в обкладке углекислый газ высвобождается из четырехуглеродных соединений. Таким способом происходит нагнетание  $\text{CO}_2$  в хлоропласты, осуществляющие его восстановление до углеводов. Концентрация углекислоты в строме возрастает многократно по сравнению с ее равновесной концентрацией в воде с  $10 \text{ } \mu\text{M}$  до  $70 \text{ } \mu\text{M}$ , что способствует повышению карбоксилазной активности RuBisCo. При этом повышается эффективность фотосинтеза и снижаются потери энергии на фотодыхание. Поэтому у  $\text{C}_4$ -растений наблюдается более высокая скорость фиксации углерода, составляющая  $30\text{--}60 \text{ мкмоль м}^{-2} \text{ с}^{-1}$  по сравнению с  $10\text{--}30 \text{ мкмоль м}^{-2} \text{ с}^{-1}$  у  $\text{C}_3$ -растений (Гудвин и Мерсер, 1986). Тем не менее  $\text{C}_3$ -тип фотосинтеза имеет преимущество при температурах ниже  $25^\circ\text{C}$  и низком уровне освещения (рис. 3.12).

На интенсивность фотосинтеза влияет несколько факторов. Скорость-определяющей стадией оказывается присоединение  $\text{CO}_2$  к рибулозо-1,5-бисфосфату, катализируемое RuBisCo, как наиболее медленная реакция. Она, как и другие ферментные реакции, ускоряется с ростом температуры, при этом одновременно растет скорость окисления рибулозо-1,5-бисфосфата. Но крутизна температурной зависимости скорости накопления углерода у  $\text{C}_3$ -растений сглаживается из-за того, что она сильно зависит от концентрации углекислоты в зоне реакции в соответствии с законом действующих масс. При низких температурах значительно увеличивается растворимость  $\text{CO}_2$  в воде, при повышении температуры доступность  $\text{CO}_2$  уменьшается, из-за этого растет доля фотодыхания, приводящего к потере массы. У  $\text{C}_4$ -растений роль фотодыхания существенно меньше из-за того, что фотосинтезирующие хлоропласты клеток обкладки интенсивно принудительно снабжаются углекислотой. По этой же причине  $\text{C}_3$ -растения, сильнее зависящие от состава атмосферы, получают преимущество при повышении концентрации  $\text{CO}_2$ . Если у  $\text{C}_4$ -растений интенсивность фотосинтеза выходит на плато при внешней концентрации  $\text{CO}_2$  около  $0,03\%$ , когда скорость связывания углекислоты начинает ограничиваться насыщением фосфоенолпируваткарбоксилазы, у  $\text{C}_3$ -растений, не концентрирующих углекислоту, насыщение происходит при  $0,05\text{--}0,10\%$   $\text{CO}_2$  в окружающем воздухе. Напротив, концентрация  $\text{CO}_2$  в атмосфере, при которой скорость его фиксации в фотосинтезе уравнивается его выделением в фотодыхании, называемая *точкой компенсации*, у  $\text{C}_4$ -растений приближается к нулю, т. к. содержа-

ние  $\text{CO}_2$  в зоне реакции поддерживается постоянно высоким, тогда как у  $\text{C}_3$ -растений при содержании  $\text{CO}_2$  в воздухе ниже примерно 0,01% на свету фотодыхание превышает фотосинтез и происходит не поглощение, а выделение углекислого газа. Также из-за низкой активности фотодыхания у  $\text{C}_4$ -растений скорость фотосинтеза растет с повышением освещенности, тогда как у  $\text{C}_3$ -растений световое насыщение наступает раньше, потому что световая активация RuBisCo одновременно усиливает как ее карбоксилазную, так и оксигеназную активность.

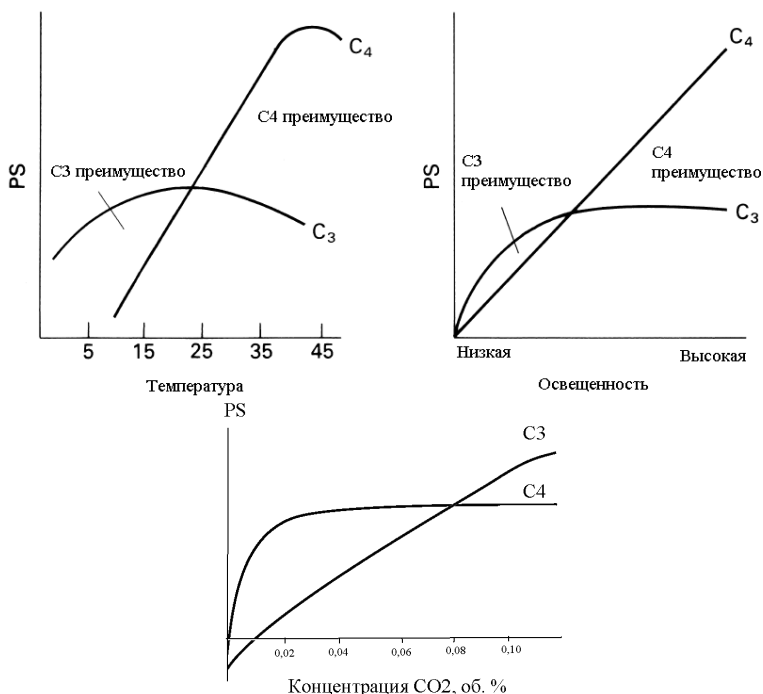


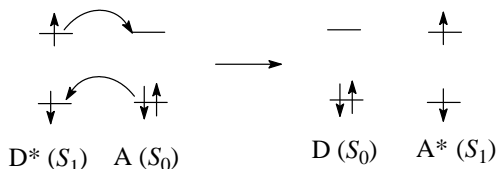
Рис. 3.12. Сравнение скорости фотосинтеза (PS)  $\text{C}_3$  и  $\text{C}_4$ -растениями при разных температурах (слева), освещенности (справа) и концентрации  $\text{CO}_2$  (внизу) (Cobb and Reade, 2010)

Появление  $C_4$ -растений в олигоцене примерно 30 млн лет назад связывают со снижением концентрации  $CO_2$  (с 0,1 до 0,03%) и ростом концентрации кислорода (от 18% до 21%) в атмосфере. Возникновение  $C_4$ -пути фотосинтеза независимо происходило, по крайней мере, 65 раз в 18 семействах, что демонстрирует удивительный пример эволюционной конвергенции. Сейчас известно более 8000 видов  $C_4$ -растений, которые составляют только 5% от всей биомассы, но осуществляют около 30% фотосинтеза на суше. Все эти растения цветковые, почти все травянистые, большинство из которых однодольные травы. В основном  $C_4$ -растения происходят из тропиков и субтропиков с жарким и засушливым климатом и обилием солнечного света. Они лучше, чем  $C_3$ -растения, приспособлены к росту на ярком свете и при недостатке влаги с полузакрытыми устьицами, из-за чего ухудшается снабжение клеток листьев  $CO_2$ . Фотосинтез по  $C_4$ -пути осуществляют культурные растения — кукуруза (*Zea mays*), сахарный тростник (*Saccharum officinarum*), просо (*Panicum miliaceum*), сорго (*Sorghum bicolor*), а также 8 из top-10 самых вредоносных сорняков: сыть круглая (*Cyperus rotundus*), ежовник крестьянский (*Echinochloa colonum*), ежовник обыкновенный — куриное просо (*Echinochloa crus-galli*), свинорой пальчатый (*Cynodon dactylon*), портулак огородный (*Portulaca oleracea*), элевсина индийская (*Eleusine indica*), императа цилиндрическая (*Imperata cylindrica*) и сорго алеппское — гумай (*Sorghum halepense*).

### 3.1.8. Активные формы кислорода

У хлорофилла в основном состоянии спины всех электронов антипараллельны, поэтому его молекула не имеет магнитного момента, и такое состояние называется синглетным ( $S_0$ ). При поглощении кванта света хлорофиллом электрон со связывающей  $\pi$ -орбитали переходит на одну из разрыхляющих  $\pi^*$ -орбиталей, в зависимости от энергии фотона — красного или синего —  $S_1$  или  $S_2$ . Состояние  $S_2$  очень неустойчиво и быстро переходит в состояние  $S_1$  с диссипацией энергии в виде тепла. Хлорофилл *a* именно в состоянии  $S_1$  вступает в фотохимические реакции. Возврат его в основное состояние возможен несколькими способами.

1. Передачей энергии возбуждения молекуле-акцептору (А) без разделения зарядов:



Такой процесс протекает между пигментами светособирающих комплексов и при перенесении возбуждения в реакционные центры фотосистем.

2. *Колебательная релаксация* — это снижение энергии электрона путем перемещения его по колебательным подуровням одного уровня. Разница в энергии колебательных подуровней соответствует энергии фотонов инфракрасной области спектра с длинами волн 16 500–2500 нм, но выделяется не излучением, а в виде тепла за счет колебательных движений молекул. *Внутренняя конверсия* — это перемещение электрона с колебательного подуровня одного уровня на подуровень другого уровня с той же энергией. За счет колебательной релаксации и внутренней конверсии возможно безызлучательное возвращение молекулы в основное состояние по пути  $S_2 \rightarrow S_1 \rightarrow S_0$ .

3. *Флуоресценция* — это процесс перехода молекулы из возбужденного в основное состояние, сопровождающийся выделением светового кванта, при этом электрон перемещается с уровня  $S_1$  на один из верхних колебательных подуровней уровня  $S_0$ , окончательное восстановление status quo происходит за счет колебательной релаксации. Нормально функционирующие хлоропласты флуоресцируют слабо, так как процесс возвращения хлорофилла в состояние  $S_0$  идет преимущественно за счет фотохимических реакций. Но при нарушении транспорта электронов в хлоропластах или в растворе хлорофиллы при освещении интенсивно флуоресцируют красным светом.

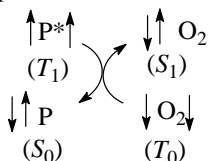
4. Нормальные фотохимические реакции в реакционных центрах фотосистем, описанные в п. 3.1.2 и 3.1.4, с образованием катион-радикалов ( $P^* \rightarrow P^+$ ) и их последующим восстановлением донорами электронов ( $P^+ \rightarrow P$ ).

5. При перемещении электрона с одного колебательного подуровня на другой может произойти спонтанное обращение направления его спина, и этот процесс называется *интеркомбинационной конверсией*. Таким образом спины на орбиталях  $\pi$  и  $\pi^*$  становятся парал-

тельными и возврат молекулы в основное состояние делается невозможным из-за запрета Паули. Это состояние называется триплетным ( $T_1$ ). Из-за того, что обратный переворот спина маловероятен, молекула хлорофилла может находиться в триплетном состоянии чрезвычайно долго — от  $10^{-5}$  с до  $10^{-3}$  с — по сравнению с остальными фотохимическими превращениями, которые протекают за  $10^{-12}$ – $10^{-6}$  с. Возврат  $T_1 \rightarrow S_0$  возможен при обращении спина электрона с одновременным испусканием кванта света. Такой процесс называется *флуоресценцией*.

Неприятные последствия для растений наступают, когда энергия возбужденного хлорофилла переносится на молекулу кислорода, недостатка в котором функционирующий хлоропласт не испытывает.

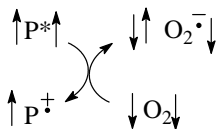
Обычный кислород, в отличие от большинства молекул, представляет собой бирадикал и имеет два неспаренных электрона на разрыхляющих орбиталях  $\pi_x^*$  и  $\pi_y^*$  с одинаправленными спинами, т. е. находится в триплетном состоянии ( $T_0$ , обозначается  $^3O_2$ ). Такая необычная электронная конфигурация кислорода препятствует его взаимодействию с подавляющим большинством молекул, находящихся в синглетном ( $S_0$ ) состоянии с антипараллельными спинами электронов в соответствии с правилом сохранения спина. Но триплетный кислород охотно реагирует с триплетным хлорофиллом, при этом они обмениваются спинами и хлорофилл возвращается в состояние  $S_0$ , а кислород переходит в состояние  $S_1$ :



В синглетном состоянии (обозначается также  $^1O_2$ ) молекула кислорода обладает высокой реакционной способностью и уже при комнатной температуре легко реагирует с синглетными органическими молекулами, вызывая их перекисное окисление.

Кислород может также восстанавливаться возбужденным хлорофиллом с разделением зарядов, как это происходит при восстановлении феофитина, образуя высокореакционноспособный супероксид-радикал, в особенности если нарушен нормальный поток электронов:

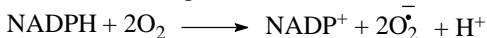




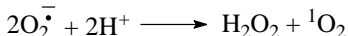
Кислород в основном триплетном состоянии легко реагирует с молекулами в дублетном состоянии — анион-радикалами, такими как семихинон, также образуя супероксид-радикал.

Еще один способ образования анион-радикала кислорода — *реакция Мелера*, в которой кислород восстанавливается в ФС I ферредоксином или железо-серными белками F<sub>A</sub> и F<sub>B</sub>, что особенно характерно при отсутствии достаточного количества окисленного NADP<sup>+</sup>.

Супероксид образуется также при окислении избыточного NADPH под действием цитохрома P450 и NADPH-оксидазы:



При спонтанной дисмутации супероксида образуется синглетный кислород:



Фермент супероксиддисмутаза эффективно защищает растения от накопления супероксид-анионов, с большой скоростью превращая его в пероксид водорода:



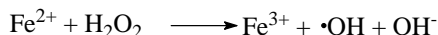
Супероксид может образовывать очень активный гидроксильный радикал в *реакции Габера\** — *Вайса*, которая протекает при катализе ионами Fe<sup>2+</sup> и Cu<sup>+</sup>:



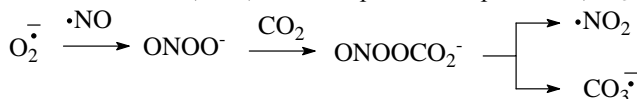
Однако из-за низкой константы скорости этой реакции считается более вероятным, что гидроксильные радикалы образуются в *реакции Фентона* из пероксида водорода в присутствии доноров электронов, которыми могут служить Fe<sup>2+</sup>, аскорбат, ферредоксин, семихиноны:

---

\* Реакция носит имя нобелевского лауреата 1918 г. Фрица Габера (F. Haber) («за синтез аммиака из его элементов»), имеющего также сомнительную славу отца химического оружия и инициатора и организатора первого в истории применения летального отравляющего вещества — хлора во второй битве при Ипре 22 апреля 1915 г.



Еще один путь трансформации супероксида — его взаимодействие с оксидом азота (NO), при этом образуется анион пероксинитрита  $\text{ONOO}^-$ , который после реакции с  $\text{CO}_2$  дает нитрозопероксикарбонат, распадающийся еще на две чрезвычайно реакционноспособные частицы — диоксид азота ( $\cdot\text{NO}_2$ ) и анион-радикал карбоната ( $\text{CO}_3^{\cdot-}$ ):



Обладающие высокой реакционной способностью синглетный кислород  $^1\text{O}_2$ , супероксид-радикал  $\text{O}_2^{\cdot-}$ , пероксид водорода  $\text{H}_2\text{O}_2$  и гидроксильный радикал  $\cdot\text{OH}$  принято называть активными формами кислорода (АФК). Их электронное строение показано на рисунке 3.13. Все они в небольших количествах образуются в нормальном процессе фотосинтеза, в особенности на ярком свете, при перемене электронного спина или в результате соответственно одно-, двух- или трехэлектронного восстановления молекулы кислорода. Только четырехэлектронное восстановление  $\text{O}_2$  приводит к образованию безопасной воды.

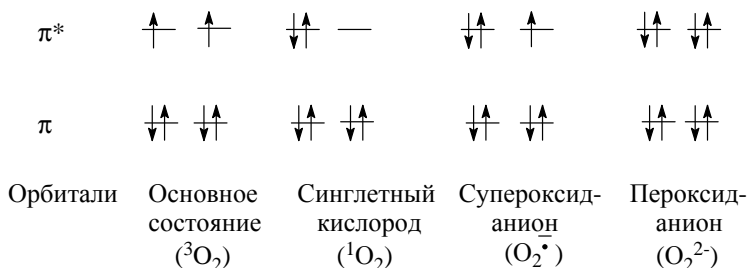


Рис. 3.13. Распределение электронов по орбиталям в АФК в сравнении с основным состоянием  $\text{O}_2$

АФК — нормальные продукты клеточного метаболизма, но в стрессовых условиях нарушается баланс между образованием и устранением АФК, которые разрушают компоненты клеток растений. АФК образуются в растениях в ответ на любые стрессовые воздейст-

вия, как абиогенные, так и биогенные (водный, температурный, световой, солевой, химический, механический стресс, атака патогенных микроорганизмов и животных-фитофагов и т. п.), вызывая так называемый *окислительный взрыв*. АФК влияют на экспрессию ряда генов, чем регулируют процессы роста, клеточного цикла, запрограммированной гибели клеток, отклика на абиотический стресс, защиты от патогенов, системной сигнализации и развития. Образование АФК зафиксировано почти во всех клеточных компартментах, включая хлоропласты, митохондрии, пероксисомы, эндоплазматический ретикулум и цитоплазму, а также в апопласте благодаря активности NADPH-оксидазы, оксалат-оксидазы и аминоксидазы (Gupta et al., 2018).

Основные процессы, приводящие к образованию АФК, — это прямое восстановление  $O_2$  до супероксид-радикала фотосистемами, связанное со световой фазой фотосинтеза, и в реакциях в цикле светового дыхания, катализируемых RuBisCo в хлоропластах и гликолатоксидазой и пероксидазами в пероксисомах.

Для защиты от АФК растения используют несколько приемов:

- на длительном ярком свете снижается концентрация подвижных антенн ССК II;

- при накоплении большого количества восстановленного  $QH_2$  подвижные антенны ССК II переходят в состояние 2, перенося энергию света в более эффективно работающую ФС I;

- осуществляется превращение виолаксантина в зеаксантин в ксантофилловом цикле (см. п. 3.1.1), из-за чего накопление энергии каротиноидами сменяется ее рассеянием;

- происходит тушение триплетного хлорофилла, синглетного кислорода и радикалов каротиноидами и токоферолом, в худшем случае — окисление последних (рис. 3.14) (см. п. 3.1.1);

- при отношении  $NADPH/NADP^+$ , превышающем 0,8, восстановительный потенциал электронов, возникающий в ФС I, используется в реакции Мелера с последующей нейтрализацией супероксид-радикалов (Федтке, 1985);

- в нейтрализации супероксид-радикалов принимает участие фермент супероксиддисмутаза:



Вычислено, что за время жизни частица  $O_2^{\cdot -}$  могла бы диффундировать на расстояние до 5 мкм, вызывая глубокие клеточные разрушения, однако супероксиддисмутаза ускоряет эту реакцию в  $10^9$  раз, поддерживая постоянную концентрацию супероксида на уровне 0,1 нМ (Федтке, 1985);

– пероксид водорода в хлоропластах восстанавливается до воды при помощи аскорбатпероксидазы:



– глутатион используется для восстановления дегидроаскорбата обратно в аскорбат, после чего окисленный глутатион, в свою очередь, восстанавливается NADPH. Последовательность реакций, деактивирующих супероксид, показана на рисунке 3.15;

– для разрушения избытка NADPH используется фотодыхание (см. п. 5.3);

– пролин нейтрализует радикалы  $\cdot OH$ , превращаясь в пирролин-5-карбоксилат в митохондриях, который затем обратно восстанавливается NAD(P)H в цитоплазме при помощи редуктазы («цикл пролина»);

– происходят регулярные реакции репарации, в том числе замена фотоповрежденного белка D1.

Основные виды АФК, их свойства и системы нейтрализации в растениях перечислены в таблице 3.2. Наиболее важные ферменты и вещества, принимающие участие в удалении АФК, перечислены в таблице 3.3.

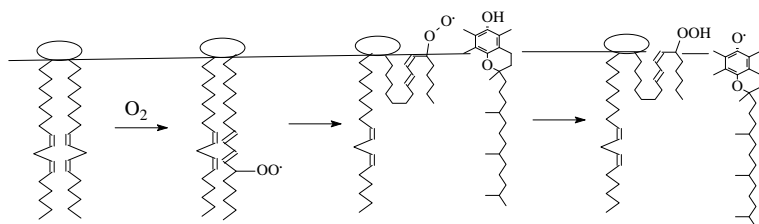


Рис. 3.14. Обрыв цепи реакции перекисного окисления липидов в мембране  $\alpha$ -токоферолом (Кошкин, 2010)

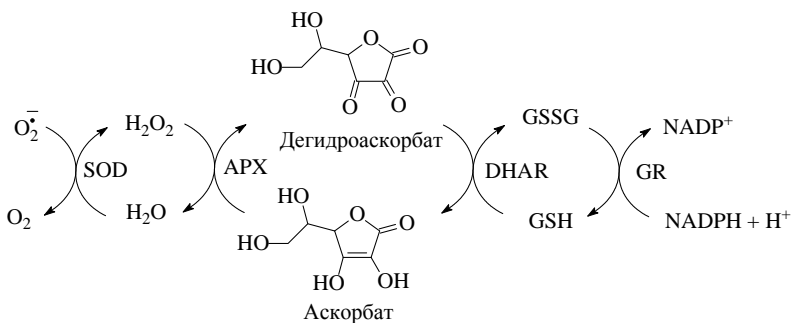


Рис. 3.15. Последовательность реакций дезактивации супероксид-радикалов в хлоропластах. SOD — супероксиддисмутаза; APX — аскорбатпероксидаза; DHAR — дегидроаскорбатредуктаза; GR — глутатионредуктаза; GSH — глутатион.

Таблица 3.2

**Основные виды АФК, их свойства и главные системы нейтрализации в клетках растений (Kagurupanandian et al., 2011)**

АФК	Время полужизни (подвижность)	Действие	Источники в клетке	Основные системы нейтрализации
$O_2^{\cdot -}$	1 мкс (30 нм)	Реагирует с ненасыщенными соединениями, FeS-кластерами, NO	Реакции фотоокисления, Мелера, электрон-транспортной цепи митохондрий, фотодыхания, окисления NADPH	Супероксиддисмутазы (SOD)
$HO^{\cdot}$	1 нс (1 нм)	Крайне реакционноспособен, взаимодействует с ДНК, белками, липидами и другими макромолекулами	Реакции Габера — Вайса ( $H_2O_2 + O_2^{\cdot -}$ ), Фентона ( $H_2O_2 + Fe^{2+}$ )	Флавоноиды

АФК	Время полу- жизни (подвиж- ность)	Действие	Источники в клетке	Основные системы нейтрализа- ции
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1 мс (1 мкм)	Окисляет белки, образует HO <sup>•</sup> в реакции Габера — Вайса	Реакции электрон-транспортной цепи митохондрий, хлоропластов, фотодыхания, β-окисления жирных кислот и Mn-SOD в пероксисомах	Каталазы, пероксидазы, пероксиредоксины и флавоноиды
<sup>1</sup> O <sub>2</sub>	1 мкс (30 нм)	Окисляет белки, полиненасыщенные жирные кислоты, ДНК	Фотоингибирование, реакции ФС II	Каротиноиды и токоферолы

Таблица 3.3

**Наиболее важные соединения и ферменты, их локализация и участие в детоксикации АФК в растениях  
(Karuppanapandian et al., 2011)**

Соединение или фермент	Роль или катализируемая реакция*	Локализация в клетке*
Каталаза	$2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$	Пер, Гли, Мит
Аскорбат-пероксидаза (APX)	$2\text{H}_2\text{O}_2 + \text{AA} \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{DHA}$	Цит, Пер, Хл, Мит
Гваякол-пероксидаза	$2\text{H}_2\text{O}_2 + \text{DHA} \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{GSSG}$	Хл, Цит, Мит, ЭР
Супероксиддисмутаза (SOD)	$2\text{O}_2^{\cdot-} + 2\text{H}^+ \rightarrow 2\text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$	Хл, Цит, Пер, Мит
Монодегидро-аскорбатредуктаза (MDHAR)	$2\text{MDHA} + \text{NADH} \rightarrow 2\text{AA} + \text{NAD}^+$	Хл, Мит, Цит
Дегидроаскорбат-редуктаза (DHAR)	$\text{DHA} + 2\text{GSH} \rightarrow \text{AA} + \text{GSSG}$	Хл, Мит, Цит
Глутатион-редуктаза (GR)	$\text{GSSG} + \text{NADPH} \rightarrow 2\text{GSH} + \text{NADP}^+$	Хл, Мит, Цит

Соединение или фермент	Роль или катализируемая реакция*	Локализация в клетке*
AA	Субстрат для APX, детоксицирует $H_2O_2$	Хл, Мит, Цит, Пер, Вак, Апо
GSH	Субстрат для пероксидаз, глутатион-S-трансфераз, глутатион-редуктаз, детоксицирует $H_2O_2$ , гидропероксиды и электрофилы	Хл, Мит, Цит, Пер, Вак, Апо
Токоферолы	Защищают от переокисления липиды мембран, участвуют в детоксикации гидропероксидов и тушении $^1O_2$	Мембраны
Каротиноиды	Участвуют в тушении $^1O_2$ , организации фотосистем, ключевой компонент светособирающих комплексов, предшественники абсцизовой кислоты	Хл, хромoplastы, элайoplastы, амилопласты
Флавоноиды	Способны напрямую нейтрализовать $H_2O_2$ и $HO\cdot$	Вак
Пролин	Тушение $^1O_2$ , нейтрализация $HO\cdot$	Мит, Цит

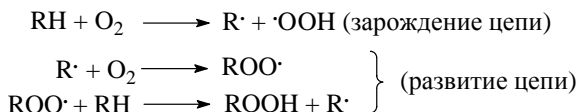
\*Сокращения: Апо — апопласт; Гли — глиоксисомы; Вак — вакуоли; Мит — митохондрии; Пер — пероксисомы; Хл — хлоропласты; Цит — цитозоль; ЭР — эндоплазматический ретикулум; AA — аскорбиновая кислота; DHA — дегидроаскорбиновая кислота; MDHA — монодегидроаскорбиновая кислота.

При нарушении нормального течения фотохимических реакций в хлоропластах АФК образуются в таком количестве, что защитные механизмы перестают с ними справляться, в особенности при высоких температурах и интенсивности света. Воздействие АФК может вызывать отмирание клеток либо в результате запрограммированной гибели (апоптоза), либо некротически. Апоптоз регулируется генетически, при его реализации происходит сжатие клеток, сжатие цитоплазмы и ядер, фрагментация ДНК. Некроз возникает в результате сильного продолжительного воздействия АФК. При этом первыми разрушаются пигменты пластов, белки, углеводы, ДНК, затем происходит перекисное окисление липидов мембран, сопровождающееся выделением этана и малонового диальдегида — конечных продуктов их распада. Разрушенные мембраны становятся проницае-

мыми для ионов и воды, органеллы клетки набухают, затем лопаются и изливают свое содержимое в цитоплазму. Разрушение плазматической мембраны приводит к потере клеткой воды и ее высыханию. Листья растений при этом обесцвечиваются или желтеют, вначале вдоль жилок, после возникают очаги отмирания, листья засыхают, и наступает гибель растения.

Наиболее легко окисляются остатки полиненасыщенных жирных кислот — линолевой, линоленовой и арахидоновой, содержащие метиленовые группы, расположенные между олефиновыми связями, из-за меньшей энергии диссоциации их СН-связей. Такие группы окисляются кислородом уже при комнатной температуре. Очень активные формы кислорода, такие как гидроксильный радикал  $\cdot\text{OH}$ , менее селективны и атакуют любые СН-связи, в том числе в насыщенных кислотах. Реакция с кислородом протекает по цепному разветвленному радикальному механизму, для которого характерен лавинообразный рост числа свободных валентностей и прогрессирующее самопроизвольное ускорение. Механизм цепных реакций окисления исследован Н. Н. Семеновым\*, нобелевским лауреатом (совместно с Сирилом Хиншелвудом (C. N. Hinshelwood)) 1956 г.

Взаимодействие кислорода с углеводородными остатками протекает по цепному радикальному механизму:

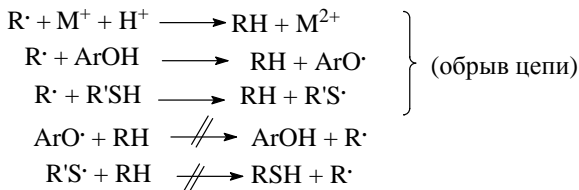


Поскольку молекула кислорода представляет собой бирадикал, реакции окисления могут начинаться самопроизвольно в очень мягких условиях, например при комнатной температуре. Их называют реакциями аутоокисления. Гипотетически цепь окисления может продолжаться бесконечно до истощения субстратов, но на практике она обрывается при столкновении и рекомбинации двух радикалов и их восстановлении с образованием молекулярных продуктов, при образовании неактивных радикалов, неспособных продолжить цепь. В качестве ловушек для радикалов выступают ионы металлов, тиолы, фенолы, амины, различные восстановители:

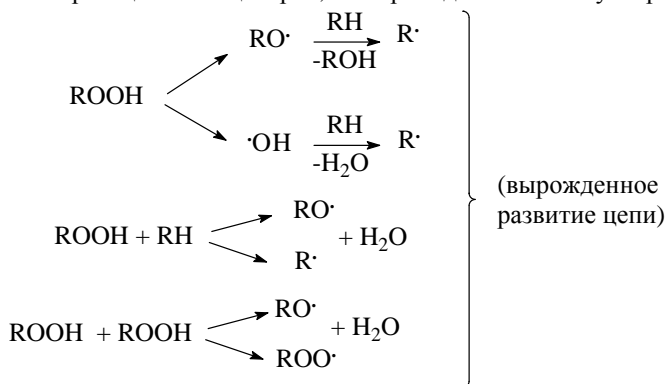
---

\* Николай Николаевич Семенов (1896–1986) — советский химик и физикохимик, академик АН СССР, один из основоположников химической физики.

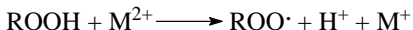
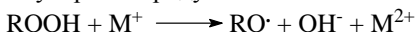




Особенность реакций аутоокисления заключается в том, что они могут проходить с разветвлениями, с лавинообразным умножением количества реакционных центров, что приводит к их самоускорению:



Ионы переходных металлов при этом могут играть роль не только ингибиторов, но и катализаторов реакций, вызывая образование радикалов из молекулярных продуктов:



Реакции распада гидропероксидов изучены значительно хуже, они могут протекать по многочисленным направлениям, приводя к образованию разнообразных продуктов: углеводородов, альдегидов, кетонов, спиртов, карбоновых кислот, эпоксидов, 1,2-диоксетанов, 1,2-диоксоленов, 1,2-диоксенов и продуктов их конденсации. При образовании радикала из углеводородного остатка кислоты, связанного с ненасыщенными связями, неспаренный электрон распределяется между всеми атомами углерода, участвующими в сопряжении, и последующая атака молекулы  $\text{O}_2$  может проходить по любому из них.

129

Большинство гербицидов, хотя и имеющих разные целевые мишени, вызывают образование АФК. Действие представителей 9 групп HRAC (C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, D, E, F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, F<sub>3</sub>, H) непосредственно основано на гиперпродукции АФК. Гербициды еще 6 групп (B, G, I, M, O, P) вызывают образование АФК в качестве вторичного эффекта. Действие эффекторов только 6 мишеней (A, K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>3</sub>, L, N) не приводит к окислительному стрессу (Caverzan, 2019).

## 3.2. Ингибиторы транспорта электронов в ФС II

Исследования ингибиторов фотосинтетического потока электронов в ФС II начались с обнаружения гербицидных свойств у арилмочевин в 1946 г., уже к 1951 г. компанией DuPont были выпущены диурон и фенурон. Диурон — мощный и специфичный ингибитор реакции Хилла ( $pI_{50}$  6,7–7,5) — сыграл исключительную роль в изучении процесса фотосинтеза. Исследования, начавшиеся с середины 1950-х гг., преимущественно с использованием ингибиторов, привели к пониманию последовательности фотохимических реакций в растениях.

Место связывания большинства ингибиторов транспорта электронов в ФС II получило название диуронового сайта. Благодаря усилиям нобелевских лауреатов 1988 г. Йогана Дайзенхофера (J. Deisenhofer), Хартмута Михеля (H. Michel) и Роберта Хубера (R. Huber), установивших «трехмерную структуру фотосинтетического центра», стало известно устройство этого сайта, оказавшегося карманом белка D1, с которым связывается подвижный пластохинон Q<sub>B</sub> для восстановления. Большое количество разнообразных соединений способно конкурентно занимать место хинона в Q<sub>B</sub>-полости, прерывая поток электронов со связанного хинона Q<sub>A</sub> к Q<sub>B</sub>. Восстановленная форма пластохинона Q<sub>A</sub>, не имея возможности окисляться в фотосинтетической цепи, генерирует АФК, повреждающие клеточные мембраны. Хинон связывается водородными связями с серином-264 и гистамином-215, а его полиизопреновая цепь вступает в гидрофобные взаимодействия с липофильными остатками фенилаланина (рис. 3.17). Мутация, приводящая к всего лишь единственной замене в белке D1 серина-264 на глицин (S264G), вызывает устойчивость растений к триазиновым гербицидам, но повышает чувствительность к оксинилам и пиридату. Мутации с заменой серина на аланин или треонин (S264A и S264T) к тому же увеличивают резистентность к диурону.

Замены аминокислот вблизи остатков фенилаланина-255 и -265 также вызывают устойчивость к триазинам.

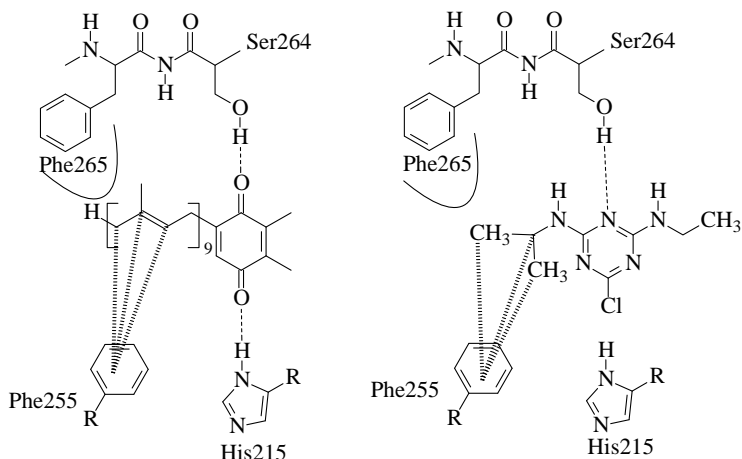


Рис. 3.17. Предполагаемое взаимодействие пластохинона (слева) и атразина (справа) с Q<sub>b</sub>-сайтом белка D1. Атразин, занимая хиноновую полость в белке, препятствует его связыванию с пластохиноном (Cobb and Reade, 2010)

Ингибиторы ФС II в зависимости от сродства к аминокислотным остаткам делятся на две группы: «серинового» типа, к которым относятся триазины, триазины, карбаматы, мочевины, урацилы, пиридазины, триазилины (рис. 3.18), и «гистидинового» типа, к которому принадлежат фенолы и бентазон (рис. 3.19).

К недостаткам ингибиторов ФС II относятся их относительно высокие нормы расхода, измеряемые килограммами на гектар. Это объясняется регулярной репарацией ФС II при повреждении. В этом процессе ядро фотосистемы разбирается на фрагменты, поврежденный белок D1 удаляется и заменяется новой копией. Предполагается, что ингибиторы биосинтеза белка D1 могут стать более эффективными гербицидами с граммовыми нормами расхода.

В 1980-х гг. ингибиторы ФС II были самым важным классом гербицидов, но впоследствии их доля на рынке стала постоянно снижаться в связи с открытием новых гербицидов и изменениями процесса перерегистрации препаратов, особенно в Европе. В последние

годы доля продаж в ЕС ингибиторов ФС II сократилась с 745 млн евро в 1995 г. до 330 млн евро в 2009 г., в то время как общий рынок гербицидов увеличился на 25% с 2400 млн евро до 3200 млн евро за тот же период (Griffiths, 2019).

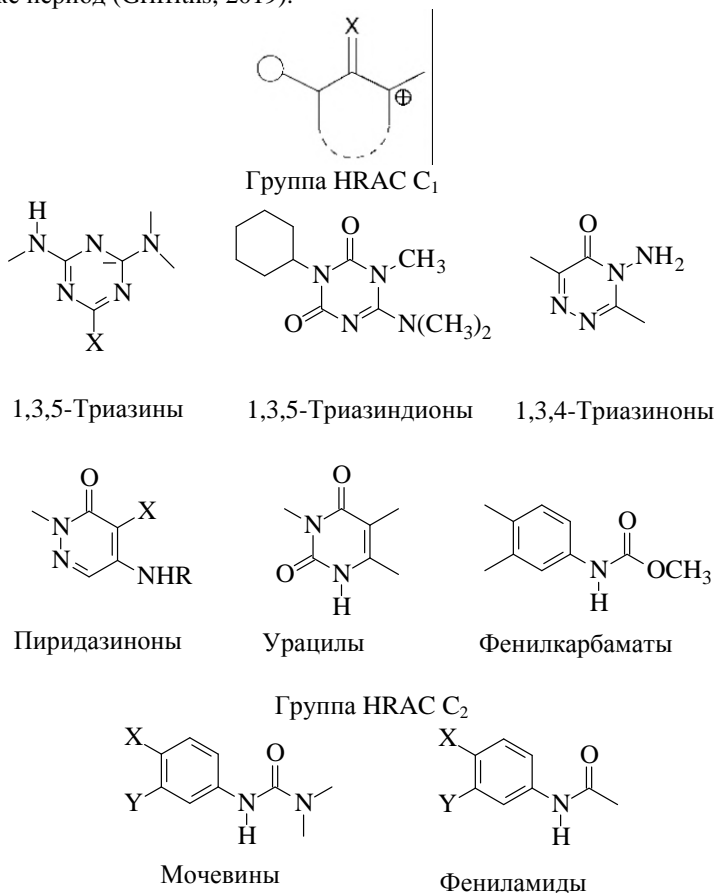


Рис. 3.18. Схематическое изображение структурных требований к ингибиторам ФС II «серинового» типа (Griffiths, 2019) и основные химические классы представителей групп HRAC C<sub>1</sub> и C<sub>2</sub>

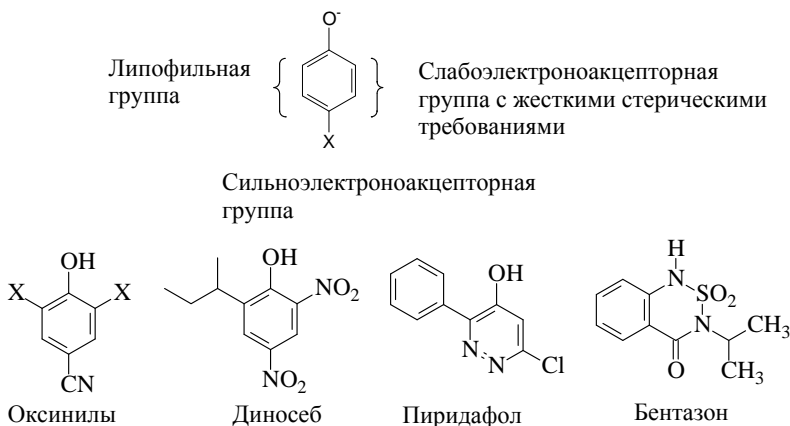


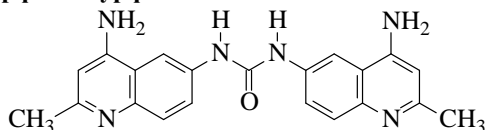
Рис. 3.19. Схематическое изображение структурных требований к ингибиторам ФС II «гистидинового» типа и гербициды группы HRAC C<sub>3</sub> (Cobb and Reade, 2010)

У большинства ингибиторов ФС II закончились сроки регистрации в странах Евросоюза в 2016–2019 гг. Из-за недавно принятых регламентов ЕС, ужесточающих правила продления регистрации и разрешения новых препаратов, на многие из них не были поданы заявки на перерегистрацию, а симазин и атразин не получили одобрения из-за способности загрязнять грунтовые воды. Из всех гербицидов, перечисленных в последующих разделах, в Европе в настоящее время регистрация действует только для флуометурона, тербутилазина (до 31.12.2021), метобромулона (до 31.05.2021) и пиридата (до 31.12.2030), и их дальнейшая судьба неясна. В то же время в США симазин и атразин остаются коммерчески очень важными препаратами с продажами примерно 130 млн евро (в пересчете) в 2009 г. Эти соединения широко и успешно используются в сочетании с глифосатом на Roundup Ready кукурузе. При этом возникает парадоксальная ситуация, когда многие ценные гербициды запрещены в Европе, но безусловно безопасная сельскохозяйственная продукция импортируется из других стран, где эти соединения используются.

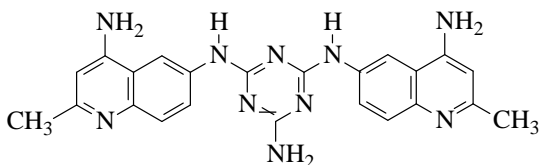
В России в настоящее время зарегистрированы изопротурон, бентазон, десмедифам, фенмедифам, метамитрон, метрибузин, прометрин, тербутилазин, бромоксинил и хлоридазон.

### 3.2.1. Гетероциклические соединения и фенолкарбаматы

Гербицидные свойства производных 1,3,5-триазина, или *сим-триазина*, открыты в лабораториях швейцарской компании J. R. Geigy, Ltd. (впоследствии Ciba-Geigy, теперь Syngenta) в исследованиях, начавшихся в 1951 г. К тому времени были известны 3,3-диметил-1-фенилмочевины, выпущенные в США. Исследователи Geigy, имевшей опыт в производстве красителей и лекарств, знали, что изостерная замена фрагмента мочевины на 2,4-диамино-1,3,5-триазин слабо влияет на оптические и фармацевтические свойства продуктов. Примером могут служить противомаларийные препараты 1930-х гг. **сурфен** и **сурфен С**.



Сурфен



Сурфен С

Эта, в общем-то, ложная идея (поскольку за гербицидную активность отвечает именно остаток мочевины) случайно привела к обнаружению большой группы гетероциклических ингибиторов ФС II (LeBaron et al., 2007). Химики заодно оценили плодотворную химию триазина из-за легкости синтеза его производных, недорогого сырья и возможности получения почти неограниченного количества новых веществ путем поочередного замещения каждого из трех атомов хлора в цианурхлориде любыми нуклефилами.

Как раз аналоги фенулона, в которых мочевиный фрагмент был заменен на диаминотриазиновый, гербицидной активности не проявили. Однако случайно обнаружилось, что 6-хлор-*N,N,N',N'*-тетраэтил-1,3,5-триазин-2,4-диамин (хлоразин) обладает гербицидными свойствами. Его гомологи начали исследоваться в 1952 г., а уже через 4 года, срок немыслимый по сегодняшним меркам, был выпущен первый коммерческий препарат этой группы — симазин. Большое внимание к триазиновым гербицидам было обусловлено их высокой активностью в отношении широкого спектра сорняков и необыкновенной устойчивостью к ним кукурузы и хлопчатника (Müller, 2007).

Замена атома хлора в 6-хлор-1,3,5-триазин-2,4-диаминах на другие галогены, алкокси-, алкилтио-, гидразино-, азидо-группы также приводила к получению гербицидов, но они в большинстве случаев не превосходили по активности симазин и атразин. Коммерческие гербициды триазиновой группы перечислены в таблице 3.4. В настоящее время триазиновые гербициды зарегистрированы более чем в 100 странах и остаются главными средствами защиты от сорняков более 50 культур. Их непреходящая мировая популярность, за исключением стран ЕС, обусловлена помимо традиций и низкой стоимости не только возрастающим сельскохозяйственным производством пищевых и кормовых культур в связи с ростом населения, но и беспрецедентным увеличением выработки этилового спирта, используемого в качестве биотоплива, из растительного сырья. Так, в США производство этанола выросло с 0,34 млрд дал в 1986 г. до примерно 4,7 млрд дал в 2016 г., из которых 2,8 млрд дал получено из сельскохозяйственного сырья, в том числе трети всего урожая кукурузы. В Китае количество кукурузы, используемой для получения топлива, выросло с 3,5 млн т в 2006 г. до 9 млн т в 2016 г. Производство биоэтанола в Бразилии из сахарного тростника за тот же период увеличилось на 145% (LeBaron et al., 2007).

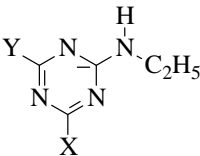
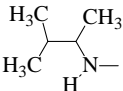


Таблица 3.4

## Ингибиторы ФС II — триазины

X	Y	Название	Применение (НР, кг/га)
$  \begin{array}{c}  \text{H} \\    \\  \text{CH}_3 - \text{C} - \text{N} - \text{N} - \text{Y} \\    \quad \quad \quad \backslash \quad / \\  \text{CH}_3 \quad \quad \quad \text{N} \quad \text{N} \\  \quad \quad \quad \quad \quad \backslash \quad / \\  \quad \quad \quad \quad \quad \text{X}  \end{array}  $			
Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH	Атризин (ААТрекс, актикон, атратал, атразол, койот и др.)	Кукуруза, сорго, сахарный тростник (1,5–4)
Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCOCH <sub>2</sub> NH	Проглилазин-этил	Кукуруза (4)
Cl	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHNH	Пропазин (гесамил, милогард, мило-про, просинекс)	Сорго и зонтичные (морковь, сельдерей, кориандр и др.) (1,5–3)
CH <sub>3</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHNH	Прометон	Сплошной гербицид (10–20), защищает в течение сезона и более
CH <sub>3</sub> S	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH	Аметрин (эвик, гесакс, амефлоу, аме-сип, аметрекс, меба-трин)	Сахарный тростник, кукуруза, цитрусовые, ананас, кофе, банан, какао, пальмы, чай (3–4), десикант картофеля
CH <sub>3</sub> S	CH <sub>3</sub> NH	Десметрин (семерон)	Капуста (0,25–0,6)
CH <sub>3</sub> S	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH	Метопротрин (гесаран)	Хлебные злаки, кукуруза (0,5–2)
CH <sub>3</sub> S	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHNH	Прометрин (капарол, гесагард, коттон-про, прометрекс и др.)	Хлопчатник, подсолнечник, арахис, картофель, морковь, горох и другие культуры (0,8–2,5)
CH <sub>3</sub> S	N <sub>3</sub>	Азипротрин (брасоран, месоранил)	Белокочанная капуста, лук-севок (1,5–5)
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHNH	Дипропетрин (котофор)	Хлопчатник (0,6–3)
CH <sub>3</sub> , N— NC	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHNH	Метазин (сульфазин)	Картофель (2–3)

Продолжение табл. 3.4

X	Y	Название	Применение (НР, кг/га)
			
Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH	Симазин (гесатоп, аквазин, принцип и др.)	Кукуруза, цитрусовые, виноград, косточковые и семечковые культуры (0,75–6)
Cl	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CNH	Тербутилазин (фолар, гардоприм, клик, тилланекс)	Кукуруза, сорго, виноград, плодовые деревья и другие культуры (0,6–3)
Cl	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C(CN)NH	Цианазин (бладекс, ципро)	Кукуруза, бобовые (1–3), хлопчатник и другие культуры
Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCOCH <sub>2</sub> NH	Эглиназин-этил	Зерновые (3)
Cl	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N	Триэтазин (ремтал, авентокс)	Картофель, горох, бобовые (1,6–4,5) в смесях с симазинном, линуроном и тербутрином
CH <sub>3</sub> O	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CNH	Тербуметон	Цитрусовые, яблоня и виноград (3–6) в смеси с тербутилазином
CH <sub>3</sub> S	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CNH	Тербутрин (игран, тербутрекс)	Озимая пшеница, подсолнечник, сахарный тростник (0,2–3) и другие культуры, часто в смеси с тербутилазином
CH <sub>3</sub> S		Диметаметрин (авиросан)	Рис (1–2,5)
CH <sub>3</sub> S	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH	Симетрин (гибон)	Рис (в смеси с тиобенкарбом)

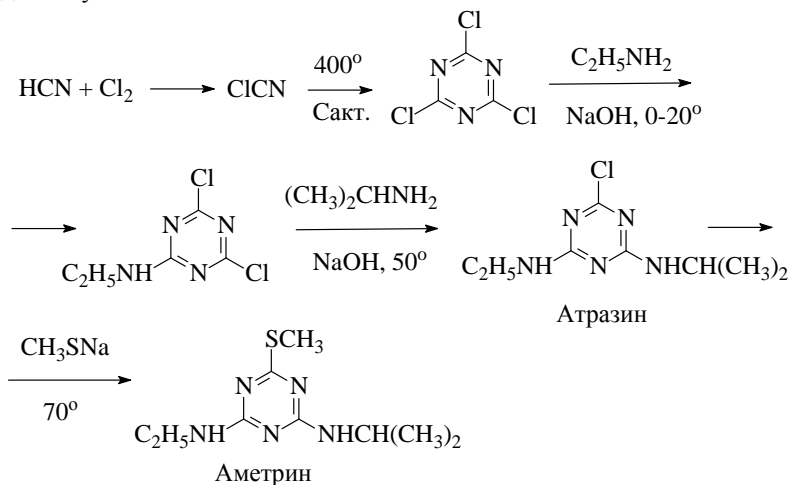
Использование триазинов стало важной частью беспашотных и щадящих технологий обработки почвы. Глубокое вспахивание в свое время привело к феномену, названному Пыльной чашей, наблюдавшемуся в прериях США и Канады. Из-за ветровой эрозии почвы, вызванной распахиванием степей и прерий под зерновые культуры и разрушением дернины, в 1930-х гг. в районе Великих равнин произошли катастрофические пыльные бури, сопровождавшиеся уничтожением плодородного слоя почвы на площади 400 000 км<sup>2</sup>. Миллионы тонн тончайшей черной пыли из сухого гумуса и песка поднимались в воздух и засыпали все на своем пути, включая реки, озера и водохранилища, приводя к гибели рыбы, птиц и зверей. Пылевые тучи дошли до атлантического побережья, вызвав чудовищную экологическую катастрофу, усугубившую Великую депрессию в США. Жители Великих равнин, в особенности в Канзасе и Оклахоме, заболели и погибали от пылевой пневмонии и голода. Произошел крупнейший «исход» за всю историю Америки: 2,5 млн человек мигрировали с равнин. Последствия пыльных бурь апокалиптических масштабов привели к появлению Soil Erosion Service Act в 1935 г., который провозгласил эрозию почвы национальным бедствием и предписал создать Службу защиты почв, сейчас известную как Служба охраны природных ресурсов (Natural Resources Conservation Service, NRCS). В СССР негативный американский опыт не был учтен, и явления, повторившие Пыльную чашу, произошли в 1962–1963 гг. на распаханых целинных землях Казахстана и Сибири, сильно уменьшив положительный эффект от экстенсивного развития сельского хозяйства.

Триазины имеют особое значение в программах интегрированной защиты культур и щадящих технологиях почвообработки, снижающих риск эрозии, сохраняющих влагу в почве и уменьшающих расход моторного топлива. Другое ценное качество триазиновых гербицидов — это их совместимость почти со всеми гербицидами других классов в смесях, из-за чего они используются в программах по уничтожению резистентных сорняков, в частности, устойчивых к глифосату. Технологии защиты многих культур настолько ассоциированы с триазинами, что стали от них полностью зависимыми.

Кукуруза нечувствительна к симазину и атразину даже в дозах 50 кг/га, что обусловлено их быстрым гидролизом и взаимодействием

с глутатионом. Использование триазиновых гербицидов совместно с антидотами повышает их селективность. Тридифан, ингибирующий глутатион-*S*-трансферазу, увеличивает активность атразина. Механизмы деградации в растениях и почве у хлор-, метокси- и метилтиотриазинов различаются, из-за чего прометон не обладает селективностью, а аметрин значительно устойчивее симазина в латеритных тропических почвах. Цианазин и эглиназин-этил легко гидролизуются в кислых почвах, поэтому обладают низкой персистентностью.

Для получения гербицидов группы триазинов используется недорогой цианурхлорид, который применяется также при производстве активных красителей и оптических отбеливателей. Сам цианурхлорид получают тримеризацией хлорциана над активированным углем с добавками KCl, CaCl<sub>2</sub>, CuCl<sub>2</sub>, а хлорциан — хлорированием синильной кислоты или цианида натрия. Атомы хлора в цианурхлориде легко замещаются различными нуклеофилами, причем реакционная способность галогена падает по мере накопления электронодонорных заместителей в триазиновом кольце, поэтому реакцию можно проводить ступенчато:



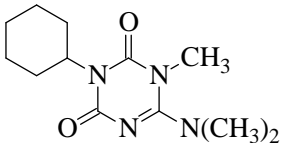
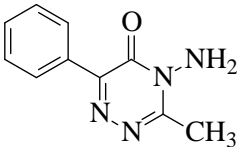
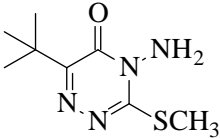
При изучении аналогов триазиновых гербицидов и скрининге соединений новых классов были открыты гексазинон, *несим*-три-азины и урацилы с гербицидной активностью. Метил-*N*-фенилкар-

баматы исследовались параллельно с производными мочевины, и метил-*N*-(3,4-дихлорфенил)карбамат (свеп) имел некоторое коммерческое применение. Популярность фенмедифама и десмедифама обусловлена очень высокой устойчивостью к ним свеклы.

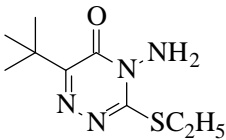
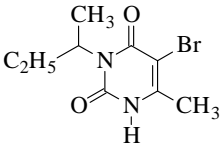
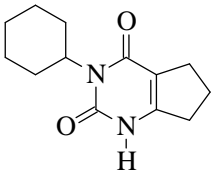
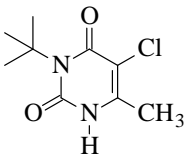
Амикарбазон — последний из ингибиторов ФС II, коммерциализованный Arysta CropScience в Бразилии и США в 2004–2005 гг. Он был открыт в 1988 г. компанией Bayer AG при исследовании аналогов 1,2,4-триазинонов — метамитрона и метрибузина. Триазиноны, урацилы, пиридазины, фенилкарбаматы, триазолины, ингибирующие ФС II, приведены в таблице 3.5.

Таблица 3.5

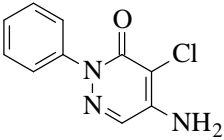
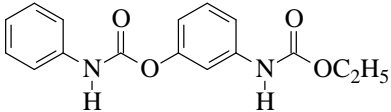
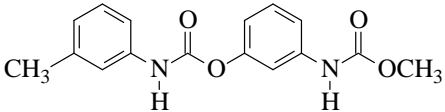
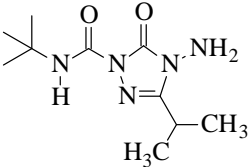
**Ингибиторы ФС II — триазиноны, урацилы, пиридазины, фенилкарбаматы, триазолины**

Соединение	Применение (НР, кг/га)
 <p>Гексазинон</p>	Люцерна, ананас, сахарный тростник и др., для сплошного уничтожения сорняков на не-сельскохозяйственных площадях (3–12)
 <p>Метамитрон (голтискс, бизтомикс, хомер, мартелл, торнадо)</p>	Сахарная и кормовая свекла (0,35–4,2)
 <p>Метрибузин (лексон, зенкор, мистрал)</p>	Соя, картофель, томаты, сахарный тростник, кукуруза, хлебные злаки и др. (0,07–1,05)

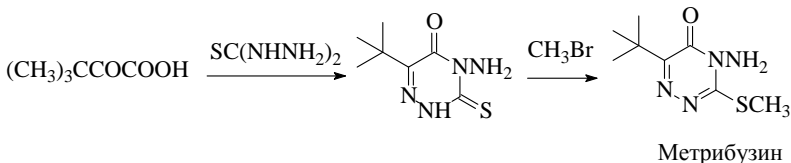
Продолжение табл. 3.5

Соединение	Применение (НР, кг/га)
 <p>Этиозин (тикор)</p>	<p>Озимые зерновые культуры (0,75–1,75)</p>
 <p>Бромацил (хайвар-икс, ураган)</p>	<p>Гербицид сплошного действия на несельскохозяйственных площадах (5–15), ананас и цитрусовые (2–9)</p>
 <p>Ленацил (вензар, адол)</p>	<p>Сахарная, кормовая, столовая свекла (0,8–1,6), земляника и др.</p>
 <p>Тербацил (синбар)</p>	<p>Яблоня, citrusовые, персик, сахарный тростник, люцерна (0,5–4)</p>

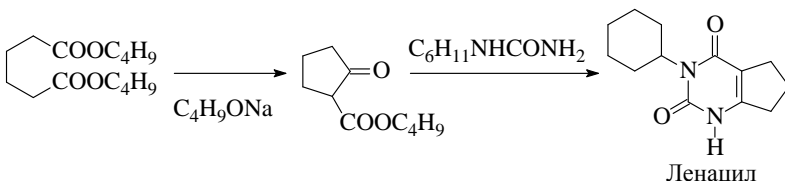
Продолжение табл. 3.5

Соединение	Применение (НР, кг/га)
 <p>Хлоридазон (пиразон, флирт, пирамин, бетозон, гладиатор и др.)</p>	Свекла (1,3–3,25)
 <p>Десмедифам (бетанал АМ, кемифам)</p>	Сахарная, кормовая, столовая свекла (0,8–1,0)
 <p>Фенмедифам (алегро, бетанал, бета, контакт и др.)</p>	Сахарная, кормовая, столовая свекла (0,9–1,3)
 <p>Амикарбазон (динамик)</p>	Кукуруза, сахарный тростник (<0,5–1,5)

Для получения *несим*-триазинонов используют гидразиды кислот. Так, **метрибузин** синтезируют из триметилпировиноградной кислоты и тиокарбазида с последующим метилированием продукта реакции:

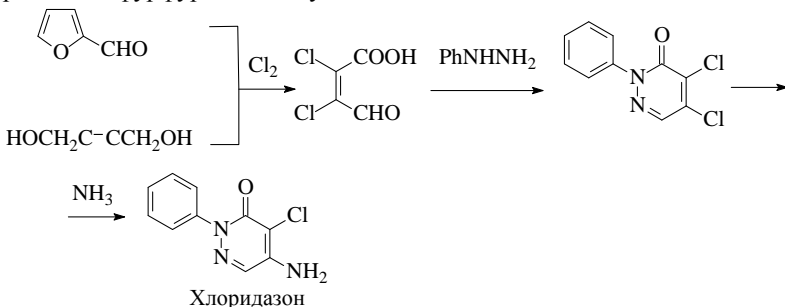


**Ленацил** получают конденсацией Кляйзена — Дикмана из дибутиладипината, кетозэфир вводят в реакцию с циклогексилмочевинной:



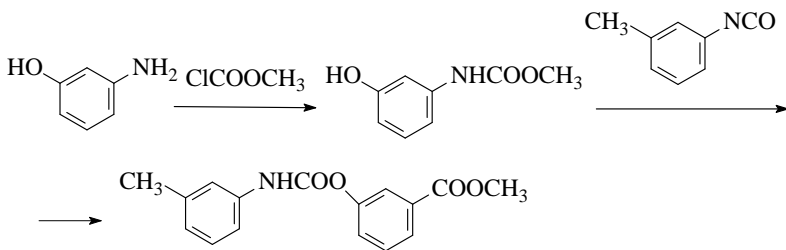
Аналогично из ацетоуксусного эфира получают другие урацилы.

**Хлоридазон** синтезируют из мукохлорной кислоты и фенилгидразина, полученный дихлорпиридазин затем обрабатывают водным аммиаком при нагревании; мукохлорная кислота получается хлорированием фурфурола или бутиндиола:



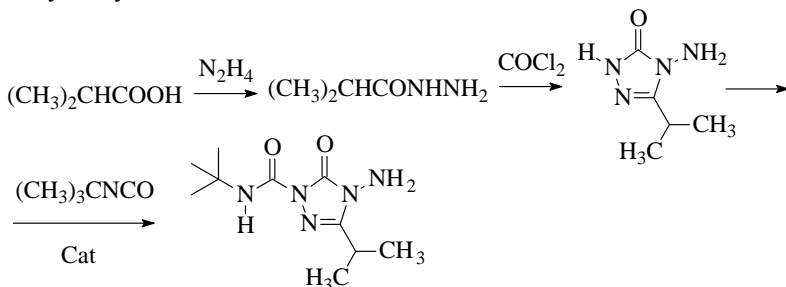
Для производства **фенмедифама** используют метилхлорформат, *м*-аминофенол и *м*-толилизотиоцианат:





Фенмедифам

**Амикарбазон** может быть получен различными способами, один из них — конденсация фосгена с изобутироилгидразидом с последующим прямым взаимодействием триазилинона с *трет*-бутилизотиоцианатом в кинетически контролируемых условиях по амидному азоту:



Амикарбазон

### 3.2.2. Мочевины и амиды

3,3-Диметил-1-арилмочевины и фениламиды алифатических кислот стали первыми ингибиторами фотосинтеза, получившими широкое применение в качестве селективных гербицидов в сельском хозяйстве. Они отнесены HRAC к классу C<sub>2</sub> (табл. 3.6 и 3.7).

Гидрофобное замещение феноура в ядре приводит к значительному увеличению активности соединений (среднеингибирующие концентрации на изолированных хлоропластах феноура и диураона различаются в 100 раз). Однако эффективность вещества *in vivo* зависит также от его растворимости в воде. Хорошо растворимый феноур быстро накапливается в растении при поглощении им воды, по-

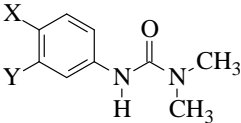
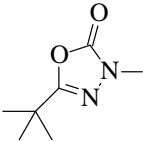
этому его нормы расхода отличаются от диурона в гораздо меньшей степени. Самый широко используемый препарат в этой группе — линурон (в 2002 г. его продано в мире на сумму 232 млн долларов), главная область применения которого — защита сои. Флуометурон — относительно слабый ингибитор фотосинтеза, но он одновременно эффективно подавляет биосинтез каротиноидов (см.п. 4.1.5) и широко используется для защиты хлопчатника. Тебутиурон применяют в качестве стерилизатора почвы. Диурон (ДХММ) служит стандартным специфическим ингибитором фотосинтеза во многих физиологических экспериментах.

Из-за высокой персистентности в окружающей среде и токсикологических показателей мочевины и фениламида не были перерегистрированы в странах ЕС, но сохраняют значение в других регионах. Пропанил остается основным недорогим гербицидом для защиты риса, к которому тот нечувствителен из-за быстрого гидролиза ациламидазой.

Производные 3,4-дихлоранилина могут содержать в качестве примеси 3,3',4,4'-тетрахлоразобензол, который также образуется при их деструкции в окружающей среде. Это соединение — стойкий органический загрязнитель, обладающий диоксиноподобной активностью, связывающийся с Ah-рецепторами в цитоплазме млекопитающих и вызывающий сверхпродукцию некоторых изоформ цитохрома P450.

Таблица 3.6

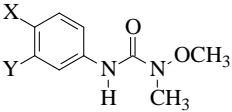
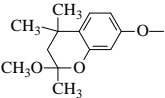
**Ингибиторы ФС II — фенилмочевины**

X	Y	Название	Применение (НР, кг/га)
			
	Cl	Димефурон	Крестоцветные, бобовые, некоторые зерновые, хлопчатник (0,2–2) в смеси с карбутаимидом и др.

Продолжение табл. 3.6

Х	У	Название	Применение (НР, кг/га)
Cl	Cl	Диурон (дирекс, кармекс, цекурон и др.)	Сплошного действия на несельскохозяйственных площадях (10–30); плодовые культуры, сахарный тростник, пшеница, виноград, олива, цитрусовые, люцерна, спаржа и др. (0,6–4,8)
4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O-	H	Дифеноксурон (лиронион)	Лук (2–3)
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	Изопротурон (алон, арелон, стронг, паспорт и др.)	Зерновые (1–1,5)
CH <sub>3</sub> O	Cl	Метоксурон (дефтор, досанекс, инвестт, сулерекс)	Пшеница, рожь, морковь (2,4–4), дефолиант конопли, льна, томатов
Cl	H	Монурон (телвар, урокс)	Семечковые культуры, виноград, чай, хлопчатник (0,7–3,2)
H	HCF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> O	Тетрафлурон	Хлопчатник (0,8–1,6)
H	H	Фенурон	Для борьбы с древесной растительностью (40–70) в особенности на несельскохозяйственных площадях, часто в смеси с хлорпрофамом
H	CF <sub>3</sub>	Флуометурон* (которан, котогард, метурон, коттонекс)	Хлопчатник и сахарный тростник (1,0–1,5)
ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	H	Хлороксурон (теноран)	Морковь, ремонтантная гвоздика (3–6)
CH <sub>3</sub>	Cl	Хлортолурон (дикуран, цекутолурон, хлортофит, лентипур, толурекс)	Озимые злаки (1,5–3,0)

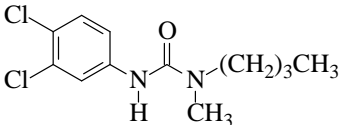
Продолжение табл. 3.6

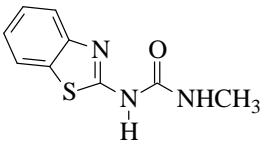
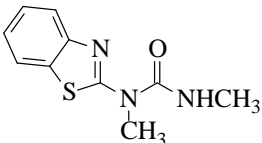
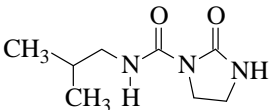
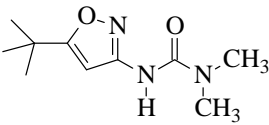
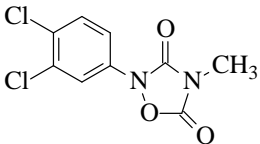
X	Y	Название	Применение (НР, кг/га)
			
Cl	Cl	Линурон (афалон, линекс, лорокс, линурекс, сиолцид)	Соя, картофель, кукуруза, морковь, хлопок, горох и др. (0,75–3)
Br	H	Метобромурон (паторан, паттонекс)	Картофель, томаты, табак, соя, кукуруза и др. (1,5–2)
Cl	H	Монолинурон (аресин)	Картофель, лен, хмель и др. (0,5–3)
Br	Cl	Хлорбромурон (малоран)	Морковь, картофель, соя, подсолнечник (0,75–2,5)
CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	H	S-3552	Соя (0,75–2,0)
	H	Метобензурон	Кукуруза (0,125–0,25)

Примечание. \*Ингибирует также биосинтез каротиноидов на неизвестном участке (группа HRAC: F<sub>3</sub>).

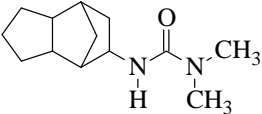
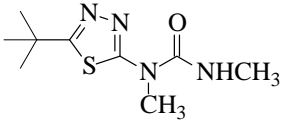
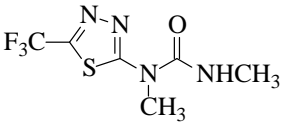
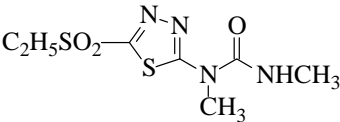
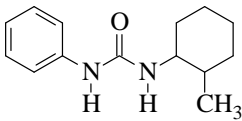
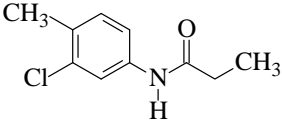
Таблица 3.7

### Ингибиторы ФС II — гетероциклические и карбоциклические производные мочевины и амиды

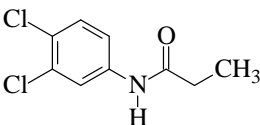
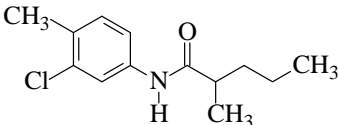
Соединение	Применение (НР, кг/га)
 <p>Небурон (гранурекс)</p>	Довсходовый гербицид для защиты бобовых, злаков, чеснока, свеклы и др. (2–3)

Соединение	Применение (НР, кг/га)
 <p>Бензтиазурон (гатнон)</p>	<p>Свекла (3,2–5) в смеси с ленацилом</p>
 <p>Метабензтиазурон (трибунил)</p>	<p>Гербицид широкого спектра действия для многих культур (1,4–2,8)</p>
 <p>Изокарбамид</p>	<p>Только в смеси с другими гербицидами</p>
 <p>Изоурон (изоксил)</p>	<p>Сахарный тростник, ананас и др. (0,5–1,5), гербицид сплошного действия на несельскохозяйственных площадях (2,5–10)</p>
 <p>Метазол (пробе)</p>	<p>Хлопчатник, картофель и др. (6–10)</p>

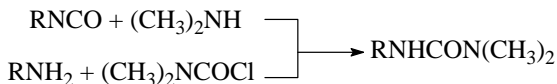
Продолжение табл. 3.7

Соединение	Применение (НР, кг/га)
 Норурон (гербан)	Картофель, хлопчатник (4,8)
 Тебутиурон (спайк, тебусан)	Гербицид широкого спектра действия (0,6–6,8), используется также для сплошного уничтожения растительности
 Тиазафлурон (эрботан)	Для сплошного уничтожения растительности (6–15); продолжительность действия 12–36 мес.
 Этидимурон (устилан)	Сплошной гербицид широко спектра действия (7–12)
 Сидурон (туперсан)	Довсходовый гербицид для защиты газонов (2–12)
 Менид	Рис (2–6)

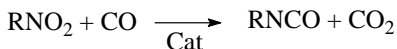
Продолжение табл. 3.7

Соединение	Применение (НР, кг/га)
 <p>Пропанил (пропанид, стам, хиумо и др.)</p>	Контактный послевсходовый гербицид для защиты риса (2,5–5)
 <p>Пентанохлор (кроптекс бронз, атлас солар)</p>	До- и послевсходовый гербицид для защиты картофеля, петрушки, сельдерея, фенхеля и др. (<4)

Основной способ получения арилмочевин — взаимодействие арилизоцианатов с диметиламином или диметилкарбамоилхлорида с анилинами:



Обычно изоцианаты и карбамоилхлориды производят взаимодействием аминов с фосгеном, но из-за того, что фосген внесен в Список 3 приложения к Конвенции о запрещении химического оружия и, кроме того, очень опасен в обращении, его использование в промышленности может сталкиваться с множеством препон как юридического, так и бюрократического свойства. Поэтому исследуются различные «бесфосгенные» технологии синтеза мочевин. Одна из них — взаимодействие нитробензолов с монооксидом углерода:



Диметиларилмочевины могут быть получены переаминированием моноарилмочевины:



Незамещенная мочевины получается взаимодействием аммиака с диоксидом углерода при нагревании под давлением, цианат натрия — нагреванием карбоната натрия с мочевиной:



Редкие гетероциклические производные мочевины можно синтезировать из амидов кислот в условиях перегруппировки Гофмана:



### 3.2.3. Оксинилы, фенилпиридазины и бензотиазинон

Гербициды группы С<sub>3</sub> приведены в таблице 3.8. Они подавляют реакцию Хилла так же, как другие ингибиторы фотосинтеза, но не имеют перекрестной резистентности с гербицидами групп С<sub>1</sub> и С<sub>2</sub>. Предполагается, что анионы этих соединений связываются с остатком гистамина-215 белка D1.

Гидроксibenзонитрилы (оксинилы) проявляют два механизма фитотоксичности — они ингибируют транспорт электронов в ФС II и разобщают окислительное фосфорилирование (синтез АТФ). Разобщители HRAC относят к классу М. Основная причина гербицидного действия веществ зависит от способа обработки: при нанесении на листья оксинилы подавляют фотосинтез; при проникновении через корни они не могут подняться в листья, так как перемещению препятствует вызванное ими подавление клеточного дыхания и связанный с ним дефицит АТФ, поставляющего энергию для транспорта.

Подавление дыхания фенольными соединениями связано с их способностью транспортировать протоны через мембраны, поскольку



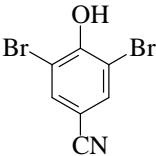
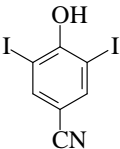
они растворимы в мембране как в протонированном, так и в анионном виде. Таким способом подобные соединения, называемые  $H^+$ -ионофорами, открывают для потока протонов новый путь, минующий  $H^+$ -АТФ-синтазу (см. п. 3.4). Способность разобщать окислительное фосфорилирование в митохондриях придает оксинилам довольно высокую токсичность для теплокровных, несвойственную большинству гербицидов (ЛД<sub>50</sub> иоксинила для крыс составляет 110 мг/кг, бромоксинила — 190 мг/кг, у бромофеноксима она существенно ниже — 1217 мг/кг, тогда как у 2,4-динитрофенола — 40 мг/кг).

Бромофеноксим представляет собой нестойкий фениловый эфир бензальдоксима, который распадается с образованием 2,4-динитрофенола и бромоксинила.

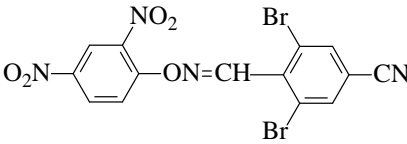
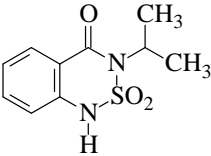
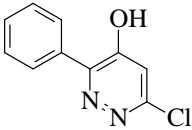
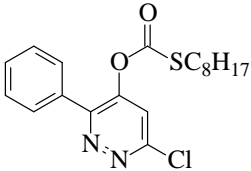
Бентазон имеет удивительно низкую константу игибирования Q<sub>В</sub>-сайта ( $pI_{50}$  3,7–4,4), что до сих пор остается необъяснимой загадкой при его высокой гербицидной активности. Он обладает заметными кислотными свойствами ( $pK_a$  3,5), поэтому в физиологических условиях существует в виде аниона, который, как и фенолят-анионы, может связываться с основным имидазольным остатком гистидина-215 белка D1.

Таблица 3.8

### Оксинилы, фенилпиридазины и безотиазон

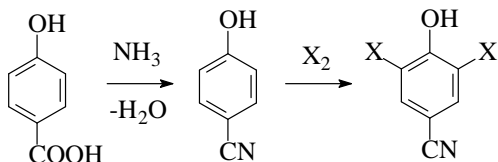
Соединение	Применение (НР, кг/га)
 <p>Бромоксинил* (бромотрил, бактрил, парднер (октаноат) и др.)</p>	Послевсходовый гербицид для защиты кукурузы, злаков, сорго, льна, лука, чеснока и др. культур (0,2–0,7), часто в смеси с другими гербицидами
 <p>Иоксинил* (актрил, тотрил, иотрил)</p>	Послевсходовый гербицид для защиты злаков, лука, чеснока и др. культур (0,45–0,7), часто в смеси с другими гербицидами

Продолжение табл. 3.8

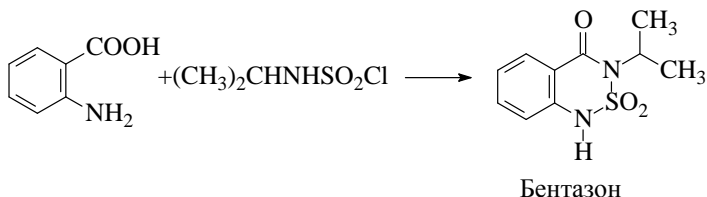
Соединение	Применение (НР, кг/га)
 <p>Бромифеноксим (фанерон, дикоприм)</p>	Зерновые культуры (1–2)
 <p>Бентазон (бента)</p>	Контактный гербицид для защиты злаков (1,0–2,2), арахиса, кукурузы, гороха
 <p>Пиридафол</p>	Нет данных
 <p>Пиридат (лентагран, пират, таф, зинтан)</p>	Контактный послевсходовый гербицид для защиты кукурузы, масличного рапса, риса, злаков, арахиса, овощей от широколистных сорняков (0,9)

Примечание. \*Используются также в виде солей с щелочными металлами, эфирами октановой и гептановой кислот.

Оксинилы получают галогенированием 4-гидроксибензонитрила, а тот, в свою очередь, — аммонолизом 4-гидроксибензойной кислоты:

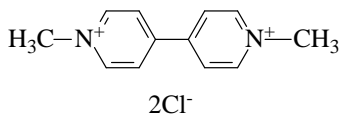


**Бентазон** получают взаимодействием антраниловой кислоты с изопропиламиносульхохлоридом:

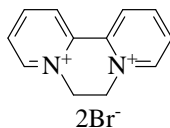


### 3.3. Акцепторы электронов в ФС I

Компания Imperial Chemical Industries после очень успешного внедрения ауксиновых гербицидов в 1950-х гг. продолжила исследовательскую программу поиска новых веществ с избирательной гербицидной активностью. В 1947 г. в полевых испытаниях обнаружилось, что бромид додецилтриметиламмония, который использовался в качестве ПАВ, был довольно фитотоксичным. Все другие исследованные четвертичные аммонийные соли даже в максимально приемлемых дозах порядка 10 кг/га оказались бесперспективными, кроме двух соединений, которые убивали растения в дозе меньше 100 г/га — параквата и диквата (Zimdahl, 2010). **Паракват** (грамоксон, эфоксон, гербоксон, тотал, циклон и др.) был синтезирован в 1882 г. и с 1930-х гг. используется в качестве окислительно-восстановительного индикатора, имеющего  $E_0' -0,44$  В, под названием метилвиологен. Под действием сильных восстановителей ( $\text{S}_2\text{O}_4^{2-}$ ,  $\text{BH}_4^-$ ) он приобретает синюю или фиолетовую окраску. В 1954 г. были открыты его гербицидные свойства, и в 1958 г. он наряду с **дикватом** (реглон, десикват, реглекс, бумеранг) пополнил арсенал гербицидов. HRAC относит эти соединения к классу D.

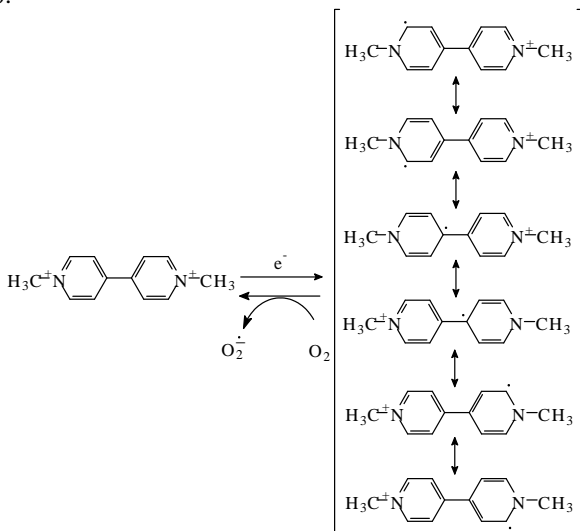


Паракват  
(дихлорид)



Дикват  
(дибромид)

Паракват и дикват способны к реакциям одноэлектронного восстановления и благодаря копланарности ароматических ядер образуют устойчивые радикалы, которые легко восстанавливают кислород, например:



Значения их стандартных окислительно-восстановительных потенциалов близки к значениям потенциалов NADPH и компонентов ФС I (табл. 3.9).

Таблица 3.9

**Значения стандартных окислительно-восстановительных потенциалов при pH 7,0 и 25° С ( $E_0'$ )\* некоторых систем (Федтке, 1985; Гудвин и Мерсер, 1986; Корренол, 1976)**

<b>Окислительно-восстановительная система</b>	<b><math>E_0'</math>, В</b>
Паракват <sup>2+</sup> + e <sup>-</sup> = Паракват <sup>+</sup>	-0,44
Дикват <sup>2+</sup> + e <sup>-</sup> = Дикват <sup>+</sup>	-0,35
NADP <sup>+</sup> + 2H <sup>+</sup> + 2e <sup>-</sup> = NADPH + H <sup>+</sup>	-0,32
NAD <sup>+</sup> + 2H <sup>+</sup> + 2e <sup>-</sup> = NADH + H <sup>+</sup>	-0,32
Ферредоксин-Fe <sup>3+</sup> + e <sup>-</sup> = Ферредоксин-Fe <sup>2+</sup>	-0,43
O <sub>2</sub> + e <sup>-</sup> = O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	-0,33

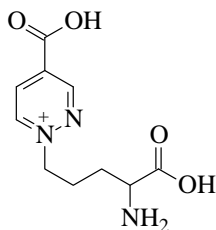
Примечание. \* При участии в реакциях протонов их стандартные окислительно-восстановительные потенциалы сильно зависят от значения pH и определяются уравнением

$$E'_0 = E_0 + \frac{RT}{F} \ln[H^+].$$

Таким образом, бипиридилиевые соли не ингибируют какой-либо фермент, а служат коферментами в реакции Мелера в ФС I, реагируя с ферредоксином, или железо-серными центрами, или ферредоксин-NADP<sup>+</sup>-оксидоредуктазой, или NADPH посредством цитохрома P450 и способствуют образованию больших количеств АФК на свету. В меньшей степени их активность обусловлена взаимодействием с системами, восстанавливающими NAD<sup>+</sup> в митохондриях, в том числе в темноте и в бесцветных тканях. Окисление мембран АФК приводит к нарушению их целостности, гомогенизации клеточного содержимого и вытеканию цитоплазмы. Обработанные растения интенсивно теряют воду, из-за чего быстро засыхают. Благодаря этому свойству бипиридили используются в качестве дефолиантов и десикантов для предуборочного подсушивания хлопчатника, картофеля, подсолнечника, кукурузы, сои, хмеля и других культур. При применении на свету бипиридили вызывают местные некрозы, не успевая распространиться по тканям растения, поэтому обработку ими проводят в вечерние часы. При попадании в почву они необратимо сорбируются ее коллоидами с потерей активности, но в сорбированном виде могут сохраняться неизменными очень длительное время, в особенности в анаэробных условиях. Их используют в качестве неселек-

тивных листовых гербицидов против однолетних и некоторых многолетних сорняков с НР 0,4–1 кг/га до появления всходов культуры. Основные области применения этих гербицидов — это защита кукурузы, сои, хлопчатника, пшеницы, люцерны, садов и виноградников, лугов и пастбищ, плантационных культур (кофейное дерево, кокосовая пальма, банан и др.), а всего они зарегистрированы на более чем 150 культурах. Их применяют также для уничтожения водной растительности и водорослей, например в оросительных каналах. Бипиридилиевые соли используются в системах беспашотного земледелия для предотвращения эрозии почвы. Для преодоления резистентности сорняков используют схему «двойного удара» («Double Knock»), когда площади перед посевом обрабатывают глифосатом, а через 7–10 дней паракватом.

Подобно бипиридилиевым солям действует антибиотик **пиридазоцидин**, продуцируемый *Streptomyces* sp., — редкий пример природного пиридазина. Он проявляет высокую гербицидную активность в отношении щетинника Фабера, канатника Теофраста, ипомеи плющевидной (Lamberth, 2016).



Пиридазоцидин

Поглощению параквата клетками и органеллами растений способствуют активные переносчики, ответственные за транспорт природных полиаминов, таких как путресцин, спермин и спермидин.

Паракват и дикват обладают очень высокой растворимостью в воде, превышающей 700 г/л, из-за чего их препаративные формы можно готовить в виде высококонцентрированных водных растворов.

Несмотря на необычно высокую токсичность, несвойственную большинству гербицидов, и длительную борьбу за их полный запрет, из-за своей эффективности, скорости действия и дешевизны бипири-

дипиридиновые гербициды остаются одними из самых продаваемых в мире действующих веществ: в 2005 г. было продано 11 230 т параквата на сумму 400 млн долларов и 3350 т диквата стоимостью 289 млн долларов, в 2007 г. продано 24 400 т параквата на сумму 470 млн долларов (по данным агентства Agranova: [www.agranova.co.uk](http://www.agranova.co.uk)).

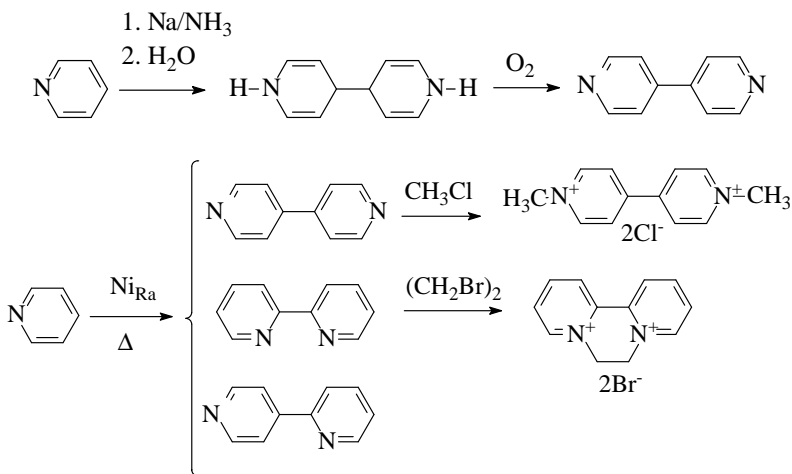
В России зарегистрирован дикват под названиями голден ринг, суховой и реглон форте.

### **Токсичность дипиридиновых гербицидов**

Бипиридиновые гербициды в митохондриях взаимодействуют с  $\text{NAD}^{+}$ -редуктазами, так же вызывая образование АФК. Несмотря на низкую абсорбцию в желудочно-кишечном тракте, эти соединения очень ядовиты и не имеют противоядий. Для параквата при введении в желудок для белых мышей  $\text{LD}_{50}$  равна 56 мг/кг, для крыс — 130 мг/кг, для морских свинок, кошек и обезьян — 30–60 мг/кг. Дикват несколько менее токсичен,  $\text{LD}_{50}$  для мышей 79,8 мг/кг, для крыс 282 мг/кг, для кроликов 228 мг/кг (Лазарев и Левина, 1976). Минимальная смертельная доза параквата для человека составляет ~35 мг/кг. Обычно легко пострадавшие (<20 мг/кг параквата) после сильного желудочно-кишечного расстройства выздоравливают. Более высокие дозы (20–40 мг/кг) вызывают рвоту и диарею, острую почечную недостаточность и неизлечимый прогрессирующий фиброз легких, который приводит к мучительной и неотвратимой смерти через 2–3 недели после поступления яда в организм от острого респираторного дистресс-синдрома. Дозы более 40 мг/кг вызывают смерть в течение нескольких часов или дней от полиорганной недостаточности, при которой поражаются почки, печень, поджелудочная железа, головной мозг, легкие, сердечная мышца, пищевод. В клетках легких не синтезируются полиамины, которые необходимы для стабилизации молекул ДНК, поэтому они переносятся активной транспортной системой из крови. Паракват проникает в клетки альвеол при помощи этих же белков-переносчиков, поэтому специфически накапливается в легочной ткани. Дикват специфической способностью аккумулироваться в легких не обладает. Анализ случаев отравлений дикватом показывает, что его смертельная доза для человека составляет 6–12 г. Отравления дикватом сопровождаются жесточкой диареей, нервно-психическими расстройствами и заканчиваются поражением почек и гибелью от обезвоживания, приводящего к инфаркту мозга или миокарда. Даже нелетальные отравления дикватом и в особенности паракватом вызывают стойкие поражения многих органов и различные осложнения (Harris, 2007). Длительный контакт с дипиридиновыми гербицидами связывают с риском возникновения болезни Паркинсона из-за отмирания дофамин-вырабатывающих нейронов черной субстанции в головном мозге (Muthukumaran et al., 2011). Дипиридиновые гербициды способны проникать через кожу. У рабочих, распылявших гербициды без средств защиты, наблюдались поражения ногтей

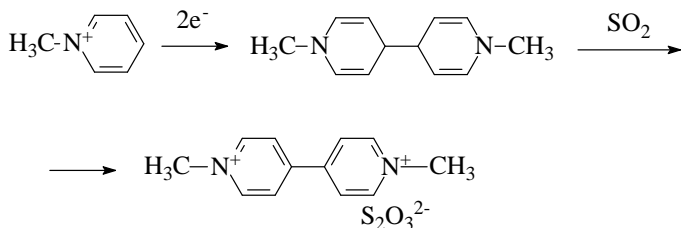
вплоть до отторжения. Ежегодно от случайных или намеренных отравлений паракватом погибают тысячи людей, главным образом в развивающихся странах. В США продажа паракватосодержащих препаратов разрешена только лицензированным фермерам. Для предотвращения трагедий к препаратам параквата добавляют дурнопахнущие вещества и этикетки (рвотные средства) и окрашивают их в синий цвет (Harris, 2007).

Паракват может быть получен метилированием 4,4'-бипиридила, который, в свою очередь, образуется при восстановлении пиридина натрием в жидком аммиаке или дегидрированием пиридина над никелем Ренея. Из 2,2'-бипиридила получают дикват:



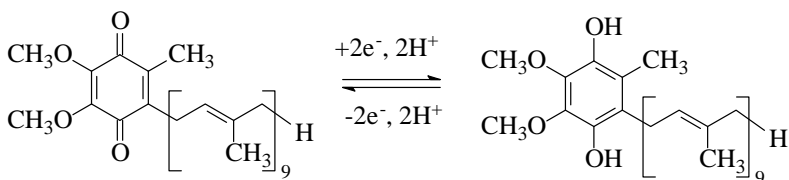
Паракват получают также электродимеризацией солей метилпиридиния с последующим окислением полученного тетрагидробипиридила:





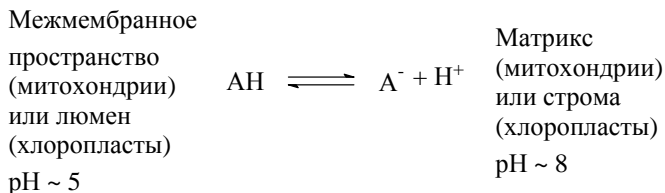
### 3.4. Разобщители фосфорилирования

В процессе клеточного дыхания энергия, полученная от окисления NADH или сукцината, расходуется на транспорт протонов через мембрану из матрикса в межмембранное пространство митохондрий, из-за чего создается градиент pH и межмембранный потенциал. Этот процесс аналогичен созданию потенциала протонов между люменом и стромой в хлоропластах и осуществляется при помощи  $bc_1$ -комплекса цитохромов митохондрий, структурно гомологичного  $b_6f$ -комплексу хлоропластов (см. п. 3.1.3). Переносчиком протонов в митохондриях служит убихинон — аналог пластохинона:



Обратное перетекание протонов через АТФ-синтазу сопровождается образованием АТФ из АДФ и неорганического фосфата (см. п. 3.1.5). Процесс, проходящий в митохондриях при окислении органических веществ, называется *окислительным фосфорилированием*. Аналогичное образование АТФ в хлоропластах за счет энергии света называется *фотофосфорилированием*. Некоторые липофильные (обычно  $\log P > 2$ ) слабые кислоты, хорошо диффундирующие через липидный бислой мембраны как в протонированной (АН), так и в анионной форме (А<sup>-</sup>), способны челночным способом переносить

протоны, минуя АТФ-синтазу. Таким путем они выравнивают концентрации протонов по обе стороны мембраны, из-за чего прекращается их ток через фермент, что приводит к остановке синтеза АТФ и гибели клетки:

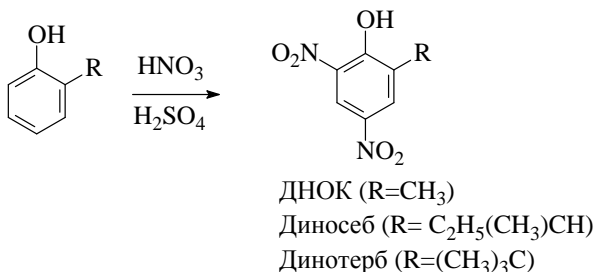


При этом если кислота слишком сильная, ее анион не будет протонироваться в слабокислой среде межмембранного пространства митохондрий или люмена хлоропластов, а слишком слабая не станет диссоциировать в слабощелочной среде матрикса или стромы. Поэтому 2,4-динитрофенол ( $\text{pK}_a$  4,04) — более сильный разобщитель, чем *о*-нитрофенол ( $\text{pK}_a$  7,14), в то время как пикриновая кислота ( $\text{pK}_a$  0,53) не проявляет протонофорной активности.

Одно из первых соединений с таким действием — динитро-*о*-крезол (**ДНОК**), известный с 1866 г., уже больше 100 лет используется в качестве инсектицида, а позже — гербицида и фунгицида. ДНОК обладает контактным действием и селективен в отношении широколистных сорняков в посевах злаков при НР < 10 кг/га. Примерно в три раза более активны, чем ДНОК, его гомологи — **диносеб** и **динотерб** (гербогил) с НР до 1,5 кг/га.

Разобщители фосфорилирования отнесены в классификации HRAC к группе М. Эти соединения также способны прерывать поток электронов в ФС II (см. п. 3.2).

2-Алкил-4,6-динитрофенолы, в отличие от незамещенного 2,4-динитрофенола, могут быть получены прямым нитрованием алкилфенолов:



Способностью разобщать фосфорилирование обладают также оксинилы, относящиеся к группе  $C_3$  (см. п. 3.2.3).

В конце 1940-х гг. при изучении веществ, эффективных для уничтожения брюхоногих моллюсков *Katayama nosophora*, которые обитают в рисовых чеках и являются промежуточными хозяевами возбудителя шистосомоза человека *Schistosoma japonicum*, была обнаружена гербицидная активность пентахлорфенола в отношении ежовника рисового, которой не обладала 2,4-Д. Была разработана гранулированная форма пентахлорфенола, нетоксичная для риса. Он широко использовался на рисовых полях в Японии, однако в 1962 г. после сильного ливня частицы почвы с сорбированным гербицидом были смыты с рисовых полей в озера и морское мелководье, вызвав массовую гибель рыбы. Из-за способности разобщать окислительное фосфорилирование пентахлорфенол токсичен как для растений, так и для животных. С 1977 г. его применение в водных системах запрещено (Matsunaka, 1999). Пентахлорфенол и его производные отнесены к стойким органическим загрязнителям Стокгольмской конвенцией, особо опасным пестицидам Роттердамской конвенцией, поэтому их производство прекращено.

Многие разобщители не проявляют селективности в отношении отдельных групп организмов, из-за чего почти одинаково токсичны для грибов, растений, животных, в том числе полезных насекомых и теплокровных. Из-за относительно невысокой активности, низкой селективности и опасности для человека применение нитрофенолов сокращается. Их преимущество заключается в дешевизне и доступности. В СССР для борьбы с болезнями и вредителями растений выпускался препарат нитрафен, представляющий собой смесь нитрованных фенолов из сланцевой смолы.

Нитрофенолы взрывоопасны, поэтому их выпускают в виде водных растворов солей и смешивают с сульфатами аммония, натрия и мочевиной.

### Токсичность нитрофенолов

Динитрофенолы обладают неприемлемой для гербицидов высокой токсичностью. Их ЛД<sub>50</sub> для экспериментальных животных составляет 25–50 мг/кг. Смертельная доза для человека 2,4-динитрофенола равна 1–3 г, ДНОК — 0,35–3 г, причем эти дозы летальны, даже если будут разделены на порции и приняты в течение нескольких дней. Способность разобщать окислительное фосфорилирование впервые обнаружена для 2,4-динитрофенола в 1948 г. При его приеме внутрь происходит интенсивное холостое расходование энергетических запасов с превращением их в тепло, при этом температура тела повышается до 38–39°C. Это соединение использовалось как средство для похудения в 1930-х гг., но из-за частых смертельных случаев, способности вызывать катаракту и других вредных последствий было запрещено FDA (Food and Drug Administration, Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США) в 1938 г. С тех пор длительное время не было непроизводственных отравлений нитрофенолами. Но в последние годы динитрофенол стал снова легко доступен через Интернет и используется как «сжигатель жира», но не мышечной массы бодибилдерами и подростками, из-за чего FDA в 2003 г. повторно выпустило запрет на его употребление в лечебных целях. Динитрофенолы легко проникают через кожу и дыхательные пути в виде аэрозоля, поэтому известны случаи отравлений, в том числе смертельных, контактировавших с ними сельскохозяйственных рабочих (Лазарев и Левина, 1976).

### Литература

- Гудвин, Т. Введение в биохимию растений / Т. Гудвин, Э. Мерсер. — М. : Мир, 1986. — Т. 1. — 393 с.
- Досон, Р. Справочник биохимика / Р. Досон, Д. Эллиот, У. Эллиот и К. Джонс. — М. : Мир, 1991. — 544 с.
- Кошкин, Е. И. Физиология устойчивости сельскохозяйственных культур. — М. : Дрофа, 2010. — 638 с.
- Лазарев, Н. В. (ред.). Вредные вещества в промышленности : справочник для химиков, инженеров и врачей: в 3 т. Т. 2 : Органические вещества / под ред. Н. В. Лазарева и Э. Н. Левиной. — Л. : Химия, 1976. — 624 с.

Медведев, С. С. Физиология растений. — СПб.: БХВ-Петербург, 2017. — 506 с.

Федтке, К. Биохимия и физиология действия гербицидов. — М.: Агропромиздат, 1985. — 223 с.

Böger, P. Modern herbicides affecting typical plant processes / P. Böger and G. Sandmann // Chemistry of plant protection / ed. W. S. Bowers, W. Ebing, D. Martin, & R. Wegler. — Berlin: Springer, 1990. — Vol. 6. — P. 173–216.

Boyer, P. D. The ATP synthase — a splendid molecular machine // Ann. Rev. Biochem. — 1997. — Vol. 66. — P. 717–749.

Caverzan, A. Defenses against ROS in crops and weeds: the effects of interference and herbicides / A. Caverzan, C. Piasecki, G. Chavarria [et al.] // Int. J. Mol. Sci. — 2019. — Vol. 20, № 3. — P. 1086–1105.

Cobb, A. H. Herbicides and plant physiology / A. H. Cobb, J. P. H. Reade — Chichester: John Wiley & Sons, 2010. — 295 p.

Griffiths, M. Photosynthesis inhibitors: regulatory aspects, reregistration in Europe, market trends, and new products // Modern crop protection compounds / ed. P. Jeschke, M. Witschel, W. Krämer, and U. Schirmer. — 3<sup>rd</sup> ed. — Vol. 1. ^ Herbicides. — Weinheim: Wiley-VCH, 2019. — P. 529–570.

Gupta, S. K. Role of reactive oxygen species in photophosphorylation and damage to D1 protein: past and present / S. K. Gupta, M. Sharma, F. Deeba, & V. Pandey // Reactive oxygen species in plants: boon or bane — revisiting the role of ROS / ed. V. P. Singh, S. Singh, D. K. Tripathi [et al.]. — [s.l.]: John Wiley & Sons, 2018. — P. 165–185.

Harris, R. M. Paraquat and diquat // Molecules of death / ed. R. H. Waring, G. B. Steventon, and S. C. Mitchell. — London: Imperial College Press, 2007. — P. 265–280.

Karuppanapandian, T. Reactive oxygen species in plants: their generation, signal transduction, and scavenging mechanisms / T. Karuppanapandian, J.-Ch. Moon, Ch. Kim [et al.] // Austral. J. Crop Sci. — 2011. — Vol. 5, № 6. — P. 709–725. — URL: <https://www.researchgate.net/publication/225029206>.

Koppenol, W. H. Reactions involving singlet oxygen and superoxide anion // Nature. — 1976, July 29. — Vol. 262. — P. 420–421.

Lamberth, C. Naturally occurring amino acid derivatives with herbicidal, fungicidal or insecticidal activity // Amino acids. — 2016. — Vol. 48, Is. 4. — P. 929–940.

*LeBaron, L. H.* Triazine herbicides: a milestone in the development of weed control technology / L. H. LeBaron, G. E. McFarland, O. C. Burnside // The triazine herbicides / Ed. H. M. LeBaron, J. E. McFarland and O. C. Burnside. — Amsterdam et al.: Elsevier, 2007. — P. 1–12.

*Matsunaka, Sh.* History and early investigation of mode of action of peroxidizing herbicides // Peroxidizing herbicides / ed. P. Böger & K. Wakabayashi. — New-York : Springer, 1999. — P. 1–14.

*Muthukumaran, K.* Herbicides and the risk of neurodegenerative disease / K. Muthukumaran, A. J. Laframboise, and S. Pandey // Herbicides — mechanisms and mode of action / Ed. M. Hasaneen. — Rijeka : InTech, 2011. — P. 153–182.

*Müller, G.* History of the discovery and development of triazine herbicides // The triazine herbicides / ed. H. M. LeBaron, J. E. McFarland and O. C. Burnside. — Amsterdam et al.: Elsevier, 2007. — P. 13–29.

*Niki, E.* Lipid peroxidation: Mechanisms, inhibition, and biological effects / E. Niki, Y. Yoshida, Y. Saito, and N. Noguchi // Biochem. Biophys. Res. Comm. — 2005. — Vol. 338. — P. 668–676.

*Rutherford, A. W.* Photosystem II, the water-splitting enzyme // Trends in Biochemical Sciences. — 1989. — Vol. 14. — P. 227–232.

*Ullmann, J. M.* Charge transfer properties of photosynthetic and respiratory proteins // Supramolecular photosensitive and electroactive materials / ed. H. S. Nalwa. — San Diego [et al.] : Academic Press, 2001. — P. 525–584.

*Zimdahl, R. L.* A history of weed science in the United States. — Amsterdam et al. : Elsevier, 2010. — 224 p.

## ГЛАВА 4

# ИНГИБИТОРЫ БИОСИНТЕЗА ПИГМЕНТОВ

### 4.1. Ингибиторы биосинтеза каротиноидов

#### 4.1.1. Роль каротиноидов

Каротины и каротиноиды входят в состав всех светопреобразующих компонентов хлоропластов (светособирающих комплексов, фотосистем, а также *b<sub>6</sub>f*-комплекса), при этом каротиноидный состав пигментов хлоропластов удивительно постоянен у всех растений: самые распространенные среди каротиноидов лютеин (45%),  $\beta$ -каротин (25–30%), виолаксантин (10–15%) и неоксантин (10–15%) (см. раздел 3.1.2). Они служат для аккумуляции энергии света коротковолновой области спектра с длинами волн 450–570 нм, которые плохо поглощаются хлорофиллами. Эффективность переноса энергии от возбужденных каротиноидов к хлорофиллу достигает 85% (Медведев, 2017).

Другая жизненно важная функция каротиноидов — защита хлоропластов от фотоокисления. При высоких интенсивностях света каротиноиды в светособирающих комплексах накапливают больше энергии, чем ее могут утилизировать реакционные центры фотосистем, прежде всего ФС II, которая работает медленнее, чем ФС I? и более чувствительна к фотоповреждениям. Переключение передачи световой энергии в реакционные центры на ее рассеяние в виде тепла происходит при помощи *ксантофиллового* (виолаксантинового) цикла (рис. 4.1). При высокой интенсивности света происходит закисление тилакоидного пространства, и при снижении pH до 5,1 активируется виолаксантин-деэпоксидаза, коферментом которой служит аскорбиновая кислота. Виолаксантин восстанавливается до зеаксантина через антераксантин на люменальной стороне мембраны. Зеаксантин содержит 11 сопряженных двойных связей, тогда как виолаксантин — 9, поэтому зеаксантин имеет более низкую энергию первого возбужденного синглетного состояния, которая ниже, чем у состояния  $S_1$  хлорофилла *a*. Зеаксантин способен перенимать энергию

от возбужденного синглетного хлорофилла и превращать ее в колебательную энергию связей за счет внутренней конверсии. При снижении интенсивности освещения и повышении pH стромы до 7,5 активируется зеаксантин-эпоксидаза на внешней стороне мембраны, из-за чего растет концентрация виолаксантина, выполняющего антенную функцию.

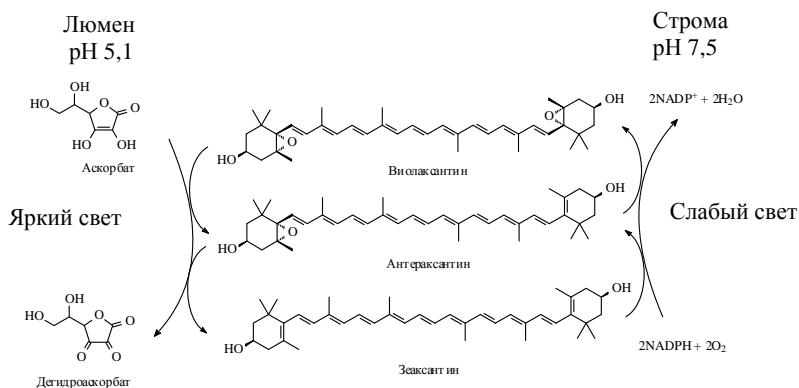


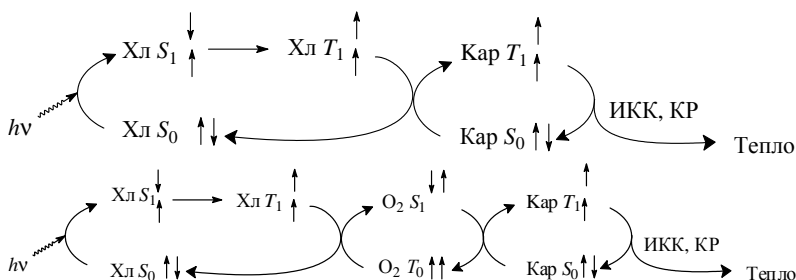
Рис. 4.1. Ксантофилловый (виолаксантиновый) цикл

Зеаксантин также стабилизирует мембраны тилакоидов. При высоких интенсивностях света он перераспределяется между липидным бислоем мембраны и светособирающими комплексами. Обладая жесткой линейной структурой и имея две гидрофильные ОН-группы на концах молекулы, он располагается поперек мембраны (тогда как липофильные молекулы  $\beta$ -каротина — вдоль мембраны внутри липидного бислоя), уменьшая ее текучесть и снижая проницаемость для кислорода, увеличивая ее термостабильность и устойчивость к перекислению липидов.

При высоких интенсивностях света значительная часть энергии также рассеивается хлорофиллом путем флуоресценции и внутренней конверсии, но при этом возрастает вероятность перехода его в долгоживущее триплетное состояние. В состоянии  $T_1$  хлорофилл способен передавать энергию кислороду  $^3\text{O}_2$ , переводя его в реакционно-способное синглетное состояние  $^1\text{O}_2$ . Каротиноиды с высокой скоростью реагируют с триплетным хлорофиллом и синглетным кислородом.



дом, превращая их энергию возбуждения в тепло за счет интеркомбинационной конверсии (ИКК) и колебательной релаксации (КР):



Каротиноиды, конкурируя с кислородом за триплетные молекулы хлорофилла, вызывают их тушение на 90%. Тушение молекул синглетного кислорода каротиноидами происходит с эффективностью 99,999%. И наконец, каротиноиды оказываются предпочтительными субстратами для окисления АФК (Гудвин и Мерсер, 1986). Разрушение хлорофиллсодержащих белков АФК приводит к высвобождению хлорофилла — мощного фотосенсибилизатора. Кроме этого, при недостатке каротиноидов не происходит нормальной сборки светособирающих комплексов и фотосинтетических ферментов.

Виолаксантин служит предшественником гормона растений абсцизовой кислоты, которая регулирует закрытие устьиц и играет важную роль в механизме сохранения воды в растении при водном стрессе.

Каротиноиды окрашивают цветы, плоды и семена растений, накапливаясь в специальных пластидах, называемых хромопластами, и служат визуальным сигналом для животных, которые способствуют опылению или распространению семян. Наличию каротиноидов обязаны желтой окраской цветки бархатцев и нарциссов, початки кукурузы и бананы, оранжевой — тыквы и апельсины, красной — помидоры, перцы и арбузы. Название каротиноидов происходит от латинского названия моркови (*carota*), которая накапливает большое количество  $\beta$ -каротина в корне, хотя их высокое содержание в подземных органах — исключение у растений.

Мутанты растений, у которых нарушен процесс образования каротиноидов, могут существовать только в темноте, а на самом туск-

лом свету очень быстро погибают. То же самое происходит с растениями, у которых биосинтез каротиноидов нарушается при помощи гербицидов. При этом молодые ткани таких растений, не накопившие каротиноидов, становятся белыми из-за разрушения хлорофилла, поэтому группу гербицидов — ингибиторов биосинтеза каротиноидов называют также *обесцвечивающими*. Наряду с очевидным и заметным распадом хлорофилла в хлоропластах разрушаются ДНК, RuBisCo и система тилакоидных мембран.

#### 4.1.2. Биосинтез каротиноидов

Биосинтез терпеноидов начинается с гемитерпеновых ( $C_5$ ) фрагментов: изопентенилпирофосфата (IPP) и диметаллилпирофосфата (DMAPP). У животных, грибов и в цитозоле растений эти соединения синтезируются из мевалоновой кислоты, которая образуется из трех остатков ацетата. В растениях ацетат-мевалонатный путь используется, например, для синтеза стероидов.

У бактерий и в пластидах растений IPP и DMAPP синтезируются по так называемому мевалонат-независимому пути конденсацией пировата и глицеральдегид-3-фосфата при катализе 1-дезоксид-ксилулозо-5-фосфатсинтазой (DOXPS). При помощи соответствующей редуктоизомеразы (DOXR) полученный 1-дезоксид-ксилулозо-5-фосфат превращается в 2-С-метилэритрит-4-фосфат. Его взаимодействие с цитидинтрифосфатом (СТР) приводит к цитидиндифосфатному производному, после фосфорилирования и циклизации которого образуется 2-С-метил-Д-эритрит-2,4-циклодифосфат. Из него образуется (*E*)-4-гидрокси-3-метилбут-2-енилпирофосфат, восстановление которого приводит к IPP и DMAPP (рис. 4.2). Этот путь используется растениями для синтеза каротиноидов, филлохинонов, фитола, пластохинона, изопрена.

Далее DMAPP алкилирует IPP, при этом образуется геранилпирофосфат ( $C_{10}$ ). Нарращивание цепи ведет к фарнезилпирофосфату ( $C_{15}$ ), затем геранилгеранилпирофосфату ( $C_{20}$ ). Две молекулы последнего конденсируются «голова к голове» с образованием 15-*цис*-фитоина ( $C_{40}H_{64}$ ), последовательное дегидрирование которого при помощи фитоиндесатуразы (PDS) ведет через образование 9,15-ди-*цис*-фитофлуина к 9,15,9'-три-*цис*- $\zeta$ -каротину; последний под действием  $\zeta$ -каротиндесатуразы (ZDS) превращается вначале в нейреспос-

рин, затем в ликопин ( $C_{40}H_{56}$ ), циклизацией которого синтезируется  $\beta$ -каротин (Koschmieder et al., 2017; Ruiz-Sola and M. Rodríguez-Concepción, 2012; Gemmecker et al., 2015) (рис. 4.3). Стадии дегидрирования фитоина последовательно приводят к увеличению количества сопряженных двойных связей до пяти у фитофлуина, семи у  $\zeta$ -каротина, девяти у нейроспорина и одиннадцати у ликопина. При этом максимум поглощения веществ смещается в длинноволновую область, вызывая появление бледно-желтой окраски у  $\zeta$ -каротина, желто-оранжевой у нейроспорина и розово-красной — у ликопина.

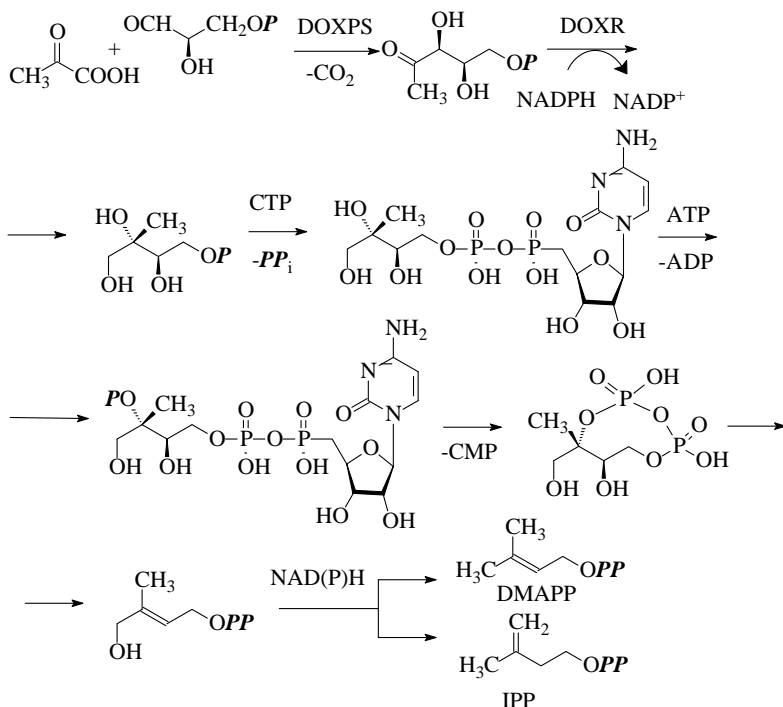


Рис. 4.2. Немевалонатный (мевалонат-независимый) путь синтеза IPP и DMAPP в хлоропластах

Окисление каротина при помощи NADPH-зависимых оксигеназ смешанных функций приводит к образованию ксантофиллов.

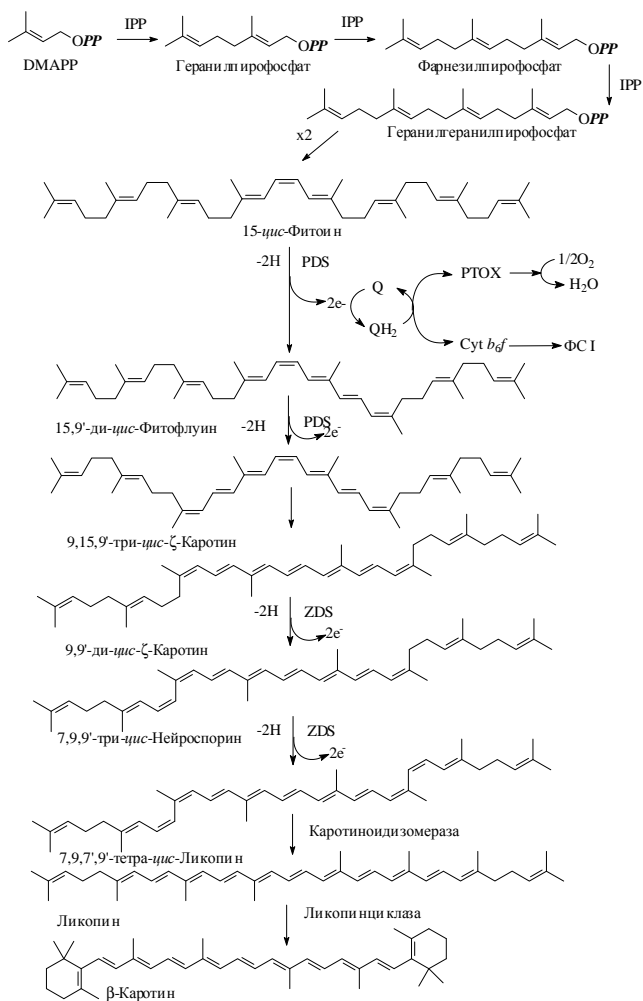


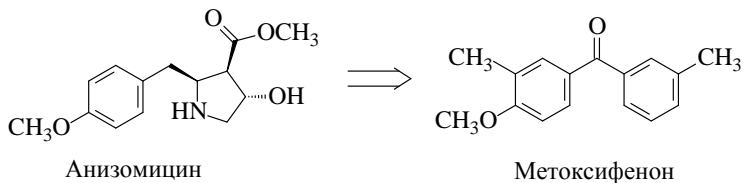
Рис. 4.3. Схема биосинтеза β-каротина в растениях (Ruiz-Sola and Rodríguez-Concepción, 2012)

### 4.1.3. Ингибиторы фитоиндесатуразы

Из-за сходства функций фитоиндесатуразы (PDS) и  $\zeta$ -каротиндесатуразы (ZDS) большинство гербицидов, по-видимому, ингибируют оба фермента, но в разной степени. При сильном подавлении PDS в растениях накапливается фитоин и дальнейшее действие ZDS не наблюдается. Две стадии дегидрирования, катализируемые PDS, формально можно рассматривать как идентичные реакции, происходящие на разных концах молекулы из-за симметричности исходного и конечного продуктов. Кофактором PDS и ZDS при окислении фитоина служит пластохинон.

Первый гербицид, ингибирующий PDS, — норфлуразон — был открыт в 1968 г. компанией Sandoz как продукт программы исследования пиридазиновых — ингибиторов фотосинтеза, но только через два десятилетия стало понятно, что он подавляет биосинтез каротиноидов. Было показано, что норфлуразон и флуридон ингибируют PDS неконкурентно с фитоином. Изучение структуры PDS показало, что ее ингибиторы связываются с пластохинон-связывающим сайтом или поблизости от него (Witschell and Hampecht, 2019). В отличие от аналогичного по строению хлоридазона, норфлуразон в обесцвеченных тканях не реализует свой потенциал ингибитора транспорта электронов в ФС II. Он также сильно ингибирует моногалактозилдиацилглицерин-десатуразу — фермент, ответственный за дегидрирование линолевой кислоты до линоленовой (Böger and Sandmann, 1990). В 1970–2000-х гг. в результате аналогового синтеза, сплошного скрининга и исследований QSAR были открыты тысячи ингибиторов PDS разной эффективности различных химических классов, некоторые из них вошли в практику защиты растений (табл. 4.1). Многообразие структур веществ — лигандов хинон-связывающих сайтов различных ферментов показывает их большую «универсальность».

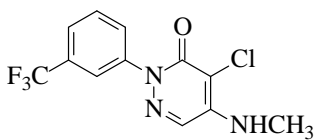
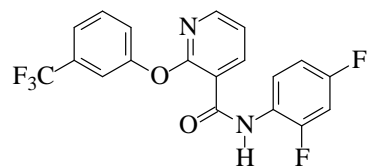
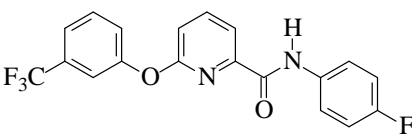
**Метоксифенон** (кайяметон, NK-049) был получен компанией Nihon Kayaku в 1971 г. оптимизацией структуры природного антибиотика **анизомидина**, синтезируемого бактерией *Streptomyces toyocaensis*. Оба соединения ингибируют PDS и ZDS и эффективно подавляют ежовник обыкновенный — куриное просо и росичку, но к ним устойчивы турнепс и томат (Wakabayashi and Böger, 2002; Saxena, 2014).



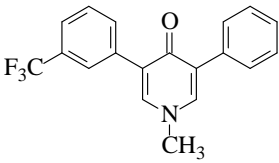
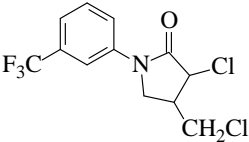
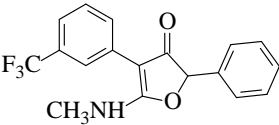
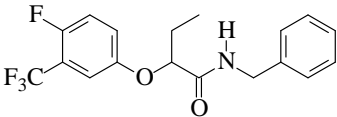
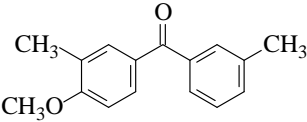
Ингибиторы PDS (табл. 4.1) отнесены HRAC к классу F<sub>1</sub>. Они отличаются невысокими нормами расхода и низкой токсичностью для млекопитающих.

Таблица 4.1

**Ингибиторы фитоиндесатуразы (HRAC класс F<sub>1</sub>)**

Соединение	Применение (НР, кг/га)
 <p>Норфлуразон (эвитал, соликам, зоринал, предикт, телок)</p>	Довсходовый гербицид для защиты хлопка, сои, арахиса (0,5–2) и других культур
 <p>Дифлуфеникан (феникан, тигрекс и др.)</p>	До- и послевсходовый, пшеница и ячмень (0,125–0,25)
 <p>Пиколинафен (пико)</p>	Послевсходовый, злаки (0,05)

Продолжение табл. 4.1

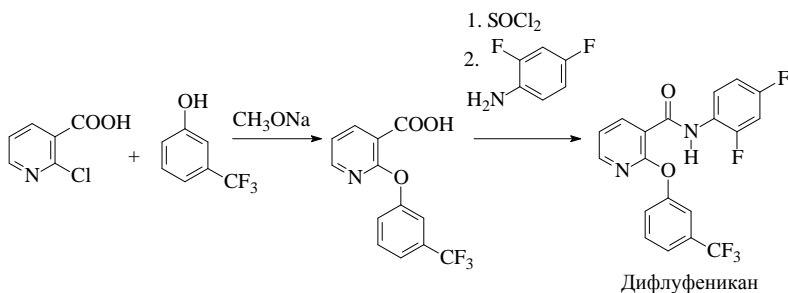
Соединение	Применение (НР, кг/га)
 <p>Флуридон (сонар)</p>	<p>Против водных растений для защиты от зарастания прудов (0,45–0,90 г/м<sup>3</sup>), водохранилищ (0,10–90 г/м<sup>3</sup>), озер, ирригационных каналов и т. п.</p>
 <p>Флуорохлоридон (рейсер, рэйнбоу)</p>	<p>Довсходовый, озимая пшеница, рожь, хлопчатник, картофель, подсолнечник (0,5–0,75)</p>
 <p>Флуртамон (бакара, бенчмарк, рулетт)</p>	<p>До- и послевсходовый, хлебные злаки, арахис, хлопчатник, горох, подсолнечник (0,25–0,375)</p>
 <p>Бефлубутамид (гербафлекс)</p>	<p>Довсходовый гербицид для защиты пшеницы и ячменя (0,17–0,225)</p>
 <p>Метоксифенон (кайаметон, NK-049)</p>	<p>Гербицид для рассадного риса, овощных культур (3–5)</p>

В России зарегистрированы препараты на основе дифлуфеникана и флуртамона (бакара форте (дифлуфеникан + флуфенацет + флуртамон), морион (+ изопротурон), алистер гранд (+ мезосульфур-

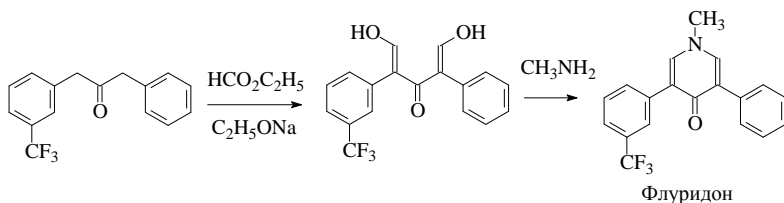
рон-метил + иодсульфурон-метил-натрий + антидот мефенпир-диэтил)), флуорхлорида (рейсер).

Норфлуразон получают так же, как хлоридазон (см. п. 3.2.1).

Дифлуфеникан синтезируют взаимодействием 2-хлорникотиновой кислоты и *m*-гидроксibenзотрифторида с последующим амидированием полученной кислоты:

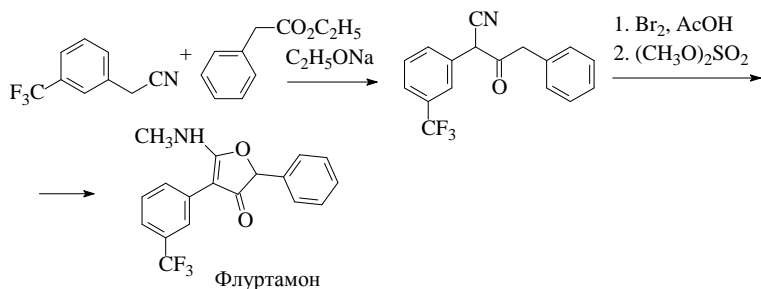


Флуридон можно получить конденсацией замещенного дибензилкетона с этилформиатом и метиламином:

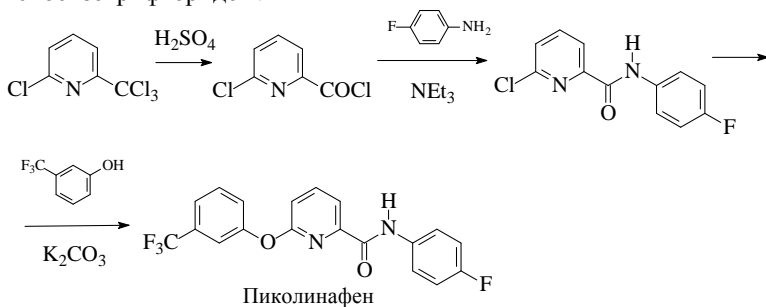


Флуртамон получают взаимодействием этилфенилацетата и *m*-трифторметилбензилцианида с последующим бромированием и метилированием продукта реакции:

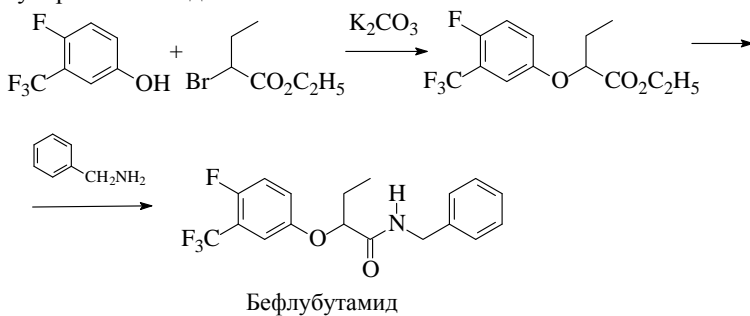




Для получения пикотинафена используют тетрахлорпиколин, который гидролизуют до хлорангидрида хлорпикотиновой кислоты, ее амидируют *n*-фторанилином и анид вводят в реакцию с *m*-гидроксibenзотрифторидом:

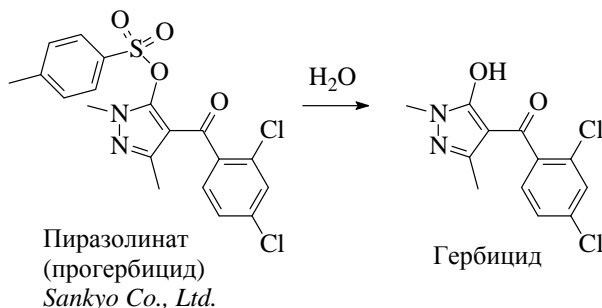


Бефлубутамид синтезируют из замещенного этил-2-фенокси-бутирата взаимодействием с бензиламином:



#### 4.1.4. Ингибиторы гидроксифенилпируватдиоксигеназы

Первый гербицид, ингибирующий гидроксифенилпируватдиоксигеназу (HPPD), — **пиразолинат**, был запатентован компанией Sankyo в 1974 г. и выпущен на рынок Японии в 1980 г. При этом никаких представлений о механизме его действия не было, а из-за вызываемого им обесцвечивания растений его считали ингибитором биосинтеза хлорофилла. Позже выяснилось, что пиразолинат на самом деле прогербицид, а активностью обладает его дезтозилый метаболит:

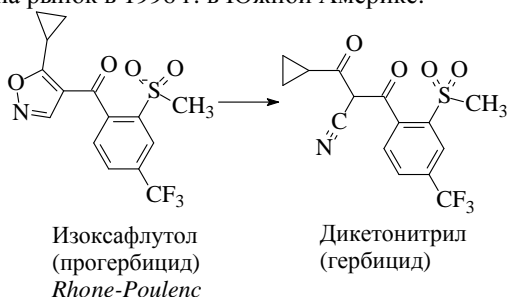


Трикетоны, подавляющие HPPD, своим открытием обязаны любопытству сотрудников Западного исследовательского центра компании Stauffer Chemical (вошедшей в Syngenta) в Калифорнии. Биолог центра Рид Грэй (R. Gray) в 1977 г. обратил внимание на то, что у него во дворе вокруг посадок краснотычиночника (по-английски называемого *bottlebrushes* — ершик для бутылок, из-за характерного вида красных соцветий), или каллистемона лимонного (*Callistemon citrinus*), не растут сорняки. Предположив, что такая конкуренция вызвана аллелопатическим действием каллистемона, он собрал почву под растениями, проэкстрагировал ее и разделил экстракт при помощи препаративной тонкослойной хроматографии. Из фитотоксичной фракции экстракта было выделено активное вещество, оказавшееся **лептоспермом**. Это соединение впервые идентифицировано еще в 1927 г. в эфирном масле мануки, или тонкосемянника, или лептоспермума метловидного (*Leptospermum scoparium*), из Австралии, но его биологическая активность с тех пор не изучалась. Чистые образцы синтетического лептоспермона вызывали симптомы обесцвечивания у некоторых сор-

няков в дозах порядка 5 кг/га. Были получены и запатентованы несколько его алканойльных аналогов, также обладающих умеренной гербицидной активностью. Из-за скромных результатов дальнейшие исследования этой группы веществ были приостановлены.

По удачной случайности в этом же центре проводились исследования новых ингибиторов ацетилкофермент А-карбоксилазы (см. п. 6.2.3) на основе типичной для этого класса соединений циклогександионовой структуры. При синтезе фенильного аналога гербицида сетоксидима вместо ожидаемого продукта случайно получился бензоилциклогександион (рис. 4.4), который не обладал гербицидной активностью, но по стечению обстоятельств тот же исследовательский центр проводил скрининг антидотов для тиокарбаматных гербицидов, и снова по удаче это вещество проявляло свойства антидота на сое, из-за чего его исследования продолжились. На этапе оптимизации структуры выяснилось, что *орто*-замещение фенильного кольца и удаление метильных групп у 5-го положения циклогександиона приводит к гербицидам, активным против многих широколистных сорняков, но нетоксичным для кукурузы при до- и послевсходовом применении в дозах до 2 кг/га. Это наблюдение в сочетании со знанием об активности лептоспермона стало решающим в формировании представлений о строении токсофора новой группы гербицидов.

Третий тип токсофорной группировки представляют дикетонитрилы. Изоксафлутол, превращающийся в водных растворах, растениях и почве в истинно гербицидный дикетонитрил, запатентован компанией Rhône-Poulenc Agriculture (теперь Bayer CropScience) в 1991 г. и выпущен на рынок в 1996 г. в Южной Америке:



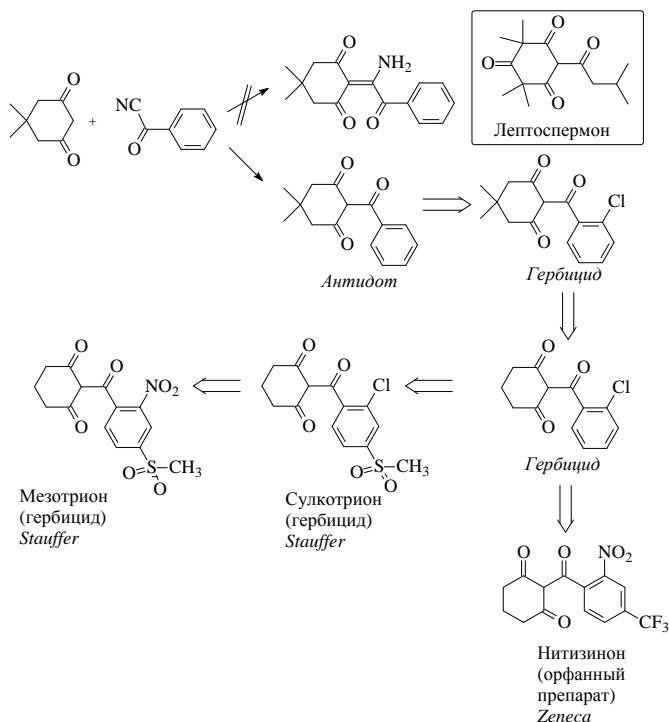
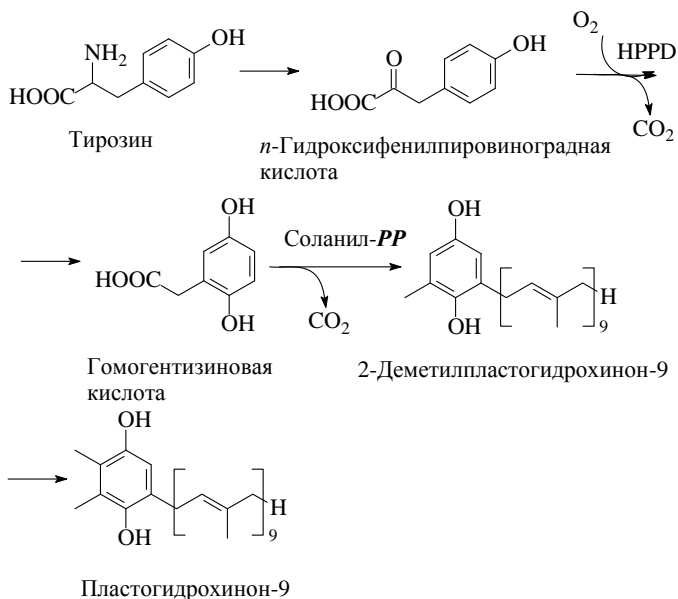


Рис. 4.4. Генеалогические пути создания трикетонов

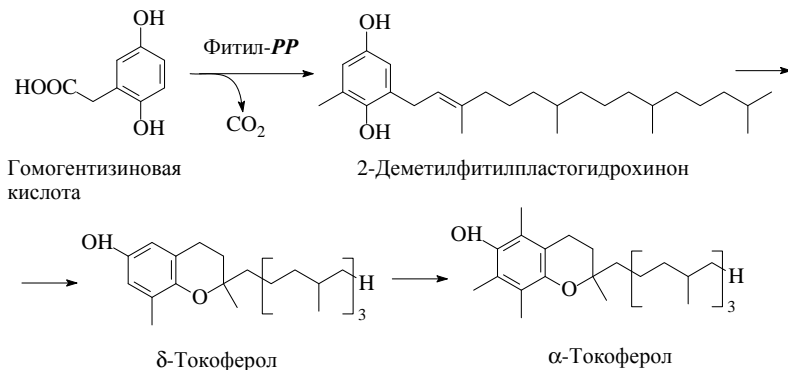
Механизм действия первоначально был установлен для трикетонов в токсикологических испытаниях, в которых выяснилось, что при скормлении крысам экспериментальных гербицидов вроде **НИТИЗИНОНА** у них повышается содержание тирозина в крови и 4-гидроксифенилпирувата в моче. Эти результаты позволили предположить блокирование катаболической деградации тирозина, и дальнейшие исследования подтвердили, что у млекопитающих нитизинон оказался мощным ингибитором HPPD — фермента, который катализирует окислительное декарбоксилирование и перегруппировку гидрокси-фенилпирувата в гомогентизиновую кислоту. Вскоре были получены доказательства, что трикетоны также ингибируют HPPD у растений, что напрямую связано с их гербицидной активностью.

Гидроксифенилпируватдиоксигеназа (HPPD) катализирует первую стадию в каскаде реакций катаболизма тирозина, широко распространенного в природе. Гидроксифенилпирувиноградная кислота, образующаяся после трансаминирования тирозина, при помощи HPPD окисляется до гомогентизиновой кислоты, которая затем превращается в малеилацетоацетат, который под действием малеилацетоацетат-изомеразы и фумароилацетоацетат-лиазы распадается до фумаровой кислоты и ацетоацетата. У млекопитающих нарушение работы фумароилацетоацетат-лиазы связано с наследственной тирозинемией типа I, при которой накапливаются токсичные кетокислоты, что вызывает тяжелые патологии печени и почек, влекущие летальный исход. **Нити-зинон** блокирует HPPD, предотвращая образование токсичных метаболитов, и используется при лечении тирозинемии типа I и других нарушений катаболизма тирозина взамен трансплантации печени.

Уникальность фитотоксичности ингибиторов HPPD связана с тем, что у фотосинтезирующих организмов гомогентизиновая кислота — это не только продукт распада тирозина, но и интермедиат в биосинтезе пластохинона:

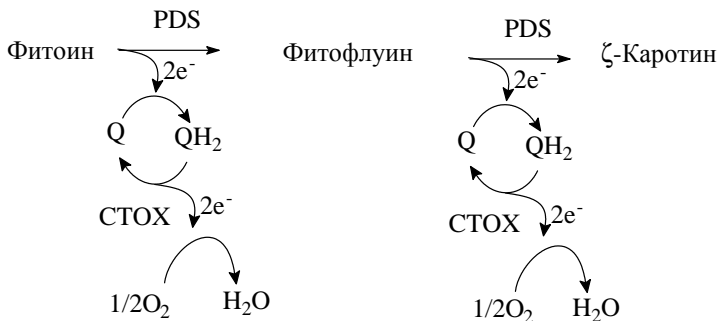


Гомогентизиновая кислота используется для синтеза токоферолов:



Токоферолы вместе с каротиноидами участвуют в тушении синглетного кислорода и первыми подвергаются атаке АФК, защищая от перекисления липиды мембран (см. п. 3.1.8).

Пластохинон служит кофактором фитоиндесатуразы, перенося электроны от фитоина к кислороду при катализе терминальной оксидазой хлоропластов (СТОХ) или к  $b_6f$ -комплексу в фотосинтетической цепи передачи электронов:



Ингибиторы HPPD вызывают задержку роста и обесцвечивание, подобные тем, к которым приводит норфлуразон, который напрямую ингибирует PDS, конкурируя с пластохиноном. Недостаток пласто-

хинона приводит также к прерыванию оттока электронов от ФС II, из-за чего ингибиторы HPPD действуют синергически с ингибиторами транспорта электронов в ФС II: одновременно активируется синтез АФК и исчезают защитные механизмы. При снижении уровня пластохинона облегчается конкурентное связывание гербицидов с диуриновым сайтом.

У арабидопсиса единственный ген HPPD экспрессируется только в цитозоле, у кукурузы — только в хлоропластах, у сои — одновременно в цитозоле и хлоропластах (Evans and Hawkes, 2019). Как и в других негемовых железосодержащих оксигеназах, в активном центре атом Fe (II) координирован с двумя остатками гистидина и карбоксилатной группой (рис. 4.5). Рентгеноструктурный анализ комплекса HPPD с ингибитором DAS869 показывает, что атом железа ингибитора связывается с атомами кислорода в бидентатный хелатный комплекс, тогда как ароматическое ядро вступает в  $\pi$ -стэкинг с двумя остатками фенилаланина (рис. 4.5).

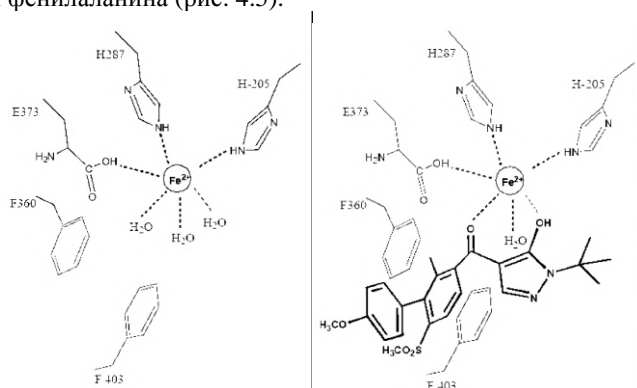


Рис. 4.5. Схематическое изображение активного центра HPPD *Arabidopsis thaliana* без субстрата (слева) и его комплекс с ингибитором DAS869 (справа) (Jablonkai, 2011)

Фермент катализирует сложную реакцию, включающую стадии окислительного декарбоксилирования боковой цепи 4-гидроксифенилпирувата, последующего гидроксилирования ароматического кольца и 1,2-перегруппировки карбоксиметильной группы с образованием гомогентизиновой кислоты (рис. 4.6).

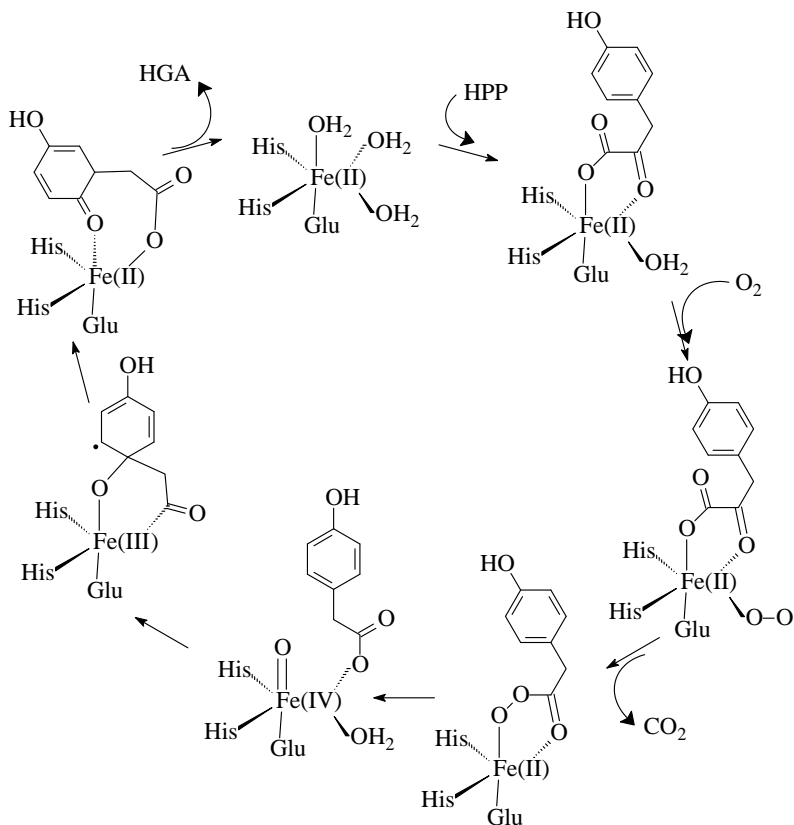


Рис. 4.6. Предполагаемый механизм окисления гидроксифенилпирувата при помощи HPPD (Evans and Hawkes, 2019). HPP — гидроксифенилпируват; HGA — гомогентизиновая кислота.

Для безопасной защиты культур ингибиторы HPPD должны обладать избирательностью. В настоящее время коммерческие гербициды используются главным образом в посевах кукурузы (сулкотрион, мезотрион, бициклопирон, темботрион, топрамезон и изоксафлутол), риса (бензобидиклон, бензофенап, пиразолинат, пиразоксифен) и пшеницы (пирасульфотол).



Устойчивость кукурузы к дикетонитрилу, топрамезону, мезотриону и темботриону обусловлена их быстрым окислением при помощи цитохромов P450. Антидоты, которые индуцируют экспрессию этих цитохромов, часто используются совместно с гербицидами, чтобы минимизировать их токсичность для чувствительных сортов кукурузы; так, темботрион обычно используется совместно с антидотом изоксадифен-этилом.

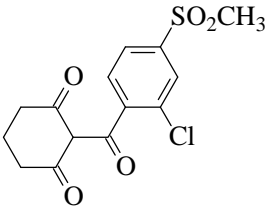
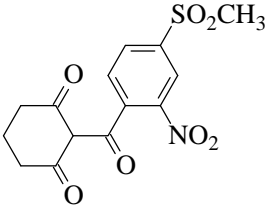
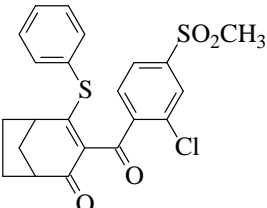
Различия во врожденном сродстве ферментов к ингибиторам также играют роль в селективности гербицидов. Например, активность мезотриона в отношении широколистных сорняков и устойчивость к нему холодостойких трав обусловлена более чем 100-кратной разницей в аффинности лиганда: для HPPD *Arabidopsis*  $pK_d \sim 10,8$ , тогда как для HPPD пшеницы —  $pK_d \sim 8,3$  (Evans and Hawkes, 2019). Помимо безопасности для культурных растений гербициды также не должны оказывать влияние на млекопитающих. Так, фармакокинетические свойства нитизинона, который используется в качестве лекарственного препарата для продолжительного блокирования разрушения тирозина у человека, сильно отличаются от гербицида мезотриона, который оказывает лишь слабое и кратковременное влияние на уровень тирозина в крови.

Для проявления высокой активности трикетонов предпочтительны заместители в 2,4- или 2,3,4-положениях бензоильной группы, тогда как 2,5-замещенные производные наименее активны. Обнаружена корреляция между значениями  $pK_a$  соединений и активностью, которые влияют не только на прочность связывания с атомом Fe в активном сайте фермента, но также на транспорт и распределение в растении. Для проявления гербицидных свойств требуется  $pK_a < 6$ ; повышению кислотности соединений способствуют электроноакцепторные заместители, такие как Cl, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

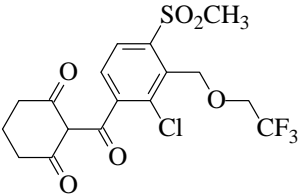
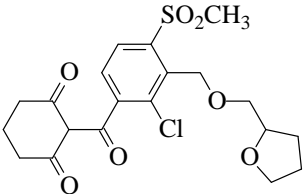
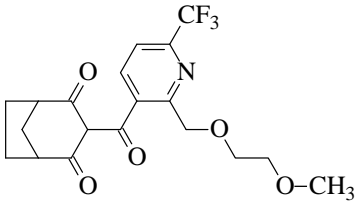
Ингибиторы HPPD, получившие коммерческое значение, приведены в таблице 4.2.

Таблица 4.2

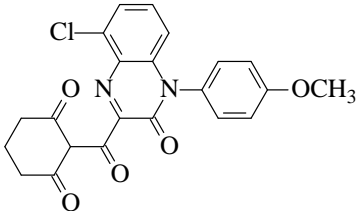
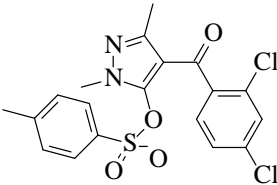
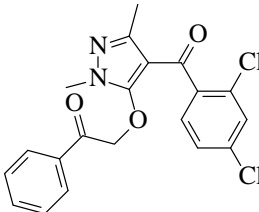
**Ингибиторы гидроксифенилпируватдиоксигеназы  
(HRAC группа F2)**

Соединение	Применение (НР, кг/га)
 <p align="center">Сулкотрион (микадо)</p>	<p>Кукуруза, послевсходовый (0,3–0,45)</p>
 <p align="center">Мезотрион (каллисто)</p>	<p>Кукуруза, до- и послевсходовый (0,07–0,225)</p>
 <p align="center">Бензобикайклог (шоу-эйс)</p>	<p>Рис (0,2–0,3)</p>

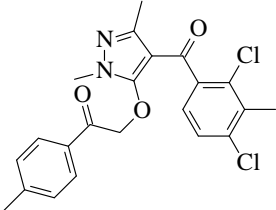
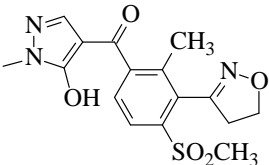
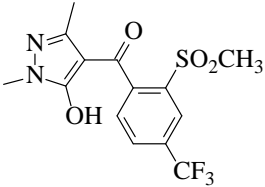
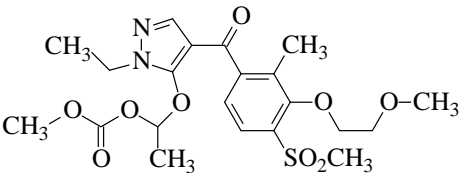
Продолжение табл. 4.2

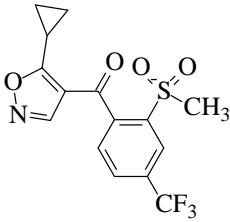
Соединение	Применение (НР, кг/га)
 <p>Темботрион (лаудис OD, собран — в смеси с антидотом изоксадифеном)</p>	<p>Кукуруза (0,075–0,1)</p>
 <p>Тефурилтрион (бодигард (+ фентразамид), поссибл (+ мефенацет), гет-стар (+ пираклонил))</p>	<p>Рис (0,3)</p>
 <p>Бидиклопирон (акурон-уно)</p>	<p>Экспериментальный гербицид для кукурузы и хлебных злаков (Syngenta)</p>

Продолжение табл. 4.2

Соединение	Применение (НР, кг/га)
 <p>Фенхинотрион</p>	<p>Экспериментальный гербицид для риса (Kumiai)</p>
 <p>Пиразолинат, пиразолат (санбёрд)</p>	<p>Рис (3–4)</p>
 <p>Пиразоксифен (пайцер)</p>	<p>Рис (3)</p>

Продолжение табл. 4.2

Соединение	Применение (НР, кг/га)
 <p>Бензофенап (юкауайд, тайпан)</p>	Рис (3)
 <p>Топрамезон (импакт, клио)</p>	Кукуруза (0,05–0,07)
 <p>Пирасульфотол (хаски, инфинити, велосити, резолв)</p>	Пшеница, ячмень, три- тикале (0,025–0,05)
 <p>Толпиралат</p>	Кукуруза (0,03)

Соединение	Применение (НР, кг/га)
 <p>Изоксафлутол (мерлин, баланс)</p>	Кукуруза, сахарный тростник (0,1)

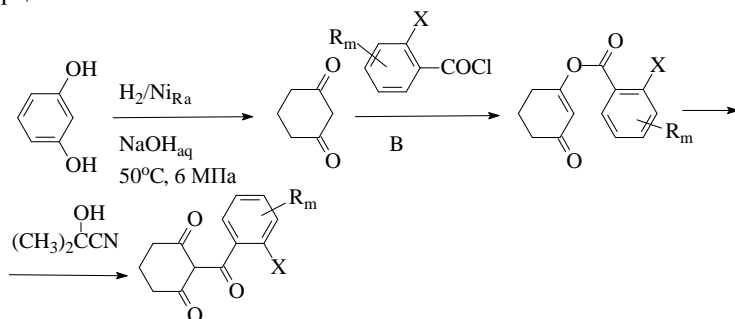
Среди трикетонов первым был зарегистрирован сулкотрион в 1993 г., открытый Stauffer, продажи которого в Европе в 2015 г. достигли 15 млн долларов. Мезотрион — самый продаваемый гербицид в мире после глифосата (870 млн долларов в 2015 г.). Он выпускается в смешанных препаратах с S-метолахлором, атразином, тербутилазином, никосульфуроном, римсульфуоном, ацетохлором и клопиралидом. Использование ингибиторов в форме прогербицидов позволяет пролонгировать их действие и регулировать их избирательность за счет изменения поглощения растениями, но увеличивает нормы расхода (и стоимость обработки) из-за «балластной» части молекулы. Только изоксафлутол превращается в фитотоксичный дикетонитрил без изменения молярной массы, при этом он обладает низкими НР (100 г/га) в сравнении со многими другими соединениями. Бензобициклон очень плохо растворим в воде (0,52 мг/л) и малотоксичен для рыб, что делает его малоопасным для окружающей среды при применении на затопляемых рисовых полях. Бензобициклон — прогербицид, который превращается в истинно фитотоксичное соединение после гидролитического отщепления фен-тиогруппы.

Пиразолинат используется в форме малорастворимого прогербицида (растворимость в воде 0,59 мг/л), которая позволяет в течение длительного времени поддерживать летальные для сорняков концентрации истинного гербицида, образующегося при его гидролизе. Бензофенап более устойчив к гидролизу, поэтому обеспечивает более длительную защиту риса, до 50 сут, в сравнении с 21–35 сут активности пиразоксифена. Пиразолинат и пиразоксифен известны только в

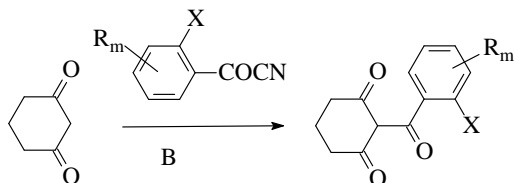
Японии, бензофенап — в Японии (юкауйд) и Австралии (тайпан). В России зарегистрированы мезотрион (каллисто, интермеццо, франкорн, мезокорн, десперадо, кидека), мезотрион + никосульфурон (элюмис), изоксафлутол (мерлин), изоксафлутол + тиенкарбазон-метил + антидот ципросульфамид (аденго) для защиты кукурузы.

Недавно обнаружено, что активность HPPD подавляет также сексидим, первоначально ингибитор ацетилкофермент А-карбоксилазы (см. п. 6.2.3).

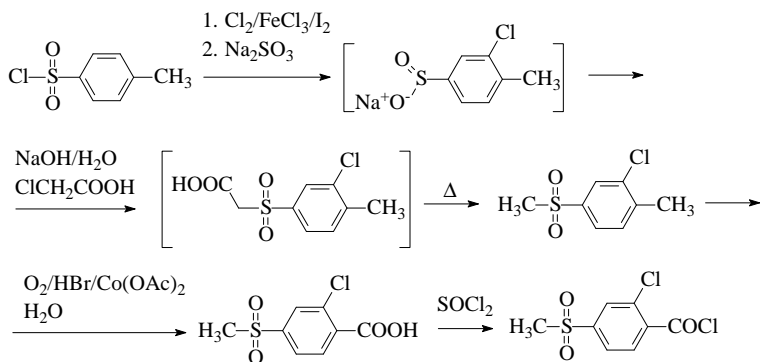
Все коммерческие гербициды — ингибиторы HPPD — имеют низкую токсичность для млекопитающих. Общий способ синтеза трикетонов — *O*-ацилирование циклогександиона бензоилхлоридами в присутствии основания с последующей перегруппировкой *O*-ацильного производного. Удачным катализатором перегруппировки оказался ацетонциангидрин. 1,3-Циклогександион получают гидрированием резорцина:



Прямое С-бензоилирование циклогександиона можно осуществить при помощи бензоилцианидов:

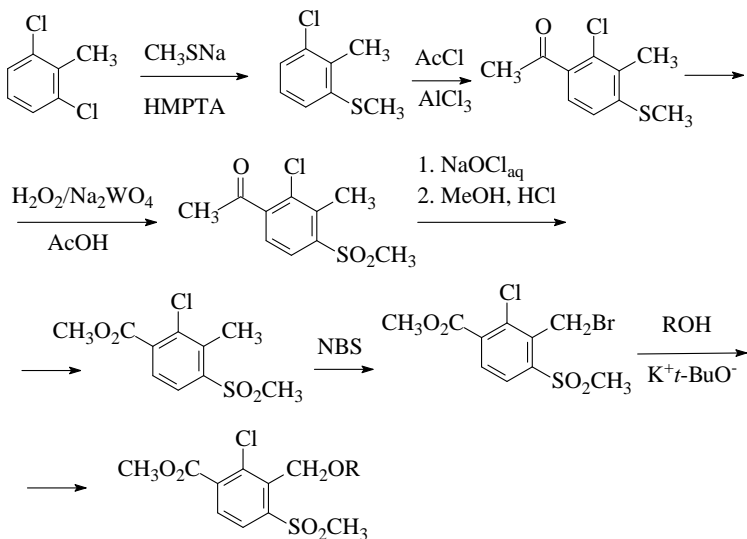


Для синтеза сулкотриона используют бензоилхлорид, который можно получить взаимодействием *n*-толуолсульфохлорида его хлорированием, восстановлением, алкилированием хлоруксусной кислотой и последующим окислением метильной группы:



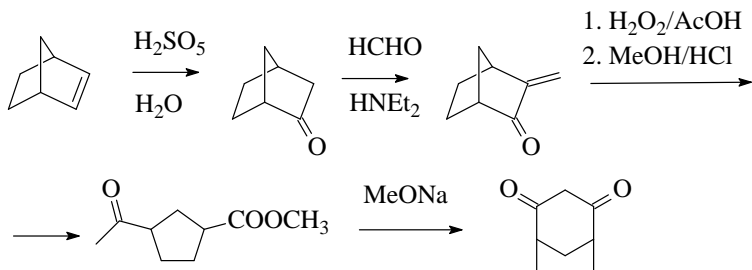
Аналогично можно получить мезотрион.

Замещенные бензойные кислоты, используемые для синтеза темботриона и тефурилтриона, получают замещением атома хлора в 2,6-дихлортолуоле действием метантиолата натрия в гексаметаполе (HMPTA), ацилированием и окислением продукта, бромированием метильной группы с последующим замещением брома на трифторэтильную или тефурильную группу:

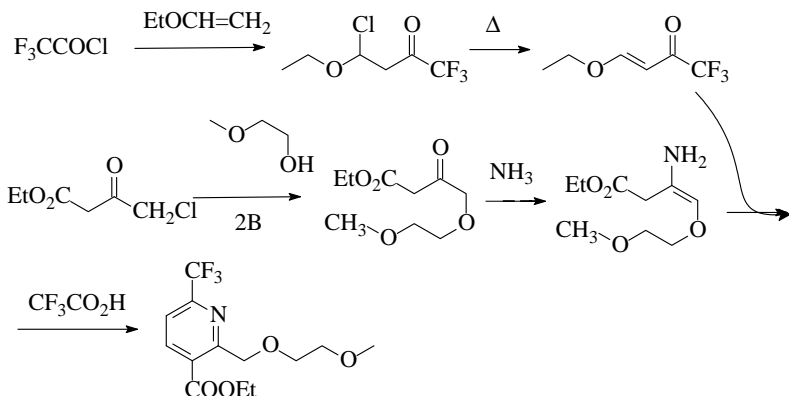




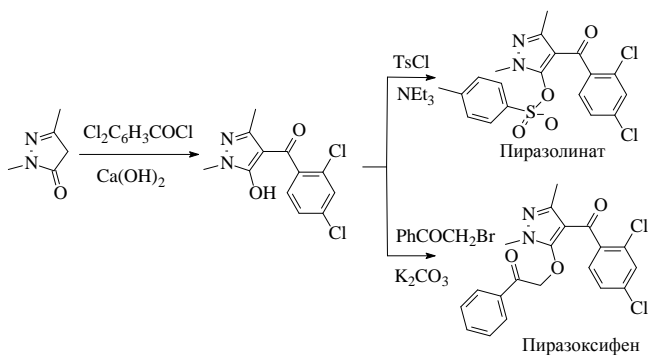
Для получения бензобициклона и бициклопирона используют бициклический кетон, который синтезируют из норборнена окислением его кислотой Каро и введением метиленовой группы, окислением продукта реакции и внутримолекулярной конденсацией Кляйзена эфира 3-ацетилциклопентанкарбоновой кислоты:



Гетароильный фрагмент молекулы бициклопирона можно получить из продукта взаимодействия винилэтилового эфира и трифтор-ацетилхлорида и енамина 4-(метоксиэтокси)ацетоуксусного эфира:

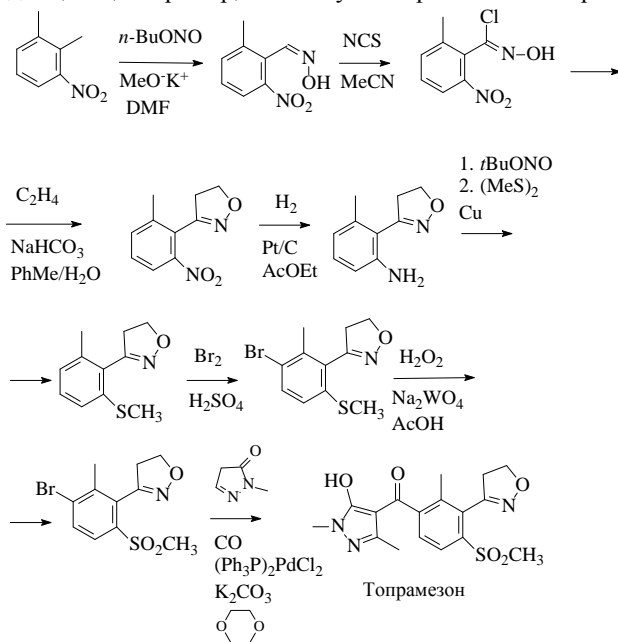


**Пиразолинат** получают последовательным бензоилированием и тозилированием доступного 1,3-диметилпиразолона; **пиразоксифен** получают алкилированием 4-бензоилпиразолона фенацилбромидом:

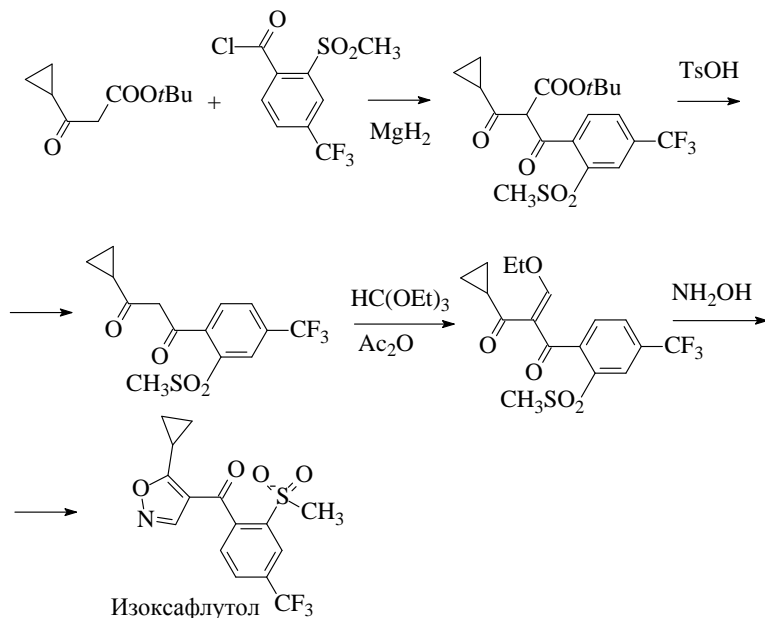


Аналогично получают бензофенап.

Для введения бензоильной группы в 4-е положение молекулы пиразолона может использоваться арилбромид и СО в присутствии комплекса палладия. Метилтио-группу можно вводить через диазо-производное, что, например, используется при синтезе топрамезона:



Для синтеза изоксафлутола 3-циклопропил-3-оксипропионат ацилируют замещенным бензоилхлоридом с последующим гидролизом и декарбоксилированием продукта. Полученный дикетон вводят в реакцию с ортомуравьиным эфиром и гидроксиламином:



#### 4.1.5. Прочие ингибиторы биосинтеза каротиноидов

Один из старейших гербицидов — используемый с 1953 г. **амитрол** (видазол, азолан), выпущенный компанией American Chemical. Его применяют под плодовыми деревьями, в виноградниках, на стерне злаков, дорогах, промышленных площадках и т. п. для сплошного уничтожения сорняков, для подавления водной растительности в дренажных каналах, на болотах и др. В растениях он вызывает накопление ликопина, ингибируя ликопинциклазу, но считается, что это не прямой механизм его активности. Его действие связывают с подавлением ранних этапов биосинтеза каротиноидов. Он

также конкурентно ингибирует имидазоглицеринфосфат-дегидратазу — фермент, участвующий в синтезе гистидина. Вместе с тем предполагается, что первичный механизм действия амитрола основан на ингибировании биосинтеза неизвестного стабильного компонента клеток, из-за чего наблюдается торможение роста корней у *Arabidopsis* (Heim and Larrinua, 1989). Амитрол обладает низкой острой токсичностью (ЛД<sub>50</sub> для крыс 1100 мг/кг), но Международное агентство по изучению рака (МАИР) относит амитрол к группе 2В (вещества с достаточными доказательствами канцерогенности для животных и недостаточными свидетельствами канцерогенности для человека), из-за чего в ряде стран, в частности, в ЕС его применение запрещено. Из-за низкой стоимости он, тем не менее, широко используется в качестве неизбирательного гербицида для непищевых культур и несельскохозяйственного применения.

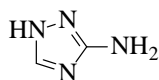
### **Канцерогенность амитрола**

С амитролом связан первый скандал в истории использования гербицидов, имевший далеко идущие последствия для общественного мнения, поэтому его следует упомянуть. Амитрол не обладает достаточной селективностью для большинства культур, но в сельском хозяйстве в качестве избирательного гербицида может применяться на клюкве. В 1958 г. он был одобрен в США для обработки клюквенных торфяников после сбора урожая. Но некоторые фермеры использовали его до уборки, что вызвало Большую клюквенную панику (Great Cranberry Scare). 9 ноября 1959 г. министр здравоохранения, образования и социального обеспечения Артур Флеминг (A. S. Fleming) заявил, что клюква, выращенная в 1958 и 1959 гг. в штатах Орегон и Вашингтон, загрязнена аминотриазолом — «гербицидом, способным вызывать рак щитовидной железы у крыс». Он добавил, что ягоды из штатов Массачусетс, Висконсин и Нью-Джерси не загрязнены. Но когда репортер спросил, может ли домохозяйка быть уверенной в безопасности купленной клюквы, Флеминг ответил: «Чтобы быть в безопасности, не покупайте». Заявление Флеминга произвело эффект разорвавшейся бомбы в начале пика сезона для производителей клюквы — аккуратно незадолго до Дня благодарения, — и вызвало полномасштабную панику. В нескольких городах и штатах продажа ягоды была запрещена, супермаркеты и рестораны изымали с полок и из меню продукты, содержащие клюкву, а потребители отказывались их покупать. Производители клюквы опасались потерь в размере 45–50 млн долларов и требовали отставки Флеминга. Остерегаясь последствий переполюха, другие правительственные чиновники пошли на попятную, к чему подключились даже кандидаты президентских выборов 1960 г. В частности, министр сельского хозяйства Эзра Бенсон (E. T. Benson), вице-президент Ричард Никсон (R. Nixon) и сенатор Джон Кеннеди (J. F. Kennedy) объявили, что без опаски

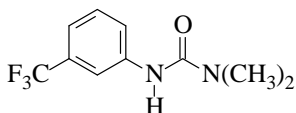
употребляют продукты из клюквы и будут есть их в праздник, и сам Флеминг обещал поставить клюкву на праздничный стол. Клюквенный соус вновь появился в супермаркетах накануне Дня благодарения, снабженный маркировкой, что ягоды были проверены и не представляют опасности (Lieberman and Kwon, 2004; Zimdahl, 2010).

Исследования FDA (Food and Drug Administration, Управление по контролю за продуктами и лекарствами США) показали, что при ежедневном поступлении с водой 25–50 мг и с кормом 250 или 500 мг аминотриазола у белых крыс к 6–8-му месяцу развивались опухоли щитовидной железы, что эквивалентно ежедневному потреблению человеком 7 т загрязненной клюквы в течение нескольких лет. Уже в то время общество страдало от хемофобии, и газеты отмечали влияние групп охраны дикой природы и окружающей среды, а также приверженцев «чистой пищи», которые считают, что остатки химических веществ в продуктах представляют угрозу для здоровья. Однако главное влияние на скандал оказал «пункт Делани» (J. Delaney) в поправках к Закону о пищевых, лекарственных и косметических продуктах США, принятых годом ранее. Он провозглашал принцип «мышь-как-маленький-человек», предусматривающий то, что любое вещество, вызывающее рак у грызунов в огромных дозах, также вызовет рак у человека в более умеренных дозах. Этот пункт не допускает FDA считать безопасным любой продукт, если он содержит даже минимальные количества веществ (точнее говоря, остатков, поскольку он не применяется к естественно содержащимся канцерогенам в продуктах), которые в экспериментах вызывают рак у лабораторных животных. «Незагрязненная» клюква вскоре вернулась на столы по всей Америке, но был создан прецедент: общественность приучилась бояться следовых количеств химических веществ независимо от действительного риска для здоровья (Lieberman and Kwon, 2004). И этот инцидент заложил основу для паники, которая еще впереди: он подготовил почву для десятилетий совершенно необоснованной тревоги по поводу следовых уровней сельскохозяйственных препаратов и добавок в пищевых продуктах. Гербициды и другие агрохимикаты были выведены из-под действия поправки Делани в 1996 г.

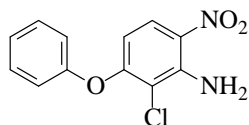
Другой гербицид с неустановленным механизмом ингибирования каротиноидов — **флуометурон** (которан, котогард, метурон, котонекс, ланекс), выпущенный Ciba-Geigy в 1960 г. Одновременно он нарушает поток электронов в ФС II (см. п. 3.2.2). В экспериментах *in vitro* были установлены полуингибирующие концентрации  $I_{50}$  флуометурона в подавлении электронного транспорта и биосинтеза каротиноидов, равные соответственно 2 и 10  $\mu\text{M}$  (Böger and Sandmann, 1990). Его используют для защиты хлопчатника и сахарного тростника в дозах 1–1,5 кг/га.



Амитрол



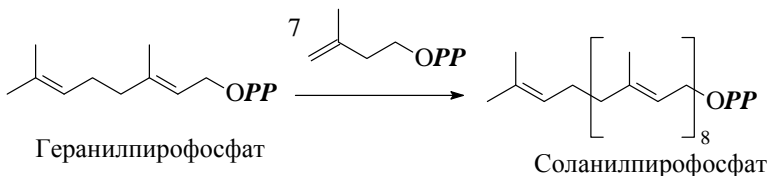
Флуометурон



Аклонифен

Относительно старый гербицид с обесцвечивающими свойствами, чей механизм действия был неизвестен, — **аклонифен** (челлендж, бандур, феникс), выпущенный CellaMerck в 1983 г. Он используется как малотоксичный (ЛД<sub>50</sub> для крыс > 5000 мг/кг) довсходовый гербицид для уничтожения сорняков на озимой пшенице, картофеле, горохе, подсолнечнике и других культурах с НР 1,5–2,7 кг/га.

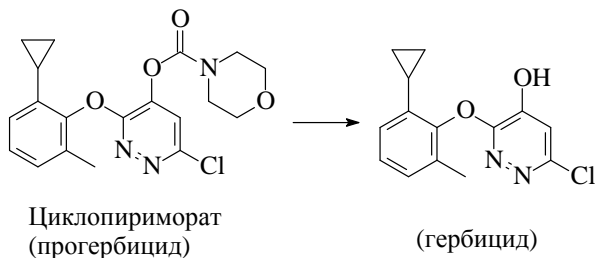
Недавно исследовательские группы Bayer CropScience и Targetomics установили, что аклонифен ингибирует соланилпирофосфат-синтазу, фермент, который катализирует последовательное присоединение семи молекул изопентенилпирофосфата к геранилпирофосфату:



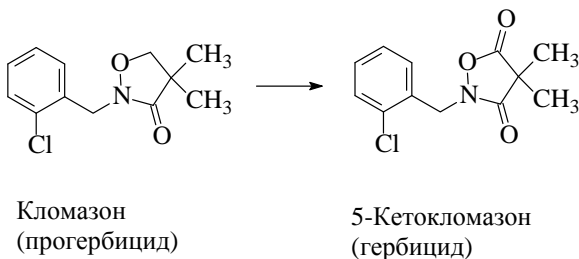
Соланилпирофосфат используется для алкилирования гомогенизированной кислоты при синтезе пластохинона (см. п. 4.1.4) — кофермента фитоиндесатуразы в биосинтезе каротиноидов. Аклонифен связывается с остатками фенилаланина в каталитическом домене соланилпирофосфат-синтазы. В растениях две изоформы этого фермента находятся в хлоропластах, а третья, нечувствительная к аклонифену, — в митохондриях (Dayan, 2019).

Амитрол, флуометурон и аклонифен HRAC объединяют в группу F<sub>3</sub> — «ингибиторы биосинтеза каротиноидов с неизвестной мишенью».

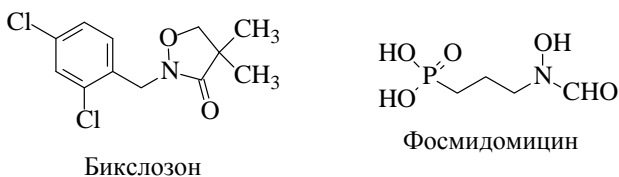
Корпорация Mitsui Chemical Agro сообщила о разработке нового обесцвечивающего гербицида **циклопиримората**. Он ингибирует гомогентизатсоланезил-трансферазу — фермент, который катализирует пренилирование и декарбоксилирование гомогентизата с образованием 2-метил-6-соланезил-1,4-гидрохинона, интермедиата в биосинтезе 9-пластохинона (см. п. 4.1.4). Это соединение — прогербицид, которое в растениях превращается в дезморфолинокарбонильное производное, которое проявляет свойство конкурентного ингибитора в отношении гомогентизата. Циклопириморат планируется использовать на рисе-падди, а его коммерциализация намечена на 2020 г. (Dayan, 2019).



В настоящее время выделяется также группа гербицидов F<sub>4</sub> — «ингибиторы 1-дезоксид-Д-ксилоулозо-5-фосфатсинтазы (DOXPS)». Это тиаминзависимый фермент (как и ацетоллактатсинтаза, см. п. 5.4.1), который катализирует взаимодействие пировиноградной кислоты с глицеральдегид-3-фосфатом на начальных этапах синтеза изопреноидов по мевалонат-независимому пути в хлоропластах растений и прокариотах (см. п. 4.1.2). В группу F<sub>4</sub> включено одно вещество — **кломазон** (комманд, центиум, циррус, гамит), прогербицид, который превращается в 5-кетокломазон, обладающий гербицидной активностью:



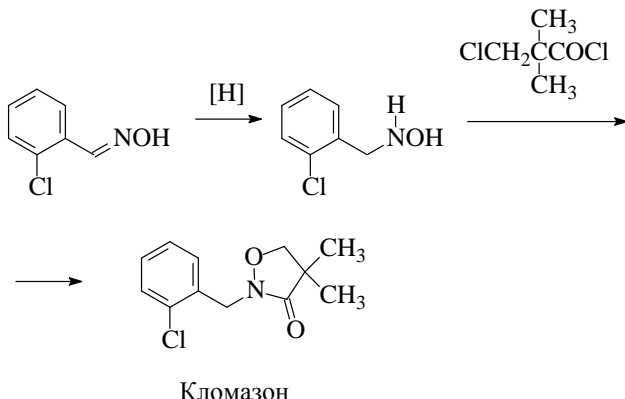
Кетокломазон бесконкурентно связывается с DOXPS на неизвестном участке, отличном от сайтов связывания пирувата и глицеральдегид-3-фосфата. В 2019 г. в Австралии был одобрен аналогичный по строению **биксозон** (овервотч) компании FMC. Изучаются возможности использования аналогов кетокломазона и природного ингибитора 1-дезоксид-Д-ксилозу-5-фосфатредуктоизомеразы (DOXR) **фосмидомицина**, полученного культивированием *Streptomyces lavendulae*, в качестве антимикробных средств, в частности для лечения заболеваний, вызванных гемофильной палочкой (*Haemophilus influenzae*) и протозойных инфекций, например малярии и туберкулеза у человека (Matsue et al., 2010). У млекопитающих эти ферменты отсутствуют, а изопреноиды синтезируются из мевалоновой кислоты.



Кломазон выпущен компанией FMC в 1982 г. Он предназначен для защиты сои, кукурузы, масличного рапса, свеклы, гороха, табака и других культур в дозах 0,75–1 кг/га. Кломазон зарегистрирован в России под названиями команд, алгоритм и бамбу.

Его получают взаимодействием *N*-(*o*-хлорбензил)гидроксиламина с хлорангидридом 2,2-диметил-3-хлорпропионовой кислоты:





## 4.2. Ингибиторы биосинтеза хлорофилла

### 4.2.1. Биосинтез хлорофилла

Хлорофилл в растениях образуется из протопорфирина IX. Протопорфин служит предшественником двух важных групп соединений в растениях — хлорофиллов и гемов, которые находятся в простетических группах различных ферментов, например цитохромов. Однако в фотосинтетических тканях концентрация хлорофиллов примерно в 50 раз выше концентрации гемов. Это же соединение используется для получения гема животными. Синтез протопорфирина IX растениями начинается с образования  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты из глутаминовой кислоты, а не из глицина и сукцинил-CoA, как у животных. Конденсация двух молекул  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты приводит к образованию порфобилиногена. Четыре молекулы порфобилиногена превращаются в молекулу уропорфириногена III (уроген III). После декарбоксилирования остатков уксусной кислоты уроген III образует копропорфириноген III (копроген III). При его окислительном декарбоксилировании образуется протопорфириноген IX (протоген). При помощи фермента протопорфириноген IX-оксидазы (протокс, PPO) протоген окисляется до протопорфирина IX (прото) (рис. 4.7). Эта реакция может протекать и самопроизвольно на свету в присутствии кислорода.

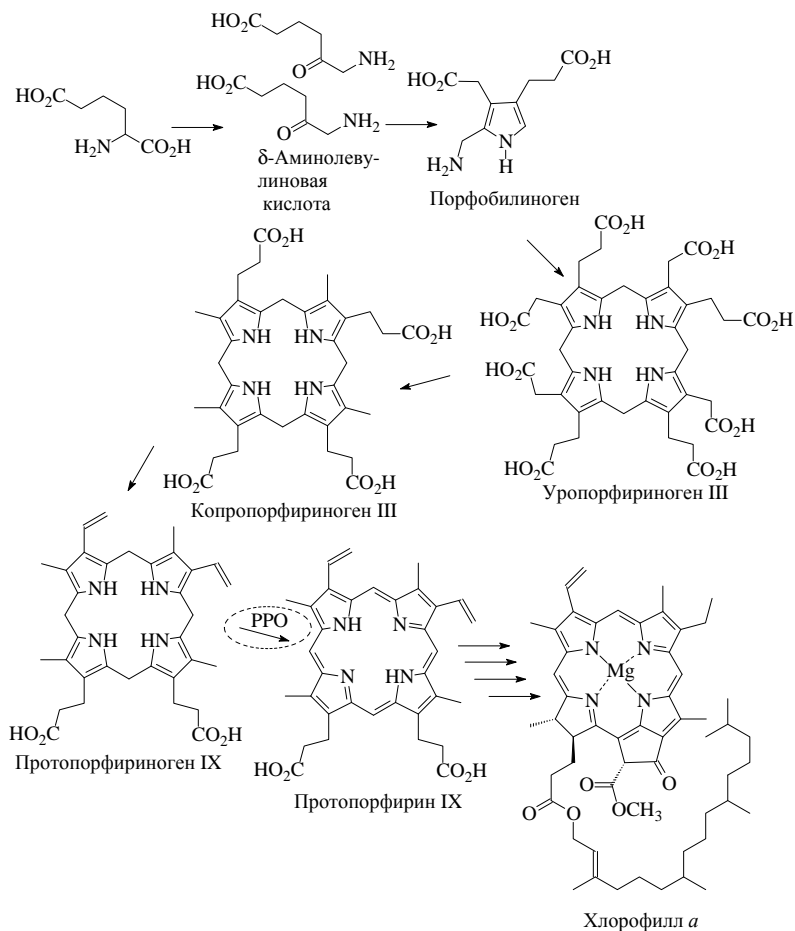


Рис. 4.7. Схема биосинтеза хлорофилла (Ахтар и Джордан, 1986)

При встраивании иона  $\text{Mg}^{2+}$  в молекулу прото получается магнийпротопорфин IX, из которого (после восстановления одной винильной группы, образования пятого кольца, метилирования карбоксильной группы, восстановления кольца D и присоединения фитола)

образуется хлорофилл *a* (Ахтар и Джордан, 1986). Фитильный остаток хлорофиллов синтезируется, как и каротиноиды, из DMAPP и IPP, образующихся по мевалонат-независимому пути (см. п. 4.1.2).

Протопорфириноген IX-оксидаза (протокс, PPO) — это флавино-содержащий фермент, который в присутствии кислорода окисляет бесцветный тетрапиррольный протоген в красно-пурпурный ( $\lambda_{\text{max}}$  576 нм) протопорфирин IX с сопряженной системой двойных связей порфиринового кольца. Это последняя общая стадия биосинтеза хлорофиллов и гемов, поэтому протокс присутствует у всех живых организмов. У растений протокс прикреплен к наружной поверхности внутренней мембраны двойной оболочки хлоропластов, а также внутренней мембране митохондрий, эндоплазматическому ретикулуму и плазмалемме, а его водорастворимые формы находятся в цитозоле. Митохондрии синтезируют прото из протогена хлоропластов. Ингибирование PPO приводит к парадоксальному накоплению прото — продукта ее ферментативной активности. Из-за того, что образование протогена перестает регулироваться конечными продуктами биосинтеза хлорофилла, происходит его гиперпродукция и накопление в пространстве между наружной и внутренней мембранами хлоропластов. Роль сигнала отрицательной обратной связи играет протохлорофиллид *a* — предшественник хлорофилла без остатка фитила и с негидрированным кольцом D. Избыточный протоген диффундирует в цитоплазму и строму, где под действием света и кислорода окисляется в протопорфирин IX по сложному и не вполне понятному механизму, возможно, при помощи несвязанных изоформ протокса, или пероксидаз, или самопроизвольно. Протопорфирин, образовавшийся вне русла каскада реакций биосинтеза хлорофилла, привязанного к мембране, не реагирует с Mg-хелатазой и не может включиться в образование фотосинтетических комплексов (Böger and Wakabayashi, 1995). Содержание протопорфирина IX в цитозоле при этом может возрастать до 20 нмоль/г сырого веса, тогда как концентрация уже в несколько наномолей на грамм считается летальной для растений. Протопорфирин — мощный фотосенсибилизатор, генерирующий на видимом свете большие количества АФК, которые приводят к перекисному окислению липидов мембран. Поэтому ингибиторы PPO называются также *переокисляющими гербицидами*. В результате окисления мембраны теряют целостность, становятся проницаемыми

для ионов и воды, происходит распад пигментов, некроз листьев и в конечном итоге гибель растений. Это достаточно быстрый процесс, и симптомы увядания проявляются у растений на солнечном свете в течение нескольких часов после обработки гербицидом.

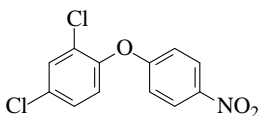
#### 4.2.2. Ингибиторы протопорфириноген IX-оксидазы

В очень немногих областях химии гербицидов можно встретить такое разнообразие структур в сочетании с хорошо определенными и одновременно взаимоисключающими критериями связи «структура — активность», как среди ингибиторов протопорфириноген IX-оксидазы (протокса, PPO). Необъятный выбор направлений поиска привлек внимание почти каждого агрохимического подразделения в США, Европе и Азии в 1980–1990-х гг., которые запустили как оригинальные, так и «me-too»-проекты, ориентированные на изобретение собственной молекулы-блокбастера. Однако большинство программ поиска новых гербицидов — ингибиторов PPO — зашло в тупик из-за того, что при относительной легкости создания уникального вещества с высокой биологической активностью сложно было добиться избирательности его действия. Поэтому лишь малая толика синтезированных соединений была коммерциализована.

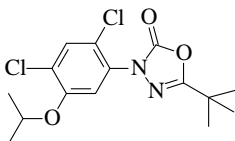
Первыми гербицидами — ингибиторами PPO стали дифениловый эфир **нитрофен**, выпущенный в 1963 г. компанией Rohm and Haas (сейчас Dow AgroScience), оксазолидинон **оксадиазон**, выпущенный в 1968 г. Rhône-Poulenc (сейчас Bayer CropScience), и **хлорфталим** из класса тетрагидрофталимидов, выпущенный в 1972 г. компанией Mitsubishi. Несмотря на то что эти соединения с химической точки зрения объединяет только наличие ароматического бензольного кольца, замещенного атомом хлора (как выяснилось позже, ни то ни другое необязательно), они обладают одинаковым механизмом действия, который стал известен только в конце 1980-х гг. Каждая из этих структур положила начало своему направлению в масштабных исследованиях в 1960–1980-х гг., приведших к получению огромного количества соединений, из которых несколько достигли рынка. Здесь невозможно рассмотреть даже небольшую часть активных веществ из-за их разнообразия и многочисленности. Ингибиторам протопорфириногеноксидазы, их истории, связи «структура — активность», биологическим свойствам, препаративной химии посвя-

шена четырехсотстраничная монография (Böger and Wakabayashi, 1999) и более свежий обзор (Zagar et al., 2019).

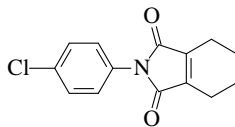
Ингибиторы протокса объединены HRAC в класс E. В таблицах 4.3–4.5 перечислены только те вещества, которые используются в сельском хозяйстве в настоящее время, и экспериментальные гербициды, которым ИСО одобрила международное наименование, но не упоминаются вещества, промышленное производство которых прекращено или еще не было начато при отсутствии наименования ИСО.



Нитрофен



Оксадиазон



Хлорфталим

Исследовательский интерес к ингибиторам РРО достиг максимума к началу 1990-х гг., после чего пошел на спад. Продажи гербицидов этой группы составили 422 млн долларов в 1997 г., но снизились до 360 млн долларов в 2001 г. в связи с увеличением площадей, засеваемых глифосатрезистентными культурами. Интенсивное использование глифосата привело к появлению устойчивых популяций сорняков, что, в свою очередь, возродило интерес к ингибиторам протокса. После минимума 2001 г. их продажи вновь стали расти более чем на 12% ежегодно и достигли 1712 млн долларов в 2014 г. (Zagar et al., 2019).

Устойчивость сорняков к широко применяемым гербицидам, в частности глифосату, представляет серьезную проблему для пропашных культур, таких как кукуруза, соя и хлопчатник. В США широкое распространение таких сорняков имеет большое экономическое значение из-за необходимости изменения сельскохозяйственных приемов и увеличения стоимости и сложности гербицидных обработок. Эта проблема стала настолько серьезной, что регулирующие органы, такие как Агентство по защите окружающей среды (ЕРА), начали выпускать руководства по тактике борьбы с резистентностью к гербицидам. На большинстве пропашных культур возобновилось использование ингибиторов протокса, которые подавляют сорняки, устойчивые к глифосату, несмотря на то, что многие из них увеличива-

ют риск повреждения культуры, в особенности при послевсходовом применении.

Действие ингибиторов протокса основано на конкуренции с протогеном за активный участок фермента, что обусловлено сходством их геометрической формы и электронных характеристик. Квантово-химические расчеты позволяют количественно оценить близость формы и объема молекулы ингибитора с частью молекулы субстрата. Например, тетрагидрофталимиды обнаруживают схожесть по размерам, форме и конформации с системой колец С и D протогена, дифениловые эфиры в большей степени близки к системе колец В и С протогена (Sato et al., 1999) (рис. 4.8, 4.9). Из-за мимикрии с разными частями молекулы субстрата ингибиторы в комплексе с ферментом оказываются в разном аминокислотном окружении, вследствие чего к их строению предъявляются разные требования. Сродство ингибиторов к изоформам протокса хлоропластов, митохондрий и цитозоля сильно различается.

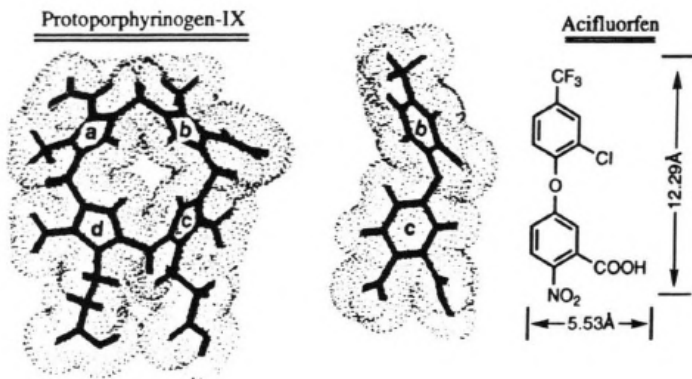


Рис. 4.8. Ван-дер-ваальсовы объемы молекул протопорфириногена IX и ацифлуорфена, рассчитанные полуэмпирическим методом молекулярных орбиталей (Wakabayashi and Böger, 1995)

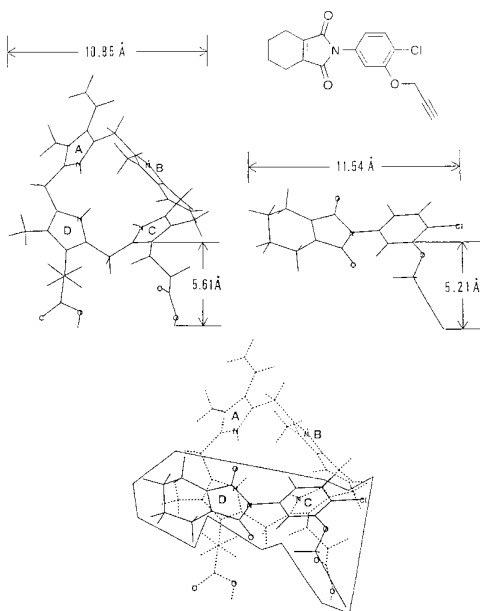


Рис. 4.9. Трехмерная структура конформаций протогена и циклического имида с минимальной энергией (*вверху*) и совмещение их структур (*внизу*) (Fujita and Nakayama, 1999)

Было показано, что чем выше похожесть ингибиторов и протогена, тем больше их сродство с протоксом и выше гербицидная активность.

Ингибиторы РРО имеют очень высокую аффинность к ферменту, их константы ингибирования  $I_{50}$  обычно находятся в диапазоне  $10^{-10}$ – $10^{-6}$  М, из-за чего некоторые из них эффективны в дозах 1–10 г/га. Высокая активность ингибиторов протокса имеет несколько причин. Сродство ингибиторов к протоксу выше, чем у субстрата — протогена, поэтому они не имеют значительной конкуренции за активный сайт фермента. Эффективность их действия не связана напрямую с долей ингибированного протокса: достаточно подавить активность лишь его части, чтобы начал образовываться токсичный прото-IX. Механизм действия прото близок к каталитическому, каж-

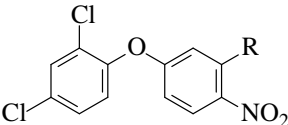
дая его молекула генерирует несколько частиц АФК. Процесс перекисного окисления липидов имеет цепной характер и протекает с прогрессирующим самоускорением вследствие накопления активных промежуточных продуктов. В дальнейшем при фотохимическом разрушении светособирающих комплексов и фотосистем высвобождается хлорофилл, вносящий свой вклад в генерирование АФК. В цитозоле, где образуется и проявляет действие прото, нет мембранно-связанных супероксиддисмутазы и аскорбатпероксидазы, каротиноидов и токоферолов, способных инактивировать АФК и обрывать разветвленное цепное окисление. Таким механизмом действия обусловлена неизбирательность ингибиторов РРО.

Быстро развивающиеся ожоги листьев при послевсходовом применении гербицидов препятствуют их транспорту и распространению по растению, поэтому часто наблюдается повторное отрастание многолетних сорняков из подземных органов и узколистных трав из защищенных апикальных меристем.

Активность дифениловых эфиров полностью исчезает при замене мостикового атома О на S, или группы SO, SO<sub>2</sub>, NH, или при перемещении трифторметильной группы из положения 4 в 5.

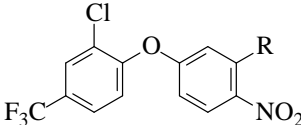
Таблица 4.3

**Дифениловые эфиры — ингибиторы РРО**

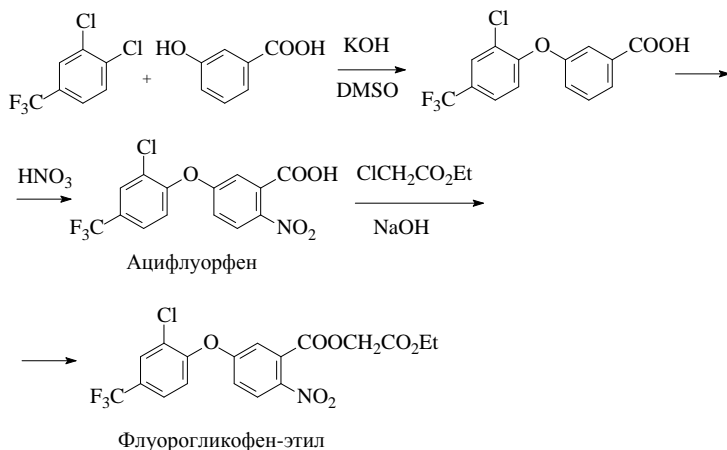
R	Название	Применение (НР, кг/га)
		
H	Нитрофен (ток, токорн)	Рис, капуста (6–8)
OCH <sub>3</sub>	Хлометоксифен (эккусугони, кондоре, дифенекс)	Рис (2,1–2,8), овощные культуры



Продолжение табл. 4.3

R	Название	Применение (НР, кг/га)
CO <sub>2</sub> Me	Бифенокс (фокспро, модаун, толкан фокс, атлет, эксел и др.)	Злаки, соя, до- всходовый (0,75–1)
		
OEt	Оксифлуорфен (гоал, галиган, гаур)	Тропические и субтропические, лесные культуры, хлопчатник, ара- хис, кукуруза, лук (0,25–2,0)
COOH(Na)	Ацифлуорфен-(натрий) (блазер, такл, асиф, статус)	Соя, арахис и рис, послевсходовый (0,2–0,6)
CONHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Фомесафен (флекс, рефлекс)	Соя (0,2–0,4)
CO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Лактофен (кобра)	Злаки, картофель, арахис, после- всходовый (0,11– 0,8)
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Флуорогликофен-этил (компит)	Злаки, арахис, соя, послевсходо- вый (0,03–0,04)

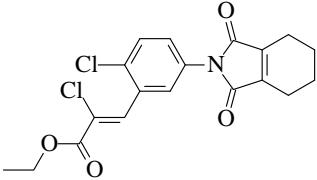
Дифениловые эфиры получают с высоким выходом конденсацией Ульмана арилгалогенидов с фенолами в инертном растворителе в присутствии оснований. Реакция облегчается при наличии электроноакцепторных заместителей в *орто*-положении к атому галогена в бензольном кольце. Например, ацифлуорфен можно синтезировать нитрованием полученной таким способом замещенной *м*-феноксibenзойной кислоты, а при его взаимодействии с этилхлорацетатом — флуорогликофен-этил:



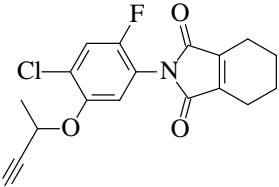
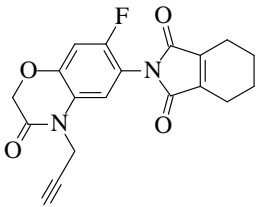
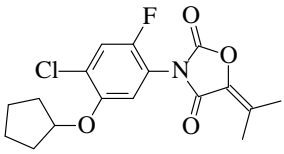
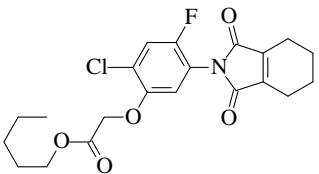
Для активности циклических иминов требуется планарность имидного кольца. Введение атома фтора во 2-е положение и пропаргил-оксигруппы в положение 5 циклических иминов облегчает их метаболический гидролиз до фталаминовых кислот и анилинов.

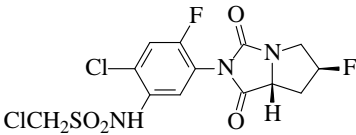
Таблица 4.4

### Циклические имины — ингибиторы РРО

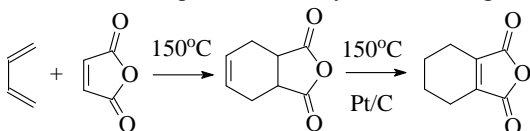
Соединение	Применение (НР, кг/га)
 <p>Цинидон-этил (бинго, солар, лотос, орбит, вега)</p>	Зерновые культуры, послевсходовый (0,03–0,05)

Продолжение табл. 4.4

Соединение	Применение (НР, кг/га)
 <p>Флумипропин</p>	<p>Зерновые культуры, послевсход- довый (0,01–0,02)</p>
 <p>Флумиоксазин (сумисоя, валор, пледж)</p>	<p>Соя, плодовые культуры, арахис и др., до- и послевсходный (0,05–0,1)</p>
 <p>Пентоксазон (вечсер)</p>	<p>Рис, до- и послевсходный (0,15–0,45)</p>
 <p>Флумиклорак-пентил (ресурс, сумиверде)</p>	<p>Соя, кукуруза, послевсходный (0,025–0,05)</p>

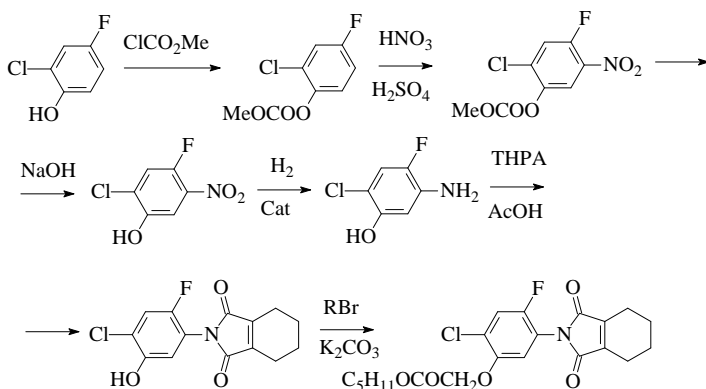
Соединение	Применение (НР, кг/га)
 <p>Профлуазол</p>	Экспериментальный гербицид

Производные тетрагидрофталимида получают взаимодействием 3,4,5,6-тетрагидрофталевого ангидрида (ТНРА) с замещенными анилинами. Ангидрид получают реакцией Дильса — Альдера из бутадиена и малеинового ангидрида с последующей изомеризацией:



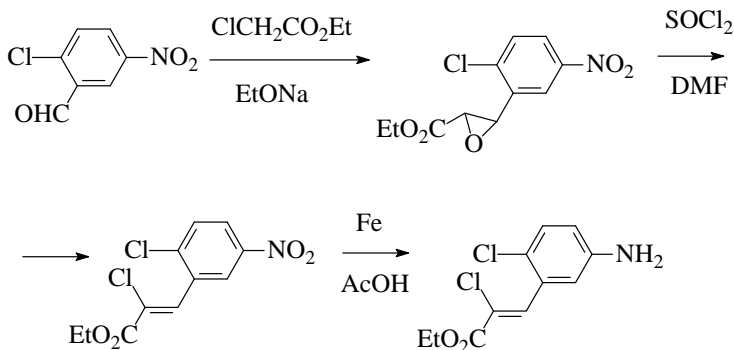
ТНРА

Например, **флумиклорак-пентил** можно получить из 4-фтор-2-хлорфенола его взаимодействием с метилхлорформиатом, нитрованием и гидролизом продукта, взаимодействием полученного амина с ТНРА и последующим алкилированием:

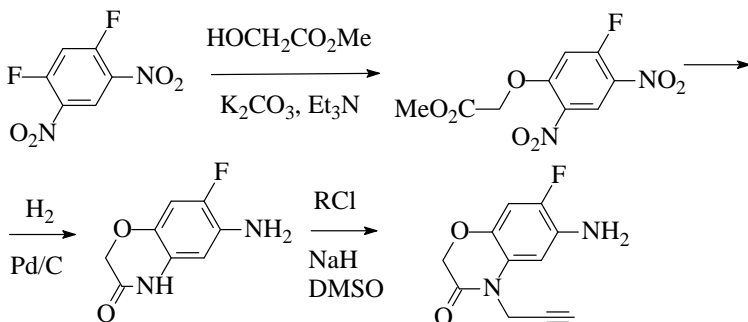


Флумиклорак-пентил

Для синтеза цинидон-этила используют глиcidный эфир, который получают реакцией Дарзана из 5-нитро-2-хлорбензальдегида и этилхлорацетата:



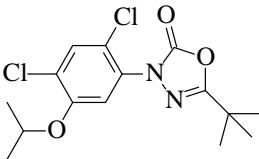
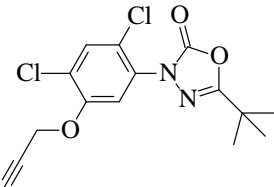
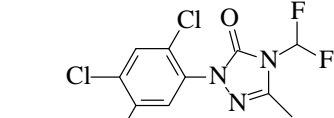
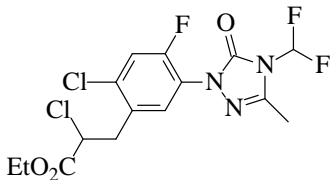
Один из способов получения полупродукта для синтеза флуми-оксина заключается во взаимодействии 2,4-динитро-1,5-дифторбензола с метилгликолятом, гидрировании и пропаргилировании продукта:



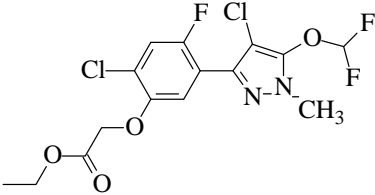
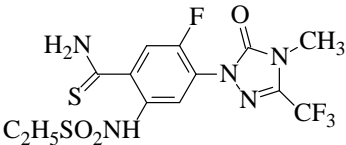
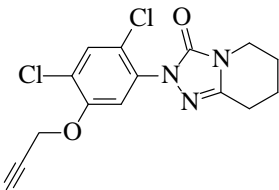
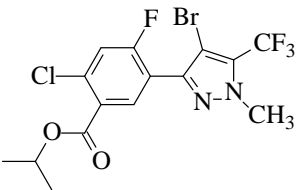
Необычный хиральный фторсодержащий билдинг-блок, необходимый для синтеза профлуазола, получают из гидроксипролинового предшественника.

Таблица 4.5

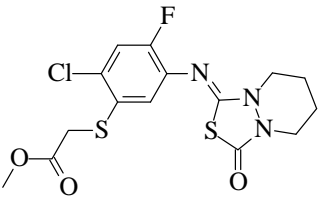
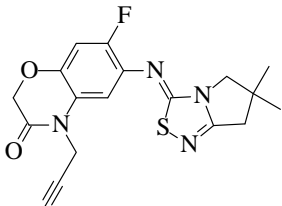
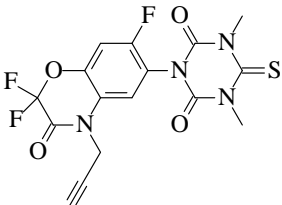
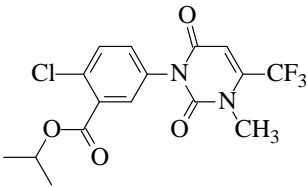
## Гетероциклические соединения — ингибиторы РРО

Соединение	Применение (НР, кг/га)
 <p>Оксадиазон</p>	Рис, хлопчатник, соя, плодовые культуры, подсолнечник, декоративные культуры, довсходовый (4,5)
 <p>Оксадиаргил</p>	Рис, сахарный тростник, подсолнечник, довсходовый (0,5)
 <p>Сульфентразон (ауторити, борал, капаз)</p>	Соя, сахарный тростник, арахис, табак, довсходовый (0,43)
 <p>Карфентразон-этил (аврора, аффинити, эйм, шарк)</p>	Злаки, послевсходовый (0,009–0,035)

Продолжение табл. 4.5

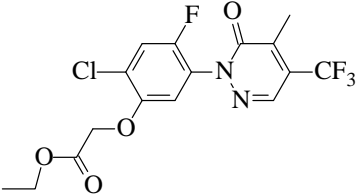
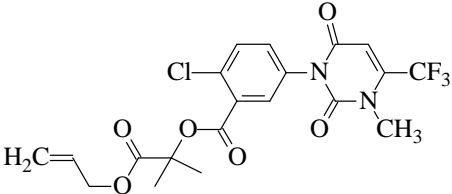
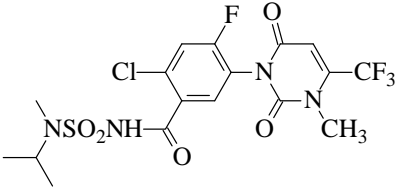
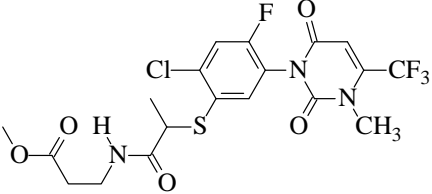
Соединение	Применение (НР, кг/га)
 <p>Пирафлуфен-этил (экопарт)</p>	<p>Озимая пшеница, ячмень, послеуборочный (0,006–0,012)</p>
 <p>Бенкарбазон</p>	<p>Кукуруза, другие зерновые культуры (0,02–0,03)</p>
 <p>Азафенидин</p>	<p>Виноград, многолетние культуры, несельскохозяйственные площади (0,1–0,2)</p>
 <p>Флуазолат</p>	<p>Злаки, доуборочный (0,125–0,176)</p>

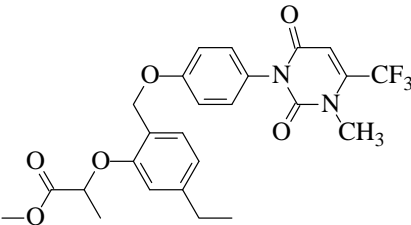
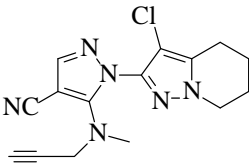
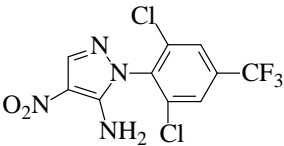
Продолжение табл. 4.5

Соединение	Применение (НР, кг/га)
 <p>Флутиацет-метил (апил, кадет)</p>	<p>Кукуруза, соя, послевсходо- вый (0,003–0,015)</p>
 <p>Тидиазимин</p>	<p>Озимые зерновые, послевсхо- довый (0,02–0,04)</p>
 <p>Трифлудимоксазин</p>	<p>Озимые злаки, до- и послевсходовый</p>
 <p>Флупропазил</p>	<p>Пшеница, до- и послевсходо- вый (0,05–0,2)</p>

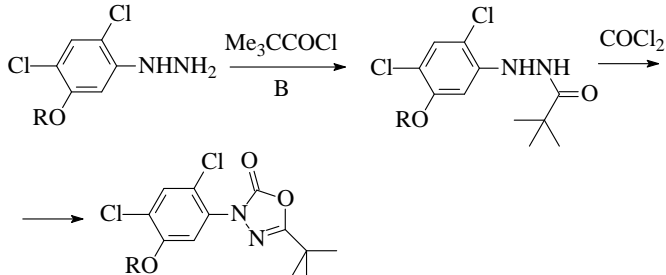


Продолжение табл. 4.5

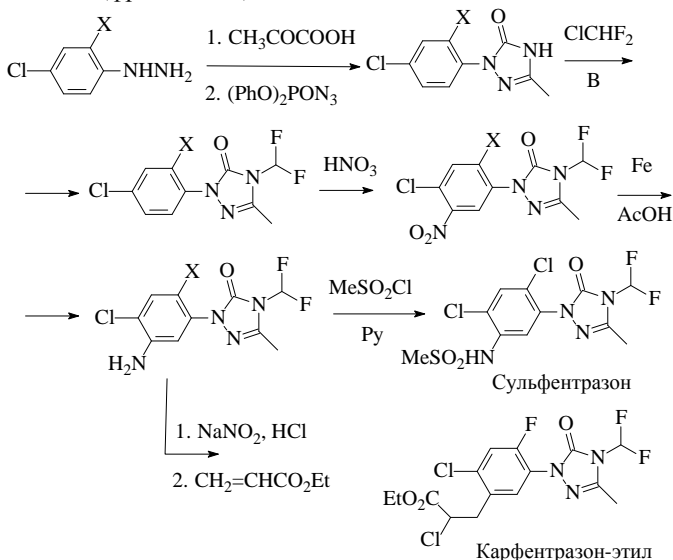
Соединение	Применение (НР, кг/га)
 <p>Флуфенпир-этил (аксиом)</p>	<p>Кукуруза, соя, сахарный тростник</p>
 <p>Бутафенацил (инспая, ребин)</p>	<p>Плодовые и citrusовые культуры, виноградники, для сельскохозяйственных площадей</p>
 <p>Сафлуфенацил</p>	<p>Кукуруза, пшеница, рис, соя</p>
 <p>Тиафенацил</p>	<p>Рис</p>

Соединение	Применение (НР, кг/га)
 <p>Бензфендизон</p>	<p>Плодовые деревья, виноградники, сплошной послевсходовый гербицид, дефолиант хлопчатника</p>
 <p>Пираклозил</p>	<p>Рис (0,2)</p>
 <p>Нипираклофен</p>	<p>Экспериментальный гербицид</p>

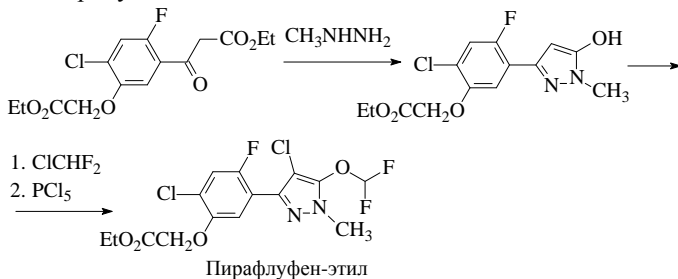
Оксадиаргил и оксадиазон получают ацилированием замещенного фенилгидразина пивалоилхлоридом и фосгеном:



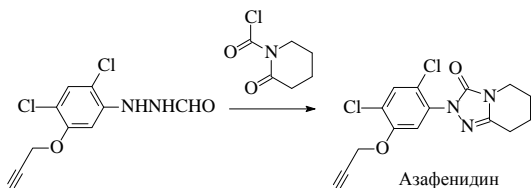
Для синтеза **сульфентразона** и **карфентразона** используют реакцию 2,4-дигалофенилгидразинов с пировиноградной кислотой и фосфорилиазидом; полученный триазилинон обрабатывают фтордихлорметаном (фреон-22):



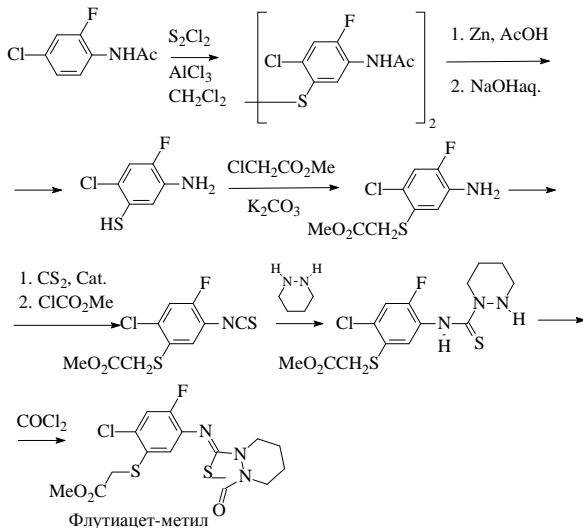
**Пирафлуфен** можно получить взаимодействием замещенного бензоилацетата с метилгидразином, дифторметилированием и хлорированием продукта:



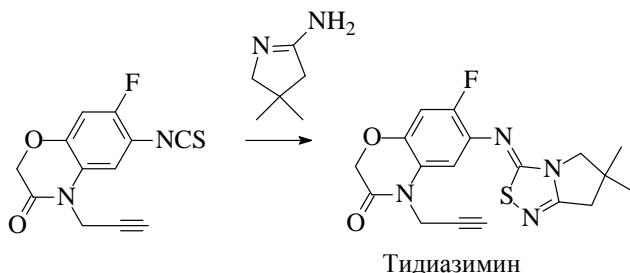
Бициклическая система **азафенидина** легко получается взаимодействием замещенного фенилформилгидразина с *N*-хлоркарбонил-2-пиперидином:



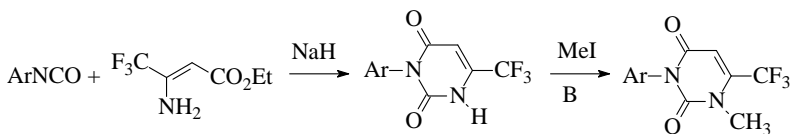
В синтезе **флутиацет-метила** ключевая стадия — введение тиольной группы в положение 5 фенильного кольца. Типично эту реакцию осуществляют сульфированием дымящей серной кислотой и последующим восстановлением сульфокислоты красным фосфором и йодом. Был разработан улучшенный метод, состоящий в обработке 2-фтор-4-хлорацетанилида монохлоридом серы в присутствии  $\text{AlCl}_3$  с получением дифенилдисульфида, который восстанавливают и снимают защиту. Арилизотиоцианаты получают взаимодействием анилинов с тиофосгеном. Более удобный способ их синтеза заключается во взаимодействии анилинов с  $\text{CS}_2$  в присутствии затрудненного амина (1,4-диазабисцикло[2.2.2]октана или 4-пиразолидинопиридина) с получением аммонийной соли дитиокарбаминовой кислоты, которая превращается в арилизотиоцианат при обработке метилхлорформиа-том с выходом более 95%:



**Тидиазимины** синтезируют взаимодействием фенилизотиоцианата с замещенным 2-амино-1-пирролином:

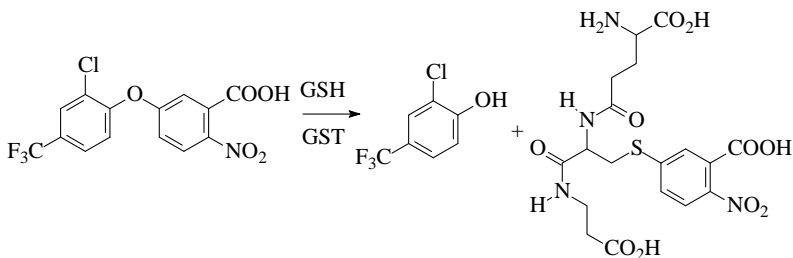


Наличие трифторметильной группы в бензфендионе играет решающую роль в биологической активности; ее замена на метильную группу приводит к полному исчезновению активности. Трифторметилурацилы флупропанил, бутафенацил, сафлуфенацил, тиафенацил и бензфендион могут быть получены взаимодействием изоцианатов с этил-3-амино-4,4,4-трифторкротонатами:

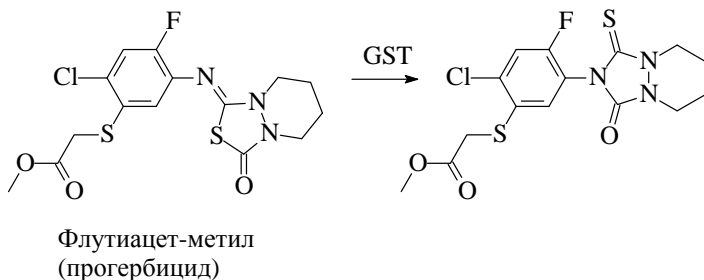


**Пиракнонил** можно получить многостадийным синтезом олефинированием валеролактона в реакции Виттига — Хорнера — Эммонса, превращением продукта в пиразол, защитой аминогруппы с последующей внутримолекулярной дегидратацией по Мицунобу, снятием защитной группы, хлорированием пиразольного кольца, превращением аминогруппы в гидразиногруппу, созданием второго пиразольного кольца и последующим метилированием и пропаргилированием аминогруппы:



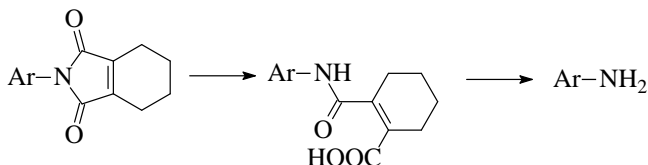


Действие глутатиона при помощи GST на флутиацет-метил, напротив, приводит к его активации с образованием эффективного изомерного ингибитора PPO:



Схожий по строению тидиазимин подобной изомеризации не подвергается.

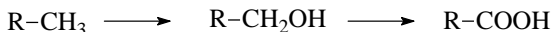
Детоксикация фталимидов прежде всего связана с их гидролизом до тетрагидрофталаминовых кислот и анилинов:



Быстрое *N*-деалкилирование сульфоамилкарбоксамидной группы сафлуфенацила при помощи цитохромов P450 приводит к его вы-

сокой селективности. В растениях кукурузы сафлуфенацил, поглощенный корнями, плохо перемещается в надземную часть, что тоже способствует его избирательности.

Гетероциклические соединения в устойчивых культурах подвергаются быстрому окислению по метильным группам:



Несмотря на десятилетия использования РРО-ингибиторов, природная резистентность сорняков к ним обнаружена лишь в единичных случаях. Получены, но пока не коммерциализованы трансгенные устойчивые сорта растений с генами бактериального протокса или его сверхпродукцией.

В России среди ингибиторов протокса зарегистрированы оксифлуорфен (гоал 2Е, галиган, акцифор, гаур) на луке и подсолнечнике, карфентразон-этил (буцефал) на пшенице, флумиоксазин (пледж) на сое и подсолнечнике.

### **Токсичность ингибиторов протопорфириногенаоксидазы**

У млекопитающих РРО используется для синтеза гема, поэтому она присутствует во всех тканях. В костном мозге образуется 85% гема, предшественника гемоглобина, значительные его количества продуцируются также в печени для оперативного синтеза микросомальных цитохромов Р450, участвующих в метаболизме ксенобиотиков. Относительно редкое генетическое заболевание, связанное с недостаточностью протопорфириногенаоксидазы, носит название оригатная порфирия. Клинически она может проявляться в фотосенсибилизации кожи и/или неврологических нарушениях, но часто проходит бессимптомно. Даже 50%-ное снижение активности протопорфириногенаоксидазы компенсируется другими системами, и жизнеугрожающие приступы порфирии могут наступать при редких гомозиготных случаях заболевания или приеме некоторых лекарств (барбитуратов) при 90%-ном снижении активности РРО. Как и при других острых порфириях, дефектность фермента практически не сказывается на образовании гемоглобина.

Протокс млекопитающих почти так же чувствителен к ингибиторам, как и растительный фермент. При добавлении гербицидов в корм животным у них наблюдалось временное увеличение содержания порфиринов в желчи, которое быстро приходило в норму после их исключения из рациона, что связано с их конкурентным действием. Все используемые в сельском хозяйстве ингибиторы протокса малотоксичны.



Исследуется возможность использования ингибиторов РРО в медицине для разрушения раковых клеток при фотодинамической терапии. Этот метод заключается во введении в организм фотосенсибилизаторов, которые способны селективно накапливаться в опухолевых тканях с последующим их облучением светом с подходящей длиной волны. Протопорфирин IX — мощный фотосенсибилизатор, но способностью к селективному накоплению не обладает, поэтому не может использоваться для такого способа лечения. Однако некоторые ингибиторы протокса вызывают накопление протопорфирина IX именно в опухолевых клетках (Shaner, 2003).

## Литература

*Ахтар, М.* Биосинтез порфиринов, хлорофиллов и корринов / М. Ахтар, П. М. Джордан // Общая органическая химия / под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса. — Т. 11: Липиды, углеводы, макромолекулы, биосинтез / под ред. Е. Хаслама. — М.: Химия, 1986. — С. 634–685.

*Гудвин, Т.* Введение в биохимию растений / Т. Гудвин, Э. Мерсер. — М.: Мир, 1986. — Т.1. — 393 с.

*Медведев, С. С.* Физиология растений. — СПб.: БХВ-Петербург, 2017. — 506 с.

*Böger, P.* Peroxidizing herbicides (I): mechanism of action / P. Böger and K. Wakabayashi // Z. Naturforsch. — 1995, Vol. 50c. — P. 159–166.

*Böger, P.* Modern herbicides affecting typical plant processes / P. Böger and G. Sandmann // Chemistry of plant protection / ed. W. S. Bowers, W. Ebing, D. Martin [et al]. — Berlin : Springer, 1990. — Vol. 6. — P. 173–216.

*Böger, P.* (ed.) Peroxidizing herbicides / ed. P. Böger & K. Wakabayashi. — New-York : Springer, 1999. — 405 p.

*Dayan, F. E.* Current status and future prospects in herbicide discovery // Plants. — 2019. — Vol. 8? № 10. — P. 341–358.

*Evans, J. P.* Hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (HPPD): the herbicide target / J. P. Evans, T. R. Hawkes // In: Modern crop protection compounds. — 3<sup>rd</sup> ed. / ed. P. Jeschke, M. Witschel, W. Krämer [et al.]. — Weinheim : Wiley-VCH, 2019. — Vol. 1. — P. 241–252.

*Fujita, T.* Structure-activity relationship and molecular design of peroxidizing herbicides with cyclic imide structures and their relatives /

T. Fujita and A. Nakayama // Peroxidizing herbicides / ed. P. Böger, K. Wakabayashi. — New-York : Springer, 1999. — P. 91–139.

Gemmecker, S. Phytoene desaturase from *Oryza sativa*: oligomeric assembly, membrane association and preliminary 3D-analysis / S. Gemmecker, P. Schaub, J. Koschmieder [et al.] // PLoS ONE. — 2015. — Vol. 10, № 7 : e0131717. — URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131717>.

Heim, D. R. Primary site of action of amitrole in *Arabidopsis thaliana* involves inhibition of root elongation but not of histidine or pigment biosynthesis / D. R. Heim and I. M. Larrinua // Plant Physiol. — 1989. — Vol. 91. — P. 1226–1231. — URL: <http://www.plantphysiol.org/content/plantphysiol/91/3/1226.full.pdf#page=1&view=FitH>.

Jablonkai, I. Molecular mechanism of action of herbicides // Herbicides — mechanisms and mode of action / ed. M. N. Hasaneen. — [s. l.] : Intechopen, 2011. — P. 3–24. — URL: <http://www.intechopen.com/books/herbicides-mechanisms-and-mode-of-action/molecular-mechanism-of-action-of-herbicides>.

Koschmieder, J. Plant-type phytoene desaturase: functional evaluation of structural implications / J. Koschmieder, M. Fehling-Kaschek, P. Schaub [et al.] // PLoS ONE. — 2017. — Vol. 12, № 11 : e0187628. — URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187628>.

Lieberman, A. J. Facts versus fears: a review of the greatest unfounded health scares 1962–2004 (Fourth Edition) / A. J. Lieberman and S. C. Kwan. — New York : American Council on Science and Health, 2004. — 65 p. — URL : <https://www.acsh.org/news/2004/09/28/facts-versus-fears-fourth-edition>.

Matsue, Y. The herbicide ketoclozazole inhibits 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate synthase in the 2-C-methyl-D-erythritol 4-phosphate pathway and shows antibacterial activity against *Haemophilus influenzae* / Y. Matsue, H. Mizuno, T. Tomita [et al.] // J. Antibiotics. — 2010. — Vol. 63. — P. 583–588. — URL: <https://www.nature.com/articles/ja2010100#abstract>.

Ruiz-Sola, M. A. Carotenoid biosynthesis in *Arabidopsis*: a colorful pathway / M. A. Ruiz-Sola, M. Rodríguez-Concepción // The *Arabidopsis* Book. — 2012. — Vol. 10 : e0158. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3350171/pdf/tab.0158.pdf>.

*Sato, Y.* Molecular shape similarity between cyclic imides and protoporphyrinogen IX / Y. Sato, A. Nnakayama, M. Sukekawa [et al.] // *Pestic. Sci.* — 1999. — Vol. 55. — P. 345–347.

*Saxena, S.* Microbial metabolites for development of ecofriendly agrochemicals // *Allelopathy J.* — 2014. — Vol. 33, №. 1. — P. 1–24.

*Shaner, D. L.* Herbicide safety relative to common targets in plants and mammals // *Pest Manag. Sci.* — 2003. — Vol. 60. — P. 17–24.

*Wakabayashi, K.* Peroxidizing herbicides (II): structure-activity relationship and molecular design / K. Wakabayashi, P. Böger // *Z. Naturforsch.* 1995. — Vol. 50c. — P. 591–601.

*Wakabayashi, K.* Target sites for herbicides: entering the 21<sup>st</sup> century / K. Wakabayashi, P. Böger // *Pest Manag. Sci.* — 2002. — Vol. 58, № 9. — P. 1149–1154.

*Witschel, M.* Phytoene desaturase inhibitors / M. Witschell and G. Hampecht // *Modern crop protection compounds.* — 3<sup>rd</sup> ed. / ed. P. Jeshke, M. Witschell, W. Krämer & U. Schirmer. — Weinheim : Wiley-VCH, 2019. — Vol. 1. Herbicides. — P. 213–230.

*Zagar, C.* Protoporphyrinogen IX oxydase inhibitors / C. Zagar, R. Liebl, G. Theodoridis, and M. Witschell // *Modern crop protection compounds.* — 3<sup>rd</sup> ed. / Ed. P. Jeshke, M. Witschell, W. Krämer & U. Schirmer. — Weinheim : Wiley-VCH, 2019. — Vol. 1. Herbicides. — P. 173–211.

*Zirnhubl, R. L.* A history of weed science in the United States. — Amsterdam et al. : Elsevier, 2010. — 224 p.

# ГЛАВА 5

## ИНГИБИТОРЫ БИОСИНТЕЗА АМИНОКИСЛОТ

### 5.1. Биосинтез аминокислот

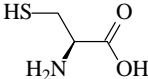
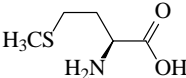
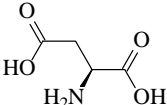
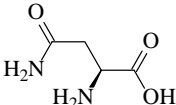
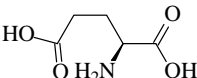
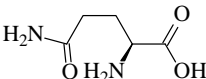
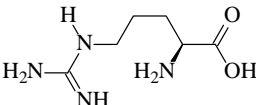
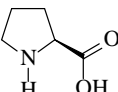
Аминокислоты используются растениями как структурные элементы белков, для запасаания энергии, транспорта и запасаания азота и промежуточные и вспомогательные продукты для синтеза огромного количества органических веществ самого разного назначения. Из них 20 (или 21, считая селеноцистеин) аминокислот, входящих в состав белков, называются протеиногенными (табл. 5.1). Самостоятельно синтезировать все необходимые аминокислоты способны только растения и микроорганизмы. Животные не могут образовывать некоторые аминокислоты, которые называются незаменимыми, поэтому должны получать их с пищей. К незаменимым для человека относятся гистидин, изолейцин, лейцин, валин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин.

Таблица 5.1

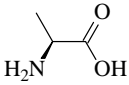
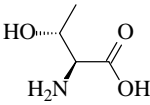
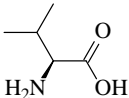
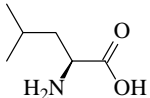
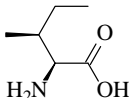
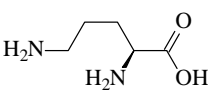
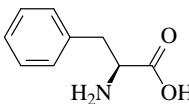
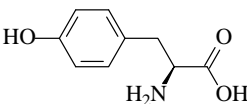
**Протеиногенные аминокислоты**

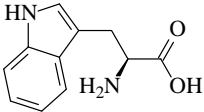
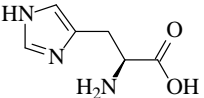
Соединение	Название	Сокращенное обозначение	Буквенное обозначение, рекомендованное ИЮПАК
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	Глицин	Gly	G
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH} \\   \quad \mid \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{OH} \end{array}$	Серин	Ser	S

Продолжение табл. 5.1

Соединение	Название	Сокращенное обозначение	Буквенное обозначение, рекомендованное ИЮПАК
	Цистеин	Cys	C
	Метионин	Met	M
	Аспарагиновая кислота	Asp	D
	Аспарагин	Asn	N
	Глутаминовая кислота	Glu	E
	Глутамин	Gln	Q
	Аргинин	Arg	R
	Пролин	Pro	P

Продолжение табл. 5.1

Соединение	Название	Сокращенное обозначение	Буквенное обозначение, рекомендованное ИЮПАК
	Аланин	Ala	A
	Треонин	Thr	T
	Валин	Val	V
	Лейцин	Leu	L
	Изолейцин	Ile	I
	Лизин	Lys	K
	Фенилаланин	Phe	F
	Тирозин	Tyr	Y

Соединение	Название	Сокращенное обозначение	Буквенное обозначение, рекомендованное ИЮПАК
	Триптофан	Тгр	W
	Гистидин	His	H

Центральная роль в биосинтезе аминокислот в растениях принадлежит хлоропластам, хотя большинство ферментов, участвующих в их образовании, закодировано в ядерной ДНК и образуется в цитоплазме. Синтез аминокислот осуществляется из продуктов фотосинтеза. Атом азота все аминокислоты получают из глутамата при помощи совместной работы глутаминсинтетазы и глутаматсинтазы в строме хлоропластов. Эти ферменты также играют главную роль в рециклизации азота в растениях из запасных амидов, глутамина и аспарагина. Кроме того, в цикле фотоокисления углерода образуется аммиак, который эффективно реассимилируется при помощи глутаминсинтетазы.

Основные пути биосинтеза аминокислот показаны на рисунке 5.1. Взаимопревращающиеся глицин и серин получают из продукта фотодыхания фосfogликолевой кислоты или фосfogлицериновой кислоты. Серин используется для синтеза цистеина. Из 2-оксо-глутаровой кислоты образуется глутаминовая кислота, а из нее — аргинин и пролин, а также аспарагиновая кислота под действием глутамат-оксалоацетат-аминотрансферазы. Аспартат служит предшественником лизина, метионина и треонина. Из пировиноградной кислоты синтезируются аланин и разветвленные аминокислоты валин, лейцин и при участии треонина изолейцин. Ароматические аминокислоты триптофан, фенилаланин и тирозин образуются из эритрозо-4-

фосфата — промежуточного продукта в цикле Кальвина и окислительном пентозофосфатном пути. Гистидин получается через рибозо-5-фосфат.

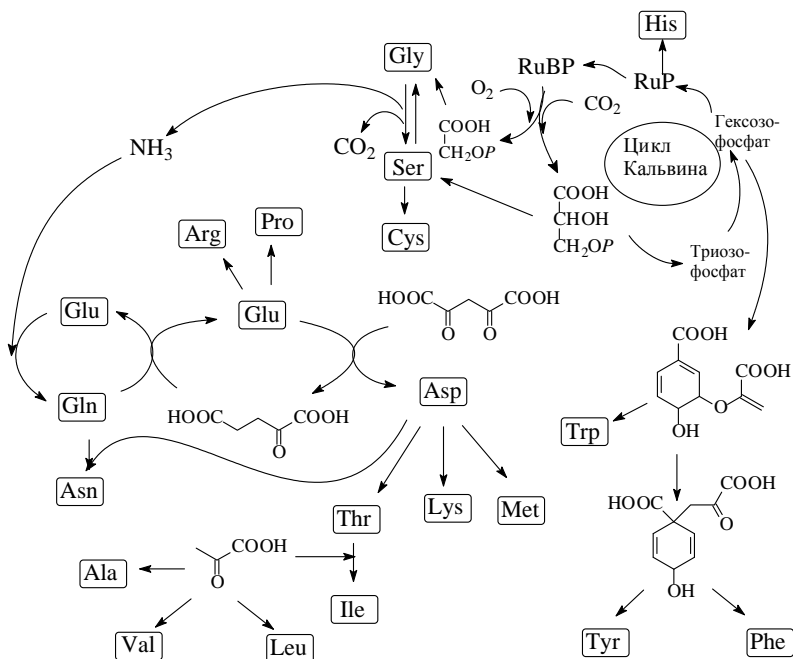


Рис. 5.1. Пути биосинтеза аминокислот в растениях. RuP — рибулозо-5-фосфат; RuBP — рибулозо-1,5-бисфосфат

Ферменты, участвующие в биосинтезе аминокислот, оказались очень уязвимыми мишенями для гербицидов, привлекательными также тем, что у животных некоторые из них вовсе отсутствуют, что делает их ингибиторы безопасными для нецелевых организмов. Эти вещества совершили несколько переворотов в технологии борьбы с сорными растениями. В настоящее время в качестве гербицидов используются ингибиторы 5-енолпирувилшикимат-3-фосфатсинтазы (группа HRAC G), глутаминсинтазы (группа H) и ацетолактатсин-



тазы (группа В), которые стали самыми ценными и широко применяемыми средствами защиты растений. Синтезируемые при помощи этих ферментов аминокислоты играют совершенно разные функции в растениях, за исключением интеграции в белки, и их биосинтез подавляется разными способами, поэтому их ингибиторы объединены в настоящей главе только по формальному признаку. Как и в случае подавления фотосинтеза, первичной причиной угнетения роста и гибели растений часто становится не недостаток необходимых метаболитов, но активация других опасных процессов, в частности образование активных форм кислорода.

## 5.2. Глифосат

5-Енолпирувилшикимат-3-фосфатсинтаза (EPSPS) — это шестой фермент в каскаде шикимовой кислоты, который используется для синтеза ароматических аминокислот — фенилаланина, тирозина и триптофана. Она имеется у растений, грибов и бактерий, но отсутствует у животных, поэтому ароматические кислоты незаменимы в питании. Помимо включения в белки эти аминокислоты и полупродукты их синтеза используются как прекурсоры несметного количества ароматических соединений в растениях (рис. 5.2). Около 30% всего фиксируемого углерода направляется в шикиматный каскад. По шикиматному пути образуются витамин  $K_1$  — филлохинон (кофермент ФС I), пластохинон (кофермент ФС II, оксидоредуктаз и субстрат в электрон-транспортной цепи хлоропластов), убихиноны (компоненты дыхательной цепи митохондрий и коферменты оксидоредуктаз), витамин  $B_9$  — тетрагидрофолиевая кислота (кофермент трансфераз; см. п. 7.5), витамин Е — токоферол (антиоксидант). Пластохинон участвует в синтезе каротиноидов, которые эссенциально необходимы для зеленых растений (см. п. 4.1). Коричная и *п*-кумаровая кислоты служат предшественниками для образования лигнина — аморфного полимера, составляющего 5–35% сухой массы растений, в зависимости от их стадии развития. Лигнин — важный компонент вторичной клеточной стенки растений, скрепляющий в ней микрофибриллы целлюлозы. Из продуктов шикиматного пути образуются разнообразные низкомолекулярные фенольные соединения различного назначения (флавоноиды, антрахиноны, стильбены, кумарины, таннины и др.).

Ароматические аминокислоты — предшественники алкалоидов и фитоалексинов, служащих для защиты от вредителей и болезней. Вещества из шикиматного каскада используются для синтеза гормонов — индолилуксусной, абсцизовой и салициловой кислот.

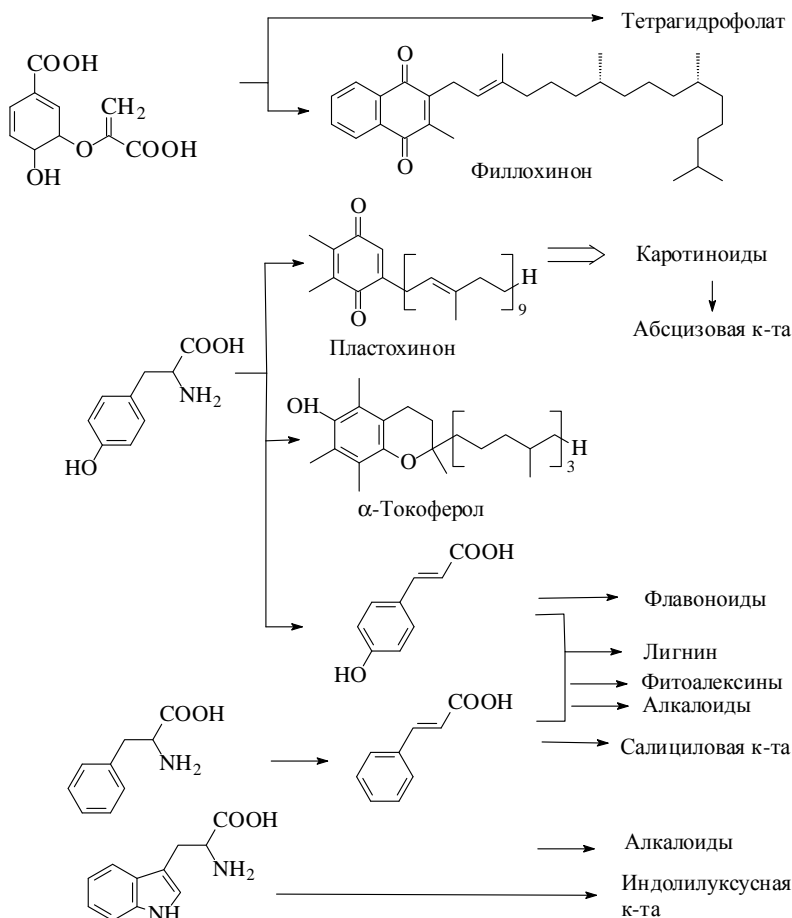


Рис. 5.2. Некоторые продукты, образующиеся при участии EPSPS

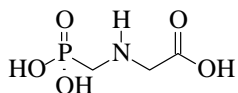
При прерывании каскада шикимовой кислоты на участке образования 5-енолпирувилшикимат-3-фосфата блокируется синтез перечисленных соединений, однако непосредственная причина гибели растения не вполне понятна. Ряд исследователей считают, что уменьшение пула ароматических аминокислот приводит к недостаточному образованию белков, что согласуется с медленным развитием токсических симптомов. Поскольку фенилаланин, тирозин и триптофан регулируют активность ферментов шикиматного пути и репрессировывают их синтез, другие полагают, что увеличение потока органического углерода в разрегулированном шикиматном каскаде, приводящем к накоплению шикимовой кислоты и шикимат-3-фосфата, содержание которых может повышаться до 16% сухого веса, обычно находящихся в растениях лишь в следовых количествах, приводит к дефициту связанного углерода в других метаболических путях. Глифосат вызывает угнетение фотосинтеза и метаболизма сахарозы, распад хлорофилла и активирует окисление ауксина. Хелатирование глифосатом металлов может снижать доступность поливалентных катионов, например кофакторов ферментов или важных структурных элементов, как  $Mg^{2+}$  в хлорофилле. Фотопотенцированная активность глифосата может быть обусловлена нарушением образования каротиноидов.

Ключевые исходные соединения шикиматного пути — фосфоенолпируват (PEP) и D-эритрозо-4-фосфат, которые образуются из глюкозы соответственно при гликолизе и в окислительном пентозофосфатном пути. Реакция между ними, подобная альдольной конденсации, приводит к образованию 7-фосфата 3-дезоксид-2-оксо-D-арабиногептоновой кислоты, которая претерпевает ряд превращений, включая отщепление фосфата, замыкание цикла и восстановление, давая шикимовую кислоту (рис. 5.3). Она фосфорилируется до шикимат-3-фосфата (S3P). Фермент EPSPS катализирует взаимодействие S3P с фосфоенолпируватом с образованием 5-енолпирувилшикимат-3-фосфата (EPSP). В результате элиминирования фосфорной кислоты образуется хоризмовая кислота. Перегруппировка Кляйзена приводит к префеновой кислоте. При декарбоксилировании и дегидратации префеновой кислоты образуется фенилпировиноградная кислота, а при декарбоксилировании и дегидрировании под действием  $NADP^{+}$ -зависимой префенат-дегидрогеназы — *n*-гидроксифенилпировиноградная кислота. Эти кислоты могут переаминироваться с участием глутаминовой кислоты, давая соответственно



EPSPS высших растений имеет массу 45–50 кДа и встречается главным образом в хлоропластах, но ее синтез осуществляется в цитоплазме.

Единственным коммерческим гербицидом – ингибитором EPSPS остается **глифосат** (*N*-фосфонометилглицин). Он отнесен к группе HRAC G. Глифосат оказался уникальным ингибитором EPSPS. Синтезировано более 1000 гомологов и аналогов глифосата, но малейшие изменения в его структуре приводят к существенному снижению или исчезновению активности.



Глифосат

Глифосат — один из немногих гербицидов, для которого существует белок-переносчик, способствующий его перемещению через плазматические мембраны. Физико-химические свойства глифосата позволяют ему транспортироваться из листьев по флоэме в ткани, накапливающие сахарозу. Так фитотоксичные концентрации глифосата достигаются в меристемах, молодых корнях и листьях, запасующих органах и других растущих тканях. Обычно растения не способны разрушать глифосат, или распад его происходит лишь в незначительной степени. Обработка глифосатом приводит к ингибированию роста, хлорозу, некрозам и гибели растений. Однако у обработанных растений эти симптомы могут не наблюдаться в течение 7–10 дней. Прекрасное поглощение и активное перемещение в точки роста, отсутствие деградации в растениях и медленное наступление токсического действия — первоначальные причины высокой эффективности глифосата.

Глифосат применяется как неселективный листовой гербицид с НР 0,25–6 кг/га. Он используется для сплошного уничтожения растительности и обладает широким спектром активности: он эффективен против более чем 300 видов однолетних и многолетних сорняков и разрешен к применению на более чем 100 культурах в 130 странах, в том числе для обработки парков, пастбищ, лесных угодий, дорог, несельскохозяйственных площадей и для подавления водной расти-

тельности. Превосходная способность к перемещению в растении позволяет подавлять рост подземных меристем, клубней, луковиц, корневищ и других потенциально вегетативных структур, которые способны к регенеративному росту после уничтожения вегетирующей надземной части. Глифосат применяют в том числе для обработки железнодорожного полотна, а ранее использовали для уничтожения нелегальных посадок кокаинового куста, конопли и мака в разных странах во время «Войны с наркотиками» (план «Колумбия»). Глифосат инактивируется при контакте с почвой, не проникает через семенную оболочку, поэтому посев можно производить сразу после обработки гербицидом. Он не всасывается через кору деревьев, из-за чего им можно обрабатывать вегетирующие сады и виноградники, лишь избегая его попадания на листья культурных растений. Расширить спектр применения глифосата позволило его использование на генно-модифицированных сортах, устойчивых к гербициду. Кроме этого, глифосат применяют для предуборочной десикации (подсушивания) вегетативных частей подсолнечника, рапса, хлопчатника, сои, гороха и других культур.

Австралийский эксперт по борьбе с сорняками С. Паулс и представитель Службы сельскохозяйственных исследований при Министерстве сельского хозяйства США (ARS USDA) С. Дьюк назвали глифосат «практически идеальным гербицидом» и «находкой века, которая так же важна для надежного всемирного производства продуктов питания, как пенициллин для борьбы с болезнями» (Duke and Powles, 2008).

*N*-Фосфометилглицин впервые был синтезирован в 1950 г. шведским химиком Генри Мартином (H. Martin), сотрудником небольшой фармацевтической компании Cilag AG, но глифосат не проявил фармацевтически ценной активности, и его синтез не был опубликован. После покупки компании фирмой Johnson and Johnson она продала невостребованную библиотеку веществ, в том числе и глифосат, компании Aldrich Chemical, а та, в свою очередь, торговала купленными образцами в 1960-е гг. В 1964 г. Stauffer Chemical Co. запатентовала его в качестве комплексообразующего чистящего средства. В то же время в подразделении неорганических веществ компании Monsanto синтезировали более 100 производных аминометилфосфоновой кислоты как комплексонов для умягчения воды. Их заодно протестировали на гербицидную активность. Два из них слабо подавляли

многолетние сорняки. Сотруднику Джону Францу (J. E. Frantz) было поручено отыскать более активное соединение. Он нарисовал несколько возможных метаболитов известных производных и вместе со своей группой начал их синтез. Уже третье синтезированное соединение оказалось глифосатом, повторно полученным в мае 1970 г. и прошедшим тепличные испытания в июле того же года. В 1974 г. глифосат в виде изопропиламинной соли был выпущен на рынок под торговым названием раундап. Дж. Франц был награжден в 1987 г. Национальной медалью в области технологий, высшей наградой США за достижения в сфере технологического прогресса, и в 1990 г. Медалью Перкина за «инновации в области прикладной химии, результатом которых стал выдающийся коммерческий успех». Вспомнила про свой приоритет и Stauffer, которая в 1980 г. подала патентную заявку на тримезиевую (триметилсульфониевую) соль глифосата, упущенную в патенте Monsanto, и выпустила ее под названием сульфосат в 1989 г., уже став частью компании Imperial Chemical Industries (сейчас Syngenta) (Dill et al., 2010; Cobb and Reade, 2010).

Рентгеноструктурный анализ EPSPS кишечной палочки *Escherichia coli* показал, что фермент состоит из двух полусферических доменов, которые складываются вместе при связывании лиганда S3P (рис. 5.4). В результате между ними формируется каталитический карман. Связывание глифосата регулируется несколькими аминокислотами вблизи каталитического кармана. Их последовательность очень консервативна у разных видов и используется для предсказания чувствительности EPSPS к глифосату.

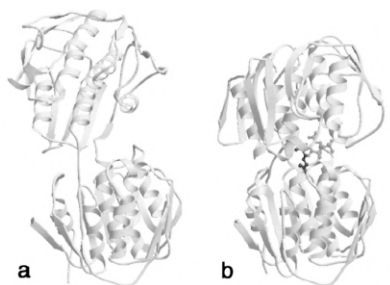
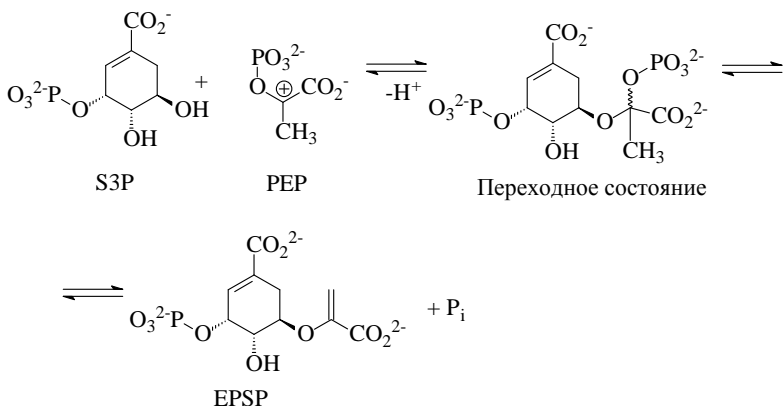


Рис. 5.4. Изображение EPSPS в открытой конформации (а) без лигандов и закрытой конформации (b) в связи с S3P и глифосатом (Schönbrunn et al., 2001). Верхний домен содержит остатки аминокислот 20–240, нижний — остатки 1–19 и 241–427

EPSPS катализирует обратимую реакцию S3P с PEP через постулированное тетраэдрическое переходное состояние:



Равновесие реакции сильно смещено вправо, измеренная константа равновесия этой реакции  $K = [\text{EPSP}][\text{P}_i]/[\text{S3P}][\text{PEP}] = 180$ .

Глифосат действует как конкурентный обратимый ингибитор по отношению к PEP и бесконкурентный ингибитор в отношении шикимат-3-фосфата. S3P образует комплекс с ферментом, с которым впоследствии очень эффективно связывается глифосат ( $pI_{50}$  6,0), причем значительно прочнее, чем PEP. Комплекс [EPSPS·S3P·глифосат] обладает большой устойчивостью и фактически оказывается терминальным состоянием EPSPS. При этом глифосат не ингибирует другие PEP-зависимые ферменты. Известен только еще один фермент, структурно и механистически похожий на EPSPS — UDP-*N*-ацетилглюкозамин-енолпирувил-трансфераза, играющая важную роль в синтезе бактериальной клеточной стенки, но и он не ингибируется глифосатом. Взаимодействия в тройном комплексе EPSPS из кишечной палочки *Escherichia coli*, S3P и глифосата, установленные рентгеноструктурным анализом, показаны на рисунке 5.5.

Считается, что глифосат имитирует промежуточный протонированный оксокарбениевый ион PEP, образование которого предполагается из эксперимента, в котором комплекс [EPSPS·S3P] вызывает



дейтериевый обмен PEP с D<sub>2</sub>O (Sikorski and Gruys, 1997). Однако исследования показали, что взаимодействие EPSPS с глифосатом несколько более сложное, чем обычное конкурентное ингибирование.

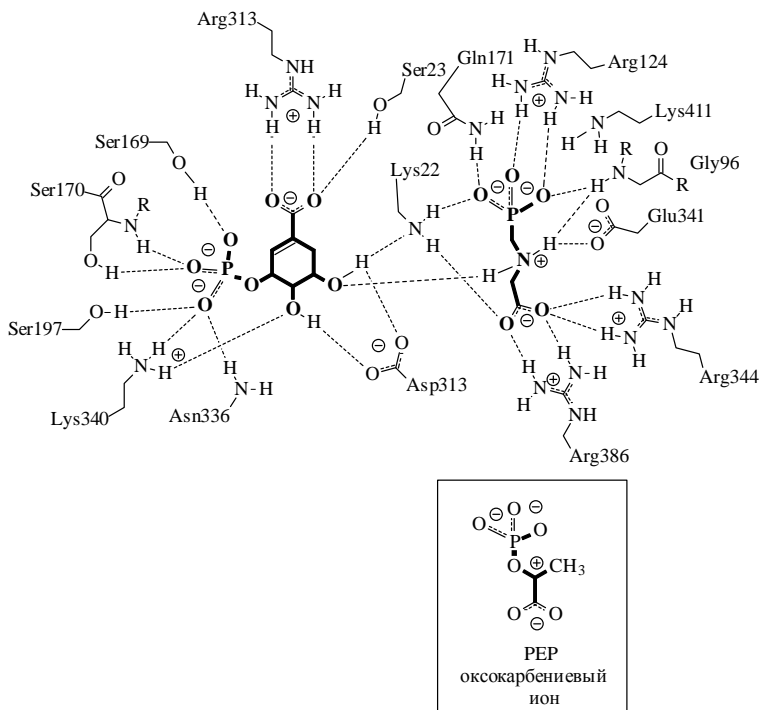


Рис. 5.5. Схематическое изображение связывания лигандов в комплексе [EPSPS-S3P-глифосат] кишечной палочки *Escherichia coli* (Schönbrunn et al., 2000; Schönbrunn et al., 2001). Лиганды выделены жирными линиями. Пунктирные линии показывают водородные связи и ионные взаимодействия. Не показаны молекулы воды, входящие в комплекс, и гидрофобное взаимодействие S3P с Tyr-200

Глифосат связывается поблизости от S3P, не нарушая структуру полости активного сайта. S3P образует водородную связь гидроксильной группы в положении 5 с атомом азота глифосата. Еще два

дополнительных взаимодействия между субстратом и ингибитором обусловлены боковой цепью лизина-22 и молекулой воды (на схеме не показана). Связывание глифосата контролируется главным образом заряженными аминокислотными остатками из обоих доменов фермента, среди которых Lys-22, Arg-124 и Lys-411 участвуют в связывании PEP. Было показано, что в отсутствие ингибитора при тех же условиях кристаллизации ионы фосфата и формиата занимают те же положения и координируются теми же самыми ионными связями, которые притягивают фосфатную и карбоксилатную группы глифосата. Из-за того, что образование комплекса фермента с S3P оказывается необходимым условием для кристаллизации с  $\text{HCOO}^-$  и  $\text{P}_i$  из раствора 1 М  $\text{HCOONa}$  / 25 мМ  $\text{NaKHPO}_4$ , считается, что именно S3P инициирует превращение фермента в закрытое состояние, а не отрицательно заряженные ионы или глифосат. О роли S3P в образовании активного состояния фермента свидетельствует также то, что замена в нем аргинина-27 — остатка, который взаимодействует только с S3P, — на аланин (Arg27Ala) препятствует связыванию как S3P, так и глифосата. Складывание доменов приводит к нарастанию положительного заряда в щели между ними, притягивающего отрицательно заряженные ионы в активный сайт (Schönbrunn et al., 2001).

Очевидно, что анионные центры PEP расположены ближе друг к другу, чем у глифосата в вытянутой конформации. Если считать, что карбоксилатные остатки PEP и глифосата располагаются в одном и том же участке фермента, боковые цепи Lys-22, Arg-124 и Lys-411 должны тянуться за фосфатной группой более короткой молекулы PEP. Это предположение согласуется с устойчивостью к глифосату мутантного белка Gly96Ala. Дополнительная метильная группа аланина препятствует связыванию с фосфонатной группой глифосата, но в меньшей степени сказывается на взаимодействии с более удаленной фосфатной группой PEP (Schönbrunn et al., 2001).

У устойчивой формы EPSPS из *Agrobacterium* sp. (CP4) глицин-100 заменен аланином (Gly100Ala) по сравнению с обычной EPSPS *E. coli*, что заставляет молекулу глифосата связываться с ферментом в укороченной конформации (рис. 5.6). Такое изменение строения сайта связывания мало сказывается на каталитической активности фермента, но делает его нечувствительным к ингибитору (Funke et al., 2006). Белок CP4-EPSPS с обратной заменой Ala100Gly связывает

глифосат в вытянутой конформации, как и обычная EPSPS, и становится вновь восприимчивым к его действию.

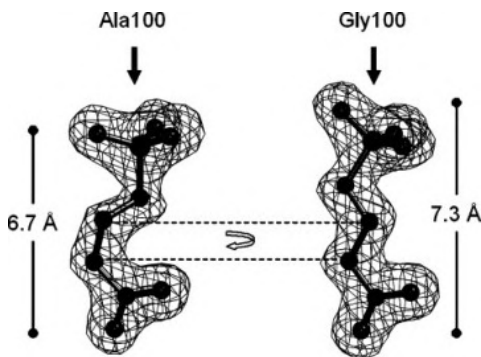
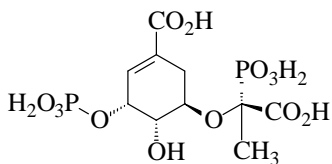


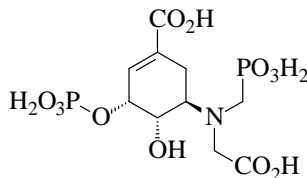
Рис. 5.6. Молекула глифосата в укороченной конформации в тройном комплексе с резистентной CP4-EPSPS (слева) и в вытянутой конформации при взаимодействии с чувствительной Ala100Gly CP4-EPSPS (справа) (Funke et al., 2006). Такую же конформацию принимает глифосат в чувствительных EPSPS *E. coli* и *Streptococcus pneumoniae*. При взаимодействии с остатком аланина молекула глифосата укорачивается на ~0,6 Å главным образом за счет вращения вокруг связи C–N, ближайшей к карбоксильной группе

Таким образом, глифосат в укороченной конформации, соответствующей по длине  $\text{PEP} \cdot \text{H}^+$ , утрачивает ингибирующие свойства, как и его более короткие аналоги. Среди производных глифосата ( $K_i$   $0,16 \cdot 10^{-6}$  М) сопоставимой активностью обладают только *N*-гидроксиглифосат ( $K_i$   $2,2 \cdot 10^{-6}$  М) и *N*-аминоглифосат ( $K_i$   $0,61 \cdot 10^{-6}$  М), тогда как *N*-метилглифосат уже значительно менее активен ( $K_i$   $78 \cdot 10^{-6}$  М). Замена иминогруппы на атомы O, S или группы  $\text{CH}_2$ ,  $\text{SO}_2$  приводит к почти полному исчезновению активности ( $K_i > 12 \cdot 10^{-3}$  М), заметным действием обладает только сульфоксидный аналог, содержащий группу  $\text{S}^+ - \text{O}^-$  вместо NH ( $K_i$   $32 \cdot 10^{-6}$  М). Значительно большую аффинность к ферменту имеют аналоги тройных комплексов переходного состояния [EPSPS·S3P·PEP] и [EPSPS·S3P·глифосат] 5.1 и 5.2 (Sikorski and Gruys, 1997):



**5.1**

$$K_i 5 \cdot 10^{-9} \text{ M}$$



**5.2**

$$K_i 7,4 \cdot 10^{-6} \text{ M}$$

При этом второе соединение обладает относительно скромной ингибирующей активностью, конкурентной в отношении EPSP. Более того, оно проявляет скорее смешанное, чем конкурентное ингибирование в отношении  $P_i$  в обратной реакции. Это означает, что «глифосатный аналог» **5.2** может эффективно занимать сайт связывания S3P или EPSP, но не полностью конкурентно перекрывает сайт PEPP<sub>i</sub>. Исследование его комплекса с ферментом при помощи  $^{31}\text{P}$  ЯМР также показывает, что он занимает субсайт S3P, но едва ли распознается в субсайте PEPP<sub>i</sub>. Связывание с субсайтом PEPP<sub>i</sub>, которое важно для эффективности соединения **5.1**, не достигается у глифосатсодержащей гибридной молекулы **5.2**. Бисубстратный ингибитор **5.1**, объединяющий структуры S3P и PEP, отличается специфической активностью и характером ингибирования от вещества **5.2** с ковалентно связанными S3P и глифосатом, при том что обе молекулы хорошо соответствуют пространственным характеристикам тетраэдрического переходного состояния между S3P и EPSP. Эти различия означают, что глифосат в укороченной, сжатой конформации, ковалентно связанный с S3P, не совпадает при наложении с PEP, и маловероятно, что глифосат связывается с ферментом так же, как PEP. Кроме того, при случайном добавлении субстратов к комплексу [EPSPS-EPSP] глифосат не препятствует его связыванию с  $P_i$ , что приводит образованию четырехкомпонентного комплекса [EPSPS-EPSP-глифосат- $P_i$ ] (Sikorski and Gruys, 1997). Таким образом, глифосат использует только часть участков связывания PEP в ферменте и его связывание может быть охарактеризовано как ложное аллостерическое взаимодействие (Duke and Powles, 2008).

Глифосат выпускается в виде оригинальных изопропиламинной (раундап, Monsanto) и тримезиевой солей— сульфосат (тачдаун, Syngenta), а также моно- и диаммонийной (тачдаун IQ, Syngenta), калиевой (раундап WeatherMAX, Monsanto), диметиламинной (дюранго, Dow AgroSciences), моно- и сесквинатриевой (поладо, Monsanto) и моноэтаноламинной солей. В США зарегистрировано более 50 препаратов на основе глифосата, в России — около 80, всего в мире в 2010 г. — более 750, обычно представляющих собой растворимые концентраты, редко — растворимые порошки или водорастворимые гранулы с содержанием 30–50% глифосата в пересчете на кислоту.

Растворимость глифосата в воде при 20°C составляет 1,16%, что слишком мало для приготовления коммерческого растворимого концентрата. Растворимость его солей существенно выше (табл. 5.2). Кроме того, фитотоксичность свободной кислоты значительно меньше, чем у солей. Большинство препаративных форм содержит однозамещенную соль глифосата, имеющую 1 моль нейтрализующего катиона на 1 моль кислоты. При повышении содержания основания и использования их смесей можно добиться еще большего увеличения концентрации кислоты в растворе. Глифосат чувствителен к жесткой воде, образуя в ней осадок малорастворимых солей, поэтому при приготовлении рабочих растворов часто дополнительно используют адъюванты — комплексообразователи и  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  в концентрации около 1%.

Таблица 5.2

**Растворимость в воде солей глифосата в мольном соотношении глифосат/основание 1:1 при 20°C (Dill et al., 2010)**

Катион	Растворимость, % д. в.	Растворимость, % экв. кислоты (pH раствора)
H <sup>+</sup>	1,16	1,16 (2,5)
Li <sup>+</sup>	19	18 (4,5)
Na <sup>+</sup>	34	30 (3,6)
K <sup>+</sup>	54	44 (4,2)
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	39	35 (4,3)

Катион	Растворимость, % д. в.	Растворимость, % экв. кислоты (рН раствора)
$(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}_3^+$	63	47 (4,6)
$(\text{CH}_3)_3\text{S}^+$	78,6	54 (4,06)
	50	34 (4,2)

Традиционная препаративная форма глифосата — раундап, содержащая его изопропиламинную соль и катионогенное ПАВ (обычно 15% полиэтоксилированных талловых алкиламинов), относительно медленно поглощается многолетними травянистыми сорняками. Производитель утверждает, что его тримезиевая соль (тачдаун) с новым алкилполиглюкозидным адъювантом проявляет более высокую активность (до 6 крат выше, чем кислота) и улучшенную абсорбцию, из-за чего эта препаративная форма нечувствительна к осадкам уже через час после применения. Сложность приготовления препаративных форм в виде высококонцентрированных растворов заключается в том, что немногие ПАВ могут смешиваться с ними без расслаивания. Приготовлению твердых препаративных форм мешает гигроскопичность солей глифосата.

У высших растений не обнаружено природной устойчивости к глифосату, поэтому он не обладает селективностью. Несколько менее чувствительны к нему, чем другие растения, свинорой пальчатый и выюнок полевой.

Из-за неселективности глифосата в течение 20 лет после открытия его применение ограничивалось сплошным уничтожением растительности перед посадкой культуры, обычно используемой на стерне или парах. Он был приоритетным гербицидом при выращивании пшеницы и для обработки несельскохозяйственных площадей. До создания устойчивых сортов его также применяли с использованием направленной обработки, когда возможно избежать попадания гербицида на листья и другие вегетирующие части культурных растений, например для уничтожения прикорневых сорняков в садах и виноградниках или при аккуратном опрыскивании междурядий. Использование экранированных опрыскивателей и приспособлений для контактного нанесения рабочих жидкостей, гелей и пен на верхушки сорняков, возвышающихся над культурными растениями (кисти, ва-

лики и т. п., вайперы (англ. wiper) — передвижные устройства, использующие для намазывания препарата на сорняки шнур или холст, на которые подается рабочая жидкость), введение гербицида в растение при помощи иньекторов и в насечки на стволах позволило расширить применение глифосата на чувствительных культурах. Даже небольшие количества глифосата, попав на листья, вызывают угнетение растений из-за его прекрасной способности к транслокации в точки роста.

Важной вехой в использовании глифосата стало коммерческое выращивание с 1996 г. генетически модифицированной (ГМ) сои. С тех пор признак устойчивости к глифосату, зарегистрированный под торговой маркой Roundup Ready® (RR), был получен у сои, масличного рапса (канолы\*), хлопчатника, кукурузы, люцерны, сахарной свеклы и др. Все RR культуры имеют глифосат-нечувствительную EPSPS, происходящую из бактерий или растений (см. п. 12.3.1).

Использование глифосата в сочетании с устойчивыми культурами сильно удешевило и упростило борьбу с сорняками по сравнению с другими технологиями. Экономическая выгода от использования RR культур стала очевидной для сельхозпроизводителей. Из-за этого глифосат в значительной степени потеснил избирательные гербициды, ранее использовавшиеся на сое, хлопчатнике и других культурах, снизив их стоимость. Это вызвало экономические сложности у конкурентных международных производителей гербицидов, не обладающих этой технологией, и привело к масштабному совершенствованию их производства.

Глифосат — один из самых малотоксичных пестицидов для животных. Поэтому он используется в черте города и на рекреационных площадях, на промышленных площадках и территориях сельскохозяйственного назначения. Глифосат имеет более низкую острую токсичность, чем большинство обычных химических веществ, таких как хлорид натрия или аспирин, его ЛД<sub>50</sub> для крыс превышает 5000 мг/кг. Некоторые компоненты препаративных форм и катионы, используемые с глифосатом, более токсичны, чем анион глифосата. Глифосат

---

\* Канола (от англ. **C**anadian **O**il, **L**ow **A**cid) — изначально канадские сорта масличного рапса (*Brassica napus*), масло которых характеризуется низким (<2%) содержанием токсичной длинноцепочечной эруковой кислоты C22:1ω9 (в обычном рапсовом масле ее содержится 56–65%) и глюкозинолатов, придающих маслу горчичный вкус, что делает его пригодным для употребления в пищу.

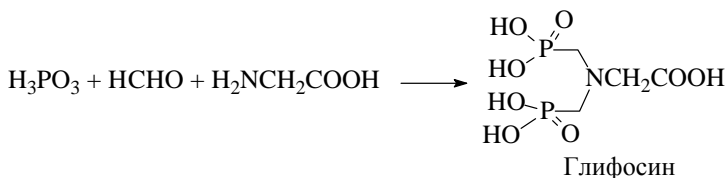
не оказывает канцерогенного или репродукционного токсического действия, он не обладает хронической токсичностью.

Глифосат считается экологически безопасным гербицидом. Он прочно связывается с компонентами почвы, очень слабо перемещается в ней и не попадает в грунтовые воды, поэтому применяется только как послевсходовый листовый гербицид. Он быстро деградирует в почве при помощи микроорганизмов, которые могут использовать его в качестве единственного источника фосфора. Глифосат нелетуч, поэтому не загрязняет воздух. При рекомендованных нормах расхода глифосат не оказывает негативного влияния на нецелевые организмы, кроме некоторых грибов.

В целом использование глифосат-резистентных культур оказалось более щадящим для окружающей среды, чем традиционное применение гербицидов. Применение глифосата часто позволяет отказаться от вспахивания, чреватого эрозией почв, потерей плодородного слоя и последующим загрязнением поверхностных вод и воздуха, а также требующего дополнительных затрат моторного топлива.

Предложено несколько сотен способов получения глифосата, но коммерческое использование получили лишь несколько из них.

Прямым синтезом из фосфористой кислоты, формальдегида и глицина по реакции Кабачника — Филдса глифосат получается с очень низким выходом; основной продукт реакции — *N,N*-бис-(фосфонометил)глицин (**глифосин**):

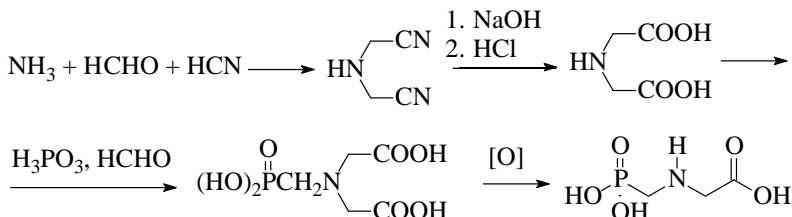


Этот комплексон — один из тех, что исследовались Monsanto и послужили моделью для Дж. Франца. Помимо этого, он способствует повышению сахаристости сахарного тростника, из-за чего имеет некоторое применение в сельском хозяйстве.

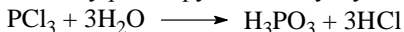
Поэтому первоначальный способ синтеза глифосата Monsanto заключается в получении иминодиуксусной кислоты из аммиака, формальдегида и синильной кислоты, конденсации ее с формальде-



гидом и фосфористой кислотой и последующим окислением продукта:

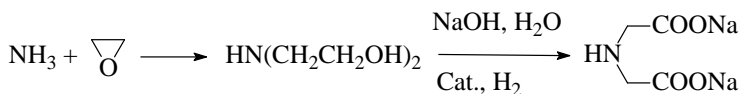


Часто при осуществлении реакции  $\text{HCl}$  и  $\text{H}_3\text{PO}_3$  получают *in situ*, прибавляя  $\text{PCl}_3$  к водному раствору иминодиуксусной кислоты:



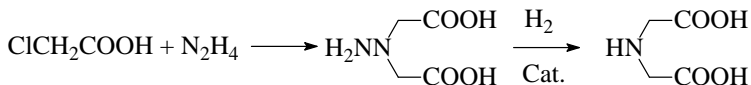
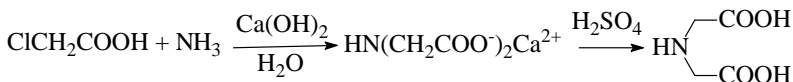
Глифосат устойчив к нагреванию, кислотам, щелочам и окислителям, поэтому окислять фосфометилиминодиуксусную кислоту можно концентрированной серной кислотой, пероксидом водорода, электролитически или кислородом/воздухом в присутствии катализаторов.

На новых мощностях Monsanto иминодиуксусную кислоту синтезируют необычной реакцией окисления диэтанолamina в водном растворе в присутствии  $\text{NaOH}$  и катализаторов, которыми могут служить  $\text{Cu}$ ,  $\text{Ni}$  и другие металлы, при нагревании под давлением водорода, при этом выделяется  $\text{H}_2$ :

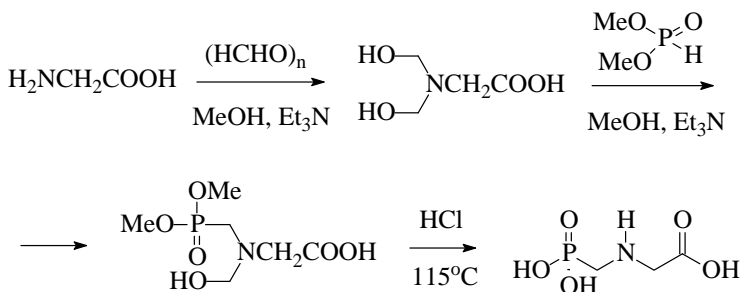


Свободную кислоту выделяют при помощи электродиализа с биполярными мембранами.

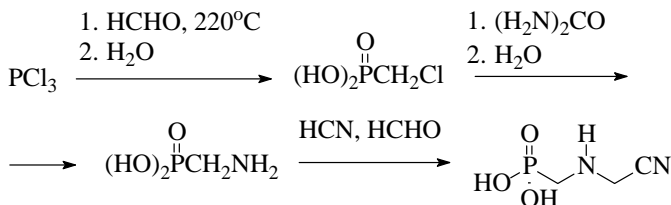
В Китае из-за низкой цены на монохлоруксусную кислоту иминодиуксусную кислоту традиционно получали взаимодействием хлор-уксусной кислоты с раствором аммиака в присутствии  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  или с гидразином:



Еще один способ, проводимый *single pot*, используется многими производителями в Китае. Он заключается в конденсации глицина с параформальдегидом в метаноле в присутствии триэтиламина, последующем добавлении к реакционной массе диметилфосфита, а затем нагревании ее с концентрированной HCl, при этом метанол и триэтиламин отгоняют и используют в рецикле:



Компания Syngenta для получения сульфосата использовала взаимодействие формальдегида с  $\text{PCl}_3$  с последующим гидролизом продукта до хлорметилфосфоновой кислоты, которую при помощи мочевины превращают в аминометилфосфоновую кислоту, а из нее получают фосфометиламиноацетонитрил:



В 1970-х гг. использование глифосата в мире было довольно скромным по сравнению с наиболее многотоннажными гербицидами и медленно росло до наступления эры ГМ-растений. К 1994 г. всемирное производство глифосата в пересчете на кислоту достигло 56,3 тыс. т, из них в сельском хозяйстве расходовалось 43 тыс. т, еще около 13 тыс. т применялось на несельскохозяйственных площадях. Для сравнения: в том же году только в США для обработки одной кукурузы фермеры истратили около 60 тыс. т гербицидов (атразина и метолахлора). Бурный рост сельскохозяйственного потребления глифосата начался после внедрения в практику RR-культур с 1996 г. Общий объем гербицида, используемый фермерами, вырос в 14,6 раза: с 51 тыс. т в 1995 г. до 747 тыс. т в 2014 г. Глобальное несельскохозяйственное применение увеличилось пятикратно с 16 тыс. т в 1995 г. до 79 тыс. т в 2014 г. (Benbrook, 2016). Рост всемирного использования глифосата в 1994–2014 гг. показан на рис. 5.7\*. В настоящее время глифосат — самый продаваемый пестицид в мире. Он стал первым пестицидом с ежегодным объемом продаж в 1 млрд долларов в начале 1980-х гг., сейчас его продажи достигают примерно 6 млрд долларов.

В мире за 1974 г. было произведено 3,2 тыс. т глифосата, с 1975 по 1984 г. — 130,5 тыс. т, с 1985 по 1994 г. — 387 тыс. т, с 1995 по 2004 г. — 1909 тыс. т, с 2005 по 2014 г. — 6133 тыс. т (Benbrook, 2016). В 2014 г. на каждый гектар площадей сельскохозяйственного назначения пришлось 0,53 кг глифосата, хотя в действительности глифосат был использован только на 22–30% сельхозугодий.

---

\* Из-за отсутствия многих данных в статье (Benbrook, 2016) часто оценка производилась расчетным путем исходя из обрабатываемых площадей и расхода гербицида или экстраполяцией, поэтому цифры могут не совпадать со сведениями из других источников. Сопоставить эти показатели затруднительно еще и потому, что применение глифосата и сульфосата может учитываться разными строками.

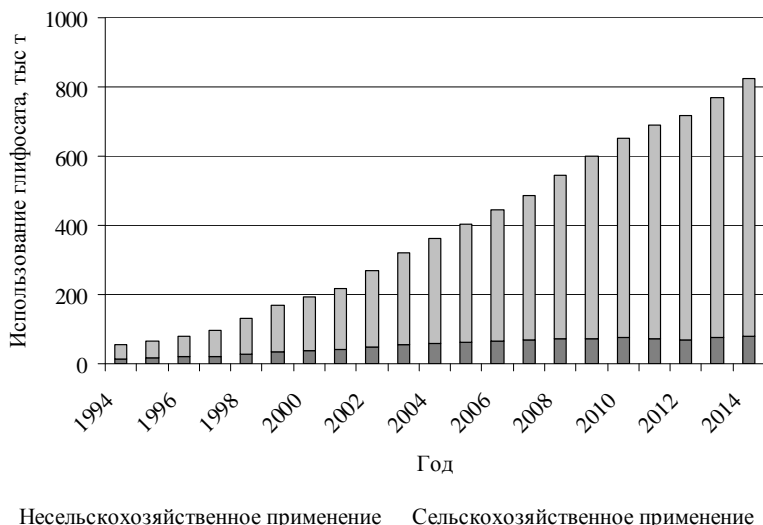


Рис. 5.7. Оценка использования глифосата в мире в 1994–2014 гг.  
(Benbrook, 2016)

Последний патент Monsanto, защищавший глифосат как индивидуальное вещество в США, прекратил действие в 2000 г. (мировая патентная защита завершилась в 1991 г.), что привело к окончанию монополии этой компании на его производство, резкому росту числа его производителей (сейчас его выпускают более 90 компаний, около 10 предприятий в Китае обеспечивают 30% мирового экспорта дешевого глифосата) и существенному снижению цены. Среднемировая цена технической кислоты в 1991 г. составляла 33,99 долл./кг, снизившись до 20,12 долл./кг в 1997 г. Цена на глифосат для конечного потребителя сильно колеблется в зависимости от ситуации на внутреннем рынке. Так, в 1996 г. цены в разных странах (в долларах США за килограмм) равнялись: в Японии — 77, Франции — 41,43, Великобритании — 40,68, США — 33,98, Испании — 24,68, Бразилии — 13,81, Малайзии — 10,24, Китае — 9,13, в мире в среднем — 23,49 (Woodburn, 2000). Сейчас цены на технический глифосат значительно снизились, в особенности в Китае, обвиняемом в демпинге, и при

очень низкой себестоимости производства регулируются высоким спросом, который превосходит предложение: если в Восточном Китае в октябре 2016 г. глифосат продавался за 2,80 долл./кг, то к ноябрю 2017 г. он подорожал до 4,12 долл./кг.

Крупнейший производитель глифосата Monsanto Company (приобретенная в 2018 г. Bayer CropScience), как правило, не участвует в прямой конкуренции за счет регулирования цены, а вместо этого успешно поддерживает или расширяет долю рынка, осуществляя пакетную продажу более дорогих гербицидов марки Roundup под собственным брендом в комплекте с семенами устойчивых сортов. В особенности в США эта стратегия была дополнена различными материальными поощрениями и системой льгот, специальным кредитованием, предоставлением скидок на покупку других гербицидов с иным механизмом действия (для задержки распространения устойчивых сорняков) и другими неценовыми льготами, специально разработанными для крупных клиентов.

Бессменное использование технологии борьбы с сорняками, основанной на многократном за сезон использовании глифосата в качестве единственного гербицида, из-за длительного селекционного давления в сочетании с грандиозными масштабами ее применения вызвало появление глифосат-резистентных популяций сорняков. Некоторые сорняки, в частности устойчивые виды щирицы, или амаранта Палмера, получили всемирное распространение и в настоящее время стали представлять серьезную помеху для посевов кукурузы и сои. Это привело к учащению обработок гербицидом и увеличению его расхода, который вырос в среднем с 0,92 кг/га д. в. в 1994 г. до 2,13 кг/га д. в. в 2014 г. (Benbrook, 2016). Для преодоления резистентности сорняков приходится сочетать глифосат с другими гербицидами, в частности ингибиторами фотосинтеза, протопорфириногенаксидазы, ацетолактатсинтазы, синтетическими ауксинами, метолахлором, паракватом.

### **Токсичность и канцерогенность глифосата для человека и других организмов**

На глифосат был собран такой массив данных о его влиянии на здоровье человека и окружающую среду, как ни на какой другой из пестицидов. Исследования глифосата на устойчивых ГМ-культурах не обнаружили его воздействия на какие-либо другие ферментные системы, кроме EPSPS. Из-за отсутствия EPSPS у животных глифосат малотоксичен для млекопитающих, птиц, земно-

водных, рыб, насекомых и дождевых червей. Он имеет низкую дермальную и ингаляционную токсичность, не проявляет канцерогенных, мутагенных, тератогенных свойств, нейротоксичности и репродукционной токсичности. Острая оральная ЛД<sub>50</sub> для крыс составляет 5600 мг/кг, мышей — 1568–11 300 мг/кг, кроликов — 3500 мг/кг, коз — 3530 мг/кг. Сульфосат более токсичен: ЛД<sub>50</sub> для крыс — 748–755 мг/кг, для мышей — 1250 мг/кг (источник: TOXNET). Известны случаи смертельных отравлений при приеме внутрь огромных доз концентрата гербицида, который более токсичен, чем кислота, из-за вспомогательных компонентов. В 1993 г. Агентство по охране окружающей среды США (EPA) признало, что при рассмотрении модели риска «наихудшего случая», когда индивид в течение всей жизни ел бы пищу, полученную с полей, обработанных глифосатом, с максимальными уровнями его остатков, никаких неблагоприятных последствий для его здоровья не ожидается.

Вместе с тем рост использования глифосата вызывает новые опасения. Глифосат, как и вообще генно-инженерные технологии, остается под пристальным вниманием общественности, поэтому регулярно появляются сообщения об обнаружении его возможного вредного влияния. Тревогу вызвал отчет Геологической службы США (USGS) 2011 г., сообщивший об обнаружении глифосата в 60–100% проб воздуха и дождевой воды в нескольких штатах (Chang et al., 2011). Предполагается, что глифосат, или его метаболит, или ПАВ в препаративной форме могут оказывать вредное влияние на почвенные микроорганизмы, дождевых червей, земноводных, рептилий, дафний (Székács and Darvas, 2012). Считается, что использование глифосата для уничтожения ваточника, кормового растения для гусениц бабочки монарха, привело к снижению ее численности (Pleasants and Oberhauser, 2012). Существует гипотеза, что глифосат виновен в гибели пчел, вызывая у них изменение микробиоты кишечника (Motta et al., 2018).

В 2015 г. Международное агентство по исследованию рака (МАИР), которое принадлежит Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (но ВОЗ при этом не представляет), отнесло глифосат к группе 2А (вероятные канцерогены для человека)\*. Такой подход к классификации подвергся критике, в том числе из-за того, что Агентство рассматривало потенциальную оценку опасности, а не риск, отчет был назван предвзятым и «вводящим общественность в заблуждение». Экологические активисты развернули широкую и небезуспешную кампанию за запрет этого вещества. При этом Федеральный институт оценки рисков Германии (BfR) в 2013 г., EPA, ВОЗ, Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН (ФАО), Европейская комиссия (ЕС), Агентство по вопросам регулирования защиты растений Канады (PRMA) в 2016 г., Европейская служба по продовольственной безопасности (EFSA), Австралийская администрация по пестицидам и ветеринарным препаратам (APVMA) и Комитет по

---

\* К этой же группе МАИР отнесены употребление кофе, красного мяса и дровяное опление.

оценке рисков Европейского агентства по химическим реагентам (ECHA) в 2017 г. признали, что глифосат вряд ли представляет канцерогенную опасность. Компания Monsanto была обвинена в оказании давления на МАИР и предоставлении неполных сведений в EFSA. В свою очередь, обнаружилось, что эксперт, консультировавший МАИР при оценке глифосата, и решительный сторонник его классификации как канцерогенного, также заключал контракты на консультацию юридических фирм, представляющих интересы предполагаемых жертв глифосата, получив за это 160 тыс. долларов США. В 2019 г. МАИР обвинили в сотрудничестве с «токсичными» юридическими фирмами, которые зарабатывают на судебном преследовании компаний за счет получения компенсаций за предполагаемые проблемы со здоровьем на основе классификации МАИР. Также МАИР обвинили в сокрытии конфликта интересов, затрагивающего несколько приглашенных экспертов, которые связаны с крупными денежными потоками от юридических фирм.

Знаковым прецедентным событием для глифосата и Bayer стало судебное решение в 2018 г., согласно которому школьный садовник из Калифорнии выиграл 78 млн долларов у Monsanto в качестве компенсации за вред здоровью, якобы причиненный гербицидом раундап, из-за того, что она недостаточно его предупредила об опасности препарата. В 2019 г. коллегия присяжных суда в Калифорнии обязала выплатить Bayer 2 млрд долларов ущерба (размер компенсации как превышающий прецедент затем был сокращен судьей до 86,7 млн) за ненадлежащее информирование о возможной канцерогенности раундапа. В 2018–2019 гг. в США было подано более 40 тыс. исков на астрономическую сумму к Monsanto Bayer, связанных с раундапом.

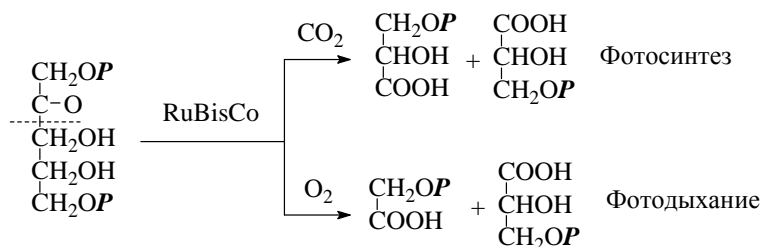
В 2019 г. препарат Roundup 360 запрещен во Франции, в Нидерландах вступил запрет на продажу глифосата частным лицам, австрийский парламент проголосовал за запрет глифосата в Австрии. Deutsche Bahn и Швейцарские федеральные железные дороги объявили о прекращении использования глифосата и других гербицидов для уничтожения растительности на железнодорожных путях с 2025 г. В 2015 г. глифосат запрещен для использования в Сальвадоре, на Бермудских островах, в Шри-Ланке (в 2018 г. вновь разрешен для обработки плантационных культур), в Колумбии запрет действует для борьбы с незаконными посадками кокаинового куста. В 2019 г. глифосат запрещен во Вьетнаме.

### **5.3. Фосфинотрицин**

В живых организмах в различных метаболических превращениях в качестве промежуточного продукта образуется аммиак. Аммиак токсичен для клеток и за счет своей высокой основности способен повышать значения pH в клеточных средах до нефизиологических значений. Если животные избыток аммиака, образующийся главным образом при катаболизме аминокислот, выводят в виде мочевины, то

растения, лишенные выделительной системы, зависят от совершенного механизма его связывания. Ключевой фермент для ассимиляции, реассимиляции и детоксикации аммиака — глутаминсинтетаза (GS). Среди растительных ферментов, которые используют аммиак в качестве субстрата, GS обладает наибольшей аффинностью к нему ( $K_m$   $3\text{--}5 \cdot 10^{-6}$  М). Аммиак образуется в тканях растений при восстановлении нитрита, катаболизме аминокислот и азотфиксации, но наибольшие его количества (до 90%), выделяются при фотодыхании.

Фотодыхание — это процесс, который протекает в хлоропластах параллельно с фотосинтезом на свету и заключается в окислении рибулозо-1,5-бисфосфата с потерей углерода, запасенного в фотосинтезе. Рибулозо-1,5-бисфосфаткарбоксилаза-оксигеназа (RuBisCo) катализирует как присоединение  $\text{CO}_2$  к рибулозо-1,5-бисфосфату при фотосинтезе в цикле Кальвина (см. п. 3.1.6), так и  $\text{O}_2$  в процессе светозависимого дыхания, или  $\text{C}_2$ -пути фотосинтеза. При фотодыхании рибулозо-1,5-бисфосфат окисляется до 3-фосфоглицерата и фосфогликолата:



В фотосинтезирующих тканях оксигеназная активность RuBisCo приводит к образованию 2-фосфогликолата в хлоропластах, который распадается на неорганический фосфат и гликолат. Этот интермедиат мигрирует в пероксисомы, где окисляется при помощи гликолатоксидазы, образуя глиоксилат и  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Пероксид водорода расщепляется на воду и  $\text{O}_2$  каталазой. Глиоксилат быстро метаболизируется при помощи глутамат-глиоксилат-аминотрансферазы и серин-глиоксилат-аминотрансферазы, в обоих случаях образуя глицин в качестве конечного продукта. Впоследствии в митохондриях две молекулы глицина превращаются в одну молекулу серина, при этом высвобождается  $\text{CO}_2$  и  $\text{NH}_3$ , которые реассимилируются в хлоропластах (Schulte et al., 2019) (рис. 5.8).



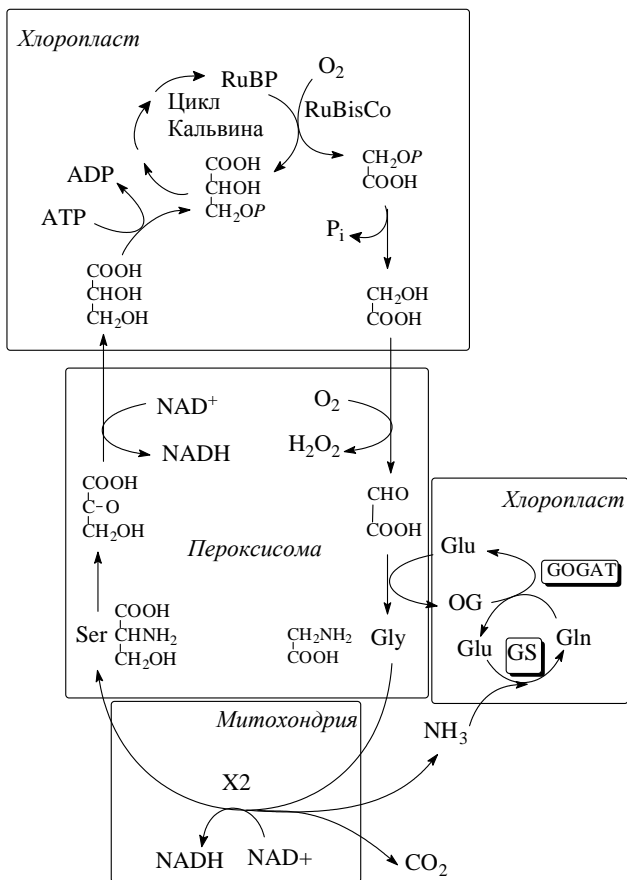
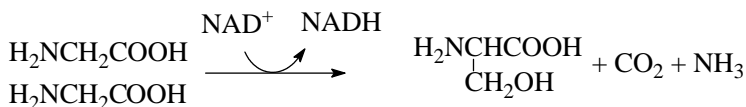
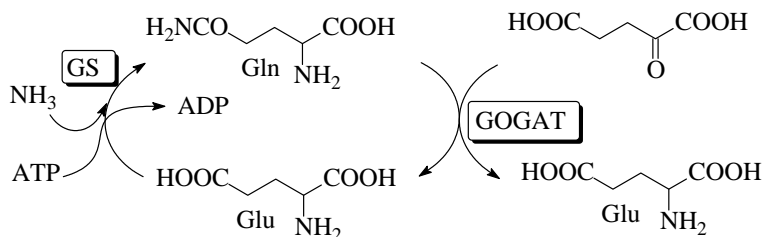


Рис. 5.8. Фотодыхание, метаболизм гликолевой кислоты ( $C_2$ -цикл фотоокисления углерода) и GS-GOGAT цикл: RuBP – рибулозо-1,5-бисфосфат; OG — 2-оксоглутарат; RuBisCo — рибулозо-1,5-карбоксилаза-оксигеназа; GS — глутаминсинтетаза; GOGAT — глутамин : 2-оксоглутарат-аминотрансфераза.

При превращении глицина в серин одна молекула глицина под действием глицинсинтазы расщепляется на  $\text{CO}_2$  и  $\text{NH}_3$ , а метиленовая группа переносится на тетрагидрофолиевую кислоту с образованием метилентетрагидроfolата ( $N^{5,10}\text{-CH}_2\text{-H}_4\text{Fol}$ ). Затем серингидроксиметилтрансфераза катализирует образование серина из второй молекулы глицина и  $N^{5,10}\text{-CH}_2\text{-H}_4\text{Fol}$ :



Высвобождающийся в реакции токсичный для растений аммиак связывается с глутаминовой кислотой при помощи глутаминсинтазы (GS). GS использует в качестве субстратов глутамат и аммиак, образуя из них глутамин, который, в свою очередь, служит субстратом глутаматсинтазы, или глутамин-2-оксоглутарат-аминотрансферазы (GOGAT), переносящей азот амидной группы глутамин на 2-оксоглутарат, при этом из 1 моля глутамин образуются 2 моля глутамата:



Цикл GS–GOGAT позволяет ассимилировать и повторно использовать аммиак с высокой эффективностью. Конечные продукты обоих ферментов используются как доноры аминогрупп для синтеза аминокислот, пуринов и пиримидинов (рис. 5.9).

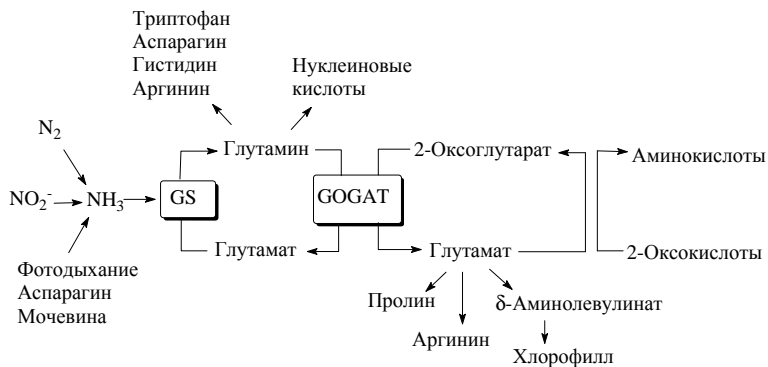
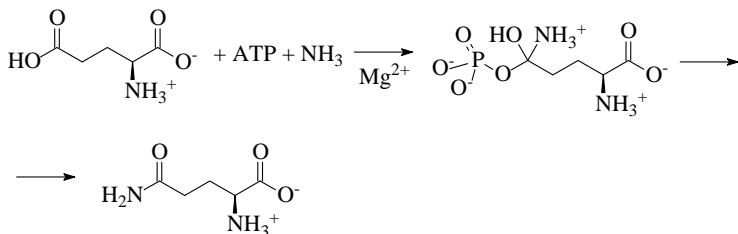


Рис. 5.9. Роль цикла GS-GOGAT в метаболизме азота в растениях (Schulte et al., 2019)

В связи с компартментализацией ассимиляции азота в цитозоле и хлоропластах у сосудистых растений различаются цитозольная (GS1) и хлоропластная (GS2) изоформы фермента, причем обе кодируются ядерным геномом. Их относительное содержание сильно варьируется у разных видов. Растительный фермент существует в виде октамера и декамера. Изозимы GS играют различную роль в метаболизме, и их активность изменяется в процессе развития растений в разных органах и типах клеток. У некоторых растений обнаружена корневая изоформа фермента, а у бобовых — клубеньковая (Schulte et al., 2019; Hoerlein, 1994).

Каждая субъединица фермента имеет активный центр с высоким сродством к субстратам. Молекула глутаминовой кислоты активируется через образование глутамилфосфата, после чего он амидируется аммиаком. Для такой активации требуется АТФ и ион  $\text{Mg}^{2+}$ :



В конце 1950-х гг. в зерне в качестве примеси, образующейся при отбеливании пшеницы, был идентифицирован **метионинсульфоксмин**. У животных при кормлении таким зерном изменялось поведение и возникали судорожные припадки. Выяснилось, что отравление связано с ингибированием GS в мозге. Глутамат играет роль нейромедиатора возбуждения, и после выброса в синаптическую щель из предсинаптического нейрона и взаимодействия с постсинаптическими рецепторами поглощается клетками астроглии, где под действием GS превращается в глутамин, который выводится в синаптическую щель, откуда может захватываться предсинаптическим нейроном (рис. 5.10), тогда как сам глутамат, возможно, не претерпевает обратного захвата (Shaner, 2004).

Метионинсульфоксмин позже был обнаружен в коре тропических деревьев семейства Коннарвые (Hoagland and Cutler, 2000). Из неклассифицированного штамма *Streptomyces* sp. был выделен трипептид L-(N<sup>5</sup>-фосфоно)метионин-(S)-сульфоксминил-L-аланил-L-аланин. Он неактивен в виде пептида, но распадается с образованием двух ингибиторов GS, **фосфометионинсульфоксмина** и метионинсульфоксмина (Duke, 2011).

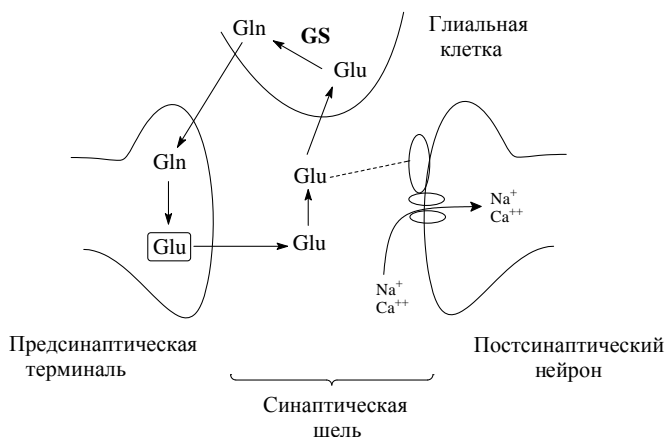
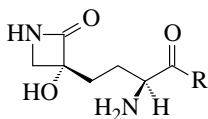


Рис. 5.10. Роль глутамата и его переработки GS в мозге (Shaner, 2004)

Около 50 лет назад было обнаружено, что некоторые патовары *Pseudomonas*, например *P. syringae* pv. *tabaci* и *P. syringae* BR2, вызывающие соответственно язву табака и фасоли, выделяют токсичный метаболит при инфицировании. Болезнь проявляется в образовании хлоротичных пятен в местах проникновения инфекции, после чего поврежденные ткани заселяются бактериями. Этим метаболитом оказался дипептид **табтоксин**, который сам по себе нефитотоксичен, но в растениях гидролизуетсся с образованием фитотоксичного **табтоксинин-β-лактама** — мощного ингибитора GS. Из различных актиномицетов были выделены варианты табтоксина с другими аминокислотными остатками. Действительно, обработка токсином листьев табака вызывает те же симптомы, что и вирулентные штаммы токсинпродуцирующей бактерии.

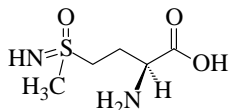
В 1971 г. новый трипептидный антибиотик (**биалафос**, или биланафос), содержащий ранее неизвестную L-2-амино-4-[гидроксис-(метил)фосфинил]масляную кислоту, связанную с двумя остатками L-аланина, был выделен двумя группами исследователей, работавшими независимо друг от друга. Сотрудники Тюбингенского университета в Германии получили его из почвенных актиномицетов *Streptomyces viridochromogenes*, а микробиологи японской компании Meiji Seika — из *Streptomyces hygroscopicus*. Немецкие авторы называли

аминокислоту **фосфинотрицином**. В 1984 г. еще один трипептид (**фосалацин**), содержащий на С-конце остаток L-лейцина вместо L-аланина, был выделен из культуральной жидкости *Kitasatoporia phosalacinea* (синоним *Streptomyces phosalacineus*). Из *Streptomyces* sp. был также выделен тетрапептид **триалафос**. Поскольку биалафос проявил бактерицидную и фунгицидную активность, было сделано предположение, что она связана именно с фосфинотрицином.

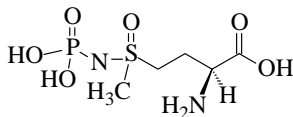


Табтоксин (R = Thr)

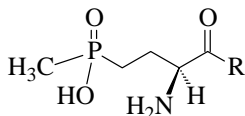
Табтоксинин-β-лактам (R = OH)



Метионинсульфоксимин



Фосфонометионинсульфоксимин



Биалафос (R = Ala-Ala)

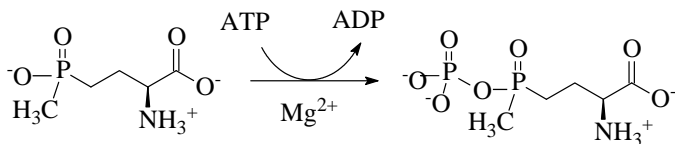
Фосалацин (R = Ala-Leu)

Триалафос (R = Ala-Ala-Ala)

Фосфинотрицин (R = OH)

Действительно, фосфинотрицин оказался ингибитором бактериальной GS, тогда как биалафос не действует на фермент. При этом трипептид обладает в 1000–10 000 раз большей бактерицидной активностью, чем фосфинотрицин. Такое различие объясняется плохим поглощением фосфинотрицина бактериями и активным проникновением биалафоса в бактериальные клетки при помощи пептидных переносчиков с последующим расщеплением. У L-изомера фосфинотрицина и биалафоса обнаружена также высокая гербицидная активность, тогда как D-изомер неактивен. Глуфосинат — конкурентный

ингибитор GS, имитирующий глутамат в реакционном сайте фермента. После его фосфорилирования ATP образуется фосфат, который блокирует GS уже необратимо:



В середине 1970-х гг. рацемат фосфинотрицина был синтезирован в компании Hoechst AG (сейчас Bayer CropScience). Он проявляет гербицидную активность широкого спектра при листовом послевсходовом применении и не обладает селективностью. В 1984 г. фосфинотрицин в виде аммонийной соли был выпущен под названием **глуфосинат-аммоний** для использования в виноградниках, а позже — для защиты садовых и плантационных культур с НР 0,5–1 кг/га. Создание ГМ-культур с признаком устойчивости к глуфосинату позволило расширить его область применения. В полевых условиях глуфосинат-аммоний действует преимущественно как контактный гербицид с частичной флоризмной мобильностью. При листовом применении более 90% гербицида поглощается растением в течение суток. Активной абсорбции глуфосината способствуют трансмембранные переносчики аминокислот.

Глуфосинат оказался главным конкурентом глифосата, имея схожие с ним характеристики и спектр активности, и стал одним из самых широко применяемых гербицидов, уступив только глифосату, мезотриону и параквату. Глуфосинат-аммоний выпускается преимущественно в виде водных растворов с концентрацией д. в. 150–200 г/л, содержащих в качестве добавок смачиватель, растворитель, пеногаситель и синий краситель. Он продается под торговыми марками баста, либерти, бастер, челлендж, финале, игнит и др. В 2018 г. закончилась регистрация глуфосината в Евросоюзе. В России он зарегистрирован в качестве десиканта (баста, ВР 150 г/л) для рапса, подсолнечника, льна-долгунца, люцерны и клевера.

В 1984 г. компания Meiji Seika выпустила **биалафос** в виде натриевой соли для рынка Японии под торговым названием гербиэйс, который производит микробиологически культивированием *Strepto-*

*myces hygroscopicus*. Биалафос используется в дозах 0,5–1 кг/га как сплошной послевсходовый гербицид в виноградниках, на яблоне, капустных, бахчевых культурах, шелковице, азалиях и др., а также на несельскохозяйственных площадях (см. также п. 11.2).

Другие ингибиторы GS применения в сельском хозяйстве не получили. Метионинсульфоксимин в 5–10 раз менее активен, чем L-фосфинотрицин, при этом обладает значительной токсичностью. Любые изменения в структуре глюфосината приводят к исчезновению гербицидной активности, в редких случаях — к существенному ее снижению (например, у 2-метил-, 2,4-этилен- и 2,4-триметиленглюфосината соответственно до 80, 10 и 20% от активности глюфосината) (Hoerlein, 1994). Только производные по карбоксильной группе, такие как эфиры, амиды, анилиды и пептиды, имеют активность, сравнимую с глюфосинатом. Токсичность глюфосината-аммония ЛД<sub>50</sub> для крыс составляет 1620–2000 мг/кг, мышей — 416–431 мг/кг. Глюфосинат не проникает через гематоэнцефалический барьер и не влияет на уровень глутамата, глутамина или аммиака в тканях мозга, печени и почек у экспериментальных животных.

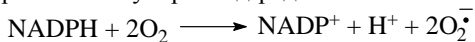
После обработки растений глюфосинатом токсические симптомы появляются в течение 1–3 дней, в зависимости от вида сорняка и климатических условий. Быстро образуются хлоротичные пятна и очаги некроза. Обработанные растения погибают обычно через 7–10 дней. При нахождении растений на свету повышение уровня аммиака наблюдается уже через час после обработки гербицидом, а через 24 ч его концентрация увеличивается стократно, тогда как у растений в темноте уровень аммиака слегка повышается только через 24 ч. Это наблюдение согласуется с тем, что основная часть свободного аммиака образуется при фотодыхании и в меньшем количестве при восстановлении нитрита на свету и при метаболизме аминокислот в темноте.

Мутанты ячменя со снижением активности GS2 ниже 40% приобретали симптомы сильного фотоповреждения на свету (преимущественно в виде хлороза) при росте в обычной атмосфере (20% O<sub>2</sub>, 0,03% CO<sub>2</sub>). У них значительно повышалось содержание аммиака в листьях, зависимое от интенсивности света. Уровень аммиака в условиях фотодыхания коррелировал с фототоксическими симптомами. Однако эти повреждения не появлялись в условиях подавленного фотодыхания (атмосфера с 2% O<sub>2</sub>, 0,7% CO<sub>2</sub>), несмотря на то, что содержание аммиака повышалось в обоих случаях.



Из тепличных и полевых экспериментов известно, что глюфосинат вызывает быстрое и интенсивное развитие симптомов отравления при ярком освещении, а на тусклом свете или в темноте он действует медленно. У растений, обработанных глюфосинатом, параллельно с накоплением аммиака существенным изменениям подвергается состав аминокислотного пула. Вскоре после обработки истощаются запасы глутамина, глутамата, аспарагина, аспартата, глицина, серина и аланина, в то же время содержание аргинина и ароматических аминокислот растёт. Считается, что аммиак в высокой концентрации оказывает токсическое действие на растения, вызывая нарушение трансмембранного перемещения ионов, вероятно, из-за коллапса градиента pH, поддерживаемого мембранами, и снижения мембранного потенциала. Ранее именно накопление аммиака как следствие истощения запасов глутамина и глутамата, вызванного угнетением GS, рассматривалось основной причиной фитотоксичности ее ингибиторов, хотя не все экспериментальные данные могут быть объяснены этой гипотезой. Изучение флуоресценции хлорофилла показало, что у обработанных растений нарушается фотосинтез. У горчицы, находящейся в условиях заблокированного фотодыхания (атмосфера с 0,1% CO<sub>2</sub> и 2% O<sub>2</sub>), не подавлялся фотосинтез, несмотря на накопление аммиака до уровня, который был сильно ингибирующим в нормальной атмосфере, где фотодыхание происходило. Кроме того, подкормка глутамином или глутаматом отделенных от растения листьев горчицы в условиях, способствующих фотодыханию, приводила к значительному снижению степени подавления фотосинтеза, даже при том, что содержание аммиака в них было более высоким, чем в листьях без подкормки. Эти данные показывают, что прерывание цикла GS–GOGAT вызывает накопление глиоксилата из-за истощения запасов глутаминовой кислоты, который служит субстратом для глутамат-глиоксилат-аминотрансферазы, превращающей глиоксилат в глицин. Из-за этого либо глиоксилат сам по себе, либо блокирование превращения глицина в серин, а следовательно, прекращение возврата C<sub>3</sub>-фрагментов в цикл Кальвина, может быть причиной быстрого прекращения фотосинтетического связывания CO<sub>2</sub>, однако эксперименты с добавкой интермедиатов цикла Кальвина не уменьшали ингибирования фотосинтеза. Глиоксилат в высокой концентрации напрямую ингибирует RuBisCo, а при более низкой концентрации — ее активизу. Подавление фиксации углерода снижает пул ADP и нор-

мальных субстратов восстановления ФС I, накопление невостребованного NADPH, что приводит к переносу световой энергии, поглощаемой фотосинтетическими пигментами, на образование АФК при высоком парциальном давлении O<sub>2</sub>. NADPH-зависимая оксидаза катализирует образование супероксид-радикалов:

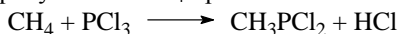


Продукция АФК вместе с наблюдаемым быстрым истощением пула важных аминокислот, необходимых для синтеза пуринов и пиримидинов, а также для образования белка, объясняет тяжелые и в конечном итоге необратимые нарушения метаболизма, приводящие к гибели растительных клеток.

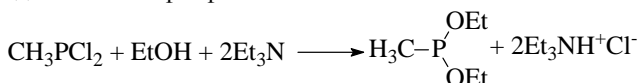
Согласно прогнозу Allied Market Research (Sahu, 2014) продажи глүфосината к 2022 г. достигнут 2,097 млрд долларов США, а по мнению Statistics MRC (Anonymous, 2014), увеличатся с 1,48 млрд в 2017 г. до 3,12 млрд долларов США в 2023 г. Рост продаж связывают с расширением рынка в США и странах Азиатско-Тихоокеанского региона. Глүфосинат используется для борьбы с глифосатрезистентными сорняками и диверсификации технологий производства сельскохозяйственной продукции, основанных на использовании глифосата в качестве моногербицида. Кроме того, глүфосинат рассматривается как альтернатива токсичному и опасному параквату. Уникальный механизм действия глүфосината позволяет использовать его в программах борьбы с сорняками, устойчивыми к другим гербицидам. Главным производителем глүфосината остается Bayer CropScience, конкуренцию которой начинают составлять многочисленные китайские компании, такие как Lier Chemical, Hebei Veyong Bio-chemical, Jiangsu Huangma Agrochemicals, Inner Mongolia Jiaruimi Fine Chemical и др. Однако количество его производителей ограничивается серьезными технологическими препятствиями для его промышленного получения.

Предложены десятки вариантов синтеза как рацемического глүфосината, так и его стереоизомеров (Hoerlein, 1994; Кабачник и др., 1989). Среди них около пяти используется на практике. Свой способ производства компания Hoechst сохранила в виде ноу-хау, а ее многочисленные патенты носят, скорее всего, дезинформационный характер, легендируя работу компании в тупиковых направлениях. Другие предприятия свои технологии тоже не афишируют.

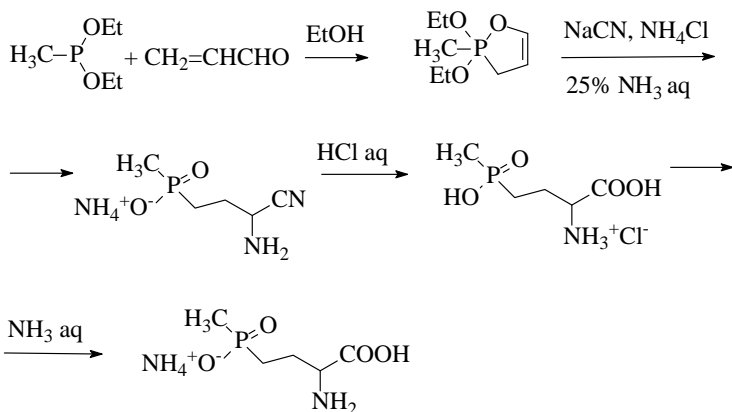
Исходным веществом в промышленных синтезах служит, по-видимому, метилдихлорфосфин, который получают пиролизом смеси метана и  $\text{PCl}_3$  в присутствии  $\text{CCl}_4$  при  $600^\circ\text{C}$ :



Его взаимодействием со спиртом в присутствии оснований получают диэтилметилфосфонит:

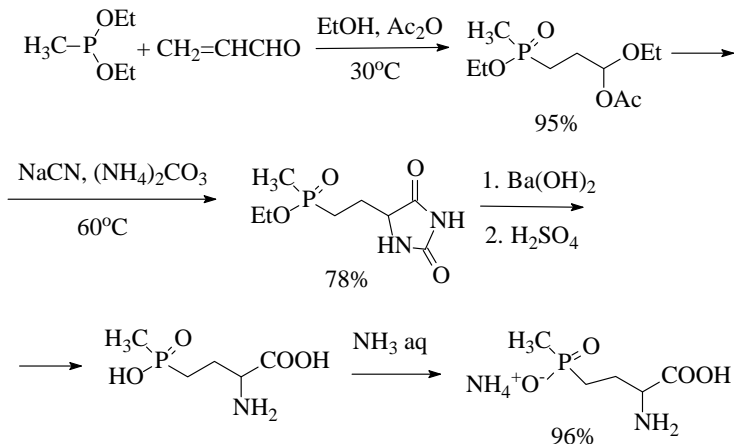


Диэтилметилфосфонит конденсируется с акролеином по схеме 1,4-циклоприсоединения. Полученный 2-метил-2,2-диэтокси-1,2-оксафосфолен превращают в глюфосинат по методу Штреккера (Зелинского — Стадникова):

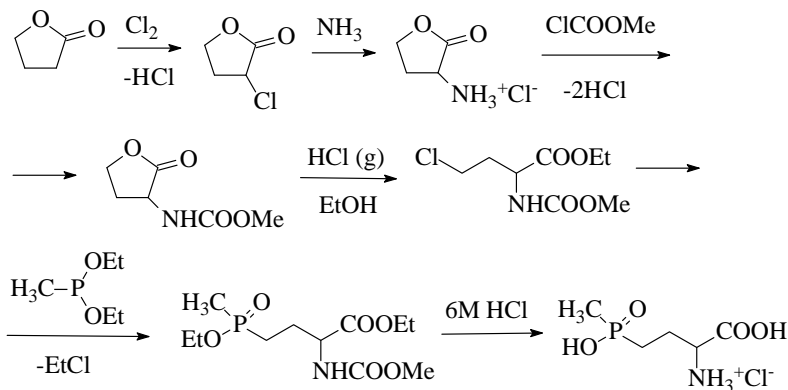


Однако при этом способе образуется 4–5 эквивалентов хлорида аммония, который сложно отделять от продукта и утилизировать.

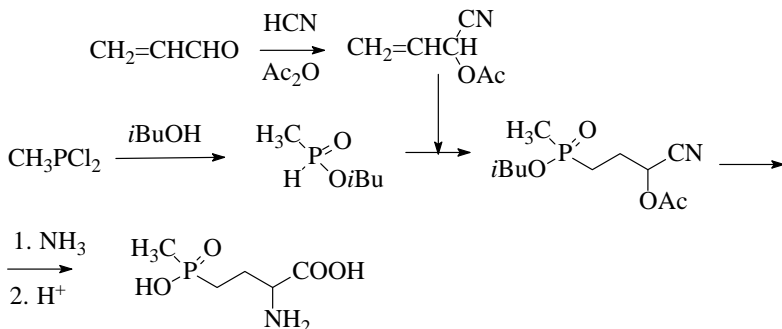
Описан другой вариант этой реакции, заключающийся в конденсации диэтилметилфосфонита с акролеином в этаноле в присутствии уксусного ангидрида, превращении продукта в гидантоин по Бухеру — Бергсу и последующем гидролизе (Li et al., 2014):



Еще один способ заключается в хлорировании  $\gamma$ -бутиролактона, получении из него метилкарбамоилбутиролактона, его раскрытии хлороводородом и взаимодействии продукта с диэтилметилфосфонитом:

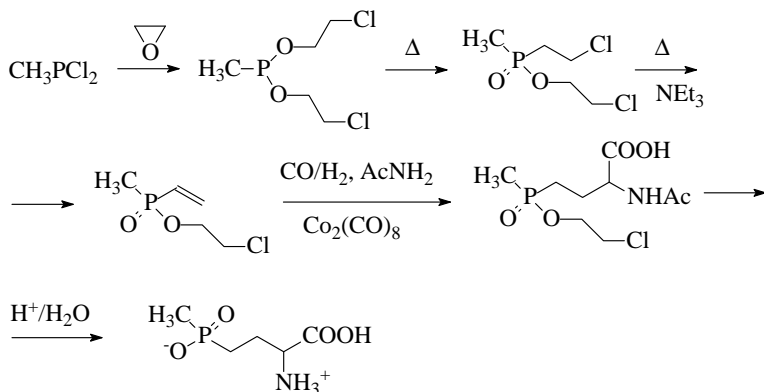


При взаимодействии метилдихлорфосфита с избытком спирта в отсутствие основания образуется кислый эфир, реакцией которого с 2-ацетокси-3-бутенонитрилом с последующим аминированием и гидролизом получается глюфосинат:

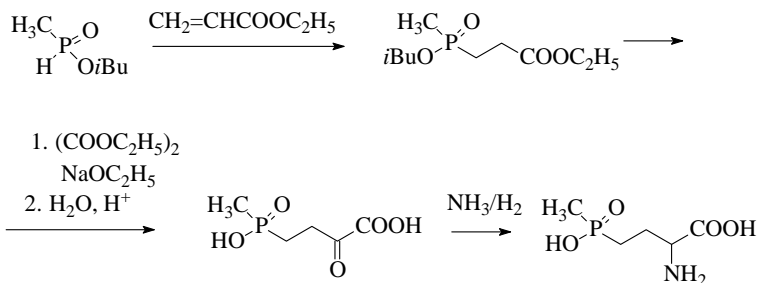


Взаимодействие эфиров метилфосфиновой кислоты с карбонильной группой — это кинетически контролируемая реакция, и в случае с акroleином идет с образованием полимерных продуктов, поэтому требуется замена карбонильной группы другими заместителями. Гомолитическое присоединение бутилметилфосфината к циангидрину акroleина против правила Марковникова протекает в присутствии органических пероксидов.

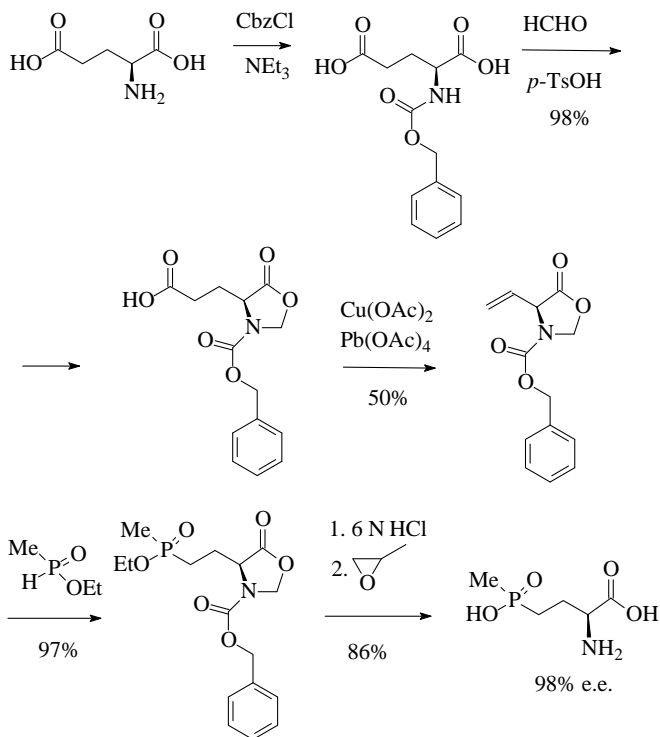
При взаимодействии метилдихлорфосфина с этиленоксидом образуется ди-(2-хлорэтил)метилфосфонит, при его термической изомеризации — 2-хлорэтил(метил)(2-хлорэтил)фосфинат, при дегидрохлорировании и гидроформилировании с последующим аминкарбонилированием и последующим гидролизом можно получить глуфосинат:



Еще один вероятный промышленный путь получения глюфосината — конденсация изобутилового эфира метилфосфиновой кислоты с этилакрилатом с превращением продукта при помощи конденсации Кляйзена в оксоэфир для последующего восстановительного аминирования:



Предложен способ синтеза L-фосфинотрицина из L-глутаминовой кислоты ее взаимодействием с бензилхлорформиатом (CbzCl), циклизацией продукта в оксазолидинон, превращением его в производное винилглицина, региоселективным присоединением *O*-этил-метилфос-фината и последующим снятием защиты (Lamberth, 2018):



В конкурентоспособности глюфосината важную роль играет его цена, связанная с относительной сложностью производства, стоимостью сырья и объемом образующихся отходов, требующих утилизации.

В настоящее время получены и зарегистрированы в нескольких странах фосфинотрицин-устойчивые генетически модифицированные сорта канолы, цикория, хлопчатника, кукурузы, риса, сои и сахарной свеклы. В них введены ген *bar* (bialaphos resistance) из *S. hygroscopicus* или гомологичный ген *pat* (phosphinotricin *N*-acetyltransferase) из *S. viridochromogenes*, кодирующие фосфинотрицин-*N*-ацетилтрансферазы, которые ацетируют глюфосинат (см. п. 12.3.2).

## 5.4. Ингибиторы ацетолактатсинтазы

### 5.4.1. Биохимия ацетолактатсинтазы и ее ингибиторов

Первая общая стадия биосинтеза аминокислот с разветвленной цепью катализируется синтазой ацетогидроксикислот (АНАС), часто называемой также ацетолактатсинтазой (ALS). Это тиаминзависимый фермент, при помощи которого происходит конденсация двух молекул пирувата с образованием ацетолактата — предшественника валина и лейцина, или ацетолактата с 2-оксобутиратом, приводящая к 2-ацето-2-гидроксibuтирату — предшественнику изолейцина (рис. 5.11).

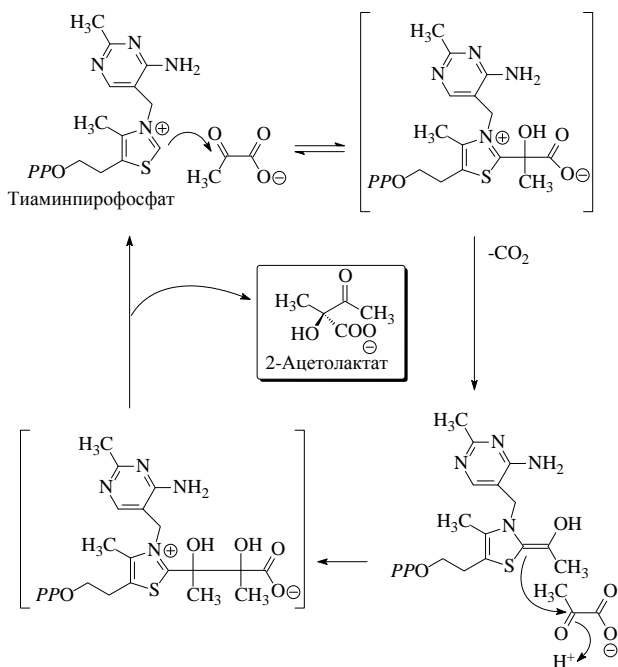
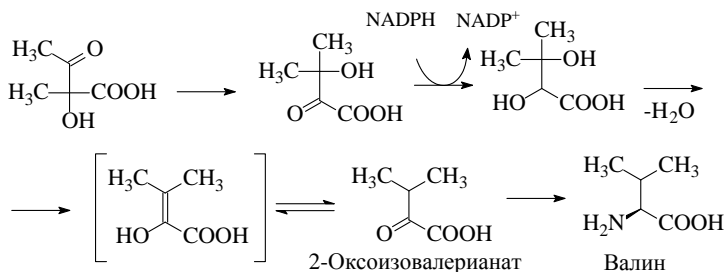


Рис. 5.11. Механизм реакции, катализируемой ALS

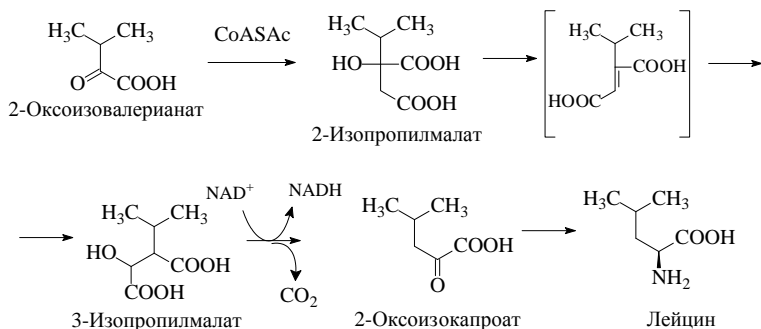


Реакция синтеза ацетолактата протекает в два этапа. Сначала молекула пирувата связывается с тиаминпирофосфатом в активном сайте и после декарбоксилирования образует фермент-субстратный комплекс и  $\text{CO}_2$ . Затем с комплексом реагирует вторая молекула пирувата, при этом образуется ацетолактат. Аналогично из 2-оксобутирата (образуется из треонина под действием треониндезаминазы) синтезируется 2-ацето-2-гидроксibuтират.

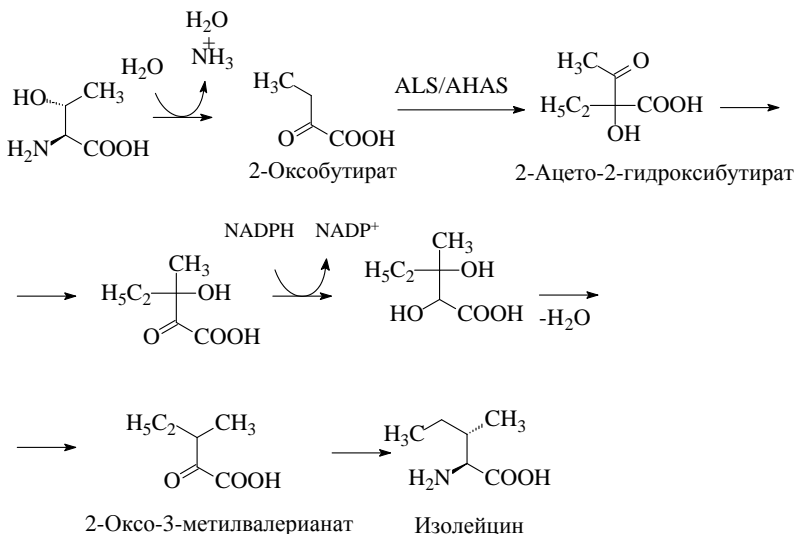
Далее ацетолактат под действием редуктоизомеразы гидроксикислот перегруппировывается способом, подобным пинаколиновой перегруппировке, и продукт восстанавливается до 2,3-дигидрокси-изо-валерианата. После его окисления и восстановительного аминирования образуется валин:



При присоединении остатка уксусной кислоты к 2-оксоизовалерианату по типу альдольно-кетоновой конденсации образуется 2-изопропилмалат, после дегидратации — гидратации которого получается 3-изопропилмалат, а при его окислении и трансаминировании — лейцин:



Таким же способом из 2-оксобутирата синтезируется 2-ацето-2-гидроксибутират, после изомеризации которого получается 2-оксо-3-гидрокси-3-метилвалерианат, связанный с ферментом, при восстановлении с последующей дегидратацией которого образуется 2-оксо-3-метилвалерианат, а из него — изолейцин:



ALS имеется у бактерий, растений и грибов, но отсутствует у животных. В растениях она локализуется в строме хлоропластов, но кодируется ядерной ДНК.

У бактерий обнаружено 6 изоформ фермента, проявляющих активность при разных концентрациях пирувата. Но в хлоропластах, где концентрация пирувата относительно постоянна, такого количества изоформ не требуется. ALS из проростков гороха имеет массу 320 кДа и состоит по крайней мере из 4 каталитических и 2 регуляторных субъединиц. Ее активность ингибируется продуктами — валином, лейцином и изолейцином. Смеси лейцина/изолейцина и лейцина/валина также ингибируют фермент, тогда как смеси валина/изолейцина проявляют антагонизм к регуляторам обратной связи. Поэтому считается, что фермент имеет два регуляторных участка:

лейциновый и валин/изолейциновый. Анализ генов ALS из различных видов растений показывает, что их структура очень консервативна и мало отличается у риса, кукурузы и ячменя.

Первой группой гербицидов, ингибирующих ALS, стали сульфонилмочевины. Хлорсульфурон был выпущен компанией DuPont в 1982 г. под названием глин. Этот продукт эффективно подавляет двудольные сорняки при послевсходовом применении с превосходной избирательностью. Почти одновременно исследователи в American Cyanamid открыли структурно отличающиеся имидазолины, также ингибирующие ALS. С тех пор ингибиторы ALS обнаружены среди триазолопиримидинов от Dow, пиримидинилокси(тио)бензоатов от Kumiai, сульфониламинокарбонилтриазолинонов от Bayer CropScience и сульфонанилидов от Kumiai и Bayer, общее строение которых показано на рисунке 5.12, а кроме этого, еще по крайней мере в семи других классах веществ, которые пока не нашли практического применения. Эти ингибиторы необычны тем, что не имеют структурного сходства с субстратами (пируватом или 2-оксобутиратом), кофакторами (тиаминпирофосфатом или FAD) и аллостерическими эффекторами (валином, лейцином, изолейцином) фермента. ALS оказалась удачной мишенью для гербицидов, поскольку ингибируется соединениями разных химических классов, которые стали наиболее успешными и широко используемыми гербицидами, представленными более чем 50 коммерциализованными на сегодняшний день активными веществами, мировые продажи которых в 2012 г. составили более чем 2,8 млрд долларов США (Gutteridge et al., 2019). Их успешность связана с высокой эффективностью, низкими нормами расхода, избирательностью в отношении многих важных сельскохозяйственных культур, благоприятными экологическими характеристиками и крайне низкой токсичностью для млекопитающих.

Исследование ALS растений осложняется ее нестойкостью и очень низким содержанием — менее 0,01% от всех белков; поэтому наиболее хорошо изучена ALS у микроорганизмов.

Ингибиторы ALS связываются медленно, но прочно с фермент-субстратным комплексом, препятствуя входу второй молекулы пирувата. Сульфометурон-метил вначале имеет кажущуюся константу ингибирования  $K_i$  изозима II из *Salmonella typhimurium*, равную 1,7  $\mu\text{M}$  (50 mM пирувата), которая со временем снижается до 82 nM (в равновесии). Среднеингибирующие ALS концентрации  $IC_{50}$  для хлорсульфу-

рона колеблются от 18,5 nM (пшеница) до 35,9 nM (гумай). Имидазолиноны – тоже мощные ингибиторы ALS со значениями  $K_i$  1,7–12  $\mu$ M (кукуруза). Тысячекратная разница в аффинности сульфонилмочевин и имидазолинонов к ферменту значительно компенсируется процессами их метаболизма и транспорта. Имидазолиноны — неконкурентные ингибиторы в отношении пирувата, а сульфонилмочевины, триазолопиримидины и пиримидинил(тио)бензоаты проявляют конкурентные и бесконкурентные свойства (ингибирование смешанного типа). Это указывает, что сайт связывания гербицида в ALS отличается от реакционного центра фермента. Гербициды связываются вне аллостерического центра (Cobb and Reade, 2010; Gutteridge, 2019; Tamai et al., 2019).

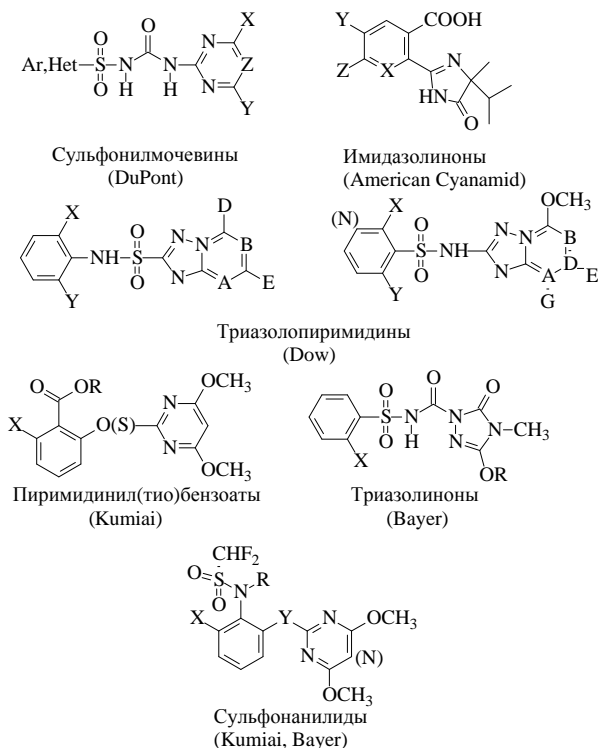


Рис. 5.12. Коммерческие классы ингибиторов синтазы ацетогидроксикислот

Реакции, катализируемые ALS/AHAS, требуют наличия двух коферментов — тиаминпирофосфата и флавинадениндинуклеотида (FAD), а также иона  $Mg^{2+}$ . Двухвалентный ион металла не участвует в реакции, а служит якорем для молекулы тиаминпирофосфата, связывая его дифосфатную группу с определенными аминокислотами.

При этом роль FAD в реакции не вполне понятна. Обязательное требование к присутствию FAD, когда не происходит никакого окисления, ставило в тупик многих исследователей. ALS имеет существенную гомологичность с другим ферментом — пируват-оксидазой, поэтому они, вероятно, имеют общее происхождение. Возможно, что FAD имеет только структурную функцию и остается рудиментом от эволюционно предшествующей пируват-оксидазы. Когда активность ALS ингибирована, она проявляет кислородопотребляющую оксидазную активность.

Пируват-оксидазе в качестве коферментов требуются  $Mg^{2+}$ , тиаминпирофосфат, FAD и убихинон, причем ее аффинность к хинону значительно увеличивается в присутствии пирувата. Поскольку наиболее прочное связывание ALS с гербицидами также достигается при наличии пирувата, предполагается, что их центр связывания — рудиментарный хиноновый сайт, функции которого утрачены у ALS. Действительно, обнаружено, что убихинон конкурирует с сульфонилмочевинами. Таким образом, сайт для связывания гербицидов находится вне каталитического участка фермента. Недавно установлено, что сульфонилмочевины и имидазолиноны блокируют канал в ALS, через который субстрат проникает в реакционный центр фермента. Молекула сульфонилмочевины при этом находится на расстоянии около  $5 \text{ \AA}$  от каталитического центра, а имидазолинона — примерно в  $7 \text{ \AA}$  от него. Это подтверждает прежнее наблюдение, что участки связывания этих двух групп гербицидов различаются. Повидимому, триазолопиримидины и пиримидинилоксибензоаты связываются с ферментом так же, как и сульфонилмочевины. Установлено 10 аминокислотных остатков, участвующих в связывании с сульфонилмочевинами и имидазолинонами, 6 из них связываются только с сульфонилмочевинами, а 2 — только с имидазолинонами. Эти сведения могут привести к открытию новых ингибиторов ALS, активных в отношении растений, приобретших устойчивость в результате мутаций генов ALS (Cobb and Reade, 2010; Gutteridge et al., 2019). В комплексе имазахина с ферментом насчитывается 28 ван-

дер-ваальсовых взаимодействий и только одна водородная связь, тогда как в комплексе с хлоримурон-этилом — 50 связей Ван-дер-Ваальса и 6 водородных связей, что обеспечивает ему более высокую прочность (наблюдаемая  $K_i$  10,8 nM ALS арабидопсиса для хлоримурона по сравнению с 3,0  $\mu$ M для имазахина) (Jablonkai, 2011).

Причина гибели растений из-за ингибирования ALS остается не вполне понятной. Уменьшение пула разветвленных аминокислот приводит к снижению белкового синтеза, но хотя наномолярные концентрации гербицидов могут ингибировать фермент *in vitro* через несколько минут, на практике до гибели растения иногда проходит до двух месяцев. Добавка разветвленных алифатических аминокислот к культуральной среде смягчает проявления интоксикации растений гербицидами. При подавлении активности ALS накапливается 2-оксобутират, токсичный для *Salmonella typhimurium*. Происходит также накопление 2-аминомасляной кислоты, треонина, аланина и норвалина (2-аминовалериановой кислоты) при снижении концентрации валина и изолейцина. Накопление ненормальных аминокислот, учитывая повышение уровня 2-оксобутирата, не может считаться причиной фитотоксичности гербицидов.

При обработке растений ингибиторами ALS активируется образование синглетного  $O_2$ , возможно, в результате реакции ингибированной ALS с кислородом, но симптомы поражений растений решительно отличаются от тех, которые наблюдаются при действии соединений, вызывающих образование АФК, поэтому и такое действие сложно рассматривать как непосредственную причину гибели растений.

Однако у всех растений после обработки ингибиторами ALS наблюдается быстрое и сильное подавление клеточного деления, приводящее к тому, что уже через 3 ч после обработки прекращается рост корней и листьев. Установлено, что хлорсульфурон блокирует переход клеточного цикла в делящихся клетках корня гороха от стадии  $G_2$  к митозу (M), а также подавляет переход от стадии  $G_1$  к синтезу ДНК (S) (см. п. 8.1). Этот быстрый отклик, возникающий без повреждения митотического аппарата, может быть устранен добавлением изолейцина и валина к культуральной среде. Имеются отдельные сообщения о том, что ингибиторы ALS могут непрямо ингибировать синтез ДНК. Действие сульфонилмочевин связано с полиаминами, стабилизирующими ДНК, так, хлорсульфурон вызывает сниже-

ние концентрации спермидина в кончиках корней кукурузы, что может приводить к ингибирующему влиянию на клеточный цикл. Эти исследования могут указывать на возможную регуляторную роль разветвленных аминокислот на клеточное деление (Gutteridge et al., 2019).

Таким образом, замедляется рост растений в течение часов после листовой обработки гербицидами, но для развития видимых признаков нарушений требуются дни. Гербицидная активность ингибиторов ALS в значительной степени определяется их способностью перемещаться в интенсивно делящиеся клетки и сильно снижается в зрелых тканях. Вначале появляются очаги хлороза и некрозов меристематических участков как побегов, так и корней. Молодые листья увядают, и поражение постепенно распространяется на все растение. Вдоль жилок обычно увеличивается содержание антоцианов, из-за чего они краснеют, листья опадают, и оба этих симптома типичны для стрессового действия этилена. При оптимальных условиях роста растения погибают в течение 7–20 дней, но если их рост замедлен, гибель может растянуться на два месяца. При применении ингибиторов ALS перед высадкой или появлением всходов чувствительные сорняки прорастают и некоторое время растут, используя запасные вещества семян. Однако рост широколистных растений останавливается на стадии образования семядольных листьев, а у злаков — на стадии двух листьев.

Примечательная особенность ингибиторов ALS — их высокая селективность действия при низких дозировках. Некоторые зерновые культуры до 4000 раз более устойчивы к хлорсульфурону, чем чувствительные виды широколистных видов. Исключительные различия в резистентности у растений связаны не с процессами поглощения, перемещения или толерантностью ALS, а с очень высокой скоростью метаболизма гербицидов в устойчивых культурах.

Так, у устойчивой сои период полураспада триазолопиримидинов составляет 49 ч, тогда как у чувствительного вьюнка — ипомеи пурпурной — 165,3 ч. Известно, что молекулы сульфонилмочевин могут атаковаться ферментами по разным связям, причем несколько ферментных систем принимают участие в их детоксикации, как показано на рисунке 5.13.

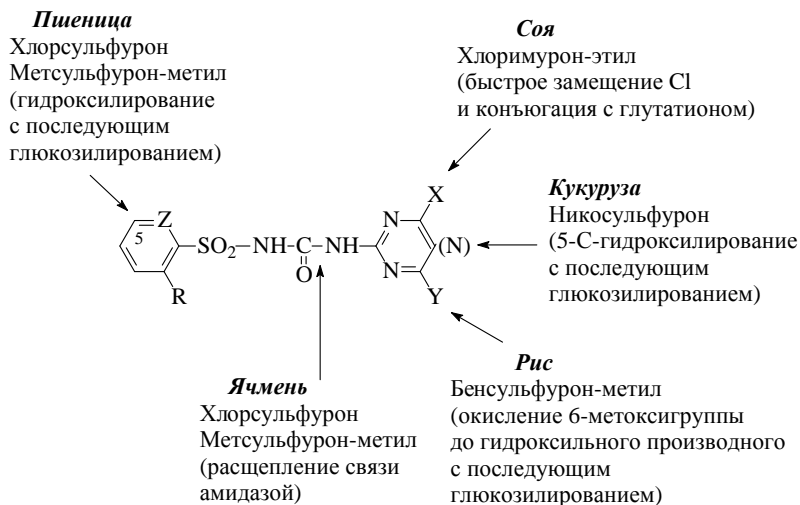


Рис. 5.13. Метаболизм сульфонилмочевин у разных культур (Cobb and Reade, 2010; Brown and Cotterman, 1994)

Крайне высокая фитотоксичность ингибиторов ALS затрудняет ротацию культур. Например, сахарная свекла более чем в 1000 раз более чувствительна к хлорсульфурону, чем пшеница, и для угнетения роста свеклы достаточно его содержания 0,1 части на миллиард частей почвы, поэтому даже остатки хлорсульфурона препятствуют севообороту. Разрушение хлорсульфурона в почве протекает преимущественно под действием микроорганизмов и при благоприятных условиях завершается через 1–2 мес. после применения. Однако при низкой температуре, обильных осадках, высоком значении pH почвы микробный распад сильно тормозится и остатки хлорсульфурона, токсичные для культур в севообороте, могут сохраняться в почве более года. Очень чувствительны к остаткам хлорсульфурона чечевица, сахарная свекла и лук, тогда как чувствительные лен, кукуруза, подсолнечник, горчица, рапс, картофель, люцерна несколько менее уязвимы. Сходная восприимчивость имеется к имидазолинонам и триазолопиримидинам.



Селективность имидазолинонов также обеспечивается различиями в скорости метаболизма. У чувствительных видов, таких как овсюг, протекает эфирный гидролиз имазаметабенз-метила до фитотоксичной кислоты, в то время как у устойчивых кукурузы и пшеницы его инактивирует гидроксилирование метильной группы кольца с последующим гликозилированием (рис. 5.14).

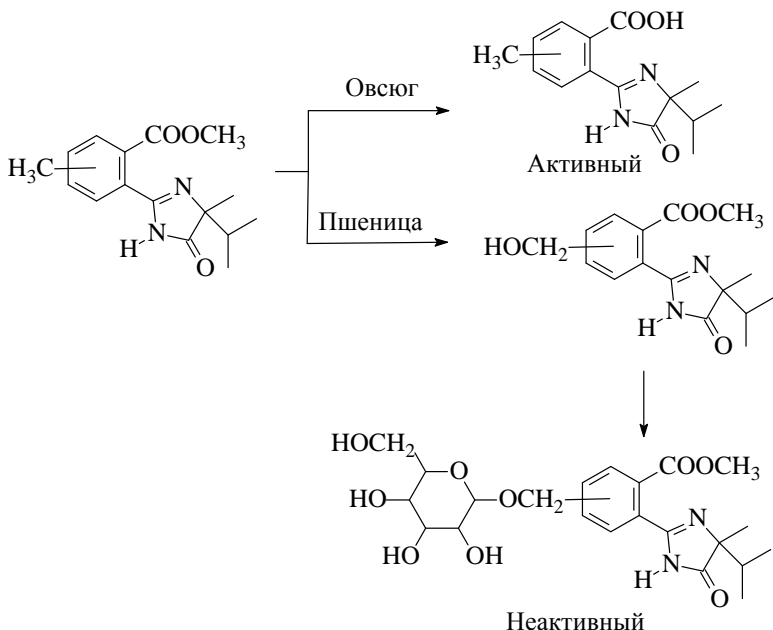


Рис. 5.14. Метаболизм имазаметабенз-метила у овсюга и пшеницы (Cobb and Reade, 2010)

Из-за того, что сульфонилмочевины и имидазолиноны обладают мощным ингибирующим действием на ALS, а также могут сохранять остаточную активность в почве в течение длительного времени, можно предположить, что спонтанно должны появиться устойчивые к ним сорняки. Действительно, резистентность к ингибиторам ALS развилась в удивительно короткие сроки и в настоящее время встре-

чается значительно чаще, чем к гербицидам других классов, которые используются в течение многих лет.

Роль в развитии устойчивости сорняков к ингибиторам также сыграли некоторые свойства самой ALS: резистентность фермента наследуется в качестве единственного полудоминантного признака, сохраняемого в ядерном геноме; ALS оказывается единственной мишенью для ее ингибиторов; в ферменте имеется много участков, трансформации которых приводят к возникновению устойчивости. Эти изменения не критичны для каталитической активности фермента, который сохраняет свою функциональность.

Впервые полевая резистентность к хлорсульфону была обнаружена в 1987 г. в США на монокультуре озимой пшеницы на территориях, которые бесшумно обрабатывали этим гербицидом в течение 5 лет. В 2018 г. было известно 159 видов сорняков, устойчивых к одному или нескольким группам ингибиторов ALS (Gutteridge et al., 2019), в 2020 г. — 165 (HRAC, 2020), больше, чем к любому другому классу гербицидов. Несмотря на развитие природной устойчивости к сульфонилмочевинам, они остаются среди самых активных и широко применяемых гербицидов, занимавших в 2012 г. около 18% мирового гербицидного рынка. Их коммерческая долговечность поддерживается намерениями введения в культуру сортов с генами устойчивости к сульфонилмочевинам.

## **5.4.2. Сульфонилмочевины**

Исследование реакции взаимодействия сульфонилизотиоцианатов с аминами и амидами с целью получения аналогов собственных мочевиновых гербицидов вроде монурона были начаты компанией DuPont (сейчас Corteva Agriscience) во второй половине 1950-х гг. Молодой сотрудник Джордж Левитт (G. Levitt) под руководством Генри Герджовича (H. J. Herdjovich) и Раймонда Лакенбо (R. W. Luckenbaugh) без малого два десятилетия с завидным упорством синтезировал бесполезные сульфонилмочевины, которые не проявляли биологической активности в агрохимических и фармакологических испытаниях. Он не был сверхвыдающимся среди коллег, получая по 150 новых веществ в год, когда некоторые химики были вдвое более продуктивны (Zirnhubl, 2010). Единственное обнаруженное им сколько-нибудь ценное соединение в

этом ряду — *N*-(4-цианофенил-аминокарбонил)бензолсульфон-амид (рис. 5.15) — обладает умеренным ретардантным действием на растения в дозах порядка 2 кг/га. Синтетические возможности конденсации сульфонилизоцианатов с аминами очень велики; когда ряд обычных аминов закончился, Дж. Левитт перешел на гетероциклические соединения. И вот после 17 лет усилий в 1975 г. он синтезировал производное 4,6-диметил-пиримидина (рис. 5.15), которое оказалось активным гербицидом. Заменой пиримидинового заместителя на 4-метокси-6-метил-триазиновый и оптимизацией заместителей в фенильном кольце в 1976 г. был получен хлорсульфурон, превосходящий по активности цианофенильное производное более чем в 1000 раз, к тому же обладающий высокой селективностью в отношении широколистных сорняков в посевах зерновых. При введении метоксикарбонильной группы в *орто*-положение фенильного кольца пиримидинового производного был получен еще более активный сульфометурон-метил, лишенный избирательности (рис. 5.15) (Levitt, 1991). Дж. Левитт описывает анекдотичный случай, демонстрирующий, насколько новые соединения превосходили по активности гербициды, использовавшиеся в 1970-х гг. Когда образец хлорсульфурана был передан для испытаний в один из университетов, там сочли, что в написании эффективной дозировки десятичная точка поставлена по ошибке, и «исправили» ее, увеличив рекомендованный расход гербицида в 100 раз. Через два года обработанные участки все еще оставались бесплодными.

Дж. Левитт был награжден премией Американского химического общества за творческое изобретение (1989) и Национальной медалью США в области технологий и инноваций (1993) «за вклад в открытие и коммерциализацию экологических гербицидов для обеспечения продовольствием растущего населения мира» (совместно с Маринусом Лосом (M. Los) за открытие имидазолиновых гербицидов).

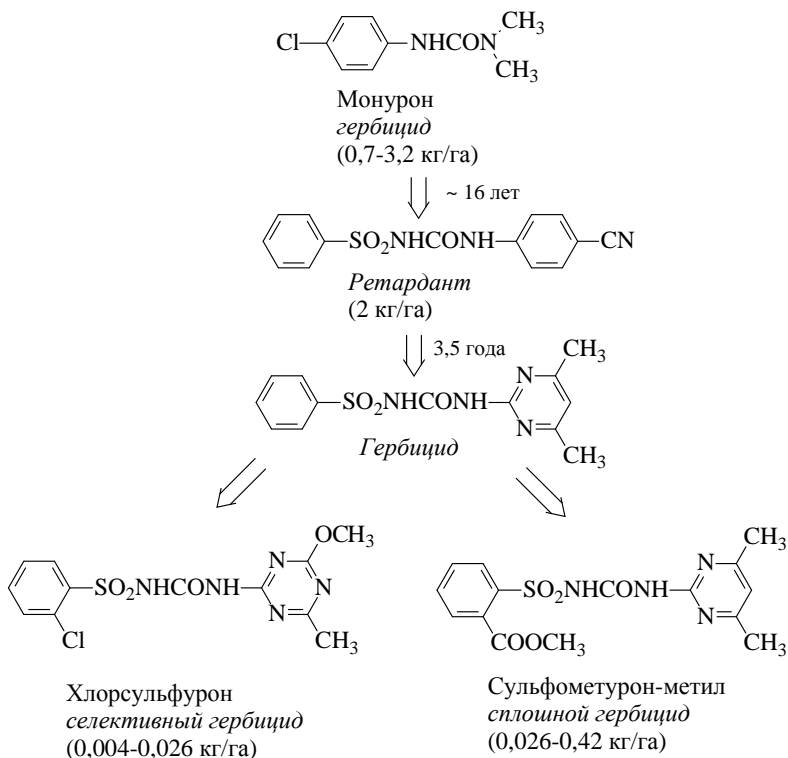


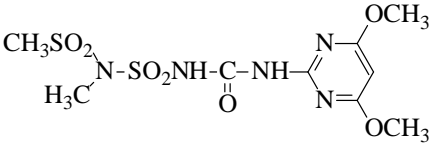
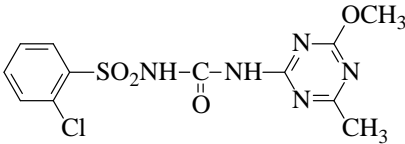
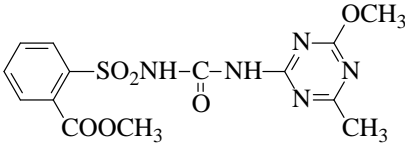
Рис. 5.15. Путь создания сульфонилмочевинных гербицидов

С момента открытия сульфонилмочевинных гербицидов сотни патентов на них были выданы компании DuPont, а впоследствии — еще 20 агрохимическим фирмам. На сегодняшний день коммерциализовано 38 веществ, перечисленных в таблице 5.3, которые используются в 80 странах на сельхозугодьях, пастбищах, в лесных хозяйствах, площадях несельскохозяйственного назначения, садах, скверах, парках, газонах и даже в ландшафтном дизайне. Наиболее высокую активность проявляют производные пиримидина и *сим*-триазина; в связи с сульфонильной группой предпочтительны фенильный, гетероциклический или бензильный остаток, замещенный по положению

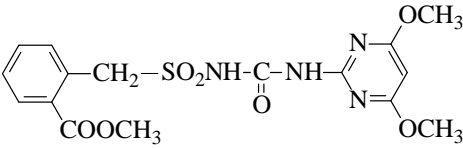
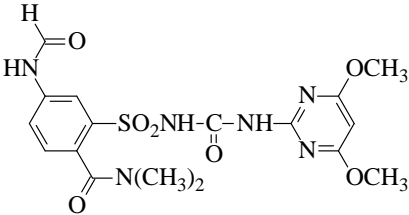
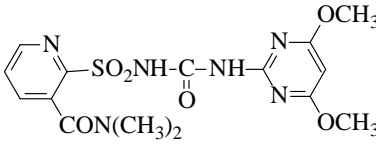
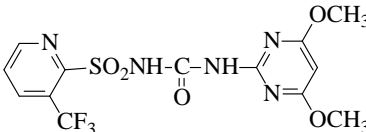
2 электроакцепторной или донорной группой. Заместитель в 4-м положении приводит к резкому снижению активности. 2-Алкоксикарбонильная группа значительно повышает активность, тогда как на удивление карбоксильная или гидроксильная группа в этом положении приводит к исчезновению гербицидных свойств.

Таблица 5.3

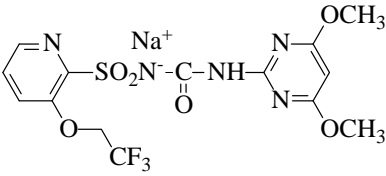
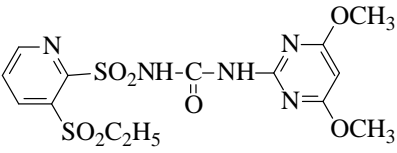
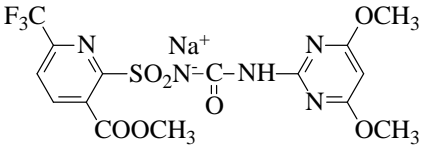
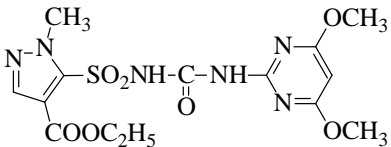
### Сульфонилмочевины

Соединение	Культура (НР, г/га), производитель
 <p>Амидосульфурон (гратил, адрет, друид и др.)</p>	Зерновые (30–60), Bayer
 <p>Хлорсульфурон (глин, телар, пресс и др.)</p>	Зерновые (9–25), DuPont
 <p>Метсульфурон-метил (эллай, эсорт, ларен, ретадор, малбан и др.)</p>	Зерновые (3–8), рис (14–168), DuPont

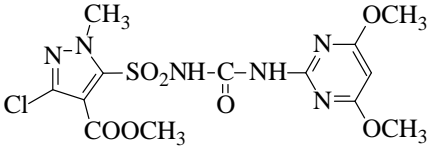
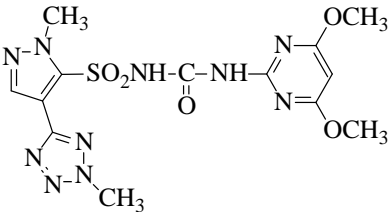
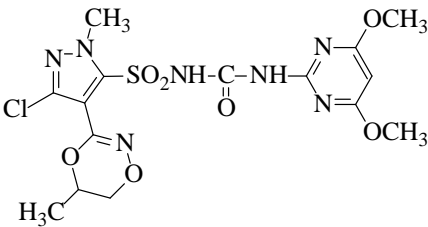
Продолжение табл. 5.3

Соединение	Культура (НР, г/га), производитель
 <p>Бенсульфурон-метил (лондакс, розал, эскури)</p>	<p>Рис (20–75), DuPont</p>
 <p>Форамсульфурон (оптион, эквип)</p>	<p>Кукуруза (30–45 + антидот изоксади- фен-этил), Bayer</p>
 <p>Никосульфурон (акцент, дасул, милагро)</p>	<p>Кукуруза (35–70), DuPont/Ishihara</p>
 <p>Флазасульфурон (катана, шибяген)</p>	<p>Газонные травы (25– 100), Ishihara</p>

Продолжение табл. 5.3

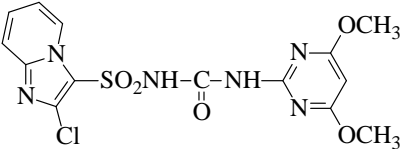
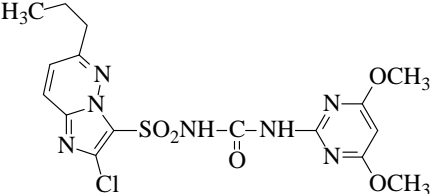
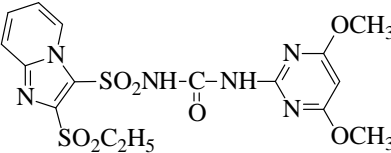
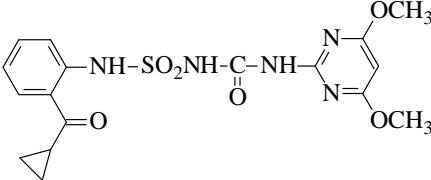
Соединение	Культура (НР, г/га), производитель
 <p>Трифлорисульфурон-натрий (энвоук)</p>	<p>Сахарный тростник, хлопчатник, травы (5–23), Syngenta</p>
 <p>Римсульфурон (титус, матрикс)</p>	<p>Кукуруза (5–35), DuPont</p>
 <p>Флупирсульфурон-метил-натрий (лексус)</p>	<p>Зерновые (8–10), DuPont</p>
 <p>Пирозосульфурон-этил (агрин, сирiuс, билли)</p>	<p>Рис (15–30), Nissan</p>

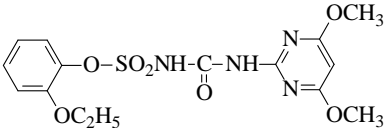
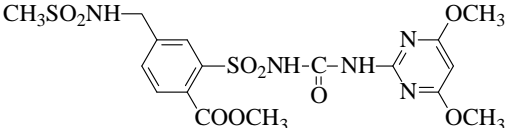
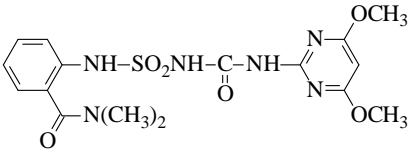
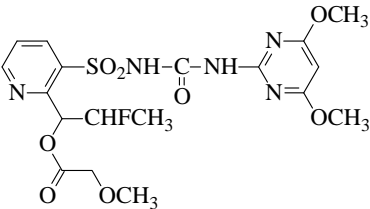
Продолжение табл. 5.3

Соединение	Культура (НР, г/га), производитель
 <p>Галосульфурон-метил (мэнедж, пермит, семпра)</p>	<p>Кукуруза, газонные травы (18–35), Nissan</p>
 <p>Азимсульфурон (гулливер, азин)</p>	<p>Рис (6–25), DuPont</p>
 <p>Метазосульфурон (альтаир)</p>	<p>Рис (60–120), Nissan</p>

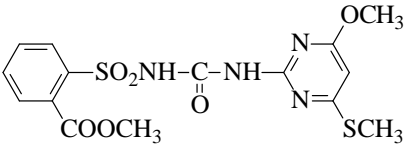
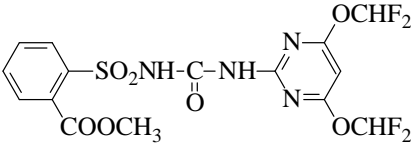
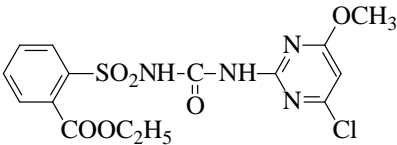
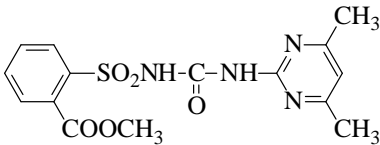


Продолжение табл. 5.3

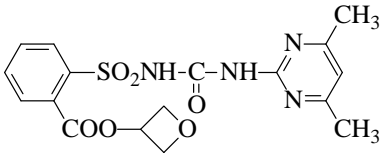
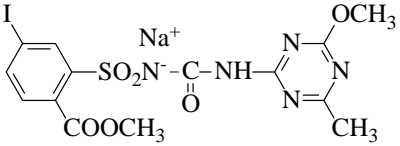
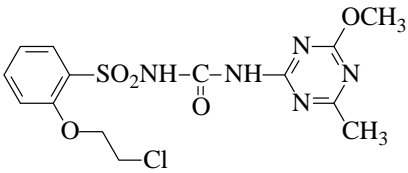
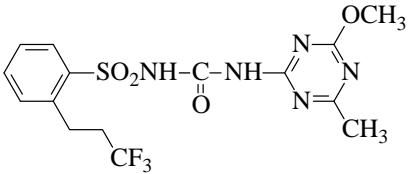
Соединение	Культура (НР, г/га), производитель
 <p>Имазосульфурон (сибатито, тейкофф)</p>	<p>Рис, газонные травы (50–100), Takeda</p>
 <p>Пропиризульфурон (зета-ONE, мегазета)</p>	<p>Рис (70–90), Sumitomo</p>
 <p>Сульфосульфурон (монитор)</p>	<p>Зерновые (10–35), Takeda/Monsanto</p>
 <p>Циклосульфамурон (иционмару, сэйвиор)</p>	<p>Рис (10–60), BASF</p>

Соединение	Культура (НР, г/га), производитель
 <p>Этоксисульфурон (санрайс, геро)</p>	Рис (6–60), сахарный тростник (250), Bayer
 <p>Мезосульфурон-метил (атлантис OF, силверато, оспрей)</p>	Зерновые (6–15 + ан- тидот мефенпир- диэтил), Bayer
 <p>Ортосульфамурон (келион, страда, пивот)</p>	Рис (40–75), Isagro/Nihon Nohyaku
 <p>Флуцетосульфурон</p>	Рис (15–60), KRICT/LG Chem.

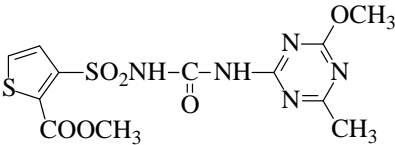
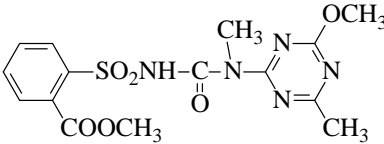
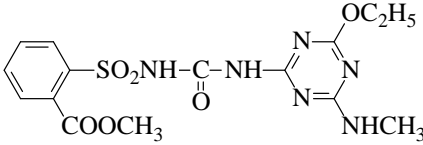
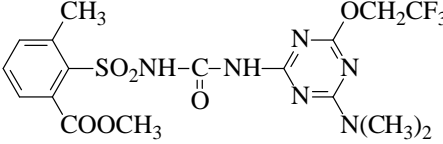
Продолжение табл. 5.3

Соединение	Культура (НР, г/га), производитель
 <p>Метиопирисульфурон</p>	<p>Пшеница (30–45), National Pesticide R&amp;D South Center, Changsha, China</p>
 <p>Примисульфурон-метил (бикон, телл)</p>	<p>Кукуруза (20–40), Syngenta</p>
 <p>Хлоримурон-этил (классик, дарбан, спонсор)</p>	<p>Соя (8–13), DuPont</p>
 <p>Сульфометурон-метил (оуст)</p>	<p>Сплошной гербицид (26–420), DuPont</p>

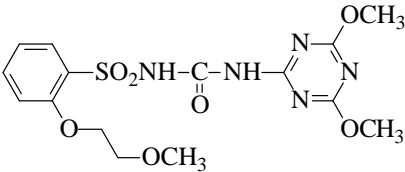
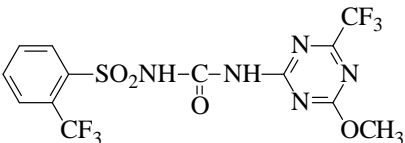
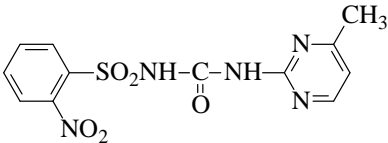
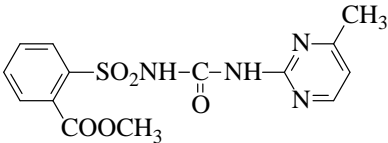
Продолжение табл. 5.3

Соединение	Культура (НР, г/га), производитель
 <p>Оксасульфурон (чарт, динам, эксперт)</p>	<p>Соя (66–92), Syngenta</p>
 <p>Иодосульфурон-метил-натрий (гусар)</p>	<p>Зерновые (5–10 + ан- тидот мефенпир- диэтил), Bayer</p>
 <p>Триасульфурон (амбер, ло-гран)</p>	<p>Зерновые (10–30), Syngenta</p>
 <p>Просульфурон (пик)</p>	<p>Зерновые, кукуруза (20–40), Syngenta</p>

Продолжение табл. 5.3

Соединение	Культура (НР, г/га), производитель
 <p>Тифенсульфурон-метил (хармони, пиннакл, проспект)</p>	<p>Зерновые, кукуруза, соя (2–30), DuPont</p>
 <p>Трибенурон-метил (экспресс, гранстар, поинтер, камео, квантум, оскар)</p>	<p>Зерновые (9–18), DuPont</p>
 <p>Этаметсульфурон-метил (мустер)</p>	<p>Масличный рапс (15–20), DuPont</p>
 <p>Трифлусульфурон-метил (карибу, дебют, сафари, апбит)</p>	<p>Сахарная свекла (15–30), DuPont</p>

Продолжение табл. 5.3

Соединение	Культура (НР, г/га), производитель
 <p>Циносульфурон (сетофф)</p>	Рис (20–40), Syngenta
 <p>Тритосулфурон (биатлон, тулер)</p>	Зерновые (30–50), BASF
 <p>Моносулфурон*</p>	Пшеница, просо (15–60), Nankai University, China
 <p>Моносулфурон-эфир*</p>	Пшеница, просо (22,5), Nankai University, China

Примечание. \*Оба соединения не имеют названия ISO и иногда называются одинаково в Китае.

Сульфонилмочевины первого поколения, к которым относятся хлорсульфурон и метсульфурон-метил, активны главным образом против широколистных сорняков и слабо действуют на зерновые культуры, и поначалу считалось, что это неотъемлемая особенность

таких веществ. Однако второе поколение сульфонилмочевин с пиридинилсульфонамидным фрагментом, такие как никосульфурон и римсульфурон, оказались активными не только против широколистных сорняков, но также против многих узколистных трав. Третье поколение сульфонилмочевин проявляет активность в отношении однодольных растений. К нему принадлежат мезосульфурон-метил (против злаковых сорняков), флупирсульфурон (против лисохвоста), иодосульфурон и форамсульфурон (против широкого спектра сорняков).

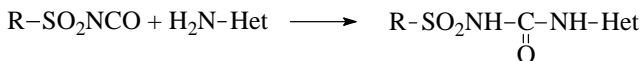
Интерес к сульфонилмочевинам в значительной степени связан с их крайне низкими нормами расхода: наиболее активные соединения действуют в дозах меньше 10 г/га (1 мг/м<sup>2</sup>). Помимо слабой оказываемой экологической нагрузки эти соединения имеют низкую острую токсичность для млекопитающих (ЛД<sub>50</sub> для экспериментальных животных от 1800 до более чем 5000 мг/кг).

Широкое распространение в качестве гербицида для борьбы с двудольными сорняками в посевах пшеницы и ячменя получил хлорсульфурон, выпущенный в 1982 г. Вместе с ним метсульфурон-метил и триасульфурон обладают длительным (до 2–3 лет) остаточным действием на чувствительные культуры, что затрудняет их выбор в севообороте. Трибенурон-метил и тифенсурон-метил значительно менее стойки в окружающей среде. *N*-Метильная группа в трибенурон-метиле делает его менее устойчивым к абиотическому гидролизу. Например, при pH 4–8 трибенурон-метил гидролизует в 20–200 раз быстрее, чем сульфонилмочевины без метильной группы (Ort, 2019).

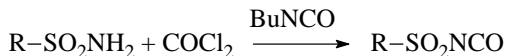
В России зарегистрированы препараты на основе амидосульфурона (секатор турбо (+ иодосульфурон-метил-натрий + антидот мефенпир-диэтил)), никосульфурона (миледи, приоритет, вояж, хорс и др.; смеси с 2,4-Д, дикамбой и другими гербицидами), пиразосульфурон-этила (сириус), римсульфурона (денди, гримс, префект, титус и др.; смеси с дикамбой и др.), метсульфурон-метила (магнум, аккурат, грэнч, маузер и др.; смеси с 2,4-Д, дикамбой и др.), тифенсульфурон-метила (хармони, тифи, атон и др.; смеси с другими ингибиторами ALS), триасульфурона (триас, дукат, логран; линтур (+ дикамба)), хлорсульфурона (кортекс; смеси с солями и эфирами 2,4-Д, дикамбой, глифосатом и др.), просульфурона (пик), иодосульфурон-метил-натрия (смеси с другими гербицидами и антидотами мефенпир-диэтилом, изоксадифеном, ципросульфамидом), мезосульфурон-

метила (смесь с иодосульфурон-метил-натрием и антидотом), сульфометурон-метила (атрон, эшелон, эурон, анкор-85; смеси с имазапи-ром, глифосатом, хлорсульфуоном), трибенурон-метила (грэнери, гюрза, гран-при и др.; смеси с флорасуламом, тифенсульфуоном), трифлусульфурон-метила (карибу, арбитр, малибу и др.), тритосульфу-рона (серто плюс (+дикамба)), форамсульфуона (смеси с иодо-сульфурон-метил-натрием, тиенкарбазон-метилом, антидотами), эта-метсульфурон-метила (сальса, этамастер, этамет, этамастер супер (+ пиклорам)), хлоримурон-этила (смеси с имазамоксом, имазапиром, тифенсульфурон-этилом).

Для синтеза сульфонилмочевин используется несколько мето-дов. Самый широко используемый из них — конденсация сульфони-лизоцианатов с аминами:

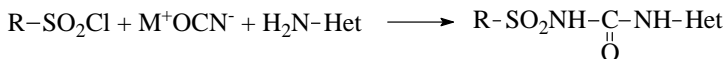


Реакция протекает с хорошим выходом и имеет высокую атом-ную эффективность, что обеспечивает образование незначительного количества отходов для утилизации. Кроме того, сульфонилизаци-наты легкодоступны. Их получают взаимодействием сульфонамидов с фосгеном в ксилоле в присутствии бутилизоцианата или 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана.



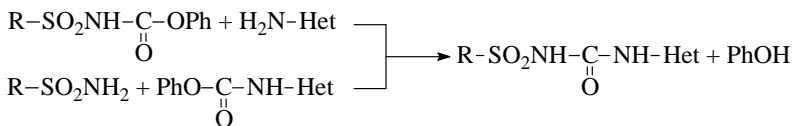
Было предложено несколько методов, исключающих использо-вание токсичного фосгена.

Взаимодействие сульфонилхлоридов с неорганическим циана-том и амином может проводиться *one pot* и используется, если суль-фонилизацианат сложно очистить или в реакции возможно побочное образование сахараина:

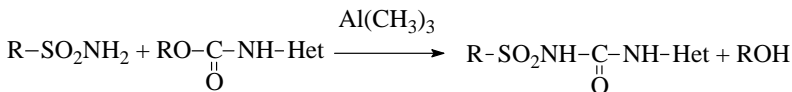




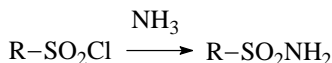
Взаимодействие фенилкарбаматов с аминами или сульфонидами дает высокие выходы продукта, но приводит к побочному образованию фенола:



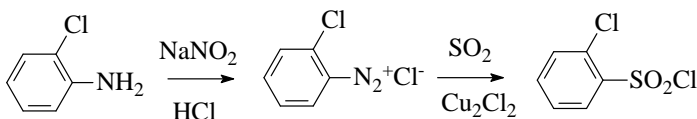
Возможна также реакция алкилкарбаматов с сульфонидами в присутствии триметилалюминия:



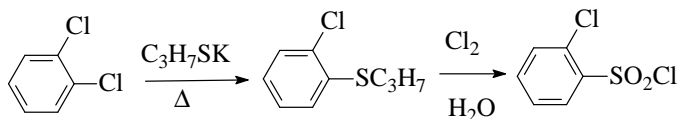
Сульфонидами получают взаимодействием соответствующих сульфонилхлоридов с аммиаком:



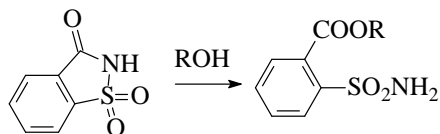
Прямое хлорсульфирование ароматических соединений хлорсульфоновой кислотой приводит к низким выходам *орто*-замещенных продуктов. Поэтому их получают через диазониевые производные взаимодействием с диоксидом серы (иногда называют реакцией Меервейна):



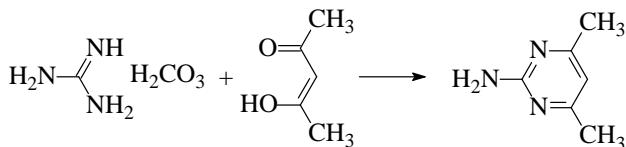
Другой способ заключается во взаимодействии хлорбензолов с пропантиолатом калия в полиэтиленгликоле с последующим окислительным хлорированием продукта в присутствии воды:



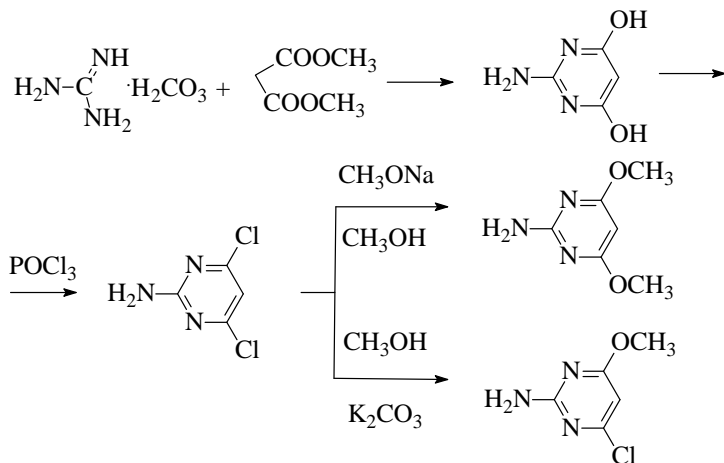
*o*-Сульфамойлбензоаты, используемые в синтезе многих гербицидов, можно получить кислотнo-катализируемой реакцией сахараина со спиртами:



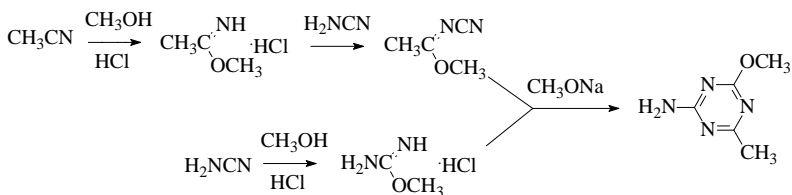
4,6-Диметилпиримидин-2-амин получают взаимодействием гуанидина с ацетилацетоном:



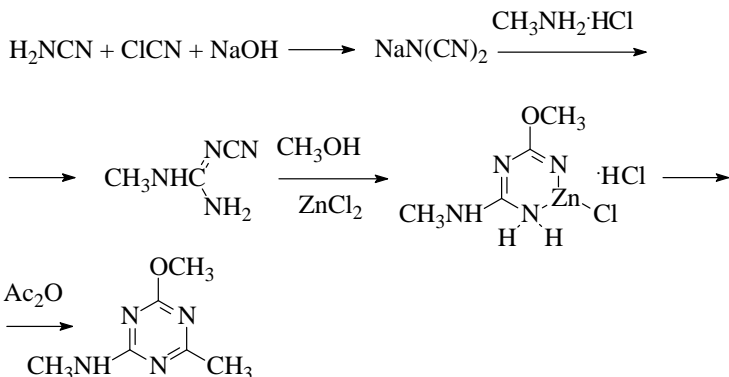
Производные 4-метоксипиримидин-2-амин синтезируют взаимодействием гуанидина с диметилмалонатом, заменой гидроксигрупп на атомы хлора и их последовательным замещением:



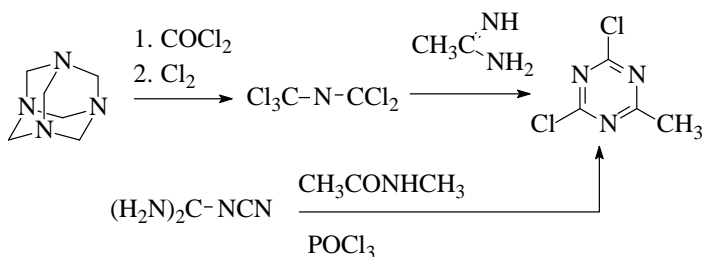
Для получения 4-метокси-6-метил-1,3,5-триазин-2-амина используют взаимодействие метил-*N*-цианоацетимидата с метилкарбамидом в присутствии метоксида натрия:



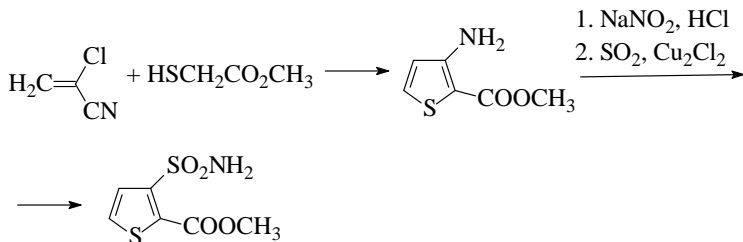
Из дицианамид натрия и метиламина образуется метилгуанидин, цинковая соль которого в реакции с уксусным ангидридом дает *N*-метиламинотриазин, использующийся для синтеза трибенурон-метила:



Разработаны способы получения 2-метил-4,6-дихлор-1,3,5-триазина, который может быть превращен в метокси- и аминопроизводные. Один из них заключается во взаимодействии дихлорида трихлорметилкарбонимида, который, в свою очередь, получают хлорированием продукта фосгенирования уротропина, с ацетамидином. Иначе предложено получать его взаимодействием цианоганидина с метилацетамидом и оксихлоридом фосфора:



Метил-3-хлорсульфотиофен-2-карбоксилат получают взаимодействием 2-хлоракрилонитрила с эфиром тиогликолевой кислоты с последующим диазотированием:



### 5.4.3. Имидазолиноны

Группа имидазолинонов была открыта и первоначально исследована компанией American Cyanamid, а после ее приобретения — BASF Corporation. Соединение-лидер **5.3** (рис. 5.16), проявившее гербицидные свойства в дозе 4 кг/га, было синтезировано в 1950-х гг. в медицинском подразделении American Cyanamid в процессе поиска антиконвульсантов. Модификацией структуры этого соединения не удалось повысить гербицидную активность соединений, однако было получено хлорпроизводное **5.4**, обладающее рострегуляторной активностью, напоминающей действие гиббереллинов. Оптимизацией его структуры был создан регулятор роста растений AC94377 (сурестем), селективный агонист гиббереллинового рецептора, используемый для увеличения числа и длины стеблей у гибридных чайных роз (рис. 5.16). При синтезе образцов вещества **5.3** для полевых испытаний получилось трициклическое соединение **5.5**, обладающее широким спектром гербицидной активности, а при его дополнительном исследовании — первый активный имидазолиноновый гербицид **5.6** с некоторой избирательностью для риса (рис. 5.16) (Shaner et al., 2019). Его модификация привела к изомерной смеси **имазаметабенз-метила**, селективного для пшеницы.

Гербицидными свойствами обладают только кислоты и вещества, способные в них превращаться, такие как **5.5** или сложные эфиры. Несмотря на то что при замене бензольного кольца на пиридиновое соединения примерно в 10 раз слабее ингибируют ALS, их гербицидная активность парадоксально возрастает и расширяется спектр действия, что связано с изменением их способности к ионизации, поглощению и транспорту. При этом производные никотиновой кислоты значительно активнее, чем производные пиколиновой и изоникоти-

тиновой кислот. Активность соединений сохраняется только при замещении в положения 5 или 6. Заместители в имидазолиновом ядре иные, чем метил и изопропил, и значительно снижают активность веществ. Коммерческие гербициды представляют собой смесь оптических изомеров, хотя *R*-изомеры более активны. Таким образом, в отличие от других классов ингибиторов ALS, у имидазолинов возможна довольно небольшая вариабельность структур. К настоящему времени выпущено 6 соединений группы имидазолинов (табл. 5.4), обладающих как селективным, так и неизбирательным действием. При листовом применении неионогенные ПАВ и масляные адъюванты, добавки мочевины или сульфата аммония существенно повышают активность гербицидов.

Все имидазолины малотоксичны для млекопитающих, птиц, рыб и беспозвоночных.

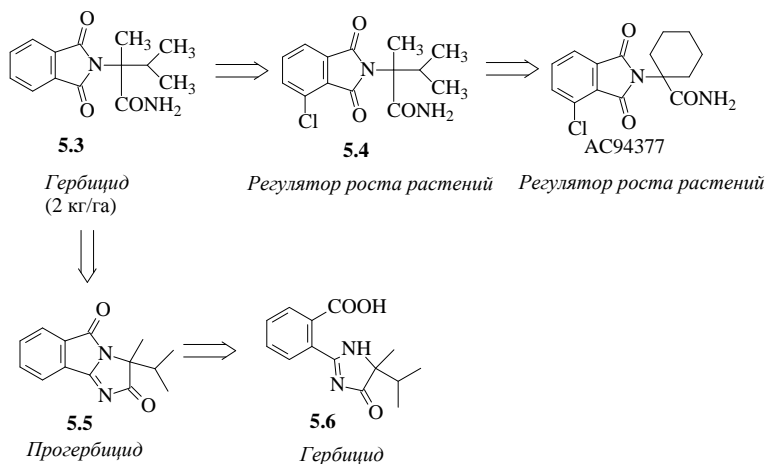


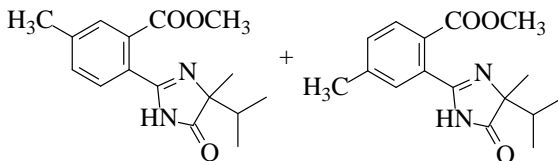
Рис. 5.16. Путь создания имидазолиновых гербицидов

Таблица 5.4

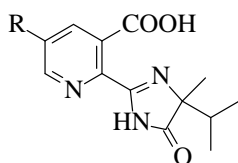
**Имидазолиноны**

<b>Соединение</b>	<b>Применение (НР, кг/га)</b>	<b>Устойчивые сорта</b>
Имазаметабенз-метил (ассерт, даггер, чакал)	Пшеница, ячмень, рожь, подсолнечник, послевсходовый (0,25–0,7)	—
Имазапир	Неизбирательный гербицид для лесных угодий, болот, обочин дорог, железных дорог, пастбищ, промышленных площадок, рек, озер, аэродромов, складских участков, откосов каналов, трубопроводов, полос отчуждения, до- и послевсходовый (0,25–1,7). Обладает самым широким спектром действия среди имидазолинонов, но к нему устойчивы хвойные растения, финиковая и масличная пальмы	Кукуруза
Имазапик (кадр, флейм, плато)	Арахис, сахарный тростник, имидазолинон-устойчивые канولا, кукуруза, пшеница, рис; пастбища, газоны, аэродромы, несельскохозяйственные территории, железные дороги, зоны отчуждения, складские участки, нефтебазы, до- и послевсходовый (0,063–0,2)	—
Имазетапир (хаммер, овертоп, пивот)	Садовые бобы, горох, нут, соя, чечевица, люцерна, арахис, клевер, люпин, имидазолинон-устойчивые кукуруза, рис, канولا, до- и послевсходовый (0,03–0,3)	Кукуруза, рис
Имазамокс (раптор, свипер, пауэрджайзер)	Послевсходовый для бобовых культур (соя, люцерна, садовые бобы), устойчивой пшеницы, подсолнечника, риса, чечевицы, канолы, послевсходовый (0,034–0,045)	Канولا, пшеница, подсолнечник, чечевица, рис

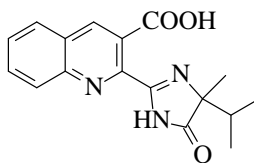
Соединение	Применение (НР, кг/га)	Устойчивые сорта
Имазахин (сцептер)	Соя, некоторые декоративные ландшафтные растения, газоны, пастбища, спортивные поля, до- и послеуборочный (0,07–0,14)	—



Имазаметабенз-метил



Имазапир (R = H)

Имазапик (R = CH<sub>3</sub>)Имазетапир (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)Имазамокс (R = CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>)

Имазахин

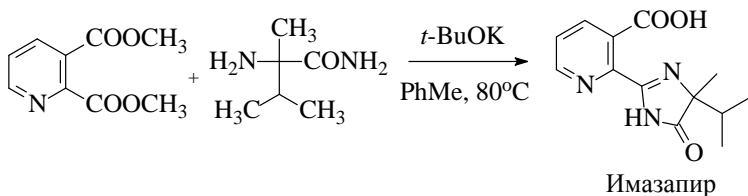
В России зарегистрированы препараты на основе имазамокса (пульсар, парадокс, глобал и др., смеси с другими гербицидами), имазапира (шквал, грейдер, ас и др.; смеси с другими ингибиторами ALS), имазетапира (смеси с имазапиром, хлоримурон-этилом, антидотом).

Устойчивость сорняков к имидазолинонам впервые отмечена в начале 1980-х гг., как раз когда было открыто большинство из них и они находились в процессе коммерциализации. Вероятно, это первый случай, когда резистентность появилась уже во время становления коммерческого использования класса гербицидов. Впоследствии были получены имидазолинон-устойчивые сорта кукурузы при помощи

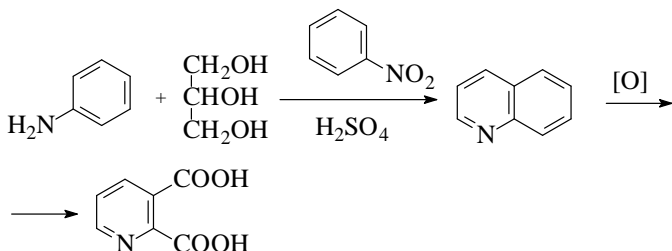


селекции в тканевой культуре (см. п. 12.3.3). Их изучение подтвердило, что устойчивость цельного растения обусловлена изменением гена ALS и передается в виде полудоминантного признака. Результатом этих исследований стало не только подтверждение возможности селекции имидазолинон-толерантных сортов, но также открытие механизма действия этих гербицидов и получение других устойчивых культур. Хотя резистентные к имидазолинонам растения были получены как методами генной инженерии, так и без переноса генов, почти все современные толерантные сорта, имеющиеся в продаже, получены без трансгенеза. Помимо кукурузы, введенной в коммерческий оборот в 1992 г., стали доступны имидазолинон-устойчивые канола, чечевица, рис, пшеница и подсолнечник, которые продаются под торговыми названиями Clearfield® и Clearfield® Plus. Единичная замена аминокислоты в ферменте может привести к его устойчивости к имидазолинонам (Shaner et al., 2019).

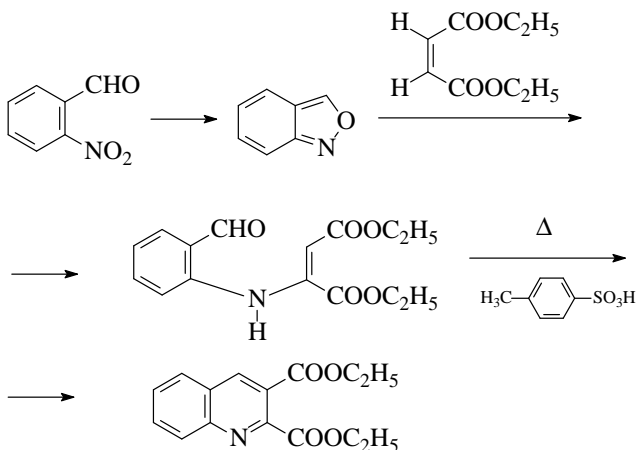
Имидазолиноны получают взаимодействием эфиров кислот с амидом 2-метилвалина (образуется цианаминированием метилизопропилкетона с последующей гидратацией), при этом в случае пиридин- и хинолинкарбоновых кислот реакция идет региоселективно:



Хинолиновую кислоту можно получить окислением хинолина (озоном, пероксидом водорода на катализаторах, электрохимически), получаемого реакцией Скраупа из анилинов и глицерина в присутствии серной или фосфорной кислоты и окислителя, обычно нитробензолов, соответствующих по строению анилинам:



Эфиры хинолин-2,3-дикарбоновой кислоты получают через восстановление *o*-нитробензальдегида обычными восстановителями для нитробензолов до антравила (2,1-бензизоксазола) и его присоединением к эфирам maleиновой кислоты:



#### 5.4.4. Триазолопиримидины

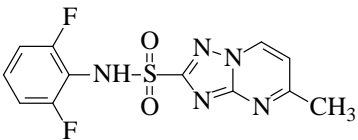
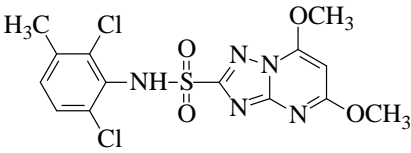
В начале 1980-х гг. в процессе исследования изостерных аналогов сульфонилмочевин компанией Dow Chemical (сейчас Corteva Agriculture) были открыты производные 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина — **флуметсулам** и **метосулам** (табл. 5.5), выпущенные в 1994 г. Изначально флуметсулам был разработан для использования на ку-

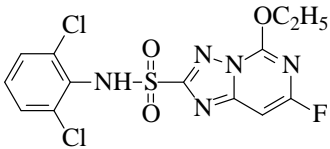
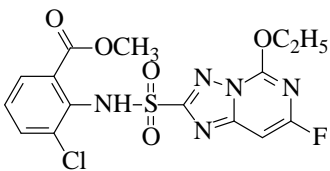
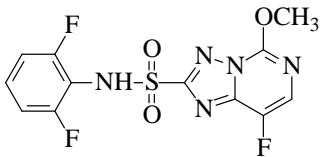
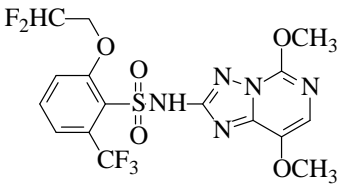
курузе и сое, метосулам — на кукурузе и зерновых. Дальнейшие исследования привели к выпуску в 1997 г. **диклосулама** и **клорансулам-метила** для борьбы с широколистными сорняками в посевах сои и в 1999 г. — **флорасулама** для зерновых. В 2004 г. был выпущен **пеноксулам** для защиты риса, а в 2007 г. — **пироксулам** для пшеницы (Johnson et al., 2019). Все триазолопиримидины — мощные ингибиторы ALS, имеющие среднеингибирующие концентрации для фермента из этиолированного ячменя  $IC_{50}$  (nM): 250 (флорасулам), 1,0 (метосулам), 3,0 (диклосулам), 4,5 (клорансулам-метил), 11,5 (флорасулам), 4,5 (пеноксулам), 0,5 (пироксулам) (Johnson et al., 2019).

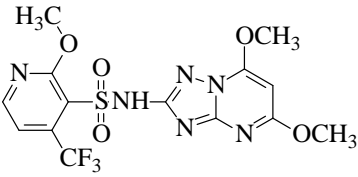
При широком спектре действия на растения эти соединения малотоксичны для млекопитающих.

Таблица 5.5

### Триазолопиримидины

Соединение	Основные культуры (НР, г/га)
 <p>Флуметсулам (бродстрайк, пресайд, пиктон, скорпион)</p>	Пшеница, ячмень, рожь, овес, тритикале, кукуруза, арахис, соя, сахарный тростник
 <p>Метосулам (сансак, сигнал, пронто, эклипс, такко)</p>	Кукуруза, пшеница, ячмень, рожь, тритикале

Соединение	Основные культуры (НР, г/га)
 <p>Диклосулам (кроссер, спайдер, снейк, стронгарм)</p>	<p>Соя, сахарный тростник, арахис, древесные культуры, допосадочная или довсходовая обработка почвы с заделкой или без, листовая обработка (17,5–26)</p>
 <p>Клорансулам-метил (фёст рейт, мета, пакто)</p>	<p>Соя, допосадочная или довсходовая обработка почвы с заделкой или без (35–44), листовая обработка (17,5)</p>
 <p>Флорасулам (боксер, примус, никос)</p>	<p>Кукуруза, пшеница, ячмень, овес, рожь, тритикале, просо, цитрусовые, леса и луга, газоны, после-всходовый (5)</p>
 <p>Пеноксулам</p>	<p>Пшеница, ячмень, рожь, тритикале, сорго, рис, орехоплодные культуры, виноград, газоны, болотные растения (25–40)</p>

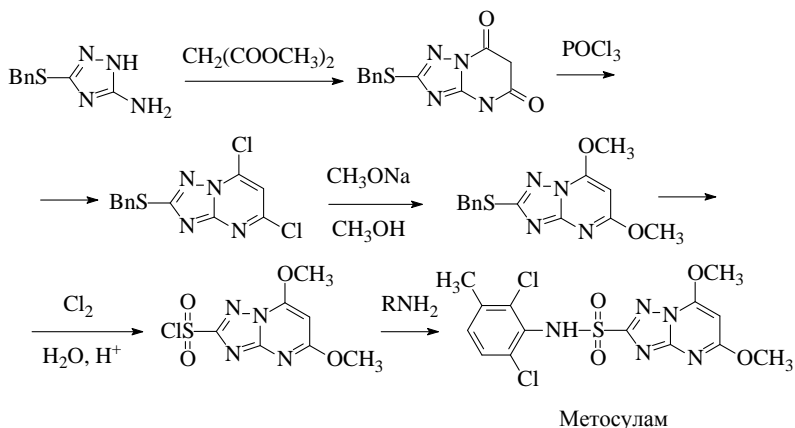
Соединение	Основные культуры (НР, г/га)
 <p style="text-align: center;">Пироксулам</p>	Пшеница, рожь, тритикале (18–22,5)

В России зарегистрированы препараты на основе пеноксулама (цитадель 25, цитата), пироксулама (паллас 45 в смеси с антидотом клохинтоцет-мексилон), флорасулама (флагман), смеси флорасулама и флуметсулама (дерби 175), флорасулама в смеси с 2-этилгексильным эфиром 2,4-Д и трибенурон-метилом (балерина).

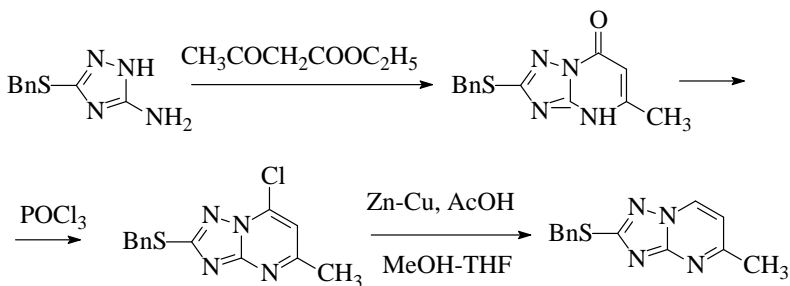
Избирательность триазолопиримидинов связана с разными скоростями их дезактивации в устойчивых и чувствительных растениях. Так, время полураспада флорасулама в пшенице, которая его окисляет по положению 4 фенильного кольца с последующей конъюгацией с глюкозой, составляет 2,4 ч, тогда как у пикульника обыкновенного — 19,8 ч, у горца развесистого — 43,6 ч, у подмаренника цепкого — 202,3 ч.

Клорансулам-метил и диклосулам быстро метаболизируются в растениях сои с замещением атома F гомоглутатионом, у кукурузы происходит их окислительное гидроксирование по положению 4-го анилинового фрагмента. Пшеница 5-*O*-деэтилирует хлорансулам-метил или 4-гидроксiliрует анилиновый остаток диклосулама (Johnson et al., 2019).

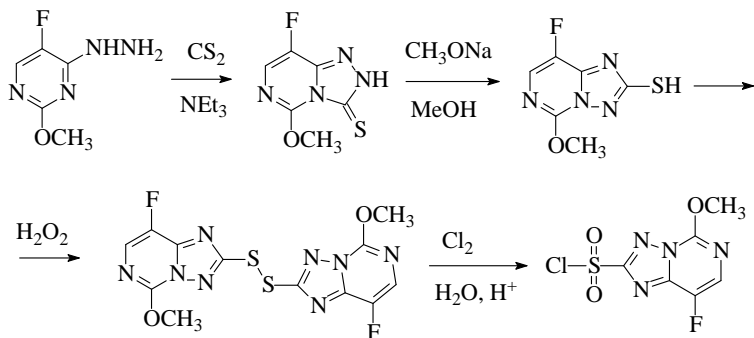
1,2,4-Триазоло[1,5-*a*]пиримидины (флуметсулам, метосулам) получают из производных 5-амино-1,2,4-триазол-3-тиола. Например, взаимодействием его *S*-бензильного производного (Вп = бензил) с диметилмалонатом, метилированием, окислением продукта хлором и последующим взаимодействием с замещенным анилином получают **метосулам** (Kleschik, 1994):



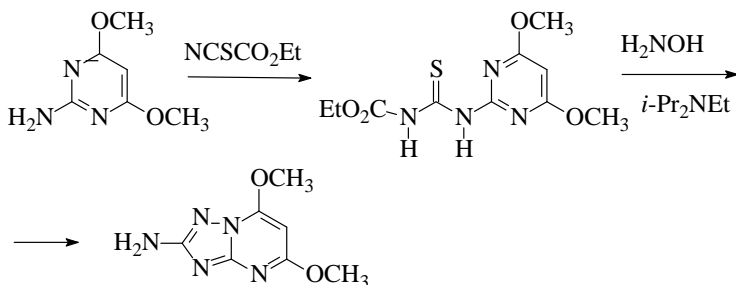
Полупродукт для синтеза флуметсулама получают из ацетоксусного эфира, с последующим хлорированием и восстановлением:



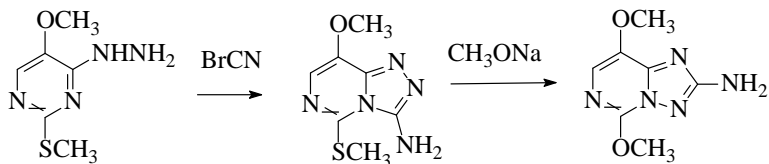
Для синтеза 1,2,4-триазоло[1,5-с]пиримидинсульфонамидов соответствующим образом замещенный 4-гидразинопиримидин вводят в реакцию с сероуглеродом, продукт изомеризуют, окисляют до дисульфида и затем хлорируют. Например, сульфохлорид для получения флорасулама образуется по схеме:



Замещенный 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-3-амин (для пиро-сулама) синтезируют конденсацией 4,6-диметоксипиримидин-2-амина с этоксикарбонилизотиоцианатом:



Для получения пеносулама используют замещенный 1,2,4-триазоло[1,5-*c*]пиримидин-3-амин, который синтезируют из замещенного 6-пиримидинилгидразина и бромциана с последующей изомеризацией продукта:



### 5.4.5. Пиримидинилокси(тио)бензоаты

Пиримидинилокси(тио)бензоаты, называемые также пиримидинилсалицилатами, были открыты в конце 1990-х гг. компаниями Kumiai Chemical Industries и Ihara Chemical Industry. По уровню биологической активности эти соединений близки к сульфонилмочевинам. Они структурно отличаются от сульфонилмочевин, но имеют с ними похожие элементы, такие как слабокислый протон и гетероциклическое кольцо, которые накладываются при расположении на гексагональной сетке двумерного шаблона (рис. 5.17). Наличие карбоксильной группы и гетарилокси(тио)-группы и их взаимное расположение критически важны для ингибирования ALS и проявления гербицидных свойств. Гербициды этой группы приведены в таблице 5.6. По механизму ингибирования и аффинности к ALS пиримидинилокси(тио)бензоаты близки к сульфонилмочевинам и триазолопиримидинам, проявляя конкурентные и бесконкурентные свойства в отношении пирувата, в отличие от неконкурентных ингибиторов имидазолинонов.

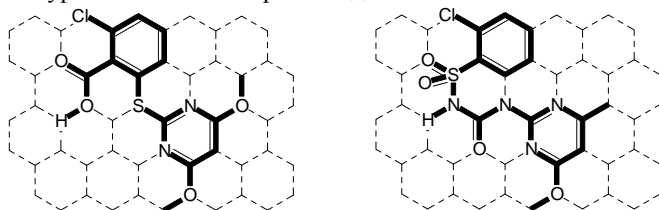


Рис. 5.17. Сравнение пиритиобака и хлорсульфурина на гексагональном шаблоне (Tamai et al., 2019)

Таблица 5.6

#### Пиримидинилокси(тио)бензоаты

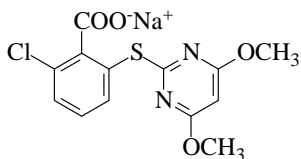
Соединение	Применение (НР, г/га)
Пиритиобак-натрий (стейпл)	Хлопчатник, до- и послеуборочный (70–105)
Биспирибак-натрий (номини, реджмент, грасс-шорт, шорт-кип)	Рис (15–45), газонные покрытия против мятлика, послеуборочный



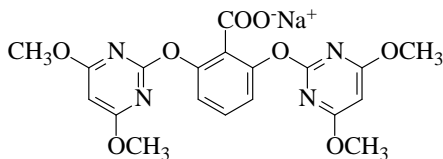
Продолжение табл. 5.6

Соединение	Применение (НР, г/га)
Пириминобак-метил (проспер)	Рис (30–60), особенно против ежовника
Пирибензоксим (пинакор, пианкор)	Пшеница, рис, японская газонная трава ( <i>Zoissia japonica</i> ) на газонных покрытиях (15–40)
Пирифталид	Рис (100–300)

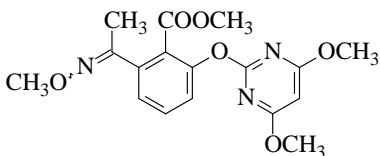
Пиритиобак-натрий выпущен в 1996 г. в США, биспирибак и пириминобак-метил — в 1997 г. компанией Kumiai Chemical Industries; пирибензоксим — в 1997 г. в Южной Корее компанией LG Chem; пирифталид — в 2001 г. в Корее и Японии компанией Syngenta.



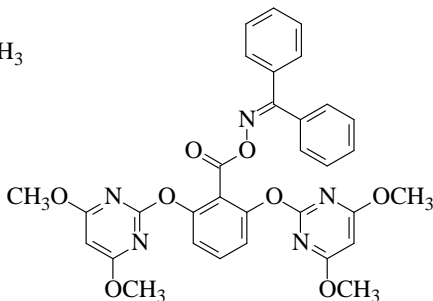
Пиритиобак-натрий



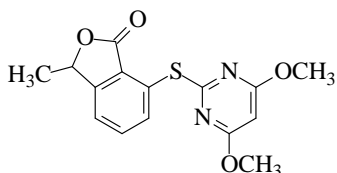
Биспирибак-натрий



Пириминобак-метил



Пирибензоксим



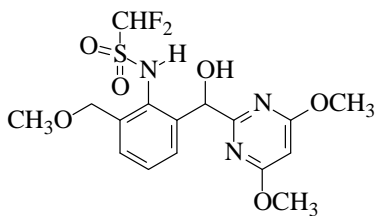
Пирифталид

В России зарегистрированы препараты на основе биспирибака-кислоты (нарис) и биспирибака-натрия (номини).

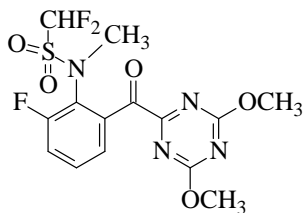
### 5.4.6. Сульфонанилиды

Из-за относительно высокой кислотности карбоксильной группы пиридинилоксибензоаты чувствительны к течениям воды в условиях затопления, поэтому обладают нестабильной гербицидной активностью при допосевном применении на рисовых полях. Из-за наличия кислородной мостиковой связи эти соединения легко подвергаются метаболической деградации, поэтому при замене кислородного мостика на углеродный и карбоксильной группы сульфонамидной были сконструированы сульфонанилиды. В 2010 г. компанией Kumiai Chemical Industry был выпущен **пиримисульфан** (бест партнер, атотори) для защиты как высаживаемого рассадой, так и посевного риса на проливных полях. Он уничтожает широкий спектр сорняков, в том числе устойчивых к сульфонилмочевинам, при НР 50–75 г/га.

Компания Bayer CropScience разработала аналогичный по строению **триафамон** (зауба), содержащий триазиновый цикл вместо пиридинового (Rosinger, 2012). Он предназначен для до- и послевсходового применения на рисе против широкого спектра сорняков при НР 20–50 г/га.



Пиримисульфан



Триафамон

### 5.4.7. Триазолиноны

Открытие сульфонилкарбонилтриазолинонов случилось при поиске новых областей применения **ε-капролактама**, мономера капрона, компанией Bayer в 1989 г. Из капролактама в конце 1970-х гг. был синтезирован триазолинон **5.7** как возможный интермедиат для синтеза новых фунгицидов. Среди множества его производных в 1985 г. было получено вещество с внутренним кодовым номером **BAY DAM 4493** (рис. 5.18), проявившее не только активность против возбудителя пирикулярриоза риса, но и фитотоксичность в дозировке 500 г/га (Müller, 2019). Это соединение оказалось новым ингибитором ALS, давшее начало еще одной группе гербицидов.

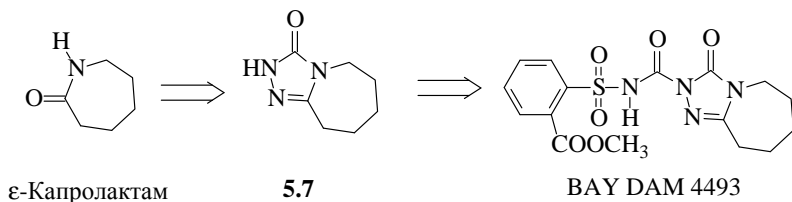
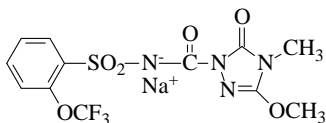
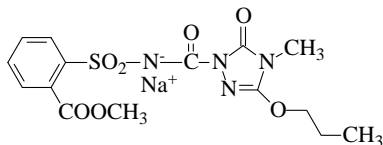


Рис. 5.18. Схема открытия сульфаниламинокарбонилтриазолинонов

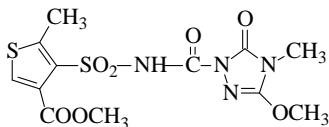
Изменения размеров карбоцикла в BAY DAM 4493, введение в него гетероатомов приводили к резкому снижению гербицидной активности, но его размыкание резко увеличило фитотоксичность соединений. К настоящему времени выпущено три гербицида группы триазолинонов для уничтожения сорняков в посевах зерновых. В 2000 г. — **флукарбазон-натрий** (эверест, вулкано), в особенности против щетинника зеленого и овсюга (15–42 г/га), и **пропоксикарбазон-натрий** (атрибут, олимпус), особенно против видов ковра, метлицы обыкновенной, пырея ползучего, лисохвоста (15–70 г/га). В 2008 г. выпущен **тиенкарбазон-метил**, который рекомендуется в виде смесей с другими гербицидами и антидотами против очень широкого спектра сорняков, в том числе для защиты кукурузы.



Флукарбазон-натрий



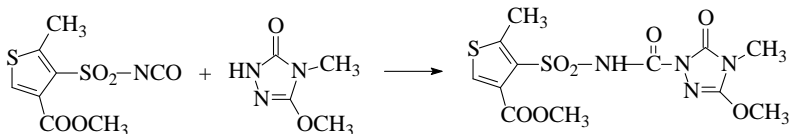
Пропоксикарбазон-натрий



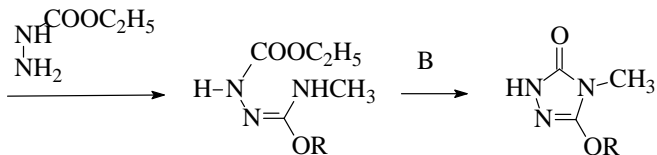
Тиенкарбазон-метил

В России зарегистрированы флукарбазон-натрий (эверест) и тиенкарбазон-метил (аденго (+ изоксафлутол + антидот ципросульфамид), велосити (+ антидот мефенпир-диэтил), майсТер пауэр (+ форамсульфурон + иодосульфурон-метил-натрий + антидот ципросульфамид)).

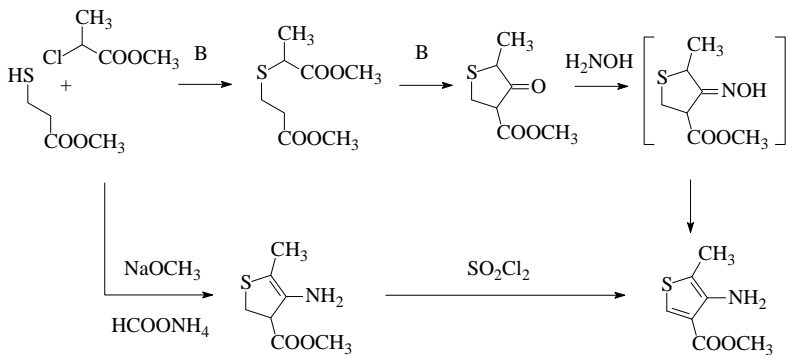
Сульфонилкарбонилтриазилины получают конденсацией сульфонилизотиоцианатов с триазилинами, например:



Для синтеза триазилинового цикла предложено несколько путей. Один из них — взаимодействие имиотиоэфира с этилкарбазатом:



Для получения тиенсульфонилизотиоцианата используется взаимодействие метил-3-тиопропионата и метил-2-хлорпропионата в присутствии оснований:



Полученный амин превращают в сульфонилизоцианат через диазотирование, так же как при синтезе сульфонилмочевин.

## Литература

*Кабачник, М. И.* Методы получения и биологическая активность фосфинотрицина и его производных / М. И. Кабачник, Ю. Б. Шальнев, В. К. Промоненков [и др.] // Итоги науки и техники. Сер. «Органическая химия». — Т. 8 : Актуальные направления исследования и применения химических средств защиты растений. Фосфорорганиче-

ские соединения / ред. М. И. Кабачник. — М. : ВИНТИ, 1989. — С. 110–142.

*Anonymous.* Glufosinate – global market outlook (2017–2023). — [s.l.] : Statistics MRC, 2017. — 191 p.

*Benbrook, Ch. M.* Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally // *Environ. Sci. Eur.* — 2016. — Vol. 28. — Article №. 3. — URL: <https://enveurope.springeropen.com/articles/10.1186/s12302-016-0070-0>.

*Brown, H. M.* Recent advances in sulfonylurea herbicides / H. M. Brown and J. C. Cotterman // *Chemistry of plant protection.* — Vol. 10 : Herbicides inhibiting branched chain amino acid biosynthesis – recent developments / ed. J. Stetter. — Berlin [et al.] : Springer, 1994. — P. 47–81.

*Chang, F.* Occurrence and fate of the herbicide glyphosate and its degradate aminomethylphosphonic acid in the atmosphere / F. Chang, M. F. Simcik, and P. D. Capel // *Environ. Toxicol. Chem.* — 2011. — Vol. 30, №. 3. — P. 548–555.

*Cobb, A. H.* Herbicides and plant physiology / A. H. Cobb, Reade J. P. H. — Chichester : John Wiley & Sons, 2010. — 295 p.

*Dill, G. M.* Glyphosate: discovery, development, applications and properties / G. M. Dill, R. D. Sammons, P. C. C. Feng [et al.] // *Glyphosate resistance in crops and weeds: history, development, and management* / ed. V. K. Nandula. — Hoboken, New York : John Wiley & Sons, 2010. — P. 1–33. — URL: [http://media.johnwiley.com.au/product\\_data/excerpt/10/04704103/0470410310.pdf](http://media.johnwiley.com.au/product_data/excerpt/10/04704103/0470410310.pdf).

*Duke, S. O.* Glyphosate: a once-in-a-century herbicide / S. O. Duke and S. B. Powles // *Pest Manag. Sci.* — 2008. — Vol. 64, № 4. — P. 319–325. — URL : <https://naldc.nal.usda.gov/download/17918/PDF>.

*Duke, S. O.* Modes of action of microbially-produced phytotoxins / S. O. Duke and F. E. Dayan // *Toxins.* — 2011. — Vol. 3, № 8. — P. 1038–1064. — URL: <https://www.mdpi.com/2072-6651/3/8/1038/html>.

*Funke, T.* Molecular basis for the herbicide resistance of Roundup Ready crops / T. Funke, H. Han, M. L. Healy-Fried, M. Fischer, and E. Schönbrunn // *Proc. Natl. Ac. Sci. USA (PNAS).* — 2006. — Vol. 103, № 35. — P. 13010–13015.

*Gutteridge, S.* Acetohydroxyacid synthase inhibitors (AHAS/ALS). Biochemistry of the target and resistance / S. Gutteridge, M. E. Thompson, and J. L. Andreassi // *Modern crop protection compounds.* / ed. P. Jeschke,

M. Witschel, W. Krämer, and U. Schirmer. — 3<sup>rd</sup> ed. — Weinheim : Wiley-VCH, 2019. — Vol. 1. Herbicides. — P. 33–55.

*Hoagland, R. E.* Plant and microbial compounds as herbicides / R. E. Hoagland // Allelopathy in ecological agriculture and forestry / ed. S. S. Narwal, R. E. Hoagland, R. H. Dilday & M. J. Reigosa. — Proc. III Int. Congress, Dharwad, India, 18–21 August 1998. — Dordrecht : Springer Science + Business Media, 2000. — P. 73–100.

*Hoerlein, G.* Glufosinate (phosphinothricin), a natural amino acid with unexpected herbicidal properties // Revs. Environ. Contamination Toxicol. — 1994. — Vol. 138. — P. 73–145.

*Jablonkai, I.* Molecular mechanism of action of herbicides // Herbicides — mechanisms and mode of action / ed. M. N. Hasaneen. — [s.l.] : Intechopen, 2011. — P. 3–24. — URL: <http://www.intechopen.com/books/herbicides-mechanisms-and-mode-of-action/molecular-mechanism-of-action-of-herbicides>.

*Johnson, T. C.* Triazolopyrimidines / T. C. Johnson, R. K. Mann, P. R. Schmitzer [et al.] // In: Modern crop protection compounds / ed. P. Jeschke, M. Witschel, W. Krämer [et al.]. — 3<sup>rd</sup> ed.— Weinheim : Wiley-VCH, 2019. — Vol. 1 : Herbicides. — P. 106–125.

HRAC, 2020. Herbicide-Resistant Weeds by Site of Action. — URL : <http://weedscience.org/Pages/SOASummary.aspx> (дата обращения 31.03.2020).

*Kleschik, W. A.* Triazolopyrimidine sulfonanilide herbicides and related compounds // Chemistry of plant protection / ed. J. Stetter. — Berlin [et al.] : Springer, 1994. — Vol. 10. Herbicides inhibiting branched chain amino acid biosynthesis — recent developments — P. 119–144.

*Lamberth, C.* Oxazole and isoxazole chemistry in crop protection // J. Heterocycl. Chem. — 2018. — Vol. 55. — P. 2035–2045.

*Levitt, G.* Discovery of the sulfonylurea herbicides // Synthesis and chemistry of agrochemicals II. ACS Symposium Series. / ed. D. R. Baker, J. G. Fenyes, W. K. Moberg. — Washington : American Chemical Society, 1991. — Vol. 443. — P. 16–31.

*Li, Y.-M.* A novel procedure for the synthesis of ammonium glufosinate / Y.-M. Li, X.-H. Du, Q. Zhou, and S.-D. Chen // Org. Prep. Procedures Int. — 2014. — Vol. 46, Is. 6. — P. 565–568.

*Motta, E. V. S.* Glyphosate perturbs the gut microbiota of honey bees / E. V. S. Motta, K. Raymann, and N. A. Moran // Proc. Natnl. Acad.

Sci. USA (PNAS). — 2018. — Vol. 115, № 41. — P. 10305–10310. — URL: <https://www.pnas.org/content/115/41/10305>.

*Müller, K. H.* Sulfonylaminocarbonyl-triazolinones / K. H. Müller, E. R. F. Gesing, H. J. Santel // Modern crop protection compounds. — 3<sup>rd</sup> ed. / Ed. P. Jeschke, M. Witschel, W. Krämer [et al.]. — Weinheim : Wiley-VCH, 2019. — Vol. 1. Herbicides. — P. 151–171.

*Ort, O.* Newer sulfonylureas // Modern crop protection compounds / ed. P. Jeschke, M. Witschel, W. Krämer [et al.]. — 3<sup>rd</sup> ed. — Weinheim : Wiley-VCH, 2019. — Vol. 1. Herbicides. — P. 55–95.

*Pleasants, J. M.* Milkweed loss in agricultural fields because of herbicide use: effect on the monarch butterfly population / J. M. Pleasants and K. S. Oberhauser // Insect Conserv. Divers. — 2012. — № 6. — P. 135–144.

*Rosinger, Ch.* Triafamone (AE 1887196) a new rice herbicide for Asia / Ch. Rosinger, Sh. Shirakura, E. Hacker [et al.] // 25th German Conference on Weed Biology and Weed Control, March 13–15, 2012, Braunschweig, Germany // Julius-Kühn-Archiv. — 2012. — № 434. — P. 544–548.

*Sahu, Y. S.* Glufosinate Market — Global Opportunity Analysis and Industry Forecast, 2014–2022. — [s. l.] : Allied Market Research, 2016. — 135 p.

*Schonbrunn, E.* Structure of EPSP synthase liganded with shikimate-3-phosphate and glyphosate / E. Schonbrunn, S. Eschenburg, W. Shuttlesworth [et al.] // Protein Data Bank RCSB PDB. 1G6S. — Deposited: 2000-11-07. — URL: <https://www.rcsb.org/structure/1G6S>.

*Schönbrunn, E.* Interaction of the herbicide glyphosate with its target enzyme 5-enolpyruvylshikimate 3-phosphate synthase in atomic detail / E. Schönbrunn, S. Eschenburg, W. A. Shuttlesworth [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA (PNAS). — 2001. — Vol. 98, № 4. — P. 1376–1380. — URL: <https://www.pnas.org/content/98/4/1376>.

*Schulte, W.* Glutamine synthetase inhibitors / W. Schulte, H. Krämer, G. Donn // Modern crop protection compounds / Ed. P. Jeschke, M. Witschel, W. Krämer [et al.]. — 3<sup>rd</sup> ed. — Weinheim : Wiley-VCH, 2019. — Vol. 1. Herbicides. — P. 476–491.

*Shaner, D. L.* Herbicide safety relative to common targets in plants and mammals // Pest Manag. Sci. — 2004. — Vol. 60, № 1. — P. 17–24.

*Shaner, D. L.* Imidazolinone herbicides / D. L. Shaner, M. Stidham, B. Singh [et al.] // Modern crop protection compounds / ed. P. Jeschke,



M. Witschel, W. Krämer [et al.]. — 3<sup>rd</sup> ed. — Weinheim : Wiley-VCH, 2019. — Vol. 1. Herbicides. — P. 95–106.

*Sikorski, J. A.* Understanding glyphosate's molecular mode of action with EPSP synthase: evidence favoring an allosteric inhibitor model / J. A. Sikorski, K. J. Gruys // *Accounts Chem. Res.* — Vol. 30, № 1. — 1997. — P. 2–8.

*Székács, A.* Forty years with glyphosate / A. Székács and B. Darvas // *Herbicides – properties, synthesis and control of weeds* / ed. M. N. Hasaneen. — [s. l.] : InTech, 2012. — P. 247–284. — URL: <http://www.intechopen.com/books/herbicides-properties-synthesis-and-control-of-weeds/forty-years-with-glyphosate>.

*Tamai, R.* Pyrimidinylcarboxylates and sulfonanilides / R. Tamai, H. Honda, K. Kawai [et al.] // In: *Modern crop protection compounds* / ed. P. Jeschke, M. Witschel, W. Krämer [et al.]. — 3<sup>rd</sup> ed. — Weinheim: Wiley-VCH, 2019. — Vol. 1. Herbicides — P. 125–150.

*Woodburn, A. T.* Glyphosate: production, pricing and use worldwide // *Pest Manag. Sci.* — 2000. — Vol. 56. — P. 309–312.

*Zirnhubl, R. L.* A history of weed science in the United States. — Amsterdam [et al.] : Elsevier, 2010. — 224 p.

## **ГЛАВА 6**

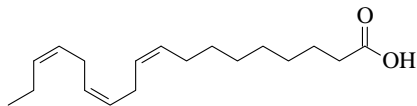
# **ИНГИБИТОРЫ БИОСИНТЕЗА ЛИПИДОВ**

### **6.1. Биосинтез жирных кислот**

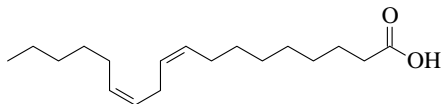
Свободные жирные кислоты в растениях встречаются редко, обычно в форме эфиров в виде фосфолипидов, гликолипидов и глицеролипидов. Они — неотъемлемая структурная составная часть мембран, а также служат сигнальными молекулами, важными запасными источниками энергии, компонентами эпикутикулярных восков, кутина и суберина, защищающих растения от внешних воздействий, участвуют в защите фотосинтезирующих организмов от низких температур. В составе липидов мембран жирные кислоты обязательны для создания должного молекулярного окружения ряда ферментов, в частности фотосистем и светособирающих антенн, и для разделения и канализирования метаболических путей, например, когда участвуют в работе специфических электронпереносящих комплексов митохондрий и хлоропластов. Некоторые белки ковалентно модифицируются такими жирными кислотами, как миристиновой и пальмитиновой, или более сложными гликозилфосфатидильными якорями. Жирные кислоты влияют на активность и местоположение белков в клетке и наряду с доменами гидрофобных аминокислот обеспечивают перемещение белков в определенные субкомпарменты и участки на поверхности мембранных систем. Жирные кислоты используются как предшественники спиртов, альдегидов, кетонов, алканов, сложных эфиров (входящих в состав кутикулы и эпикутикулярного слоя) и сфинголипидов (компонентов мембран).

В растениях идентифицировано свыше 400 различных жирных кислот, различающихся длиной цепи, степенью ненасыщенности, иногда наличием гидроксильных и эпоксидных групп, тройных связей, циклопропанового, цикlopentanового или фуранового кольца. Однако большинство из них очень редки и встречаются лишь у нескольких видов растений и только некоторые имеют всеобщее широкое распространение и содержатся в растениях в больших количествах. По крайней мере, 70% жирных кислот листьев представлены не-

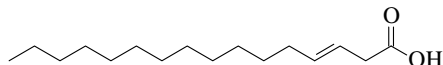
насыщенной  **$\alpha$ -линоленовой кислотой** (18:3 $\omega$ 3\*), которая составляет от 40 до 80% фракции жирных кислот хлоропластов. Уникальные свойства тилакоидной мембраны рассматриваются как результат ее текучести, связанной с этой ненасыщенной жирной кислотой. Еще две важные жирные кислоты тилакоидов — **линолевая кислота** (18:2 $\omega$ 6) и ***транс*- $\Delta^3$ -гексадеценовая кислота** (Cobb and Reade, 2010).



$\alpha$ -Линоленовая кислота



Линолевая кислота



*транс*- $\Delta^3$ -Гексадеценовая кислота

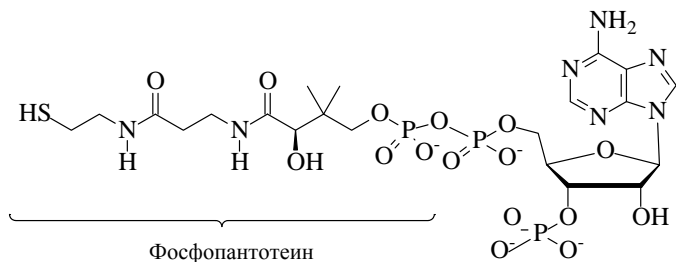
Биосинтез жирных кислот *de novo* в растениях начинается с образования ацетилкофермента А (ацетил-СоА) из пирувата или ацетата и использует две главные ферментные системы: ацетилкофермент А-карбоксилазу (АСС) и синтазу жирных кислот (FAS). У высших растений обе системы локализуются в хлоропластах, но большая часть составляющих их полипептидов закодирована в ядре.

АСС катализирует присоединение  $\text{CO}_2$  к ацетилкоферменту А с образованием малонилкофермента А — ключевого субстрата для синтазы жирных кислот. Известны два разных типа АСС пластид. У большинства растений встречается диссоциирующая АСС типа II, структурно близкая ферменту бактерий. Она состоит из четырех отдельных

\* В сокращенном обозначении кислоты цифра перед двоеточием означает число атомов углерода в цепи, после двоеточия — число двойных связей (в *цис*-конфигурации, если не оговорено иное), разделенных метиленовыми группами; цифра после  $\omega$  — номер первого атома углерода при двойной связи от  $\text{CH}_3$ -конца молекулы.

полипептидов: биотинкарбоксилпереносящего белка, биотинкарбоксилазы,  $\alpha$ - и  $\beta$ -карбоксилтрансферазы. Однако у видов семейства Злаковые, или Мятликовые (Gramineae, или Poaceae), в пластидах содержится АСС типа I, которая имеет все необходимые каталитические участки на одном полипептиде и по строению похожа на фермент животных и дрожжей. Различия в строении АСС становятся причиной разной чувствительности растений к некоторым классам гербицидов (см. п. 6.2). АСС присутствует также в цитоплазме клеток, где отвечает за синтез малонилкофермента А для синтеза жирных кислот с очень длинной цепью, стильбенов и флавоноидов.

Синтаза жирных кислот (FAS, fatty acids synthase) в растениях представлена диссоциирующим типом II и близка по структуре к бактериальному ферменту. (Синтаза жирных кислот типа I свойственна животным и дрожжам, это единый белок в виде димера, объединяющий все необходимые каталитические домены.) Она синтезирует насыщенные жирные кислоты с 16 или 18 атомами углерода (пальмитиновую или стеариновую). Растительная синтаза жирных кислот включает семь различных полипептидов, из которых шесть выполняют каталитическую функцию, а один представляет собой низкомолекулярный ацилпереносящий белок (ACP, acyl-carrier protein). Он имеет тиольную группу, наличие которой необходимо для образования тиоэфирной связи с растущим ацильным остатком. Эта сульфгидрильная группа принадлежит **4'-фосфопантотеину**, который переносится с **кофермента А** на остаток серина АСР при превращении апофермента в холофермент при помощи холо-АСР-синтазы.



Кофермент А

Наращивание цепи насыщенных жирных кислот до 18 атомов происходит в хлоропластах в серии реакций из малонил-СoA на субстрате, связанном с АСР, при помощи шести других белков синтазы. К растущей ацильной цепи прибавляется по 2 атома углерода, как показано на рисунке 6.1 в следующей последовательности превращений.

1. Малонил-СoA : АСР-трансацилаза (МСАТ) переносит трехуглеродный остаток малоновой кислоты от малонил-СoA на тиольную группу АСР.

2. Первая реакция конденсации катализируется 3-кетоацил-синтазой III (KAS III), которая ковалентно связывает ацетильную группу от ацетил-СoA с собственной SH-группой (из цистеина), а затем переносит ее на малонил-АСР с образованием четырехуглеродного ацетоацетил-АСР с одновременным отщеплением  $\text{CO}_2$ . Далее ацетоацетил-АСР включается в циклическую последовательность реакций.

3. Ацетоацетил-АСР восстанавливается NADPH при катализе 3-кетоацил-АСР-редуктазой (KR) с образованием 3-гидроксиацил-АСР.

4. 3-Гидроксиацил-АСР-дегидратаза (DH) отщепляет молекулу воды, образуя кротонил-АСР.

5. Кротонил-АСР восстанавливается NADH до бутирил-АСР при катализе еноил-АСР-редуктазой (ENR).

6. Бутирил-АСР становится субстратом для последующих циклов элонгации, в каждом из которых используется 1 молекула малонил-АСР и выделяется  $\text{CO}_2$ . Этот процесс катализируется теми же самыми ферментами с переносом ацильного остатка на цистеин кетоацилсинтазы, что и при синтезе бутирил-АСР, за исключением того, что удлинение цепи от 4 до 16 атомов катализируется 3-кетоацил-АСР-синтазой I (KAS I), а с 16 до 18 атомов — 3-кетоацил-АСР-синтазой II (KAS II) (Brown et al., 2009).

После прохождения шести (1+6) или семи (1+6+1) циклов превращений с образованием соответственно пальмитиновой или главным образом стеариновой кислоты протекает одна из трех реакций: образование  $\Delta^9$ -связи\* в мононенасыщенном олеил-АСР (катализ стеароил-АСР-десатуразой); синтез глицеролипида из глицерин-3-фосфата (катализ глицерин-3-фосфатацилтрансферазами); гидролиз до свободной кислоты (катализ ацил-АСР-тиоэстеразами). Таким об-

---

\*  $\Delta$  — это греческая транслитерация английской буквы D, означающей Double bond.

разом в хлоропластах образуются пальмитиновая (16:0), стеариновая (18:0) и олеиновая (18:1 $\omega$ 9) кислоты.

Для перемещения в другие органеллы свободные жирные кислоты выделяются из стромы во внешнее межмембранное пространство тилакоида посредством ABC-переносчика, где превращаются в ацил-СоА при помощи ацил-СоА-синтетазы. Ацил-СоА считаются токсичными для клеток из-за детергентных свойств, поэтому по выходе из тилакоида в цитоплазму сразу образуют комплекс с ацил-СоА-связывающими белками. Транспортироваться в цитозоле могут также глицеролипиды в секреторных везикулах.

В эндоплазматическом ретикулуме и в меньшей степени в аппарате Гольджи происходит синтез фосфолипидов для построения мембран, а также дальнейшее удлинение углеродной цепи с образованием жирных кислот с очень длинной цепью ( $C_{\geq 20}$ ) из стеарил-СоА и олеил-СоА. В их синтезе принимают участие элонгазы жирных кислот и цитозольная АСС. Общая схема биосинтеза жирных кислот в растениях приведена на рисунке 6.2.

Известно несколько видов ингибиторов биосинтеза жирных кислот, многие из которых используются для борьбы с сорняками. Арилоксифеноксипропионаты, циклогександионы и 1-арил-2,3-дионы подавляют АСС хлоропластов (группа HRAC A), блокируя образование жирных кислот на начальном этапе. Тиокарбаматы способны блокировать тиольные группы ферментов и ингибируют компоненты FAS и элонгаз жирных кислот (группа N). Хлорацетанилиды и подобные соединения специфически связываются с SH-группами элонгаз, угнетая образование жирных кислот с очень длинной цепью (группа K<sub>3</sub>). Норфлуразон и флуорохлоридон, больше известные как ингибиторы биосинтеза каротиноидов (группа F<sub>1</sub>, см. п. 4.1.3), заодно ингибируют моногалактозилдиацилглицерин-десатуразу, подавляя 18:2  $\rightarrow$  18:3 дегидрирование жирных кислот, что препятствует образованию линоленовой кислоты. Антибиотики **церулений** и **тиолактомицин** связываются с 3-кетоацил-АССР-синтазами. Антибактериальное средство **триклозан** ингибирует еноил-3-редуктазу бактерий, образуя с ней прочный комплекс [ENR·NAD<sup>+</sup>·триклозан]. Цинметиллин (см. п. 6.4) ингибирует ацил-АССР-тиоэстеразу.

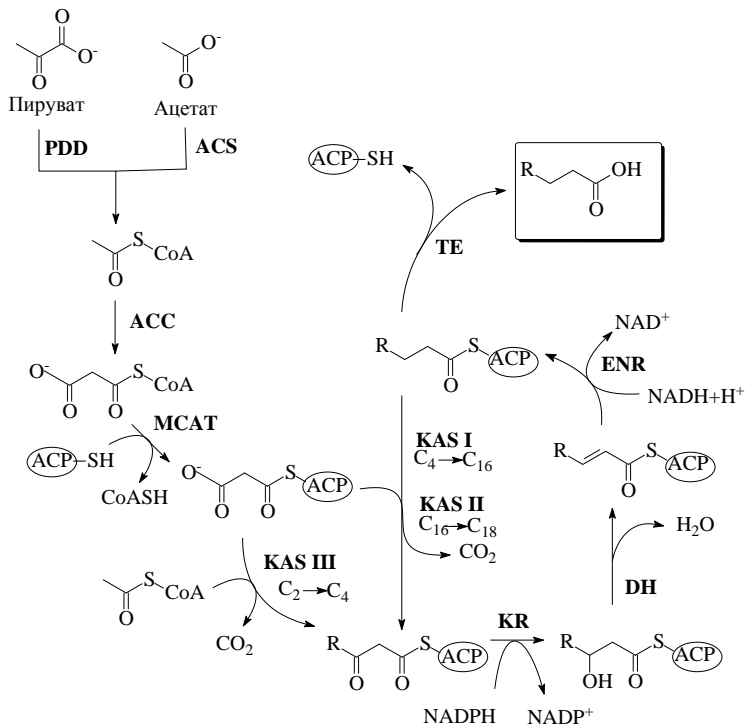
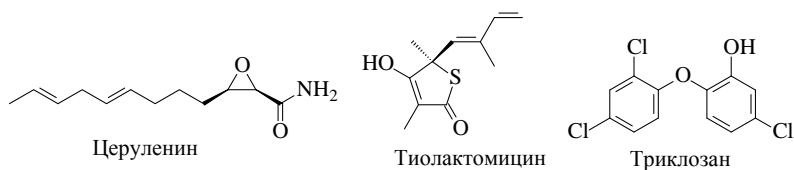


Рис. 6.1. Биосинтез жирных кислот в растениях (Brown et al., 2009): PDD — пируватдегидрогеназный комплекс; ACS — ацетил-CoA-синтетаза; ACC — ацетил-CoA-карбоксилаза; MCAT — малонил-CoA : ACP-трансацетилаза; KAS III — 3-кетоацил-ACP-синтаза III, специфическая для синтеза бутирил-ACP; KAS I и II — 3-кетоацил-ACP-синтазы I и II; KR — 3-кетоацил-ACP-редуктаза; DH — 3-гидроксиацил-ACP-дегидратаза; ENR — еноил-3-ACP-редуктаза; TE — ацил-ACP-тиоэстераза.

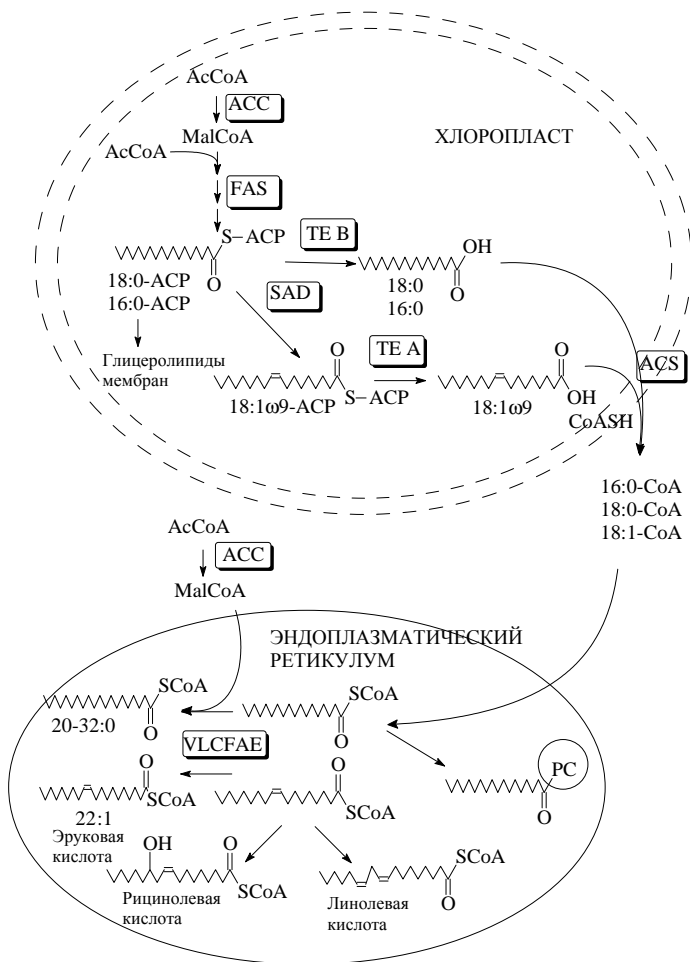


Рис. 6.2. Общая схема биосинтеза жирных кислот в растениях (Brown et al., 2009): ACC — ацетил-КоА-карбоксилаза; FAS — синтаза жирных кислот; TE A и TE B — ацил-АСР-тиоэстеразы А и В; SAD — стеароил-АСР-десатураза; ACS — ацил-КоА-синтаза; VLCFAE — элонгаза жирных кислот с очень длинной цепью; PC — фосфатидилхолин.



## 6.2. Ингибиторы ацетилкофермент А-карбоксилазы

### 6.2.1. Роль ацетилкофермент А-карбоксилазы

Ацетил-СоА-карбоксилаза (АСС) — жизненно важный фермент для всех эукариот и большинства бактерий, ответственный за карбоксилирование ацетил-СоА с образованием малонил-СоА. Малонил-СоА — основной строительный блок для синтеза жирных кислот, флавоноидов и стильбенов. Синтез малонил-СоА осуществляется в двух полуреакциях. Первая из них — АТР-зависимое карбоксилирование биотинкарбоксилазой (ВС) биотинсодержащей простетической группы, ковалентно связанной с биотинкарбоксилпереносящим белком (ВССР). За этим немедленно следует вторая полуреакция, катализируемая карбоксилтрансферазой (СТ): перенос карбоксильной группы с карбоксилированного биотина на ацетил-СоА, приводящая к образованию малонил-СоА (рис. 6.3) (Podkowiński and Tworak, 2011). Пентаноильный хвост простетической группы, связанный с  $\epsilon$ -аминогруппой лизина ВССР, действует наподобие маятника или подвеса, на котором колеблется остаток биотина, быстро перебрасывая карбоксильную группу между ВС и СТ каталитическими доменами фермента.

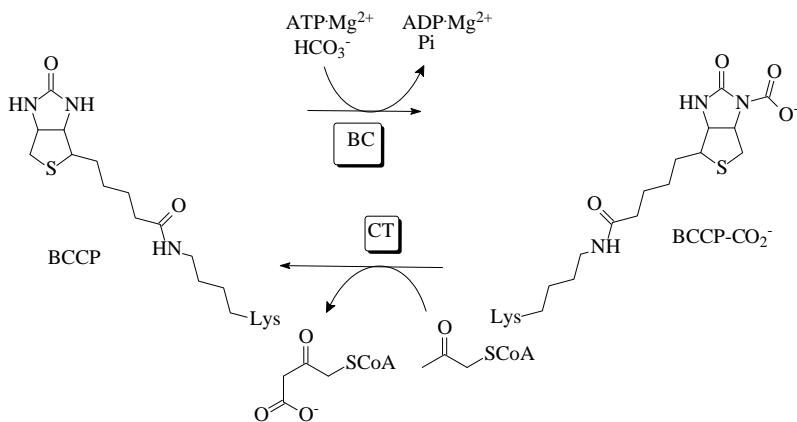


Рис. 6.3. Реакции, катализируемые АСС. ВССР — биотинкарбоксил-переносящий белок; ВС — биотинкарбоксилаза; СТ — карбоксилтрансфераза.

АСС известна в двух формах — прокариотической и эукариотической. *Прокариотическая* АСС функционирует у бактерий и в хлоропластах растений. Она представляет собой мультиферментный комплекс из четырех белков, образующих три домена: биотинкарбоксилпереносящего белка (ВССР), биотинкарбоксилазы (ВТ),  $\alpha$ -карбоксилтрансферазы ( $\alpha$ -СТ) и  $\beta$ -карбоксилтрансферазы ( $\beta$ -СТ). Первые три белка кодируются ядерными генами, тогда как последний — геномом хлоропластов. *Эукариотическая* АСС присутствует у животных, грибов и в цитозоле растений. Это мультидоменный белок, содержащий три главных функциональных участка, расположенных на едином полипептиде. Но у трав семейства Злаковые (Gramineae) эукариотическая АСС действует как в цитозоле, так и в хлоропластах. Хлоропластная и цитозольная мультидоменные АСС кодируются разными ядерными генами. Только у рапса (*Brassica napus*) хлоропласты одновременно содержат обе формы АСС (Wenger et al., 2019). Сравнение характеристик АСС злаков и двудольных растений приведено в таблице 6.1.

Таблица 6.1

Сравнение АСС растений (Wenger et al., 2019)

Характеристики	Злаки	Двудольные
<i>Хлоропласты</i>		
Тип	Эукариотический тип I, изоформа 1	Прокариотический тип II
Структура	Мультидоменная 	Мультисубъединичная 
Молекулярная масса (кДа)	~240	~21—91
Основная роль	Синтез жирных кислот	Синтез жирных кислот
<i>Цитозоль</i>		
Тип	Эукариотический тип I, изоформа 2	Эукариотический тип I
Структура	Мультидоменная 	Мультидоменная 

Характеристики	Злаки	Двудольные
Молекулярная масса (кДа)	~220	~230
Основная роль	Элонгация жирных кислот, синтез вторичных метаболитов	Элонгация жирных кислот, синтез вторичных метаболитов

Хлоропластные АСС вместе с синтазой жирных кислот отвечают за синтез кислот, содержащих до 18 атомов углерода. Пальмитиновая, стеариновая и олеиновая кислоты в виде ацил-СоА выводятся в цитоплазму. Малонил-СоА, синтезируемый в пластидах, не может использоваться в эндоплазматическом ретикулуме, потому что отсутствуют механизмы его экспорта из хлоропласта. Цитозольная АСС синтезирует малонил-СоА, используемый для наращивания длины цепи жирных кислот до 20–36 атомов углерода и образования флавоноидов и стильбенов (рис. 6.2).

Синтез жирных кислот в фотосинтетических тканях активируется светом, при этом ключевую роль играет световая регуляция активности АСС. На нее влияет значение pH, концентрация  $Mg^{2+}$ , АТФ и окислительно-восстановительный потенциал. На свету pH в строме повышается с 7 до 8, концентрация ионов  $Mg^{2+}$  примерно от 1 до 3 мМ, растет восстановительный потенциал и содержание АТФ. Максимальная активность АСС пластид достигается при pH 8,0 и концентрации  $Mg^{2+}$  2–5 мМ. Кроме того, существует светоактивируемый редокс-механизм регуляции АСС, основанный на восстановлении дисульфидной связи, которая образуется между  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицами карбоксилтрансферазы (Brown et al., 2009). Остатки серина карбоксилтрансферазы фосфорилируются на свету, что тоже может регулировать активность фермента (Wenger et al., 2019).

Существующие приемы агротехники, включающие выращивание зерновых в монокультуре, минимизацию обработки почвы и повсеместное использование гербицидов против широколистных сорняков, привели к распространению злаковых сорных растений. Масштабы проблемы стали очевидны в 1970-х гг., когда многие посевы оказались засорены высокоинвазивными и агрессивными видами овсяга, лисохвоста и пырея. Помимо этого проблемой стало широкое распространение самосевной пшеницы и ячменя при последующем

выращивании таких широколистных культур, как сахарная свекла, картофель и масличный рапс.

Арилоксифеноксипропионаты в конце 1970-х гг. стали первыми селективными гербицидами для борьбы со злаковыми сорняками в посевах двудольных растений и некоторых зерновых культур в послевсходовый период. Сейчас известны гербициды трех непожих химических классов, которые селективно ингибируют эукариотическую хлоропластную АСС злаков. Это арилоксифеноксипропионаты («фопы», по окончанию названий — диклофоп, флуазифоп и т. п.), циклогександионы («димы» от аллоксидим, сетоксидим и т. п.) и пока единственный коммерциализованный 2-арил-1,3-дион («ден» от пиноксаден). Их высокая избирательность в отношении злаковых сорняков связана с тем, что они не действуют на мультикомпонентную АСС двудольных и однодольных растений и мультидоменную АСС цитозоля. В результате блокирования АСС злаков прерывается весь каскад реакций синтеза жирных кислот, что приводит к гибели растений. Некоторые злаковые культурные растения, например пшеница, несмотря на чувствительную АСС, могут быть устойчивы к этим гербицидам из-за их быстрого метаболизма. Ингибиторы АСС отнесены HRAC к группе А и иногда называются *граминицидами* (от лат. *gramen*, род. падеж *graminis* — злак).

Исследование кинетики ингибирования АСС граминицидами и рентгеноструктурный анализ их комплексов с ферментом показали, что они действуют бесконкурентно с АТР и конкурентно или бесконкурентно в отношении ацетил-СoА в активном сайте карбоксил-трансферазного домена и препятствуют его связыванию (Wenger et al., 2019). Анионные группы галоксифопа, тепралоксидима и пиноксадена-кислоты имеют общий сайт связывания и образуют водородные связи с Ile1735 и Ala1627 фермента. Метильная группа галоксифопа и этильные группы тепралоксидима и пиноксадена вступают в ван-дер-ваальсово взаимодействие с Leu1705 и Ala1627. Оксимная часть тепралоксидима частично накладывается на центральное фенильное кольцо галоксифопа и пиноксадена. Семичленное кольцо пиноксадена занимает ту же область, что и тетрагидропирановая часть тепралоксидима. Помимо этих общих участков связывания, циклогександионы и арилоксифеноксипропионаты занимают совершенно разные области фермента. Отличительная особенность галоксифопа и диклофопо состоит в том, что они вступают в  $\pi$ - $\pi$ -стэкинг с

Tyr1738 и Phe1956, из-за чего вызывают значительные конформационные изменения в активном сайте. Схематически связывание ингибиторов ACC с ферментом показано на рисунке 6.4.

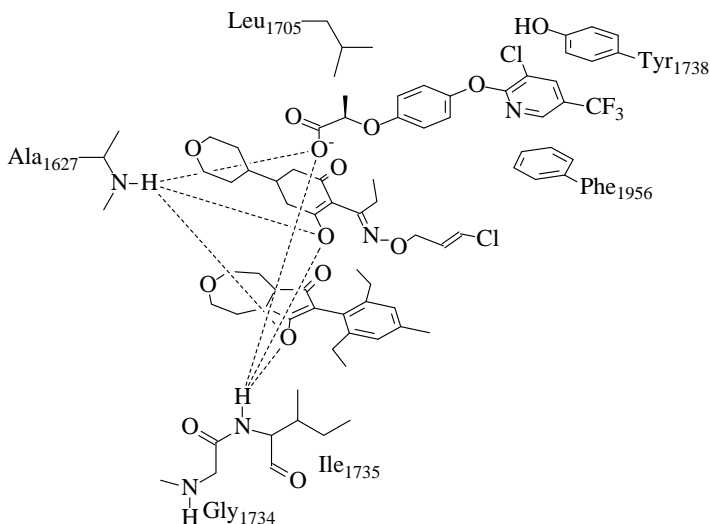


Рис. 6.4. Схема связывания галоксифопа, тепралоксидима и пиноксадена с СТ-областью ACC (Jablonkai, 2011; Wenger et al., 2019)

Частое использование гербицидов, ингибирующих ACC, привело к развитию устойчивости ряда экономически важных сорняков. На сегодня известно появление резистентных популяций у 43 видов, включая плевел жесткий, лисохвост мышехвостниковидный, овсюг, щетинник зеленый и элевсину индийскую (Wenger et al., 2019). Механизмы возникновения устойчивости основаны на изменении метаболизма или мишени — ACC. Резистентность, связанная с метаболизмом, как правило, полигенная и затрагивает ферменты P450 и GST. Точковые мутации, приводящие к замещению Ile-1781, Trp-2027, Ile-2041, Asp-2078 и Gly-2096, находящихся в каталитической полости СТ-домена ACC, вызывают устойчивость к отдельным группам ингибиторов или ко всем сразу (Wenger and Niderman, 2007). Гомозиготный биотип лисохвоста с

заменой Asp2078Gly имеет пониженную конкурентоспособность в отсутствие гербицида, что свидетельствует о важной роли этого положения для каталитической активности фермента.

Многие арилоксифеноксипропионаты и циклогександионы, наряду с ингибированием АСС, проявляют антиауксиновую активность. Например, диклофоп-метил, имея очевидное структурное сходство с дихлорпропом (2,4-ДП), сам по себе не имеет ауксиновых свойств, но подавляет некоторые ауксин-опосредованные реакции растений, такие, как удлинение coleoptily и выброс протонов из клеток. Ювенильные быстрорастущие ткани злаковых растений особенно чувствительны к граминицидам, и при их воздействии вскоре наблюдается торможение удлинения междоузлий и значительная задержка в росте. Поскольку на полях обычно одновременно растут как однодольные, так и двудольные сорняки, казалось, было бы выгодно смешивать гербициды ауксинового типа против широколистных сорняков с граминицидами, чтобы одной обработкой уничтожить широкий спектр сорняков, экономя время, трудозатраты и топливо. Однако такие смеси обычно приводят к снижению эффективности обработки и частому повреждению культуры. Известен антагонизм ингибиторов АСС и ряда гербицидов, включая 2,4-Д, дикамбу, ингибиторы ацетолактатсинтазы, бентазон и ацифлуорфен. Этот эффект не связан с сайтами действия гербицидов, он может появляться из-за уменьшения поглощения и передвижения ингибиторов АСС. Другое объяснение предполагает, что антиауксиновая активность граминицидов подавляется добавкой дополнительных ауксинов. Поскольку ингибиторы АСС способны деполяризовать клеточную мембрану, угнетая АТФ-азу, возможно, ауксины восстанавливают мембранный потенциал, стимулируя активность АТФ-азы, из-за чего сохраняется гомеостаз клеток (Cobb and Reade, 2010).

АСС используется в системах синтеза жирных кислот у млекопитающих. Она известна в виде двух изоформ — митохондриальной и цитозольной. Ни одна из этих форм не ингибируется циклогександионами или арилоксифеноксипропионатами. У некоторых паразитов человека и животных, в частности малярийных плазмодиев и токсоплазм, имеются нефотосинтезирующие пластыди, называемые апикопластами, которые содержат такую же мультидоменную форму АСС, что и злаки. Поэтому гербициды, эффективные для растений, также активны в отношении этих простейших. Клодинафоп за 2—

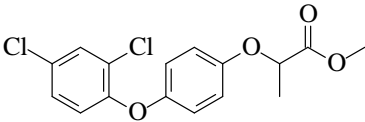
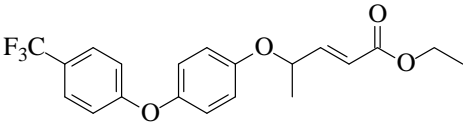
4 дня элиминирует токсоплазму в человеческих фибробластах в концентрации 10–100  $\mu\text{M}$  (Zuther et al., 1999). Такие соединения или аналогичные им ингибиторы АСС могут оказаться полезными для лечения протозойных инфекций (Shaner, 2003; Podkowiński and Tworak, 2011).

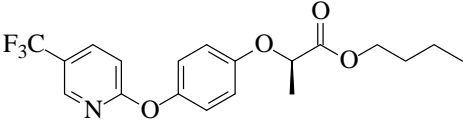
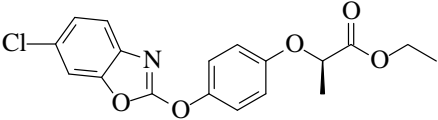
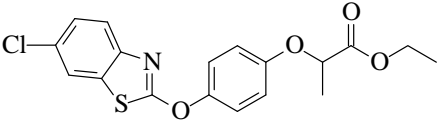
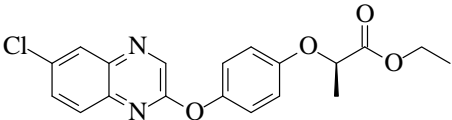
## 6.2.2. Арилоксифеноксипропионаты

Первый представитель арилоксифеноксипропионатов («фопов») — диклофоп-метил — был открыт компанией Hoechst в 1972 г. и поступил в продажу в 1976 г. Его успех стимулировал другие фирмы к активному поиску аналогов. Соединения этой группы приведены в таблице 6.2. Последним был зарегистрирован метамифоп в 2002 г. корейской компанией Dongbu Hannong Chemical специально для затопляемого риса из-за его низкой растворимости в воде.

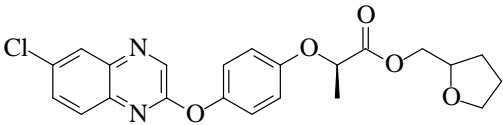
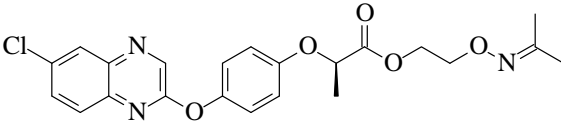
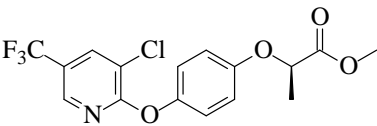
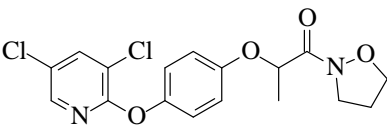
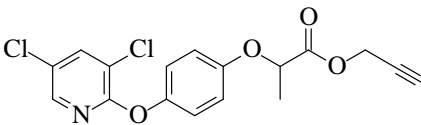
Таблица 6.2

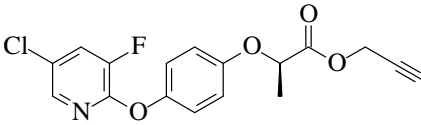
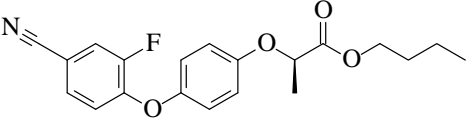
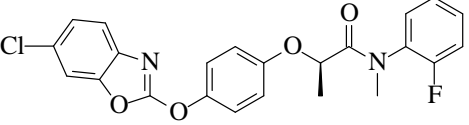
**Арилоксифеноксипропионаты**

Соединение	Применение (НР, г/га)
 <p>Диклофоп-метил (иллоксан, хёграсс, хёлон, кольт, тайван)</p>	Зерновые, овощные культуры (850–1600)
 <p>Дифенопентен-этил (спутник)</p>	Бобовые, овощные культуры, сахарная свекла (500–2000)

Соединение	Применение (НР, г/га)
 <p>Флуазифоп-Р-бутил (фузилад, легионер, онецид, венчер, виннер, цитадель, коррал)</p>	<p>Рапс, сахарная свекла, картофель, хлопчатник, овощные и плодовые культуры (125–375)</p>
 <p>Феноксапроп-Р-этил (фуроре супер, пума, вип супер)</p>	<p>Овощные культуры, с антидотом клохинтоцет-мексилом, мефенпир-диэтилом — рис, тритикале (40–100)</p>
 <p>Фентиапроп-этил* (тайфун)</p>	<p>Широколистные культуры (60–600) в странах с умеренным климатом</p>
 <p>Хизалофоп-Р-этил (пилот супер, тарга супер, ассур П, форвард, хантер, таргет, миура)</p>	<p>Лен, картофель, горох, сахарная свекла, рапс, хлопчатник, соя (50–500)</p>



Соединение	Применение (НР, г/га)
 <p>Хизалофоп-Р-тефурил (пантера, багира)</p>	Свекла, картофель (32)
 <p>Пропахизафоп (агил, коррект, коракл, шоган)</p>	Соя, хлопчатник, картофель, овощные и другие культуры (60–200)
 <p>Галоксифоп-Р-метил (галлант супер, зелтек супер, галактик супер)</p>	Свекла, рапс, картофель, соя и другие культуры (58–104)
 <p>Изоксапирифоп</p>	Посевной рис, яровая пшеница (60–90)
 <p>Хлоразифоп-пропаргил*</p>	Двудольные культуры (250–500)

Соединение	Применение (НР, г/га)
 <p>Клодинафоп-пропаргил (кондакт, магестан, целио, топик)</p>	Зерновые (30–60) преимущественно с антидотом клохинтоцет-мексилем
 <p>Цигалофоп-бутил (клинер, клинчер)</p>	Рис (100–200)
 <p>Метамифоп (пицерио)</p>	Рис, пшеница, соя, хлопчатник (100–200)

Примечание. \*Снят с производства.

В России зарегистрированы препараты на основе галоксифоп-Р-метила (зеллек супер, галактик супер, галлон, соната супер, сокол и др.), хизалофоп-Р-тефурила (багира, пантера, лемур, хилер), клодинафоп-пропаргила (овен, допинг; тердок (+ антидот клохинтоцет-мексил)), хизалофоп-Р-этила (альфа тигр, отличник, тайга супер, леопард, хантер и др.; гермес (+ имазамокс)), пропахизафоп (шогун), феноксапроп-Р-этила (фуроре ультра, фенова экстра; в смеси с антидотом клохинтоцет-мексилем — барс, фокстрот, акбарс, ластик экстра, укротитель, ягуар экстра, ирбис и др.; в смеси с антидотом мефенпир-диэтилом — талака, пума супер; в смеси с антидотом нафта-левым ангидридом — грассер; пума голд (+ иодсульфурон-метил-натрий + антидот мефенпир-диэтил); фокстрот экстра, ластик топ, орикс (+ клодинафоп-пропаргил + антидот клохинтоцет-мексил); арго, тайпан (+ клодинафоп-пропаргил + антидот мефенпир-диэтил)).

Истинно токсичными для растений соединений оказываются кислоты, в то время как их эфиры действуют как прогербициды, но лег-

че проникают в клетки. Например, галоксифоп-кислота на растениях в 100 раз более активна, чем ее метиловый эфир. Гербицидными свойствами обладают только *R*-(+)-энантимеры, поэтому производство чистых оптических изомеров позволяет почти вдвое уменьшить расход препаратов и снизить экологическую нагрузку. Устойчивость пшеницы к некоторым арилоксифеноксипропионатам обусловлена их быстрым метаболизмом. Например, диклофоп-метил под действием эстераз в сорняках гидролизуется быстрее в фитотоксичную кислоту, чем в растениях пшеницы. Пшеница быстро окисляет ее до неактивных гидроксिलированных производных, а овсюг обратимо превращает в глюкозид, из которого диклофоп может с легкостью регенерироваться (рис. 6.5).

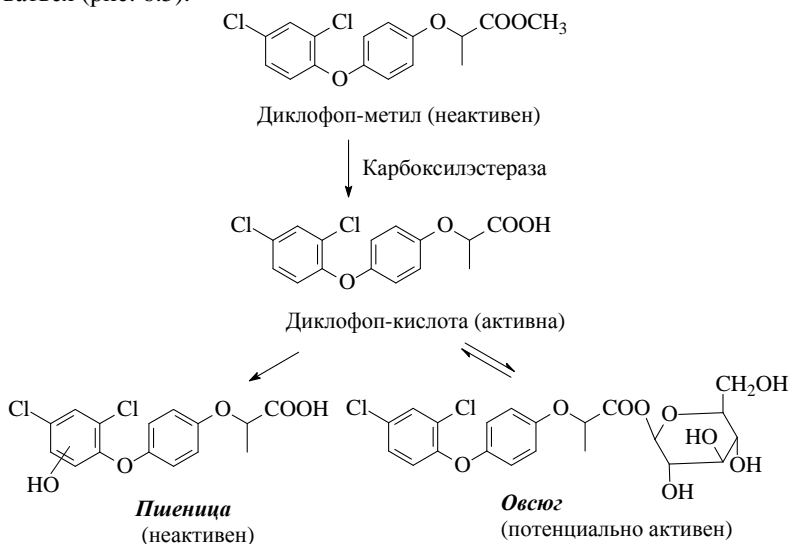
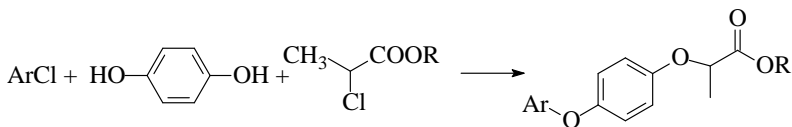
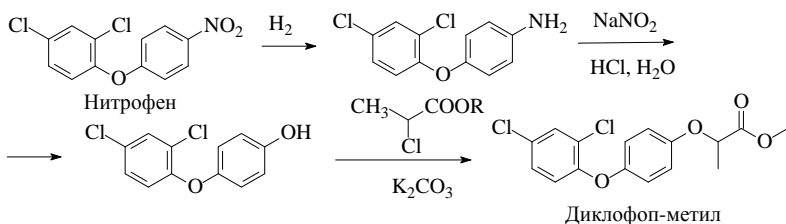


Рис. 6.5. Метаболизм диклофоп-метила в растениях пшеницы и овсюга (Cobb and Reade, 2010)

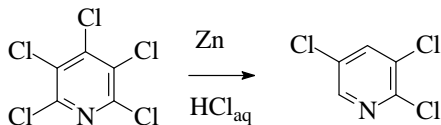
Для получения арилоксифеноксипропионатов используют в различной последовательности реакции конденсации арилгалогенидов, гидрохинона и  $\alpha$ -хлорпропионовой кислоты (с последующей этерификацией) или ее эфиров:



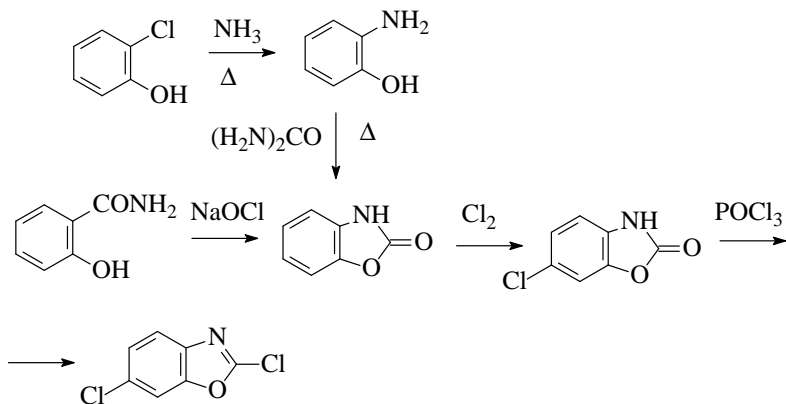
Диклофоп-метил может быть получен из другого гербицида — нитрофена его восстановлением, гидролизом diaзотированного производного с последующим алкилированием:



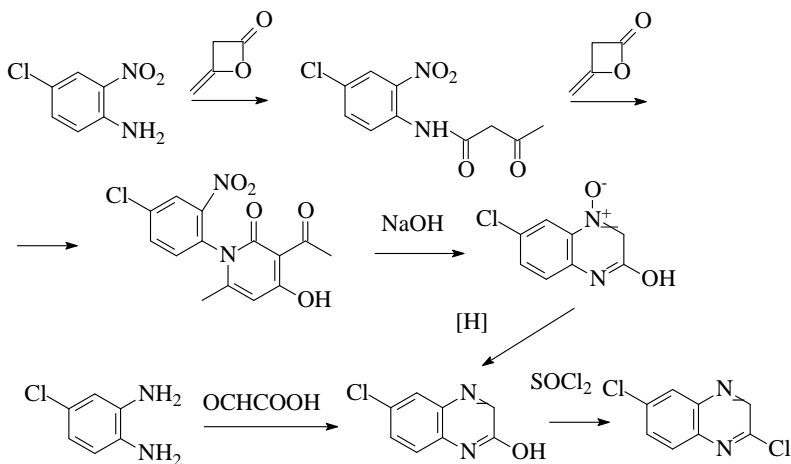
Для синтеза пиридиновых производных вроде хлоразифопропаргила используют 2,3,5-трихлорпиридин, который получают восстановлением пентахлорпиридина цинком в водном растворе кислоты:



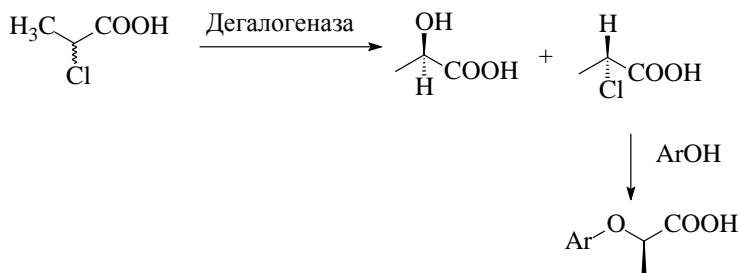
Для производства феноксапропа и метамифопа используют 2,6-дихлорбензоксазол, который, в свою очередь, можно получить двухстадийным хлорированием бензоксазолинона или 2-бензо-ксазолиола. Бензоксазолинон синтезируют из салициланилида по реакции Гофмана или аммонолизом *o*-хлорфенола (Мельников, 1987):



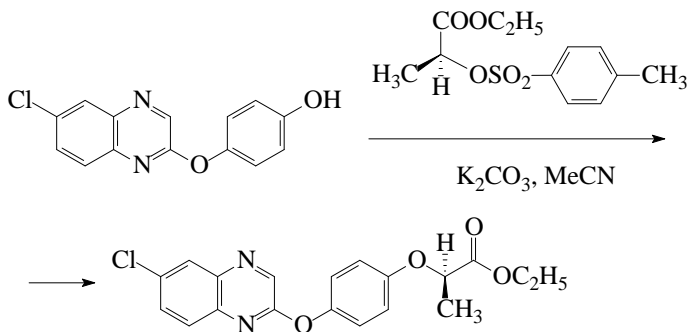
Один из методов получения 2,6-дихлорхиноксалина (полупродукт для хизалофоп) заключается в конденсации 2-нитро-4-хлоранилина с diketеном и восстановлении 2-гидрокси-6-хлорхиноксалин-4-оксида (Ura and Hashiba, 1991). Другой способ — во взаимодействии 1,2-диамино-3-хлорбензола с глиоксиловой кислотой с последующим хлорированием продукта (Мельников, 1987):



*R*-(+)-изомеры гербицидов могут быть получены кристаллизацией свободных кислот с оптически активными аминами, например цинхонином с последующей этерификацией или энантиоселективным синтезом. Так, разработан процесс получения флуазифопа-Р, использующий ферментативный гидролиз рацемической  $\alpha$ -хлор-пропионовой кислоты (Suckling, 1995):



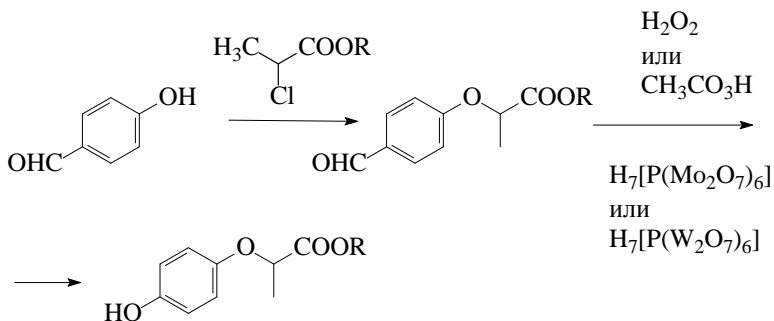
Используются также эфиры сульфокислот и *S*-(-)-лактатов, наилучший энантиомерный избыток дают тозилаты:



Дальнейшая очистка хизалофоп-Р-этила проводится дробной кристаллизацией из-за различия в свойствах кристаллических форм *R*-(+)-изомера и рацемата (Ura and Hashiba, 1991).

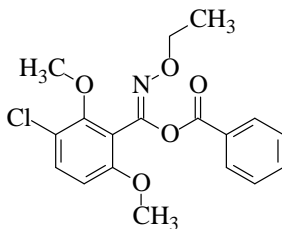
Для предотвращения образования диалкилированных гидрохинонов в реакциях с эфирами  $\alpha$ -хлорпропионовой кислоты используют большой избыток гидрохинона, что затрудняет выделение, или про-

водят реакцию с *n*-гидроксибензальдегидом с последующим окислением продукта перекисью водорода или надкислотами при катализе фосфорномолибденовой или фосфорновольфрамовой кислотой (Ura and Hashiba, 1991):



### 6.2.3. Циклогександионы

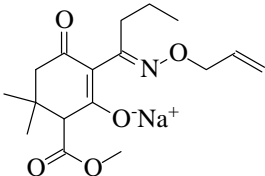
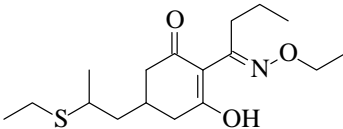
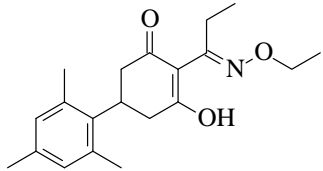
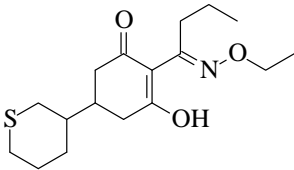
В результате исследования различных гидроксамовых кислот и их производных в конце 1960-х и начале 1970-х гг. японской компанией Nippon Soda был получен акарицид **бензоксимат** (цитразон). Модификация его структуры привела к открытию аллоксидима, выпущенного в 1980 г., что послужило толчком для исследования новой группы ингибиторов АСС — циклогександионов, называемых также циклогексеноноксимами и димами. Выпущенные на рынок соединения приведены в табл. 6.3.



Бензоксимат

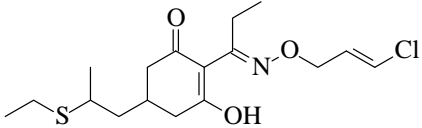
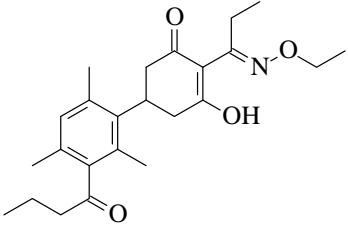
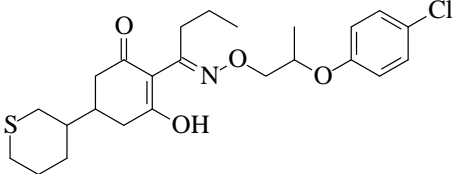
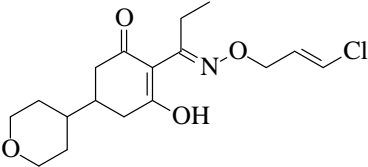
Таблица 6.3

## Циклогександионы

Соединение	Применение (НР, г/га)
 <p>Аллоксидим-натрий* (клот, фервин, грасип, грасипан, грасмат, граспаз)</p>	Широколистные культуры (500–1000)
 <p>Сетоксидим (набу, фервинал, поаст, престиж, торпедо и др.)</p>	Широколистные культуры (200–500)
 <p>Тралкоксидим (ачив, грасп, сплендор)</p>	Зерновые культуры (150–400)
 <p>Циклоксидим (фокус, лазер, стратос)</p>	Широколистные культуры (100–500)



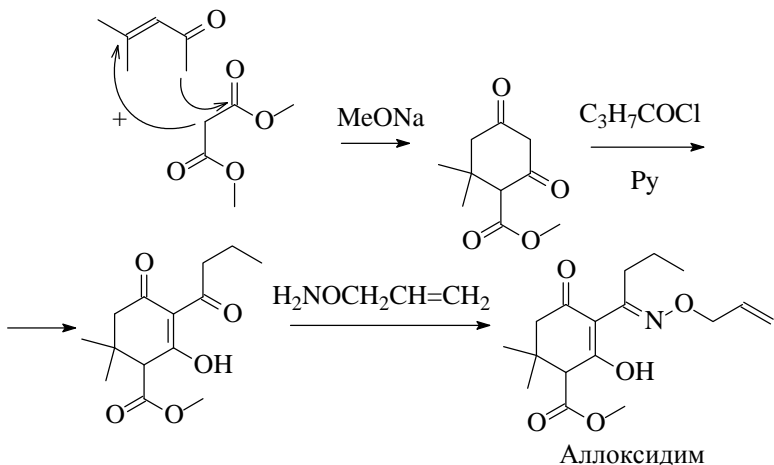
Продолжение табл. 6.3

Соединение	Применение (НР, г/га)
 <p>Клетодим (селект, центурион, призм)</p>	<p>Широколистные культуры (60–240)</p>
 <p>Бутроксидим (фалкон)</p>	<p>Широколистные культуры (25—75)</p>
 <p>Профоксидим (клефоксидим) (аура, тетрис)</p>	<p>Рис (75–200)</p>
 <p>Тепралоксидим (арамо, нето, эквинокс)\</p>	<p>Широколистные культуры (50–100)</p>

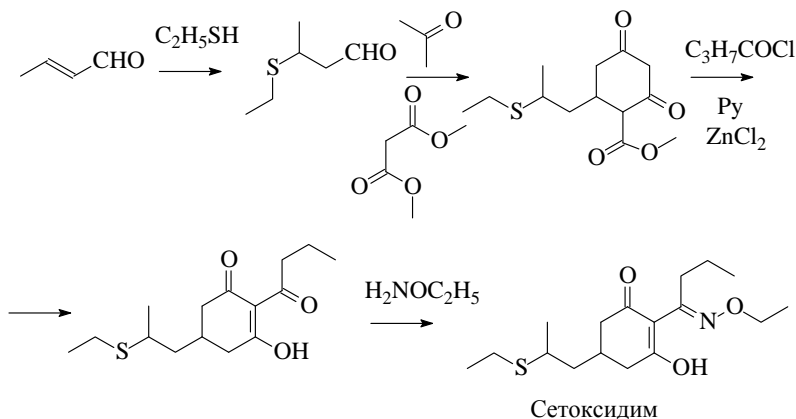
Примечание. \*Снят с производства.

В России используются препараты на основе клетодима (селектор, селект, центурион, легион и др.; смеси с галоксифоп-Р-метилом (квикстеп) и хизалофоп-Р-этилом (лигат, эволюшн)), тефра-локсидима (арамо 45) и циклоксидима (стратос ультра).

Взаимодействие окиси мезитила и диметилмалоната, используемое для получения **аллоксидима**, может рассматриваться как вариант аннелирования по Робинсону и включает в себя реакцию Михаэля (присоединение СН-кислоты к активированной двойной связи) и конденсацию Кляйзена. Образовавшийся циклогександион ацилируют бутирилхлоридом в среде пиридина и продукт конденсируют с *O*-аллилгидроксиламином:



**Сетоксидим** получают аналогично из продукта присоединения этантиола к кротоновому альдегиду, ацетона и диметилмалоната в присутствии метилата натрия. При ацилировании продукта в присутствии хлорида цинка происходит декарбоксилирование:

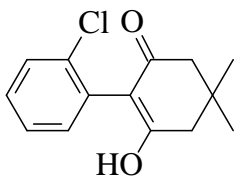


В отличие от арилоксифеноксипропионатов в отношении циклогександионов растения маловосприимчивы к антидотам, из-за чего приемлемая селективность на злаковых культурах оказалась труднодостижимой, за исключением тралкоксидима, разработанного для зерновых, и профоксидима для риса. Поэтому их используют главным образом для защиты сои, хлопчатника, масличного рапса и сахарной свеклы. Методом клеточной культуры были получены линии клеток кукурузы, в 40 раз более устойчивые к сетоксидиму. В процессе обратного скрещивания с элитными линиями были получены сетоксидим-резистентные сорта, продажа которых началась в середине 1990-х гг.

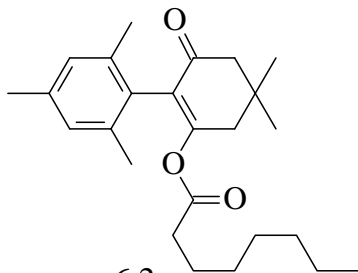
У сетоксидима обнаружена также способность ингибировать HPPD, нарушающая биосинтез каротиноидов.

#### 6.2.4. Пиноксаден

Первые ингибиторы АСС из группы арил-1,3-дионов были открыты в 1977 г. компанией Union Carbide. Это были запатентованы соединения **6.1** и **6.2**, обладающие гербицидной и акарицидной активностью против обыкновенного паутиного клеща.



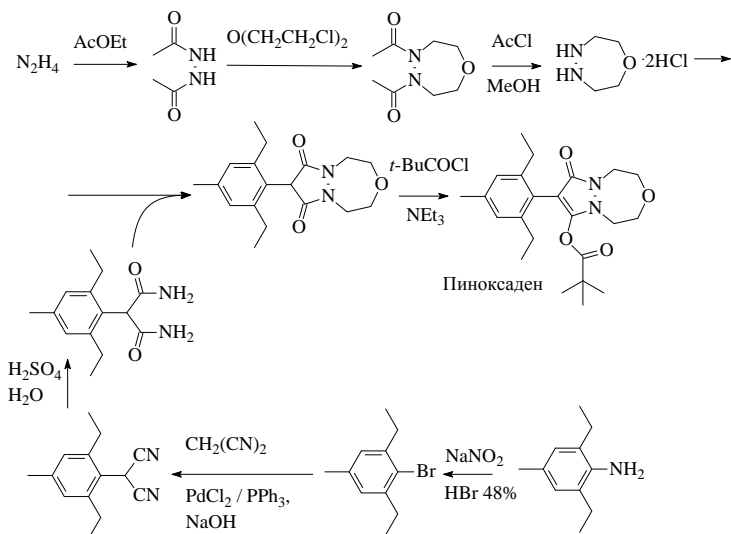
6.1



6.2

Несмотря на интенсивные исследования подобных соединений (в мире подано более 300 патентных заявок на новые структуры), пока единственный представитель гербицидов, принадлежащий к группе «денов», имеющийся в продаже, — **пиноксаден**. Он был открыт компанией Syngenta и зарегистрирован в 2006 г. Гербицидной активностью обладает продукт его деацилирования. Аналоги и гомологи пиноксадена часто либо обладают более низкой активностью, либо плохой избирательностью. Пиноксаден используется на зерновых культурах против однолетних злаковых сорняков в смеси с антидотом с НР 0,7–1,3 кг/га.

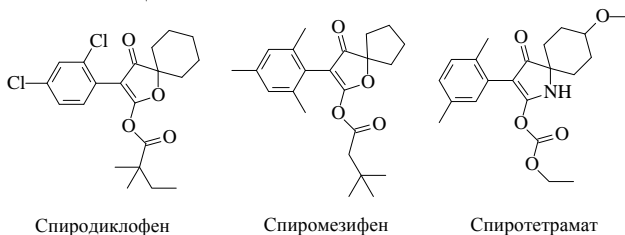
**Пиноксаден** получают взаимодействием арилмалонамида с ди-гидрохлоридом 1,4,5-оксадиазепана. Для синтеза арилмалонамида 2,6-диэтилтолуидин превращают в бромпроизводное с последующей заменой брома на малондинитрильный остаток и гидролизом продукта в концентрированной серной кислоте. Оксадиазепан получают в 3 стадии ацилированием гидразингидрата, циклоконденсацией ди-ацилпроизводного с хлорексом и последующим кислотнo-катализируемым гидролизом продукта до «пиноксадена-кислоты». Ее ацилируют хлорангидридом триметилуксусной кислоты (Wenger and Niderman, 2007):



В России зарегистрированы смесевые препараты на основе пиноксадена — траксос (в смеси с клодинафоп-пропаргиллом и антидотом клохинтоцет-мексиллом) и аксиал (+ клохинтоцет-мексил).

Некоторые «дены», в отличие от «фопов» и «димов», эффективно ингибируют цитозольную форму АСС, в том числе у широколистных растений, что делает их потенциальными гербицидами для борьбы с двудольными сорняками.

Аналогичные по строению ингибиторы АСС (**спиродиклофен**, **спиромезифен** и **спиротетрамат**) обладают инсектицидными и акарицидными свойствами, поэтому нашли применение для борьбы с насекомыми и клещами в сельском хозяйстве.

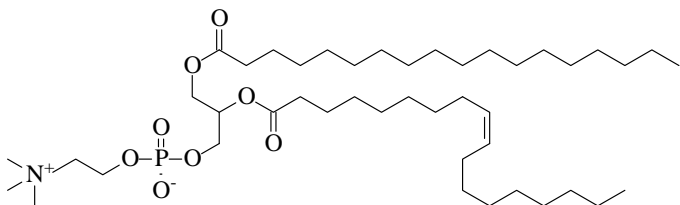


## 6.3. Ингибиторы элонгаз жирных кислот

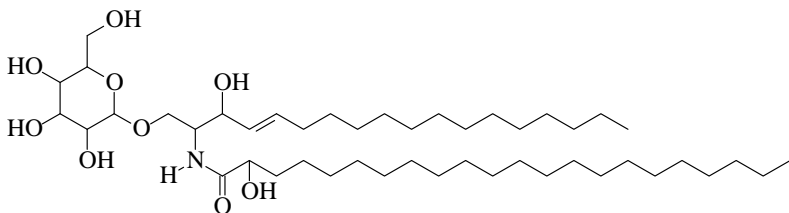
### 6.3.1. Роль и механизм ингибирования синтаз жирных кислот

Синтазы жирных кислот пластид и функционально гомологичные им элонгазы эндоплазматического ретикулума ингибируются соединениями самых разных химических классов, часто обладающими способностью к электрофильной атаке тиольных групп, которые используются для связывания ацильных фрагментов 3-кетоацил-синтазами и коферментом А.

Основные функции «обычных» жирных кислот описаны в п. 7.1. Особую роль в растениях играют жирные кислоты ( $C_{20}$ – $C_{36}$ ) с очень длинной цепью (VLCFA, very long chain fatty acids). Они используются для синтеза **сфинголипидов**, структурно аналогичных **глицеролипидам**, обязательных компонентов плазматической мембраны. Типичные сфинголипиды растений состоят из глюкозилированного остатка сфингозина, *N*-ацилированного обычно гидроксильной жирной кислотой, и называются цереброзидами.



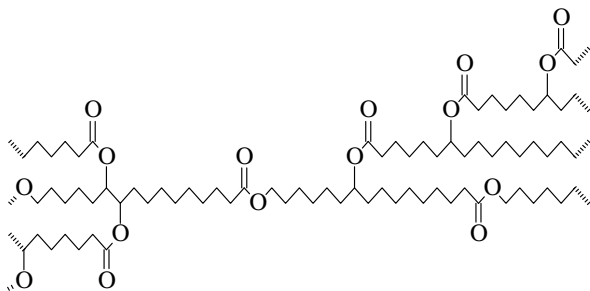
Типичный глицеролипид, например, 18:0,18:1-фосфатидилхолин



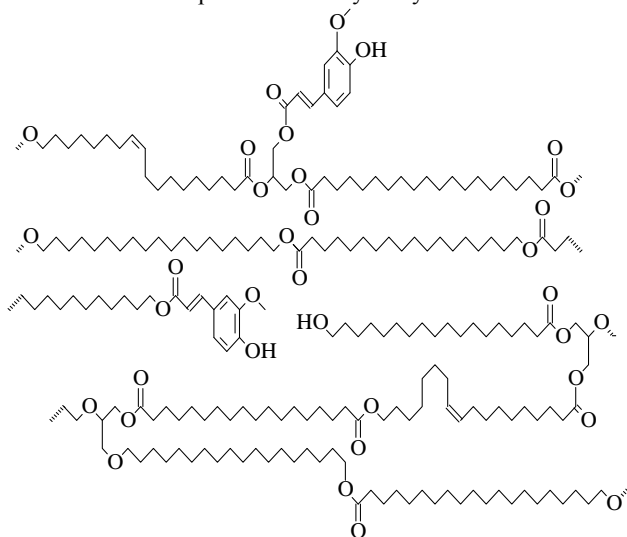
Типичный сфинголипид, например, h22:0-цереброзид



также принимают участие в адаптации к внешним воздействиям, например в отклике клеток устьиц на абсцизовую кислоту и запрограммированной смерти клеток. VLCFA на поверхности пыльцевых зерен необходимы для сигнального взаимодействия пыльцы и рыльца пестика при оплодотворении. VLCFA также необходимы при делении клеток, например при образовании срединной пластинки и гормональной регуляции (Krähmer et al., 2019).



Фрагмент молекулы кутина



Частичное строение суберина



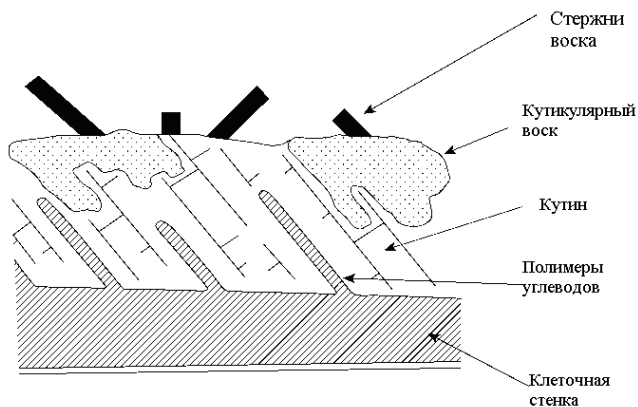


Рис. 6.6. Обобщенная схема строения кутикулы (Cobb and Reade, 2010)

Таблица 6.4

**Состав эпикутикулярных липидов у разных растений  
(Cobb and Reade, 2010)**

Соединения	Лук- порей	Яч- мень	Куку- руза	Ка- пуста	Ара- хис	Марь белая
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ $n = 12-34$	6,4	10,3	0	1,9	38,1	0
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CHO}$ $n = 16-34$	18,0	1,7	20,0	3,9	2,4	30,3
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ $n = 17-35$	31,0	0	1,0	40,3	35,7	6,6
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\underset{\text{OH}}{\text{CH}}(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ $n + m = 18-30$	0	0	0	11,9	0	0
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ $n + m = 20-32$	51,8	0	0	36,1	0	0

Продолжение табл. 6.4

Соединения	Лук- порей	Яч- мень	Куку- руза	Ка- пуста	Ара- хис	Марь белая
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$ $n = 16-30$	0	83,0	63,0	1,9	23,8	44,7
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{CH}$ 3 $n + m = 31-71$	0	4,7	16,0	3,9	0	17,7

VLCFA синтезируются в эндоплазматическом ретикулеуме в той же последовательности реакций, что и стеариновая кислота в хлоропластах (см. п. 6.1, рис. 6.2) из малонил-СoA, образующегося посредством цитозольной ACC при помощи элонгаз жирных кислот. Элонгазы жирных кислот, как и FAS, представляют собой мультиферментные комплексы и состоят из похожих компонентов: 3-кето-ацил-СoA-синтаз (KAS), 3-кетоацил-СoA-редуктаз (KR), 3-гидрокси-ацил-СoA-дегидратаз (DH) и еноил-СoA-редуктаз (ENR). В отличие от FAS пластид, субстраты для элонгации связаны с коферментом А, а не с ACP (Kräbmer et al., 2019).

Стадия конденсации лимитирует скорость каскада, и KAS определяют субстратную и тканевую специфичность элонгации жирных кислот, тогда как остальные три фермента обладают широкой субстратной специфичностью и не различаются во всех тканях, способных к синтезу VLCFA. В растениях встречается от одного, как, например, у одноклеточной водоросли *Chlamydomonas reinhardtii*, до 11–30 у высших растений генов *kas*, кодирующих ферменты конденсации, хотя у тетраплоида хлопчатника (*Gossypium hirsutum*) недавно было выявлено 58 таких генов. Их экспрессия различается в разных органах и стадиях развития растения (Kräbmer et al., 2019). Элонгазы жирных кислот специфичны для растений и не имеют значительной гомологичности с конденсирующими ферментами млекопитающих, поэтому особенно пригодны как мишени для гербицидов.

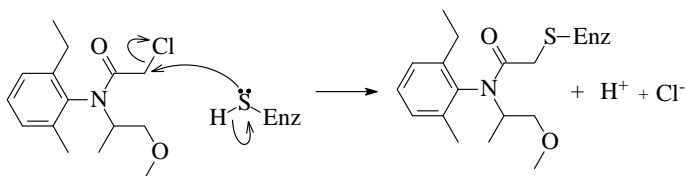
Многие из ингибиторов действуют очень специфически, селективно блокируя только отдельные участки биосинтеза и удлинения жирных кислот. HRAC относит тиокарбаматы, бензофураны, галогенкарбоновые кислоты и бенсулид к группе N («ингибиторы синтеза липидов, не связанные с ACC»), хлорацетамиды, ацетамиды, окси-

ацетамиды, некоторые дитиофосфаты, кафенстрол, фентразамид — к группе  $K_3$  («ингибиторы клеточного деления (ингибиторы синтеза жирных кислот с очень длинной цепью)»). Разнесение гербицидов Комитетом по резистентности в группы  $K_3$  и  $N$  сложилось исторически, оно основано на схожести вызываемых ими физиологических симптомов. Ингибиторы синтеза VLCFA группы  $K_3$  вызывают угнетение митоза, внешне напоминающее признаки токсического действия гербицидов классов  $K_1$  и  $K_2$ . Хотя для некоторых тиокарбаматов было показано действие на образование VLCFA после сульфоксидирования, точный механизм действия для остальных предстоит доказать. Оба класса соединений обладают прекрасной эффективностью против многих важнейших однолетних злаковых сорняков и некоторых (в основном мелкосемянных) двудольных растений.

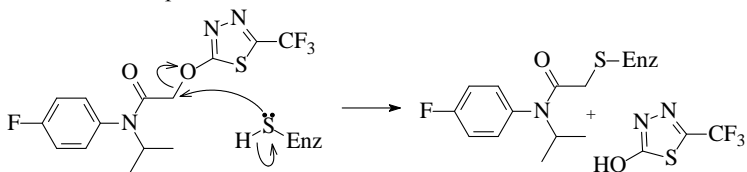
Впервые ингибирование деления клеток лука, обработанных пропахлором, было описано в 1972 г., поэтому некоторое время механизм действия гербицидов группы  $K_3$  описывался как «ингибирование клеточного деления». В 1976 г. было показано, что тиокарбаматы снижают содержание VLCFA у картофеля. Такое же действие было обнаружено у хлорацетанилидов, а их рабочая концентрация линейно коррелировала с сильным подавлением роста и невключением  $^{14}C$ -олеиновой кислоты в VLCFA. Примечательно, что элонгация праймеров 20:0-CoA и 18:0-CoA ингибируется активным *S*-энантиомером метолахлора, но не *R*-изомером.

Недавние исследования позволили связать подавление синтеза VLCFA с ингибированием клеточного деления. Из-за уменьшения доли VLCFA-содержащих фосфо- и сфинголипидов в мембранах, стабилизирующих их сильно изогнутые участки, нарушается образование эндомембран и везикул, что приводит к видимому торможению образования срединной пластинки и появлению неполноценных срединных пластинок в процессе клеточного деления (см. п. 8.1).

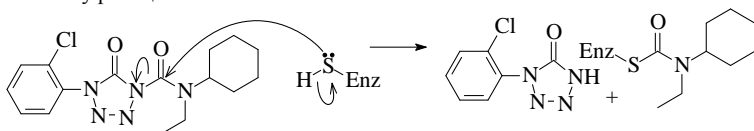
По-видимому, действие гербицидов групп  $K_3$  и  $N$  обусловлено их электрофильной атакой SH-группы высокореакционноспособного остатка цистеина конденсирующего фермента:



Метолахлор

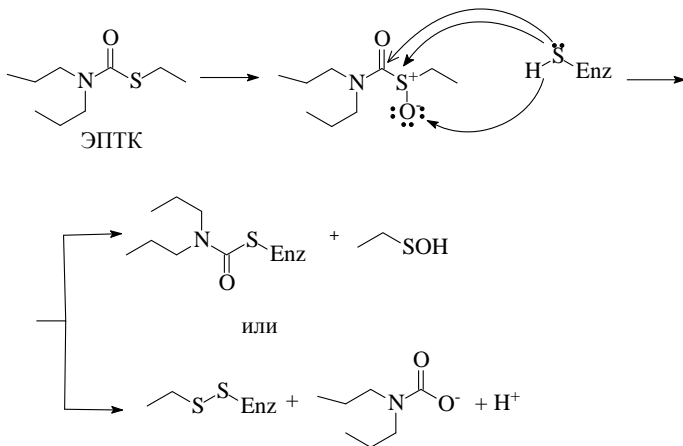


Флуфенацет

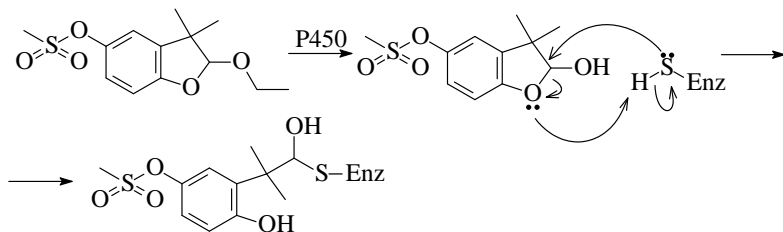


Фентразамид

Тиокарбаматы активируются после окисления при помощи монооксигеназ или пероксидаз в сульфоксиды:



Этофумесат и бенфуресат становятся активными после образования полуацеталей, обладающих электрофильными свойствами:



Электрофильные гербициды могут нейтрализоваться глутатионом при помощи глутатион-S-трансферазы, поэтому для защиты культурных растений от токсического действия прежде всего тиокарбаматов и хлорацетанилидов эффективны антидоты (см. главу 2), которые часто позволяют увеличить селективность и диапазон применения гербицидов.

Тиокарбаматы и хлорацетанилиды ингибируют прорастание, сильно подавляя биосинтез гиббереллинов (ЭПТК уже в концентрации  $3 \cdot 10^{-7}$  М) и вызывая накопление их предшественника — каурена, поэтому какое-то время считалось, что это основной механизм их действия (Fuerst, 1987). При том что ретарданты, целенаправленно ингибирующие образование гиббереллинов, гербицидной активностью не обладают.

### 6.3.2. Тиокарбаматы

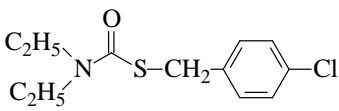
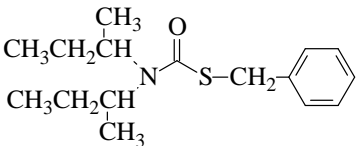
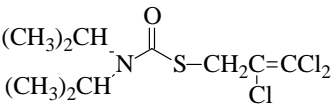
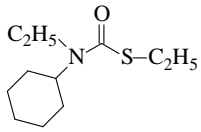
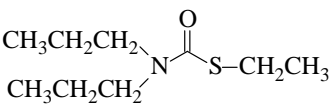
Тиокарбаматы — одна из старейших групп гербицидов, в которой первым был выпущен вернолат компанией Stauffer в 1954 г. Тиокарбаматы, используемые в сельском хозяйстве, перечислены в таблице 6.5.

В Российской Федерации зарегистрирован препарат боксер на основе просульфокарба.

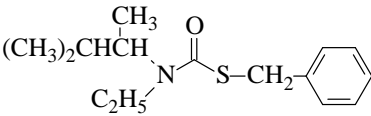
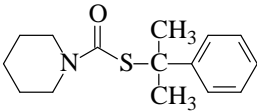
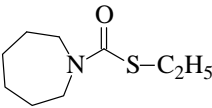
Таблица 6.5

## Тиокарбаматы

Соединение	Применение (НР, кг/га)
$  \begin{array}{c}  \text{(CH}_3\text{)}_2\text{CHCH}_2\text{---N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array} \text{C---S---C}_2\text{H}_5 \\  \text{(CH}_3\text{)}_2\text{CHCH}_2\text{---}  \end{array}  $ <p>Бутилат (сутан плюс)</p>	Кукуруза, ананас (3–4)
$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array} \text{C---S---CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\  \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---}  \end{array}  $ <p>Вернолат (вернам)</p>	Соя, ананас, табак (1,5–3)
$  \begin{array}{c}  \text{C}_2\text{H}_5\text{---N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array} \text{C---S---CH}_2\text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---Cl} \\  \text{C}_2\text{H}_5\text{---}  \end{array}  $ <p>Орбенкарб (лэнрэй)</p>	Ячмень, кукуруза, хлопчатник, соя (4–5)
$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array} \text{C---S---CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\  \text{CH}_3\text{CH}_2\text{---}  \end{array}  $ <p>Пебулат (тиллам)</p>	Сахарная свекла, томаты, табак (4–6)
$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array} \text{C---S---CH}_2\text{---C}_6\text{H}_5 \\  \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---}  \end{array}  $ <p>Просульфокарб (боксер, дефи, аркад)</p>	Озимая пшеница, ячмень, рожь, овощные культуры (3–4)

Соединение	Применение (НР, кг/га)
 <p>Тиобенкарб, бентиокарб (сатурн, болеро, бигтурн, беакарб)</p>	Рис (3–6)
 <p>Тиокарбазил (дрепамон)</p>	Рис (4)
 <p>Триаллат (авадекс, фарго)</p>	Зерновые, чечевица и другие культуры (1,12–1,68)
 <p>Циклоат (ро-нит, сабет)</p>	Свекла, шпинат (3–4)
 <p>ЭПТК (эптам, эрадикан, витокс, ниптан)</p>	Картофель, бобовые, свекла и др., в особенности против пырея (2–6)

Продолжение табл. 6.5

Соединение	Применение (НР, кг/га)
 <p>Эспрокарб</p>	Рис (1,5–4)
 <p>Димепиперат (юкамат)</p>	Рис (3) против ежовника
 <p>Молинат (ордрам)</p>	Рис (2–4) против просовидных сорняков

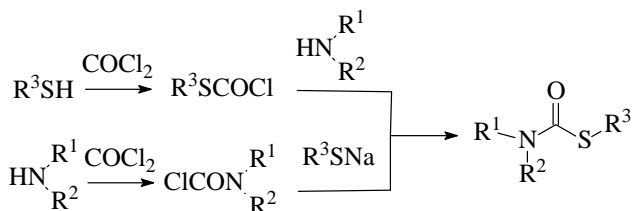
Тиокарбаматы эффективны при довсходовом и допосевном применении, ингибируя прорастание прежде всего злаковых сорняков. Они неэффективны при послевсходовой обработке. Тиокарбаматы имеют высокое давление паров, поэтому для эффективного проявления активности требуется их немедленное заделывание в почву после внесения, для самого летучего из них — ЭПТК — не позднее 15 мин. Такая нестабильность ЭПТК обеспечивает уничтожение прорастающих пырея и овсяга и при этом и его испарение примерно в течение недели перед посевом культуры. Триаллат заделывают в слой почвы на глубину 2,5 см, что также предотвращает прорастание сорняков. Семена злаков запахиваются на глубину не менее 4 см, и хотя их проростки пробиваются через слой с гербицидом, их чувствительные меристемы оказываются защищенными coleoptилем и листьями примордия. Проростки овсяга, в свою очередь, имеют удлинённый мезокотиль (первое междоузлие), который продвигает незащищенную меристему в фитотоксичную зону. При этом семена, прорастающие на поверхности почвы или на глубине более 4 см, могут оказаться недоступными для гербицида, поэтому часто используются



смеси тиокарбаматов с более персистентными соединениями, такими как атразин.

Тиокарбаматы в концентрации 5–100  $\mu\text{M}$  блокируют образование  $\text{C}_{22}$ – $\text{C}_{26}$  кислот и не влияют на синтез пальмитиновой, стеариновой и олеиновой кислоты (Baldwin, 2003). Биоактивация тиокарбаматов происходит после их сульфоксидирования, и их сульфоксиды обладают более высокой гербицидной активностью, но их непосредственное применение затруднено из-за нестабильности (Casida, 1974). Устойчивые культуры, в особенности кукуруза, детоксицируют сульфоксиды, связывая их с глутатионом.

Тиокарбаматы можно получить реакцией тиолов или их солей с фосгеном и последующей обработкой образовавшихся алкилтиохлоркарбонатов с аминами в присутствии оснований или карбамоилхлоридов с тиолатами:



Другой способ заключается в алкилировании солей диалкилтиокарбаминовой кислоты, которые образуются при взаимодействии диалкиламинов с тиюксидом углерода:

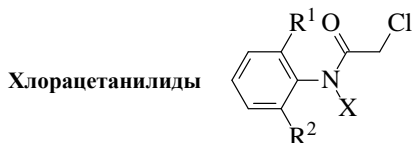


### 6.3.3. Хлорацетамиды

Пропаклор (рамрод) был открыт компанией Monsanto в 1965 г. Еще несколько активных хлорацетанилидов стали одними из самых многотоннажных довсходовых гербицидов на всех основных сельскохозяйственных культурах, особенно против злаковых сорняков на

кукурузе. Эти соединения по механизму действия и спектру активности похожи на тиокарбаматы. В настоящее время алахлор и S-метолахлор используются в программах борьбы с глифосатрезистентными сорняками. Коммерческие хлорацетанилиды приведены в таблице 6.6.

Таблица 6.6

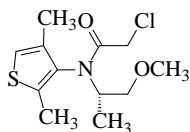


<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>X</b>	<b>Название</b>	<b>Применение (НР, кг/га)</b>
H	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	Проплахлор (рам- род, албасс, про- лес и др.)	Бобовые, капу- ста, хлопчатник, соя, сахарный тростник и др. (3,36–6,72)
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		Метазахлор (бути- сан S, колзанет)	Овощные куль- туры, сахарный тростник и др. (1–1,5)
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		Тенилхлор (куса- метс)	Рис (0,27)
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Диметахлор (тери- докс)	Масличный рапс (1,25–2,0)
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> -	Ацетохлор (хар- несс, аценит, гар- диан, спринт и др.)	Кукуруза, соя, картофель, хлопчатник, са- харный тростник (3)
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOCH <sub>2</sub> -	Пропизохлор (про- понит)	Кукуруза, соя, картофель, под- солнечник, го- рох (1,0–2,5)

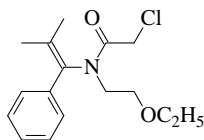
Продолжение табл. 6.6

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Название	Применение (НР, кг/га)
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH—   CH <sub>3</sub>	Метолахлор (дуал)  S-Метолахлор (дуал голд, дуал магнум)	Кукуруза, хлоп- чатник, свекла, овощные куль- туры, деревья и др. (1,0–2,5)  (0,8–1,6)
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -	Алахлор (лассо, аланекс, кэтч, ла- корн, сатохлор и др.)	Кукуруза, хлоп- чатник, арахис, кукуруза и др. (1,68–4,48)
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Претилахлор (ри- фит, солнет, гор- бо)	Рис (1–1,25)
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -	Бутахлор (мачете, бутанекс, бутатал, фармахлор и др.)	Рис (1,0–4,5)

Формально не относится к хлорацетанилидам **диметенамид-Р** (фронтьер Х2, изард, аутлук, спектрум), использующийся на кукурузе, сое, сахарной свекле, картофеле, подсолнечнике, бобовых и других культурах (0,65–1,0 кг/га), и **петоксамид** (кобан, саксессор) для кукурузы и сои (1,0–2,4 кг/га).



Диметенамид-Р



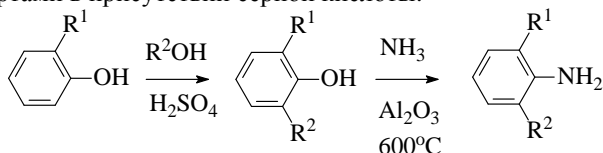
Петоксамид

В России зарегистрированы препараты на основе диметенамида-Р (фронтьер оптима, блокпост, эталон, дифронт; винт-П (+ пендиметалин)), пропизохлора (пропонит, ацетал про; пропонит дуо (+ кло-

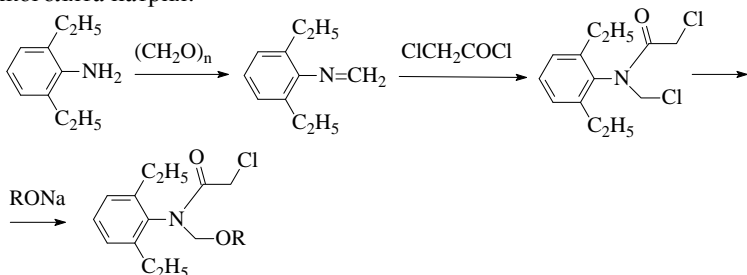
кломазон)), S-метолахлора (дуал голд, анаконда, симба, авангард, стрим и др.; гардо голд, киборг, камелот, хевимет голд (+ тербутилазин); люиакс (+ тербутилазин + мезотрион)), метазахлора (бутизан 400, султан, нопасаран (+ имазамокс), транш, орлан, бутизан стар (+ хинмерак)).

Хлорацетамиды стабильнее в почве, чем тиокарбаматы. Устойчивость к ним ячменя, сорго, кукурузы и сахарного тростника обусловлена их быстрой конъюгацией с глутатионом.

Для синтеза хлорацетанилидов используются 2,6-диалкиланилины, которые получают аминолизом фенолов, а те, в свою очередь, — селективным алкилированием фенола или *o*-крезола, например спиртами в присутствии серной кислоты:

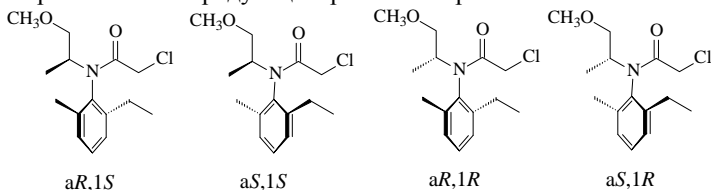


Алахлор и бутахлор можно получить конденсацией 2,6-диэтиланилина с параформальдегидом, ацилированием основания Шиффа хлорацетилхлоридом и последующим замещением хлора при помощи алкоголята натрия:



Метолахлор, выпущенный на рынок в 1976 г., стал одним из самых важных гербицидов для кукурузы и ряда других культур. Его получают восстановительным алкилированием 2-метил-5-этиланилина водным метоксиацетоном на Pd/C с последующим хлорацетилированием.

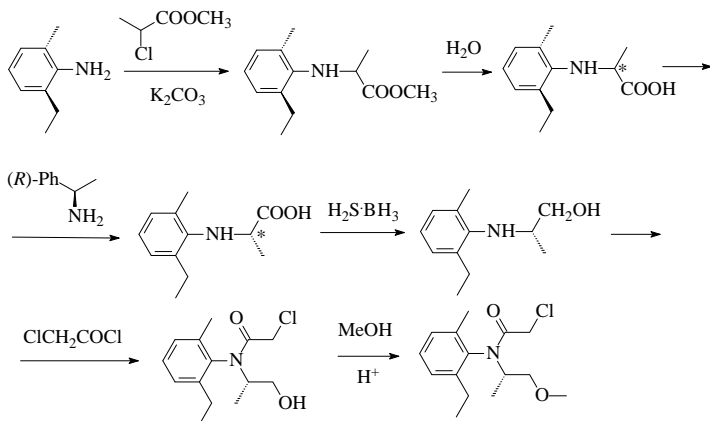
Из-за наличия двух разных заместителей в фенильном кольце, не допускающих вращения вокруг простой связи Ar–N, и стереогенного центра молекула метолахлора может существовать в виде 4 оптических изомеров — 2 пар аномерных энантиомеров, обладая осевой хиральностью наряду с центральной хиральностью:



Активные стереоизомеры

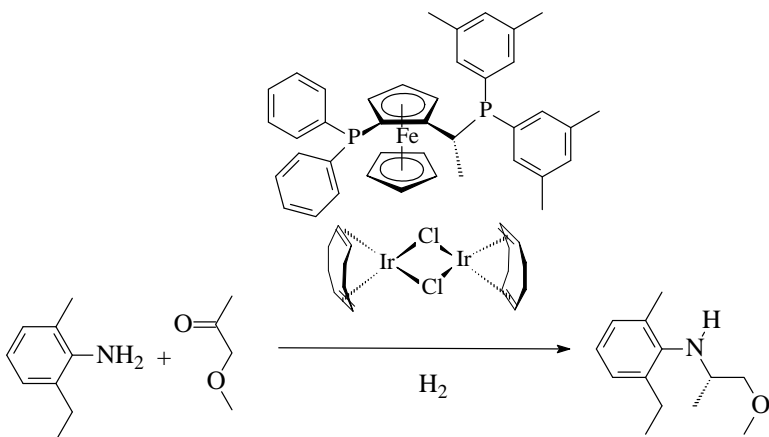
Неактивные стереоизомеры

В 1982 г. выяснилось, что примерно 95% гербицидной активности метолахлора обусловлено наличием двух (1*S*)-энантиомеров. Их можно получить многостадийным синтезом из рацемического метил- $\alpha$ -хлорпропионата с последующим гидролизом продукта, кристаллизацией *S*-изомера с оптически активным амином, например (*R*)-1-фенилэтиламин, восстановлением карбоксильной группы, ацилированием спирта хлорацетилхлоридом и алкилированием метанолом:



В 1997 г. после нескольких лет интенсивных исследований в США был выпущен дуал магнум, состоящий из ~90% *S*-метолахлора,

смеси (*aRS,1S*)-изомеров<sup>\*</sup>, который проявлял ту же активность, что и рацемат, но примерно в 65% от его дозы. Он стал доступен после открытия нового технологического процесса гидрирования с использованием хиральных Иосифос-лигандов в составе катализаторов, некоторые из которых производятся в коммерческих количествах. Один из вариантов процесса осуществляется при восстановительном аминировании метоксиацетона в циклогексане под давлением водорода 8 МПа при 50°C в присутствии  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$ ,  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$  и катализатора  $\text{Ir/xyliphos}$ , который готовят *in situ* из  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  и  $\text{PPF-PXyl}_2$  (Blaser et al., 2002):



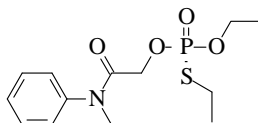
Соотношение субстрат/катализатор превышает 1 000 000, производительность катализатора<sup>\*\*</sup> (число оборотов, ton) равна 1 000 000, начальная активность катализатора (частота оборотов, tof) составляет  $1\,800\,000\text{ ч}^{-1}$ , полная конверсия достигается за 3–4 ч, энантиоселективность при этих условиях приближается к 80%.

<sup>\*</sup> Буква а перед указанием конфигурации происходит от *лат. axis* — ось и указывает на аксиальную стереоизомерию относительно оси хиральности.

<sup>\*\*</sup> В химии металлокатализа производительность катализатора определяется числом оборотов (turnover number, ton) — числом молей вещества, которое способен конвертировать моль катализатора до потери им активности, или соотношением субстрат:катализатор (s/c); активность катализатора — частотой оборотов (turnover frequency, tof) — числом оборотов в единицу времени.

### 6.3.4. Оксиацетамиды

Компания Bayer в 1976 г. начала исследование нового гербицида **мефенацета**, аналога оксиацетамидофосфата **7.3**. Эти соединения, открытые в 1975 г. компанией Nihon Tokushu Nonyaku Seizo, проявили высокую активность на затопляемых сорняках и оказались безопасными для риса. До настоящего времени это один из основных гербицидов для заливного риса в Японии и некоторых других странах. Он эффективен против злаковых куриного проса, сыти и камыша и некоторых широколистных сорняков в дозах 1–1,2 кг/га. Оптимизацией структуры мефенацета был получен **флуфенацет**, который, напротив, используется в суходолах для защиты кукурузы, сои, хлопчатника, подсолнечника и зерновых с НР 0,125–0,25 кг/га (Krähmer, 2019).



7.3

Дозозависимое подавление элонгаз дрожжей флуфенацетом было показано при изучении жирно-кислотного состава их липидов (рис. 6.7).

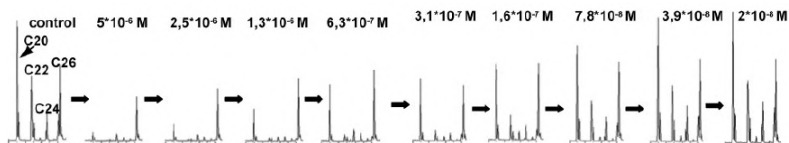
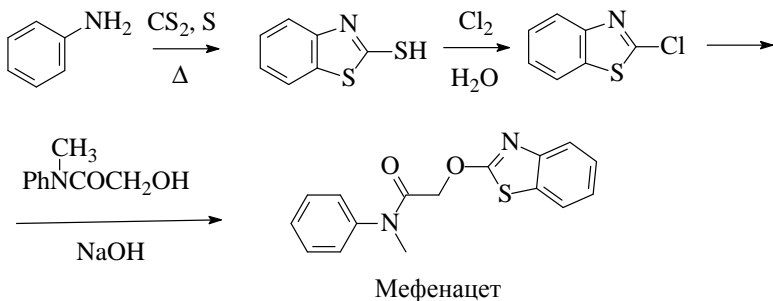
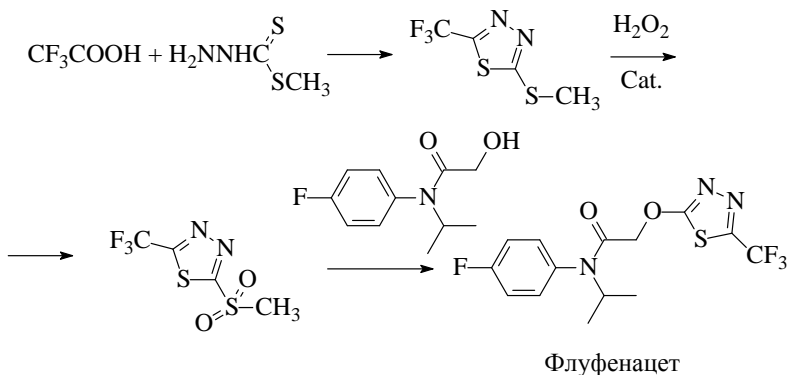


Рис. 6.7. Хроматограммы VLCFA дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* при выращивании на среде с указанными концентрациями флуфенацета (Trenkamp et al., 2004)

Мефенацет получают взаимодействием 2-хлорбензотиазола с 2-гидрокси-*N*-метилацетанилидом в 45%-ном растворе гидроксида натрия:



Флуфенацет получают из 2-метилсульфонил-5-трифторметил-1,3,4-тиадиазола и замещенного 2-гидроксиацетанилида:

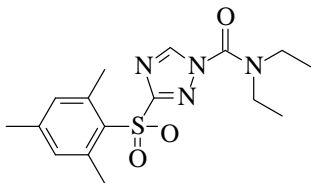


В России зарегистрированы смесевые препараты на основе флуфенацета артист (+ метрибузин) и бакара форте (+ дифлуфеникан + флуртамон).

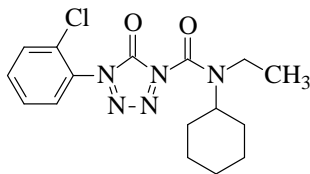


### 6.3.5. Карбоксамиды

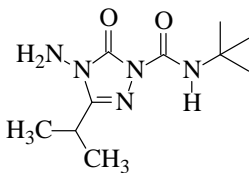
Исследование карбамоилированных гетероциклов началось в середине 1980-х гг. компанией Bayer и увенчалось выпуском **кафенстрола** в 1987 г. компанией Chugai Pharmaceutical, гербицида для борьбы с осоками и куриным просом в посадках затопляемого риса (0,2–0,3 кг/га). В свою очередь, Bayer в 1991 г. выпустила **фентразамид**, а за несколько лет до этого открыла ингибитор фотосинтеза **амикарбазон** (см. п. 3.2.1). В то же время Hokko Chemical Industries запатентовала **ипфенкарбазон**, зарегистрированный в Японии и Корее в 2013 г.



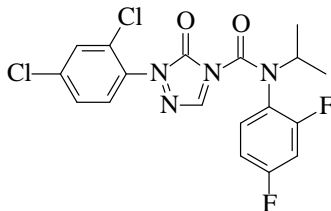
Кафенстрол



Фентразамид



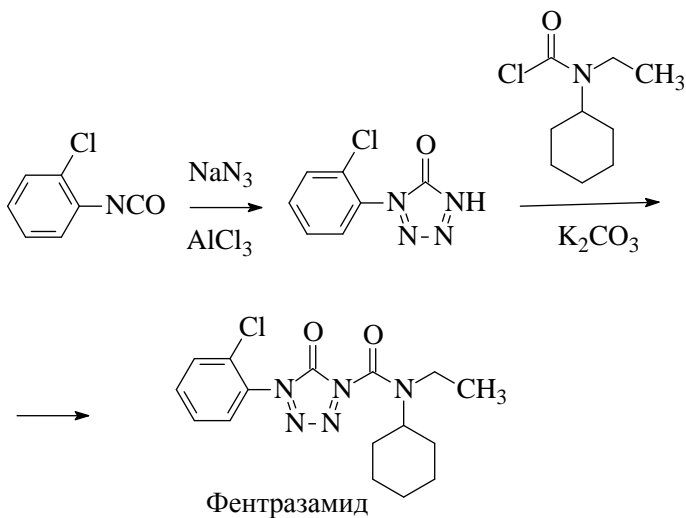
Амикарбазон  
(ингибитор ФС II)



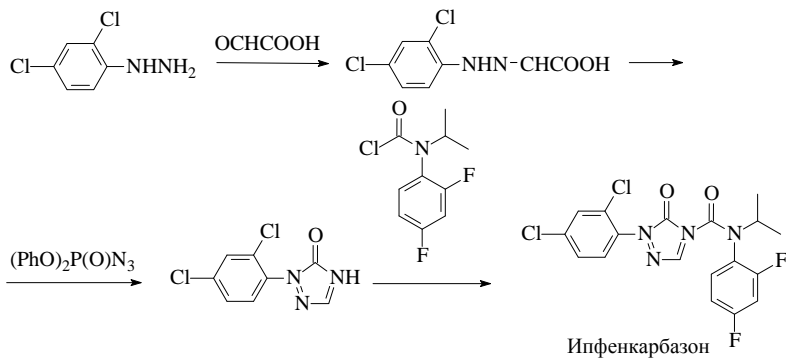
Ипфенкарбазон

Фентразамид и ипфенкарбазон выпускаются в смесевых препаратах с сульфонилмочевинами, ингибиторами HPPD, пропанилом с НР 0,125–0,3 кг/га для защиты риса.

Фентразамид получают взаимодействием *o*-хлор-фенил-изоцианата с азидом натрия и ацилированием тетразолинона замещенным карбамоилхлоридом:



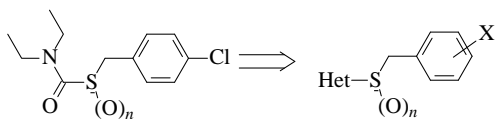
Ипфенкарбазон синтезируют из 2,4-дихлорфенилгидразона гликоксимовой кислоты и дифенилфосфорилиазида с последующим ацилированием триазинона:



### 6.3.6. Изоксазолины

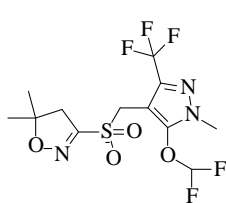
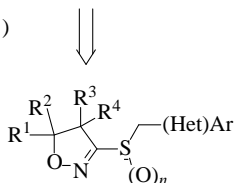
Новая группа гербицидов — производных изоксазолина была открыта компаниями Kumiai Chemical Industry и Ihara Chemical Industry в 2002 г. Эти соединения проявили превосходную длительную активность против широкого спектра однодольных и двудольных сорняков как при довсходовом, так и послевсходовом применении.

Тиокарбаматы, такие как **тиобенкарб** ( $n = 0$ ), ингибируют биосинтез липидов после превращения в активную форму — **сульфоксид** ( $n = 1$ ). Для стабилизации сульфоксида карбаматный фрагмент был заменен на гетероцикл, что увеличило гербицидную активность. Изоксазолиновое кольцо было выбрано из-за простоты его синтеза 1,3-диполярным присоединением нитрилоксида к олефину (Nakatani et al., 2019). После тщательной оптимизации структуры два вещества были выпущены на рынок. **Пироксасульффон** (зидуа, сакура) был зарегистрирован в Австралии в качестве селективного гербицида для пшеницы и в США для кукурузы, пшеницы (125–250 г/га) и сои (50–100 г/га) в 2012 г. Он особенно эффективен против широколистных мари белой, канатника Теофраста и глифосат-резистентных сорняков, борьба с которыми требует изменения существующих технологий. **Феноксасульффон** зарегистрирован в 2014–2015 гг. для риса и газонов против куриного проса и других однолетних сорняков в дозах 100–250 г/га (Ohta, 2013). Оба соединения — мощные ингибиторы биосинтеза VLCFA с электрофильным центром в оксазолидиновом кольце. Они отнесены к группе HRAC K<sub>3</sub>. На основе пироксасульффона разработаны смесевые препараты с флумиоксазином и флутиацет-метилом, феноксасульффона — с бромбутидом, бенсульфурон-метилом, пиримисульфаном, бензобициклоном и пираклоном.

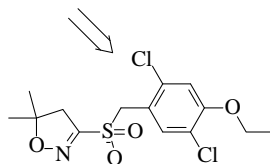


Тиобенкарб ( $n = 0$ )

Тиобенкарб-сульфоксид ( $n = 1$ )

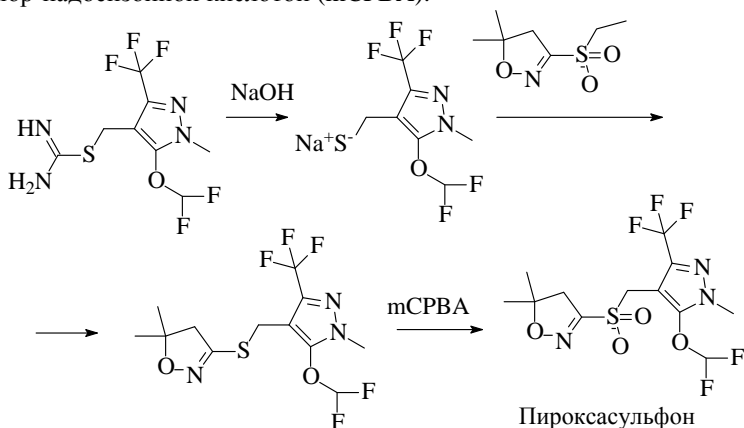


Пироксасульфон



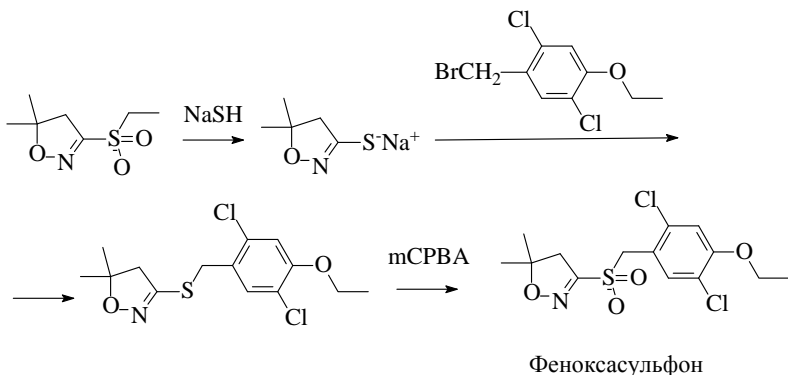
Феноксасульфон

Для синтеза пироксасульфона пиразольное производное изотио-мочевины гидролизуют и полученный тиолат вводят в реакцию с 5,5-диметил-3-этансульфонилизоксазолином, продукт окисляют *m*-хлор-надбензойной кислотой (*m*CPBA):

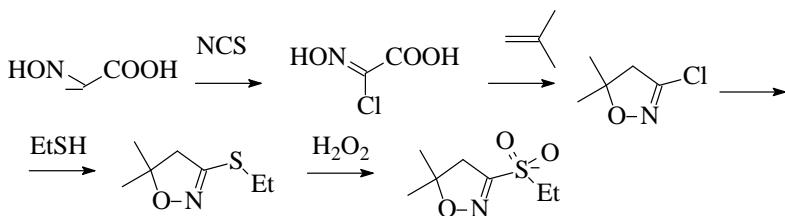


Пироксасульфон

Феноксасульфон получают взаимодействием 5,5-диметил-3-этансульфонилизоксазолина с гидросульфидом натрия, полученный тиолат обрабатывают замещенным бензилбромидом, продукт окисляют:



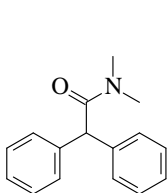
Необходимый для синтеза обоих продуктов 3-(этилсульфонил)-5,5-диметилизоксазолин можно получить хлорированием оксима глиоксальной кислоты *N*-хлорсукцинимидом (NCS) с последующим взаимодействием продукта с изобутиленом, замещением атома хлора на этилтиогруппу и окислением (Ito et al., 2015):



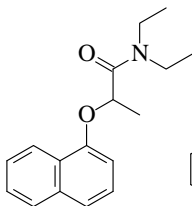
### 6.3.7. Ацетамиды

В группу HRAC K<sub>3</sub> (ингибиторы биосинтеза VLCFA) включены три амида, непохожие по строению, — **дифенамид**, **напропамид** и **напроанилид**. Эти соединения ингибируют клеточное деление, рост

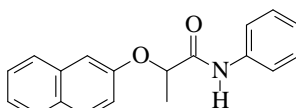
корня и стебля проростков, поэтому используются как довсходовые и допосевные гербициды. Считается, что они подавляют образование VLCFA (Yang, 2010), но не было обнаружено их влияние на 6 исследованных элонгаз из дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Эти соединения не обладают алкилирующими свойствами, и биохимические детали их воздействия на растения остаются неизвестными (Trenkamp, 2004).



Дифенамид



Напропамид



Напроанилид

**Дифенамид** (димид, зарур, ридеон, энид) с 1960 г. используют для борьбы с однолетними травами и некоторыми широколистными сорняками в посадках хлопчатника, картофеля, томатов, перца, сои, арахиса, табака, плодовых и citrusовых садах и других при НР 4–6 кг/га. Он фитотоксичен для зерновых, кукурузы, сорго, свеклы, моркови.

**Напропамид** (дэпра, девринол), открытый компанией Stauffer в 1969 г., применяют для защиты от однолетних однодольных сорняков табака, томатов, подсолнечника, огурца, кабачка, тыквы, капусты, рапса, плодовых деревьев и кустарников, винограда, эфирно-масличных и других культур в дозах 2–6 кг/га. Препарат девринол зарегистрирован в России. *R*-Изомер в 8 раз фитотоксичнее, чем *S*-изомер, для некоторых сорняков (Xie et al., 2018). Сходство структуры напропамида с напроанилидом и  $\alpha$ -нафтоксисукусной кислотой, ингибирующей транспорт ауксинов (в отличие от  $\beta$ -нафтоксисукусной кислоты с ауксиновой активностью), может свидетельствовать о его влиянии на трансмембранные белки-переносчики гормонов (см. п. 9.2).

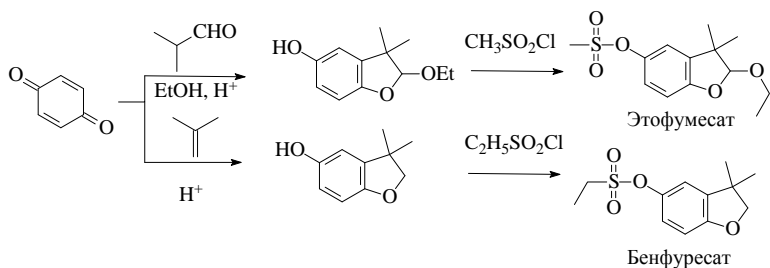
**Напроанилид** малорастворим в воде, что увеличивает продолжительность его действия в рисовых чеках. Полагают, что его активность обусловлена гидролизом до 2-(2-нафтокси)пропионовой кисло-

ты, известного ауксиномиметика (см. п. 9.1). Аналогичны по строению другие анилиды для защиты риса: кломепроп с ауксиновой активностью (см. п. 9.1.5) и ингибитор АСС метамифоп (см. п. 6.2.2).

### 6.3.8. Бензофураны

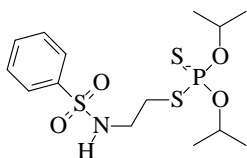
**Этофумесат** (этофумезат, кемирон, нортрон, трамат) открыт в 1969 г., а **бенфуресат** — в 1980 г. компанией Fisons. Они превращаются в истинные гербициды после окисления в электрофильные циклические полуацетали. Эти соединения используют для борьбы с однолетними однодольными и двудольными сорняками в посевах свеклы, хлопчатника, табака и других культур до посева или появления всходов с НР 1–4 кг/га. Этофумесат в смесевых препаратах с фенмедифамом, десмедифамом, метамитроном, ленацилом разрешен в России.

Этофумесат получают взаимодействием бензохинона с изомасляным альдегидом в этаноле, а бенфуресат — с изобутиленом с последующим сульфонированием продуктов:

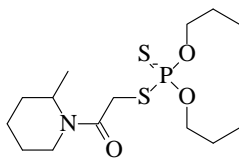


### 6.3.9. Дитиофосфаты

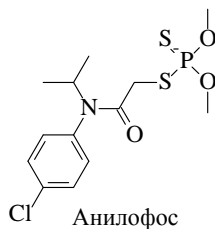
Бенсулид, пиперофос и анилофос ингибируют синтез VLCFA и, несмотря на общий механизм действия, отнесены HRAC к группам  $\text{K}_3$  или N. По строению они напоминают отравляющие вещества из группы «фосфорилированных тиохолинов», но, в отличие от последних, среднетоксичны ( $\text{LD}_{50}$  для крыс 300–700 мг/кг).



Бенсулид



Пиперофос



Анилофос

**Бенсулид** (бетазан, префар) разработан компанией Stauffer, специализировавшейся на гербицидах, в начале 1960-х гг. Он используется в дозах 4–6 кг/га для борьбы с однолетними сорняками на моркови, хлопчатнике, капусте, луке, перце, томатах.

**Пиперофос** (рилоф) и **анилофос** (азорин, рико) разработаны для защиты риса в 1970–1980-х гг. соответственно компаниями Ciba Geigy и Hoechst.

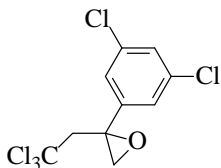
Их получают алкилированием эфиров дитиофосфорной кислоты.

### 6.3.10. Оксираны

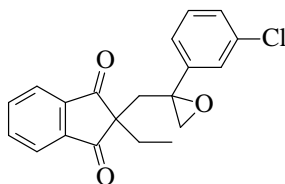
В 1981 г. компанией Dow Chemical был открыт **тридифан** (нелпон, тандем), вероятно, подавляющий биосинтез липидов. Помимо прямого гербицидного действия он взаимодействует с глутатионом, образуя продукт, ингибирующий глутатион-S-трансферазу. Поэтому он обладает синергической активностью с гербицидами, которые детоксицируются под действием этого фермента, в особенности с атразином. В настоящее время тридифан не производится.

Компания Mitsubishi Chemical разработала **инданофан** (требиэйс, кирифуда, регнет) для риса с НР 120–150 г/га, выпущенный в 1999 г., который ингибирует синтез VLCFA (Ohta, 2013).





Тридифан



Инданофан

### 6.3.11. Галогенкарбоновые кислоты

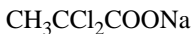
Трихлоруксусная кислота в виде натриевой соли (трихлорацетат натрия, **ТХАН**) используется в качестве гербицида преимущественно для борьбы с однодольными сорными растениями с конца 1940-х гг. Она применяется до появления всходов сорняков ранней весной или поздней осенью после уборки урожая в дозах 4,5–45 кг/га. ТХАН ингибирует элонгазы жирных кислот в концентрациях 0,25–4 мМ, в более высоких концентрациях подавляет синтез стеариновой и пальмитиновой кислот (Pollard and Stumpf, 1980; Appleby et al., 1974).

Такое же использование примерно в тех же дозах нашел α,α-дихлорпропионат натрия — **далапон** (пропионат, басфапон, грамевин, юнипон).

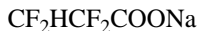
Для борьбы с инвазивными злаковыми сорняками в Австралии и Японии на пастбищах и невозделываемых площадях используют тетрафторпропионат натрия — **флупропанат** (тетрапион, френок, кенок) при НР 0,7–1,4 кг/га.



ТХАН



Далапон



Флупропанат

Механизм действия этих соединений не установлен, но отмечен их частичный антагонизм с пантотеновой кислотой или β-аланином, участвующих в синтезе 4'-фосфопантотеина, который входит в состав кофермента А и ацилпереносящего белка (Федтке, 1985).

## 6.4. Ингибиторы ацил-АСР-тиоэстераз

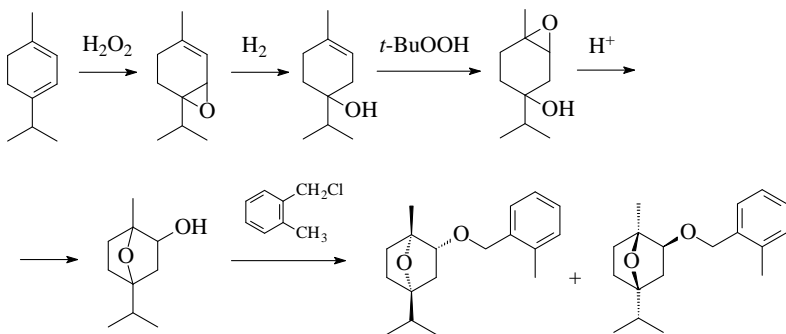
Цинметилин был открыт в процессе изучения гербицидной активности бензиловых эфиров компанией Shell в 1981 г. и коммерциализован в 1989 г. для использования на рисе. Из-за того, что в то же время были получены высокоактивные ингибиторы ацетолактатсинтазы, ацетил-СоА-карбоксилазы, синтеза VLCFA, он не приобрел большого значения на рынке вскоре после регистрации. Однако с тех пор ситуация резко изменилась в связи с развитием устойчивости сорняков к гербицидам почти со всеми доступными мишенями. Утрата возможности контроля устойчивых сорняков привела к сокращению исключительного использования послевсходовых гербицидов и учащению комбинирования до- и раннепослевсходовых гербицидов, в особенности на зерновых. Технологии допослевой обработки посевов стали ориентироваться на использование ингибиторов биосинтеза VLCFA, таких как флуфенацет и мефенацет. Эта группа веществ менее зависима от развития устойчивости из-за множественности целевых генов и аллелей. Тем не менее все чаще стали встречаться сорняки, нечувствительные к ингибиторам VLCFA, такие как триаллат-резистентные популяции овсюга в Канаде и пироксасульфон-резистентные популяции плевела в Австралии. При пересмотре перечня потенциальных гербицидов с разными механизмами действия в этом сегменте рынка обнаружилось, что цинметилин имеет превосходный профиль активности. Обладая активностью в отношении наиболее важных гербицидоустойчивых злаковых сорняков, таких как лисохвост мышехвостниковидный (*Alopecurus myosuroides*) и метлица полевая (*Apera spica-venti*) в посевах зерновых в Европе, цинметилин избирательно безопасен для пшеницы и ячменя.

Долгое время механизм действия цинметилина оставался неизвестным. Недавнее исследование установило, что он ингибирует ацил-АСР-тиоэстеразы жирных кислот (см. п. 6.1). Эти ферменты локализованы в хлоропластах и осуществляют отщепление жирных кислот от ацилпереносящего белка, что необходимо для их экспорта из пластид к эндоплазматическому ретикулуму. Прямое взаимодействие цинметилина с тиюэстеразой в том числе подтверждено их сокристаллизацией с получением комплекса, содержащего внутри молекулу ингибитора (Campe et al., 2018).

При действии цинметилина в растениях снижается содержание почти всех жирных кислот. Наоборот, ингибиторы АСС почти не влияют на общее содержание жирных кислот, а ингибиторы биосинтеза VLCFA вызывают истощение запаса кислот длиннее  $C_{18}$  и накопление кислот короче  $C_{18}$  (Campe et al., 2018).

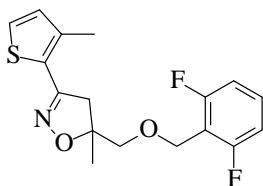
**Цинметилин** (аргольд, синч) используют на рисе, зерновых, сое и других культурах в дозах 15–200 г/га.

Цинметилин получают многостадийным синтезом из терпинен-4-ола. Например, при окислении  $\alpha$ -терпинена перекисью водорода образуется эпоксид, при его восстановлении — терпинен-4-ол. Спирт окисляют *трет*-бутилгидропероксидом, продукт изомеризуют в 1,4-цинеол-2-ол, который алкилируют *о*-метилбензилхлоридом:

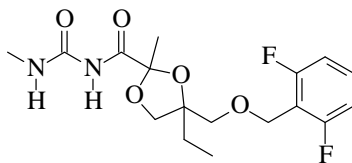


Цинметилин

Ранее предполагалось, что цинметилин ингибирует тирозинаминотрансферазу (Grossman et al., 2011) — фермент, который участвует в биосинтезе ароматических аминокислот. Такое же действие предполагалось для **метиозолина** (Grossman et al., 2011). Но сравнение их структур между собой, а также с веществом **6.1**, для которого был показан тот же механизм действия, что и для цинметилина (Campe et al., 2018), позволяет предположить, что метиозолин также ингибирует ацил-АССР-тиоэстеразы жирных кислот.



Метиозолин



6.1

## Литература

Мельников, Н. Н. Пестициды. Химия, технология и применение. — М. : Химия, 1987. — 712 с.

Федтке, К. Биохимия и физиология действия гербицидов. — М. : Агропромиздат, 1985. — 223 с.

Appleby, R. S. Studies on seed-oil triglycerides / R. S. Appleby, M. I. Gurr, and B. W. Nichols // Eur. J. Biochem. — 1974. — Vol. 48. — P. 209–216.

Baldwin, A. Fatty acid elongation is important in the activity of thio-carbamate herbicides and in safening by dichlormid / A. Baldwin, H. J. Rogers, D. Francis, and J. L. Harwood // Journ. Exp. Bot. — 2003. — Vol. 54, № 385. — P. 1289–1294.

Blaser, H.-U. Solvias Josiphos ligands: from discovery to technical applications / H.-U. Blaser, W. Briedenb, B. Pugina [et al.] // Topics Catal. — 2002. — Vol. 19, № 1. — P. 1–26.

Brown, A. P. Fatty acid biosynthesis in plants — metabolic pathways, structure and organization / A. P. Brown, A. R. Slabas, J. B. Rafferty // Advances in photosynthesis and respiration / ed. H. Wada, N. Murata. — Dordrecht : Springer, 2009. — Vol. 30. Lipids in photosynthesis: essential and regulatory functions/ — P. 11–34.

Campe, R. A new herbicidal site of action: cinmethylin binds to acyl-ACP thioesterase and inhibits plant fatty acid biosynthesis / R. Campe, E. Hollenbach, L. Kämmerer, [et al.] // Pesticide Biochem. Physiol. — 2018. — Vol. 148. — P. 116–125. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048357518300257>.

Casida, J. E. Thiocarbamate sulfoxides: potent, selective, and biodegradable herbicides / J. E. Casida, R. A. Gray, H. Tilles // Science. — 03 May 1974. — Vol. 184, Is. 4136. — P. 573–574.

*Cobb, A. H.* Herbicides and plant physiology / A. H. Cobb and J. P. H. Reade — Chichester : John Wiley & Sons, 2010. — 295 p.

*Fuerst, E. P.* Understanding the mode of action of the chloroacetamide and thiocarbamate herbicides // *Weed Technology*. — 1987. — Vol. 1, № 04. — P. 270–277.

*Grossman, K.* On the mode of action of the herbicides cinmethylin and 5-benzyloxymethyl-1, 2-isoxazoline: putative inhibitors of plant tyrosine aminotransferase / K. Grossman, J. Hutzler, S. Tresch [et al.] // *Pest Manag. Sci.* — 2011. — Vol. 68, Is. 3. — P. 482–492.

*Ito, M.* 3-Sulfonylisoxazoline derivatives as novel herbicides / M. Ito, M. Nakatani, M. Fujinami, and R. Hanai // *Discovery and synthesis of crop protection products. ACS Symposium series* / ed. P. Maiefisch and T. M. Stevenson. — Washington, DC : American Chemical Society, 2015. — P. 261–276.

*Jablonkai, I.* Molecular mechanism of action of herbicides // *Herbicides — mechanisms and mode of action* / Ed. M. N. Hasaneen. — [s. l.] : Intechopen, 2011. — P. 3–24. — URL: <http://www.intechopen.com/books/herbicides-mechanisms-and-mode-of-action/molecular-mechanism-of-action-of-herbicides>.

*Krähmer, H.* Herbicides disturbing the synthesis of very-long-chain fatty acids / H. Krähmer, R. Dücker, R. Beffa [et al.] // *Modern crop protection compounds*. / ed. P. Jeschke, M. Witschel, W. Krämer, U. Schirmer. — 3<sup>rd</sup> ed. — Weinheim : Wiley-VCH, 2019. — Vol. 1. Herbicides. — P. 351–385.

*Krähmer, H.* Chemistry and biology of oxyacetamides, tetrazolinones, and triazolinones / H. Krähmer, R. Beffa // *Modern crop protection compounds* / Ed. P. Jeschke, M. Witschel, W. Krämer [et al.]. — 3<sup>rd</sup> ed. — Weinheim : Wiley-VCH, 2019. — Vol. 1. Herbicides. — P. 363–372.

*Nakatani, M.* Isoxazoline // M. Nakatani, M. Shibata, A. Sato [et al.] // *Modern crop protection compounds* / ed. P. Jeschke, M. Witschel, W. Krämer, and U. Schirmer. — 3<sup>rd</sup> ed. — Weinheim : Wiley-VCH, 2019. — Vol. 1. Herbicides. — P. 373–385.

*Ohta, H.* Historical development of pesticides in Japan // *Survey Reports on the Systemization of Technologies*. — 2013. — № 18. — P. 1–108.

*Podkowiński, J.* Acetyl-coenzyme A carboxylase — an attractive enzyme for biotechnology / J. Podkowiński and A. Tworak // *J. Biotech.*,

Comput. Biol. and Bionanotech. — 2011. — Vol. 92, №. 4. — P. 321–335.

Pollard, M. R. Long chain (C<sub>20</sub> and C<sub>22</sub>) fatty acid biosynthesis in developing seeds of *Tropaeolum majus* / M. R. Pollard and P. K. Stumpf // Plant Physiol. — 1980. — Vol. 66. — P. 641–648.

Shaner, D. L. Herbicide safety relative to common targets in plants and mammals // Pest Manag. Sci. — 2003. — Vol. 60. — P. 17–24.

Suckling, C. J. Clean synthesis // Clean technology and the environment / ed. R. Kirkwood and A. Longley. — Dordrecht : Springer Science + Business Media. — 1995. — P. 277–314.

Trenkamp, S. Specific and differential inhibition of very-long-chain fatty acid elongases from *Arabidopsis thaliana* by different herbicides / S. Trenkamp, W. Martin, K. Tietjen // Proc. Natnl. Ac. Sci. USA (PNAS). — 2004. — Vol. 101, № 32. — P. 11903–11908. — URL: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0404600101](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0404600101).

Ura, Y. Synthesis and commercialization of selective herbicide quizalofop-ethyl / Y. Ura, I. Hashiba // Nippon Kagaku Kaishi. — 1991. — Vol. 1991, Is. 4. — P. 253–260 (in Japanese). — URL: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/nikkashi1972/1991/4/1991\\_4\\_253/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/nikkashi1972/1991/4/1991_4_253/_article).

Wenger, J. Acetyl-CoA carboxylase inhibitors / J. Wenger and T. Niderman // Modern crop protection compounds. — 1<sup>st</sup> ed. / Ed. W. Krämer, U. Schirmer. — Weinheim : Wiley-VCH, 2007. — Vol. 1. Herbicides. — P. 335–358.

Wenger, J. Acetyl-CoA carboxylase inhibitors / J. Wenger, T. Niderman, Ch. Mathews, S. Wailes // Modern crop protection compounds. / Ed. P. Jeschke, M. Witschel, W. Krämer, and U. Schirmer. — 3<sup>rd</sup> ed. — Weinheim : Wiley-VCH, 2019. — Vol. 1. Herbicides.— P. 501–528.

Xie, J. Enantioselective effects of chiral amide herbicides napropamide, acetochlor and propisochlor: The more efficient *R*-enantiomer and its environmental friendly / J. Xie, L. Zhao, K. Liu [et al.] // Sci. Total Environ. — 2018. — № 626. — P. 860–866. — URL: [https://www.researchgate.net/publication/322960303\\_Enantioselective\\_effects\\_of\\_chiral\\_amide\\_herbicides\\_napropamide\\_acetochlor\\_and\\_propisochlor\\_The\\_more\\_efficient\\_R-enantiomer\\_and\\_its\\_environmental\\_friendly](https://www.researchgate.net/publication/322960303_Enantioselective_effects_of_chiral_amide_herbicides_napropamide_acetochlor_and_propisochlor_The_more_efficient_R-enantiomer_and_its_environmental_friendly).

Yang, X. The action of herbicides on fatty acid biosynthesis and elongation in barley and cucumber / X. Yang, I. A. Guschina, S. Hurst [et al.] // Pest. Manag. Sci. — 2010. — Vol. 66. — P. 794–800.

Zuther, E. Growth of *Toxoplasma gondii* is inhibited by aryloxyphenoxypropionate herbicides targeting acetyl-CoA carboxylase / E. Zuther, J. J. Johnson, R. Haselkorn, R. McLeod, and P. Gornicki // Proc. Natl. Acad. Sci. USA (PNAS). — 1999. — Vol. 96, Is. 23. — P. 13387–13392. — URL: <https://www.pnas.org/content/96/23/13387>.

## ГЛАВА 7

# ИНГИБИТОРЫ КЛЕТОЧНОГО ДЕЛЕНИЯ

### 7.1. Механизм клеточного деления

Клеточное деление — это процесс образования из родительской клетки обычно двух дочерних клеток. Растения, в отличие от животных, имеют четко ограниченные участки, называемые *меристемами*, которые сохраняют эмбриональное, способное к делению, состояние на протяжении всей жизни и отвечают за дальнейший неограниченный рост. *Меристемы корней* и *побегов* создают продольный (аксиальный) рост; *камбий* представляет собой боковую меристему, обеспечивающую рост в толщину; в *перicycle* корней образуются боковые корни; у злаков есть дополнительная *интеркалярная меристема*, расположенная у основания стеблевых междоузлий. Клетки делятся, переживая последовательную цепь событий, называемых *клеточным циклом*. Он разделяется на четыре периода (рис. 7.1). В первом из них, фазе  $G_1$  (от *англ.* гар промежуток, простой), каждая хромосома клетки состоит из единственной хроматиды с одной молекулой ДНК. В это время клетка принимает решение о переходе в состояние покоя или вступлении в клеточный цикл, и при выборе последнего подготавливается к делению, синтезируя белки и РНК. Затем следует фаза синтеза (S), в течение которой количество ДНК удваивается. После чего наступает фаза второго простоя  $G_2$ , когда каждая хромосома состоит уже из двух идентичных хроматид, содержащих одинаковые молекулы ДНК. В этот период происходит интенсивный синтез белка, деление митохондрий и хлоропластов. Вместе стадии  $G_1$ , S и  $G_2$  называются интерфазой. По окончании интерфазы клетка переходит в фазу митоза (M), в свою очередь, состоящую из профазы, метафазы, анафазы и телофазы.

Во время *профазы* происходит скручивание ДНК и упаковка хромосом, из-за чего они утолщаются и укорачиваются, после чего происходит разрушение мембраны ядра.



В стадии *метафазы* возникает ядерное веретено, которое имеет форму мяча для регби и состоит из сети белковых *микротрубочек*. Хромосомы тем временем собираются у экватора веретена, где прикрепляются к его нитям.

В *анафазе* парные хроматиды разделяются и растаскиваются к двум противоположным полюсам веретена. Возникают два идентичных набора дочерних хромосом у противоположных полюсов клетки.

В *телофазе* возникает новая ядерная мембрана вокруг обоих наборов хромосом; хромосомы раскручиваются и возвращаются к своей интерфазной структуре; происходит деление цитоплазмы: вначале в пределах веретена в экваториальной области образуется клеточная пластинка, которая затем разрастается к наружной стенке и становится срединной пластинкой новой клеточной стенки, разделяющей две новые дочерние клетки, каждая из которых формирует первичную стенку на срединной пластинке. Таким способом цикл, занимающий у растений от 12 до 18 ч, завершается (Гудвин и Мерсер, 1986; Cobb and Reade, 2010; Медведев, 2017).

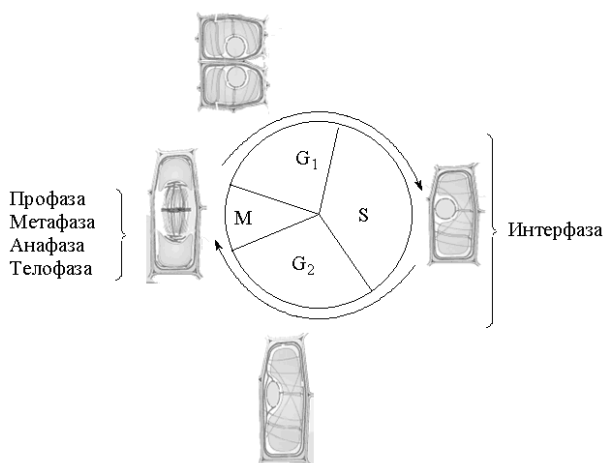


Рис. 7.1. Схема клеточного цикла

Известны вещества, способные нарушать клеточный цикл, которые приводят к остановке клеточного деления и вызывают многочисленные нарушения в морфологии клеток, тканей и органов, а в конечном итоге — к гибели растения.

Наномолярные концентрации сульфонилмочевин и имидазолинонов (см. п. 5.4) блокируют клеточный цикл на стадиях  $G_1/S$  и  $G_2/M$  в течение нескольких минут после внесения, что каким-то образом связано с недостатком разветвленных аминокислот, причем это ингибирование может быть преодолено добавлением таких аминокислот. Считается, что именно это явление становится основной непосредственной причиной гибели растений при ингибировании ацетолактат-синтазы (Gutteridge et al., 2019).

## **7.2. Ингибиторы сборки микротрубочек**

Микротрубочки представляют собой полые цилиндры длиной до 200 мкм и диаметром 25 нм. Они строятся из молекул белка тубулина, содержащего две одинаковые по размеру, но различающиеся по строению глобулярные субъединицы —  $\alpha$  и  $\beta$  — массой 55 кДа каждая. Молекулы тубулина укладываются по спирали, на один виток которой приходится 13 молекул белка (рис. 7.2). Образование микротрубочек обратимо, они собираются путем последовательного присоединения молекул тубулина к растущей стенке цилиндра. Микротрубочки находятся в динамическом равновесии с мономерами белка в цитозоле, поэтому способны внезапно исчезать в одном месте клетки и образовываться в другом.

Микротрубочки выполняют несколько функций в клетке. Кортикальные микротрубочки влияют на ориентацию микрофибрилл целлюлозы в молодых формирующихся клетках и таким образом придают конечную форму клетке. Препрофазные микротрубочки регулируют морфогенез тканей, поскольку ими определяется план новых клеточных делений. Микротрубочки веретена в метафазе митоза делают возможным расхождение хромосом. После разрушения нитей веретена в фрагмопластные волокна они организуют образование клеточной пластинки между дочерними клетками. Однако, как микротрубочки выстраиваются в нужные структуры, остается неясным. У клеток животных имеются центриоли, которые регулируют образование микротрубочек от центров организации микротрубочек.

У клеток растений эти органеллы отсутствуют. Обычно микротрубочки организуются на эндоплазматическом ретикулуле и ядерной оболочке, но как это происходит, по-прежнему неизвестно.

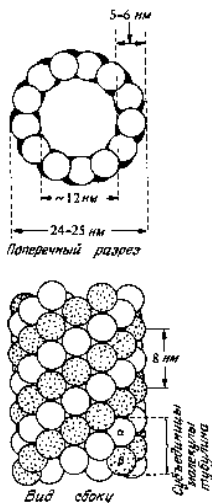
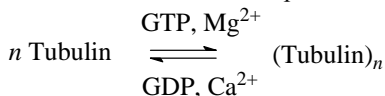


Рис. 7.2. Модель микротрубочки (Гудвин и Мерсер, 1986)

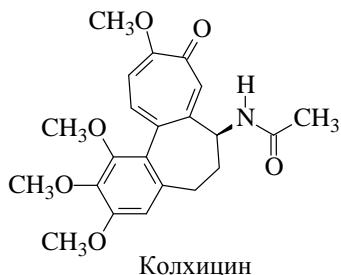
Сборка микротрубочек из свободного тубулина протекает спонтанно и может динамически сменяться их распадом:



В клетках содержание тубулина, аккумулированного в микротрубочках, может составлять от 0 до 90%. За 15 мин около 80% микротрубочек обновляются. Равновесие между свободным и связанным тубулином регулируется, помимо внешних условий, составом молекул. Две субъединицы тубулина могут связывать две молекулы гуанозинтрифосфата (GTP) и существуют в виде такого комплекса во время полимеризации. GTP, связанный с  $\alpha$ -субъединицей, стабилен и играет структурную функцию. Однако GTP, связанный с  $\beta$ -субъединицей, может гидролизироваться до гуанозиндифосфата (GDP)

вскоре после сборки. Свойства GTP- и GDP-тубулинов различаются: GDP-мономер более склонен к диссоциации. Пока микротрубочка интенсивно растет, ее конец постоянно защищен «шапочкой» (англ. cap) из GTP-тубулина, которая предотвращает деполимеризацию, но ниже по филаменту постепенно идет его гидролиз. При торможении роста, если зона GDP успевает достичь окончания трубочки, начинается быстрый, почти необратимый процесс ее распада, поскольку новой GTP-«шапочке» образоваться уже очень сложно (Албертс и др., 1993). Белки, ассоциированные с микротрубочками (microtubule-associated proteins, MAPs), также принимают участие в их стабилизации.

Ингибиторы сборки микротрубочек обычно связываются с тубулином подобно хорошо известному митотическому яду **колхицину** — алкалоиду, выделенному из безвременника осеннего (*Colchicum autumnale*). Колхицин часто используется в селекции для получения полиплоидных форм растений. Тубулин, связанный с колхицином, перестает собираться в микротрубочки, которые полностью исчезают из клеток, а клеточный цикл останавливается в стадии метафазы. Вокруг хромосом формируются ядерные мембраны, и ядро выглядит при этом сегментированным. Клетки растут изодиаметрически, т. е. равномерно во всех направлениях, и приобретают в проекции квадратную форму вместо прямоугольной, что объясняет вздутия на кончиках корней.



Ингибиторы сборки микротрубочек, отнесенные HRAC к группе K<sub>1</sub>, могут быть разделены на пять химических классов: динитроанилины, пиридины, фосфоороамидаты, бензамиды и «бензойную кислоту»

ту»\* (хлортал-диметил). Сельскохозяйственные гербициды, в отличие от колхицина, не имеют сродства к тубулину животных, поэтому не вызывают нарушения митоза у них. По этой причине гербициды такого типа относительно малотоксичны и безопасны для окружающей среды.

### 7.2.1. Динитроанилины

Высокая селективная гербицидная активность в отношении злаковых сорняков 2,6-динитроанилинов была обнаружена компанией Eli Lilly в начале 1960-х гг. Уже незамещенные *N,N*-диалкил-2,6-динитроанилины обладают заметным гербицидным действием, а при введении в 4-е положение электроноакцепторного заместителя их активность значительно возрастает. Динитроанилины используют как довсходовые гербициды для уничтожения однолетних злаковых и мелкосемянных широколистных сорняков. Они обычно более токсичны для однодольных растений, чем для двудольных.

Динитроанилины применяют до, или во время, или после посева культуры с заделкой в почву из-за их высокой летучести.

Селективность их действия связывают с различием в содержании масла в семенах. Динитроанилины очень липофильны. Из-за того, что липидов в двудольных семенах больше, чем в однодольных, считается, что липофильные молекулы динитроанилинов концентрируются в жировых запасах и тем самым изолируются от места действия. Кроме того, они обычно распределяются в верхнем слое почвы до глубины 10 см и неохотно мигрируют вглубь. Поэтому крупные семена с большим содержанием жира, высеваемые на большую глубину, оказываются более защищенными от действия гербицида, чем мелкие, неглубоко заделываемые (Cobb and Reade, 2010).

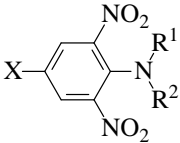

Гербициды группы динитроанилинов, используемые в сельском хозяйстве, приведены в таблице 7.1.

---

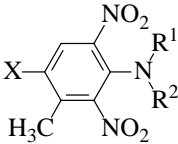
\* Так этот класс называет HRAC.

Таблица 7.1

## Динитроанилины

X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Соединение	Культура (НР, кг/га)
				
F <sub>3</sub> C	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Бенфлуралин (балан, бенефекс, балфин, банафин и др.)	Арахис, овощные культуры (1–1,5)
F <sub>3</sub> C	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	—CH <sub>2</sub> — 	Профлуралин (прегард, толбан)	Соя, хлопчатник, подсолнечник, овощные культуры (0,75–1,5)
F <sub>3</sub> C	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	Флухлоралин (базалин)	Хлопчатник, рис, соя, арахис, картофель, подсолнечник и др. (0,5–1,5)
F <sub>3</sub> C	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{—CH}_2\text{—C—CH}_2 \end{array}$	Эталфлуралин (эдж, соналан)	Хлопчатник, соя, чечевица, арахис и др. (1,0–1,25)
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Изопропалин (паарлан)	Томаты, перец, картофель, бобовые (1,1–2,3)

Продолжение табл. 7.1

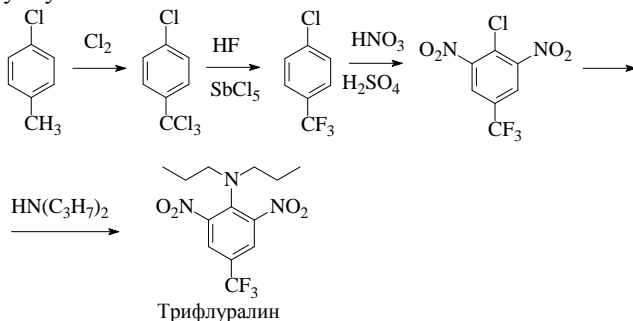
<b>X</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>Соединение</b>	<b>Культура (НР, кг/га)</b>
CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Нитралин (плана- вин)	Хлопчатник, капу- та, томаты и др. (0,5–1)
H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Оризалин (сур- флан)	Хлопчатник, плодо- вые, ягодные, деко- ративные культуры, рис, на несельскохо- зяйственных площа- дях (0,24–2,16)
F <sub>3</sub> C	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Трифлуралин (трефлан, эфлу- рин, флуралин, ле- гаси и др.)	Хлопчатник, овош- ные, плодовые, яго- дные и другие культу- ры (0,5–1)
				
H <sub>3</sub> C	H	CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	Пендиметалин (гербадокс, проул, стомп, пентагон, соверен и др.)	Зерновые культуры, соя, картофель, хлопчатник и др. (0,6–2,4)

Продолжение табл. 7.1

X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Соединение	Культура (НР, кг/га)
				
F <sub>3</sub> C	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Продиамин (баррикад, кусаблок, эндуранс)	Сеянцы хвойных и лиственных деревьев, декоративные культуры, несельскохозяйственные площади (0,375–2,0)
F <sub>3</sub> C	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Динитрамин (кобекс)	Хлопчатник, соя, овощные и другие культуры (0,4–0,8)

В России зарегистрированы препараты на основе пендиметалина (кобра, эстамп, пенитран и др., а также винг-П в смеси с диметенамидом-Р) на капусте, моркови, луке и подсолнечнике.

Трифлуралин получают термическим хлорированием *n*-хлортолуола до *n*-хлорбензотрихлорида, его фторированием, нитрованием с последующим замещением подвижного атома Cl на дипропиламинную группу:



Аналогично могут быть получены и другие динитроанилины.

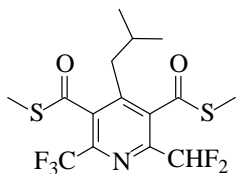
Динитроанилиновые гербициды малотоксичны для млекопитающих, их значения ЛД<sub>50</sub> для крыс, как правило, превышают



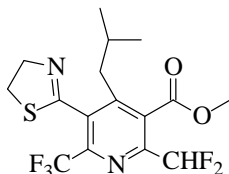
5000 мг/кг, но некоторые из них высокотоксичны для рыб и других водных организмов, из-за чего они запрещены в ряде стран. У них есть и еще одно неприятное свойство: они окрашены в яркий красно-оранжевый цвет, поэтому, подобно некоторым другим полинитроароматическим соединениям, вызывают фотосенсибилизацию кожи.

## 7.2.2. Пиридины

В конце 1980-х гг. компанией Monsanto были открыты доксодовые гербициды **дитиопир** и **тиазопир**. В 1994 г. они были проданы компании Rohm and Haas, а после ее приобретения перешли к Dow Chemical Co. Они лишены недостатков динитроанилинов и обладают более низкими нормами расхода. В отличие от динитроанилинов, эти соединения связываются с 65 кДа белком, ассоциированным с микротрубочками, придающим им устойчивость, из-за чего микротрубочки получают укороченными (Lickfeldt et al., 2019; Cobb and Reade, 2010).



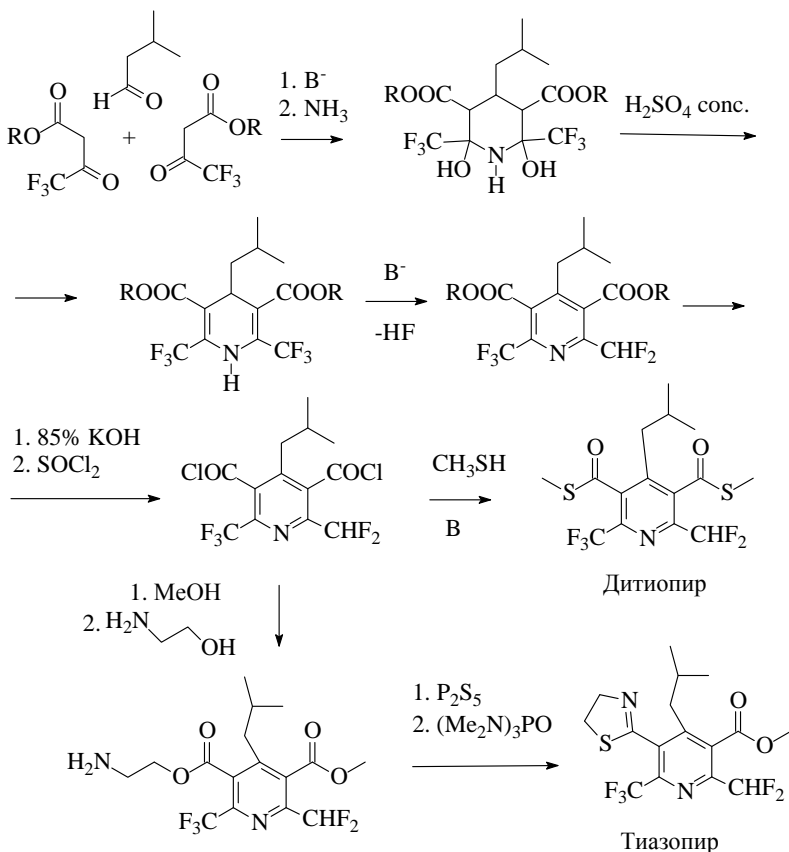
Дитиопир



Тиазопир

Дитиопир (крэб-баста, диктран, дименшн, стейкаут) используется преимущественно для обработки газонных покрытий с НР 0,15–0,56 г/га, тиазопир (визор, мандат, хэтчит, импровайз, спиндл) — для несельскохозяйственных площадей, декоративных культур, деревьев и виноградников, а также риса для борьбы с однолетними широколистыми и узколиственными сорняками с НР 0,56–1,12 кг/га.

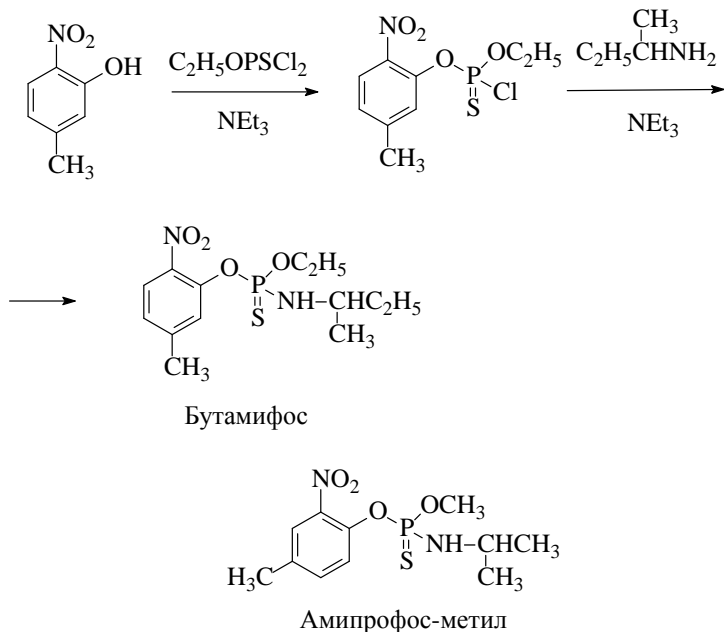
Для получения этих соединений используется синтез пиридинов по Ганчу, включающий конденсацию трифторацетоксусного эфира с изовалериановым альдегидом, с последующим гидролизом эфира пиридиндикарбоновой кислоты, превращением ее в хлорангидрид, из которого синтезируют тиозфир или тиазолин (Lickfeldt et al., 2019):



### 7.2.3. Фосфоамидааты

Некоторые фосфоамидааты обратимо связываются с тубулином подобно колхицину. **Бутаифос** (кремарт, хай топ) применяют для защиты бобовых, овощных культур, риса и газонных покрытий (НР 1–2 кг/га), но широкого распространения он не получил. Аналогичный ему **амипрофос-метил** имеет большее применение как аналог колхицина для получения полиплоидов в селекционной работе.

Их получают взаимодействием соответствующего фенола с *O*-этилтиодихлорфосфатом с последующим амидированием в присутствии оснований:

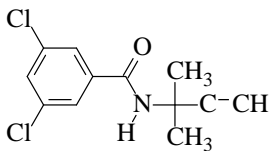


Эти вещества проявляют активность в отношении малярийного плазмодия, поэтому исследуются возможности их использования для лечения малярии (Mara et al., 2011).

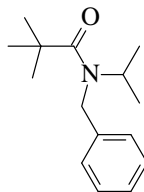
#### 7.2.4. Бензамиды

**Пропизамид** (керб, дзюдо, рапир) имеет некоторое применение для защиты овощных, плодовых, декоративных, пастбищных и других культур с НР 0,56–2,2 кг/га.

**Тебутам** (колзор, комодор), хотя формально к бензамидам не относится, включен НРАС в тот же класс. Он используется для защиты рапса и других крестоцветных с НР 2,8–3,6 кг/га.



Пропизамид



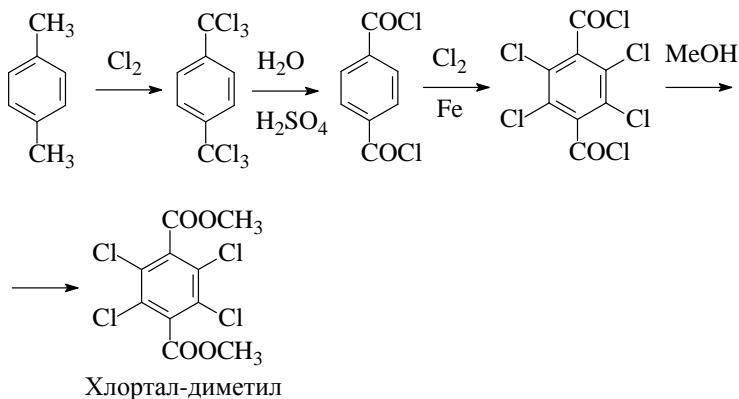
Тебутам

Эти соединения тоже связываются с тубулином, но при их действии все же образуются укороченные микротрубочки (Cobb and Reade, 2010).

### 7.2.5. Хлортал-диметил

**Хлортал-диметил** (дактал, диметил-Т) широко используется для обработки газонов, но также для защиты лука, чеснока, картофеля, томатов и других овощных культур с НР 5–15 кг/га.

Его получают термическим хлорированием *p*-ксилола, гидролизом продукта до дихлорангидрида терефталевой кислоты, его хлорированием в присутствии кислот Льюиса и последующим алкоголизом метанолом:

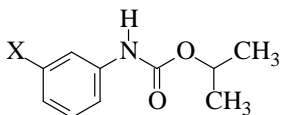


Хлортал-диметил блокирует формирование клеточной пластинки у чувствительных видов, нарушая образование и организацию микротрубочек флагопласта по неизвестному механизму (Cobb and Reade, 2010). Свободная кислота и ее соли при этом гербицидной активностью не обладают (Мельников, 1987).

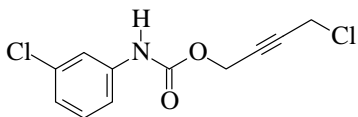
### 7.3. Ингибиторы организации микротрубочек

Фенилкарбаматы — одни из первых органических гербицидов, открытые компанией PPG Industries в 1945–1950-х гг. **Профам** (ИФК, туберит, премалокс) и более активный **хлорпрофам** (хлор-ИФК, атлас индиго, неостоп, превенол и др.) имеют некоторое применение для защиты кормовых культур при НР 2–8 кг/га. Большее значение имеет использование хлопрофама в качестве регулятора роста для подавления прорастания клубней картофеля при хранении из-за угнетения клеточного деления в проростках, а также для подавления ветвления томатов и табака. Для этих целей хлорпрофам зарегистрирован в России под торговыми названиями спад-ник и харвест-макс.

**Барбан** (хлоринат, карбин) — гербицид очень узконаправленного действия, предназначенный для борьбы с овсягом в посевах пшеницы с НР 0,5–2 кг/га; в настоящее время не производится.

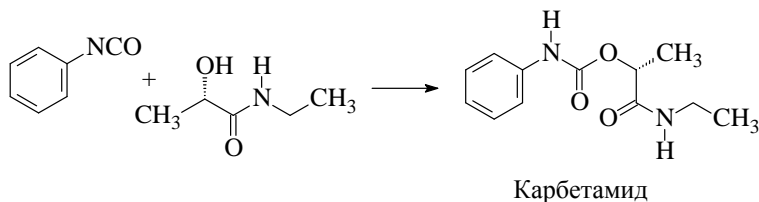


Профам (X = H)  
Хлорпрофам (X = Cl)



Барбан

Для борьбы со злаковыми сорняками в посевах рапса, капусты, кормовых культур, гороха используется **карбетамид** (карбетамекс, легурам) с НР 2 кг/га. К нему чувствительны все культурные злаки. Карбетамид получают взаимодействием фенилизоцианата с этиламидом молочной кислоты:



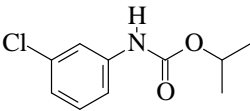
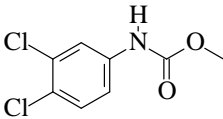
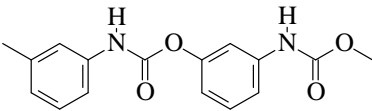
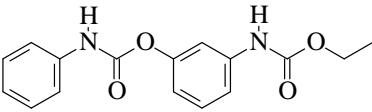
Фенилкарбаматы нарушают процесс митоза за счет дезорганизации веретена деления. Если в нормальных клетках в анафазе хромосомы собираются в двух точках на противоположных полюсах клетки, то при действии карбаматов возникает три и более локации хромосом после анафазы. Ядерные мембраны образуются вокруг каждой группы хромосом, а ненормальные фрагмопласты формируют необычные клеточные стенки случайной формы. Предполагается, что это происходит из-за появления множественных центров образования микротрубочек, приводя к мультиполярному делению. Механизм этого явления и молекулярные мишени карбаматов остаются неизвестными. Вещества, обладающие таким действием, отнесены HRAC к группе K<sub>2</sub>.

По структуре перечисленные карбаматы аналогичны ингибиторам ФС II (см. раздел 3.2.1). Возможно сравнить значения  $rI_{50}$  для фотосинтеза профама, хлорпрофама и близкого к ним по строению ингибитора реакции Хилла — свепа, а также других карбаматов (табл. 7.2). Из приведенных данных видно, что при переходе от метиловых к изопропиловым эфирам способность соединений подавлять фотосинтез почти пропадает. Более того, при исследованиях *in vivo* у профама и хлорпрофама обнаружить способность подавлять фотосинтез не удалось (Федтке, 1985).

Таблица 7.2

**Значения  $rI_{50}$  карбаматов для фотосинтеза на изолированных хлоропластах (Федтке, 1985)**

Название	Структура	$rI_{50}$
Профам		3,4–3,8

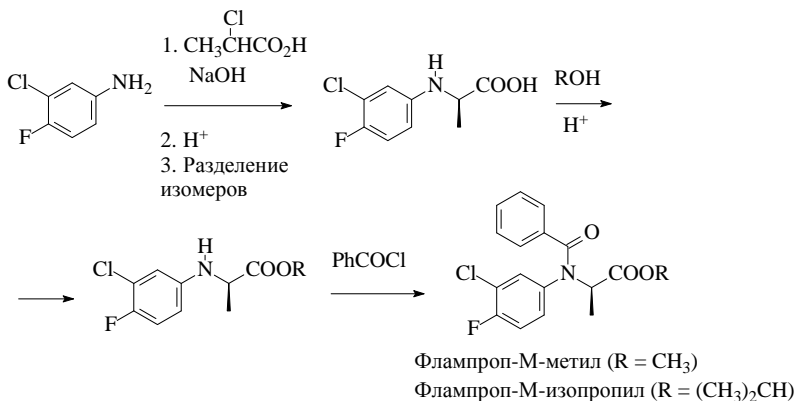
Название	Структура	$pI_{50}$
Хлорпрофам		3,8–4,0
Свеп		5,4–5,5
Фенмедифам		6,8–7,0
Десмедифам		6,2

## 7.4. Флампроп

Гербициды **флампроп-М-метил** (лансер, матавин) и **флампроп-М-изопропил** (барнон плюс, коммандо, супер-суффикс, эффикс) впервые описаны в 1975 г. и выпущены компаниями Shell и American Cyanamid. Они используются для борьбы с овсягом и лихосовостом мышехвостниковидным в пшенице и ячмене при после-всходовом применении. Это прогербициды, и в основе их селективности лежит процесс гидролиза до свободной кислоты, которая перемещается в меристемы чувствительных растений.

Флампроп вызывает нарушение ориентации микротрубочек веретена и фрагмопласта, из-за чего нарушается расхождение хромосом и образование клеточной пластинки в анафазе (Tresch, 2008), хотя отнесены к классу Z.

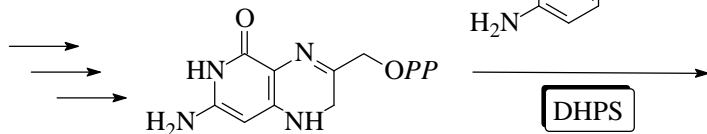
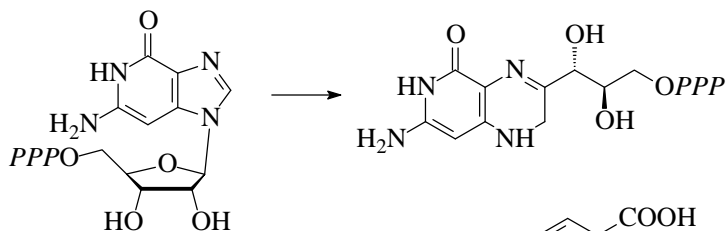
Эти соединения получают взаимодействием 4-фтор-3-хлоранилина с хлорпропионовой кислотой, выделением *R*-изомера, его этерификацией и бензоилированием:



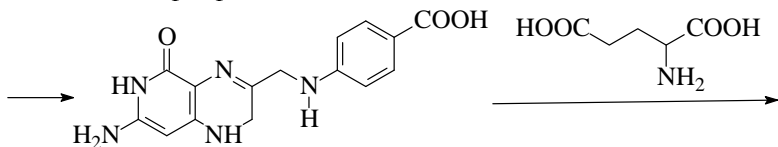
## 7.5. Ингибиторы биосинтеза тетрагидрофолата

Тетрагидрофолиевая кислота (витамин  $\text{B}_9$ ) служит коферментом многих трансфераз, переносящих одноуглеродные фрагменты в синтезе азотистых оснований нуклеиновых кислот и некоторых аминокислот. В растениях она синтезируется в митохондриях из гуанозинтрифосфата, который при перегруппировке Амадори под действием ГТР-циклогидролазы превращается в 7,8-дигидронеоптерин-пирофосфат, тот в несколько стадий — в **6-гидроксиметил-7,8-дигидроптерин-пирофосфат**. При его взаимодействии с *n*-амино-бензойной кислотой (образуется в хлоропластах из хоризмовой кислоты в шикиматном пути биосинтеза, см. раздел 5.2) при катализе *дигироптероатсинтазой* (DHPS) получается **дигидроптероат**, а из него и глутаминовой кислоты — дигидрофолат, восстанавливающийся при помощи *дигидрофолатредуктазы* (DHFR) до **тетрагидрофолата** (Rossi et al., 2011):

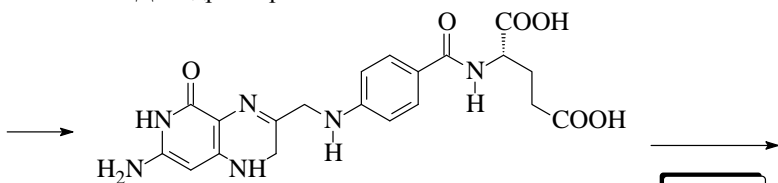




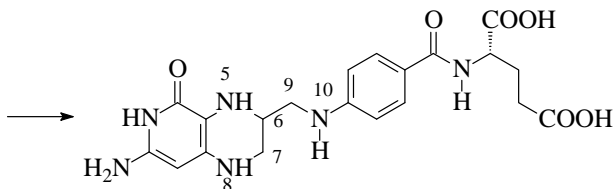
6-Гидроксиметил-7,8-  
дигидроптеринпиро-  
фосфат



Дигидроптероат



Дигидрофолат

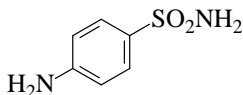


Тетрагидрофолат

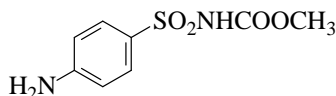
Тетрагидрофолиевая кислота далее присоединяет еще от 1 до 6 остатков глутаминовой кислоты. Степень полиглутаминирования играет роль в ее клеточном транспорте (например, моноглутаминовое производное) или взаимодействии с фолат-зависимыми ферментами (предпочтительно полиглутаминированные продукты). Тетрагидрофолаты, перенося одноуглеродные фрагменты ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $=\text{CH}-$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CH}=\text{NH}$ ), связанные с положениями  $\text{N}^5$  и  $\text{N}^{10}$ , играют принципиально важную роль в синтезе аденина, гуанина и тимина (предшественников ДНК), аминокислот (метионина, серина и глицина; см. п. 5.3), пантотеновой кислоты (входящей в состав кофермента А) и формилметионил-тРНК (с присоединения которой к рибосоме начинается синтез белка).

**Сульфаниламид** (стрептоцид) и его многочисленные производные действуют как антиметаболиты *p*-аминобензойной кислоты и конкурентные ингибиторы DHPS, из-за чего используются в качестве антибактериальных средств в медицине (норсульфазол, сульфадимезин, этазол, сульфадиметоксин, сульфаметоксазол и др.).

На сегодняшний день **асулам** (азулокс) — единственный коммерческий гербицид, ингибирующий DHPS. Он выделен HRAC в группу I. Асулам поглощается листьями, побегами и корнями, в растениях перемещается как по симпласту, так и по апопласту. Применяется для борьбы с различными видами щавеля в посевах клевера при НР 1–1,4 кг/га, папоротником (4–5 кг/га), сорняками на декоративных культурах, банане, сахарном тростнике, чае, кофе, гевее, кокосовой пальме, лугах, несельскохозяйственных площадях и в лесных хозяйствах (1–10 кг/га).

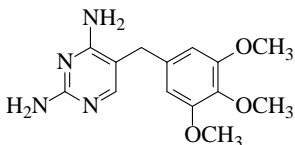


Сульфаниламид

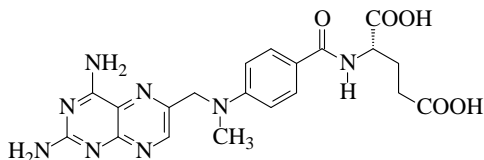


Асулам

Из-за важной роли дигидрофолатредуктазы на нее нацелено действие нескольких лекарственных препаратов для борьбы с различными патогенами. **Триметоприм** селективно ингибирует DHFR бактерий и используется в антибактериальной терапии, часто в сочетании с сульфаниламидами. **Метотрексат**, очень близкий аналог дигидрофолата, необратимо связывается с DHFR, что приводит к подавлению синтеза пуриновых нуклеотидов и тимидилата и остановке клеточного цикла в S-фазе. Он используется в качестве цитостатического препарата для лечения острой лейкемии и некоторых онкологических заболеваний.

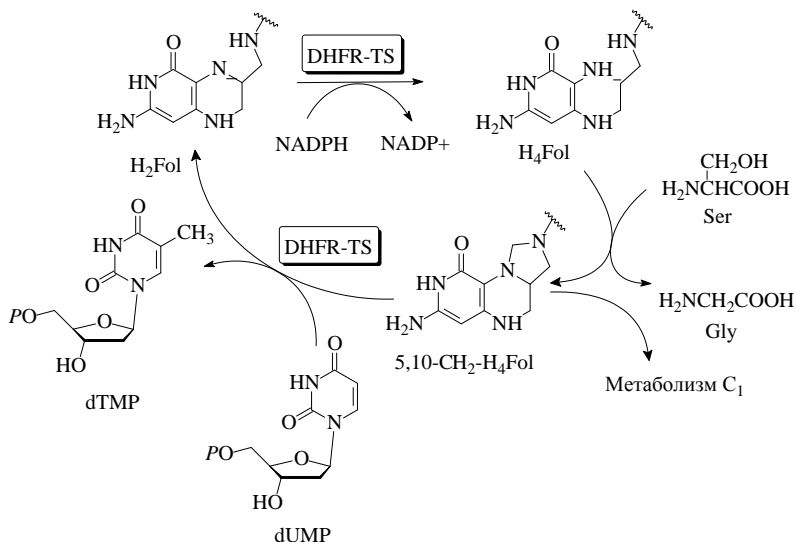


Триметоприм



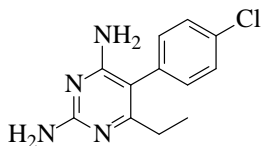
Метотрексат

У большинства прокариот и эукариот DHFR представляет собой монофункциональный белок. Однако у простейших и растений она закодирована как бифункциональный фермент с двумя доменами, один из которых выполняет функцию дигидрофолатредуктазы, а второй — тимидилатсинтазы (TS). TS также играет важную роль в фолатном каскаде, катализируя превращение дезоксиуридинмонофосфата (dUMP) в дезокситимидинмонофосфат (dTMP) (Corral et al., 2018):

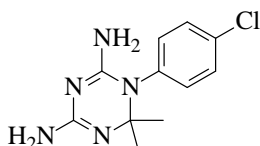


Близость доменов DHFR и TS позволяет осуществлять быстрое перемещение субстратов между активными сайтами. DHFR-TS растений активно экспрессируется в меристематических и дифференцирующихся тканях и играет решающее значение в образовании ДНК в активно делящихся клетках.

Недавно обнаружено, что противомаларийные препараты **пириметамин** и **циклогуанил**, а также триметоприм и метотрексат обладают гербицидной активностью (Corral et al., 2018). Известно, что эти вещества связываются с DHFR-TS малярийного плазмодия, что дает основания полагать, что этот фермент может стать перспективной мишенью для создания новых гербицидов.



Пириметамин

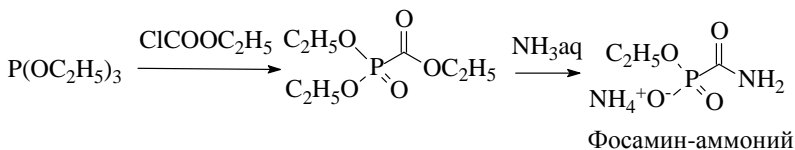


Циклогуанил

## 7.6. Фосамин

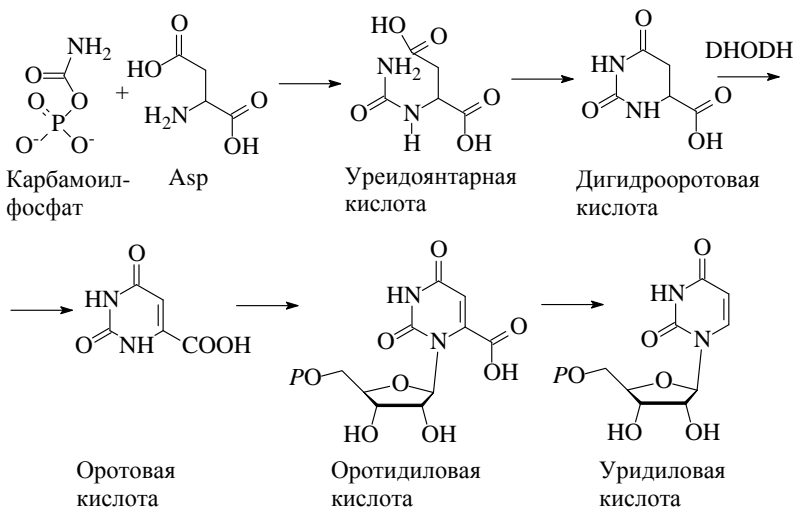
**Фосамин-аммоний** (кренайт) был открыт компанией DuPont в 1974 г. Он используется для уничтожения нежелательных листопадных деревьев и кустарников на несельскохозяйственных площадях, в том числе полосах отвода дорог и трубопроводов, линий электропередачи, лесопарках, на травокосах и пастбищах, в лесонасаждениях, заказниках и посадках хвойных деревьев. Фосамин-аммоний используется для опрыскивания растений в дозах 2,5–5 кг/га в конце лета или по осени до листопада. Он хорошо поглощается листьями, но обладает слабой системной активностью. Эффект от обработки не проявляется до весны. Фосамин, в отличие от многих других гербицидов, не вызывает побурения листьев. Следующей весной почки обработанных растений не распускаются или появляются узкие миниатюрные листья. Со временем растения часто погибают из-за недостатка продуктов фотосинтеза. Чувствительные вечнозеленые деревья, такие как сосна, погибают вскоре после обработки (Tu et al., 2001). Хвойные растения после окончания роста побегов и формирования верхушечных почек устойчивы к действию фосамина.

Фосамин-аммоний получают взаимодействием триэтилфосфита с этилхлорформиатом с последующей обработкой продукта аммиаком:



Фосамин предотвращает активизацию покоящихся тканей и их рост, есть подтверждения, что он ингибирует клеточное деление (Tu et al., 2001), но его механизм действия остается неизвестным, из-за чего HRAC поместил его в группу Z. Можно предположить, что он обладает антиметаболической активностью, будучи аналогом карбамоилфосфата (Коваленко и др., 2015). Карбамоилфосфат участвует в синтезе пиримидиновых оснований: взаимодействуя с аспарагиновой кислотой, образует уреидоантарную кислоту, которая превращается сначала в дигидрооротовую, затем под действием дигидрооротат-

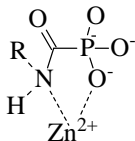
дегидрогеназы (DHODH) — в оротовую, которая при конденсации с фосфорибозилпирофосфатом образует оротидиловую кислоту — предшественника уридилевой кислоты:



Из уридилевой кислоты синтезируются цитозин и тимин, компоненты ДНК (см. п. 7.5).

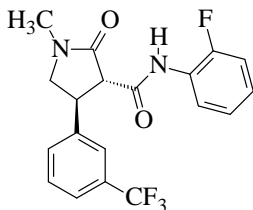
Фосамин в растениях и почве быстро гидролизуется до карбамоилфосфоновой кислоты, которая устойчива к дальнейшей деградации (Tu et al., 2001). Карбамоилфосфонаты известны как ингибиторы матричных металлопротеиназ (Jacobsen et al., 2010), что может служить причиной их гербицидной активности (Коваленко и др., 2015). У животных матричные металлопротеиназы регулируют такие процессы, как ремоделирование тканей, эмбриональное развитие, ангиогенез, размножение и адгезию клеток и заживление ран (Jacobsen et al., 2010). Предполагается, что матричные металлопротеазы растений участвуют в ремоделировании внеклеточного матрикса во время роста, развития и реакции на стресс. Они необходимы для нормального развития растений и межклеточной коммуникации, однако их точные функции и физиологические субстраты остаются неизвестными (Marino and Funk, 2011). Матричные протеиназы — это цинк-

зависимые пептидазы, способные разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Карбамоилфосфонаты не проникают внутрь животных клеток, но эффективно хелатируют ионы цинка этих ферментов, нарушая их работу (Jacobsen et al., 2010):



Хелатирование фосамином металлов может снижать доступность поливалентных катионов, например кофакторов ферментов или важных структурных элементов, как  $Mg^{2+}$  в хлорофилле, подобно глифосату (см. п. 5.2).

FMC Agricultural Solutions недавно сообщила о новом классе гербицидов, нацеленных на DHODH (Dayan, 2019), арилпирролидинонанилидах. Растительный фермент расположен на наружной поверхности внутренней мембраны митохондрий и представляет собой флавопротеин, который осуществляет окисление дигидрооротата при помощи убихинона. Растительные DHODH отличаются субстратной специфичностью и ингибиторами от животных ферментов. Для лидирующего гербицида одобрено название **тетфлупиролимет**. Он предназначен для уничтожения злаковых сорняков в посадках риса. Гербицидной активностью обладает (3*S*,4*R*)-энантиомер, тогда как (3*R*,4*S*)-изомер неактивен. Также для проявления активности важно наличие электроноакцепторных заместителей в обоих фенильных кольцах и метильной группы в лактамном кольце. Тетфлупиролимет конкурирует за хинон-связывающий сайт DHODH. Его сродство к ферменту лисохвоста ( $I_{50}$  3 нМ) в 10 раз выше, чем для риса ( $I_{50}$  33 нМ), но устойчивость риса к нему значительно большая, чем десятикратная, вероятно, из-за различий в метаболизме. Он малоактивен в отношении DHODH животных. Его коммерческий выпуск запланирован на 2024 г.



Тетфлупиरोлимет

## Литература

- Албертс, Б. Молекулярная биология клетки / Б. Албертс, Д. Брей, Дж. Льюис [и др.]. — М. : Мир, 1993. — Т. 2. — С. 304–306.
- Гудвин, Т. Введение в биохимию растений / Т. Гудвин, Э. Мерсер. — М. : Мир, 1986. — Т. 1. — 393 с.
- Коваленко, Л. В. Химия и биологическая активность фосфорорганических соединений / Л. В. Коваленко, М. С. Ощепков, И. Н. Соловьева. — М. : РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2015. — 156 с.
- Медведев, С. С. Физиология растений. — СПб. : БХВ-Петербург, 2017. — 506 с.
- Мельников, Н. Н. Пестициды. Химия, технология и применение. — М. : Химия, 1987. — 712 с.
- Федтке, К. Биохимия и физиология действия гербицидов. — М. : Агропромиздат, 1985. — 223 с.
- Cobb, A. H. Herbicides and plant physiology / A. H. Cobb, J. P. H. Reade — Chichester : John Wiley & Sons, 2010. — 295 p.
- Corral, M. G. Targeting plant dihydrofolate reductase with antifolates and mechanisms for genetic resistance / M. G. Corral, J. Haywood, L. H. Steh [et al.] // Plant J. — 2018. — Vol. 95. — P. 727–742. — URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/tpj.13983>.
- Dayan, F. E. Current status and future prospects in herbicide discovery // Plants. — 2019. — Vol. 8, №. 10. — P. 341–358.
- Gutteridge, S. Acetohydroxyacid synthase inhibitors (AHAS/ALS). Biochemistry of the target and resistance / S. Gutteridge, M. E. Thompson, J. L. Andreassi // Modern crop protection compounds. / ed. P. Jeschke, M. Witschel, W. Krämer [et al.]. — 3<sup>rd</sup> ed. — Weinheim : Wiley-VCH, 2019. — Vol. 1. Herbicides. — P. 33–55.



*Jacobsen, J. A.* To bind zinc or not to bind zinc: an examination of innovative approaches to improved metalloproteinase inhibition / J. A. Jacobsen, J. L. Maj. Jourden, M. T. Miller, and S. M. Cohen // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2010. — Vol. 1803. — Is. 1. — P. 72–94. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167488909002080?via%3Dihub>.

*Lickfeldt, D. W.* Microtubulin assembly inhibitors (pyridines) / D. W. Lickfeldt, D. P. Cudworth, D. D. Loughner, and L. D. Markley // In: *Modern crop protection compounds* / ed. P. Jeschke, M. Witschel, W. Krämer, and U. Schirmer. — 3<sup>rd</sup> ed. — Weinheim: Wiley-VCH, 2019. — Vol. 1. Herbicides. — P. 493–500.

*Mara, Ch.* Synthesis and evaluation of phosphoramidate and phosphorothioamidate analogues of amiprofos methyl as potential antimalarial agents / Ch. Mara, E. Dempsey, A. Bell, and J. W. Barlow // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — Vol. 21, Is. 20. — P. 6180–6183.

*Marino, G.* Matrix metalloproteinases in plants: a brief overview / G. Marino and Ch. Funk // *Physiol. Plant.* — 2011. — Vol. 145, Is. 1. — P. 196–202.

*Rossi, M.* Folate production by probiotic bacteria / M. Rossi, A. Amaretti, and S. Raimondi // *Nutrients.* — 2011. — Vol. 3. — Is. 1. — P. 118–134.

*Tresch, S.* The herbicide flumprop-M-methyl has a new antimicrotubule mechanism of action / S. Tresch, R. Niggeweg, K. Grossmann // *Pest Manag. Sci.* — 2008. — Vol. 64. — P. 1195–1203.

*Tu, M.* Weed control methods handbook : tools & techniques for use in natural areas / M. Tu, C. Hurd, J. M. Randall // *The Nature Conservancy.* — 2001. — All U. S. Government Documents. Paper 533. — 220 p. — URL: <https://digitalcommons.usu.edu/govdocs/533>.

## ГЛАВА 8

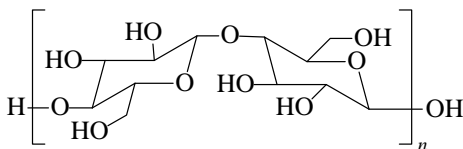
# ИНГИБИТОРЫ БИОСИНТЕЗА ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

### 8.1. Биосинтез целлюлозы

Клеточная стенка представляет собой очень сложную высокоорганизованную структуру, состоящую из полисахаридов, полимеров фенолпропаноидов (лигнина), белков, пропитанную слабокислым раствором нескольких ферментов и множества органических и неорганических веществ. Она придает клеткам жесткость, определяет их размеры и форму, а также играет главную роль в защите растений от механических повреждений и патогенов. Ежегодно около 200 млрд т углекислого газа превращается в растительную биомассу, причем большая его часть включается в состав клеточных стенок.

У высших растений после деления клетки между двумя дочерними клетками образуется первичная клеточная стенка, как правило, в виде тонкой и гибкой пленки, которая разрастается по мере роста клетки. У некоторых типов клеток, когда они полностью выросли, между мембраной клетки растения и первичной стенкой создается вторичная стенка путем инкрустации и осаждения полисахаридов и других компонентов.

Как в первичной, так и во вторичной клеточной стенке основной полисахарид — это целлюлоза, неразветвленный полимер, состоящий из цепей  $\beta$ -1,4-глюкана, в которых каждый последующий остаток глюкозы повернут на  $180^\circ$  относительно соседнего. Такое строение придает полимеру структуру плоской ленты, в которой повторяющимся звеном оказывается целлобиоза, состоящая из двух остатков глюкозы:



Отдельные молекулы целлюлозы организованы в кристаллические микрофибриллы, которые стабилизируются водородными связями и силами Ван-дер-Ваальса. Каждая цепь  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-D-глюкана может насчитывать несколько тысяч мономерных звеньев, при этом они начинаются и оканчиваются в разных участках микрофибриллы. Поэтому микрофибриллы достигают длины в сотни микрометров, объединяя тысячи отдельных глюкановых цепей, расположенных параллельно друг другу так, что их редуцирующие концы (с аномерным атомом C<sup>1</sup>) всегда расположены с одной стороны.

Синтез целлюлозы осуществляется на плазматической мембране мультибелковыми комплексами, которые называются комплексами синтазы целлюлозы (CSC). Поскольку при деструкции плазматической мембраны вместе с ней разрушается синтаза целлюлозы, работа и регуляция этих комплексов остается малоизученной и бесклеточный синтез целлюлозы осуществить пока не удалось. Комплексы синтазы целлюлозы были визуализированы при помощи электронной микроскопии методом замораживания–скалывания, флуоресцентной и конфокальной микроскопии с использованием меток. CSC имеют форму розетки с гексагональной симметрией диаметром 24–30 нм, и каждая розетка состоит из шести долей. Недавние исследования дают основания полагать, что в одну розетку комплекса CS входит 18 каталитических субъединиц синтазы целлюлозы (белков CesaA), по 6 троек изоформных белков на долю, каждый из которых синтезирует по одной глюкановой цепи (рис. 8.1). Упаковка глюкановых цепей в микрофибриллу, вероятно, происходит самопроизвольно, без помощи белков (Dietrich et al., 2019).

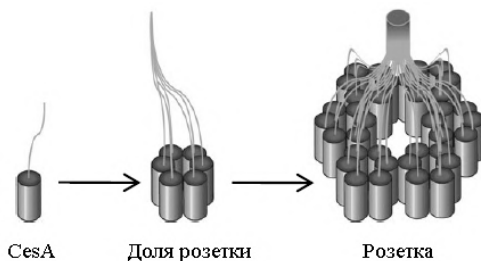
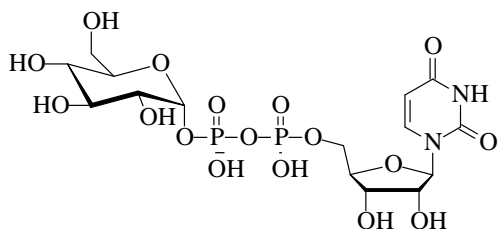


Рис. 8.1. Схема строения комплекса синтазы целлюлозы и формирования микрофибрилл из цепей  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-D-глюкана (Jeschke, 2016)

Белки CesaA принадлежат к семейству гликозилтрансфераз-2, то есть это процессивные ферменты, которые катализируют последовательное присоединение остатков глюкозы к растущей полимерной цепи, не отделяясь от нее. Растительные CesaA белки имеют в составе 8 трансмембранных спиралей, формирующих пору в плазмалемме, через которую выталкиваются вновь синтезированные глюкановые цепи.

Предполагается, что синтез каждой глюкановой цепи протекает путем присоединения к ее нередуцирующему концу по одной молекуле активированной уридиндифосфатглюкозы (**UDP-глюкозы**). Вероятно, рост цепи сопряжен с ее выдвиганием, при котором связывание UDP-глюкозы обеспечивает энергией проталкивание микрофибриллы целлюлозы через пору. Вопрос об источнике UDP-глюкозы не решен; считается, что она образуется из глюкозо-1-фосфата и уридинтрифосфата при помощи UDP-глюкозопирофосфорилазы или сахарозы и UDP посредством сахарозосинтаз. Открытие Луисом Федерико Лелуаром (L. F. Leloir) UDP-глюкозы стало поводом для присуждения ему Нобелевской премии по химии в 1970 г.



UDP-глюкоза

Схема формирования микрофибрилл целлюлозы приведена на рисунке 8.2. Микрофибриллы ориентируются в строго определенном направлении, чтобы обеспечить необходимую прочность клеточной стенке. В растущих клетках микрофибриллы обычно укладываются параллельными массивами, поперечными направлению роста. Многие указывают на то, что кортикальные микротрубочки каким-то образом участвуют в упорядоченном расположении микрофибрилл. В частности, предполагается, что микротрубочки направляют CSC в плазматической мембране. Ориентация микрофибрилл целлюлозы как в первичной, так и во вторичной клеточной стенке параллельна кортикальным микротрубочкам, лежащим под плазматической мем-

браной, и комплексы CSC перемещаются по линиям вдоль направляющих микротрубочек. Расчетная скорость наращивания глюкановой цепи составляет 300–1000 молекул глюкозы в минуту, а скорость перемещения CseA белков по мембране в зависимости от их изоформы — от 270–350 нм/мин до 7 мкм/с. Согласно одной из гипотез, между микротрубочками и CSC существует непосредственная связь, согласно другой — микротрубочки с CSC не связаны, но взаимодействие микротрубочек с мембраной изменяет ее текучесть, из-за чего образуются треки для перемещения CSC. Удаление микротрубочек при помощи оризалина приводит к равномерному распределению CSC по мембране (Lei et al., 2012). Считается, что энергия перемещения CSC через плоскость плазматической мембраны обеспечивается удлинением целлюлозной цепи. Таким образом, кортикальные микротрубочки играют важную роль в ориентации микрофибрилл, но молекулярные детали этого процесса остаются неизвестными. Предполагается, что белки CseA собираются в CSC в аппарате Гольджи, а затем транспортируются в плазматическую мембрану. Хотя механизм этого явления еще неясен, предполагается, что для него важную роль играет транспорт в везикулах при помощи микротрубочек.

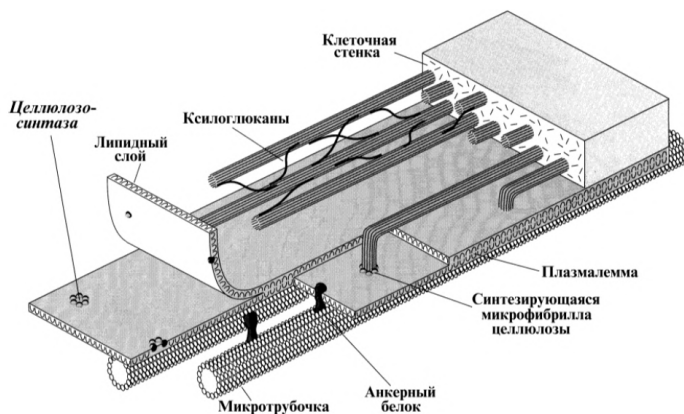
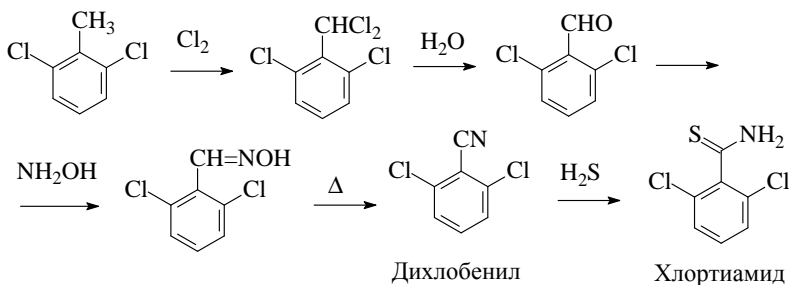


Рис. 8.2. Механизм формирования микрофибрилл целлюлозы терминальными комплексами (Gunning, 1996)

## 8.2. Ингибиторы биосинтеза целлюлозы

Ингибиторы биосинтеза целлюлозы приводят к нарушению образования и ослаблению клеточной стенки, из-за чего клетки увеличиваются в размерах и нарушаются клеточные процессы. Это приводит к ненормальному росту и последующей гибели растения. Большинство ингибиторов биосинтеза целлюлозы используется в довсходовый период, при этом угнетается рост проростков. Использование ингибиторов в послевсходовый период приводит к задержке роста и образованию вздутий на кончиках корней у обработанных растений. Молекулярные механизмы действия ингибиторов биосинтеза целлюлозы остаются неизвестными, поэтому пока приходится классифицировать вещества по вызываемым ими фенотипическим проявлениям. HRAC объединяет ингибиторы биосинтеза целлюлозы в группу L.

Гербицидные свойства 2,6-дихлорбензонитрила, получившего название **дихлобенил** (барьер, касорон, норосак, сибенил), были обнаружены компанией Philips-Duphar в середине 1950-х гг. В 1961 г. британская компания Shell Research Ltd. запатентовала **хлортиамид** (префикс). Хлортиамид считается прогербицидом, который превращается в почве в активный дихлобенил. Дихлобенил получают из 2,6-дихлортолуола через оксим 2,6-дихлорбензальдегида; обработкой 2,6-дихлорбензонитрила сероводородом получают хлортиамид:



Дихлобенил используется до появления всходов для уничтожения однолетних и большого числа многолетних сорняков в посадках древесных декоративных растений, плодовых садах, виноградниках, лесопосадках, парковых зонах при НР 2,7–5,4 кг/га и для сплошного уничтожения растительности на несельскохозяйственных площадях в

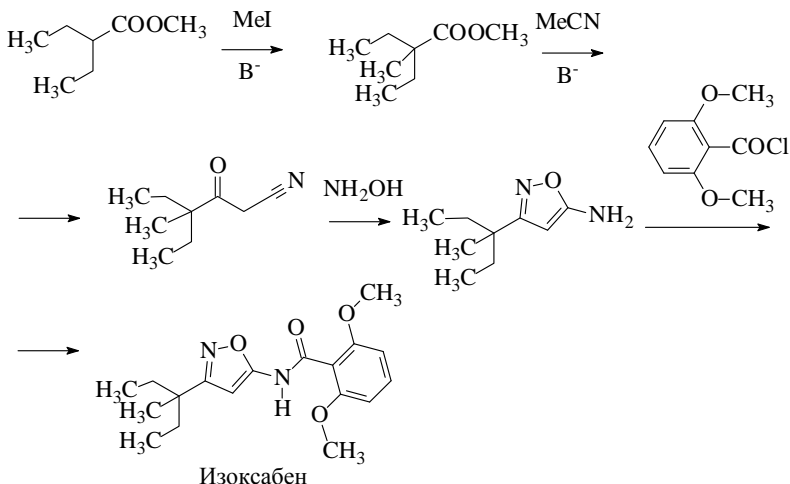
дозе 8,1 кг/га. Его селективность обусловлена высоким давлением паров (0,14 Па при 20°C), из-за чего он относительно быстро улетучивается. Дихлобенил концентрируется в верхних слоях почвы, что ограничивает его поглощение глубокозалегающими корнями. Хлортиамид менее летуч, чем дихлобенил. Действие дихлобенила вызывает карликовость растений, подавляет образование клеточной стенки и цитокинез. Обработка дихлобенилом растений пшеницы приводит к уменьшению числа целлюлозосинтезирующих розеток, прекращает их перемещение по плазматической мембране и нарушает отложение кристаллической целлюлозы (Dietrich et al., 2019). Показано, что дихлобенил связывается с полипептидом массой 18 кДа, ассоциированным с мультиферментным комплексом. Считается, что он выполняет регуляторную функцию, так как имеет слишком небольшую массу, чтобы самому быть ферментом. Дихлобенил вызывает выработку каллозы взамен целлюлозы. Каллоза — это  $\beta$ -(1→3)-D-глюкан, который часто образуется в растениях в ответ на поранение. Она обычно отсутствует в стенках неповрежденных клеток. Считается, что дихлобенил ингибирует включение UDP-глюкозы в целлюлозу, из-за чего ее полимеризация направляется по пути синтеза каллозы и ксилоглюкана (Cobb and Reade, 2010).

В отличие от дихлобенила, структурно похожие на него гербициды бромексинил и иоксинил не ингибируют биосинтез целлюлозы, но подавляют транспорт электронов в фотосистеме II (см. п. 3.2.3) и разобщают фосфорилирование.

Среди диметоксисбензамидов **изоксабен** (флексидор, цент-7, гэлери, нот-аут) был открыт компанией Eli-Lilly в 1979 г. и выпущен на рынок в 1984 г. Он токсичен для двудольных растений, тогда как многие однодольные устойчивы к нему. Он используется в до- и раннепослепосевовый период в посевах озимых зерновых, плодовых садах, виноградниках, на газонах и декоративных культурах с НР 50–125 г/га и  $\leq 1000$  г/га для сплошного уничтожения сорняков.

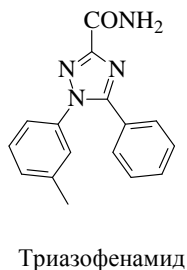
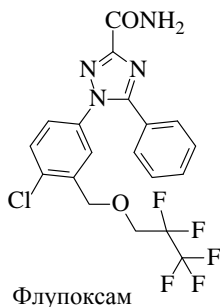
Изоксабен специфически ингибирует включение  $^{14}\text{C}$ -глюкозы в кристаллическую целлюлозу (Dietrich et al., 2019). Показано, что при действии этого гербицида уменьшается синтез как целлюлозы, так и каллозы. Поэтому предполагается, что изоксабен действует на более ранней стадии, чем дихлобенил, возможно, на этапе образования UDP-глюкозы из сахарозы (Cobb and Reade, 2010).

Изоксабен можно получить обработкой метил-2-этилбутаноата метилиодидом, взаимодействием продукта с ацетонитрилом, синтезом из полученного кетонитрила 5-аминоизоксазола с его последующим ацилированием 2,6-диметоксибензоилхлоридом (Lamberth, 2018):

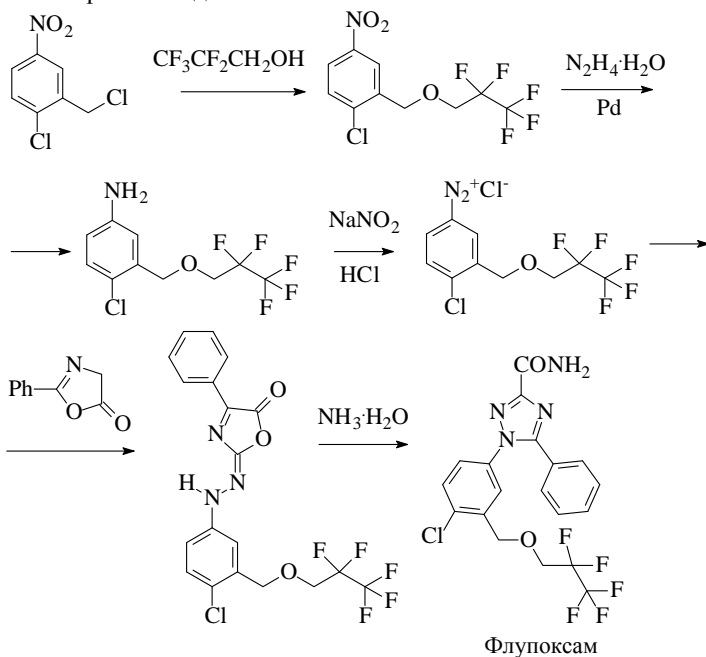


Триазолокарбоксами́д **флупоксам** был открыт и запатентован Kureha Corporation в середине 1980-х гг. в качестве до- и раннепослевсходового гербицида для защиты озимой пшеницы и ячменя от широколистных сорняков с НР 100 г/га. **Триазофенамид** — еще один представитель этого класса соединений, исследованный Dow Agro-Sciences.





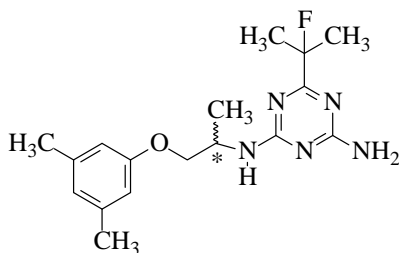
Для получения флупоксама из 2-хлор-5-нитробензилхлорида и пентафторпропанола синтезируют эфир, в котором восстанавливают нитрогруппу, амин диазотируют и к диазониевой соли присоединяют 2-фенилоксазолидин-5-он, полученное производное изомеризуют в триазолокарбоксамид:



Триазофенамид может быть получен аналогично исходя из *м*-толуидина.

Эти соединения ингибируют образование целлюлозы и вызывают изменения в структуре клеточной стенки, подобные тем, что возникают при действии изоксабена, но не дихлобенила. Однако мутанты *Arabidopsis*, устойчивые к изоксабену, перекрестной устойчивости к флупоксаму не проявляют (Heim et al., 1998; Dietrich et al., 2019). Следует отметить, что близкий по структуре сложный эфир фенхлоразолэтил проявляет свойства антидота в отношении феноксапроп-Р-этила (см. главу 2).

Алкилазины были открыты при модификации триазиновых гербицидов (см. п. 3.2.1). В 1987 г. было обнаружено, что энантимеры оптически активных *сим*-триазиламинов, замещенных по аминогруппе  $\alpha$ -метилбензильным заместителем, обладают разным физиологическим действием. *S*-Изомеры вызывают ожоги листьев, типичные для ингибиторов ФС II, тогда как *R*-энантимеры угнетают рост растений вне зависимости от освещения. Оптимизация структуры соединений привела к получению **триазифлама** с хиральным атомом в боковой цепи. Рацемат триазифлама (идетоп) используется как дождевой гербицид для газонов с НР 250 г/га.



Триазифлам

Для энантимеров триазифлама установлены значения  $rI_{50}$  для ингибирования фотосинтеза в изолированных хлоропластах конских бобов, прорастания семян кресс-салата и деления клеток каллуса подмаренника в гетеротрофных условиях в темноте (табл. 8.1).

Таблица 8.1

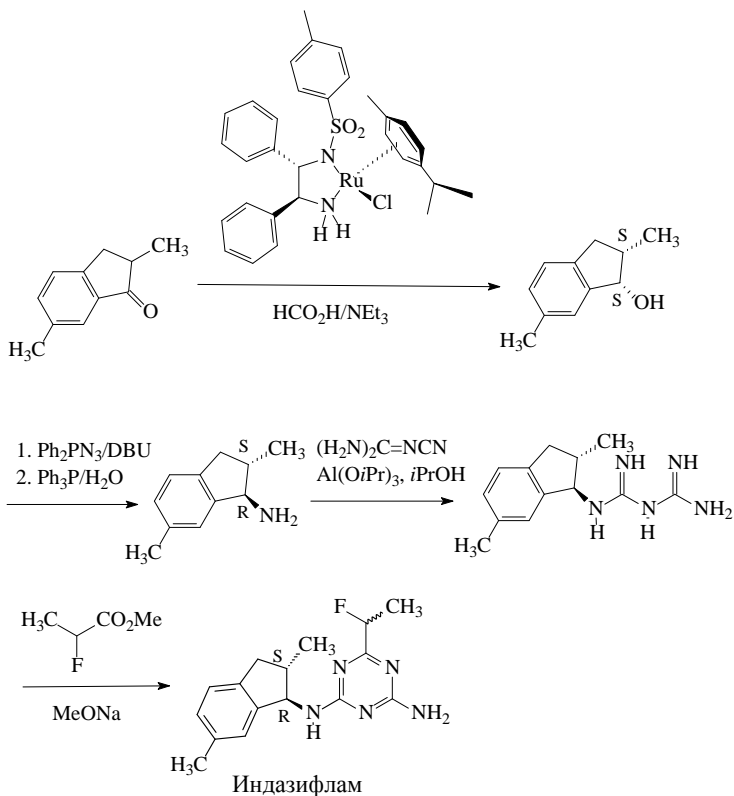
**Значения  $PI_{50}$  для ингибирования фотосинтеза, прорастания и клеточного деления энантиомеров триазифлама и атразина (Grossmann, 2001)**

Соединение	Реакция Хилла	Прорастание семян	Деление клеток
( <i>R,S</i> )-Триазифлам	5,5	6,4	7,8
( <i>R</i> )-Триазифлам	5,3	7,3	8,2
( <i>S</i> )-Триазифлам	5,5	5,4	7,7
Атразин	6,5	<<4	4,6

*S*-Энантиомер триазифлама преимущественно ингибирует поток электронов в ФС II, хотя и в 10 раз менее активен, чем атразин. *R*-Энантиомер в 100 раз эффективнее, чем *S*-изомер ингибирует прорастание. Гистохимическое исследование показало, что при обработке клеток 10  $\mu$ M (*R*)-триазифлама клеточный цикл останавливается в прометафазе, уменьшается количество кортикальных микротрубочек, веретено и фрагмопласт не образуются, из-за чего хромосомы не могут разойтись к полюсам клетки. Со временем вокруг хромосом возникают ядерные мембраны, формируя сегментированные ядра, а в ряде случаев появляются микроядра в стороне от основного ядра. При этом клетки продолжают увеличиваться в размерах с сопутствующим прекращением продольного удлинения, из-за чего появляются вздутия в зонах роста корней. Уменьшается отложение целлюлозы, а ее микрофибриллы становятся случайно ориентированными, поскольку их ориентация определяется кортикальными микротрубочками. Триазифлам действует на микротрубочки подобно карбамамтам и динитроанилинам (см. п. 7.2), но менее эффективно. Вместе с тем нарушается синтез целлюлозы (Grossmann, 2001).

Особенно активный алкилазин — **индазифлам** — получен введением хирального бициклического аминного остатка в триазиновое ядро. Он был зарегистрирован в 2010 г. компанией Bayer CropScience и стал прорывом в химии гербицидов из-за низких норм расхода и широты спектра подавляемых сорняков. Это соединение имеет (1*R*,2*S*)-2,3-дигидро-2,6-диметил-1*H*-инден-1-ильный заместитель при одной из аминогрупп замещенного 1,3,5-триазин-2,4-диамина.

Для получения индазифлама используется 2,6-диметилинданон, гомогенным гидрированием которого при динамическом кинетическом расщеплении, катализируемом комплексом рутения (II) образуется оптически-активный *цис*-1-гидрокси-2-метилиндан. Его обработка дифенилфосфорилазидом в присутствии 1,8-диазабицик-ло-[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) с последующим восстановлением азида в условиях реакции Штаудингера приводит к *транс*-1-амино-2-мети-линдану, который конденсируют с цианоганидином и метил- $\alpha$ -фтор-пропионатом (Dietrich et al., 2019):



Индазифлам (спектикл, эспланад, алион, маренго) первоначально был разработан для обработки газонов, декоративных посадок и промышленных площадей, затем создана форма для защиты фруктовых деревьев, виноградников, оливковых деревьев, орехоплодных, цитрусовых культур и сахарного тростника длительного действия от широкого спектра сорняков при дождевом применении в дозах 73–95 г/га.

Индазифлам — мощный ингибитор биосинтеза целлюлозы, влияющий на включение  $^{14}\text{C}$ -глюкозы в микрофибриллы, со значением  $PI_{50}$ , равным 9,4, что на 3 порядка ниже, чем у дихлобендила ( $PI_{50}$  6,0) и изоксабена ( $PI_{50}$  6,5). Он оказывает слабое влияние на фотосинтетический транспорт электронов. Обработка проростков *Arabidopsis* индазифламом вызывает уменьшение скорости перемещения частиц CesA белков, их накопление в плазматической мембране и дезагрегацию розеток и не действует на морфологию и распределение микротрубочек. Изоксабен-резистентные мутанты не имеют перекрестной устойчивости к индазифламу, что предполагает его механизм действия, отличный от других ингибиторов биосинтеза целлюлозы (Jeschke, 2015; Dietrich et al., 2019).

Хинклорак — гербицид ауксинового типа (см. п. 9.1.9) для уничтожения широколистных сорняков, также ингибирует биосинтез целлюлозы у чувствительных однодольных растений, хотя механизм такого действия неизвестен. Это предполагает, что у хинклорака имеется второй сайт действия у однодольных растений, не связанный с механизмом первичного действия на двудольные.

Значения  $I_{50}$  у перечисленных соединений для роста каллусов бобов приведены в таблице 8.2.

Таблица 8.2

**Значения  $I_{50}$  ингибиторов биосинтеза целлюлозы для роста каллусов бобов (Acebes, 2010)**

Соединение	$I_{50}$ , нМ
Дихлобендил	500
Изоксабен	3
Флупоксам	2
Триазофенамид	15

Соединение	$I_{50}$ , nM
Триазифлам	1
Хинклорак	10 000

## Литература

*Acebes, J. L.* Cellulose biosynthesis inhibitors: their uses as potential herbicides and as tools in cellulose and cell wall structural plasticity research / J. L. Acebes, A. Encina, P. García-Angulo [et al.] // Cellulose: structure and properties, derivatives and industrial uses / ed. A. Lejeune and T. Deprez. — New York : Nova Science Publishers, 2010. — P. 39–73. — URL: [https://www.researchgate.net/publication/257056668\\_Cellulose\\_Biosynthesis\\_Inhibitors\\_their\\_uses\\_as\\_potential\\_herbicides\\_and\\_as\\_tools\\_in\\_cellulose\\_and\\_cell\\_wall\\_structural\\_plasticity\\_research](https://www.researchgate.net/publication/257056668_Cellulose_Biosynthesis_Inhibitors_their_uses_as_potential_herbicides_and_as_tools_in_cellulose_and_cell_wall_structural_plasticity_research).

*Cobb, A. H.* Herbicides and plant physiology / A. H. Cobb, J. P. H. Reade — Chichester : John Wiley & Sons, 2010. — 295 p.

*Dietrich, H.* Inhibitors of cellulose biosynthesis / H. Dietrich, J. C. Jones, B. Laber // In: Modern crop protection compounds / ed. P. Jeschke, M. Witschel, W. Krämer [et al.]. — 3<sup>rd</sup> ed. — Weinheim: Wiley-VCH, 2019. — Vol. 1. Herbicides. — P. 387–423.

*Grossmann, K.* Triaziflam and diaminotriazine derivatives affect enantioselectively multiple herbicide target sites / K. Grossmann, S. Tresch, P. Plath // Z. Naturforsch. — 2001. — Vol. 56c, № 7–8. — P. 559–569.

*Gunning, B. E. S.* Plant cell biology / B. E. S. Gunning, M. W. Steer. — Boston : Jones and Barlett Learning, 1996. — 120 p.

*Heim, D. R.* Triazofenamide is a cellulose biosynthesis inhibitor / D. R. Heim, I. M. Larrinua, M. G. Murdoch [et al.] // Pest. Biochem. Physiol. — 1998. — Vol. 59. — P. 163–168.

*Jeschke, P.* Progress of modern agricultural chemistry and future prospects // Pest Manag. Sci. — 2016. — Vol. 72. — P. 433–455.

*Lamberth, C.* Oxazole and isoxazole chemistry in crop protection // J. Heterocycl. Chem. — 2018. — Vol. 55. — P. 2035–2045.

*Lei, L.* Cellulose synthase complexes: composition and regulation / L. Lei, Sh. Li, and Y. Gu // Frontiers Plant Sci., 2012. — Vol. 3, № 4. — P. 1–6.

## **ГЛАВА 9**

# **АУКСИНЫ И ИНГИБИТОРЫ ИХ ТРАНСПОРТА**

### **9.1. Синтетические ауксины**

#### **9.1.1. История открытия ауксиновых гербицидов**

Когда в 1940-х гг. первые системные гормональные гербициды ворвались в сельскохозяйственную сферу, их применение произвело революцию в технологии растениеводства и стало краеугольным камнем современной практики борьбы с сорными растениями. Хлорфеноксиксусные кислоты оказались способными действительно избирательно уничтожать многие сорняки в посевах культурных растений в низких дозах при относительно невысокой стоимости. Они «преобразовали сельское хозяйство и считаются одним из величайших научных открытий XX в.» (Fryer, 1980).

Изобретение самого метода борьбы с сорняками при помощи гормоноподобных соединений происходило во время Второй мировой войны в результате независимой работы разных исследователей и рабочих групп в двух странах — США и Великобритании. Это яркий пример множественного открытия. Изобретательский шаг в этом техническом решении состоит не только в получении новых соединений, обнаружении у них полезных рострегулирующих свойств, но и неочевидном в те годы предложении использовать их для уничтожения растений. Из-за продолжающейся войны и охраны коммерческой тайны не соблюдались обычные процедуры научных публикаций и раскрытия патентов. Вопрос о приоритете не решился до настоящего времени, поскольку если даты подачи патентных заявок установить несложно, то хронологию и предпосылки предшествующих событий — затруднительно. Сейчас приоритет не имеет принципиального значения, но после войны он был важен из-за исключительной коммерческой ценности этого изобретения. История открытия гормональных гербицидов драматична, поучительна и запутанна; в ней приняли участие сотни научных работников, и только некоторых из них удастся упомянуть ниже.

Исследования гормональной системы растений начались в последней четверти XIX в., когда ботаники изучали реакцию растений на внешние воздействия, такие как свет и сила тяжести. Стало известно, что сигнал, получаемый одной частью растения, передается другим его частям, где наблюдается отклик. Это явление было независимо обнаружено Теофилом Цесельским (T. Ciesielski) в тогда польском Львове в 1872 г. для корней, Чарльзом Дарвином (Ch. Darwin) с сыном Фрэнсисом в Великобритании в 1880 г. для колеоптилей\* и Германом Фёхтингом (H. Vöchting) в Германии в 1888 г. для листьев (Troyer, 2001).

В 1910–1920-х гг. Фридрих Вент (F. Went), профессор и директор ботанического сада Утрехтского университета (Нидерланды), создал влиятельную школу физиологии растений, положив начало экспериментальному исследованию гормонов. За два десятилетия его группа показала, что движения растений (тропизмы), например стремление побегов к свету, могут быть объяснены специфическими химическими сигналами. Триумфом утрехтской школы стало выделение из верхушек колеоптилей сигнального вещества в блоки агарового геля в 1926 г. Фритцем Вармолтом Вентом (F. W. Went), сыном Фридриха Вента. Независимо от Вента Н. Г. Холодный\*\* в Киевском университете, изучая движения растений, предположил, что рост побегов вверх и в направлении света, а корней вниз обусловлены асимметричным, односторонним перемещением ростового гормона. Эта теория, имевшая революционное значение, получила название «модели Холодного — Вента». Установление структуры ростового гормона было крайне затруднено из-за чрезвычайно низкого его содержания в растениях. Фритц Кёгль (F. Kögl), заведующий кафедрой органической химии Утрехтского университета, вместе с Ари Яном Хааген-Смитом (A. J. Haagen-Smit) обратился к привычному источнику гормонов животных в то время — человеческой моче, в которой таких веществ оказалось на порядок больше, чем в растениях. Переработав сотни литров мочи и килограммов растительного сырья, они выделили некие вещества, назвав их

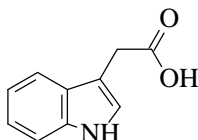
---

\* Колеоптиль — это первый видоизмененный лист злаков, имеющий форму колпачка, защищающий листовые зачатки и служащий для пробурывания почвы при прорастании семян, со временем отмирает.

\*\* Николай Григорьевич Холодный (1882–1953) — выдающийся советский биолог, академик АН УССР, в 1927 г. предложил теорию фототропизма растений.



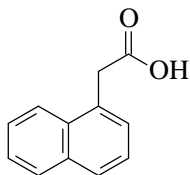
ауксином *a* и ауксином *b* (от др.-греч. αὔξανω (auxano) — расту), сочтя их сложными и малостойкими производными циклопентена (из-за чего эксперименты часто не воспроизводились), и совершенно другое вещество, якобы случайно имеющее ауксиноподобную активность и не встречающееся в растениях, потому названное гетероауксином (от др.-греч. ἕτερος (heteros) — иной), — **3-индолилуксусную кислоту** (ИУК) в 1934 г. При перепроверке результатов исследований Кёгля в 1966 г. уже после его смерти было окончательно установлено, что ауксины *a* и *b* «появились» в результате ошибок или фальсификаций данных его сотрудниками, а настоящим гормоном оказался все же гетероауксин (Садовский, № 2, 2005). Независимо от Кёгля структуру гетероауксина в то же время установил Кеннет Тиманн (Thimann and Koeprfli, 1935), сотрудник Калифорнийского технологического института.



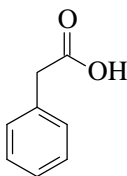
3-Индолилуксусная  
кислота

В межвоенный период гормоны даже в большей степени, чем гены, считались главными регуляторными молекулами, которым приписывали управление ростом и другими проявлениями жизни в растениях и животных. К середине 1930-х гг. голландская школа физиологии растений заняла прочные позиции в нескольких научно-исследовательских институтах США, в том числе на факультетах естественных наук Чикагского университета, Калтеха и Гарварда, частью из-за иммиграции ученых из тревожной Европы, отчасти — при подготовке американцев в Голландии. Самая выдающаяся группа, занимавшаяся изучением растительных гормонов, работала в Институте исследования растений Бойса Томпсона в Йонкерсе во главе с Перси Циммерманом (P. Zimmermann). Он и Фрэнк Уилкоксон (Zimmermann and Wilcoxon, 1935) обнаружили, что  **$\alpha$ -нафтилуксусная** (НУК) и **фенилуксусная кислоты** обладают аукси-

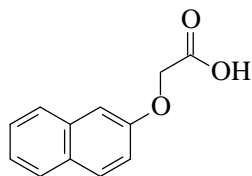
ноподобной активностью, хотя и не содержат индольного фрагмента. Начались бессистемные исследования рострегулирующего действия самых разных соединений, в результате которых Вирджинией Ирвайн (Irvine, 1938) в Университете Колорадо в Боулдере и Сиднеем Бозором (Bausor, 1939) в Лихайском университете в Бетлехеме независимо была открыта физиологическая активность **β-нафтоксиуксусной кислоты**.



α-Нафтилуксусная  
кислота



Фенилуксусная  
кислота



β-Нафтоксиуксусная  
кислота

Следующим шагом было обнаружение Циммерманом ауксиновой активности у еще более простых феноксиуксусных кислот, некоторые из которых, в отличие от природной ИУК, обладали формативным действием на растения (например, изменяли рисунок жилок листьев или вызывали срастание частей цветка). Выяснилось, что незамещенная феноксиуксусная кислота не проявляет активности, но ее галогенпроизводные, в особенности *n*-хлорфеноксиуксусная кислота, вызывают такие же эффекты, как гетероауксин, но даже в меньших концентрациях. Циммерман исследовал возможности применения этих веществ в сельском хозяйстве, что отражено в его статьях, а также патентах, регулярно получаемых институтом. Он выращивал гигантские цветы, ускорял созревание или вызывал образование бессемянных плодов, предотвращал падалицу у плодовых деревьев и даже получал сельскохозяйственные культуры необычной формы, но никогда не обсуждал возможности использования регуляторов роста в качестве гербицидов. К 1940 г. синтетические гормональные продукты, которые использовались для улучшения укоренения черенков в питомниках и предотвращения преждевременного опадения плодов, стали коммерчески доступными.

Вступление США во Вторую мировую войну мобилизовало многих сотрудников в учреждениях Минсельхоза (United States Department of Agriculture, USDA) и других ученых в области сельского хозяйства на работу над проектами, полезными для нужд фронта, первым делом связанными с изучением способов повышения эффективности производства продуктов питания\*. Но создание гербицидов изначально имело другие цели. Гормональные гербициды разрабатывались прежде всего как оружие, а не для нужд сельского хозяйства или медицинской промышленности.

Эзра Краус (E. J. Kraus), физиолог растений, возглавлявший кафедру ботаники Чикагского университета, с 1940 г. состоял в секретной рабочей группе Национальной академии наук США по биологическому и химическому оружию с момента ее создания. Всего через неделю после нападения Японии на Пёрл-Харбор, в декабре 1941 г., Краус предложил задействовать свой опыт в разработке методов применения гормонов, которые могут повредить культуры и растительность, используемые противником: «Рассеивание веществ, нарушающих рост, <...> над рисовыми полями будет физически осуществимым и сравнительно простым способом уничтожения посевов риса, основного продукта питания японцев. Распыление аэрозоля над лесами противника из-за уничтожения лесного покрова позволит обнаружить скрытые военные склады. Это примеры множества очевидных военных применений этих соединений» (Rasmussen, 2001). По имеющимся данным, Краус пришел к мысли об использовании высоких доз гормонов в качестве гербицидов самостоятельно в начале 1941 г. Хотя это утверждение станет спорным после войны, когда на кону окажется интеллектуальная собственность стоимостью миллионы долларов, нет никаких доказательств того, что он знал кого-либо еще до 1945 г., кто независимо высказал эту идею. Еще в августе 1941 г. Краус в неофициальном порядке списался со своими бывшими дипломниками Джоном Митчеллом (J. W. Mitchell) и Чарльзом Хэмнером (Ch. L. Hamner), которые работали в Бюро по растениеводству USDA в Белтсвилле.

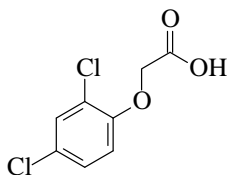
---

\* Ученые, подведомственные Департаменту сельского хозяйства США, также внесли вклад в военные медицинские программы, включая производство пенициллина и противомаларийных препаратов, а также использование ДДТ в борьбе с инфекционными болезнями.

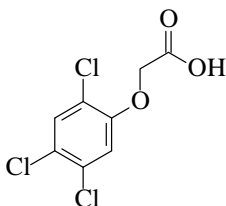
Он написал, что ауксины могли бы использоваться в качестве гербицидов, если их применять в достаточно больших дозах. Это письмо привело к их совместному исследованию, проводившемуся в 1941–1942 гг. Краусом в Чикаго и Митчеллом с сотрудниками в Белтсвилле. В официальном отчете для секретного Комитета по биологическому и химическому оружию (War Bureau of Consultants, или WBC Committee в одной из своих инкарнаций, потом намеренно получавший бессмысленные обозначения ABC Committee, затем DEF Committee) в феврале 1942 г. Краус оформил свои идеи в виде предлагаемого контракта на военное исследование; его предложение получило одобрение, как и более десятка других биологических военных проектов, начиная от производства спор сибирской язвы и разработки сибиреязвенных вакцин для защиты американских солдат до изготовления рецептур возбудителя фитофтороза картофеля для уничтожения неприятельских посадок. В экспериментах на рисе Краус и Митчелл установили, что нафтилуксусная и фенилуксусная кислоты проявляют умеренную эффективность в качестве гербицидов, но *n*-хлор-феноксиуксусная кислота многократно более фитотоксична.

\*\*\*

Впервые 2,4-дихлорфеноксиуксусная (**2,4-Д**) и 2,4,5-трихлорфеноксиуксусная (**2,4,5-Т**) кислоты упомянуты в научной литературе в июне 1941 г. американским химиком-технологом Робертом Покорни (Rosen, 1941), сотрудником компании C. V. Dolge. В небольшой статье из четырех абзацев он описал их синтез без указания какой-либо их биологической активности или иного практического применения (рис. 9.1).



2,4-Д



2,4,5-Т

#### Some Chlorophenoxyacetic Acids

**2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid.**—Equimolecular quantities of 2,4-dichlorophenol (5.0 g.) and monochloroacetic acid (2.9 g.) were heated with a slight excess (2.7 g.) of sodium hydroxide, and 15 cc. of water, until the solution was evaporated almost to dryness. The residue was then dissolved in 100 cc. of hot water, the solution cooled to room temperature and acidified with hydrochloric acid. A heavy oil separated which soon crystallized. The mixture was extracted with ether, the ether extract washed with water and evaporated to dryness on the water-bath. The yield of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid was 5.9 g. (87%); recrystallized from benzene, m. p. 138°; white odorless crystals, almost insoluble in water.

*Anal.* Calcd. for  $C_8H_5O_2Cl_2$ : Cl, 32.08; neut. equiv., 221.0. Found: Cl, 32.10; neut. equiv., 221.

**2,4,5-Trichlorophenoxyacetic Acid.**—Equimolecular quantities of 2,4,5-trichlorophenol (5.0 g.) and monochloroacetic acid (2.4 g.) were heated with a slight excess (2.2 g.) of sodium hydroxide, and 30 cc. of water, until the solution was evaporated almost to dryness. The residue was then dissolved in 200 cc. of hot water and treated as described above. The yield of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid was 5.5 g. (85%); recrystallized from benzene, m. p. 163°; white odorless crystals, almost insoluble in water.

*Anal.* Calcd. for  $C_8H_3O_2Cl_3$ : Cl, 41.63; neut. equiv., 255.5. Found: Cl, 41.57; neut. equiv., 256.

THE C. B. DOLBE COMPANY  
WESTPORT, CONN.

ROBERT POKORNY

RECEIVED MARCH 27, 1941

Рис. 9.1. Статья Р. Покорни в Journal of the American Chemical Society (Pokorny, 1941)

\*\*\*

Препринт первой открытой публикации того, что 2,4-Д обладает ауксиноподобным действием, появился 18 апреля 1942 г. за авторством Циммермана и Альфреда Хичкока (Zimmerman and Hitchcock, 1942), которая была напечатана 29 июля. Они ничего не знали о том, что Джон Лонтц (J. Lontz), химик компании E. I. DuPont de Nemours, тоже работал с этой группой соединений и 20 февраля того же года подал патентную заявку на их использование в качестве регуляторов роста растений (Troyer, 2001).

После публикации Циммермана и Хичкока Краус и Митчелл использовали 2,4-Д и 2,4,5-Т в своих экспериментах в 1943 г. Вещества оказались высокотоксичными для широколистных растений, о чем Краус доложил в Комитет WBC.

Уже после войны Краус представит документальные доказательства того, что он заказывал 2,4-Д у Циммермана в марте 1943 г. и образцы 2,4-Д, 2,4,5-Т и других хлорированных кислот у химической компании Sherwin-Williams в августе и сентябре 1943 г. Во внутреннем отчете, написанном Митчеллом в Белтсвилле и отправленном Краусу, сообщается, что эксперименты, начатые 13 февраля 1944 г., показали совершенно впечатляющее уничтожение растений томата при опрыскивании их растворами 2,4-Д и 2,4,5-Т в органических растворителях.

Летом 1944 г. Митчелл и его коллега Пол Март (P. Marth) в Белтсвилле установили, что 2,4-Д оказывает избирательное воздействие на одуванчики и другие широколистные сорняки на травяных газонах. Таким образом, Краус одновременно сотрудничал с Министерством сельского хозяйства США в поиске мирных областей применения гербицидных гормонов. Примерно в то же время Хэмнер, который только что переехал на экспериментальную станцию в Корнелле из Белтсвилла, продемонстрировал, что 2,4,5-Т была эффективна против некоторых сельскохозяйственных сорняков, таких как вьюнок. Проект Хэмнера, получивший поддержку от Sherwin-Williams, ясно показывает, что эта химическая фирма изучала возможности тех же синтетических гормонов, которые использовались в секретных правительственных исследованиях (получившая информацию почти наверняка от Крауса и, возможно, от Хэмнера, или просто через заказ у нее этих соединений). С похвальной быстротой Хэмнер с Корнеллской станции опубликовал предварительный отчет в *Science* в августе 1944 г. (Hamner and Tukey, 1944), а Митчелл обнародовал результаты по невоенным исследованиям группы из Белтсвилла в декабре того же года в журнале *Botanical Gazette* (Marth and Mitchell, 1944), где Краус был тогда главным редактором, после чего гербицидная активность феноксикислот перестала быть тайной. Обе статьи цитируют переписку с Краусом в 1941 г., называя его автором идеи, что гормоны могут быть использованы для выборочного уничтожения сорняков. Очевидно, к этому моменту Краус, как и компания Sherwin-Williams, самый крупный производитель агрохимикатов в Соединенных Штатах в то время, осознали сельскохозяйственный потенциал 2,4-Д и 2,4,5-Т (Troyer, 2001; Rasmussen, 2001).

В июле 1944 г. военный гербицидный проект был официально перенесен на полигон центра Кэмп-Детрик (впоследствии Форт Детрик), самую крупную площадку военно-химической службы, насчитывавший свыше 4000 человек личного состава, где Краус все еще выступает в качестве консультанта. В течение следующего года Артур Джеффри Норман (A. G. Norman), профессор Университета штата Айова, призванный в химические войска армии США, между прочим, уроженец Бирмингема и до 1937 г. сотрудник агростанции Ротамстед в Великобритании (хотя неизвестно, сыграло это роль в гербицидных исследованиях и передаче информации), и группа военных специалистов провели испытания различных приемов внесения гербицидов и проверили более тысячи синтетических соединений на гербицидную и рострегуляторную активность. По иронии в этом грандиозном эксперименте не было выявлено ни одного нового гербицида. Естественно, эти исследования по гербицидной тематике не публиковались до окончания войны. Более того, в январе 1945 г., вопреки или, возможно, по причине того, что сам Краус был главным нарушителем секретности, служба безопасности Комитета WBC поручила ему цензурирование научной литературы по физиологии растений с тем, чтобы новые публикации о гербицидных свойствах гормонов больше не появлялись в открытой печати. Редакторы журналов и руководители опытных станций получили письма с указанием пересылать статьи, касающиеся растительных гормонов, для одобрения Краусу. Краус явно чувствовал себя неловко в роли цензора работ своих учеников и коллег, которым недавно раздавал хвалебные отзывы. Например, в мае 1945 г. он с извинениями отложил публикацию корнеллской группы, в которой та благодарила за помощь Dow Chemical, показав, что эта фирма тоже оценила коммерческий потенциал 2,4-Д. В течение почти года он покорно предотвращал появление дальнейших научных статей, касающихся гербицидной активности синтетических гормонов.

\*\*\*

В то время как военный гербицидный проект Крауса осуществлялся в условиях чрезвычайной секретности, физиологи растений в других лабораториях независимо открывали удивительные возможности 2,4-Д и подобных синтетических ауксинов. Одним из них был

Вернон Стаутмейер (V. Stoutmeyer), работавший на Станции интродукции растений USDA в Гленн Дейле. Стаутмейер в конце 1941 г. предположил, что гормоны могли бы использоваться в качестве гербицидов, после посещения лекции Крауса, темой которой были токсические свойства этих веществ в высоких дозах. Хотя борьба с сорняками не имела никакого отношения к его официальным обязанностям, Стаутмейер из-за личной неприязни к сорнякам решил по собственной инициативе проверить, могут ли гормоны усиливать фитотоксичность известных неорганических гербицидов. Он обнаружил, что некоторые гормоноподобные вещества сами по себе токсичны, и добился определенных успехов в уничтожении сорняков высокими дозами фенилуксусной и нафтилуксусной кислот. Прочтя статью Циммермана, он попросил его выслать образец 2,4-Д и вскоре обнаружил ее высокую активность в отношении проблемных сорных деревьев. В ноябре 1942 г. он заказал еще одну партию 2,4-Д, специально изготовленную коммерческим поставщиком — American Chemical Paint Company, подтвердив свои результаты на множестве растений. Стаутмейер передал свои результаты в Департамент сельского хозяйства, но они, верно, затерялись в его кабинетах или могли быть переданы группе, выполнявшей военный проект Крауса в Белтсвилле (Rasmussen, 2001).

\*\*\*

Работы компании DuPont по гербицидам начались в октябре 1936 г., когда фитопатолог Венделл Тисдейл (W. Tisdale), руководитель Отдела по борьбе с вредителями, посетил лекцию Циммермана о структуре и использовании синтетических растительных гормонов, в частности производных индола. На следующий день Тисдейл отправил служебные записки нескольким другим менеджерам, в которых описал выводы Циммермана, отметив, что некоторые из наиболее активных стимулирующих химических веществ вызывали гибель растений при высоких концентрациях, и между прочим поинтересовался, нет ли у компании в наличии каких-нибудь соединений индольного ряда для испытаний на инсектицидную и фунгицидную активность. Заодно Тисдейл планировал протестировать их на растениях, чтобы выяснить, можно ли их использовать в качестве гербицидов.



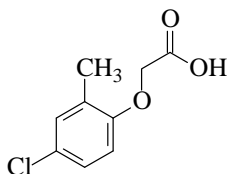
Другие руководители DuPont тоже впечатлились сообщением Циммермана и перспективой использования синтетических гормонов в сельском хозяйстве. Вскоре была запущена программа химического синтеза веществ и их испытаний на растениях с целью открытия новых патентоспособных стимуляторов роста. Помимо этого, все вещества, повредившие растения в этих биотестах или в скрининге с участием растений в существующих программах поиска фунгицидов и инсектицидов, дополнительно исследовались как возможные гербициды (Troyer, 2001). В середине 1937 г. DuPont начала поиск гормонов растений под руководством Джона Лонтца, ответственного за синтез новых соединений. Лонтц ко второй половине 1941 г. в отчете по проекту перечислил ряд высокоактивных галогенированных ароматических кислот: был обнаружен десяток веществ с высокой формативной активностью и примерно столько же с высокой токсичностью. В первой группе 2,4-Д была описана как одно из наиболее многообещающих соединений для предотвращения опадения яблок в садах, несколько других оказались перспективными для получения бессемянных плодов. В феврале 1942 г. Лонтц подал патентную заявку, охватывавшую 2,4-Д и 2,4,5-Т, с широкими притязаниями на их разнообразное использование в качестве регуляторов роста растений: от предотвращения опадения плодов и листьев до стимулирования образования корней при черенковом размножении, но не имевшую конкретных указаний на применение их в качестве гербицидов, и в 1943 г. получил патент США 2 322 761.

\*\*\*

Тем временем за океаном в Великобритании тоже работали физиологи, которые после войны оспаривали приоритет Крауса и его коллег. Руководителем изучения способов увеличения урожайности в британской компании Imperial Chemical Industries (ICI, сейчас Syngenta) был Уильям Глэдстоун Темплмен (W. G. Templeman). В экспериментах 1936–1937 гг. он обнаружил, что ИУК и нафтилуксусная кислота могут оказывать токсическое действие на некоторые растения, а в 1940 г. показал, что эти соединения способны уничтожать широколиственные сорняки в посевах овса, не нанося ему вреда и повышая урожайность. Однако эти вещества были чрезмерно дороги и

слишком быстро разрушались почвенными микроорганизмами, чтобы иметь практическое применение в сельском хозяйстве. Темплмен обратился к химикам компании ICI, которые, по-видимому, имели соглашение с компанией DuPont об обмене результатами исследований, и те в 1940 г. предоставили ему перспективные соединения, среди которых оказались 2,4-Д и 2-метил-4-хлорфеноксиуксусная кислота (**2М-4Х**). Очевидно, что эти соединения были синтезированы в ICI до публикации Покорни. Темплмен установил, что 2,4-Д и 2М-4Х весьма эффективны в качестве селективных гербицидов против сорняков на зерновых культурах. Эта находка легла в основу заявки, поданной в Британское патентное ведомство 7 апреля 1941 г. Тем временем набирала обороты Вторая мировая война, и правительство запретило обнародование материалов заявки. Поэтому патент Великобритании 573 929 был опубликован только 13 декабря 1945 г. В исследованиях Темплмен неизбежно обнаружил, что феноксиуксусные кислоты обладают ауксиновой активностью, и хотя он знал об этом еще до подачи заявки, эти сведения тогда не были обнародованы. Когда в соответствии с постановлениями военного времени сотрудники ICI в ноябре 1942 г. сообщили о своем открытии избирательного гербицидного действия 2,4-Д и 2М-4Х в Научно-исследовательский совет по сельскому хозяйству Великобритании, они были изрядно фразированы тем, что такое же открытие уже было сделано работниками сельскохозяйственной опытной станции Ротамсед в Харпендене, в графстве Хардфордшир. (Кстати, на этой станции до 1937 г. работал Артур Норман, впоследствии руководивший исследованиями гербицидов в Кэмп-Детрике.) Там с ноября 1941 г. Филип Натмэн (Ph. S. Nutman), Герард Торнтон (H. G. Thornton) и Джон Квостэл (J. H. Quastel) изучали участие ауксинов в формировании клубеньков на корнях бобовых при помощи симбиотических бактерий. Казалось бы, этот процесс, важный для фиксации атмосферного азота и таким образом плодородия почвы, весьма далек от борьбы с сорняками, однако в процессе исследований эти сотрудники обнаружили, что в стерильной почве ИУК и нафтилуksусная кислота могут быть весьма токсичными для клевера и других широколистных растений, но не для пшеницы. Они решили, что это свойство можно использовать для селективного подавления роста растений. Правда, активность соединений быстро пропадала в нестерилизованной почве из-за разруше

ния микроорганизмами, поэтому их нельзя использовать на практике в естественных условиях. В 1942 г. Дж. Квостэл побывал в Институте Бойса Томпсона в США, где узнал об ауксиновой активности 2,4-Д. Вернувшись на свою станцию, он предложил испытать 2,4-Д в тех же экспериментах, полагая, что хлорированные производные могут оказаться устойчивыми к микробиологической деструкции. Действительно, к октябрю 1942 г. исследователи нашли, что 2,4-Д очень эффективна на природных почвах. Опять же из-за запретов военного времени они не смогли опубликовать свои работы до 1945 г. Но в ноябре того же 1942 г. они тоже сообщили о собственных результатах в Сельскохозяйственный научно-исследовательский совет, предложив использовать 2,4-Д для уничтожения посевов неприятеля (Troyer, 2001).



2М-4Х

Узнав о том, что две научные группы независимо друг от друга открыли класс веществ, которые могут иметь огромное значение для сельского хозяйства, а также для уничтожения культурных посевов противника в войне, Совет оперативно развил активную деятельность. Он руководствовался соображениями экономии ручного труда при прополке, а также тем, что вражеские ученые могли бы совершить такое же открытие. Вся работа по изучению химических веществ была объединена в масштабную программу, возглавленную сотрудниками ICI. В 1943–1945 гг. только эта компания провела 111 экспериментов на площадях более 400 га. Другие группы работали на более чем 1000 опытных станций, охвативших 5200 га угодий (Troyer, 2001).

Документы Великобритании подтверждают, что выводы английских исследователей были доведены до сведения руководства военно-химического подразделения Пентагона в начале 1944 г., хотя Кра-

ус будет утверждать, что он ничего не слышал об их работе до публикаций 1945 г. Британские ученые были явно раздражены тем, что им было запрещено публиковаться, в то время как американцам не препятствовали в установлении очевидного первенства в 1944 г. Между прочим, компания ICI, безусловно, находилась под влиянием экспериментов, проводимых DuPont, тогда как DuPont, в свою очередь, и, вероятно, группа со станции Ротамстед вдохновлялись работами Циммермана. Таким образом, в отношении этой работы, как и в случаях Крауса и Стаутмейера, именно Циммермана и его исследования синтетических ауксинов можно рассматривать как основной источник избирательных гормональных гербицидов, даже если он сам не представлял себе такого применения своих соединений (Rasmussen, 2001).

\*\*\*

Еще одна сторона, претендующая на приоритет независимого открытия гормональных гербицидов, — American Chemical Paint Company (АСР; впоследствии — Amchem Products Company, после нескольких приобретений — часть Aventis, теперь — Bayer Crop-Science). Ее сотрудник Франклин Джонс (F. Jones), по его собственной версии, в феврале 1942 г. начал искать поиски вещества для уничтожения ядовитого плюща, широко распространенного в Северной Америке, объясняя свой интерес не столько коммерческой выгодой, сколько тем, что его дети были очень чувствительны к ожогам этим растением. Джонс рассказал очаровательно простодушную историю о том, как он изобрел новые гербициды. Случайно увидев в теплице саженцы томата, некоторые из которых были повреждены после обработки коммерческим инсектицидом, он их обнюхал и по запаху узнал хлорированные фенолы, после чего сам решил испытать их на томате. Некоторые из них и вправду оказались фитотоксичными, поэтому он проверил их действие на ядовитом плюще у себя во дворе. Весь процесс изобретения — от замысла до доведения до степени практического применения — занял у него всего несколько месяцев и стоил 10 долларов, как утверждал Джонс. Как раз в это время вышла статья Циммермана и Хичкока о ростстимулирующем действии 2,4-Д, поэтому Джонс включил ее в свои эксперименты. Он об

наружил, что 2,4-Д и 2,4,5-Т очень эффективны против множества растений, и 20 марта 1944 г. подал заявку в Патентное бюро США на способ борьбы с сорняками при помощи составов, включающих галогенированные феноксимонокрбонные кислоты. Эта заявка, однако, была отклонена на основании того, что она повторяет патент Лонтца с приоритетом от 20 февраля 1942 г., опубликованный 29 июня 1943 г. В документах и свидетельских показаниях по делам «Dow против American Chemical Paint» и «Sherwing-Williams против American Chemical Paint» ситуация выглядит иначе. Франклин Джонс служил менеджером по продажам и экспедитором и был известен сотрудникам USDA как Джонс, управляющий American Chemical, — так он рекомендовался. Его противники считали, что он в буквальном смысле пронюхал об экспериментах Крауса и его коллег в 1944 г. во время одного из своих регулярных посещений Белтсвилла. После отказа американского патентного офиса он подал заявку в Канаде в июне 1944 г., а затем по праву конвенционного приоритета — в мае 1945 г. в США, где получил патент 2 390 941\* в декабре 1945 г. Возможно, Джонс первый раз подал заявку, когда узнал о предварительных результатах Крауса и Митчелла за месяц до этого, но более вероятно, что он был вдохновлен Верноном Стаутмейером. Как уже отмечалось, в 1942 г. Стаутмейер обнаружил, что 2,4-Д, присланная Циммерманом, обладала гербицидными свойствами, и в ноябре 1942 г. он заказал новую партию соединения у коммерческого поставщика — American Chemical. Обнаружив, что образец имел странный запах и цвет, отсутствовавшие в образце Циммермана, Стаутмейер пожаловался на его качество контактному лицу — Джонсу, который заменил заказ в начале 1943 г. Стаутмейер показал в суде, что после этого в 1943 г. Джонс говорил ему о подготовке патента на гербициды, что соответствует по времени первой заявке Джонса (Rasmussen, 2001).

---

\* Описание изобретения к патенту Джонса выглядит несколько нестандартно. В качестве объекта правовой охраны им был выбран *способ и композиции* для уничтожения сорных растений, но в описании не указаны ни аналоги, ни прототип изобретения и не приводятся сведения, подтверждающие возможность получения указанного технического результата, например полученные в результате экспериментов.

\*\*\*

Судебные тяжбы о праве на интеллектуальную собственность различных компаний велись в 1946–1947 гг., отражая спор о приоритете между Краусом и другими исследователями. Среди прецедента фирма DuPont предоставила особенно убедительные доказательства того, что ее ученые независимо и почти наверняка первыми обнаружили гербицидные свойства 2,4-Д. Юристы American Chemical столкнулись с яростными нападкамии со стороны юридических служб Dow и Sherwin-Williams, которые предъявили к ней иски, когда та пригрозила их дилерским предприятиям судебным разбирательством о нарушении патента, а также от юристов USDA, поддержавших Крауса в необычной попытке подать post-hoc конкурентную патентную заявку. В конце концов Краус отказался от своих притязаний, а правомерность патента Джонса (при существовании более раннего патента Лонтца) никогда не устанавливалась судами.

Ведь Лонтц в патенте не упомянул уничтожение сорняков, что использовала в свою защиту American Chemical. Свидетели со стороны DuPont, такие как Тисдейл, представили довоенную программу поиска гербицидов фирмой для установления более ранней даты приоритета, хотя содержание ключевого патента Лонтца однозначно противоречит этому доводу. Вероятно, спор с АСР заставил DuPont по-новому оценить идеи Тисдейла и изобретение Лонтца. Недосмотр DuPont служит подтверждением силы стереотипного мышления, подразумевавшего, что гормоны предназначены для стимуляции роста растений, несмотря на то, что руководители исследований, которыми занимался Лонтц, однозначно заказывали ему поиск новых средств для уничтожения сорняков.

\*\*\*

American Chemical Paint пришла к соглашению со своими соперниками в конце 1947 г., но остается только гадать, какими соображениями она руководствовалась. Есть основания полагать, что адвокаты фирмы невысоко оценили свои шансы на победу, так как имели очень мало документов, подтверждающих хронологическую версию American Chemical. Им было известно о патенте Лонтца от 1944 г., на основании которого патентное бюро отклонило первоначальную заявку.

чальную заявку Джонса, и они могли предположить, что другие крупные химические компании тоже предъявят свои права на 2,4-Д.

Но нет доказательств того, что American Chemical знала о секретных исследованиях Крауса или могла предвидеть, что федеральное правительство также выступит свидетелем оппонентов (например, показания Крауса, представленные против American Chemical, были подтверждены секретными документами Комитета WBC, специально рассекреченными армией с этой целью, что вызвало жалобы адвокатов American Chemical, поскольку доступ к таким доказательствам имели только истцы). Условия урегулирования, принятые АСР, не были щедрыми, учитывая ценность продуктов на кону: компаниям Dow Chemical и Sherwin-Williams, имевшим доказательства преждепользования гербицидов во время войны в сотрудничестве с корнеллской группой, были предоставлены бессрочные лицензии без выплат роялти за паушальный платеж 10 000 долларов США. American Chemical также предоставила безвозмездную лицензию без выплат отчислений правительству и согласилась выдавать лицензии на свой патент любому производителю за вознаграждение, не превышающее 10 000 долларов в год. Также были установлены схемы перекрестного лицензирования патента Лонтца из DuPont для всех претендентов (Rasmussen, 2001).

Фактически правительство, корифеи академической науки (которые, как и Краус, под присягой дали показания, подрывающие утверждения Джонса) и основные игроки в химической промышленности сотрудничали в блокировании патентных претензий American Chemical, спешно делая новые гербициды настолько широкодоступными и дешевыми, насколько позволяли рыночные факторы сразу после войны.

Как видно из послевоенных судебных схваток, химическая промышленность быстро осознала потенциальную ценность гормональных гербицидов. Коммерческое внедрение 2,4-Д в качестве гербицида продвигалось с необыкновенной скоростью, опережая не только урегулирование споров об интеллектуальной собственности, но даже не дождавшись снятия официальных грифов секретности. Несмотря на фильтрацию цензурой сообщений о гербицидах в научной литературе, в 1945 г. общественность все больше узнавала о гербицидных разработках из средств массовой информации, прежде всего благодаря интересам индустрии, а не ученым. Заметка в июльском номере

Reader's Digest за 1945 г., озаглавленная в стиле плакатов военного времени «Смерть сорнякам!», собрала огромную читательскую аудиторию и вызвала больший читательский интерес, чем любой другой сюжет за всю историю журнала к тому времени.

С окончанием войны препараты на основе феноксикислот активно рекламировались American Chemical, и не ей одной (рис. 9.2). Sherwin-Williams построила производственные мощности и энергично завоевывала гражданский рынок, за ней последовала гигантская Dow. Целевой группой для продажи гербицидов первоначально были жители пригородов, рассчитывавшие истребить сорняки на травяных газонах, поэтому компания Sherwin-Williams для своего продукта на основе 2,4-Д создала, например, образы модно одетой женщины с лейкой, изящно уничтожающей сорняки, рядом с сутулым потным мужчиной, тщетно вырывающим одуванчики. Доступность идеального газона перед загородным домом была наиболее часто подчеркиваемым мотивом в рекламе. Во время этой рекламной кампании только в 1946 г. было размещено около 175 млн рекламных объявлений. Гербициды демократизировали просторный травянистый двор, который считался идеалом с конца XIX в. и перестал теперь нуждаться в садовнике. Таким образом, гербициды сыграли главную недооцененную роль в разрастании послевоенной Америки в зеленые субурбии, даже если их экологическое и экономическое влияние в конечном итоге было далеко не сельскохозяйственным. Краус внес свой вклад в популяризацию гербицидов среди ученых-агрономов, в течение трех недель съедая по полграмма чистой 2,4-Д в день, чтобы продемонстрировать ее безопасность (Rasmussen, 2001).

Хотя сами по себе исследования Крауса синтетических гормонов вряд ли привели бы к каким-либо другим новым технологиям, работы ученых агростанций быстро сделали новую категорию продуктов из гормональных гербицидов популярной у фермеров и выгодной для химической промышленности. Они составили рекомендации, как, распыляя 2,4-Д и аналогичные вещества, можно подавлять широкий спектр сорняков не только в посевах однодольных растений, таких как кукуруза и хлебные злаки, но даже среди многих широколистных культур, от земляники до картофеля. Технологии использования гербицидов появились в сельском хозяйстве так быстро, как происходит кристаллизация из перенасыщенного раствора. Военное время способствовало такой социально-экономической обстановке, в которой американская



промышленность была готова превратить эти новинки науки в массовые товары с удивительной скоростью, как только или даже раньше, как воцарился мир. К середине 1946 г. оптовые цены на чистую 2,4-Д, упали до 1,17 долларов за килограмм. В 1949 г. ее производство в США достигло 9 тыс. т, которыми было обработано только в районе Великих Равнин около 10 млн га площадей, где ее использование стало стандартной технологией выращивания яровой пшеницы (Rasmussen, 2001).



Рис. 9.2. Рекламные объявления о гербицидах на основе 2,4-Д и 2,4,5-Т в журналах The Saturday Evening Post и Weeds, 1946–1952 гг.

\*\*\*

В СССР производство натриевой соли 2,4-Д было организовано на Уфимском химическом заводе (сейчас ПО «Химпром») в 1950 г. Необходимую монохлоруксусную кислоту получали гидролизом трихлорэтилена, а фенол — из хлорбензола по трофейным технологиям IG Farbenindustrie, вывезенным из Германии (отечественное опытное производство фенола оригинальным кумольным методом было начато в г. Дзержинске в 1949 г.). В середине 1960-х гг. там же запустили купленную за инвалюту у ICI линию получения 2М-4Х,

которая прекратила работать в 1990 г. В 1965–1967 гг. на заводе выпускалась также 2,4,5-Т, но ее производство пришлось быстро закрыть из-за чудовищного санитарного состояния цеха № 19, отсутствия герметизации оборудования и автоматизации, средств защиты, ошибок проектирования и недоработанности технологии, приведшим, в том числе, к нескольким авариям и массовым отравлениям рабочих диоксином (Садовский, 2005, № 8). В 1980-х гг. выпуск 2,4-Д-кислоты, для которой всегда рассматривалось не только мирное применение, приближался к 50 тыс. т/год, чем достигался военный паритет СССР в области гербицидного оружия с США. Это последнее производство действующего вещества в России было закрыто с банкротством «Химпрома» в 2004 г.

В военных целях ауксиновые гербициды были впервые применены Великобританией во время операции в Малайе в 1953–1954 гг. Воодушевленные успехом англичан, американцы использовали 2,4-Д и 2,4,5-Т в экологической войне на территории Вьетнама, Лаоса и Камбоджи в рамках операции «Фермерская помощь» (Ranch Hand) в 1962–1971 гг. В ее результате было уничтожено 2 млн га тропического леса и 43% площади сельскохозяйственных угодий Вьетнама, 4,8 млн вьетнамцев подверглись воздействию диоксинов, из них 400 тыс. погибли или получили увечья (см. п. 9.1.5).

### **9.1.2. Физиологические эффекты ауксинов**

Ауксины участвуют в регуляции всех процессов онтогенеза: клеточного деления, клеточного растяжения и клеточной дифференциации. Будучи природными гормонами, они управляют сложной сигнальной системой, реагирующей на условия окружающей среды, влияют на клеточный метаболизм на разных уровнях организации, включая процессы, присущие каждой клетке, такие как эндоцитоз, определение полярности клеток, управление клеточным циклом, а также регулируют ход макроскопических процессов — эмбриогенез, пространственное структурирование тканей и формирование новых органов. Они оказывают влияние на прорастание семян, рост, дифференциацию тканей и органов, созревание плодов, опадение листьев и т. п. Ауксины образуются из продуктов шикиматного пути биосинтеза (см. п. 5.2) — триптофана или антраниловой кислоты и присутствуют у всех растений, включая многоклеточные водоросли. Содер-

жание ауксинов в различных тканях в зависимости от их типа и физиологического состояния составляет 1–100 мкг/кг (Cobb and Reade, 2010). ИУК может синтезироваться не только растениями, но и некоторыми бактериями и грибами, в особенности патогенными и эпифитными, а также паразитическими насекомыми. Роль эпифитной и ризосферной микрофлоры и микоризных грибов в обеспечении растений ауксинами может быть довольно значительной. С синтезом ауксинов иногда самими растениями за счет внедрения в их геном Ti- и Ri-плазмид\* паразита или симбионта связано образование различных опухолей, наростов, галлов, корневых клубеньков. Кроме ИУК в природе иногда встречаются другие соединения с ауксиновой активностью — (4-хлориндолил-3)уксусная, β-(индолил-3)-пропионовая и γ-(индолил-3)-масляная кислоты, но их вклад в регуляцию неясен, а также неиндольное соединение — фенилуксусная кислота. Последняя примерно в 100 раз менее активна, чем ИУК, но ее распространенность и высокое содержание в тканях некоторых растений могут компенсировать ее низкую активность.

Ауксины вырабатываются главным образом в апикальных меристемах побегов, молодых листьях и развивающихся семенах и перемещаются активным транспортом в другие органы и ткани, где вызывают разнообразные физиологические эффекты (Davies, 2010):

- стимулируют растяжение клеток и рост стебля в длину;
- вследствие этого обуславливают направленный рост и ориентацию растений в пространстве, вызывая изгибы и движения (тропизмы) стебля, листьев, цветков и корней по отношению к свету (фототропизм) и силе тяжести (геотропизм), также огибание препятствий и оплетание вьющимися растениями или их усиками опор;
- в сочетании с цитокининами\*\* стимулируют деление клеток в камбии и каллусе\*\*, в том числе на лабораторных средах;

---

\* От *англ.* tumor inducing и root inducing.

\*\* Цитокинины – группа гормонов растений, образующихся в кончике корня, производные аденина.

\*\* Каллус (от *лат.* — callus мозоль) — это скопление потерявших специализацию клеток, возникающих на раневой поверхности при делении окружающих клеток и затягивающих рану; они могут выращиваться на лабораторных средах и при определенных условиях вновь дифференцироваться в различные ткани и органы.

– стимулируют дифференциацию сосудистых тканей — флоэмы и ксилемы;

– индуцируют закладку корневых почек у черенков, развитие боковых корешков из перицикла корней, образование корней в недифференцированных тканевых культурах;

– вызывают апикальное доминирование: ауксин, поступающий из апекса (верхушки побега), тормозит прорастание боковых почек, такое же влияние оказывает молодой лист на пазушную почку, из-за чего растения имеют привычный вид с центральным стеблем или стволом. При ампутации апекса пробуждаются ближайшие к нему боковые почки, образующие ветви, или у деревьев наблюдается дву- и многоверхушечность;

– обычно замедляют старение листьев и созревание плодов;

– обычно предотвращают опадение листьев и плодов при снижении градиента концентрации от листа к стеблю и стимулируют опадение при обратном градиенте. Активно растущая центральная почка вызывает опадение старых листьев, расположенных ниже по стеблю;

– индуцируют закладку и стимулируют рост плодов;

– обладают аттрагирующим эффектом, притягивая питательные вещества к своему источнику, возможно, влияя на их флоэмный транспорт;

– замедляют созревание плодов и снижают чувствительность тканей к этилену<sup>\*</sup>;

– стимулируют цветение растений семейства Бромелиевые (в том числе ананаса) через индукцию образования этилена;

– стимулируют рост частей цветка;

– усиливают женскую половую тенденцию у растений с разнородными цветками (например, у огурца) через активацию образования этилена;

– активируют образование своего антагониста — этилена, что может приводить к полностью обратным эффектам (торможению роста, ускорению созревания и старения, опадению листьев и плодов, нарушению пространственной ориентации).

---

<sup>\*</sup> Этилен ( $C_2H_4$ ) – гормон растений, обычно антагонист ауксинов, вызывающий противоположный ауксином отклик: старение тканей, созревание плодов, опадение листьев; также ингибирует их транспорт и активирует распад.

Наиболее хорошо изучена стимуляция растяжения клеток, приводящая к изгибанию (из-за асимметричного распределения гормона) и вытягиванию побегов. Именно при наблюдении этого эффекта на колеоптилях были открыты ауксины (рис. 9.3).

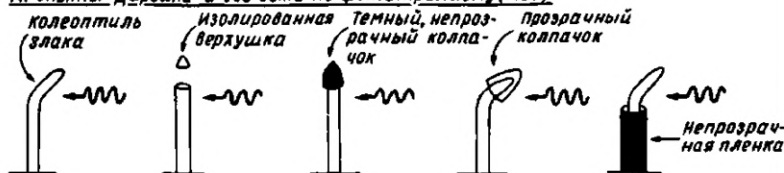
Чарльз и Фрэнсис Дарвины в 1880 г. обнаружили, что верхушка колеоптиля воспринимает свет, вызывая изгиб нижней части в сторону источника. При отрезании верхушки или укрывании ее непрозрачным колпачком сигнал переставал восприниматься; при закрытии темной бумагой нижней части или использовании прозрачного колпачка наблюдалась обычная фототропическая реакция (рис. 9.3А).

Петер Бойсен-Йенсен (P. Boysen-Jensen), датский физиолог растений, работавший в Копенгагенском университете, в экспериментах 1913 и 1928 гг. показал, что сигнал имеет скорее химическую, чем электрическую природу. Он выяснил, что если частично отсекают верхушку колеоптиля пластинкой слюды перпендикулярно оси с неосвещенной стороны, то изгиб колеоптиля к свету не наблюдался, однако пластинка не препятствует передаче сигнала, если она помещена на освещенной стороне. Если он отделял верхушку, клал на пень тонкий слой желатина, а сверху помещал верхушку, то колеоптиль при освещении возобновлял рост (рис. 9.3Б).

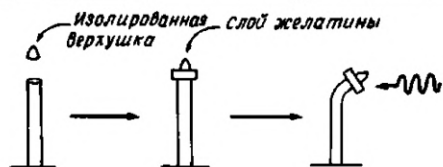
Арпад Пааль (A. Paál), один из первых венгерских физиологов, работавший в Будапештском университете, продолжил эксперименты Бойсен-Йенсена. Он срезал верхушки колеоптилей и помещал их асимметрично на срез, при этом в темноте колеоптиль изгибался в противоположную сторону (рис. 9.3В).

Наконец, Фритц Вент помещал верхушки колеоптилей на кусочек агарового геля, затем переносил агаровый блок на поверхность среза декапитированного колеоптиля, наблюдая его изгиб в темноте. Угол изгиба при этом был пропорционален количеству проэкстрагированных верхушек, что послужило прототипом при разработке чрезвычайно чувствительного теста на ауксиновую активность соединений: изгиб вызывает всего 1 нг ( $10^{-9}$  г) ИУК (рис. 9.3Г).

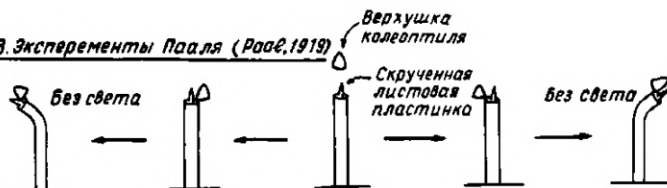
А. Опыты Дарвина и его сына по фототропизму (1880)



Б. Эксперименты бойсен-Йенсена (Boysen-Jensen, 1913)



В. Эксперименты Паяля (Paál, 1919)



Г. Эксперименты Вента (Went, 1928)

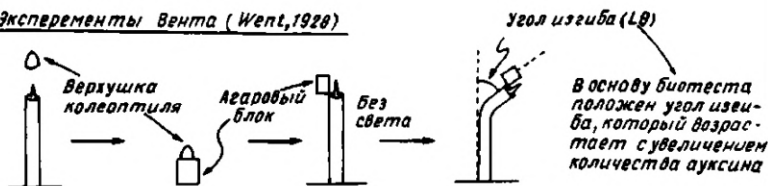


Рис. 9.3. Некоторые из основных экспериментов по открытию ауксинов (Гудвин и Мерсер, 1986)

Ауксины, стимулируя растяжение клеток, вызывают рост в длину стеблей и корней; распускающиеся весной почки набухают главным образом не за счет деления, а за счет ауксинзависимого растяже-

ния клеток. Стимулирующие концентрации ауксина различаются для разных типов тканей (рис. 9.4), а при их повышении активация роста сменяется его торможением. Этот эффект почти всегда связан с индукцией выработки этилена. Если подавить синтез этилена ингибиторами или удалять его пониженным давлением, ауксин перестает угнетать рост. Если в стебле с той его стороны, вдоль которой перемещается ауксин, происходит увеличение размера клеток, из-за чего стебель изгибается в противоположную сторону, то в корне, наоборот, его повышенная концентрация вызывает подавление роста, рост клеток происходит с обратной стороны, поэтому корень изгибается в сторону, по которой перемещается гормон.

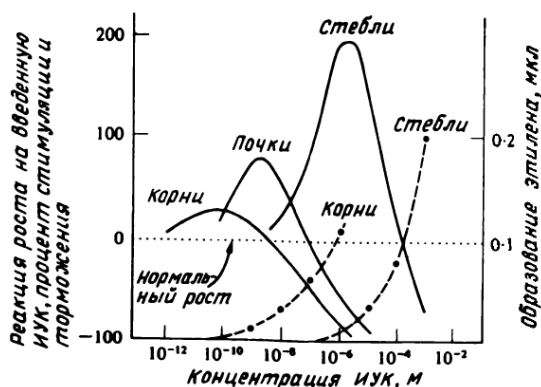


Рис. 9.4. Действие экзогенной ИУК на рост (сплошные линии) и образование этилена (прерывистые линии) у корней, почек и стеблей (Гудвин и Мерсер, 1986)

Этилен, ингибирующий транспорт ауксина вниз по стеблю растения, вырабатывается при механических воздействиях, например ветра, из-за чего ауксином стимулируется деление клеток камбия и растение увеличивается в толщину. Деревья на открытых пространствах при этом вырастают невысокими и кряжистыми, сопротивляющимися порывам ветра.

Апикальное доминирование центральной почки у разных видов может проявляться в разной степени и определяет форму растений:

у одних оно ярко выражено, например у деревьев, у других — слабо, как у кустарников.

В зависимости от соотношения ауксина и сахара дифференцируются клетки сосудистой ткани, при низкой концентрации сахарозы (1,5–2%) образуется ксилема, при высокой (4%) — флоэма, в диапазоне концентраций 2,5–5% клетки дифференцируются одновременно в ксилему и флоэму.

Ауксины, выделяемые формирующимися семенами, вызывают рост околоплодника и предотвращают опадение плодов. Пустоцвет обычно осыпается, но у некоторых растений рост завязи без оплодотворения можно индуцировать обработкой экзогенными ауксинами, что приводит к образованию бессемянных (партенокарпических) плодов. Удобно проводить эксперименты на «ягодах» земляники, представляющих собой разросшееся цветоложе, с поверхности которого легко удалить плоды-орешки. Семена выделяют ауксин, и при их частичном удалении сочное цветоложе разрастается только под имеющимися семенами, образуя ягоды причудливых форм, а при полном отсутствии семян не развивается и засыхает. Действие семян можно заменить нанесением ланолиновой пасты с ИУК (рис. 9.5).



Рис. 9.5. Нормальное развитие земляники (*слева*), цветоложе с удаленными семенами не развивается (*в центре*), но рост продолжается после его обработки ланолиновой пастой, содержащей ИУК (*справа*) (Nitsch, 1950)

### 9.1.3. Ауксины в качестве регуляторов роста растений

Открытие гормонов растений вызвало не меньший ажиотаж в свое время, чем эксперименты с половыми гормонами, пересадкой половых желез и опытами по омоложению животных и человека, послужившие фабулой повести М. А. Булгакова «Собачье сердце». Эзра Краус в ноябре 1945 г. на 2-й конференции по сорнякам несколько самонадеянно заявил: «Мы заставим растения быть выше, если вы захотите, чтобы они были выше, или ниже, если вам понадобится, чтобы они были ниже. Мы сделаем их толще, если вы пожелаете,

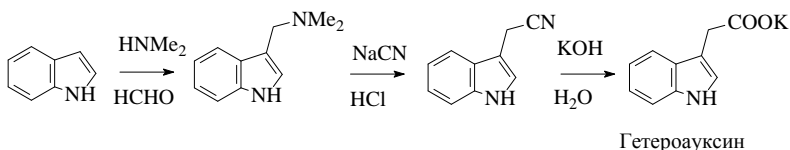


чтобы они были толще, или тоньше, если вам захочется, чтобы они были тоньше. Убежден, что нет ни одного процесса в живущих растениях, который не сможет быть управляем в будущем с помощью регуляторов роста <...> и не будет взят под полный контроль» (Rasmussen, 2001). Как известно сегодня, использование регуляторов роста растений привело к значительно более скромным результатам, чем те, что рисовались в футурологических прогнозах. Тем не менее уже через несколько лет после открытия ауксины и их синтетические аналоги стали приносить пользу в растениеводстве.

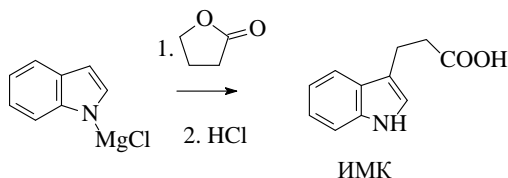
Наиболее широко ауксины применяются при черенковом размножении растений. Они ускоряют процесс укоренения, повышают укореняемость черенков, а главное — способствуют существенному увеличению числа корней и улучшению общего развития укореняющихся черенков. В конечном итоге сокращаются сроки выращивания саженцев и повышается их качество. Часто удается добиться вегетативного размножения растений, черенки которых плохо укореняются или не образовали бы корней вовсе без обработки ауксинами. Для этих целей используется главным образом ИУК (гетероауксин), **индолилмасляная** (ИМК) и  $\alpha$ -нафтилуksусная (НУК) кислоты. Обработку черенков производят тремя способами: замачиванием в водных растворах солей этих кислот в течение 6–48 ч, например, для гетероауксина с концентрациями 50–500 мг/л, в зависимости от отзывчивости и состояния растений; кратковременным, на несколько секунд, погружением базальных концов черенков в водно-спиртовые растворы с концентрацией гормонов 4–10 мг/мл; опудриванием нижней части черенка порошком талька или глины с нанесенным активным компонентом в концентрации 1–30 мг/г перед высадкой в субстрат (Никкелл, 1984; Тарасенко, 1991). ИМК примерно в 2–5 раз активнее, чем гетероауксин, и иногда значительно более эффективна, вызывая образование корней у трудноукореняемых растений, которые не откликаются на другие вещества. Водные растворы производных индола неустойчивы на свету, при хранении, в присутствии кислот и к бактериальной порче. Нафтилуksусная кислота более стабильна в растворах, но и более фитотоксична, поэтому при неосторожном использовании может вызвать сильное угнетение растений. 2,4-Д тоже стимулирует образование корней, но для укоренения обычно не используется, так как эффективна в очень узком диапазоне рабочих

концентраций — 1–5 мг/л, и уже при 10 мг/л наблюдается ее фитотоксический эффект.

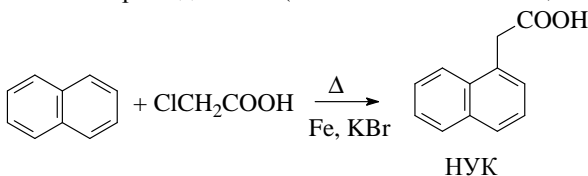
**Гетероауксин** можно получить по реакции Манниха взаимодействием индола с формальдегидом и диметиламином с последующей обработкой образовавшегося грамина цианидом натрия и гидролизом индолилацетонитрила:



Индолилмасляная кислота получается при взаимодействии индолмагнийхлорида с бутиролактоном:



Один из способов синтеза **НУК** — длительное нагревание монохлоруксусной кислоты в расплаве нафталина при катализе смесью порошка железа и бромида калия (Мельников и Баскаков, 1962):

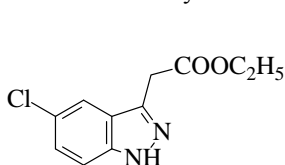


Нафтилацетамид, низшие эфиры (метильный, этиловый, изопропиловый) и соли нафтилуксусной кислоты и 2,4-Д в очень низких концентрациях (менее 10 мг/л) используются для прореживания плодов и предотвращения периодичности плодоношения у яблони и груши, для уменьшения предуборочного опадения плодов, замедления созревания и улучшения лежкости у яблони, груши, вишни, сли-

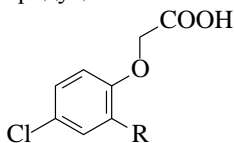
вы, персика, цитрусовых (Муромцев, 1979). Их можно использовать для задержки цветения плодовых культур в период весенних заморозков. Они же применяются для улучшения окраски, стандартизации размеров и продления сроков хранения апельсинов, лимонов, грейпфрутов, так как яркоокрашенные плоды пользуются большим спросом, чем бледные или зеленоватые (Никкелл, 1984). Для прорезывания завязей, улучшения окраски и качества плодов цитрусовых, в особенности мандаринов, применяют **этихлозат** (фигарон, саноза).

Обработка цветочных кистей томата раствором ***n*-хлорфеноксиуксусной кислоты** (4-CPA, 4-X, парафен) в концентрации 25–50 мг/л приводит к образованию бессемянных плодов, что особенно важно в условиях, когда затруднено нормальное опыление, например в теплице при отсутствии ветра или насекомых-опылителей, при этом урожайность увеличивается в 2–2,5 раза (Ракитин и Алимова, 1976; Ракитин и Крылов, 1940; Тукей, 1958). Для этих же целей в концентрации 20–40 мг/л используется 2-нафтоксиуксусная кислота (бетапал) и **клоксифонак** (томатлейн). Эти кислоты применяют также для повышения урожайности баклажанов, перцев, садовой земляники, ежевики, малины, инжира, винограда, ананасов. Но таким способом не удастся получить плоды у семечковых, косточковых плодовых культур и цитрусовых. Опрыскивание растворами этих кислот используется для подавления роста жирующих побегов и корневой поросли у косточковых и семечковых деревьев.

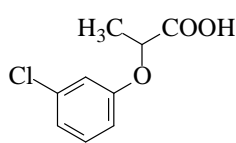
2,4-Д и нафтилуksусная кислота синхронизируют цветение ананаса за счет активации образования этилена, что приводит к дружному созреванию плодов и позволяет заранее прогнозировать срок сбора урожая (Overbeek, 1946), но в настоящее время для этих целей обычно используют этиленпродуценты.



Этихлозат



4-Хлорфеноксиуксусная  
кислота (R = H);  
Клоксифонак (R = CH<sub>2</sub>OH)



3-CPA

$\alpha$ -(3-Хлорфенокси)пропионовая кислота (**3-СРА**, фруитон) используется для обработки соцветий ананаса, из-за чего подавляется рост коронки и увеличивается размер и масса плодов. Соплодия ананасов образуются без опыления, поэтому не имеют семян, и вскоре после цветения в завязях прекращается клеточное деление, а их рост обеспечивается ауксинзависимым растяжением клеток.

Ауксины незаменимы при микроклональном размножении в культуре *in vitro*. ИУК, индолилмасляную, нафтилуксусную кислоты или 2,4-Д вводят в состав питательных сред для выращивания культур растительных клеток, так как недифференцированные клетки часто неспособны к самостоятельному синтезу гормонов. Каллусные культуры используют для быстрого получения большого количества однородного посадочного материала ценных цветов и сортов овощей, размножения растений, которые не размножаются вегетативно, оздоровления растений от патогенов, в селекции. Выращиванием культуры верхушечных стеблевых меристем в пробирках размножают орхидеи, гвоздики, герберы, фрезии, нарциссы, безвирусные клоны картофеля, садовой земляники, черной смородины, вишни, чистые линии капусты и томатов, многие другие декоративные, овощные, полевые культуры, плодовые и лесные породы (Чайлахян, 1988).

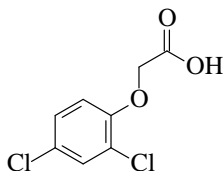
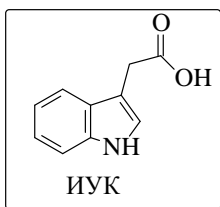
В России, в том числе для применения в личных подсобных хозяйствах, зарегистрированы гетероауксин и индолилмасляная кислота (корневин) для укоренения черенков и *n*-хлорфеноксиуксусная кислота (томатон) для улучшения завязываемости и улучшения качества плодов, повышения урожайности, ускорения созревания томатов, сладкого перца, баклажанов.

### 9.1.4. Механизм действия ауксинов

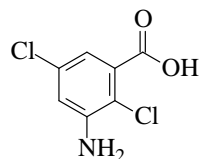
Среди всех гормонов растений только ауксины обладают ярко выраженной гербицидной активностью.

В настоящее время коммерчески доступны около 20 веществ с ауксиноподобным действием. Первый ауксиновый гербицид — **2,4-Д** — был выпущен три четверти века назад, и с тех пор почти каждое десятилетие внедряется новое вещество с подобным механизмом активности. Последние из них — **аминопиралид**, выпущенный в 2005 г., **аминоциклопропахлор** (2010), **галауксифен** (2016) и **флорпирауксифен** (2018). Ауксиноподобные гербициды («ауксиномиметики») отнесены HRAC к группе О. Угнетающее воздействие синтетических ауксинов

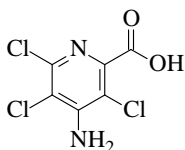
подобно влиянию многократных обработок растений большими дозами ИУК или ее перманентно высокому эндогенному содержанию в тканях, что наблюдается у трансгенных ИУК-гиперпродуцирующих растений. Передозировка ауксинов приводит к разбалансировке ауксинового гомеостаза и взаимодействия с другими гормонами.



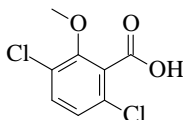
2,4-Д  
(1945)  
0,28-2,24 кг/га



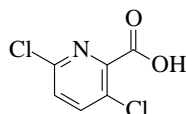
Хлорамбен  
(1958)  
4-6 кг/га



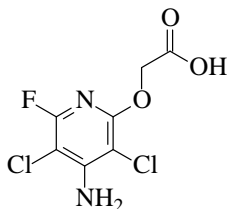
Пиклорам  
(1963)  
0,07-1,2 кг/га



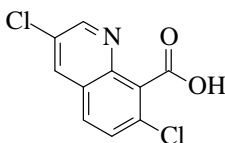
Дикамба  
(1967)  
0,07-2,24 кг/га



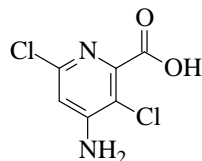
Клопиралид  
(1975)  
0,15-0,56 кг/га



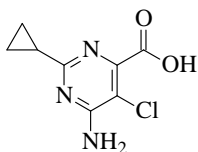
Флуроксипир  
(1985)  
0,14-0,56 кг/га



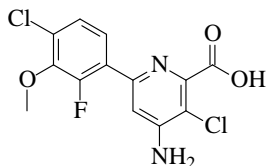
Хинклорак  
(1992)  
0,28-0,56 кг/га



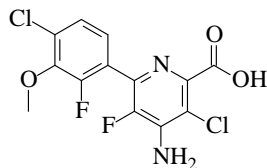
Аминопиралид  
(2005)  
0,05-0,12 кг/га



Аминоциклопирахлор  
(2010)  
0,08-0,11 кг/га



Галауксифен  
(2016)  
0,002-0,0075 кг/га



Флорпирауксифен  
(2018)  
0,005-0,050 кг/га

Если концентрация природной ИУК в растениях составляет 1–100 мкг/кг, то проросток массой 10 г содержит примерно 10–100 нг ауксина. Принимая, что 2,4-Д используется в дозах 0,2–2 кг/га, можно предположить, что обработанное растение получит не менее 100 мкг синтетического гормона, что в 1000 раз больше нативного содержания ИУК в растении (Cobb and Reade, 2010).

В картине повреждения растений сверхоптимальными дозами ауксинов можно выделить три стадии. В первые часы после обработки наблюдается фаза стимуляции. Из-за повышения концентрации  $K^+$  в замыкающих клетках устьиц происходит рост их тургора, увеличение устьичной апертуры, временно усиливаются процессы дыхания и фотосинтеза. Происходит быстрая мобилизация запасов углеводов и белков в виде роста концентрации растворимых сахаров и аминокислот, увеличивается синтез мРНК и значительно возрастает образование белка. Активируются метаболические процессы, такие как биосинтез этилена из-за индуцирования образования синтазы 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты (АЦК) в тканях побегов (1–2 ч), потом появляются симптомы ненормального роста (3–4 ч), сопровождающиеся эпинастией (изгибанием листовых черешков книзу), утолщением органов и закручиванием стебля. Через 5–8 ч в тканях накапливается абсцизовая кислота\* (АБК). На следующие сутки наступает вторая фаза, во время которой происходит ингибирование роста корней и побегов с торможением удлинения междоузлий и роста площади листьев и интенсификацией их зеленой пигментации. Этому сопутствует закрытие устьиц, что приводит к уменьшению га

\* Абсцизовая кислота — гормон растений, образующийся при окислении каротиноидов, ответственный за закрытие устьиц и сохранение покоя семян и почек.

зообмена, дыхания, ассимиляции углерода и образования крахмала, наблюдается сверхпроизводство АФК. Примерно на четвертые сутки наступает третья фаза — это стадия угасания, одряхления тканей, которая характеризуется ускоряющимся старением листьев, разрушением хлоропластов и прогрессирующим хлорозом, появлением антоциановой окраски, нарушением целостности мембран и сосудистой системы, что приводит к увяданию, некрозам и, наконец, к гибели растения (Grossman, 2010).

Несмотря на давнюю и достопочтимую родословную ауксиноподобных гербицидов, их мишени оставались неизвестными до конца XX столетия, а ученые довольствовались описанием их механизма действия как «имитаторов природного ауксина, индолил-3-уксусной кислоты» и вызываемым им эффектам давали расплывчатое объяснение, сформулированное еще в 1946 г.: ауксины заставляют чувствительные растения безостановочно расти до полного измождения и гибели (Gilbert, 1946).

Понимание молекулярных механизмов действия ауксинов при интенсивном использовании 2,4-Д в качестве удобного суррогата ИУК в генетических и биохимических исследованиях. Будучи эндогенным растительным гормоном, ИУК находится под жестким и разнообразным контролем через регулирование процессов ее биосинтеза, транспорта, локализации, связывания и разрушения, тогда как 2,4-Д ведет себя как долгоживущий ксенобиотик, неподвластный многим из этих рычагов управления. К настоящему времени известно несколько рецепторов ауксинов; воздействие на них регулирует активность ферментов, сигнальные каскады, экспрессию ряда генов и посттрансляционную модификацию белков, что вызывает множественные реакции на молекулярном, клеточном, тканевом, органном и онтогенетическом уровнях.

Быстрый отклик клеток на ауксин происходит благодаря его взаимодействию с мембранным химическим рецептором, названным ауксинсвязывающим белком ABP1 (auxin-binding protein 1). Он был впервые обнаружен в 1972 г. в мембранах coleoptiles кукурузы (Hertel et al., 1972). Ауксин, связываясь с ABP1, индуцирует гиперактивность  $H^+$ -АТФ-аз (протонных насосов). Эти ферменты перекачивают протоны в сторону увеличения градиента концентрации, используя для этого энергию АТФ. Таким способом они отвечают за

поддержание разности рН между апопластом и симпластом. При переносе протонов из клетки наружу в межклеточном пространстве снижается рН. Нарушение электрохимического равновесия вызывает открытие калиевых каналов, которые запускают ионы  $K^+$  внутрь клетки. Увеличение концентрации  $K^+$  в цитоплазме регулирует ее водоудерживающую способность, вызывая гидратацию ее коллоидов, что приводит к всасыванию воды в клетку и росту ее тургора и уменьшению водного потенциала\*. Закисление апопласта вызывает гидратацию клеточной стенки и активацию в ней белков экспансинов, которые разрушают нековалентные связи между молекулами целлюлозы и гемицеллюлозы (см. п. 8.1), из-за чего клеточная стенка размягчается. Вследствие снижения ее сопротивления также уменьшается осмотический (и водный) потенциал клетки, что приводит к поглощению клеткой воды и ее раздуванию (Christoffoleti et al., 2015). Такое же растяжение клеток можно наблюдать просто при подкислении внешней среды, например при помещении их в кислый буферный раствор, поэтому это явление получило название эффекта кислого роста.

При этом, когда происходит раздувание клеток, открываются осмотически чувствительные кальциевые каналы из-за переорганизации мембранных фосфолипидов. Рост концентрации  $Ca^{2+}$  в цитозоле, в свою очередь, останавливает растяжение клеток двумя способами. Во-первых, ионы кальция ингибируют активность АТФ-аз и выброс ионов  $H^+$ , что приводит к защелачиванию апопласта, снижению активности экспансинов и других белков, участвующих в росте клеток. Во-вторых,  $Ca^{2+}$  активирует фосфатидилинозит-3-фосфат, который фосфорилирует NADPH-оксидазу, вызывающую появление АФК (см. п. 3.1.8) (Christoffoleti et al., 2015).

ABP1 в плазматической мембране также активирует гуанозинтрифосфатазу, называемую RAC/ROP (Rho of Plants — G-белок растений Rho-семейства GTP-аз). Эта GTP-аза играет важную роль в пространственной координации, организации цитоскелета, моделировании и окружении актиновых филаментов и микротрубочек. ABP1

---

\* Химический потенциал воды, или водный потенциал, складывается в том числе из значений потенциала гидростатического давления, потенциала набухания биокolloидов и осмотического потенциала, равного по величине, но противоположного по знаку осмотическому давлению и пропорционального концентрации растворенных веществ.



может выступать в роли координатора клеточного деления и растяжения с локальными уровнями ауксина, которые влияют на эффективность ABP1 (Christoffoleti et al., 2015). Однако многие синтетические ауксины имеют низкую аффинность к ABP1, поэтому нет веских доказательств того, что эти белки играют существенную роль в реакции на гербициды и последующей интоксикации растений (Walsh and Schmitzer, 2012).

В 2005 г. был идентифицирован другой рецепторный белок TIR1 (transport inhibitor response 1 protein — белок восприимчивости к ингибитору транспорта 1, так как впервые обнаружен в растениях, устойчивых к ингибитору транспорта ауксина *N*-нафтилфаламиновой кислоте), участвующий в гормональном взаимодействии и сигнализации между ауксином, этиленом и абсцизовой кислотой (Kepinski and Leyser, 2005; Dharmasiri et al., 2005).

В ядрах клеток растений имеются гены, транскрипция которых активируется при помощи факторов ауксинового ответа ARF (auxin response factors). В обычном состоянии ARF неактивны, поскольку блокируются двумя близкими семействами репрессорных белков Aux/IAA (auxin/indoleacetic acid). Ауксины активируют целевую деградацию короткоживущих репрессоров транскрипции Aux/IAA. Их разрушение приводит к быстрой и специфической активации генов, чувствительных к ауксину, что, в свою очередь, вызывает многочисленные и разнообразные эффекты ауксинов. Лишние белки подвергаются протеолизу протеасомой 26S, которая распознает их таковыми по нескольким прикрепленным к ним остаткам **убиквитина**<sup>\*</sup>, полипептида массой 8,5 кДа. В клетках существует специальный комплекс, который маркирует белки убиквитином, называемый E3 убиквитин-лигазой. Большинство растительных E3 убиквитин-лигаз включают в себя три компонента: белки Skp1<sup>\*\*</sup>, куллин 1 (Cul1) и F-box, поэтому называются **комплексами SCF**. Белок TIR1 и его гомологи белки AFB (auxin-binding F-box) как раз оказываются F-box белками комплекса SCF, который предназначен для распознавания белков Aux/IAA. Репрессоры Aux/IAA реагируют с убиквитин-лигазами

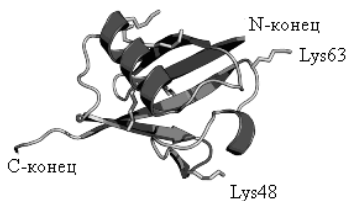
---

<sup>\*</sup> От *англ.* Ubiquitous immunopoietic polypeptide — универсальный полипептид иммунопоэза.

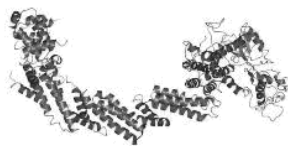
<sup>\*\*</sup> Skp1 — S-phase kinase-associated protein 1 (белок, ассоциированный с киназами S-фазы 1).

SCF<sup>TIR1/AFB</sup> только в присутствии ауксинов. Молекула ауксина занимает дно полости F-box белков TIR1/AFB и действует как «молекулярный клей», вызывая их перестройку и закрепляя в ней белки Aux/IAA. После этого комплекс SCF<sup>TIR1/AFB</sup> катализирует реакции их убиквитинирования (рис. 9.6). Белок, помеченный несколькими убиквитиновыми остатками, соединенными через остаток лизина-48, распознается протеасомой 26S как ненужный и подвергается протеолизу. Таким образом, после убиквитинирования при помощи комплексов SCF<sup>TIR1/AFB</sup> репрессоры транскрипции Aux/IAA уничтожаются протеасомой 26S, а факторам ARF больше ничто не препятствует активировать гены ауксинового отклика. Разнообразие и тканевая специфичность как Aux/IAA белков-репрессоров, так и факторов транскрипции ARF могут объяснить множество ауксин-специфических ответов (Grossman, 2010; Walsh and Schmitzer, 2012; Saini et al., 2013; Bell et al., 2019).

Экспериментально показано, что рецепторы TIR1/AFB довольно непривередливы в выборе лиганда и могут связываться и функционально реагировать также с синтетическими ауксинами 2,4-Д и ИУК. Компьютерным моделированием сконструированы их комплексы с дикамбой, хинклораком и хинмераком. Но все же предпочтение отдается ИУК, в образовании связи с которой участвуют ее карбоксильная группа и ароматическая система колец (Grossman, 2010; Bell et al., 2019).



Структура убиквитина



Структура комплекса SCF

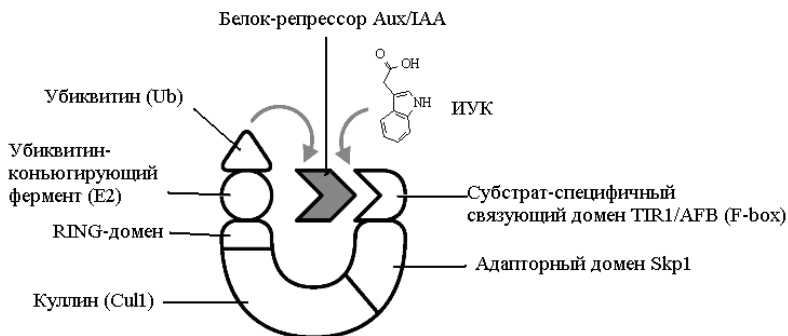
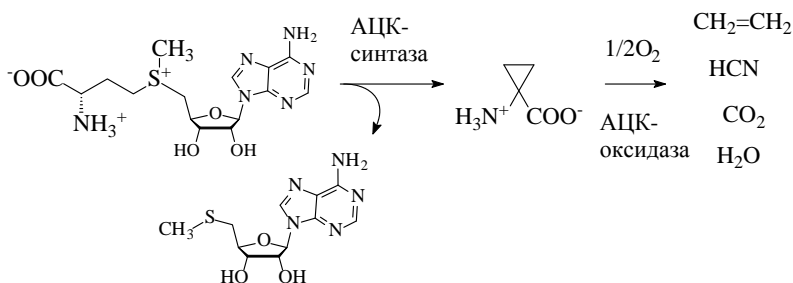


Рис. 9.6. Схема убикиитинирования репрессора Aux/IAA комплексом SCF<sup>TIR1/AFB</sup> в присутствии ауксина

Геном *Arabidopsis* кодирует пять гомологов TIR1. Три из них, ауксинсвязывающие F-box белки AFB1, AFB2 и AFB3, также опосредуют отклик на ауксин. Из-за этого проростки арабидопсиса, мутантные по четырем генам *tir1 afb1 afb2 afb3*, нечувствительны к ауксину и имеют серьезные патологии развития и морфологии. Мутации в гомологе *afb5* придают устойчивость к пиклораму и аминопиралиду с минимальной перекрестной резистентностью к 2,4-Д, ИУК, дикамбе и флуроксипиру (Walsh and Schmitzer, 2012). Это указывает на то, что химическая специфичность к различным классам гербицидов может определяться главным образом различием белков-рецепторов. Тем не менее остаются открытыми вопросы, определяет ли семейство рецепторов TIR1/AFB все разнообразие сигналов ауксинов и их биологическую активность, зависящую от чувствительности ткани, ее физиологической стадии, биотипа и вида растений и основана ли селективность ауксиновых гербицидов на различиях в рецепторах однодольных и двудольных растений.

ARF в отсутствие репрессора, в свою очередь, вызывает транскрипцию участков ДНК, ответственных за экспрессию АЦК-синтазы, приводящей к образованию этилена, и 9-*cis*-эпоксикаротиноиддиоксигеназы (NCED, nine-*cis*-epoxycarotenoid dioxygenase), активирующей биосинтез АБК (Grossman, 2010).

Чрезмерная стимуляция образования АЦК тесно связана с ауксин-индуцированным этиленовым взрывом. Этилен — это газообразный гормон, который вызывает отклик растения на стресс, регулирует старение и рост и в целом проявляет себя как антагонист ауксина. Этилен образуется в растениях из *S*-аденозилметионина, который под действием АЦК-синтазы превращается в АЦК. Она расщепляется при помощи АЦК-оксидазы в присутствии кислорода, образуя этилен и стехиометрически эквивалентное количество синильной кислоты:



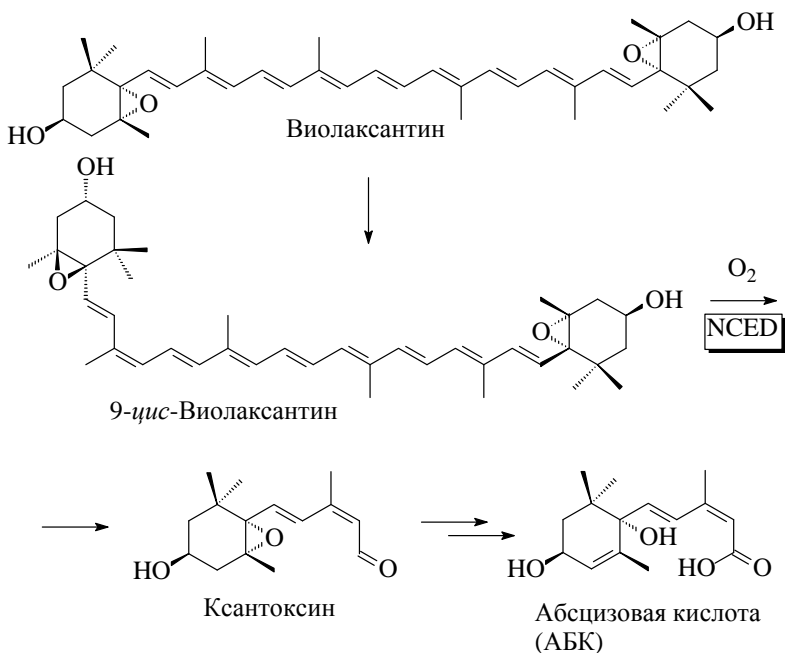
Этилен стимулирует поперечное растяжение клеток, переориентируя микротрубочки в продольном направлении, что приводит к утолщению стеблей и корней. Помимо этого, этилен регулирует локальные концентрации ауксина, ингибируя его транспорт и вызывая эпинастию листьев и горизонтальный рост стебля, приводящий к его закручиванию. Он вызывает старение тканей, активирует синтез гидролитических ферментов (целлюлаз, пектиназ, протеаз) и формирование отдельного слоя в черешках, из-за чего происходит опадение листьев.

Цианистый водород, образующийся вместе с этиленом, ингибирует многие металлоферменты, участвующие в основных метаболических процессах и защите растений от АФК, и очень токсичен для растений. Он взаимодействует с медьсодержащим пластоцианином, блокируя фотосинтетический поток электронов. Очень чувствительны к цианиду также нитрат/нитритредуктаза, нитрогеназа, каталаза, Cu/Zn-супероксиддисмутаза, пероксидаза, RuBisCo и цитохром *c*-оксидаза, причем все они так или иначе связаны с образованием АФК (см. п. 3.1.8). Концентрации цианида, вызывающие 50%-но ингибирование уязвимых ферментов, находятся в диапазоне 5–10  $\mu\text{M}$ . По-

давления активность цитохром *c*-оксидазы, HCN приводит в действие альтернативную дыхательную цепь, устойчивую к цианиду, увеличивая таким образом образование АФК, что стимулирует дальнейший синтез этилена, вероятно, на этапе окисления АЦК. Более того, цианид принимает непосредственное участие в активации АЦК-оксидазы. У высших растений для детоксикации HCN используется главным образом  $\beta$ -цианоаланин-синтаза ( $\beta$ -CAS), пиридоксальфосфат-зависимый фермент, который катализирует реакцию цистеина и цианида с образованием сероводорода и  $\beta$ -цианоаланина. Последний затем превращается в аспарагин в реакции, катализируемой  $\beta$ -цианоаланингидролазой (Grossman, 1996).

Внутриклеточная АЦК-оксидаза сосредоточена исключительно в цитозоле и не связана с мембранами, поэтому этилен и HCN изначально высвобождаются в цитоплазме. В то же время  $\beta$ -CAS локализуется преимущественно в митохондриях. Поэтому компартиментализация внутриклеточных зон образования синильной кислоты и ее детоксикации приводит к ее неравномерному распределению внутри клетки и создает ее повышенные концентрации в цитоплазме и хлоропластах. Эффективная детоксикация цианида в митохондриях временно защищает цитохромоксидазу и предотвращает возникновение АФК. Однако другие высокочувствительные ферменты, такие как нитратредуктаза и Cu/Zn-супероксиддисмутаза, находятся в цитоплазме, RuBisCo — в хлоропластах, каталаза — в пероксисомах. Это делает их более восприимчивыми к ингибированию синильной кислотой, потому что ее недиссоциированные молекулы очень подвижны в клетке и легко преодолевают мембраны. По мере накопления синильной кислоты  $\beta$ -CAS перестает с ней справляться.

Еще один решающий фактор, влияющий на ингибирование роста и фактическую фитотоксическую реакцию на ауксины, — это сверхпродукция АБК. Она образуется из **виолаксантина** после его изомеризации в **9-цис-виолаксантин** или 9-цис-неоксантин (см. п. 3.1.2 и 4.1.1). ARF активирует транскрипцию генов NCED, катализирующей окисление *цис*-каротиноидов в **ксантоксин**, предшественник **абсцизовой кислоты**:



Для ауксиновых гербицидов разных химических классов и ИУК у различных видов двудольных была продемонстрирована индукция синтеза АБК *de novo*, тесно коррелирующая с ингибированием роста корней и побегов. При этом повышение уровня *NCED*-мРНК предшествует росту активности АЦК-синтазы, концентрации АЦК и продукции этилена. Следовательно, этилен или АЦК не служат первичными триггерами для активации гена *NCED*, однако ингибиторы активности этилена значительно снижают индуцированное ауксином накопление АБК, что свидетельствует о том, что этилен усиливает биосинтез АБК, возможно, регулируя активность *NCED* (Grossman, 2010).

Одна из важнейших функций АБК — замыкание устьиц, возникающее при водном стрессе для снижения транспирации. При этом подавляется газообмен и ассимиляция углерода в фотосинтезе. Накопление восстановительного потенциала ведет к увеличению доли фотоды-

хания, при котором глиоксилат окисляется в пероксисомах до глиоксалево-й кислоты и пероксида водорода (см. п. 3.1.7 и 5.3). Недостаток  $\text{NADP}^+$  переключает работу ФС I на восстановление кислорода в реакции Мелера (см. п. 3.1.8) до супероксид-радикала. АБК вызывает экспрессию мембранной  $\text{NADPH}$ -оксидазы, которая индуцируется RAC/ROP, что также приводит к образованию супероксида. Анион-радикалы кислорода под действием  $\text{Cu/Zn}$ -супероксиддисмутазы превращаются в  $\text{H}_2\text{O}_2$  или участвуют в образовании других АФК. Пероксид водорода разрушается под действием каталазы в пероксисомах. Однако под действием высоких доз ауксинов нарушается организация актинового цитоскелета и движение цитоплазмы, что приводит к изменению мобильности пероксисом и снижению их антиоксидантной активности (рис. 9.7) (Christoffoleti et al., 2015).

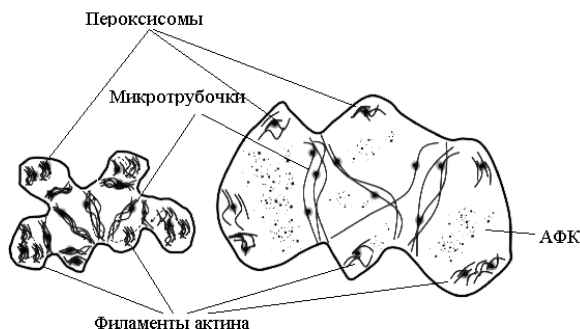


Рис. 9.7. Схематическое изображение нормальной организации пероксисом (слева) и нарушение структуры и расположения актиновых филаментов и микротрубочек, перемещения пероксисом при действии высоких доз ауксинов (справа) (Christoffoleti et al., 2015)

Таким образом, ауксин вначале действует на плазматическую мембрану, активируя AFB1, изменяя цитоскелет и уменьшая антиоксидантную защиту пероксисом. Затем происходит воздействие на путь убиквитинирования TIR1/AFB, из-за чего активируются гены биосинтеза АБК и этилена с синильной кислотой, приводя к сверхпродукции АФК. Действию АФК подвергается клеточная стенка, что

вызывает ее затвердевание и остановку клеточного роста. Клетки оказываются в состоянии сильнейшего окислительного стресса, который ведет к разрушению плазматической мембраны, вытеканию цитозоля и их гибели.

Недавно был открыт новый сигнальный каскад в процессе клеточного деления, индуцируемый ауксинами. Это путь регуляции протеолиза белков, контролируемый другой SCF убиквитин-лигазой. Она содержит F-box белок SKP2A (S-phase kinase-associated protein 2A), выступающий в качестве регулятора клеточного цикла (Pozo et al., 2002; Pozo et al., 2006). Комплекс SCF<sup>SKP2A</sup> регулирует два фактора транскрипции — E2FC и DPB (циклин-зависимые киназы в ретинобластомном каскаде), способствуя их деградации. Эти факторы активируют экспрессию генов, необходимых для начала клеточного цикла, инициирующих переход из фазы G1 (рост и синтез белка) в фазу дупликации ДНК (S) (см. п. 8.1). Если факторы E2FC и DPB исчезают, клетка не вступает в цикл и остается в фазе G1.

Синтетические ауксиновые гербициды известны главным образом своей способностью селективно уничтожать одно- и многолетние широколиственные сорняки в посевах однодольных растений, при этом каждый гербицид характеризуется уникальным спектром активности, нормами расхода, устойчивостью культур и превращениями в окружающей среде. Многие ауксины проявляют избирательность в отношении различных двудольных растений, что часто заставляет применять их в смеси. Иногда такая селективность может быть объяснена различиями в метаболизме или восприимчивостью целевого сайта. Так, крестоцветные относительно малочувствительны к пиколиновым кислотам, в частности к клопиралиду, что позволяет использовать их для подавления широколистных сорняков в посевах рапса, тогда как феноксикислоты как раз применяются для уничтожения крестоцветных на зерновых культурах. Хинолиновый гербицид хинмерак тоже селективен к масличному рапсу. Бензойная кислота дикамба относительно слабо действует на крестоцветные, что дает возможность использовать ее на кормовом рапсе и капусте. Клопиралид и хинмерак также избирательны в отношении сахарной свеклы, представителей семейства Маревые. Этот тип избирательности скорее может относиться к отличию сайта действия, чем метаболизма. Нечувствительность злаковых растений к ауксиновым гербицидам лишь отчасти может объясняться скоростью их метаболизма. Ауксины мо-



гут повреждать однодольные культурные растения на определенных стадиях роста, или в высоких дозах, или при неблагоприятных погодных условиях. Они могут вызывать полегание растений, неполное разворачивание листьев у кукурузы и пшеницы, хрупкость стеблей и деформацию опорных корней у кукурузы, деформации колоса у пшеницы и ячменя.

Область применения коммерческих гербицидов имеет широкий диапазон, включая уничтожение двудольных сорняков для защиты узколистных растений (хлебные злаки, кукуруза, сорго, газоны); подавление широколистных сорняков и однолетних осок в посадках риса; истребление многолетних и инвазивных широколистных сорных видов на сенокосах, пастбищах и природных территориях; уничтожение деревьев и кустарников на обочинах дорог и пастбищах; селективную борьбу с широколиственными сорняками в посевах масличного рапса, бобовых культур и генетически модифицированных сое и хлопчатнике.

Исключением среди них стал хинкlorак, который дополнительно подавляет важные однодольные сорняки, такие как виды ежовника, щетинника, росичек. Примеры чувствительности широколистных сорняков к гербицидам разных структур приведены в таблице 9.1.

*Таблица 9.1*

**Некоторые примеры чувствительности сорняков к ауксиновым гербицидам (Cobb and Reade, 2010)**

Сорняк	2М-4Х	2М-4ХП	2,4-ДП	Дикамба + 2М-4Х + 2,4-ДП	Беназолин + клопиралид
Горчица полевая	+	+	+	+	+
Пастушья сумка	+	+	+	+	+
Марь белая	+	+	+	+	+
Подмаренник цепкий	R	+	+	+	+
Звездчатка средняя	R	+	+	+	+
Горец развесистый	R	R	+	+	+
Горец почечуйный	R	R	+	+	+

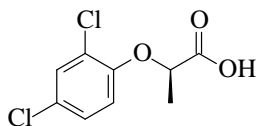
Продолжение табл. 9.1

Сорняк	2М-4Х	2М-4ХП	2,4-ДП	Дикамба + 2М-4Х + 2,4-ДП	Беназо- лин + клопи- ралид
Гречишка вьюнковая	R	R	+	+	+
Ромашка непахучая	R	R	R	+	+
Бодяк полевой	R	R	+	R	+
Вероника плющелист- ная	R	R	R	R	R
Яснотка пурпурная	R	R	R	R	+

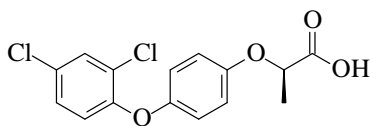
«+» — чувствительный, «R» — устойчивый.

В предельных случаях чувствительное растение может убить несколько микрограммов 2,4-Д, тогда как устойчивые культуры могут без ущерба переносить миллиграммовые дозы. Кроме того, видовая чувствительность отчетливо зависит от морфологии и возраста растения или ткани. Например, молодые проростки огурца и дикой моркови чувствительны к 2,4-Д, но она снижается по мере созревания тканей. В целом селективность гербицидов определяется либо различием количества вещества, достигающего мишеней, или разницей в их чувствительности. Количество молекул гербицида, проникающее к мишеням, определяется способностью к их поглощению, транспорту и метаболизму (см. п. 1.5). Парадоксально в случае гербицидов ауксинового типа у устойчивых видов поглощение и транспорт иногда могут быть, наоборот, более активными. Некоторые растения переносят ауксины транзитом из листьев в корни и выделяют их в почву, однако неизвестно, каков вклад этого механизма в устойчивость (Cobb and Reade, 2010).

Известен антагонизм ауксинов и ингибиторов ACC (см. п. 6.2.1). При этом очевидно структурное сходство **дихлорпропа** с ауксиновой активностью и **диклофоп** (см. п. 6.2.2):



Дихлорпроп-Р



Диклофоп-Р-кислота

Поскольку ингибиторы АСС способны деполаризовать потенциал плазматической мембраны, подавляя активность АТР-азы, возможно, ауксины восстанавливают потенциал, стимулируя АТР-азы, таким способом сохраняя гомеостаз цитоплазмы. Можно также предполагать, что взаимодействие молекул этих гербицидов происходит на уровне рецептора АВР1. Поэтому эти два типа гербицидов нельзя использовать в смесях (Cobb and Reade, 2010).

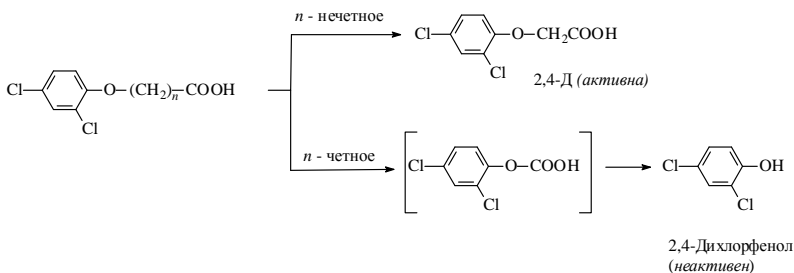
### 9.1.5. Арилоксиалкановые кислоты

Незамещенная феноксиуксусная кислота не обладает ауксиновой активностью. При введении в ядро атомов галогенов соединения становятся ауксинами, при этом по влиянию на активность галогены располагаются в ряд  $\text{Cl} > \text{F} > \text{Br} > \text{I}$ , а положение заместителя — *пара*- > *орто*- > *мета*-. Второй атом хлора значительно увеличивает как гормональную, так и гербицидную активность, при этом изомерные кислоты располагаются в ряд  $2,4\text{-} > 2,5\text{-} > 3,4\text{-}$ . Кислоты 2,3-Д и 3,5-Д ауксиновой активности не проявляют, в то время как 2,6-Д обладает антагонизмом с гормонами. У трихлорфеноксиуксусных кислот фитотоксичность в целом не возрастает, однако 2,4,5-Т токсична для деревьев, устойчивых к 2,4-Д. 2,4,6-Т защищает от действия ауксинов, а заодно и ряда других гербицидов, и этот эффект привел к открытию антидотов (см. главу 2). Иные, чем галогены, заместители в ядре обычно приводят к уменьшению или исчезновению активности, за исключением случая 2М-4Х.

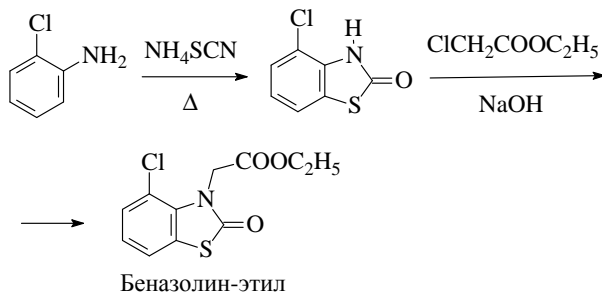
При замещении одного атома водорода в  $\text{CH}_2$ -группе метилом активность соединений сохраняется, но приводит к иной избирательности, при этом она сильно различается у оптических изомеров. (R)- $\alpha$ -феноксипропионовые кислоты в несколько раз активнее своих энантиомеров, причем такая же зависимость наблюдается для стереоизомеров  $\alpha$ -(индолил-3)пропионовой кислоты. Практическое при-

менение нашли 2,4-ДП (дихлорпроп) и 2М-4ХП (мекопроп), в том числе их чистые (*R*)-(+)-формы. Замещение второго атома водорода в метиленовой группе приводит к потере активности и появлению антагонизма с ауксинами.

Все производные активных феноксиуксусных кислот (эфиры, тиоэфиры, нитрилы, амиды, восстановленные формы), которые могут превратиться в растениях в кислоты, обладают сопоставимой активностью. То же касается и гомологов таких кислот, которые могут укорачиваться в типичном процессе  $\beta$ -окисления, поэтому кислоты с нечетным числом метиленовых групп обладают гербицидными свойствами, а с четным — нет:



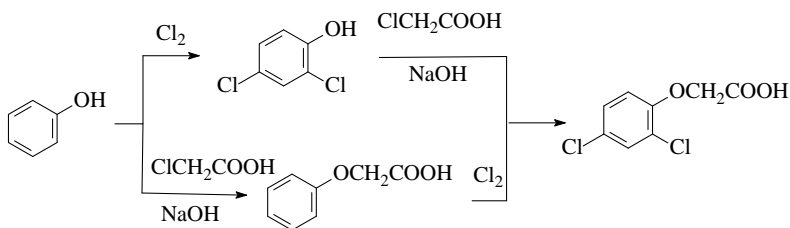
Замена мостикового атома кислорода в феноксиуксусных кислотах атомом S или группами NH и NR приводит к резкому снижению активности, соответствующие сульфоксиды и сульфоны неактивны. Исключение представляет **беназолин-этил**, который используется для подавления звездчатки и подмаренника цепкого в дозах 0,14–0,7 кг/га, а также в смеси с другими ауксиновыми гербицидами. Его получают взаимодействием *o*-хлоранилина с тиоцианатом аммония при нагревании с последующим алкилированием 2-оксо-4-хлорбензтиазолина этилхлорацетатом в присутствии оснований:



В сельском хозяйстве нашли применение 2,4-ДМ и 2М-4ХМ (МСРВ). Они предназначены для обработки бобовых культур (люцерны, клевера, бобов, сои, арахиса) из-за того, что те не осуществляют  $\beta$ -окисления.

Соответствующие производные 2,4,5-трихлорфенола (2,4,5-Т, 2,4,5-ТП и 2,4,5-ТМ), ранее активно использовавшиеся в качестве гербицидов и регуляторов роста растений, в частности для уничтожения древесно-кустарниковой растительности, оказались под запретом из-за возможной примеси токсичных полихлорированных диоксинов. 2,4,5-Т и ее производные входят в перечень особо опасных пестицидов Роттердамской конвенции «о процедуре предварительного согласия в отношении отдельных опасных веществ и пестицидов в международной торговле» от 10 сентября 1998 г., предусматривающей специальный порядок при их транзите через границы.

В промышленности 2,4-Д получают двумя путями: хлорированием фенола до 2,4-дихлорфенола с последующим его взаимодействием с хлоруксусной кислотой или хлорированием феноксиуксусной кислоты:

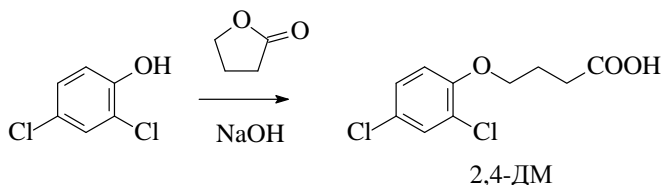


Первый способ отличается дешевизной. Фенол можно хлорировать в расплаве без растворителя при температуре до 70°C (при более высоких температурах образуется значительное количество 2,6-изомера и продуктов полихлорирования) до достижения реакционной массой удельного веса 1,40–1,42, а затем без выделения направлять на вторую стадию. Конденсацию хлорированного фенола с хлоруксусной кислотой ведут в водном растворе, поддерживая pH в пределах 10–11 (при более низких значениях реакция не идет, а при более высоких — значительные количества дорогостоящей хлоруксусной кислоты подвергаются гидролизу). Существенным недостатком этого способа оказывается загрязнение конечного продукта хлорфенолами с сильным стойким отвратительным запахом и возможность образования диоксинов. При осуществлении второго способа для хлорирования феноксиуксусной кислоты приходится использовать растворитель, что удорожает процесс, но позволяет получать 2,4-Д без примесей хлорфенолов.

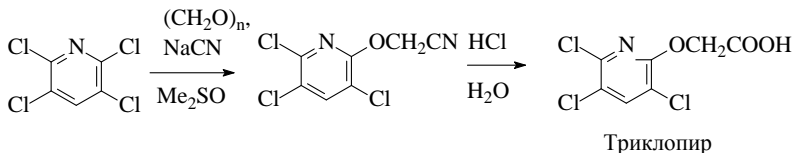
Аналогично можно получать 2М-4Х, но при хлорировании *о*-крезола хлором в значительных количествах образуется 2-метил-6-хлорфенол, поэтому используют, например, сульфурилхлорид.

Синтез (*R*)- $\alpha$ -феноксипропионовых кислот описан в п. 7.2.2.

**2,4-ДМ** получают конденсацией 2,4-дихлорфенола с бутиролактоном в щелочной среде:



Взаимодействием 2,3,4,5-тетрахлорпиридина с параформальдегидом и цианидом натрия получают нитрил, гидролизом которого — **триклопир**:



Алкилирование пиридинов по аналогии с хлорфенолами приводит к низким выходам продукта. Для синтеза флуроксипира используется пентахлорпирдин, который при нагревании с KF в диметилсульфоксиде дает 2,4,6-трифтор-3,5-дихлорпирдин.

Триклопир эффективен против клена, ольхи, боярышника, березы, липы, тополя, вишни, дуба и некоторых других деревьев и кустарников в посадках ели, сосны, кедра.

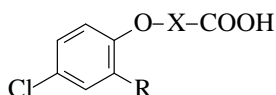
Арилоксиалкановые кислоты, используемые в сельском хозяйстве, приведены в таблице 9.2.

Таблица 9.2

### Арилоксиалкановые кислоты

Соединение	НР, кг/га	Применение
2,4-Д (дакамин, видтокс и др.)	0,28–2,3	Кукуруза, зерновые, сорго, сахарный тростник, рис, на несельскохозяйственных площадях, уничтожение широколистных водных растений
МСРА (2М-4Х, МЦПА)	0,28–2,25	Зерновые, лен, рис, горох
Дихлорпроп (2,4-ДП, дикопур ДП, полимон, редипон)	2,7	Луга и пастбища, несельскохозяйственные площади
Дихлорпроп-Р	1,2–1,5	Зерновые культуры
Мекопроп (2М-4ХП, актрил М, компитокс, пропал и др.)	2–3	Зерновые культуры, луга, виноградники, плодовые культуры
Мекопроп-Р	1,2–1,5	Зерновые культуры, луга
2,4-ДМ (эмбутокс, бутоксон, бутормон и др.)	1,5–3,0	Люцерна, клевер, кормовые бобы, соя, арахис

Соединение	НР, кг/га	Применение
МСПВ (2М-4ХМ, ма- дек, тропотокс)	2,0–3,45	Клевер, горох, арахис, луговые травы
Кломепроп (юкахоуп)	0,5	Рис
Триклопир (гарлон, ремеди)	0,125–2,0	Промышленные площадки, хвойные посадки, гевея, пальмы
Флуроксипир (старане)	0,15–0,5	Хлебные злаки, хвойные посадки, плантационные культуры



2,4-Д ( $R = Cl, X = CH_2$ )

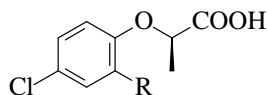
МСПА ( $R = CH_3, X = CH_2$ )

Дихлорпроп ( $R = Cl, X = \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}$ )

Мекопроп ( $R = Cl, X = \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}$ )

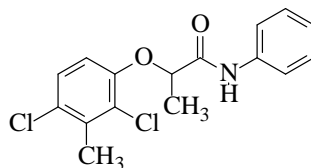
2,4-ДМ ( $R = Cl, X = (CH_2)_3$ )

МСПВ ( $R = CH_3, X = (CH_2)_3$ )



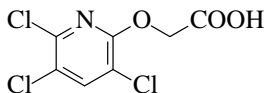
Дихлорпроп-Р ( $R = Cl$ )

Мекопроп-Р ( $R = CH_3$ )

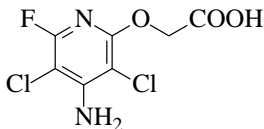


Кломепроп





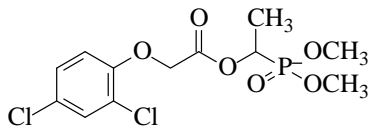
Триклопир



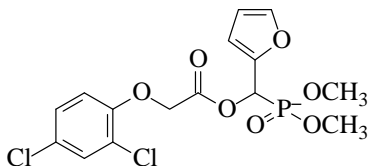
Флуорокспир

Малорастворимый в воде кломепроп разработан специально для риса и аналогичен по структуре другому анилиду с ауксиновой активностью — напроанилиду, отнесенного к ингибиторам клеточного деления (см. раздел 7.3.7).

В 2007 г. в Китае зарегистрирован необычный фосфорсодержащий эфир 2,4-Д — **клатцифос** (HW02) для борьбы с широколистными сорняками на газонах, пшенице и кукурузе в дозах 270–340 г/га. Он позиционируется как селективный конкурентный ингибитор пируват-дегидрогеназы ( $I_{50}$  для фермента гороха 18,19  $\mu\text{M}$ , риса — 867,3  $\mu\text{M}$ ). Это один из компонентов пируват-дегидрогеназного комплекса, катализирующего превращение пирувата в ацетил-СоА, промежуточного этапа между гликолизом и циклом Кребса (He et al., 2011; He et al., 2014). Другой экспериментальный препарат для кукурузы и риса с НР 50–300 г/га с тем же заявленным механизмом действия — **HWS** (He et al., 2013). В экспериментах, правда, оба соединения по эффективности слабо отличаются от 2,4-Д, а в растворах с  $\text{pH} > 7$  довольно быстро гидролизуются (He et al., 2013; He et al., 2014), что чем-то вызывает в памяти «кашу из топора».



Клатцифос



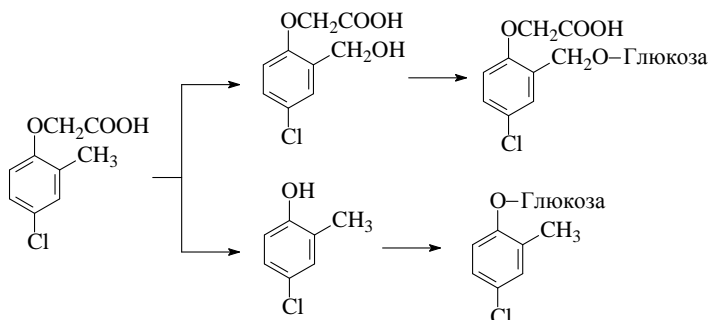
HWS

Арилоксиалкановые кислоты очень плохо растворимы в воде и образуют нерастворимые осадки с солями жесткости, поэтому их используют вместе с комплексообразователями в виде солей с щелочными металлами, но чаще — с аминами, прежде всего диметилами-

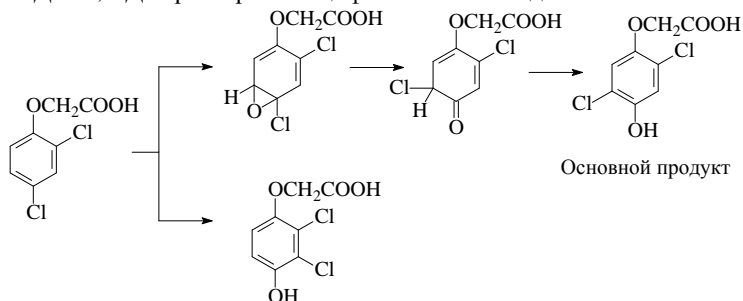
ном (растворимость в воде 730 г/л). Недавно была разработана соль 2,4-Д с холином, которая обладает пониженной летучестью и высокой растворимостью в воде (768 г/л). В США зарегистрирован состав на основе холиновой соли 2,4-Д и глифосата (Peterson et al., 2016). Низшие эфиры кислот обладают заметным давлением паров, поэтому могут повреждать чувствительные культуры на соседних с обрабатываемым участках, и в настоящее время применяются в качестве регуляторов роста растений. В гербицидных композициях обычно используются малолетучие 2-этилгексильные, бутоксиэтиловые, октиловые эфиры этих кислот. Сложные эфиры при листовом применении обладают значительно более высокой активностью, чем соли, из-за их лучшего проникновения через кутикулу и плазматические мембраны.

В России зарегистрированы препараты на основе 2-этилгексильного, октилового эфиров 2,4-Д, ее диметиламинной соли, 2-этилгексильного эфира и солей МСРА, флуороксипира и множества их смесей с дикамбой, клопиралидом, пиклорамом, хлорсульфуроном, флорасуламом, карфентразон-этилом, метсульфурон-метилом, никосульфуроном, глифосатом.

Селективность арилоксиалкановых кислот определяется помимо восприимчивости мишеней, скоростей поглощения и транспорта, различий в морфологии однодольных и двудольных растений еще и разными способами метаболизма. Ткани растений быстро метаболизируют ИУК при помощи специальных ИУК-оксидаз, относящихся к пероксидазам. Из-за их низкой активности в растущих тканях поддерживается относительно высокая концентрация ИУК (порядка  $10^{-6}$  М) и низкая концентрация (около  $10^{-10}$  М) в корнях из-за высокой активности оксидаз в них. Также происходит конъюгация ИУК с глюкозой, аминокислотами и миоинозитом, и такие связанные формы могут служить депо ауксина. Синтетические ауксины тоже способны обратимо образовывать конъюгаты с аминокислотами и сахарами. Скорость их окисления на 2–3 порядка ниже, чем ИУК, при этом могут происходить реакции гидроксилирования и расщепления боковой цепи. Так, 2-метильная группа МСРА склонна к гидроксилированию, возможно также отщепление алканоильной части молекулы:



Для 2,4-Д характерен специфический NIH-сдвиг\*:



Из продуктов реакции также образуются глюкозиды и продукты конденсации с аминокислотами.

Феноксиуксусные кислоты и их метаболиты могут образовывать нерастворимые фракции в однодольных растениях, связываясь с лигнином, пектинами и целлюлозой клеточной стенки, что редко встречается у двудольных, поэтому устойчивые однодольные растения обычно содержат очень низкие уровни свободных ауксиноподобных гербицидов, в противоположность чувствительным широколистным видам, что может быть важным фактором их селективности. В большинстве случаев продукты метаболизма гербицидов более гидрофильны, полярны, нефитотоксичны и могут откладываться в вакуолях или связываться со структурными полимерами. Исследования селективности триклопира в отношении пшеницы и звездчатки показали, что пшеница в течение 12 ч образует его эфир с глюкозой, тогда

\* NIH — от US National Institute of Health (Национальный институт охраны здоровья США), в котором такое превращение было открыто.

как чувствительная звездчатка медленно превращает гербицид в триклопир-аспартат за 48 ч (Cobb and Reade, 2010).

Метаболические превращения определяют селективность феноксимасляных кислот, таких как 2,4-ДМ и 2М-4ХМ. Так, 2,4-Д и 2М-4Х нельзя использовать на чувствительных к ним бобовых культурах, тогда как феноксимасляные кислоты превращаются в токсичные метаболиты только в широколистных сорняках в процессе β-окисления.

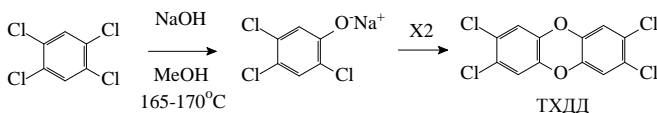
Помимо перечисленных факторов на селективность и эффективность феноксиуксусных кислот сильно влияют условия их применения, в том числе сроки, температура, влажность, состав препаративной формы, способ применения, состояние растений, высота травостоя (Peterson et al., 2016).

Несмотря на давнюю историю применения, 2,4-Д остается одним из самых востребованных гербицидов. В 2012 г. ее было продано 84 085 т на сумму более 580 млн долларов (2М-4Х — 16 500 т), и по объемам производства она уступает только глифосату (Schmitzer et al., 2015). В настоящее время она зарегистрирована на более чем 65 культурах и многих областях несельскохозяйственного применения, в том числе для обработки дорог, газонов, парков, травяных покрытий стадионов, полей для гольфа, лесных угодий и водоемов. Создан сайт, посвященный 2,4-Д ([www.24d.org](http://www.24d.org)). Был рассчитан экономический эффект от применения феноксикислот в 1992 г. в США (Cobb and Reade, 2010), где их продажи оценивались в 171 млн долларов. Если бы феноксикислоты оказались тогда под запретом, это привело бы к ежегодным убыткам в 2,599 млрд долларов, 37% из которых приходились бы на рост стоимости борьбы с сорняками из-за использования более дорогих гербицидов или других приемов, 36% — на снижение урожайности и оставшиеся 27% — на рост розничной цены продукции. Популярность 2,4-Д также обусловлена ее низкой стоимостью, сохраняющейся высокой эффективностью, традициями применения и привычками агрономов и фермеров, хорошими экологическими и токсикологическими характеристиками, быстрым действием. Так, у сульфонилмочевин, имеющих схожие области применения, заметное действие наблюдается только через 7–10 дней, а гибель сорняков наступает через 2–3 недели после применения, тогда как эффект 2,4-Д виден уже на следующие сутки. Резистентность к феноксикислотам развилась у относительно небольшого числа ви-

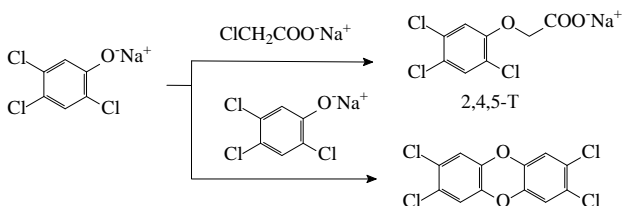
дов растений. Несмотря на распространение природно устойчивых к 2,4-Д сорняков, их удается эффективно подавлять при помощи комбинированных препаратов. Интерес к феноксикислотам после некоторого спада возрос из-за использования их в программах борьбы с глифосат-резистентными сорняками.

### Токсичность феноксикислот и диоксинов

Феноксиуксусные кислоты в чистом виде обладают умеренной токсичностью ( $LD_{50}$  для крыс 2,4-Д составляет 590 мг/кг, 2,4,5-Т — 0,5 г/кг) (Лазарев и Левина, 1976). Однако они могут содержать примеси стойких и высокотоксичных полихлорированных дибензо[*b,e*]-1,4-диоксинов (ПХДД), о которых стало известно как раз при производстве 2,4,5-Т и ее массовом применении во время войны во Вьетнаме в 1961–1971 гг. Термодинамически и химически стабильные ПХДД в небольших количествах образуются во многих процессах, в которых возможно сочетание кислорода, органических веществ и хлора в любой форме, в т.ч. в виде NaCl, например, при сгорании органических материалов (нефтепродукты, каменный уголь, древесина). Среди них наиболее токсичным считается 2,3,7,8-тетрахлордибензо[*b,e*]-1,4-диоксин (2,3,7,8-тетрахлордибензо-*п*-диоксин, 2,3,7,8-ТХДД, диоксин), и именно он образуется побочно при производстве 2,4,5-Т. Основной способ получения 2,4,5-трихлорфенола — термический гидролиз 1,2,4,5-тетрахлорбензола — сопровождается образованием ТХДД:



Такая же реакция протекает побочно при конденсации 2,4,5-трихлорфенола с хлорацетатом натрия в щелочной среде:



Диоксин обладает необыкновенно высокой токсичностью и часто считается самым опасным из синтетических ядов. Но его летальные дозы очень сильно варьируются для разных видов теплокровных животных. Наиболее чувствительна к нему морская свинка ( $LD_{50}$  0,0006–0,002 мг/кг), для мыши смертельная доза в 140–190 раз больше (0,114–0,284 мг/кг), для хомяка — примерно на 3–4 порядка выше (5 мг/кг) (Антонов, 1994). Даже у разных линий мышей и крыс разница в острой токсичности может быть десяти-тысячекратной (Tuomisto, 2005). Такая вариабельность смертельных доз не позволяет надежно экстраполировать их на человека (Антонов, 1994). Диоксин вызывает раздражение кожи, поражает печень и нервную систему, обладает мутагенным, тератогенным, эмбриотоксическим, иммуносупрессорным, канцерогенным действием *на животных*. При остром отравлении у животных наблюдается общетоксическое действие: потеря аппетита, слабость, катастрофическая потеря веса. Гибель наступает через несколько дней и даже недель, в зависимости от дозы. Хронические отравления человека характеризуются воспалением слюнных желез и гиперкератозом (хлоракне), прежде всего на лице и верхней части тела, порфирией, воспалениями печени, селезенки, нарушениями иммунной и нервной систем с преимущественным поражением периферических нейронов нижних конечностей (Лазарев и Левина, 1976; Антонов, 1994).

Из-за необычного строения диоксин химически инертен, практически нерастворим в воде и накапливается в липидах, поэтому почти не выводится из организма. Прямой мишени в организме не имеет. Диоксин связывается с Ah-рецептором (Aryl hydrocarbon receptor) в цитоплазме, обычными лигандами которого служат природные флавоноиды, полифенолы, индолы, полициклические ароматические углеводороды. Комплекс AhR с диоксином переносится в ядро, где вызывает изменение экспрессии диоксин-чувствительных генов, в частности гипериндукцию большого набора ферментов «батарей гена AhR», включая несколько изоформ цитохромов P450. Канцерогенные свойства диоксина могут объясняться окислительным стрессом, вызывающим повреждение ДНК, эндокринными нарушениями или изменением сигнальной трансдукции. В 1997 г. МАИР отнесло диоксин (именно только один 2,3,7,8-ТХДД) к веществам, канцерогенным для человека (группа 1), однако этот вывод подвергся критике как не имеющий достаточных доказательств и основанный на экспериментах на животных и механической экстраполяции на человека. В частности, оценка предыдущих исследований не находит подтверждения связи частоты заболеваемости у ветеранов Вьетнамской войны и их контактов с диоксинсодержащими гербицидами (Buffler et al., 2011), увеличения частоты смертности от рака у людей, контактировавших с феноксигербицидами или работавших на производстве хлорфенолов (Saracci, 1991), а риск рака не показал зависимости от дозы диоксина (Tuomisto, 2005) или имел J-образную зависимость, т. е. частота онкологических заболеваний по мере роста дозы диоксина сначала даже уменьшается (Tuomisto et al., 2005). Также анализ случаев врожденных пороков развития во Вьетнаме и США обнаруживает их противоречивую и слабую связь

с экспозицией диоксинсодержащими гербицидами, и риск находится на пороге статистической значимости (Ngo et al., 2006; King, 2012).

Первый крупный инцидент, связанный с производством 2,4,5-Т, произошел 8 марта 1949 г. на заводе Monsanto Chemical Corporation в г. Нитро (штат Западная Вирджиния) при срабатывании предохранительного клапана автоклава синтеза 2,4,5-трихлорфенола. Впоследствии рабочие, занятые уборкой, восстановлением оборудования и находящиеся поблизости, жаловались на раздражение глаз и дыхательных путей, головные боли, головокружение, тошноту. По прошествии недель у них наблюдались гиперпигментация кожи, боли в мышцах, нарушение функции печени и различные расстройства центральной нервной системы. У 117 работников развились симптомы хлоракне, но почти у такого же количества (111) хлоракне наблюдалось до выброса (Butler, 2005). Затем произошли аварии на химическом заводе в Северном Рейне — Вестфалии в 1949 г., в двух цехах С. Н. Boehringer Sohn в Среднем Рейне в 1952 и 1953 гг., на заводе BASF в Людвигсхафене в 1953 г. и на заводе в Гамбурге, работавшем по контракту с Boehringer, в 1954 г. При лечении пострадавших врачи выдвигали разные теории относительно причин их симптомов, напоминая те, что встречались ранее у работников, занятых на производствах полихлорированных нафталинов и бифенилов. Последний случай в Гамбурге подтолкнул дерматолога Карла Шульца (К. Н. Schulz) исследовать образцы 2,4,5-трихлорфенола разной степени очистки. Образцы высокой чистоты не вызвали кожной реакции у кроликов, в отличие от «технического» образца, предназначавшегося для получения 2,4,5-Т. Стало понятно, что хлоракне вызывает какая-то примесь в трихлорфеноле. Примерно в то же время в Гамбургском университете группа под руководством Вильгельма Зандермана (W. Sander mann) синтезировала ТХДД при изучении новых хлорфенолов для консервации древесины. У лаборанта его группы развилось хлоракне после того, как на лицо случайно попала пыль ТХДД. Зандерман обратился за консультацией к Шульцу, тот — к знакомому химику Георгу Зорге (G. Sorge), который ранее предоставил ему образцы трихлорфенола для исследований. Зорге обнаружил примесь ТХДД в техническом хлорфеноле, а затем повторно синтезировал диоксин. Шульц подтвердил свою догадку, отжавшись нанести себе на предплечье 0,01%-ный раствор диоксина, получив при этом через несколько дней картину хлоракне. В 1957 г. он с коллегами опубликовал три статьи, в которых связывал ТХДД с хлоракне у работников, подвергавшихся воздействию хлорированных углеводородов (Butler, 2005).

Все гербицидные военные исследования в Форте Детрике завершились в 1958 г., а парк оборудования был передан Министерству сельского хозяйства. К тому времени американцы чуть было не применили в Японии технологию авиационного опрыскивания полей тиоцианатом аммония (см. п. 1.1). После окончания войны в Малайе (1948–1960 гг.) Пентагон стал рассматривать британский прецедент использования гербицидного оружия как законную тактику ведения военных действий, о чем госсекретарь Дин Риск (D. Rusk) доло-

жил Джону Кеннеди (J. F. Kennedy). В 1961 г. под нажимом военных тот санкционировал начало операции «Фермерская помощь» (Operation «Ranch Hand») во Вьетнаме, продолжавшейся с 1962 по 1971 г. Для уничтожения лесов и сельхозугодий использовалась линейка «радужных гербицидов» («Rainbow herbicides»), получавших название по цвету полос, маркировавших 208-литровые транспортные бочки: Agent Green (100% *n*-бутилового эфира 2,4,5-Т) до 1963 г., Agent Pink (смесь 60% *n*-бутилового и 40% изобутилового эфиров 2,4,5-Т) до 1964 г., Agent Purple (смесь 30% *n*-бутилового, 20% изобутилового эфиров 2,4,5-Т и 50% *n*-бутилового эфира 2,4-Д) в 1961–1965 гг., Agent Blue\* (смесь какодилловой кислоты и какодилата натрия в порошке и водных растворах) в 1962–1971 гг., Agent White (21,2% 2,4-Д и 5,7% пиклорама в виде триизопропаноламинных солей) в 1966–1971 гг. и Agent Orange (по 50% *n*-бутиловых эфиров 2,4-Д и 2,4,5-Т) в 1965–1970 гг. (Young, 2009). Всего на территорию Южного Вьетнама, по уточненным данным, было вылиты 464,2 м<sup>3</sup> Agent Pink, 31 м<sup>3</sup> Agent Green, 1892,8 м<sup>3</sup> Agent Purple, 45 677,9 м<sup>3</sup> Agent Orange, содержащих от <0,5 до 47 млн<sup>-1</sup> диоксина. Несмотря на относительно небольшие по сравнению с Agent Orange объемы использования Agent Pink и Agent Purple, их вклад в диоксиновое загрязнение значителен из-за высокого содержания ТХДД в них (соответственно 65,5 и 32,8 млн<sup>-1</sup>) (Stellman et al., 2003). Таким образом, согласно новым оценкам, за время войны всего было распылено не менее 366 кг диоксина (при этом не учтены гербициды, использованные армией Вьетнама; поставленные по документам, но неизвестно куда девшиеся 400 000 л Agent Purple и пр.), а не 106–163 кг, как считалось ранее (Stellman et al., 2003).

Тем временем в результате взрыва на заводе Philips-Duffar в 1963 г. около Амстердама было выброшено около 200 г диоксина, 20 рабочих, а также специалисты, изучавшие причины взрыва, получили поражение кожи. Завод вынужденно был закрыт, а через 10 лет полностью демонтирован; элементы строений и оборудование были залиты в бетонные блоки и в таком виде сброшены в Атлантический океан около Азорских островов (Антонов, 1994). В 1976 г. в Италии в г. Севезо близ Милана произошла авария на заводе фирмы ICMESA, принадлежавшей Hoffman-La Roche, когда из предохранительного клапана реактора гидролиза тетрахлорбензола на город было выброшено 6 т реакционной массы, ориентировочно содержавшей 2–3 кг диоксина, около 200 человек получили поражение кожи (Антонов, 1994). После консультаций 26 беременных женщин сделали аборт, еще 460 женщин не прерывали беременность, у их детей не было обнаружено каких-либо пороков развития или патологий. За 1965–1968 гг. на Уфимском химическом заводе на производстве натриевой соли и бутилового эфира 2,4,5-Т зафиксировано 80 случаев поражений, связанных с воздействием диоксинов. У большинства пострадавших выявлено хлоракне, у 11 — порфирия кожи, у половины обследованных — нарушение

---

\* Agent Blue на основе какодилловой (диметиларсиновой) кислоты использовали для травя рисовых полей, на которых феноксикислоты были неэффективны.



липидного обмена, у многих — симптомы поражения печени, у многих больных тяжелый неврастенический синдром (Лазарев и Левина, 1976). По другим данным, пострадавших было 128 (Антонов, 1994). Есть мнение, что заболевших было гораздо больше, но они не регистрировались. Остается невыясненным, были ли вызваны нарушения липидного обмена, поражение печени и неврастения воздействием диоксина или другими причинами.

Таким образом, США, уже зная о токсичной примеси диоксина в 2,4,5-Т, начали операцию «Фермерская помощь», позиционируя гербициды как безопасные для человека (см. п. 1.1). Эта операция имела катастрофические последствия для природы и населения Вьетнама, Лаоса и Камбоджи и поставила вопрос об экоциде как о международном преступлении (Watts, 2019). Использование гербицидного оружия в настоящее время запрещено Протоколом I Женевской конвенции 1977 г., а также Конвенцией о запрещении военного или любого иного враждебного использования средств воздействия на природную среду (Environmental Modification Convention, или ENMOD) 1978 г.

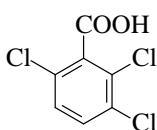
Большой отчет о токсикологии диоксина составлен Агентством по регистрации токсичных веществ и заболеваний США (ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry), которое действует под эгидой Министерства здравоохранения и социального обеспечения (DHHS, United States Department of Health and Human Services) (Pohl et al., 1998). Из этого документа следует, что «ни одно исследование, касающееся острого воздействия высоких концентраций 2,3,7,8-ТХДД или родственных ПХДД, не сообщает о смертельных случаях отравления. Проведен ряд эпидемиологических исследований, касающихся смертности среди групп населения, подвергавшихся воздействию 2,3,7,8-ТХДД или химических продуктов, загрязненных 2,3,7,8-ТХДД или родственными ПХДД, на производстве или из окружающей среды. Не обнаружено значимого увеличения числа смертей у работников производств феноксигербицидов или хлорфенолов или у работников, подвергшихся воздействию 2,3,7,8-ТХДД в результате аварии на предприятии BASF AG в Германии. Кроме того, не наблюдалась повышенная смертность в 10-летний период ни после аварии в Севезо, ни у ветеранов Вьетнамской войны, участвовавших в операции „Фермерская помощь“» (Pohl et al., 1998, р. 26). Данные о канцерогенной и тератогенной активности диоксина для человека также противоречивы. Единственным достоверным признаком отравления пока остается хлоракне.

Тем не менее исследования воздействия диоксинов на человека и окружающую среду продолжаютя. Не вызывает сомнений чрезвычайно высокая стойкость диоксина в окружающей среде и его способность накапливаться в пищевых цепях. Полихлорированные диоксины отнесены Стокгольмской конвенцией, ратифицированной Россией в 2011 г., к стойким органическим загрязнителям, что предусматривает сокращение их ненамеренной продукции в технологических процессах.

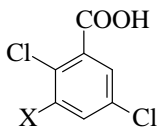
### 9.1.6. Бензойные кислоты

Фенилуксусная кислота обладает слабой ауксиновой активностью и гербицидными свойствами. Как трогательно замечено, «по своему действию на корнеобразование фенилуксусная кислота значительно уступает индолилуксусной кислоте и совсем неактивна при укоренении герани» (Мельников и Баскаков, 1962). В качестве стойкого гербицида сплошного действия для несельскохозяйственных площадей ранее использовалась 2,3,6-трихлорфенилуксусная кислота (хлорфенак, фенак) в высоких дозах (до 18 кг/га).

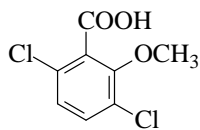
Незамещенная бензойная кислота не обладает гербицидной активностью, но ее галогенпроизводные нашли применение в качестве гербицидов. Эти вещества в том числе действуют на растения, нечувствительные к феноксикислотам, поэтому бензойные кислоты часто используются в смесях с 2,4-Д и другими гербицидами. Некоторое применение нашли 2,3,6-трихлорбензойная кислота (трисбен, **ТВА**), **динобен**, **хлорамбен** (амибен) для борьбы с видами ромашек, горцев, подмаренником. Из-за сложности разделения изомеров в СССР выпускались препараты Х-33-80 и бензак 103А, представляющие собой сложные смеси три- и тетрахлорбензойных кислот (Мельников и Баскаков, 1962).



ТВА



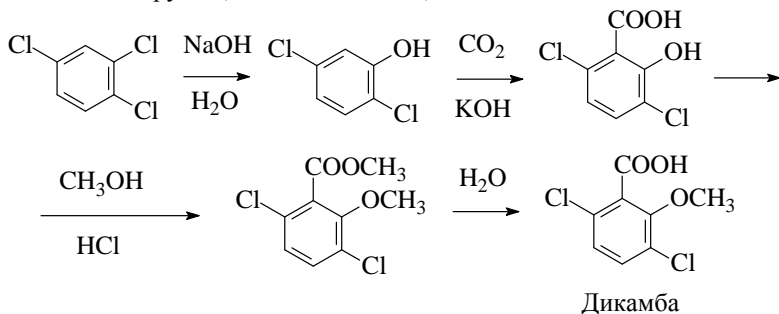
Динобен (X = NO<sub>2</sub>)  
Хлорамбен (X = NH<sub>2</sub>)



Дикамба

Высокий синергизм с 2,4-Д и 2М-4Х проявляет **дикамба** (банвел Д, дианат), которая применяется в смеси с ними для борьбы с устойчивыми сорняками (70–240 г/га) или самостоятельно против лютика, борщевика, калужницы, щавеля (0,75–1,5 кг/га) на зерновых культурах и сенокосных угодьях. Хорошие экотоксикологические характеристики делают ее одним из самых востребованных гербицидов. Дикамбу получают гидролизом трихлорбензола до смеси фенолов, из которой 2,4-дихлорфенол используют для получения

2,4-Д, а 2,5-дихлорфенол карбоксилируют по Кольбе — Шмитту, а затем метилируют (Мельников, 1987):



В России зарегистрированы препараты на основе диметил-аминной (банвел, дианат, деймос, оптимум, девиз и др.) и диэтанол-аминной (рефери) солей дикамбы и ее смесей с 2,4-Д, в том числе в виде 2-этилгексильовых эфиров, мекопропом, римсульфуруном, топрамезоном, флорасуламом, никосульфуронном, триасульфуронном, метсульфурон-метилом, хлорсульфуронном, тритосульфуронном.

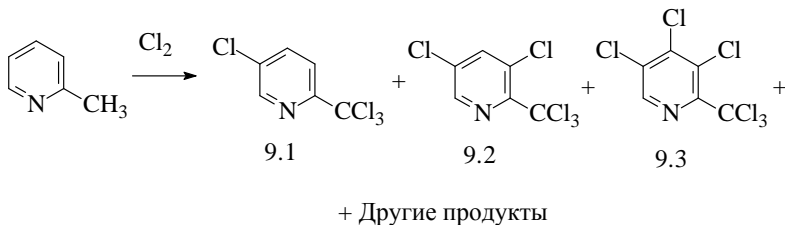
Трикамба (банвел Т, 2-метокси-3,5,6-трихлорбензойная кислота) не получила широкого применения.

Среди производных бензойной кислоты известны вещества с другими типами активности, например ингибитор транспорта ауксинов 2,3,5-трийодбензойная кислота (п. 9.2), ингибиторы транспорта электронов в ФС II и разобщители фосфорилирования оксинилы (п. 3.2.3), ингибиторы протопорфириногенаоксидазы ацифлуорфен и др. (п. 4.2.2), ингибитор ацетоллактатсинтазы имазаметабенз (п. 5.4.3), ингибитор клеточного деления хлортал-диметил (п. 7.2.5), ингибиторы биосинтеза целлюлозы дихлобензил и хлортиамид (п. 8.2), а салициловая кислота в растениях служит сигнальным веществом.

### 9.1.7. Пиколиновые кислоты

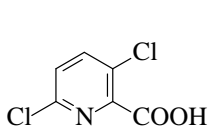
Пиколиновые кислоты с гербицидной активностью были открыты случайно сотрудниками компании Dow Chemical в конце 1950-х гг. Сотрудники ее биологического отдела обнаружили, что хлорированные пиколины **9.1** и **9.2** задерживают рост нитрозирую-

щих бактерий и замедляют ретроградацию аммонийного и мочевиного азота в почве, способствуя его сохранению (сейчас для этой цели используется 6-(трихлорметил)-2-хлорпиридин, или нитрапирин). Был разработан метод хлорирования  $\alpha$ -пиколина при 140°C, который приводит к получению сложной смеси хлорированных продуктов, содержащую до 70% целевых 5-хлор-2-(трихлорметил)пиридина (**9.1**) и 3,5-дихлор-2-(трихлорметил)пиридина (**9.2**):

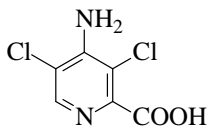


Реакционную массу сложно разделить, поэтому она была испытана без выделения целевых компонентов вместе с аммонийным удобрением на кукурузе. Неожиданно картина повреждения растений вышла самой удручающей. Поиск ответственных за гербицидную активность компонентов этой смеси привел к обнаружению двух новых веществ, обладающих мощным гербицидным действием на проростки: **клопиралида** и **4-амино-3,5-дихлорпикколиновой кислоты**. Последнее соединение, очевидно, образовывалось в почве из гексахлорпиколина **9.3** при его взаимодействии с аммонийным азотом и микробном гидролизе трихлорметильной группы в карбоксильную. По иронии именно эта кислота не стала коммерческим гербицидом, несмотря на то, что действует на большее количество сорняков, чем клопиралид (Epp et al., 2019). Это связано с тем, что был открыт ее аналог — **пиклорам** с еще более широким диапазоном активности, выпущенный в 1962 г. для борьбы с древесной растительностью, который использовался в составе композиции Agent White во время Вьетнамской войны. Пиклорам (тордон, хлорамп) легко проникает в растения через листья и почву, инъекции и насечки. Он используется прежде всего на несельскохозяйственных площадях и пастбищах в дозах 125–1120 г/га. Это наиболее устойчивый гербицид среди всех производных пиридина, способный ос-

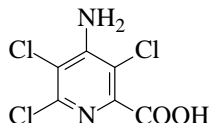
таваться в почве в течение 2–3 лет. Он сохраняет активность в навозе животных, пасшихся на обработанных им угодьях. В 2012 г. его продано 2737 т (Schmitzer et al., 2015).



Клопиралид



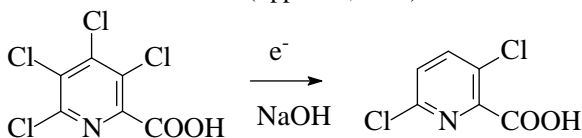
4-Амино-3,5-дихлор-  
пиколиновая  
кислота



Пиклорам

В 1975 г. был выпущен **клопиралид** (лонтрел) прежде всего для защиты масличного рапса, но также сахарной и кормовой свеклы, кукурузы. Это один из немногих гербицидов, который подавляет бодяк полевой, а также горчак ползучий. Горчак ядовит, не поедается скотом, поэтому при перевыпасе заполняет собой все поле, которое делается совершенно непригодным для сельскохозяйственного использования. Клопиралид применяется как самостоятельный гербицид (0,05–0,2 кг/га), так и в смесях с пиклорамом, 2,4-Д и другими для борьбы с устойчивыми растениями. Продажи клопиралида в 2012 г. достигали 1811 т (Schmitzer et al., 2015).

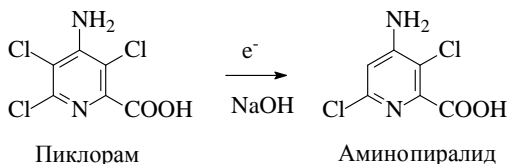
Примерно через 40 лет после открытия пиклорама был синтезирован аминопиралид, коммерциализованный в 2005 г. Его открытие тормозилось сложностью получения, а также отсутствием достаточного интереса к поиску новых продуктов при наличии относительно недорогого и высокоактивного пиклорама. Толчком к лабораторному синтезу аминопиралида в конце 1990-х гг. и оценке его гербицидных свойств послужила разработка улучшенного метода производства клопиралида электролизом тетрахлорпиколиновой кислоты (Erp et al., 2019):



Клопиралид

Этот метод оказался достаточно выгодным (взамен восстановления тетрахлорпикколиновой кислоты или перхлорпикколиина гидразингидратом), чтобы построить электролитический реактор для производства клопиралида в г. Мидленде (штат Мичиган).

Из-за того, что тетрахлорпикколиновая кислота и пиклорам производятся на одной и той же установке в г. Фрипорте (штат Техас), внешне выглядят как влажные грязно-белые кеки, примерно одинаково упакованы, хранятся на одном складе и отправляются в пункты назначения в Мидленде, расположенные менее чем в трех кварталах друг от друга, существует риск того, что пиклорам может быть по ошибке загружен в реактор для производства клопиралида. Чтобы определить, как такая гипотетическая случайная замена повлияет на качество клопиралида и целостность реактора, в лаборатории Dow смоделировали процесс электролиза пиклорама, при этом получился **аминопиралид**, испытания которого показали его высокую гербицидную активность более широкого спектра, чем у сырья (Epp et al., 2019):



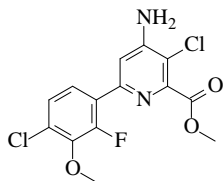
Первоначально препараты аминопиралида были разработаны для уничтожения инвазивных и токсичных видов сорняков на пастбищах и промышленных площадках (электрические подстанции, насыпи и обочины дорог) с обычными НР 60–120 г/га. Потенциальный вред таких растений только в США оценивается суммой, превышающей 2 млрд долларов в год. Его также применяют на зерновых и масличном рапсе для подавления некоторых проблемных сорняков при НР 5–12 г/га. К нему чувствительны виды осота (в том числе бодяк полевой), чертополоха, василька, амброзии, щавеля, горца, паслена (Epp et al., 2019). В 2012 г. его продано 250 т (Schmitzer et al., 2015). Сейчас аминопиралид используется также для восстановления естественных экосистем и сохранения среды обитания диких животных, находящихся под угрозой, например прерий. Виды мескито (*Prosopis* spp.) — это полуаридные колючие древесные растения, встречающиеся в Новом Свете, Африке и Австралии, которые часто образуют густые заросли и могут становиться

доминирующими, снижая биологическое разнообразие и качество среды обитания животных, питающихся ветками. Применение аминопиралида совместно с клопиралидом позволяет длительно сдерживать рост мекки-то, не влияя на большинство ценных древесных пород. Примером восстановления среды обитания могут служить острова Мидуэй в Тихом океане, которые используются для гнездования многими видами морских птиц, в том числе темнопинным альбатросом. Инвазивная вербесина энцелиевидная (*Verbesina encelioides*) вытесняла аборигенную флору, формируя плотные заросли монокультуры и угрожая гнездовой альбатроса. Все попытки борьбы с ней механически или при помощи гербицидов оставались безуспешными вплоть до 2011 г., когда начал применяться аминопиралид в дозах 90–120 г/га, обеспечив длительное угнетение этого сорняка и значительно улучшив среду гнездования морских птиц (Epp et al., 2019).

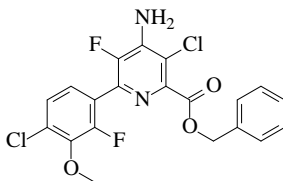
Пиклорам и аминопиралид имеют иные рецепторы, чем другие ауксины. Так, мутанты *Arabidopsis* по четырем генам *tir1 afb1 afb2 afb3*, нечувствительные к ИУК и 2,4-Д, остаются восприимчивыми к пиклолиновым кислотам, тогда как мутант *afb5* становится устойчивым к пиклораму и аминопиралиду, сохраняя чувствительность к ИУК и 2,4-Д (см. п. 9.1.4). Разницей в родстве к рецепторам TIR1/AFB ауксиновых гербицидов может объясняться их избирательная активность (Bell et al., 2019; Epp et al., 2019).

В России зарегистрированы препараты на основе клопиралида (лонтрел, лорнет, корректор, хакер и др.), его 2-этилгексилового эфира, смеси с пиклорамом (галера, галион, круцифер и др.), аминопиралидом, имазамоксом, флуроксипиром, 2,4-Д, смеси пиклорама с 2М-4Х (горгон) и этаметсульфурон-метилом, аминопиралида с флорасуламом (ланцелот 450).

Открытие аминопиралида в 1998 г. вызвало интенсивные исследования возможности введения различных заместителей в пиридиновое ядро. Так была открыта новая группа 6-арилпикколинов, среди которых в 2007 г. впервые сообщено об активности **галауксифен-метила** (арилекс), в 2012 г. появился **флорпирауксифен-бензил** (ринскор).

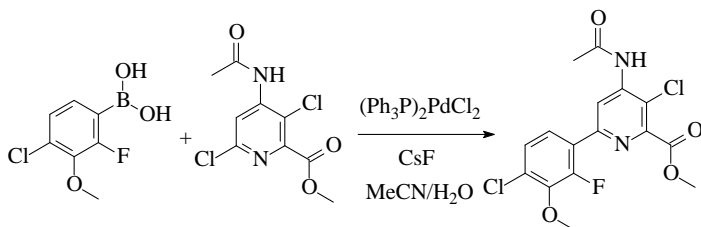


Галауксифен-метил



Флорпирауксифен-бензил

Синтез 6-арилпиколинов осуществляют сочетанием бороновых кислот с соответствующими защищенными по аминогруппе 6-хлор-пиколинатами (Schmitzer et al., 2019), например:



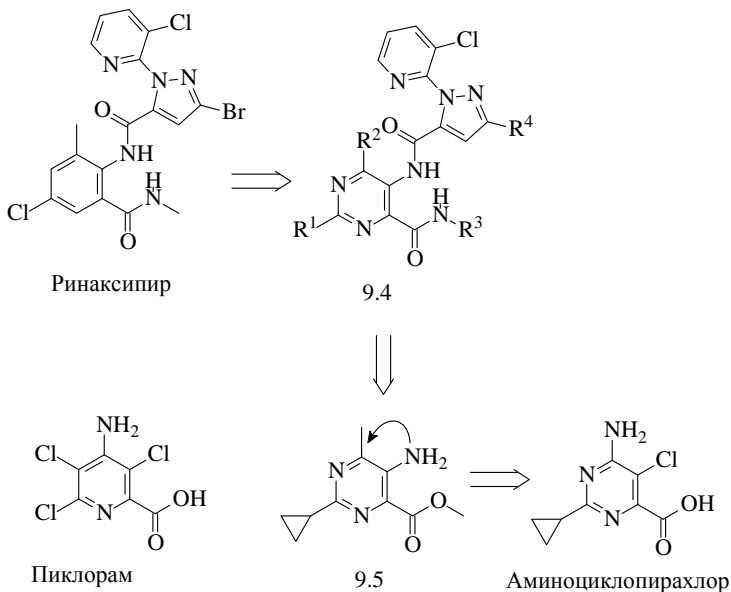
Галауксифен-метил разработан компанией Dow AgroScience для послевсходового применения на злаках, масличном рапсе, кормовых крестоцветных и газонах и для довсходовой защиты некоторых пропашных культур, таких как соя, кукуруза и хлопчатник в дозах 5–10 г/га. Он быстро распадается в тканях растений и проявляет природную избирательность в отношении зерновых культур, включая пшеницу, рожь, овес, тритикале. Часто к нему добавляют антидот клохинтоцет для обеспечения селективности на всех стадиях развития культурных растений и погодных условий. В отличие от других ауксиновых гербицидов, арил-лекс сохраняет активность при неблагоприятных условиях, таких как холодная погода. Он имеет уникальный спектр действия, в том числе против наиболее проблемных широколистных сорняков, например устойчивых к ингибиторам ацетолактатсинтазы и глифосату.

Флорпирауксифен-бензил разработан для защиты риса в дозах 5–50 г/га.

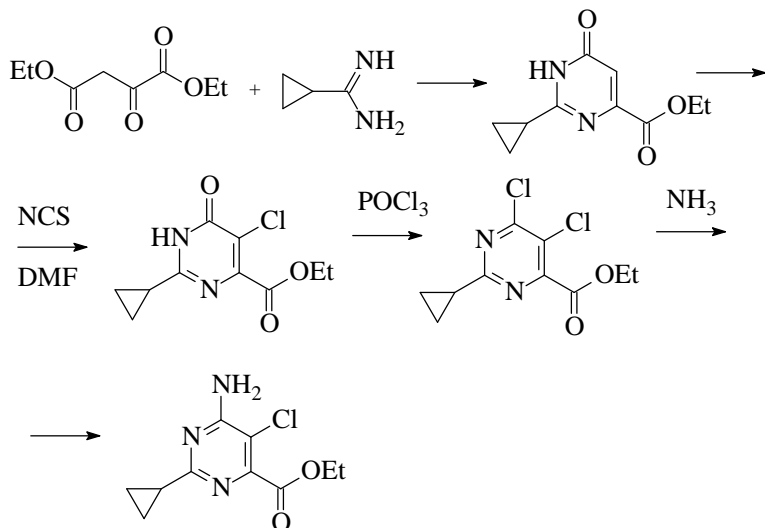


### 9.1.8. Аминоциклопирахлор

Открытие еще одной группы гормональных гербицидов, пиримидинкарбоновых кислот, произошло в процессе исследования DuPont антранилиамидных инсектицидов, результатом которого стало создание **ринакспира** (хлорантранилипрола). Одно из направлений программы имело целью улучшить системные свойства подобных соединений, а для этого требовалось снизить его липофильность, например, заменив фенильное кольцо гетероциклом для увеличения его растворимости в воде. Инсектицидная активность пиримидиновых аналогов структуры **9.4** оказалась средней, но промежуточные продукты их синтеза были протестированы на гербицидную активность. Среди изученных веществ продукт **9.5** с циклопропильным заместителем проявил умеренные гербицидные свойства. Изменение положения и состава заместителей в нем по аналогии с **пиклорамом** привели к получению **аминоциклопирахлора** (Krähmer et al., 2019), который был зарегистрирован в 2010 г.



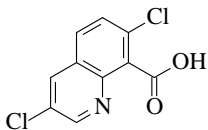
Аминоциклопирахлор можно получить конденсацией диэтилхлороацетата с циклопропанкарбонсукцинимидом с последующим хлорированием продукта *N*-хлорсукцинимидом (NCS) и хлороксидом фосфора и замещением одного атома хлора аминогруппой (Kräher et al., 2019):



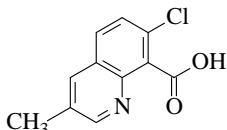
Аминоциклопирахлор зарегистрирован для борьбы с одно- и многолетними широколистными и древесными растениями, лианами и травами на участках непищевого назначения, таких как земли общего пользования, национальные резерваты дикой природы, рекреационные территории, газоны, поля для гольфа и дерновые хозяйства в дозах 80–110 г/га. Он имеет широкий спектр активности, в том числе против сорняков, устойчивых к ингибиторам ацетолактатсинтазы и глифосату. Наряду с широколистными аминоциклопирахлор подавляет также некоторые однодольные сорняки, такие как субтропические мелкочесушник лозный и императу цилиндрическую.

### 9.1.9. Хинолинкарбоновые кислоты

В середине 1980-х гг. компания BASF сообщила об открытии гербицидной активности 8-хинолинкарбоновых кислот. В 1989 г. был зарегистрирован **хинклорак** (фацет, квин) для применения на рисе, а в 1993 г. — **хинмерак** (гавелан, нимбус) на зерновых, масличных, рапсе и сахарной свекле.



Хинклорак



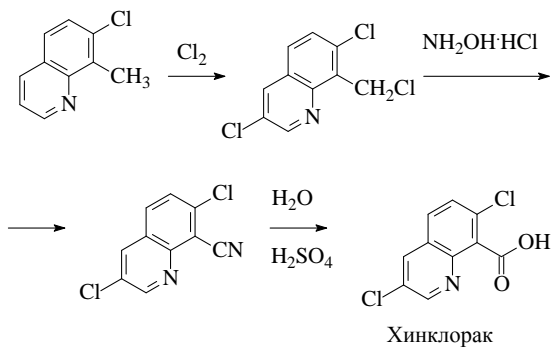
Хинмерак

Хинмерак используется для борьбы с подмаренником цепким и видами вероники при НР 0,25–1 кг/га. В России зарегистрированы его смесевые препараты с имазамоксом (нопасаран), хлоридазоном (ребелл) и метазаклором (бутизан стар, транш супер, орлан) на рапсе и сахарной свекле против однолетних одно- и двудольных сорняков.

Хинклорак обладает уникальной для ауксинов способностью подавлять злаковые сорняки в дозах 0,25–0,75 кг/га, в том числе виды ежовника, росичек, щетинника в посадках риса. Он проявляет слабую ауксиновую активность в тестах удлинения coleoptily пшеницы и корня огурца, изгибания побегов огурца, биосинтеза этилена на сое. Притом что влияние хинклорака на чувствительные широколистные сорняки похоже на действие других ауксиноподобных гербицидов, повреждения однодольных растений сильно отличаются от симптомов, появляющихся под влиянием ауксинов в высоких дозах. Он приводит к быстрому прекращению роста из-за интоксикации меристем с последующим пожелтением, увяданием и некрозом листьев, а затем гибелью растения, не вызывая аномального роста или дефектов развития, какие наблюдаются при действии типичных гормональных гербицидов. Исследования механизма действия хинклорака показывают, что одного только повышения уровня абсцизовой кислоты и пероксида водорода недостаточно для появления наблюдаемого эффекта. Фитотоксичность хинклорака связана со стимуляцией синтеза аминокислоты циклопропанкарбоновой кислоты и последующим образовани-

ем из нее этилена и цианида в побегах. Обработка растений АЦК или KCN имитирует действие хинклорака на однодольные растения, тогда как его повреждающее действие снижается при обработке растений ингибиторами АЦК-синтазы (аминоэтоксивинилглицином) и в присутствии антисмысловых конструкций гена АЦК-синтазы в трансгенных растениях (Grossman, 1996). До изучения хинклорака считалось, что высокая активность  $\beta$ -цианоаланинсинтазы ( $\beta$ -CAS) в тканях с высоким уровнем образования этилена (например, 1650 нмоль  $\text{г}^{-1} \text{ч}^{-1}$  в спелых яблоках) позволяет поддерживать безопасные концентрации синильной кислоты порядка 1  $\mu\text{M}$ , поэтому цианид не играет роли в фитотоксичности. Однако этот взгляд изменился при исследовании влияния хинклорака на активность  $\beta$ -CAS: она почти не увеличивалась у чувствительных видов, но возрастала в несколько раз у устойчивых растений, в том числе у риса (Grossman, 2010). Кроме проявления ауксиноподобной активности хинклорака ингибирует биосинтез целлюлозы (см. п. 8.2), поэтому отнесен HRAC сразу к двум классам L и O. Его среднеингибирующая концентрация для каллуса фасоли  $I_{50}$  составляет 10  $\mu\text{M}$ , для корней *Arabidopsis* — 8  $\mu\text{M}$ , что примерно в 20 раз выше, чем у дихлобензила (Acebes, 2010).

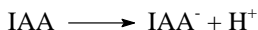
Хинклорака получают хлорированием 8-метил-7-хлорхинолина с последующей обработкой продукта гидроксиламином и гидролизом (Unger, 1996):



## 9.2. Ингибиторы транспорта ауксинов

Ауксин регулирует множество процессов в растениях благодаря своему асимметричному распределению в тканях во время важных этапов роста и развития. Ауксины синтезируются в стеблевых меристемах, молодых листьях и цветках и переносятся вниз по растению до кончиков корней. Основной их поток перемещается по флоэме вместе с продуктами фотосинтеза. Перенос ауксинов на короткие расстояния происходит при помощи уникальной системы *полярного транспорта* непосредственно от клетки к клетке. Этот процесс направленный и основывается на неравномерном распределении выводящих переносчиков в плазматической мембране, которые должным образом ориентируют поток гормона. Перемещение молекул ауксинов через мембраны осуществляется за счет хемиосмотической полярной диффузии и при помощи транспортных белков.

По разные стороны плазмалеммы существует градиент pH от примерно 5,5 в матриксе клеточной стенки до 7,0 в цитоплазме. Несложно рассчитать, что ИУК, будучи слабой кислотой ( $pK_a$  4,75), в кислой среде апопласта диссоциирована примерно на 82% ( $IAA^-$ ), остальные 18% находятся в молекулярной протонированной форме ( $IAA$ ). Липофильные молекулы ИУК способны проникать через мембрану внутрь клетки за счет диффузии, причем их накопление может проходить по росту градиента концентрации, так как в цитозоле при pH 7,0 они диссоциируют практически нацело:



Оказавшись внутри клетки, ионы  $IAA^-$  уже не могут покинуть ее за счет диффузии: мембрана оказывается для них непреодолимым препятствием. Хемиосмотическая диффузия требует только вторичного расходования энергии на поддержание трансмембранного градиента pH (рис. 9.8).

Однонаправленное перемещение ауксинов через плазматическую мембрану также осуществляется активным транспортом при катализе специфическими белками-переносчиками. У *Arabidopsis* известны три главных группы таких переносчиков: входные (инфлюксные) белки AUX1/LAX (по названиям мутантов с генами устойчивости к ауксинам — auxin resistant 1/like-AUX1), выходные

(эффлюксные) каналы семейства PIN (от мутантов pin-formed\*) и ABC-транспортёры\*\* подтипа В (ABCB, называемые также PGP (permeability glycoproteins) — Р-гликопротеины, или MDR (multidrug resistance proteins), — белки множественной лекарственной устойчивости), которые участвуют в перемещении ауксинов в обоих направлениях. Многие синтетические ауксины эффективно имитируют ИУК при воздействии на рецепторы TIR1/AFB, но очень мало данных об их взаимодействии с ИУК-переносчиками.

У *Arabidopsis* известны четыре типа переносчиков AUX1/LAX. Эти трансмембранные белки, гомологичные пермеазам аминокислот, обеспечиваются энергией за счет градиента протонов и работают в режиме  $2H^+$ -симпорта (Petrášek and Friml, 2009; Zažímalová et al., 2010). AUX1/LAX распознают ИУК и 2,4-Д, но не другие ауксиноподобные соединения (Bell et al., 2019).

Семейство переносчиков PIN у *Arabidopsis* насчитывает восемь представителей. Белки PIN5, PIN6 и PIN8 предположительно регулируют поток ауксина из цитозоля в эндоплазматический ретикулум, тогда как PIN1, PIN2, PIN3, PIN4 и PIN7 располагаются в плазматической мембране, работая эффлюксными транспортёрами. Они функционируют как ионные каналы, выпуская ионы  $IAA^-$  из клетки за счет разности концентраций (Petrášek and Friml, 2009). Эти переносчики распределены в мембране неравномерно, чем обеспечивается направленный поток ауксина. Они способны распознавать ИУК, но не 2,4-Д (Bell et al., 2019).

ABCB-переносчики захватывают ИУК при ее низкой концентрации (<50 nM) и действуют как эффлюксные переносчики при высокой концентрации за счет энергии сопряженного расщепления АТФ (Bell et al., 2019).

---

\* Название дано из-за того, что мутанты *Arabidopsis* по гену *pin1* образуют иглообразные (англ. pin-formed) голые побеги без листьев и цветков.

\*\* От ATP-binding cassette transporters – АТФ-связывающие кассетные транспортёры.

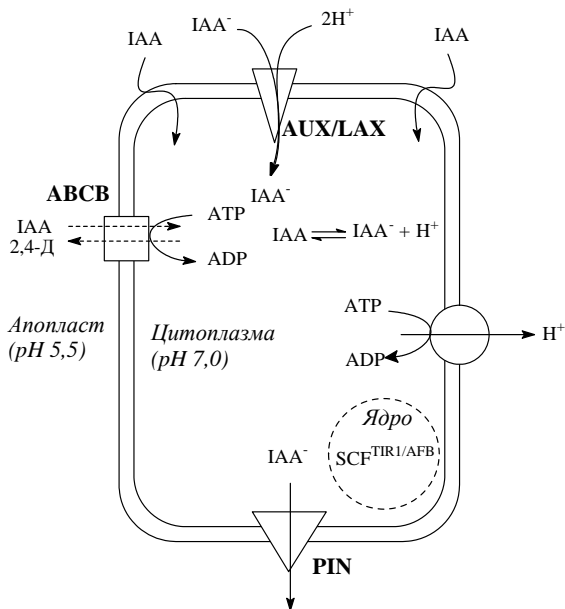


Рис. 9.8. Схема транспорта ауксина (IAA) через плазматическую мембрану (по Zažímalová et al., 2010; Morris et al., 2010; Bell et al., 2019). Ненаправленный входящий поток ауксина обеспечивается хемиосмотической диффузией, белками AUX1/LAX и ABCB, направленный исходящий — белками PIN и ABCB.

Асимметричное перемещение ауксинов определяет отклик растений на действие света (фототропизм) и силы тяжести (гравитропизм). Отрицательный гравитропизм стеблей, положительный гравитропизм корней и изгиб побегов в сторону света обеспечиваются неравномерным распределением ауксина по разным сторонам стимулируемого органа. Это различие в распределении ауксина и последующее изгибание происходят неодинаково в зависимости от особенностей ткани: в побегах высокие внутриклеточные концентрации ауксина инициируют растяжение клеток, тогда как в корнях они ингибируют этот процесс. В корнях гравитация воспринимается при помощи клеток корневого чехлика, содержащих статолиты — мелкие

крахмальные зерна, которые смещаются в клетке под действием силы тяжести при перемене ее положения в пространстве. Они давят на мембрану, и к месту их скопления, в нижнюю часть клетки, перемещаются переносчики PIN3. Поток ауксина перенаправляется к нижней стороне кончика корня, откуда он идет через латеральный чехлик и клетки эпидермиса при помощи переносчиков AUX1, PIN2 и ABCB в зону растяжения, где вызывает ингибирование роста клеток (рис. 9.9). В побегах гравитация воспринимается клетками эндодермы тоже благодаря статолитам. Вероятно, что, как и при геотропическом отклике корня, перемещение PIN3 в нижнюю часть клеток вызывает накопление ауксина на нижней поверхности побега, что приводит к его изгибанию вверх. Механизм асимметричного распределения ауксина в ответ на освещение остается неизвестным, но эксперименты с ингибиторами его транспорта и мутантными растениями показывают, что он также зависит от активности всех переносчиков ауксина, включая PIN3, AUX1 и ABCB (Petrášek and Friml, 2009).

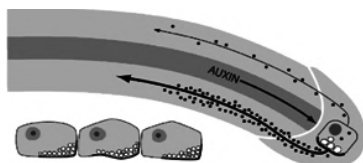
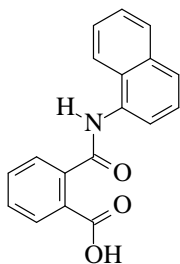


Рис. 9.9. Схема гравитропизма корней. Ауксин поступает к кончику корня через стель (осевой цилиндр), симметрично латерально распределяется из колумелы (центрального чехлика) и транспортируется базипетально (от кончика к основанию) по латеральному чехлику и эпидермису в зону растяжения корня. После переориентирования корня статолиты в колумеле оседают на дно клеток, белки PIN3 перемещаются вслед за ними и облегчают транспорт ауксина в нижнюю часть корня. Там он ингибирует растяжение клеток, вызывая гравитропический изгиб (Morris et al., 2010)

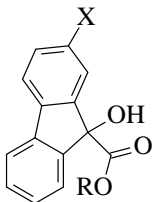
Большинство ауксиноподобных гербицидов проникают в клетки путем диффузии благодаря липофильности своих протонированных форм. Тем не менее большой набор транспортеров, способных распознавать разные типы молекул ауксинов, может играть важную роль в усилении или ослаблении их действия.



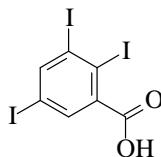
В 1949 г. была обнаружена способность *N*-(1-нафтил)фталаминовой кислоты нарушать у растений тропические реакции, что позволило признать ее ингибитором полярного транспорта ауксина. *N*-(1-Нафтил)фталаминовая кислота (NPA, **напталам**) у всех растений имитирует фенотипические признаки мутантов *pin1*. Другое хорошо известное вещество, вызывающее изменение фенотипа у половины изученных растений, сходное с проявлением мутации *pin1*, — 9-гидрокси-9-флуоренкарбоновая кислота (**флуренол**). Малоэффективна для фенокопирования *pin*-formed мутантов **2,3,5-триодбензойная кислота**, ингибирующая транспорт ауксинов и вызывающая подобные изменения только у 10% растений (Teale and Palme, 2018).



Напталам



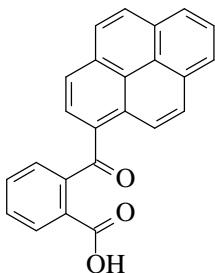
Флуренол (X = R = H)  
Хлорфлуренол-метил  
(X = Cl, R = CH<sub>3</sub>)



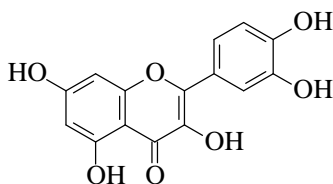
2,3,5-Триодбензойная  
кислота

Напталам и другие производные бензойной кислоты, замещенные в *орто*-положении мостиковой группой с другим арильным заместителем, среди которых наибольшей активностью обладает **2-(1-пиреноил)бензойная кислота**, получили название *фитотропины* (Katekar and Geissler, 1980). Эти соединения нарушают тропические реакции растений, а в больших концентрациях тормозят удлинение корней и побегов. Производные гидроксифлуоренкарбоновой кислоты — флуренол и **хлорфлуренол-метил** — помимо подавления фототропического и геотропического отклика и замедления роста побегов и боковых корней, вызывают нарушение апикального доминирования и морфологические изменения — формирование аномалий молодых органов. Эта группа веществ названа *морфактинами*

kar and Geissler, 1980). Зависимость ингибирования роста фитотропинами от логарифма концентрации имеет характерную двухфазность, а кривые этой зависимости — две ступени, в отличие от действия триодбензойной кислоты, для которого проявляется равномерный рост угнетения с ростом концентрации (Katekar and Geissler, 1980). Триодбензойная кислота слабо тормозит транспорт ауксинов, но примерно в 100 раз эффективнее, чем ИУК, проникает через мембраны в физиологических условиях. Она выступает конкурентом ауксинов, в том числе за белки-переносчики (Teale and Palme, 2018). Растительные флавоноиды, предполагаемые эндогенные модуляторы транспорта ауксина, например, **кверцетин**, могут вносить вклад в проявление движений растений, влияя на активность и экспрессию белков PIN и ABCB (Petrášek and Friml, 2009; Morris et al., 2010).



2-(1-Пиреноил)бензойная кислота



Кверцетин

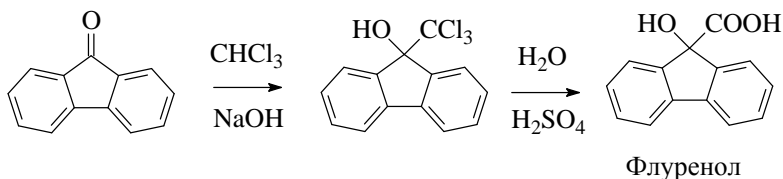
Существует много доказательств того, что напталам связывается со специфическим NPA-связывающим белком (NBP) с высокой аффинностью, отличным от PIN, но соединенный с ним третьим белком. Известно, что ABCB-переносчики чувствительны к действию NPA, которая может конкурировать за их связывание с АТР. Назначение NBP в растениях остается невыясненным, но возможно, что его природными регуляторными лигандами служат флавоноиды (Morris et al., 2010; Teale and Palme, 2018).

Ингибиторы транспорта ауксинов подавляют выведение из клеток ауксинов, приводя к их накоплению до токсических концентраций. Нарушение геотропической реакции вызывает неправильный

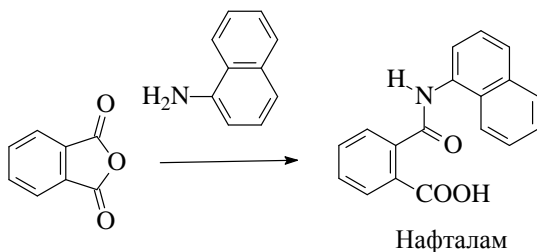
рост побегов и корней, перестающих ориентироваться в пространстве. Некоторые из ингибиторов транспорта ауксинов нашли применение в качестве гербицидов, часто в смеси с 2,4-Д и другими ауксиноподобными соединениями, с которыми они проявляют сильный синергизм. HRAC относит соединения типа фитотропинов к группе Р (ингибиторы транспорта ауксинов), тогда как морфактины — к группе Z (неизвестный механизм действия).

$\alpha$ -Нафтоксиуксусная кислота — известный ингибитор поступления ауксинов в клетку (Morris et al., 2010), по структуре аналогична напропамиду (см. п. 6.3.7).

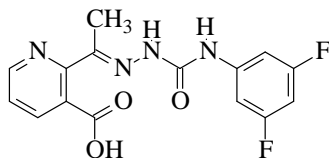
Флуренол (флурекол), его бутиловый эфир и хлорфлуренолметил используются как синергисты фенокисгербицидов в дозах 0,5–2 кг/га на несельскохозяйственных площадях, травостое, хлебных злаках и рисе. Флуренол получают взаимодействием 9-флуоренона с хлороформом с последующим гидролизом трихлорметильного производного:



Напталам (нафталам, аланап) используется для довсходового уничтожения широколистных сорняков при возделывании огурца, дыни, сои, арахиса и некоторых других культур с НР 2–5,5 кг/га. Его получают нагреванием 1-нафтиламина с фталевым ангидридом:



Фенилсемикарбазоны *o*-ацетилбензойной кислоты, вероятно, взаимодействуют с NBP (Brunn et al., 1991). Их гетероаналог **дифлу-фензопир** используется в дозах 185–370 г/га в смеси с дикамбой 1:2,5 (дистинкт), дикамбой и никосульфуроном (селебрити плюс) для борьбы с одно- и многолетними широколистными сорняками на кукурузе, которая его быстро метаболизирует. При сольном применении дифлуфензопир подавляет рост растений, препятствуя выходу ИУК из клеток меристем ( $I_{50}$  19 нМ), и нарушает геотропическую реакцию корней ( $I_{50}$  0,6 нМ), но вместе с дикамбой вызывает ее накопление в апексах стеблей, способствуя проявлению ее токсичности (Cobb and Reade, 2010).



Дифлуфензопир

## Литература

- Антонов, Н. С. Химическое оружие на рубеже двух столетий. — М. : Прогресс, 1994. — 175 с.
- Гудвин, Т. Введение в биохимию растений / Т. Гудвин, Э. Мерсер. — М. : Мир, 1986. — Т. 2. — 312 с.
- Лазарев, Н. В. (ред.). Вредные вещества в промышленности. Справочник для химиков, инженеров и врачей. Т. 2 : Органические вещества / под ред. Н. В. Лазарева и Э. Н. Левиной. — Л. : Химия, 1976. — 624 с.
- Мельников, Н. Н. Химия гербицидов и регуляторов роста растений / Н. Н. Мельников, Ю. А. Баскаков. — М. : Госхимиздат, 1962. — 724 с.
- Мельников, Н. Н. Пестициды. Химия, технология и применение. — М. : Химия, 1987. — 712 с.
- Муромцев, Г. С. (ред.). Регуляторы роста растений / К. З. Гамбург, О. Н. Кулаева, Г. С. Муромцев [и др.] / под ред. Г. С. Муромцева. — М. : Колос, 1979. — 246 с.

Никкелл, Л. Дж. Регуляторы роста растений. Применение в сельском хозяйстве. — М. : Колос, 1984. — 192 с.

Ракитин, Ю. В. Химическая регуляция плодообразования у тепличной культуры томатов / Ю. В. Ракитин, Р. А. Алимова // Изв. АН СССР. Сер. «Биология». — 1976. — № 2. — С. 193–207.

Ракитин, Ю. В. Ростовые вещества как средства повышения продуктивности томатов / Ю. В. Ракитин, А. В. Крылов. — М. : Изд-во АН СССР, 1940. — 40 с.

Садовский, А. С. Химия с ауксинами, или История реабилитации ИУК // Химия и жизнь. — 2005. — № 2. — С. 32–37.

Садовский, А. С. 2,4-Д — первый киллер сорняков // Химия и жизнь. — 2005. — № 8. — С. 24–27.

Тарасенко, М. Т. Зеленое черенкование садовых и лесных культур. — М. : Изд-во МСХА, 1991. — 272 с.

Туецкая, Р. Х. Приемы ускоренного размножения растений путем черенкования. — М. ; Л. : Изд-во АН СССР, 1949. — 166 с.

Туецкая, Р. Х. Физиология корнеобразования у черенков и стимуляторы роста. — М. : Изд-во АН СССР, 1961. — 269 с.

Тукей, Г. (ред.). Регуляторы роста растений в сельском хозяйстве / под ред. Г. Тукея. — М. : Изд-во иностранной литературы, 1958. — 388 с.

Чайлахян, М. Х. Регуляция цветения высших растений. — М. : Наука, 1988. — 560 с.

Acebes, J. L. Cellulose biosynthesis inhibitors: their uses as potential herbicides and as tools in cellulose and cell wall structural plasticity research / J. L. Acebes, A. Encina, P. García-Angulo [et al.] // Cellulose: structure and properties, derivatives and industrial uses / Ed. A. Lejeune and T. Deprez. — New York : Nova Science Publishers, 2010. — P. 39–73. — URL: [https://www.researchgate.net/publication/257056668\\_Cellulose\\_Biosynthesis\\_Inhibitors\\_their\\_uses\\_as\\_potential\\_herbicides\\_and\\_a\\_s\\_tools\\_in\\_cellulose\\_and\\_cell\\_wall\\_structural\\_plasticity\\_research](https://www.researchgate.net/publication/257056668_Cellulose_Biosynthesis_Inhibitors_their_uses_as_potential_herbicides_and_a_s_tools_in_cellulose_and_cell_wall_structural_plasticity_research).

Bausor, S. C. A new growth substance,  $\beta$ -naphthoxyacetic acid // Am. J. Bot. — 1939. — Vol. 26, № 6. — P. 415–418.

Bell, J. L. The molecular mode of action of auxin herbicides / J. L. Bell, P. R. Schmitzer, and T. A. Walsh // Modern crop protection compounds. — 3<sup>rd</sup> ed. / ed. P. Jeschke, M. Witschel, W. Krämer, and U. Schirmer. — Weinheim : Wiley-VCH, 2019. — Vol. 1. Herbicides. — P. 303–318.

*Brunn, S. A.* Auxin transport and the interaction of phytotropins: probing the properties of a phytotropin binding protein / S. A. Brunn, G. K. Muday, and Ph. Haworth // *Plant Physiol.* — 1992. — Vol. 98. — P. 101–107. — URL: <http://www.plantphysiol.org/content/plantphysiol/98/1/101.full.pdf>.

*Buffler, P. A.* The Air Force health study: an epidemiologic retrospective / P. A. Buffler, M. E. Ginevan, J. S. Mandel [et al.] // *Ann. Epidemiology.* — 2011. — Vol. 21, Is. 9. — P. 673–687.

*Butler, D. A.* Connections: the early history of scientific and medical research on “Agent Orange” / J. Law & Policy. — 2005. — Vol. 13, Is. 2. — P. 527–552. — URL: <https://brooklynworks.brooklaw.edu/jlp/vol13/iss2/3>.

*Cristoffoleti, P. J.* Auxinic herbicides, mechanisms of action, and weed resistance: a look into recent plant science advances / P. J. Cristoffoleti, M. R. A. de Figueiredo, L. E. P. Peres [et al.] // *Sci. Agric.* — 2015. — Vol. 72, № 4. — P. 356–362.

*Cobb, A. H.* Herbicides and plant physiology / A. H. Cobb, J. P. H. Reade. — Chichester: John Wiley & Sons, 2010. — 295 p.

*Davies, P. G.* The plant hormones: their nature, occurrence, and functions // *Plant hormones. Biosynthesis, signal transduction, action!* / ed. P. G. Davies. — Dordrecht : Springer Netherlands, 2010. — P. 1–30.

*Dharmasiri, N.* The F-box protein TIR1 is an auxin receptor // N. Dharmasiri, S. Dharmasiri, and M. Estelle // *Nature.* — 2005. — Vol. 435. — P. 441–445.

*Epp, J. B.* New auxin mimic herbicides: aminopyralid / J. B. Epp, R. E. Gast, J. A. Nelson, and W. C. Lo // *Modern crop protection compounds.* — 3<sup>rd</sup> ed. / ed. P. Jeschke, M. Witschel, W. Krämer [et al.]. — Weinheim : Wiley-VCH, 2019. — Vol. 1. Herbicides. — P. 318–326.

*Fryer, J. D.* Foreword // *The hormone weedkillers. A short history of their discovery and development* / C. Kirby. — Croyden : British Crop Protection Council, 1980. — P. 1–3.

*Gilbert, F. A.* The status of plant-growth substances and herbicides in 1945 // *Chem. Rev.* — 1946. — Vol. 39. — P. 199–218.

*Grossman, K.* A role for cyanide, derived from ethylene biosynthesis, in the development of stress symptoms // *Physiol. Plant.* — 1996. — Vol. 97. — P. 772–775.

*Grossman, K.* Auxin herbicides: current status of mechanism and mode of action // *Pest Manag. Sci.* — 2010. — Vol. 66. — P. 113–120.

*Hamner, C. L.* The herbicidal action of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid on bindweed / C. L. Hamner, H. B. Tukey // Science. — 1944. — Vol. 100. — P. 154–155.

*He, H.-W.* Studies of *O,O*-dimethyl  $\alpha$ -(2,4-dichlorophenoxyacetoxymethyl)phosphonate (HW02) as a new herbicide. Synthesis and herbicidal activity of HW02 and analogues as novel inhibitors of pyruvate dehydrogenase complex / H.-W. He, J.-L. Yuan, H. Peng [et al.] // J. Agric. Food Chem. — 2011. — Vol. 59. — P. 4801–4813.

*He, H.-W.*  $\alpha$ -(Substituted-phenoxyacetoxymethyl)- $\alpha$ -heterocyclylmethylphosphonates: synthesis, herbicidal activity, inhibition on pyruvate dehydrogenase complex (PDHc), and Application as postemergent herbicide against broadleaf weeds / H.-W. He, H. Peng, T. Wang [et al.] // J. Agric. Food Chem. — 2013. — Vol. 61. — P. 2479–2488.

*He, H.-W.* Environmentally friendly alkylphosphonate herbicides / H.-W. He, H. Peng, X.-S. Tan. — Heidelberg [et al.] : Springer, 2014. — 455 p.

*Hertel, R.* In vitro auxin binding to particulate cell fractions from corn coleoptiles / R. Hertel, K. S. Thomson, and V. E. A. Russo // Planta. — Vol. 107. — P. 325–340.

*Irvine, V. C.* Studies in growth promoting substances as related to X-radiation and photoperiodism // Univ. Colorado Stud. — 1938. — Vol. 26, № 1. — P. 69–70.

*Katekar, G. F.* Auxin transport inhibitors. Evidence of a common mode of action for a proposed class of auxin transport inhibitors: the phytoalexins / G. F. Katekar and A. E. Geissler // Plant Physiol. — 1980. — Vol. 66. — P. 1190–1195. — URL: <http://www.plantphysiol.org/content/plantphysiol/66/6/1190.full.pdf>.

*Kepinski, S.* The Arabidopsis TIR1 protein is an auxin receptor / S. Kepinski and O. Leyser // Nature. — 2005. — Vol. 435. — P. 446–451.

*King, J.* Birth defects caused by Agent Orange (PDF) // The Embryo Project Encyclopedia. (8 November 2012). ISSN 1940-5030. — URL : <https://pdfs.semanticscholar.org/58ff/64843c7d0a12f684b033f8635b21a5be78ff.pdf>.

*Krähmer, H.* Pyrimidine carboxylic acids: aminocyclopyrachlor / H. Krähmer, H. J. Streck, J. S. Claus [et al.] // Modern crop protection compounds. — 3<sup>rd</sup> ed. / Ed. P. Jeschke, M. Witschel, W. Krämer [et al.] U. Schirmer. — Weinheim : Wiley-VCH, 2019. — Vol. 1. Herbicides. — P. 326–342.

*Marth, P. C.* 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid as a differential herbicide / P. C. Marth and J. W. Mitchell // *Bot. Gaz.* — 1944. — Vol. 106. — P. 224–232.

*Morris, D. A.* The transport of auxins / D. A. Morris, J. Friml, E. Zažímalová // *Plant hormones. Biosynthesis, signal transduction, action!* / ed P. G. Davies. — Dordrecht : Springer Netherlands, 2010. — P. 451–484.

*Ngo, A. D.* Association between Agent Orange and birth defects: systematic review and meta-analysis / A. D. Ngo, R. Taylor, Ch. L. Roberts, and T. V. Nguyen // *Int. J. Epidemiol.* — 2006. — Vol. 35, Is. 5. — P. 1220–1230. — URL: <https://academic.oup.com/ije/article/35/5/1220/762051>.

*Nitsch, J. P.* Growth and morphogenesis of the strawberry as related to auxin // *Am. J. Bot.* — 1950. — Vol. 37, № 3. — P. 211–215.

*Overbeek van, K. J.* Control of flower formation and fruitsize in the pineapple // *Bot. Gaz.* — 1946. — Vol. 108, № 1. — P. 64–73.

*Peterson, M. A.* 2,4-D past, present and future / M. A. Peterson, S. A. McMaster, D. E. Riechers [et al.] // *Weed Technology.* — 2006. — Vol. 30. — P. 303–345. — URL: <https://www.cambridge.org/core/journals/weed-technology/article/24d-past-present-and-future-a-review/06C087DC1566A52C855B1EF1E109DD0B>.

*Petrášek, J.* Auxin transport routes in plant development / J. Petrášek and J. Friml // *Development.* — 2009. — Vol. 136. — P. 2675–2688. — URL: <https://dev.biologists.org/content/develop/136/16/2675.full.pdf>.

*Pohl, H.* Toxicological profile for chlorinated dibenzo-*p*-dioxins / H. Pohl, F. Lladós, L. Ingelman [et al.]. — Atlanta : Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1998. — 721 p. — URL: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp104.pdf>.

*Pokorny, R.* Some chlorophenoxyacetic acids // *J. Am. Chem. Soc.* — 1941. — Vol. 63. — P. 1768.

*Pozo del, J. C.* Arabidopsis E2F<sub>C</sub> functions in cell division and is degraded by the ubiquitin-SCF<sup>AtSKP2</sup> pathway in response to light / J. C. del Pozo, M. B. Boniotti, and C. Gutierrez // *Plant Cell.* — 2002. — Vol. 14. — P. 3057–3071. — URL: <http://www.plantcell.org/content/14/12/3057>.

*Pozo del, J. C.* The balance between cell division and endoreplication depends on E2FC-DPB, transcription factors regulated by the ubiquitin-SCF<sup>SKP2A</sup> pathway in *Arabidopsis* / J. C. del Pozo, S. Diaz-Trivino,



N. Cisneros, and C. Gutierrez // Plant Cell. — 2006. — Vol. 18. — P. 2224–2235. — URL: <http://www.plantcell.org/content/18/9/2224>.

*Rasmussen, N.* Plant hormones in war and peace. Science, industry, and government in the development of herbicides in 1940s America // Isis. — 2001. — Vol. 92, № 2. — P. 291–316. — URL: [https://www.researchgate.net/publication/11758809\\_Plant\\_Hormones\\_in\\_War\\_and\\_Peace\\_Science\\_Industry\\_and\\_Government\\_in\\_the\\_Development\\_of\\_Herbicides\\_in\\_1940s\\_America](https://www.researchgate.net/publication/11758809_Plant_Hormones_in_War_and_Peace_Science_Industry_and_Government_in_the_Development_of_Herbicides_in_1940s_America).

*Saini, Sh.* Auxin: a master regulator in plant root development / Sh. Saini, I. Sharma, N. Kaur, and P. K. Pati // Plant Cell Rep. — 2013. — Vol. 32. — P. 741–757. — URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00299-013-1430-5.pdf>.

*Saracci, R.* Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophenols / R. Saracci, M. Kogevinas, R. Winkelmann [et al.] // Lancet. — 1991. — Vol. 338, Is. 8774. — P. 1027–1032.

*Schmitzer, P. R.* Discovery and SAR of halauxifen methyl: a novel auxin herbicide / P. R. Schmitzer, T. W. Balko, J. F. Daeuble [et al.] // Discovery and synthesis of crop protection products. ACS Symposium series / ed. P. Maiefisch and T. M. Stevenson. — Washington, DC : American Chemical Society, 2015. — P. 246–260.

*Schmitzer, P. R.* New auxin mimic herbicides: 6-arylpicolines / P. R. Schmitzer, M. Morell, R. E. Gast, and M. R. Weimer // In: Modern crop protection compounds. — 3<sup>rd</sup> ed. / Ed. P. Jeschke, M. Witschel, W. Krämer, and U. Schirmer. — Weinheim : Wiley-VCH, 2019. — Vol. 1. Herbicides. — P. 343–350.

*Stellman, J. M.* The extent and patterns of usage of Agent Orange and other herbicides in Vietnam / J. M. Stellman, S. D. Stellman, R. Christian [et al.] // Nature. — 2003. — Vol. 422. — P. 681–687. — URL: <http://stellman.com/jms/Stellman1537.pdf>

*Teale, W.* Naphthylphthalamic acid and the mechanism of polar auxin transport / W. Teale and K. Palme // J. Exp. Bot. — 2018. — Vol. 69, № 2. — P. 303–312. — URL: <https://academic.oup.com/jxb/article-abstract/69/2/303/4157307>.

*Thimann, K. V.* Identity of the growth-promoting and root-forming substances in plants / K. V. Thimann, J. B. Koepfli // Nature. — 1935. — Vol. 147. — P. 101–102.

*Troyer, J. R.* In the beginning: the multiple discovery of the first hormone herbicides // Weed Science. — 2001. — Vol. 49, № 2. —

P. 290–297. — URL: <http://www.bioone.org/doi/full/10.1614/0043-1745%282001%29049%5B0290%3AITBTMD%5D2.0.CO%3B2>.

*Tuomisto, J.* Does mechanistic understanding help in risk assessment – the example of dioxins // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 207, № 2 — P. 2–10.

*Tuomisto, J.* Dioxin cancer risk — example of hormesis? / J. Tuomisto, J. Pekkanen, H. Kiviranta [et al.] // *Dose-Response.* — 2005. — Vol. 3, Is. 3. — P. 332–341. — URL: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.2203/dose-response.003.03.004>.

*Unger, T. A.* Pesticide synthesis handbook. — Park Ridge : Noyes Publication, 1996. — 1104 p.

*Walsh, T. A.* The molecular mode of action of auxin herbicides / T. A. Walsh and P. R. Schmitzer // *Modern crop protection compounds.* — 2<sup>nd</sup> ed. / Ed. W. Krämer, U. Schirmer, P. Jeschke, and M. Witschel. — 2012. — Vol. 1. Herbicides. — P. 277–287.

*Watts, J.* Make environmental damage a war crime, say scientists // *The Guardian.* — 24 July 2019. — URL : <https://www.theguardian.com/law/2019/jul/24/make-environmental-damage-a-war-say-scientists-geneva-convention> (Дата обращения: 08.01.2020).

*Young, A. L.* The history, use, disposition and environmental fate of Agent Orange. — [s. l.] : Springer, 2009. — 339 p.

*Zažímalová, E.* Auxin transporters — why so many? / E. Zažímalová, A. S. Murphy, H. Yang [et al.] // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* — 2010. Vol. 2. — No. 3 — P. 1–14. — URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2829953/pdf/cshperspect-AUX-a001552.pdf>.

*Zimmerman, P. W.* Substituted phenoxy and benzoic acid growth substances and the relation of structure to physiological activity / P. W. Zimmerman and A. E. Hitchcock // *Contrib. Boyce Thompson Inst.* — 1942. — № 12. — P. 321–343.

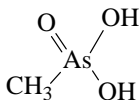
*Zimmerman, P. W.* Several chemical growth substances which cause initiation of roots and other responses in plants / P. W. Zimmerman and F. Wilcoxon // *Contrib. Boyce Thompson Inst.* — 1935. — № 7. — P. 209–229.

## ГЛАВА 10

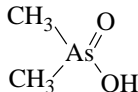
### ГЕРБИЦИДЫ С НЕИЗВЕСТНЫМ САЙТОМ ДЕЙСТВИЯ

В последнюю группу Z гербицидов с неизвестным сайтом действия HRAC относит несколько соединений, в том числе вещества с мультиферментной активностью, отмечая, что их механизмы действия с высокой вероятностью отличаются как от других гербицидов, так и между собой внутри этой группы.

Старейшие гербициды — органические производные мышьяка — **метиларсоновая** и **диметиларсиновая** (какодилловая) кислоты. Они были запатентованы в 1950-х гг. компанией Ansul Chemical (патенты США 2678265 (1951) и 3056668 (1959)). В отличие от высокотоксичных для человека и животных солей неорганических мышьяковой ( $\text{H}_3\text{AsO}_4$ ) и особенно мышьяковистой ( $\text{H}_3\text{AsO}_3$ ) кислот и мышьяковистого ангидрида ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ), использовавшихся в качестве гербицидов, альгицидов и родентицидов в начале прошлого века (ЛД<sub>50</sub>  $\text{As}_2\text{O}_3$  для крыс 19,1 мг/кг, смертельная доза для человека 0,06–0,2 г; Лазарев и Гадаскина, 1977), метиларсонаты и диметиларсинаты относятся в классификации ВОЗ к классу II (среднеопасные соединения). Значения ЛД<sub>50</sub> метилмышьяковых кислот и их солей для крыс составляют 700–2800 мг/кг (Tomlin, 2003).



Метиларсоновая  
кислота



Диметиларсиновая  
кислота

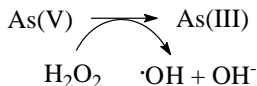
Практическое применение нашли моноватриевая (MHMA, MSMA, буэно, ансар, магма и др.) и динатриевая (DSMA, ансар 8100, династ и др.) соли метиларсоновой кислоты для хлопчатника (2,24 кг/га), сахарного тростника (3,3 кг/га), цитрусовых культур и

травяных покрытий. Используется полив деревьев растворами MSMA под корень на несельскохозяйственных территориях. Какодиловая кислота (фитар) — неселективный гербицид для земель несельскохозяйственного назначения (11–17 кг/га), реновации газонов, уничтожения нежелательных деревьев путем инъекции, дефолиант для хлопчатника (1,1–1,7 кг/га).

Какодиловая кислота использовалась в составе гербицида Agent Blue во Вьетнамской войне. За время боевых действий над территорией Вьетнама было распылено 25 650 кг Agent Blue в виде порошка с содержанием 65–70% действующего вещества с 1962 по 1964 г. и 4 715 731 л водного раствора препарата, содержащего 26% (360,1 г/л) эквивалентов кислоты, с 1964 по 1971 г., т. е. всего более 1700 т какодиловой кислоты (Stellman et al., 2003).

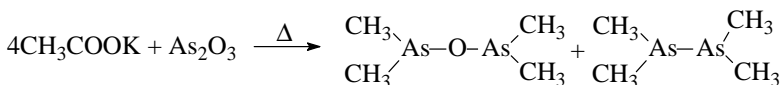
*Неорганические* формы мышьяка обладают подтвержденной канцерогенной активностью для человека и вызывают хроническое отравление и специфические эндемичные заболевания при их высоком содержании в грунтовых водах; ВОЗ внесла их в список 10 самых опасных веществ, представляющих значительные проблемы для общественного здравоохранения, поэтому неорганические соединения мышьяка в сельском хозяйстве больше не используются. Об *органических* производных таких данных нет, но они способны накапливаться в растениях и пищевых цепях, поэтому во избежание неизвестных непредвиденных последствий применение метиларсоновой и какодиловой кислот ограничено.

Для растений органические производные мышьяка, напротив, токсичнее неорганических; они легче поглощаются корнями через аквапорин NIP2 и переносчики кремния Lsi1 и Lsi2 и быстро перемещаются с ксилемным током воды. Токсичность анионов трехвалентного мышьяка для животных связана с их специфическим связыванием с дигидролипоевой кислотой и блокированием таким способом пируватдегидрогеназного комплекса; менее токсичные соли мышьяковой кислоты в организмах восстанавливаются до арсенитов. Диметиларсиновая кислота в растениях связывает глутатион и богатые цистеином белки фитохелатины (Abbas et al., 2018). Превращение As(V) в As(III), а также процессы его последующего метилирования сопряжены с окислительно-восстановительными реакциями, способствующими образованию АФК:

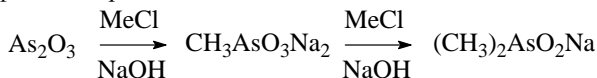


Биометилирование приводит к образованию метиларсоновой, диметиларсиновой кислот, триметиларсиноксида, иона тетраметиларсония, арсенохолина, арсенобетаина и арсеносахаров. Метилированные производные мышьяка более активны в окислительно-восстановительных реакциях, связанных с производством АФК в клетках растений. Кроме того, метилированные формы мышьяка высвобождают ионы железа из ферритина в митохондриях, которые катализируют реакции Габера — Вайса, Фентона и перекисного окисления (см. п. 3.1.8) (Abbas et al., 2018).

Какодиловую кислоту ранее производили сухой перегонкой смеси безводного ацетата калия и белого мышьяка с последующим окислением продукта, «жидкости Каде», основные компоненты которой — окись какодила и какодил\*:



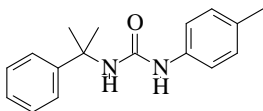
Сейчас метиларсонаты и диметиларсинаты получают метилированием арсенитов натрия метилхлоридом, диметилсульфатом или метилсульфатом натрия:



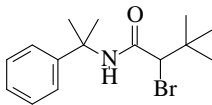
Несколько гербицидов, ингибирующих клеточное деление (см. главу 7), с неизвестным сайтом действия — производных кумиламина — разработаны в Японии различными компаниями в 1970–

\* Реакция открыта еще в 1760 г. французским химиком-фармацевтом Луи Клодом Каде ди Гассикуром (L. C. Cadet de Gassicourt) и сыграла важную роль в развитии теоретической органической химии. Какодил считается первым синтетическим металлоорганическим соединением (хотя мышьяк и не относится к металлам). Исследования 1837–1842 г. Роберта Бунзена (R. W. Bunsen) производных какодила привели его к постулированию «метильного радикала» и послужили одной из предпосылок создания теории радикалов. Название какодилу придумал Йёнс Якоб Берцелиус (J. J. Berzelius) в 1839 г. за мерзкий запах его соединений (от др.-греч. *κακός* (kakodes) — вонючий).

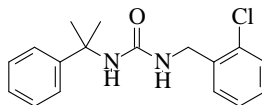
1980-х гг. для борьбы с камышом и другими осоковыми в рисовых посадках. **Даймунон** (шоурон) используется в дозах 0,45–2 кг/га, **бромбутид** (сумигерб) — 0,1–2 кг/га, **кумилурон** применяется также для борьбы с мятликом на газонах при НР 0,45–2 кг/га. **Метилдимрон** используется для обработки газонов в дозах 2–10 кг/га.



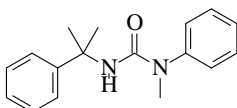
Даймунон



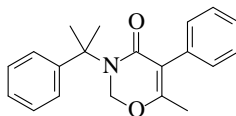
Бромбутид



Кумилурон

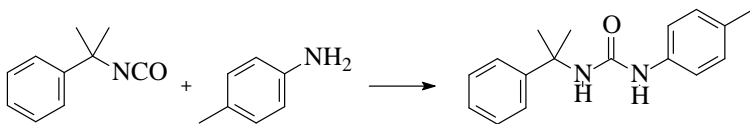


Метилдимрон



Оксазикломефон

Даймунон, кумилурон, метилдимрон получают взаимодействием α,α-диметилбензилизоцианата с соответствующим амином, например:

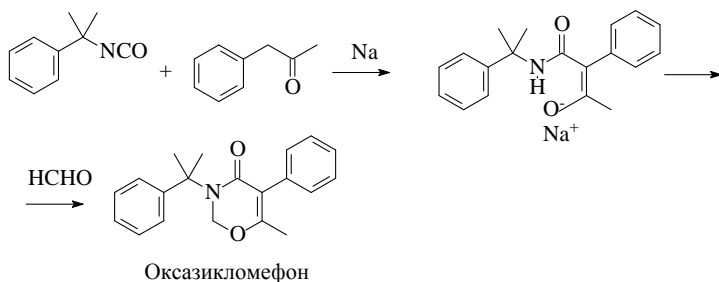


Даймунон

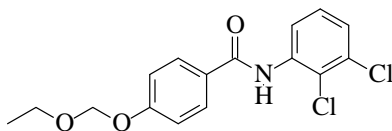
В 1997 г. компанией Kumiai был выпущен **оксазикломефон** против осоковидных и просовидных сорняков в рисе с НР 30 г/га. Он снижает способность клеточной стенки к растяжению, ингибируя биосинтез целлюлозы. Его среднеингибирующие концентрации  $I_{50}$  для двудольных растений находятся в области наномолярных концентраций (30 нМ для каллуса фасоли), что сопоставимо с триазофен-амидом, флупоксамом и дихлобенилом (см. п. 8.2) (García-Angulo

et al., 2012). Оксазикломефон не оказывает действие на тургор клеток, а следовательно, подавляет размягчение клеточных стенок или вызывает их укрепление. При этом он не влияет на синтез или пост-синтетическую модификацию основных структурных компонентов клеточной стенки или на окислительно-восстановительные компоненты апопласта, такие как пероксидазы или оксидазы аскорбиновой кислоты (O’Looney and Fry, 2005).

Оксазикломефон можно получить взаимодействием  $\alpha,\alpha$ -диметилбензилизоцианата с бензилметилкетонем в присутствии основания и последующей конденсацией продукта с формальдегидом:

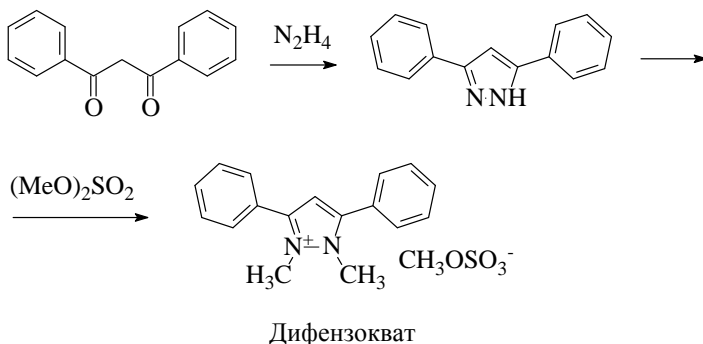


Компания Hodogaya Chemical в 1995 г. выпустила **этобензанид** (кикбай, годоцид) для борьбы с куриным просом на рисе при НР 150 г/га.

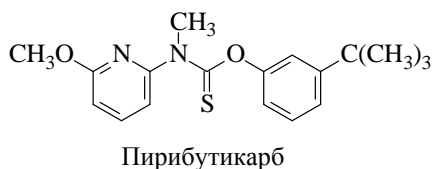


Этобензанид

**Дифензокват** (авендж, финавен) используется для борьбы с овсом в посевах зерновых злаков при НР 0,8–1 кг/га. Он проявляет контактную активность, подобно параквату, и системное ростподавляющее действие. Высказано предположение, что дифензокват, как и дипиридилы, участвует в реакции Мелера в ФС I (Федтке, 1985), впоследствии опровергнутое (Li et al., 2003). Механизм его действия остается неизвестным. Дифензокват получают метилированием дифенилпиразола диметилсульфатом:



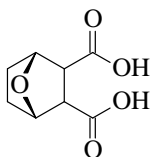
**Пирибутикарб** (эйген) используется для борьбы с однолетними сорными злаками, в особенности против ежовника рисового и сыти в рисе-падди в пред- и раннепослеуборочный период в дозе 1 кг/га, а также для защиты газонов, заодно для подавления грибных болезней. Известно, что фунгицидное действие пирибутикарба связано с ингибированием скваленэпоксидазы — фермента, принимающего участие в синтезе стерина, компонентов клеточной мембраны.



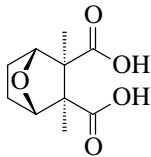
С 1951 г. известен **эндотал**, который используется для борьбы с водной растительностью и моллюсками, а также с водорослями в градириях, в качестве сплошного гербицида при НР 10 кг/га. Недавно установлено, что он ингибирует серин/треонин-фосфатазы — ферменты, которые дефосфорилируют белки по остаткам серина и треонина. Более 70% белков имеют множество сайтов для фосфорилирования, из-за которого происходит регулирование их активности. Оно происходит благодаря согласованному действию фосфокиназ и фосфатаз (Dayan, 2019). Фосфопротеин-фосфатазы растений регулируют активность ионных каналов, углеродный и азотный обмен, активность  $H^+$ -АТФ-азы, деление клеток, гомеостаз и апоптоз. Эндотал



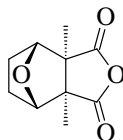
вызывает подавление роста корней, фотосинтеза, некрозы, обусловленные окислительным стрессом. Эндотал структурно аналогичен **кантаридину**, содержащемуся в жуках-нарывниках (род *Epicauta*) и шпанских мушках (*Lytta vesicatoria*). Эндотал, как и кантаридин, высокотоксичен (ЛД<sub>50</sub> 35 мг/кг).



Эндотал

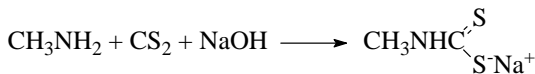


Кантаридиевая  
кислота

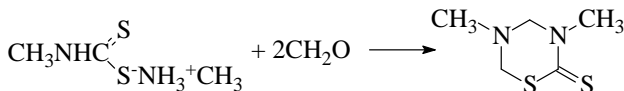


Кантаридин

К группе Z относятся также стерилизаторы почвы **метам** и **дазомет**. Их используют для борьбы с нематодами, в качестве гербицидов и фунгицидов. Действие этих веществ основано на разложении в водных растворах с образованием неселективного яда метилизотиоцианата. Метам-натрий (вапам, карбам, карбатион и др.) используется в виде 40%-ного водного раствора на овощных культурах и в парниках при НР 600–2000 л/га. Дазомет (тиазон, милон) используется на многих культурах с НР 340–1700 кг/га за 3–5 недель до высадки культуры. Метам получают взаимодействием метиламина, сероуглерода и гидроксида натрия, дазомет выпадает в осадок в реакции метилдитиокарбамата метиламмония с формальдегидом в водном растворе:



Метам-натрий



Дазомет

## Литература

Лазарев, Н. В. (ред.). Вредные вещества в промышленности. Справочник для химиков, инженеров и врачей. Т. 3 : Неорганические и элементоорганические соединения / под ред. Н. В. Лазарева, И. Д. Гадаскиной. — Л. : Химия, 1977. — 608 с.

Федтке, К. Биохимия и физиология действия гербицидов. — М. : Агропромиздат, 1985. — 223 с.

Abbas, G. Arsenic uptake, toxicity, detoxification, and speciation in plants: physiological, biochemical, and molecular aspects / G. Abbas, B. Murtaza, I. Bibi [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. — 2018. — Vol. 15, Is. 1. — P. 59–103. — URL: <https://www.mdpi.com/1660-4601/15/1/59>.

Dayan, F. E. Current status and future prospects in herbicide discovery // Plants. — 2019. — Vol. 8, № 10. — P. 341–358.

García-Angulo, P. Cellulose biosynthesis inhibitors: comparative effect on bean cell cultures / P. García-Angulo, A. Alonso-Simón, A. Encina [et al.] // Int. J. Mol. Sci. — 2012. — Vol. 13, Is. 3. — P. 3685–3702. — URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/13/3/3685>.

Li, Zh. Contact activity of difenzoquat differs from that of paraquat / Zh. Li, V. K. Nandula, C. G. Messersmith // Pest Manag. Sci. — 2003. — Vol. 59, Is. 8. — P. 928–932.

O'Looney, N. Oxaziclonofene, a new herbicide, inhibits wall expansion in maize cell-cultures without affecting polysaccharide biosynthesis, xyloglucan transglycosylation, peroxidase action or apoplastic ascorbate oxidation / N. O'Looney and S. C. Fry // Ann. Bot. — 2005. — Vol. 96, Is. 6. — P. 1097–1107. — URL : <https://academic.oup.com/aob/article/96/6/1097/216674>.

Stellman, J. M. The extent and patterns of usage of Agent Orange and other herbicides in Vietnam / J. M. Stellman, S. D. Stellman, R. Christian [et al.] // Nature. — 2003. — Vol. 422. — P. 681–687. — URL: <http://stellman.com/jms/Stellman1537.pdf>.

Tomlin, C. D. C. (ed.). The Pesticide Manual / ed. C. D. C. Tomlin. — 13<sup>th</sup> ed. — Hampshire : BCPC, 2003. — 1606 p.

## ГЛАВА 11

### БИОГЕРБИЦИДЫ

Под термином *биопестициды* понимают биологические продукты для уничтожения вредителей, такие как микроорганизмы (вирусы, бактерии, грибы); нематоды-энтомофаги; пестициды, выделенные из растений; вторичные метаболиты микроорганизмов (антибиотики); феромоны насекомых; гены, вводимые для придания устойчивости растениям к насекомым, грибам, вирусам или гербицидам (Copping and Menn, 2000). В регуляторных документах разных государств имеются и другие, причем сильно различающиеся, определения, зависящие от общественных предпочтений. Отнесение генов к биопестицидам может вызвать споры. Неоднозначно, применима ли приставка био- к синтетической уксусной кислоте. Сложность в обозначении состоит еще и в принятии того, насколько глубокой переработке может быть подвергнут природный объект, чтобы все еще оставаться «биопестицидом». Впрочем, такие нюансы важны только для особых специалистов, например приверженцев приемов органического земледелия, примерно как правил кашрута.

В 1971 г. *биогербициды* были определены как вещества, предназначенные для уменьшения популяции сорняков без нарушения окружающей среды. С тех пор определение эволюционировало. Было, в частности, предложено называть биогербицидами продукты природного происхождения для уничтожения сорняков (Cordeau et al., 2016). Здесь будут описаны такие продукты биологического происхождения (живые организмы или вещества), которые в настоящее время используются для борьбы с сорными растениями теми же способами, что и «обычные» гербициды. При общей «органичности» между живыми организмами и химическими веществами, полученными из них, имеется очевидная разница: организмы размножаются.

## 11.1. Живые организмы

В борьбе с сорняками преимущества живых организмов в сравнении с химическими веществами того же назначения состоят в их большей органичности с окружающей средой, отсутствии проблем с остатками в сельскохозяйственной продукции (отчасти из-за того, что нет нормативов и неизвестны остатки), высокой видоспецифичности и эффективности, соответствии современным трендам и общественному запросу.

При всех достоинствах биопрепаратов на основе живых организмов они имеют ряд существенных недостатков, что сильно ограничивает их применение. Поиск, разработка и регистрация одного препарата с *непредсказуемым* будущим занимает 10–15 лет и имеет высокую стоимость. Биогербициды обладают слишком узкой видовой селективностью (часто целевым оказывается только один вид растений), что лимитирует сферу их применения и рентабельность производства. С другой стороны, существует опасность перенесения патогенов на родственные культурные виды растений. Например, *Puccinia melampodii*, гриб мексиканского происхождения, использованный против сорняка *Parthenium hysterophorus* в Австралии, впоследствии перекинулся на бархатцы и подсолнечник (Uludag et al., 2018). Маловероятно появление биогербицида против мятлика в посевах пшеницы из-за близости видов (Штерншис и др., 2004). Патогенному организму для развития на хозяине требуется обычно длительное время, вследствие чего биогербициды непригодны для быстрого уничтожения сорняков. Развитие паразитов очень чувствительно к погодным условиям (температуре, осадкам, влажности), а также часто к элементному составу хозяина (соотношению C/N), поэтому результат от обработки ими трудно-предсказуем. Промышленное производство живых организмов требует особых условий, наукоемко, трудоемко и дорогостояще. Из них сложно приготовить надлежащую препаративную форму, чтобы, с одной стороны, в ней патоген сохранялся жизнеспособным, а с другой — ее было удобно (если вообще возможно) применять. Такие препараты требуют специальных условий хранения и имеют очень ограниченный срок годности (Pasanoski, 2015). По этим причинам существующий ассортимент препаратов на основе живых культур очень невелик.

Грибы способны выделять не только полезные вещества или биогербициды, но и высокотоксичные (фумонизины, охратоксины,

патулин и зеараленон) и канцерогенные (монилиформин и афлатоксины) соединения. Однако информации о метаболитах грибных биопестицидов не имеется. Есть риск возникновения аллергий как на сами препараты, так и на растения, обработанные ими. Кроме того, возможно нежелательное воздействие биогербицидов на нецелевые организмы, например, сапрофитные и симбионтные микроорганизмы вследствие их подавления/конкуренции (Uludag et al., 2018).

Для биогербицидов также существует проблема возникновения резистентности (иммунитета растений), причем со значительно большей скоростью, чем к химическим веществам, в случае которой препарату не окажется замены (Pacanowski, 2015; Cordeau et al., 2016).

Сообщения о попытках использования паразитов растений для борьбы с сорняками появились в 1900-х гг., но общие представления о гербицидных микроорганизмах сформировались после Второй мировой войны (Pacanowski, 2015). Первые удачные эксперименты использовали гриб *Fusarium oxysporum* против инвазии кактуса опунции на Гавайях в 1940 г. (Uludag et al., 2018). В 1950-х гг. в СССР серийно производились споры гриба *Alternaria cuscudacidae* для борьбы с повиликой, но он оказался недостаточно эффективным (Берестецкий, 2017). В 1963 г. в Китае на основе гриба *Colletotrichum gloeosporioides* f. sp. *cuscutae* был выпущен препарат LuBao для той же цели, улучшенная форма которого в виде суспензии спор производится до настоящего времени. Формально началом применения биогербицидов считаются масштабные программы поиска патогенов для борьбы со щавелем в США и ежевикой в Чили в конце 1960-х гг. (Pacanowski, 2015). На сегодня около 200 паразитов растений рассматриваются в качестве кандидатов для борьбы с сорняками, а регистрацию уже прошли около двадцати препаратов. Некоторые из них, например DeVine, Collego, Casst, Dr. BioSedge, Biochon, Camperico, по экономическим причинам в настоящее время не производятся. Благодаря случайному открытию гриба *Colletotrichum gloeosporioides* f. sp. *malvae*, вызывающему серьезное заболевание у относительно редкого сорняка, мальвы (просвирника) приземистой (*Malva rotundifolia*), которая малочувствительна к известным гербицидам, был разработан и зарегистрирован препарат BioMal. Однако вскоре после начала продаж изменились запросы рынка, и он оказался невостребованным. Препарат Organo-Sol (Kona) представляет собой сыворотку из молока, ферментированного молочной закваской из лактобактерий. Разра-

ботана его форма для личных подсобных хозяйств под названием Bioprotec Herbicide (Cordeau et al., 2016). *Chondrostereum purpureum* — важный древесиноразрушающий гриб. Он часто оказывается пионером на пнях свежесрубленных деревьев. Он используется в лесах для предотвращения повторного отрастания нежелательных сорных деревьев, таких как черемуха поздняя (*Prunus serotina*), береза желтая (*Betula lutea*), которые растут на Северо-Американском континенте, а также виды тополя (*Populus* spp.). *C. purpureum* заселяет свежие спилы пней или раны многих листопадных деревьев. Патоген прорастает внутри дерева, распространяясь по его сосудистой системе, закупоривая сосуды и вызывая гибель растения. Через 2–3 года он замещается в древесине другими ксилотрофами (Copping and Menn, 2000). Препараты Chontrol и Мусо-Tech в виде паст со спорами *C. purpureum* наносят на раневые поверхности деревьев. Распыление спор чревато заражением близко расположенных плодовых садов. Хотя табачный вирус слабой зеленой мозаики табака (*Tobacco mild green mosaic tobamovirus*) сложно назвать живым организмом, но из-за способности к самокопированию он помещен в этот раздел. Препарат SolviNix на его основе зарегистрирован, но сведений о его присутствии на рынке пока нет.

В таблице 11.1 перечислены биогербициды на основе грибов, бактерий и вируса, которые производятся в настоящее время.

Таблица 11.1

**Актуальные биогербициды на основе грибов, бактерий и вируса (Uludag et al., 2018)**

Название	Страна-производитель, год регистрации	Активный компонент (форма выпуска*)	Применение
LuBao 1	Китай, 1963	<i>Colletrichum gloesporioides</i> f. sp. <i>cuscutae</i> (КС)	Виды повилики ( <i>Cuscuta</i> spp.) в посевах сои
Velgo	Канада, 1987	<i>C. coccoides</i> (СП)	Канатник Теофраста в кукурузе и сое

Продолжение табл. 11.1

Название	Страна-производитель, год регистрации	Активный компонент (форма выпуска*)	Применение
Stumpout	ЮАР, 1997	<i>Cylindrobasidium laeve</i> (МС)	Мятлик однолетний на полях для гольфа; виды акации в естественной среде
Woad Warrior	США, 2002	<i>Phytophthora thalaspaeos</i> (П)	Вайда красильная на фермах, пастбищах и обочинах дорог
Chontrol, Ecoclear	Канада, 2004	<i>Chondrostereum purpureum</i> (КС, паста)	Лиственные породы в лесах
Myco-Tech	Канада, 2004	<i>Chondrostereum purpureum</i> (паста)	Листопадные деревья в лесах
Sarritor	Канада, 2007	<i>Sclerotinia minor</i> (Г)	Одуванчик на лужайках и газонах
Smolder	США, 2008	<i>Acremonium. destruens</i> (КС)	Виды повилики в полях и декоративных питомниках
SolviNix	США, 2009	Тобамовирус слабой зеленой мозаики табака <i>Tobacco mild green mosaic tobamovirus (TMGMV)</i> (ВР, СП)	<i>Solanum viarum</i> на пастбищах
Organo-Sol, Kona	Канада, 2010	<i>Lactobacillus</i> spp. (ферментированное молоко)	Виды клевера и кислицы на полосах отчуждения, в лесах

Примечание. \*Сокращенные названия препаративных форм приведены в п. 1.6.

Биогербициды на основе живых культур занимают пока очень небольшую долю рынка, но их продажи интенсивно растут в связи с увеличением интереса к органическому земледелию, где они могут сыграть важную роль. Биопрепараты могут быть полезными также для обработки газонов и парков, в лесных питомниках и в системах интегрированной защиты растений.

## 11.2. Природные соединения

Органическое земледелие не приемлет использования синтетических пестицидов, включая гербициды. Поэтому борьба с сорняками в практике органического сельского хозяйства очень затруднена. При этом разрешены культивация почвы, ручная прополка, биологическая защита, мульчирование природными материалами, укрытие почвы (по иронии, синтетическими пленками) и использование природных соединений. В отличие от синтетических гербицидов, доступные природные гербициды обычно обладают низкой селективностью и используются в существенно больших дозах. Для уничтожения сорняков в начале третьего тысячелетия стали использоваться такие соединения, которые раньше применять для этих целей никому не приходило в голову: мыло, уксус, эфирные масла, скипидар, клейковина. Обычно препараты на основе природных соединений обладают очень невысокой эффективностью, а технологии их использования (например, обработка сорняков кисточкой) скорее имеют психотерапевтический эффект. Но у них есть важное преимущество перед синтетическими пестицидами: они не вызывают обеспокоенности в обществе за вредное воздействие на здоровье и окружающую среду. Примеры препаратов на основе природных соединений приведены в таблице 11.2.

*Таблица 11.2*

### **Некоторые коммерческие препараты на основе природных соединений (Dayan et al., 2009)**

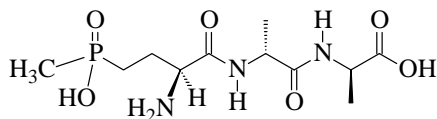
<b>Препарат</b>	<b>Состав</b>
WeedBan Corn Weed Blocker	Клейковина кукурузы



Продолжение табл. 11.2

Препарат	Состав
Bioscape Bioweed	Клейковина кукурузы, соевое масло
Scythe	Пеларгоновая кислота (57%), короткоцепочечные жирные кислоты (3%), минеральное масло (30%)
Burnout Bioganic Poison Ivy Defoliant	Гвоздичное масло (12–18%), лаурилсульфат натрия (8–10%), уксусная кислота, лецитин, лимонная кислота (30%), минеральное масло
Bioorganic	Гвоздичное масло (5%), 2-фенилэтилпропионат (5%), кунжутное масло (4%), лаурилсульфат натрия (0,5%)
AllDown Interceptor	Лимонная кислота (5%), уксусная кислота, экстракт юкки, эфирное масло чеснока (0,2%), скипидар (10%)
Weed Zap	Гвоздичное или коричное масло (30%), уксус (70%)
Weed-A-Tak Repellex	Лимонная кислота (32%), гвоздичное масло (8%), коричное масло (8%), 2-фенилэтилпропионат, лецитин. Могут содержать тимьяновое и винтегреновое масла
Moss & Algae Killer Naturell WK Herbicide DeMoss Mosskiller	Калиевые соли жирных кислот (40%)
Organic Weed & Grass Killer	Апельсиновое масло (70%)
GreenMatch O Nature's Avenger	D-Лимонен (70%), касторовое масло (1–4%), эмульгаторы (18–23%)
GreenMatch EX	Лемонграссовое масло (50%), вода, кукурузное масло, эфиры глицерина, олеат калия, лецитин
Matran II	Гвоздичное масло (46%), винтегреновое масло, бутиллактат, лецитин
Eco-Exempt Eco-Smart	2-Фенилэтилпропионат (21,4%), гвоздичное масло (21,4%)

Действительно высокофитотоксичный трипептидный антибиотик **билафос**, или биалафос, был выделен двумя группами исследователей в Германии и Японии из почвенных актиномицетов *Streptomyces viridochromogenes* и *S. hygroscopicus*. В растениях он гидролизуетс с образованием фосфорсодержащей аминокислоты фосфинотрицина, ответственной за гербицидную активность соединения (см. п. 5.3). Синтетический D,L-фосфинотрицин выпускается под названием глюфосинат. Он ингибирует глутамин-синтетазу растений.



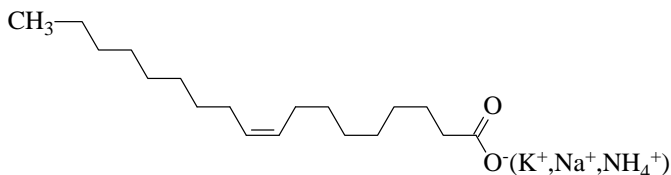
Биланафос

Биланафос (герби) — пока единственный промышленный гербицидный антибиотик — производится компанией Meiji Seika культивированием *S. hygroscopicus* и выпускается в виде натриевой соли. Это активный послевсходовый гербицид сплошного действия. Он используется против однолетних сорняков в виноградниках, яблоневых садах, на бахчевых культурах, шелковице, азалиях, гевее и многих других, а также против одно- и многолетних растений на несельскохозяйственных площадях в дозах 0,5–1 кг/га.

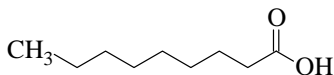
**Уксусная кислота** (CH<sub>3</sub>COOH) — обязательный метаболит большинства организмов. Ее получают уксуснокислым брожением этилового спирта (из зерна). Для нужд сельского хозяйства она продается в виде растворов концентрацией до 20% как неселективный гербицид и обычно эффективна в концентрации не менее 5%. В некоторых гербицидных составах к ней добавляют другие органические продукты, такие как гвоздичное масло и лимонную кислоту. Уксусная кислота обжигает наземные части растений, но не убивает корни, ответственные за регенеративный рост. Обычно она более активна против широколистных сорняков. Масляные адьюванты слабо увеличивают ее активность (Copping and Duke, 2007). Ее используют на несельскохозяйственных площадях, например, железнодорожных насыпях, полях для гольфа, промышленных площадках и т. п. Использование уксусной кислоты позволяет уничто-

жать до 80% большинства травянистых сорняков, но обработка ею в 10 раз дороже, чем использование глифосата (Dayan et al., 2009).

Давно известна возможность использования жирных кислот в качестве гербицидов. В продаже имеются разнообразные смеси солей жирных кислот как растительного, так и животного происхождения. Например, препарат Naturell WK Herbicide рекламируется как эффективный гербицид сплошного действия, а DeMoss и Naturell WK Moss-killer — для борьбы со мхом на газонах, оградах, крышах и в оранже-реях. Точный состав таких продуктов предоставляется производителем редко. Например, в Паспорте безопасности (MSDS) на DeMoss просто указано, что активный ингредиент — 40% калиевых солей жирных кислот. Обычно главный компонент таких смесей — **олеиновая кислота**. Такие продукты имеют самые разные названия: MPede (смесь олеиновой и линолевой кислот в виде калиевых солей), Hinder, Quik-RTU (аммонийные соли), Oleate (натриевая соль), Savona, Neu 1128 (калиевые соли), Safer Moss и Algae Killer (40% калиевых солей жирных кислот). В России такие составы производятся с XV в. под названием мыло: твердое (натриевое) и жидкое, или зеленое (калиевое), которое подкрашивали добавлением индиго (мыло, сваренное из конопляного масла, имеет натуральный зеленый цвет).



Олеиновая кислота

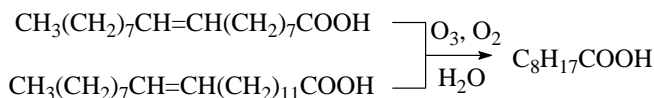


Пеларгоновая кислота

**Пеларгоновая** (нонановая) кислота в природе встречается в растениях семейства Гераниевые и сильно прогорклое масло. Она используется в качестве сплошного гербицида в дозах 10–95 кг/га для уничтожения однолетних сорняков и мхов. В ряду кислот  $C_6$ – $C_{14}$  наиболь-

шей фитотоксичностью обладают кислоты  $C_9$ – $C_{11}$ , остальные значительно менее активны, тогда как капроновая ( $C_6$ ) и миристиновая ( $C_{14}$ ) кислоты практически неактивны (Copping and Duke, 2007). Пеларгоновая кислота обладает контактным действием и не перемещается в корни, поэтому после обработки возможно повторное отрастание сорняков. Механизм ее действия не вполне ясен. Она проникает через кутикулу и клеточную мембрану, изменяя ее свойства, возможно, из-за наилучшего несоответствия по длине кислотам мембранных липидов. Она может подавлять работу трансмембранных протонных насосов и окислительное фосфорилирование (Lebecque et al., 2019). Под ее действием в конечном итоге нарушается кутикула, повреждаются мембраны, вытекает клеточное содержимое и ткани быстро некротизируются и высыхают (Dayan and Duke, 2014). Добавки других органических кислот, таких как янтарная, молочная и гликолевая, усиливают действие пеларгоновой кислоты (Dayan et al., 2009). Пеларгоновая кислота предлагается в качестве экологичной альтернативы глифосату, однако сравнение стоимости препаратов Scythe (57% пеларгоновой кислоты) и Accord XRT II (50,2% диметиламинной соли глифосата) для обработки одинаковой площади показывает, что затраты только на препарат в случае биогербицида примерно в 100 раз выше при меньшей эффективности.

Пеларгоновую кислоту обычно получают озонолизом олеиновой или эруковой кислоты:

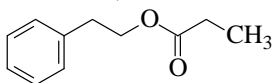


Сырьем служит талловое масло (побочный продукт сульфатной варки целлюлозы), а для ревнителers true-organic земледелия — подсолнечное и рапсовое масла.

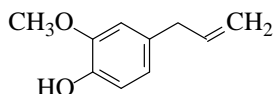
Пеларгоновая кислота обладает запахом прогорклого масла, а при разведении — восковым запахом и используется в парфюмерии и пищевой промышленности в составе ароматизаторов.

**2-Фенилэтилпропионат** входит в состав масла перечной мяты и некоторых гербицидных композиций в смеси с гвоздичным маслом. Например, EcoSmart HC (EcoExempt HC) содержит равные количества (по 21,4%) гвоздичного масла и 2-фенилэтилпропионата. Его ре-

комендуют перед обработкой разводить вчетверо. Другой продукт — Bioorganic — продается в виде, готовом для опрыскивания, и содержит 5% гвоздичного масла, 5% 2-фенилэтилпропионата, 4% кунжутного масла и 0,5% лаурилсульфата натрия. Эта смесь считается полностью безопасной для окружающей среды и человека, так как ее компоненты используются в качестве ароматизаторов в пищевой промышленности. 2-Фенилэтилпропионат имеет розово-бальзамический запах и также используется в парфюмерии. 2-Фенилэтилпропионат производят этерификацией синтетического 2-фенилэтанола (из бензола и этиленоксида).



2-Фенилэтилпропионат



Эвгенол

**Гвоздичное масло** — контактный неселективный гербицид, вызывающий быструю потерю целостности мембраны (Copping and Duke, 2007). Его получают дистилляцией с паром листьев гвоздичного дерева (*Eugenia caryophyllata*). Оно содержит более 70% фитотоксичного **эвгенола**. Оно входит, например, в состав препаратов Matran EC (50% масла) и Burnout II Concentrate (12% гвоздичного масла в смеси с уксусной кислотой). Рабочую эмульсию рекомендуют разводить до содержания 2,5–4% гвоздичного масла. Большой расход масла делает обработку дорогостоящей даже для ценных культур.

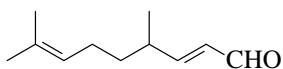
**Коричное масло** из листьев кустарника корицы (*Zynamttomum zeylanicum*), в отличие от масел из других частей, растения по составу похоже на гвоздичное масло. Оно содержит 50–90% эвгенола и может использоваться для его получения.

**Винтергеновое масло** (англ. wintergreen oil) — это эфирное масло гаультерии лежачей (*Gaultheria procumbens*), которое получается из целого растения после его ферментации. Оно на 90–99% состоит из метилсалицилата. Метилсалицилат обладает гормональной активностью.

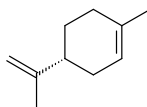
**Скипидар** используется в качестве неселективного контактного гербицида при НР 4–25 л/га. Его 9,7–11,7%-ная эмульсия продается под названием Interceptor, которая перед применением разводится в 5–10 раз. Его получают перегонкой с водяным паром живицы хвойных растений, главным образом сосны (*Pinus sylvestris*).

**Лемонграссовое масло** (англ. lemon grass oil) получают из лимонного сорго (*Cymbopogon citratus* и *C. flexuosus*). Лемонграссовое масло было недавно коммерциализовано в качестве органического гербицида, но его применение для борьбы с сорняками было запатентовано в Великобритании еще в 1924 г. (Dayan et al., 2009). Его главный компонент — **цитраль** (более 70%), который нарушает образование микротрубочек в течение нескольких минут после воздействия. Ингибирование полимеризации тубулина (см. п. 7.1) под действием цитраля было подтверждено исследованиями *in vitro* (Dayan and Duke, 2014). Коммерческий продукт, содержащий 50% масла, перед применением следует разводить до его концентрации 7–15%.

Масла цитрусовых, прежде всего, **апельсиновое масло** в значительных количествах образуется при получении сока путем прессования кожуры или целых плодов апельсина (*Citrus sinensis*) без нагревания. Основные его компоненты — терпеновые углеводороды (более 90%), главным образом, **D-лимонен**. Гербицидная активность лимонена ниже, чем у цитраля.



Цитраль



D-Лимонен

Гербицидные свойства обнаружены и у других эфирных и жирных масел, которые пока не получили коммерческого использования.

**Клейковина кукурузы** (глютен) получается при мокром размоле зерен кукурузы (*Zea mays*) и используется для довсходового уничтожения сорняков на газонах и особо ценных культурах. Ее вносят в почву в дозах до 2000 кг/га, что значительно ограничивает ее применение из-за высокой стоимости обработки. Она нетоксична для проросших растений, но подавляет прорастание семян широкого спектра растений. По-видимому, в почве клейковина подвергается гидролизу до пяти различных фитотоксичных дипептидов (Ala-Ala, Gly-Ala, Glu-Ala, Ala-Asn, Glu-Gln) и одного пентапептида (Leu-Ser-Pro-Ala-Gln), обладающего гербицидной активностью

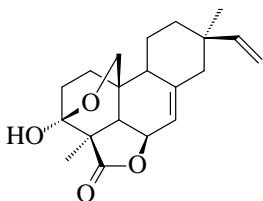
(Copping and Duke, 2007; Dayan et al., 2009). Точный механизм действия этих пептидов неизвестен, но они влияют на образование клеточной стенки, целостность мембран и развитие ядер.

### 11.3. Аллелопатия

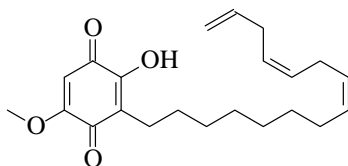
*Аллелопатия* (от др.-греч. ἀλλήλων (allelon) — взаимно и πάθος (pathos) — страдание) — это свойство одних организмов выделять химические соединения, подавляющие развитие других. Растения могут выделять в окружающую среду вещества (аллелопатины), которые угнетают прорастание и рост соседних растений, нарушая в них различные процессы, включая фотосинтез, дыхание, водный или гормональный баланс. Пример аллелопатического взаимодействия — истощение почв из-за накопления аллелопатинов, которое может быть предотвращено использованием удобрений и ротацией культур. Многие деревья подавляют прорастание собственных семян и рост соплеменников в более или менее широкой приствольной зоне.

Хотя аллелопатия не включает прямое применение природных веществ для борьбы с сорняками, и другие факторы, такие как конкуренция за ресурсы, без сомнения, вносят вклад в общее подавление сорняков, здесь приведены примеры специфических аллелопатинов как первичных молекул, которые вовлечены в подавление одних растений другими.

Известно, что рис может подавлять рост окружающих растений. Тысячи сортов риса были проверены на аллелопатический потенциал, и до 4% из них могут угнетать важные сорняки рисовых полей. Хотя уровень подавления сорняков, достигнутый на сегодняшний день, не эквивалентен уровню, получаемому с помощью гербицидов, использование гербицидов может быть значительно сокращено на рисовых полях, засаженных аллелопатическими сортами. **Момилактон В** играет ключевую роль в аллелопатии риса (*Oryza* spp.). Некоторые сорта риса выделяют до 2–3 мг момилактона на растение в день, что достаточно для подавления прорастания и роста соседних сорняков. О механизме действия момилактона В ничего не известно (Dayan et al., 2009).



Момилактон В

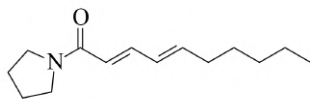


Сорголеон

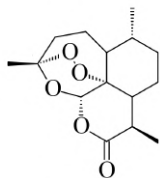
**Сорголеон** выделяется корнями сорго (*Sorghum bicolor*). Он подавляет рост большого числа видов, но наиболее активен для мелкосемянных растений. Сорго накапливает сорголеон и его аналоги в зрелых корневых волосках наиболее интенсивно при температурах от 25 до 35°C (приблизительно 18 мг/г сухой массы корня). Механизм действия сорголеона и его аналогов *in vivo* неясен, но известно, что он ингибирует некоторые физиологические процессы и ферменты в растениях (например, фотосинтетический и митохондриальный электронный транспорт, *n*-гидроксифенилпируват-диоксигеназу, корневую  $H^+$ -АТФ-азу и поглощение воды) (Dayan et al., 2009). Липофильность сорголеона препятствует его перемещению из корней в листья и попаданию таким образом в предположительные сайты действия. Возможно, он ингибирует фотосинтез у молодых проростков. Сорголеон имеет большое сродство к плазматической мембране, способен встраиваться в нее и придавать ей несвойственную жесткость (Lebecque et al., 2019). Сорголеон медленно разлагается в почве до еще не охарактеризованных метаболитов (Dayan et al., 2009).

Аналогичен по структуре и действию сорголеону **сарментин**, который впервые выделен из плодов индонезийского перца длинного (*Piper longum*), он также присутствует в различных органах других видов *Piper*. Сарментин из-за своих амфифильных свойств способен проникать через кутикулу и нарушать структуру мембран (Lebecque et al., 2019). Он проявляет высокую фитотоксичность в концентрации порядка 5 мг/л, вызывая почти 100%-ное уничтожение щирицы, ежовника, вьюнков, росички, тонкоколосника, мятлика, горчицы дикой, щавеля и других растений. Сарментин уже запатентован в качестве гербицида, но еще не поступил в продажу (Soltys et al., 2013).

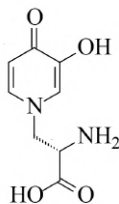




Сарментин



Артемизинин



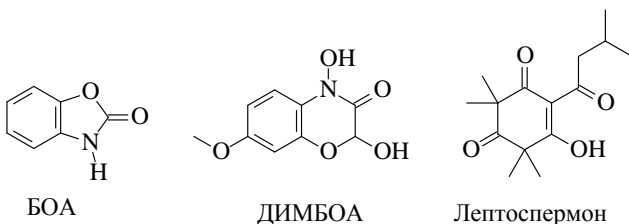
Мимозин

**Артемизинин** синтезируется и накапливается в железистых волосках, покрывающих листья и цветки полыни однолетней (*Artemisia annua*). Он также может выделяться корнями, но только в начале вегетации, поэтому основным источником артемизинина в почве служат опавшие листья. Этот аллелопатин хорошо известен как многообещающее противомаларийное средство, а также как фитотоксин, селективный в основном к широколиственным сорнякам. К нему чувствительны салат-латук, щирица, ипомея, портулак в концентрации 33  $\mu\text{M}$ , но устойчивы сорго и канатник Теофраста. Определенный целевой сайт артемизинина пока не установлен. При исследовании фитотоксического потенциала артемизинина возникли противоречия, когда дихлорметановые экстракты однолетних листьев полыни, содержащие артемизинин, проявили более сильный фитотоксический эффект на прорастание и рост проростков щирицы, чем чистый артемизинин. Кроме того, водный экстракт с удаленным артемизинином оказывал такое же ингибирующее действие на оба физиологических процесса, что и один аллелопатин. Этот эксперимент предполагает незначительную роль артемизинина в растительном экстракте и совместном действии других веществ. Исследования артемизинина на ряске (*Lemna minor*) и пресноводной водоросли *Pseudokirchneriella subcapitata* показали его значения  $EC_{50}$ , равные соответственно 0,24 и 0,19 мг/л, что сопоставимо со значениями для атразина. Такие характеристики ставят под сомнение экологическую безопасность артемизинина в качестве биогербицида (Soltys et al., 2013).

**Мимозин** — это фитотоксин, выделенный из леуцены светлоголовчатой (*Leucaena leucocephala*) и мимозы стыдливой (*Mimosa pudica*), из-за которого эти растения и их семена ядовиты. Он ингибирует рибонуклеотид-редуктазу — фермент, который катализирует образование дезоксирибонуклеотидов из рибонуклеотидов. Действие

мимозина проявляется на стадии G1 клеточного цикла (см. п. 7.1), перед началом деления клетки (Dayan and Duke, 2014). Мимозин активен против череды волосистой (*Bidens pilosa*) и плевела многоцветкового (*Lolium multiflorum*) (Lamberth, 2016).

Аллелопатические бензоксазиноиды, выделенные в значительных количествах из многих видов семейства Злаковые, потенциально могут использоваться в сельском хозяйстве в качестве агентов для борьбы с сорняками. 2(3*H*)-Бензоксазолинон (**БОА**) и 2,4-дигидрокси-7-метокси-(2*H*)-1,4-бензоксазин-3(4*H*)-он (**ДИМБОА**) существуют в основном в виде глюкозидов в продуктивных растениях. При попадании в окружающую среду глюкозиды подвержены микробной деградации, которая высвобождает агликоновые фрагменты. Бензоксазолон нестабилен и подвергается дальнейшей деградации (гидролизу и сужению кольца) в соответствующие бензоксазолиноны.



**Лептоспермон** представляет собой природный трикетон, выделяемый корнями каллистемона лимонного (*Callistemon citrinus*). Он также входит в состав эфирного масла мануки (*Leptospermum scoparium*) и отвечает за его гербицидные свойства. Лептоспермон ингибирует *n*-гидроксифенилпируватдиоксигеназу (HPPD) со значением  $I_{50}$  3 мкг/мл. Ингибирование этого фермента приводит к нарушению биосинтеза каротиноидов и распаду хлорофилла (см. п. 4.1.4). Чистый лептоспермон проявлял приемлемую гербицидную активность в дозе 9 кг/га, что исключило его из коммерческой разработки, но на основе его структуры были получены синтетические аналоги, такие как сулкотрион и мезотрион, которые примерно в 100 раз активнее лептоспермона (Soltys et al., 2013).

## Литература

Берестецкий, А. О. Перспективы разработки биологических и биорациональных гербицидов // Вестн. защиты раст. — 2017. — № 1 (91). — С. 5–12.

Штерншис, М. В. Биологическая защита растений / М. В. Штерншис, Ф. С.-У. Джалилов, И. В. Андреева [и др.] ; ред. М. В. Штерншис. — М : КолосС, 2004. — 264 с.

Copping, L. G. Natural products that have been used commercially as crop protection agents / L. G. Copping and S. O. Duke // Pest Manag. Sci. — 2007. — Vol. 63. — P. 524–554.

Copping, L. G. Biopesticides: a review of their action, applications and efficacy / L. G. Copping and J. J. Menn // Pest Manag. Sci. — 2000. — Vol. 56. — P. 651–676.

Cordeau, S. Bioherbicides: dead in the water? A review of the existing products for integrated weed management / S. Cordeau, M. Triolet, S. Wayman [et al.] // Crop Prot. — 2016. — Vol. 87. — P. 44–49.

Dayan, F. E. Natural products in crop protection / F. E. Dayan Ch. L. Cantrell, and S. O. Duke // Bioorg. Med. Chem. — 2009. — Vol. 17. — P. 4022–4034.

Dayan, F. E. Natural compounds as next-generation herbicides / F. E. Dayan and S. O. Duke // Plant Physiol. — 2014. — Vol. 166. — P. 1090–1105.

Lamberth, C. Naturally occurring amino acid derivatives with herbicidal, fungicidal or insecticidal activity // Amino acids. — 2016. — Vol. 48. — P. 929–940.

Lebecque, S. Interactions between natural herbicides and lipid bilayers mimicking the plant plasma / S. Lebecque, L. Lins, F. E. Dayan [et al.] // Frontiers Plant Sci. — 2019. — Vol. 10, Is. 3. — P. 1–11. — URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2019.00329/full>.

Pacanoski, Z. Bioherbicides // In: Herbicides. Physiology of action, and safety / ed. A. Price, J. Kelton and L. Sarunaite. — [s. l.] : IntechOpen, 2015. — P. 254–274. — URL: <https://www.intechopen.com/books/herbicides-physiology-of-action-and-safety/bioherbicides>.

Soltys, D. Allelochemicals as bioherbicides — present and perspectives / D. Soltys, U. Krasuska, R. Bogatek, and A. Gniazdowska // Herbicides — current research and case studies in use / ed. A. J. Price and J. A. Kelton. — [s. l.] : IntechOpen, 2013. — P. 517–542. — URL:

<https://www.intechopen.com/books/herbicides-current-research-and-case-studies-in-use/allelochemicals-as-bioherbicides-present-and-perspectives>.

*Uludag, A.* Biological weed control / A. Uludag, I. Uremis, and M. Arslan // Non-Chemical Weed Control / ed. Kh. Jabran and Bh. S. Chauhan. — [s. l.] : Elsevier, 2018. — P. 115–132.

## **ГЛАВА 12**

### **СОРТА, УСТОЙЧИВЫЕ К ГЕРБИЦИДАМ**

#### **12.1. Использование сортов, устойчивых к гербицидам**

Разработка и использование генетически модифицированных (ГМ) устойчивых к гербицидам сортов растений произвело самое значительное изменение в технологиях борьбы с сорняками с момента коммерческого появления селективных гербицидов в середине 1940-х гг. Гербициды, которые раньше применялись только в отсутствие культурных растений (или до их прорастания), теперь можно применять для избирательного уничтожения сорняков среди уже вззошедших культур. Кроме того, ряд веществ, которыми нельзя было обрабатывать определенные растения из-за их чувствительности, теперь можно безопасно использовать на них. На практике это предоставляет производителям более простые и результативные стратегии химической борьбы с сорняками с меньшим количеством обработок и, следовательно, меньшими затратами энергии. При очевидной пользе гербицидостойких культур, которые предоставляют возможность более эффективно бороться с сорняками, они могут, однако, сократить биоразнообразие сельскохозяйственных растений, а утечка генов и многократные обработки гербицидами одного типа могут привести к устойчивости сорняков.

В настоящее время ГМ культуры выращиваются в коммерческих целях во все большем числе стран на растущих площадях. Споры о рисках и опасностях их использования и допустимости генетических манипуляций в целом продолжаются, особенно в Европе. Еще до появления ГМ-объектов, а потом и в дополнение к ним некоторые сорта, устойчивые к гербицидам, были получены при помощи других технологий без методов геной инженерии. Такие сорта обладают теми же преимуществами и недостатками, что и ГМ-организмы, но, вероятно, более приемлемы для общественного мнения, поскольку не содержат генов, выделенных из других организмов.

Термин «генетически модифицированный» используется для обозначения объектов, в которые целенаправленно были перенесены гены из другого вида, синтезированные искусственно или у которых изменена экспрессия генов методами генной инженерии. Другие генетические манипуляции, например, использование химических мутагенов или радиации, которые приводят к случайным изменениям генома и состава соответствующих белков, к генетическим модификациям не относятся.

Устойчивость к гербицидам — это тот признак, который получил наибольшую коммерциализацию среди всех ГМ-культур на сегодняшний день.

Первыми толерантными к гербицидам культурами, выращиваемыми в коммерческих целях, стали следующие: канولا, устойчивая к триазинам (полученная скрещиванием с дикой устойчивой сурепицей (*Brassica campestris*), 1987); кукуруза, устойчивая к имидазолинонам (Clearfield®, 1992), и соя, устойчивая к сульфонилмочевинам (STS®, Bolt™, 1993) с мутантными формами ALS; кукуруза, нечувствительная к сетоксидиму с мутантной ACC (Poast® Protected, 1996 г.). Они получены без использования методов генной инженерии. Затем были выпущены первые ГМ-сорта канолы (1995), устойчивой к глюфосинату (Liberty Link®); сои (1996), канолы (1996), кукурузы (1998), устойчивых к глифосату (Roundup Ready®); хлопчатника (1996), устойчивого к бромоксинулу (BXN®). Эти ГМ-объекты получены введением генов, ответственных за синтез нечувствительных целевых ферментов (например, EPSP-синтазы из *Agrobacterium tumefaciens*) или ферментов, дезактивирующих гербициды (например, глифосат-*N*-ацетилтрансферазы из *Bacillus licheniformis*) (Perez-Jones et al., 2019). В настоящее время в разных странах разрешены ГМ культивары растений с признаками устойчивости к глифосату, глюфосинату, имазамоксу, сульфонилмочевинам, мезотриону, изоксафлутолу, оксинилам, дикамбе, 2,4-Д и арилоксифеноксипропионатам. Основные вехи внедрения ГМ-линий растений и развития законодательства в Евросоюзе (от разрешения до ограничения) приведены в таблице 12.1.

Таблица 12.1

Внедрение ГМ сортов в Европейском Союзе по сравнению с мировым распространением культур, устойчивых к гербицидам (HR); курсивом обозначено одобрение для коммерческого выпуска новых ГМ-культур (Madsen and Sandøe, 2005)

Год	Событие	Площади под HR культурами в мире, млн га
1986	Маркерный ген HR у табака протестирован в полевых испытаниях во Франции и США	
1994	<i>HR табак одобрен к использованию наравне с традиционным табаком</i>	
1996	ГМ-соя импортирована из США. <i>HR табак, рапс, соя и цикорий разрешены для импорта/селекции</i>	0,6
1997	<i>HR кукуруза, масличный рапс и гвоздика разрешены к использованию наравне с обычными культурами</i>	6,9
1998	Приостановление выращивания ГМ-культур обсуждается в Великобритании. Заинтересованные стороны в Дании договорились о добровольном временном прекращении коммерческого использования ГМ-культур с 1999 г. <i>HR рапс, кукуруза и гвоздика одобрены как обычные культуры</i>	20,1
1999	25 июня: мораторий (приостановка новых разрешений на продажу ГМО)	31,0
2002	Новая директива о преднамеренном выпуске ГМ-культур в окружающую среду (Директива ЕС 2001/18/ЕС)	44,2
2003	Октябрь: опубликован регламент об отслеживании и маркировке ГМО и прослеживаемости пищевых продуктов и кормов, произведенных из ГМО (Регламент (ЕС) № 1829/2003 и № 1830/2003)	49,7

Продолжение табл. 12.1

Год	Событие	Площади под НР культурами в мире, млн га
2004	Апрель: полностью вступили в силу регламенты об отслеживании и маркировке ГМО и прослеживаемости продуктов питания и кормов, полученных из ГМО	81,0
2015	Директива (ЕС) 2015/412 о внесении изменений в Директиву 2001/18/ЕС относительно возможности для государств — членов ограничивать или запрещать выращивание ГМО на своей территории	180,0

В 2018 г. 17 млн фермеров в 26 странах выращивали ГМ-культуры на площади 191,7 млн га. Их доходы от увеличения продуктивности растений за 1996–2016 гг. составили 186,1 млрд долларов США, а расход гербицидов и инсектицидов снизился на 8,4%. На 2018 г. выращивание ГМ-сортов разрешено в США, Канаде, Австралии, Испании, Португалии, Китае, Индии, Бразилии, ЮАР, Мексике, Гондурасе, Коста-Рике, Колумбии, Боливии, Чили, Парагвае, Уругвае, Аргентине, Судане, Эсватини, Пакистане, Вьетнаме, Бангладеш, Мьянме, Филиппинах, Индонезии. При этом выращивание ГМ-растений не разрешено на территории стран бывшего СССР и большинства государств Африки. В 70 странах разрешено использование продукции из генно-инженерных растений. В том же году по площадям, занятыми под ГМ-культурами, лидируют США (75,0 млн га), Бразилия (51,3 млн га), Аргентина (23,9 млн га), Канада (12,7 млн га), Индия (11,6 млн га). Площади в мире, занятые под четырьмя главными ГМ-культурами, в том числе с признаком устойчивости к гербицидам, показаны на рисунке 12.1. Хлопчатник выращивается в 15 странах, кукуруза — в 14, соя — в 10, канولا — в 4, причем в Канаде 95% рапса генетически модифицировано. В мире 78% выращиваемой сои имеет генно-инженерные вставки, и все они включают гены устойчивости к тому или иному гербициду, 30% кукурузы имеет генетические модификации (из них 3% с признаком гербицидной устойчивости) и 76% хлопчатника подвергнуто трансформации (из



них около 20% содержит гены резистентности к гербицидам) (ISAA, [www.isaaa.org](http://www.isaaa.org)). В странах ЕС, за исключением Испании и Португалии, ГМ-культуры больше не выращиваются главным образом из-за давления экологов, лоббирования, государственной финансовой поддержки и недобросовестной рекламы органического сельского хозяйства в сочетании с невежеством обывателей.

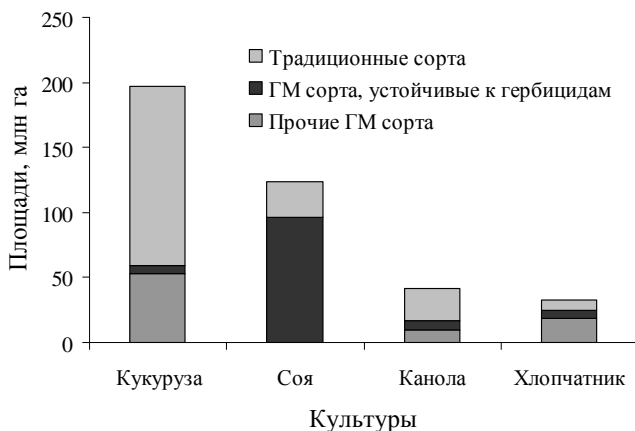


Рис. 12.1. Площади в мире, занятые основными ГМ-культурами в 2018 г. (ISAAA, [www.isaaa.org](http://www.isaaa.org))

В России законодательное регулирование использования ГМ культур развивалось непоследовательно и непредсказуемо. Правительством РФ 24 апреля 2012 г. была утверждена Программа развития биотехнологий на период до 2020 г. (№ 1853п-П8), предусматривающая увеличение производства биотехнологической продукции в России в 33 раза, объема потребления в 8,3 раза, экспорта более чем в 25 раз. В соответствии с ней 18 июля 2013 г. было принято Распоряжение Правительства РФ № 1247-р «Об утверждении плана мероприятий („дорожной карты”) „Развитие биотехнологий и генной инженерии”». С 1 июля 2014 г. должно было вступить в силу Постановление Правительства РФ от 23 сентября 2013 г. № 839 «О государст-

венной регистрации генно-инженерно-модифицированных организмов, предназначенных для выпуска в окружающую среду, а также продукции, полученной с применением таких организмов или содержащей такие организмы». Однако 16 июня 2014 г. Постановлением № 548 срок вступления в силу Постановления № 839 был перенесен на 3 года, то есть на 1 июля 2017 г. Но 3 июля 2016 г. был принят Федеральный закон № 358-ФЗ, который запрещает «ввозить на территорию Российской Федерации и использовать для посева (посадки) семена растений, генетическая программа которых изменена с использованием методов генной инженерии и которые содержат генно-инженерный материал, внесение которого не может являться результатом природных (естественных) процессов, за исключением посева (посадки) таких семян при проведении экспертиз и научно-исследовательских работ», действующий по настоящее время. При этом ввоз и использование продуктов и кормов из ГМО на территории России не запрещены. Сейчас в РФ разрешены для использования в пищу или в кормах ГМ кукуруза, картофель, рис, соя, сахарная свекла, всего 24 линии.

## **12.2. Получение сортов, устойчивых к гербицидам**

Генетическая информация организма закодирована последовательностью нуклеотидных оснований в его ДНК и определяет белки, которые он может производить, а через них — физическую и биологическую природу организма. Образование белков происходит в два отдельных этапа: транскрипция и трансляция. Транскрипция — это копирование информации из сегмента ДНК, часто гена, кодирующего отдельный белок, в цепь мРНК. Трансляция, которая происходит в связи с рибосомами, включает «считывание» нуклеотидной последовательности в молекуле мРНК и конструирование аминокислотной цепи, которая формирует первичную структуру белка. После этого аминокислотная цепь будет складываться, сшиваться и может подвергаться посттрансляционной обработке с образованием функционального белка. ГМ-культуры обычно имеют один или несколько генов, добавленных в их геном, и, таким образом, производят один или несколько дополнительных белков. Именно эти белки приводят к тому, что культура имеет свойства, отличные от свойств немодифицированного сорта. В некоторых случаях модификация может вызывать

избыточную экспрессию одного из генов, при этом одного из белков продуцируется больше, или недостаточную экспрессию гена, и в этом случае растение будет продуцировать меньше или вообще не образовывать какой-то из своих белков.

С начала 1980-х гг. было разработано несколько способов, при помощи которых гены других организмов могут быть добавлены к генетическому материалу растения. Один из них использует бактерию *Agrobacterium tumefaciens* и оказался полезным для модификации ряда коммерчески важных культур. *A. tumefaciens* — это обычная сапротрофная грамотрицательная почвенная бактерия, которая может быть патогенной, вызывающей образование галлов у более чем 140 видов двудольных растений. Заражение происходит в природе путем передачи некоторых бактериальных генов растительным клеткам. Вирулентные штаммы бактерии имеют специальную кольцевую Тi-плазмиду (от *англ.* tumour inducing — индуцирующую опухоли), которая содержит участок Т-ДНК (от *англ.* transfer DNA, не путать с transfer RNA). При взаимодействии бактерии с растительной клеткой она переносит Т-ДНК внутрь клетки, которая встраивается в геном растения. В этом фрагменте закодированы ферменты синтеза ИУК и цитокининов, которые вызывают пролиферацию клеток и образование опухолей, а также участок, экспрессирующий образование специальных белков — опинов, которые служат для бактерии источником С и N. Сами бактерии при этом остаются вне клеток, но питаются опином, производимыми клетками опухоли. Перед использованием бактерии в качестве вектора из Тi-плазмиды удаляют гены, ответственные за образование опухоли, и вводят ген, дающий необходимый признак, используя ферменты рестриктазы и лигазы, разрезающие и «склеивающие» молекулы ДНК в нужных местах. В дополнение к нему добавляют ряд других генов и фрагментов генетической информации. К ним относятся промотор, обеспечивающий транскрипцию необходимого гена в трансформированном растении, и терминатор, который останавливает транскрипцию в конце требуемого гена. Часто добавляется ген селективного маркера, по экспрессии которого можно убедиться в успешности трансформации. Для многих генетически модифицированных культур этот ген-репортёр придает устойчивость к антибиотикам, что позволяет выбрать трансформированную ткань путем культивирования ее *in vitro* в присутствии веществ, токсичных для немодифицированных клеток. Часто использу-

ется ген *nptII*, который продуцирует неомицин-фосфотрансферазу, придающую устойчивость к гликозидным антибиотикам. Гены *pat* и *bar*, кодирующие фосфинотрицин-ацетилтрансферазы, также используются в качестве репортёров. При получении объектов, устойчивых к гербицидам, такие маркеры могут быть ненужными, поскольку скрининг в присутствии гербицида приведет к уничтожению нетрансформированных клеток.

Трансформированные бактерии используют для заражения ку­сочков растительной ткани. Успешное заражение приводит к переносу Т-ДНК и добавленных генов в хромосому растения. Введенные гены интегрируются в ядерную ДНК растения так же, как это происходит, когда *A. tumefaciens* заражает растения в полевых условиях. Благодаря тотипотентности растительная ткань может быть регенерирована до целого растения, в котором каждая клетка будет содержать добавленный ген. Хотя этот прием оказался очень успешным для многих двудольных растений, до недавнего времени он был неприменим для однодольных, так как *A. tumefaciens* не заражает их. Однако в настоящее время разработаны технологии, которые позволяют использовать агробактерии для трансформации риса, кукурузы, ячменя и пшеницы.

Для введения генов в однодольные растения, для которых *A. tumefaciens* неэффективна как вектор, используется также метод генной пушки, сконструированной в виде газового пистолета, стреляющей частицами инертных металлов (вольфрама, золота, серебра) с нанесенными на них плазмидами. ДНК с поверхности частиц может проникать в ядра клеток и встраиваться в хромосомы растения. После обстреливания каллуса генной пушкой его так же выращивают на питательной среде и регенерируют из него целые растения.

Кроме этих методов ДНК может быть введена в протопласты (клетки растений, у которых удалена клеточная стенка) через отверстия в плазматической мембране с использованием электрического поля (электропорация) или химических веществ. После этого протопласт наращивает новую клеточную стенку и может быть восстановлен в целое растение, клетки которого содержат добавленные гены.

Устойчивость культур к гербицидам не обязательно получается встраиванием генов из других видов, что не будет считаться генетической модификацией. К таким методам общественное мнение относится более благосклонно. Они включают отсевание сортов по при-

знаку резистентности к гербицидам в программах стандартной гибридизации, или скрининг толерантности к гербицидам в культуре клеток, или в испытаниях с проращиванием семян. Кроме того, для увеличения вероятности получения нужного культивара используется мутагенез при помощи химических веществ, рентгеновского или  $\gamma$ -излучения. Успешным оказался также мутагенез пыльцы и скрещивание с устойчивыми дикими видами растений. Однако по сравнению с результатами целенаправленной генетической инженерии эти приемы остаются методами проб и ошибок.

В некоторых случаях устойчивость к гербицидам сильно различается даже между сортами одного вида растений, например резистентность пшеницы к хлортолурону. В этом случае гербицид может использоваться только на сортах, которые указаны в его рекомендациях по применению, если на других линиях наблюдается недопустимый уровень фитотоксичности. Такое явление может служить основой программ гибридизации для повышения толерантности к хлортолурону, хотя в действительности факторы урожайности, качества и устойчивость к болезням — те признаки, которые селекционеры считают более важными.

## **12.3. Коммерческие сорта, устойчивые к гербицидам**

### **12.3.1. Устойчивость к глифосату**

Глифосат (см. п. 5.2) — это неселективный гербицид, ингибирующий в растениях образование ароматических аминокислот. Он практически необратимо связывается с ферментом EPSPS, вытесняя из его реакционного центра фосфоенолпируват (PEP). Прерывание шикиматного пути биосинтеза вызывает дефицит многих жизненно важных соединений в растениях.

Переворот в технологиях сельского хозяйства произошел с началом коммерческого выращивания с 1996 г. ГМ-сои. С тех пор признак устойчивости к глифосату, зарегистрированный под торговой маркой Roundup Ready® (RR), был получен у сои, масличного рапса, хлопчатника, кукурузы, люцерны, сахарной свеклы и др. Все RR культуры имеют глифосат-нечувствительную EPSPS, происходящую из бактерий или растений. Использование сортов, устойчивых к глифосату, сократило количество обработок гербицидом, а также снизи-

ло затраты на моторное топливо для обработок. Кроме того, такие растения увеличили гибкость сроков обработок, так как глифосат может использоваться на тех стадиях роста сорняков, когда малоэффективны другие гербициды. Такая практика привела к расширению использования беспашотных и противоэрозийных технологий на ГМ-культурах, устойчивых к гербицидам, в США и Канаде.

Кинетический анализ показал, что у эндогенной EPSPS кукурузы константа Михаэлиса  $K_m$  для ПЕР равна 27  $\mu\text{M}$ , а константа ингибирования глифосатом  $K_i$  — 0,5  $\mu\text{M}$  (табл. 12.2). Путем направленного мутагенеза была получена линия кукурузы с заменой в белке триптофана-102 на изолейцин (T102I) и пролина-106 на серин (P106S). Такая мутация соответственно была названа TIPS. TIPS-измененная EPSPS показала значение  $K_m$  10,6  $\mu\text{M}$ , а  $K_i$  — 58  $\mu\text{M}$ , что означает сохранение ее каталитической функции (низкая  $K_m$ ) и пониженную чувствительность к глифосату (высокая  $K_i$ ). При единичных мутациях (либо T102I, либо P106S) происходит или нежелательное увеличение  $K_m$ , или сохраняется высокая чувствительность к глифосату, поэтому необходимые кинетические свойства фермента появляются только при двойной мутации.

Самая малочувствительная к глифосату EPSPS была выделена из штамма CP4 бактерии *Agrobacterium tumefaciens*. Этот фермент имеет соотношение  $K_i/K_m$  в 46 раз большее, чем TIPS-EPSPS. У устойчивой формы EPSPS из *Agrobacterium* sp. (CP4) глицин-100 заменен аланином (G100A) по сравнению с обычной EPSPS *E. coli*, что мало сказывается на каталитической активности фермента, но делает его нечувствительным к ингибитору (Funke et al., 2006).

Таблица 12.2

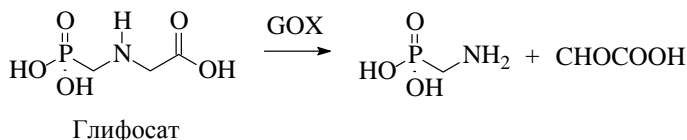
**Сравнение кинетических показателей стационарных состояний EPSPS из растения и бактерии (Perez-Jones et al., 2019)**

Фермент	$K_m$ -ПЕР ( $\mu\text{M}$ )	$K_i$ ( $\mu\text{M}$ )	$K_i/K_m$
EPSPS кукурузы	27	0,5	0,02
TIPS-EPSPS кукурузы	10,6	58	5,5
CP4 EPSPS <i>Agrobacterium</i>	12	2720	227

Попытки генноинженерных и биотехнологических подходов к созданию глифосат-резистентных культур за счет увеличения экспрессии чувствительной EPSPS имели ограниченный успех. Транс-

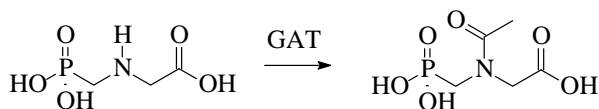
генная петунья с более чем 20-кратной гиперпродукцией EPSPS все же обнаруживала торможение роста при обработке обычно принятыми дозами глифосата. У кукурузы ген *epsps* был изменен при помощи целенаправленного мутагенеза, и мутантный ген (*2mepsps*) используется у некоторых сортов. Но особенно высокой степени устойчивости растений удалось добиться при переносе гена *cp4 epsps* из *Agrobacterium* sp. вместе с промотором. Этот ген в настоящее время отвечает за устойчивость к глифосату большинства глифосат-резистентных культур.

Другой способ, использованный для получения RR-растений, заключается в переносе генов ферментов, ускоряющих детоксикацию глифосата. Глифосат-оксидоредуктаза (GOX) катализирует окисление глифосата до аминометилфосфоновой кислоты и гликосилата:



Ген *gox* из штамма LBAA *Ochrobactrum anthropic* (ранее — *Achromobacter* sp.), экспрессируемый в растениях, приводит к устойчивости к глифосату, но недостаточной для коммерциализации. Ген *gox* используется сейчас в сочетании с *cp4 epsps* у RR канолы. Из-за того, что глифосат не разрушается в растениях, RR культуры без GOX могут накапливать его, что вызывает опасения у потребителей сельскохозяйственной продукции.

Еще один прием заключается в использовании генов *gat*, первоначально клонированных из *Bacillus licheniformis*, кодирующих глифосат-N-ацетилтрансферазу (GAT), которая вызывает ацетилирование глифосата:



Само по себе наличие GAT не придало устойчивости ни одной линии растений. Но ее каталитическую активность удалось повысить после 11 итераций шаффлинга ДНК, и полученный ген при экспрессии у кукурузы и табака делал их устойчивыми к применяемым дозам глифосата. Ген *gat* использован в некоторых линиях ГМ-культур.

В настоящее время в мире коммерциализованы и выращиваются устойчивые сорта сои (*Glycine max*), кукурузы (*Zea mays*), канолы (*Brassica napus* и *B. rapa*), хлопчатника (*Gossipium hirsutum*), картофеля (*Solanum tuberosum*), люцерны (*Medicago sativa*), сахарной свеклы (*Beta vulgaris*), пшеницы (*Triticum aestivum*) и полевицы побегоносной (*Agrostis stolonifera*) — кормового и газонного злака. Некоторые коммерческие ГМ-линии, устойчивые к глифосату, приведены в таблице 12.3.

Таблица 12.3

**Некоторые коммерческие сорта, устойчивые к глифосату  
(Perez-Jones et al., 2019; [www.isaaa.org](http://www.isaaa.org))**

Культура	Название	Генная кассета 1	Генные касеты 2, 3, 4	Дополнительная устойчивость
Кукуруза	RR кукуруза RR кукуруза 2 RR SmartStax®	TIPS-EPSPS CP4-EPSPS CP4-EPSPS	CP4-EPSPS CP4-EPSPS CP4-EPSPS, PAT	Глуфосинат
Хлопчатник	RR хлопчатник RR Flex хлоп- чатник WideStrike™ RR хлопчатник	CP4-EPSPS CP4-EPSPS CP4-EPSPS	CP4-EPSPS PAT	Глуфосинат
Соя	RR соя RR2 Yield™ RR2 Xtend™	CP4-EPSPS CP4-EPSPS CP4-EPSPS	DMO	Дикамба



Культура	Название	Генная кассета 1	Генные кассеты 2, 3, 4	Дополнительная устойчивость
Канола	RR канола RR TruFlex™ InVigor™ Optimum™ Gly канола	CP4-EPSPS CP4-EPSPS CP4-EPSPS GAT	GOX	
Люцерна	RR люцерна	CP4-EPSPS		
Сахарная свекла	RR сахарная свекла	CP4-EPSPS		

Примечание. DMO — дикамба-монооксигеназа; GOX — глифосат-оксидоредуктаза; GAT — глифосат-*N*-ацетилтрансфераза; PAT — фосфинотрицин-*N*-ацетилтрансфераза.

Параллельно с промышленным развитием ГМ-культур также осуществляются проекты незаконной модификации для получения растений, устойчивых к глифосату, например нового гибрида конопли, который можно выращивать круглый год. Глифосат-резистентный культивар конопли, впервые появившийся в Мексике в 2004 г., дает в 8–9 раз более высокую урожайность, чем дикие разновидности, и стал предпочтительным сортом для наркоторговцев в Мичоакане (Székács and Darvas, 2012).

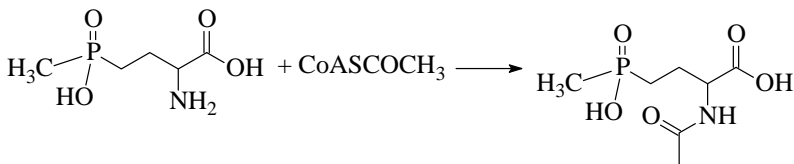
Поскольку EPSPS присутствует не только у растений, но и у бактерий и грибов (аско-, базидио-, дейтеро- и оомицетов), а глифосат в растениях метаболизируется медленно и незначительно, неудивительно, что обработка им может приводить к сдерживанию грибных и бактериальных болезней растений. Этот эффект не обнаружился до появления глифосат-резистентных культур, так как растения сами погибают после обработки. При использовании глифосата на устойчивых растениях было показано, что он проявляет активность против возбудителей ржавчин, мучнистой росы, антракноза и других болезней на пшенице, сое, луке, люцерне и других культурах в тепличных и полевых испытаниях (Perez-Jones et al., 2019).

### 12.3.2. Устойчивость к фосфинотрицину

Фосфинотрицин (глуфосинат) — это неселективный гербицид, который в растениях ингибирует глутамин-синтазу (см. п. 5.3).

В середине 1980-х гг. предпринимались попытки вывести глуфосинат-устойчивые мутанты растений. Для этого культуры регенеративных тканей подвергали воздействию ингибирующих концентраций гербицида. Когда растения восстанавливали из селекционированных *in vitro* клеточных культур кукурузы и табака, приобретших 4–9-кратную устойчивость к глуфосинату, регенеранты обладали только небольшой толерантностью к нему при листовом применении, что показало нецелесообразность этого метода в селекции. У тех нескольких мутантов, ферменты которых проявляли пониженную аффинность к глуфосинату, они одновременно теряли сродство к глутамату. До настоящего времени после трех десятилетий использования глуфосината обнаружено всего несколько резистентных мутантов в популяциях сорняков.

Около 30 лет назад исследовательские группы в Германии и Японии независимо друг от друга охарактеризовали два гена, составляющие биосинтетический генный кластер фосфинотрицинпродуцирующих штаммов *Streptomyces*. Они оба успешно используются в качестве селективных маркерных генов при получении трансгенных культур. Ген устойчивости к биалафосу *bar* (bialaphos resistance) из *S. hygroscopicus* и гомологичный ген фосфинотрицин-*N*-ацетилтрансферазы *pat* (phosphinotricin *N*-acetyltransferase) из *S. viridochromogenes* отвечают за синтез фермента, ацетилирующего глуфосинат:



Благодаря специфичности и высокой аффинности к субстрату обоих ферментов достаточно их небольшого количества, чтобы защитить трансгенное растение от повреждения гербицидом. Как правило, если доля ферментов PAT или BAR составляет менее 0,1% от общего содержания белков, растения способны количественно ацети-

лизовать глюфосинат в дозах, в 5–10 раз превышающих обычные нормы расхода.

Начиная с 1995 г. глюфосинат-резистентные сорта канолы под торговой маркой Liberty Link® (LL) выращиваются в Канаде. LL сорта кукурузы появились в 1997 г. в США. В то время как LL канولا выращивается почти на 50% площадей, занятых трансгенным рапсом в Канаде, LL кукуруза высаживается на менее чем 20% площадей трансгенной кукурузы в Северной Америке. У кукурузы это соотношение отражает разницу в цене между глифосатом и глюфосинатом, тогда как у рапса LL сорта обладают повышенной урожайностью и продаются под торговой маркой InVigor™.

В настоящее время все сорта глюфосинат-резистентных растений имеют гены *bar* или *gat* и для коммерческого выращивания разрешены канола (*Brassica napus* и *B. rapa*), цикорий (*Cichorium intybus*), хлопчатник (*Gossypium hirsutum*), кукуруза (*Zea mays*), рис (*Oryza sativa*), соя (*Glycine max*) и сахарная свекла (*Beta vulgaris*).

### 12.3.3. Устойчивость к ингибиторам ацетолактатсинтазы

Имидазолиноны и сульфонилмочевины ингибируют в растениях ацетолактатсинтазу (ALS), что приводит к прекращению биосинтеза валина, лейцина и изолейцина, а вследствие этого к остановке клеточного деления на стадии G<sub>2</sub>/M (см. п. 5.4.1).

Почти все современные сорта устойчивых к имидазолинонам растений, имеющиеся в продаже, получены без использования методов геной инженерии. Сейчас доступны имидазолинон-устойчивые сорта кукурузы, канолы, чечевицы, риса, пшеницы и подсолнечника, которые продаются под торговым названием Clearfield®. Они созданы с использованием разных способов: мутагенезом пыльцы (кукуруза), селекцией в культуре изолированных микроспор (канола), мутагенезом семян (чечевица, подсолнечник, пшеница, рис), внедрением признака устойчивости из родственного сорняка (подсолнечник), селекцией тканевых культур в присутствии имазахина (кукуруза). В последнем случае при отборе клеток с устойчивой ALS получены растения, более чем в 100 раз устойчивые, чем обычные чувствительные сорта кукурузы.

Пока единственный трансгенный объект — аргентинская канола BPS-BFLFK-2 с геном устойчивости к имазамоксу *AtAHAS* из *Arabidopsis thaliana* — коммерциализован в США в 2019 г. В него помимо гена *AtAHAS* посредством *Agrobacterium rhizogenes* введено еще 10 генов различных элонгаз и десатураз жирных кислот из разных источников, приводящих к накоплению докозагексаеновой (церовоно-вой) кислоты, популярной и многообещающей пищевой добавки, обычно получаемой из рыбьего жира и водорослей.

Во всех случаях причиной толерантности служит наличие измененной ALS. Единичная замена пары оснований в гене, кодирующем большую субъединицу ALS, соответствующей замене одной аминокислоты в ферменте, приводит к его устойчивости к имидазолинонам. Например, в различных культурах известны точковые мутации Ala122Thr, Ala205Val (подсолнечник), Trp654Leu (кукуруза, канола), Ser653Asn (кукуруза, канола, пшеница, рис), Gly654Glu (рис) (Shaner et al., 2019). В этих случаях измененная ALS остается чувствительной к сульфонилмочевинам и триазолопиримидинам.

Устойчивость к сульфонилмочевинам получена скринингом культур клеток в присутствии хлорсульфурана. С использованием этого приема были получены толерантные сорта табака, сахарной свеклы, масличного рапса, сои и ряда других культур. Причиной резистентности также служат точковые мутации гена, кодирующего ALS. Известны замены Pro197Ser (у *Arabidopsis*), Pro196Ser (у табака), приводящие к устойчивости к сульфонилмочевинам. Замена аланина-117, пролина-192 или триптофана-586 почти на любую аминокислоту также приводит к повышению толерантности ALS к сульфонилмочевинам (Cobb and Reade, 2010). Наличие такого широкого диапазона возможностей для изменений фермента объясняет причину резистентности сорняков к этой группе гербицидов, возникшей почти сразу после начала их использования в 1980-х гг. и распространившейся до такого высокого уровня в наши дни.

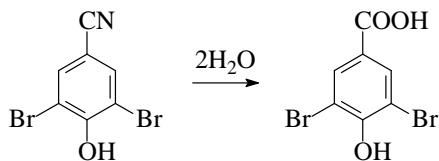
Ген *surB* устойчивой ALS из табака (*Nicotiana tabacum*) использован в качестве репортера при получении множества сортов гвоздики садовой (*Dianthus caryophyllus*), которой также введены разные гены синтеза антоциановых пигментов, с уникальной розово-лиловой палитрой окраски цветков, недостижимой при помощи селекции. Эти сорта линейки Florigen® Mooncarnation с 2007 г. доступны в России. Ген *S4-Hra* устойчивой ALS из культивара табака Xanthi введен ли-

нии 19-51a хлопчатника (*Gossipium hirsutum*). Гены *als* и *csr1-2* (из *Arabidopsis thaliana*) внедрены в сорт устойчивого льна (*Linum usitatissimum*) и сои (*Glycine max*), *zm-hra* из кукурузы (*Zea mays*) и *gm-hra* из сои перенесены в устойчивые сорта соответственно кукурузы и сои.

### 12.3.4. Устойчивость к оксинилам

Бромоксинил — контактный гербицид, который ингибирует фотосинтез в ФС II (см. п. 3.2.3). Он используется для избирательной борьбы с сорняками в посевах пшеницы, ячменя и овса, но непригоден для использования на рапсе и хлопчатнике.

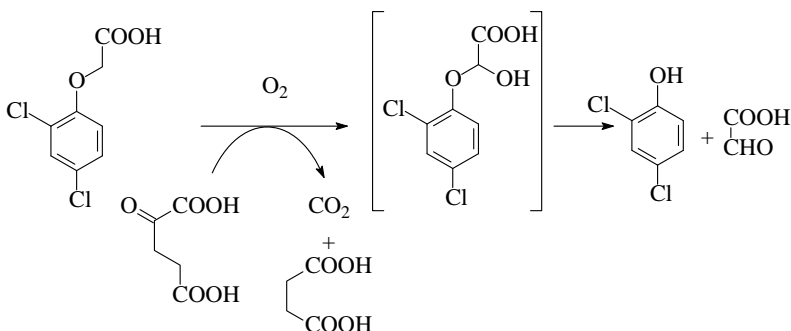
Сорта ГМ-растений были получены с использованием гена *bxn*, или *оху*, выделенного из повсеместно распространенной почвенной палочки *Klebsiella pneumoniae* subsp. *ozaenae*, который кодирует фермент нитрилазу. Штамм *K. pneumoniae*, содержащий этот ген, выделенный из загрязненной бромоксином почвы, может использовать бромоксинил в качестве единственного источника углерода (Cobb and Reade, 2010). Было показано, что нитрилаза ответственна за расщепление оксинилов до нефитотоксичных 3,5-дигалоген-4-гидроксibenзойных кислот:



На сегодняшний день этот способ придания признака устойчивости к оксинилам получил ограниченное применение для 1 сорта канолы (*Brassica napus*), 10 сортов хлопчатника (*Gossypium hirsutum*) и 1 сорта табака (*Nicotiana tabacum*) под торговыми названиями Navigator™ и VХN™. Из-за низкой эффективности бромоксинила в отношении однодольных и некоторых широколистных сорняков маловероятно, что этот признак когда-либо окажется таким же популярным, как те, которые используются для придания толерантности к глифосату или глюфосинату.

### 12.3.5. Устойчивость к 2,4-Д

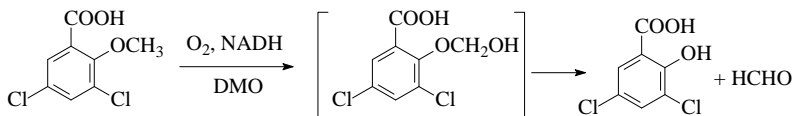
В отличие от большинства других гербицидов, 2,4-Д оказывает многогранное действие на растение, имея множество мишеней (см. главу 9). Она быстро разрушается в почве под действием многих микроорганизмов. Внедрение генов *aad-1* (из бактерии *Sphingobium herbicidovorans*) и *aad-12* (из бактерии *Delftia acidoflorans*) приводит к выработке арилоксиалканоат-диоксигеназ (AAD-1 и AAD-12), которые способны окислять боковую цепь феноксиуксусных кислот и *R*-изомеров арилоксифеноксипропионатов (см. п. 6.2.2), например:



К коммерческому использованию с признаком устойчивости к 2,4-Д (Enlist<sup>TM</sup>) разрешены 3 линии хлопчатника, 4 линии сои и 21 линия кукурузы.

### 12.3.6. Устойчивость к дикамбе

Дикамба обладает ауксиноподобной активностью (см. п. 9.1.6). Были созданы устойчивые сорта хлопчатника, кукурузы и сои, которым был внедрен ген *dmo* из штамма DI-6 *Stenotrophomonas maltophilia* (ранее называвшегося *Pseudomonas maltophilia*, или *Xanthomonas maltophilia*), который отвечает за синтез дикамба-монооксигеназы (DMO). При помощи этого фермента осуществляется окисление метильной группы дикамбы, приводящее к нефитотоксичной 3,5-дихлорсалициловой кислоте:



### 12.3.7. Устойчивость к ингибиторам HPPD

Гидроксифенилпируватдиоксигеназа (HPPD) катализирует образование пластохинона — кофактора фитиндесатуразы, которая участвует в биосинтезе каротиноидов (см. п. 4.1.4). Ингибиторы HPPD вызывают обесцвечивание и гибель растений и используются для защиты кукурузы, риса и других зерновых от широколистных сорняков.

Ген *avhppd-03* устойчивой HPPD из овса (*Avena sativa*) вместе с геном *pat* был использован для получения устойчивой к мезотриону линии сои, а ген *hppdPF W336* модифицированной HPPD из штамма A32 бактерии *Pseudomonas fluorescense* в сочетании с генами устойчивости к глифосату и глюфосинату — сортов хлопчатника и сои с уменьшенной чувствительностью к изоксафлутолу.

### Литература

- Cobb, A. H. Herbicides and plant physiology / A. H. Cobb, J. P. H. Reade. — Chichester : John Wiley & Sons, 2010. — 295 p.
- Funke, T. Molecular basis for the herbicide resistance of Roundup Ready crops / T. Funke, H. Han, M. L. Healy-Fried, M. Fischer, E. Schönbrunn // Proc. Natl. Ac. Sci. USA (PNAS). — 2006. — Vol. 103, № 35. — P. 13010–13015.
- ISAAA: International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications. — URL: <http://www.isaaa.org/> (дата обращения: 16.02.2020).
- Madsen, K. H. Ethical reflections on herbicide resistant crops / K. H. Madsen and P. Sandøe // Pest Manag. Sci. — 2005. — Vol. 61. — P. 318–325.
- Perez-Jones, A. Development of glyphosate and dicamba-resistant crops and applications in novel weed management systems / A. Perez-Jones, N. Rana [et al.] // Modern crop protection compounds. — 3<sup>rd</sup> ed. /

ed. P. Jeschke, M. Witschel, W. Krämer, U. Schirmer. — Weinheim: Wiley-VCH, 2019. — Vol. 1. Herbicides. — P. 451–476.

*Shaner, D. L.* Imidazolinone herbicides / D. L. Shaner, M. Stidham, B. Singh, and S. Tan // Modern crop protection compounds. — 3<sup>rd</sup> ed. / Ed. P. Jeschke, M. Witschel, W. Krämer[et al.] .— Weinheim : Wiley-VCH, 2019. — Vol. 1. Herbicides. — P. 95–106.

*Székács, A.* Forty years with glyphosate / A. Székács, B. Darvas // Herbicides — properties, synthesis and control of weeds / ed. M. N. Hasaneen. — [s.l.] : InTech, 2012. — P. 247–284. — URL: <http://www.intechopen.com/books/herbicides-properties-synthesis-and-control-of-weeds/forty-years-with-glyphosate>.



## Заключение

К настоящему времени известно более 20 мишеней для проявления токсичности гербицидов, используемых в практике сельского хозяйства. Некоторые из них, например протопорфириногенаксидаза, глутаминсинтетаза, 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназа (HPPD), встречаются у млекопитающих, причем они тоже могут ингибироваться соответствующими гербицидами. Однако ингибирование изоферментов у растений и млекопитающих приводит к совершенно различным последствиям. Так, подавление HPPD вызывает гибель растения, тогда как для млекопитающих может быть даже полезным, например, при лечении тирозинемии I типа у человека. Гербициды имеют низкую токсичность также из-за быстрого метаболизма или выделения из организма млекопитающих.

Для расширения спектра действия гербицидов, борьбы с резистентностью и снижения норм их расхода, что приводит к уменьшению опасности вещества и экологической нагрузки, сейчас продолжается изучение иных мишеней в растениях. Перспективными селективными ядами считаются ингибиторы метаболизма углерода в фотосинтезе, биосинтеза важных аминокислот, ингибиторы, взаимодействующие с антиоксидантным комплексом, например влияющие на глутатион-S-трансферазу. Изучается богатая область нуклеотидного синтеза, в частности описаны ингибиторы аспартаткарбамоилтрансферазы, аденилосукцинатсинтетазы, аденилосукцинатлиазы, аденозин-5-фосфатдезаминазы, модификация структуры которых может привести к гербицидам с низкими нормами расхода. Исследуются ингибиторы биосинтеза фолата и стероидов. В начале 1990-х гг. был открыт немевалонатный путь биосинтеза изопrenoидов, в частности, каротиноидов, в хлоропластах и бактериях. Этот путь блокирует антибиотик фосмидомицин, и его более активные аналоги могут найти применение в качестве гербицидов, регуляторов роста растений или лекарственных препаратов для лечения микробных инфекций, например вызванных *Mycobacterium tuberculosis* (туберкулез), *Plasmodium falciparum* (малярия) и *Helicobacter pylori* (хронические гастриты, язва желудка и онкологические заболевания).

## Приложение 1

### Классификация гербицидов HRAC 2020

По данным Herbicide Resistance Action Committee (HRAC, 2020; <https://hracglobal.com>). HRAC рекомендует не использовать названия химической группы, если она включает одно соединение (набраны курсивом).

Код HRAC и WSSA	Устаревший код HRAC	Механизм действия (мишень)	Химическая группа
1	A	Ингибиторы ацетил-кофермент А-карбоксилазы (ACC)	Арилоксифеноксипропионаты Циклогександионы Фенилпиразолин ( <i>линоксаден</i> )
2	B	Ингибиторы ацетолаттатсинтазы / синтазы ацетогидроксикислот (ALS/AHAS)	Сульфонилмочевины Имидазолиноны Триазолопиримидины типа 1 и 2 Пиримидинил(тио)бензоаты Сульфонилиды Триазолиноны
3	K <sub>1</sub>	Ингибиторы сборки микротрубочек	Динитроанилины Фосфоамидааты Пиридины Бензамиды ( <i>пропизамид</i> ) Бензойная кислота ( <i>хлортал-диметил</i> )
4	O	Синтетические ауксины	Феноксикарбоновые кислоты Бензойные кислоты Пиридинкарбоновые кислоты Хинолинкарбоновые кислоты Пиримидинкарбоновые кислоты ( <i>аминоциклопирахлор</i> ) <i>Беназолин-этил</i>

Продолжение табл.

Код HRAC и WSSA	Уста- ревший код HRAC	Механизм действия (мишень)	Химическая группа
5	C <sub>1</sub> , C <sub>2</sub>	Ингибиторы фотосинтеза в фотосистеме II (вещества, связывающиеся с Ser-264)	Триазины Мочевины Амиды Триазиноны Триазолинон ( <i>амикарбазон</i> ) Урацилы Пиридазинон ( <i>хлоридазон</i> ) Фенилкарбаматы
6	C <sub>3</sub>	Ингибиторы фотосинтеза в фотосистеме II (вещества, связывающиеся с His-215)	Нитрилы Бензотиадиазинон ( <i>бентазон</i> ) Фенилпиридазины ( <i>пиридат</i> )
9	G	Ингибиторы 3-енолпирувилшикимат-5-фосфатсинтазы (EPSPS)	Глицин ( <i>глифосат</i> )
10	H	Ингибиторы глутаминсинтетазы (GS)	Фосфиновые кислоты
12	F <sub>1</sub>	Ингибиторы фитоиндесатуразы (PDS)	Фениловые эфиры N-Фенилгетероциклы Дифенилгетероциклы
13	F <sub>4</sub>	Ингибиторы дезокси-D-ксилоулозофосфатсинтазы (DOXPS)	Изоксазолидиноны
14	E	Ингибиторы протопорфириногеноксидазы (PPO)	Дифениловые эфиры N-Фенилимиды N-Фенилтриазолиноны N-Фенилоксадиазолон Фенилпиразол ( <i>пирафлуфен-этил</i> ) <i>Пираклонил</i>

Продолжение табл.

Код HRAC и WSSA	Уста- ревший код HRAC	Механизм действия (мишень)	Химическая группа
15	K <sub>3</sub>	Ингибиторы синтеза жирных кислот с очень длинной цепью (VLCFA)	α-Хлорацетамиды α-Тиоацетамиды α-Оксиацетамиды Тиокарбаматы Бензофураны Оксираны Изоксазолины Азолилкарбоксамиды
18	I	Ингибиторы дигидроптеридсинтазы (DHPS)	Карбамат ( <i>асулам</i> )
19	P	Ингибиторы транспорта ауксинов	Арилкарбоксилаты
22	D	Акцепторы электронов в фотосистеме I	Соли пиридиния
23	K <sub>2</sub>	Ингибиторы организации микротрубочек	Карбаматы
24	M	Разобщители	Динитрофенолы
27	F <sub>2</sub>	Ингибиторы 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы (HPPD)	Трикетоны Пиразолы
29	L	Ингибиторы биосинтеза целлюлозы (клеточной стенки)	Нитрилы Алкилазины Бензамид ( <i>изоксабен</i> ) Триазолокарбоксамид ( <i>флупоксам</i> ) Хинолинкарбоновая кислота
30	Q	Ингибиторы тиоэстеразы жирных кислот	Бензиловые эфиры
31	R	Ингибиторы серин/треонинпротеин-фосфатазы	<i>Эндотал</i>
32	S	Ингибиторы солане-зилдифосфатсинтазы	Дифениловый эфир ( <i>аклонифен</i> )

Продолжение табл.

Код HRAC и WSSA	Уста- ревший код HRAC	Механизм действия (мишень)	Химическая группа
33	T	Ингибиторы гомоген- тизат-соланезил- трансферазы	Пиридазиндион ( <i>циклопиримо- рат</i> )
34	F <sub>3</sub>	Ингибиторы ликопин- циклазы	Триазол ( <i>амитрол</i> )
0	Z	Неизвестный механизм действия	Ариламинопропионовые кисло- ты Ацетамиды Бензамид Соль пиразолия Мышьякорганические соедине- ния

## Приложение 2

### Хронология открытия гербицидов

Механизм действия, целевой сайт	Класс HRAC/ WSSA	Химическая группа	Примеры	Использование	Год выпуска/ открытия
Неспецифические	—	Неорганические гербициды	FeSO <sub>4</sub> , CuSO <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , NaAsO <sub>2</sub>	Неизбирательные	1855
Разобшители	M / 24	Динитрофенолы	ДНОК	Послевсходовые, двудольные	1934
Ауксины	O / 4	Феноксикарбоксилаты	2,4-Д	Послевсходовые, двудольные на зерновых	1942
Организация микротрубочек	K <sub>2</sub> / 23	Карбаматы	Профам, хлорпрофам	Довсходовые, однодольные в разных культурах	1945
Синтез липидов	Z / 0	Хлоралкановые кислоты	ТХА, далапон	Довсходовые, однодольные в разных культурах	1947
Транспорт ауксинов	P / 19	Арилкарбоксилаты	Напталам	Довсходовый, двудольные	1949
Серин/треонин про-теинфосфатаза	R / 31		Эндотал	Неизбирательный	1951
ФС II	C <sub>1</sub> ,C <sub>2</sub> / 5	Мочевины	Фенурон, диурон	До- и после-всходовые, одно- и двудольные в разных культурах	1951

Продолжение табл.

Механизм действия, целевой сайт	Класс HRAC/ WSSA	Химическая группа	Примеры	Использование	Год выпуска/ открытия
ФС II		Триазины	Симазин, атразин	До- и после-всходовые, широкого спектра на кукурузе	1955
		Пиридазины	Хлоридазон	Довсходовые, двудольные на сахарной свекле	1962
		Урацилы	Бромацил, тербацил	Почвенные, широкого спектра на многих культурах	1962
		Фенилкарбаматы	Фенмедифам	Послевсходовые, широко спектра на сахарной свекле	1967
		Триазиноны	Метрибузин	Довсходовые на сое	1971
	C <sub>3</sub> / 6	Нитрилы	Бромоксинил, иоксинил	Послевсходовые, двудольные	1963
Ликопин-циклаза	F <sub>3</sub> / 34	Триазол	Амитрол	Неизбирательный	1953
VLCFA синтаза	K <sub>3</sub> / 15	Тиокарбаматы	ЭПТК, вернолат	Довсходовые, одно- и двудольные в разных культурах	1954
		Хлорацетамиды	Пропаклор, алахлор	Довсходовые, широкого спектра	1964

Продолжение табл.

Механизм действия, целевой сайт	Класс HRAC/ WSSA	Химическая группа	Примеры	Использование	Год выпуска / открытия
ФС I	D / 22	Соли пиридиния	Паракват, дикват	Неизбирательные	1958
Сборка микротрубочек	K <sub>1</sub> / 3	Динитроанилины	Трифлуралин, пендиметалин	Довсходовые	1959
Биосинтез целлюлозы	L / 29	Нитрилы	Дихлобенил	Сады, плантационные культуры	1960
PPO	E / 14	Дифениловые эфиры	Нитрофен, ацифлуорфен	До- и после всходовые, широкий спектр	1963
		Оксадиазолы	Оксадиазон	Неселективный, рис	1968
DHPS	I / 18	Карбамат	Асулам	Неселективный	1965
EPSPS	G / 9	Глицин	Глифосат	Послевсходовый, неизбирательный	1971
PDS	F <sub>1</sub> / 12	Фенилгетероциклы	Норфлуразон	До- и после всходовый на хлопчатнике	1971
ACC	A / 1	Арилоксифеноксипропионаты	Диклофоп, флуазифоп	Послевсходовые, одностольные	1974
		Циклогександионы	Аллоксидим, сетоксидим	Послевсходовые, одностольные	1976
ALS	B / 2	Сульфониломочевины	Хлорсульфурон, метсульфурон	Двудольные на зерновых	1979
		Имидазолины	Имазапир, имазетапир	Неизбирательные или селективные на сое	1981

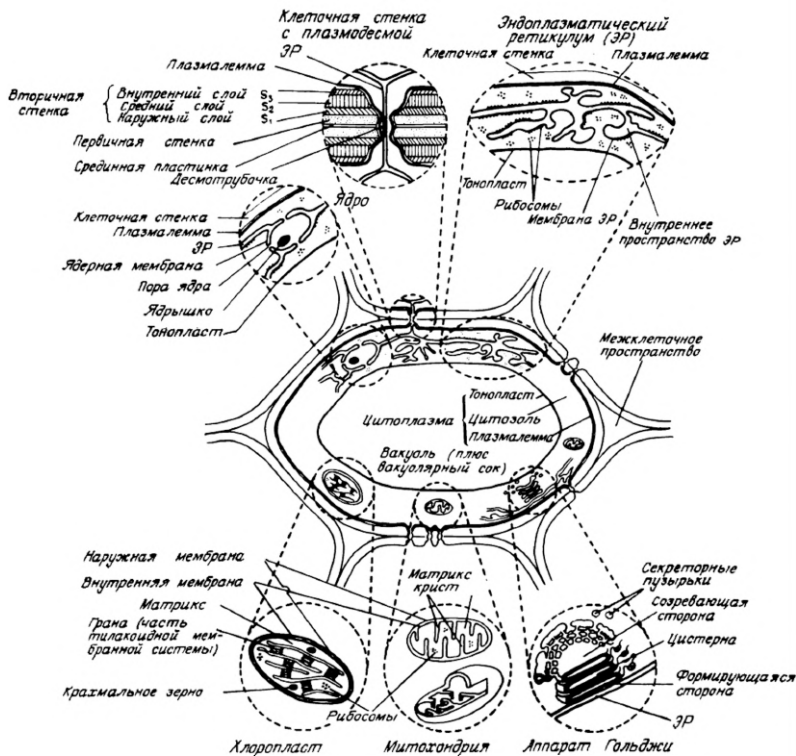


Продолжение табл.

Механизм действия, целевой сайт	Класс HRAC/ WSSA	Химическая группа	Примеры	Использование	Год выпуска / открытия
ALS	B / 2	Пиримидинилбензоаты	Пиритиобак, биспирибак	Рис	1988
		Фосфоновые кислоты	Глуфосинат	Неизбирательный	1981
DOXPS	F <sub>4</sub> / 13	Изоксазол идиноны	Кломазон	Довсходовый	1982
Соланезил-дифосфат-синтаза	S / 32		Аклонифен	Довсходовый	1983
HPPD	F <sub>2</sub> / 27	Пиразолы	Пиразолинат	Рис	1983
		Трикетоны	Сулкотрион	Широкий спектр, разные культуры	1990
Тиоэстераза жирных кислот	Q / 30	Бензиловые эфиры	Цинметилин, метиозолин	Рис	1985
Гомогентизат-соланезил-трансфераза	T / 33	Пиридазиндион	Циклопириморат		2018

## Приложение 3

### Строение растительной клетки



Строение клетки (Гудвин, Т. Введение в биохимию растений / Т. Гудвин, Э. Мерсер. — М. : Мир, 1986. — Т. 1. — 393 с.).

## Приложение 4

### Глоссарий

**Аллостерическое взаимодействие** (от *греч.* ἄλλος (allos) — другой + στερεός (stereos) — пространственный) — изменение пространственной конфигурации белковой молекулы в результате присоединения к ней другой молекулы, не являющейся субстратом.

**Апекс** (от *лат.* apex — вершина), конус нарастания — верхушечная часть стебля или корня растения, состоящая из *меристемы*, дающая начало всем тканям осевых органов и определяющая их рост в длину.

**Апопласт** (от *греч.* ἀπό (apo) — от + πλαστός (plastos) — образованный, вылепленный) — неживая часть растения, расположенная снаружи *плазмалеммы*, в отличие от *симпласта*. Апопласт состоит из *клеточных стенок*, межклеточного пространства и просветов мертвых структур — таких как сосуды *ксилемы* и *межклеточные пространства*.

**Аппарат (комплекс) Гольджи** (в честь Камилло Гольджи (C. Golgi), итальянского врача и гистолога, лауреата Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1906 г.) — представляет собой стопку мембранных мешочков (цистерн) и связанную с ними систему пузырьков. В растительных клетках цистерны образуют стопки из 4–8 шт., которые называются диктиосомы. В аппарате Гольджи происходит созревание лизосомальных ферментов и полупродуктов для образования *плазмалеммы* и *клеточной стенки*. Вещества, синтезируемые в цистернах, в пузырьках транспортируются к плазмалемме или *тонопласту*.

**Вектор** (от *лат.* vector — несущий), переносчик — участок ДНК, или *плазмида*, или вирус, или бактерия, используемые для передачи генетического материала внутрь клетки.

**Вакуоль** (от *лат.* vacuus — пустой) — *органелла*, заполненная клеточным, или вакуолярным, соком, ограниченная однослойной мембраной — *тонопластом*. В растительных клетках вакуоли поддерживают тургор за счет высокой концентрации осмотически активных веществ, прижимая цитоплазму к клеточной стенке. Вакуоли служат для запасания веществ (неорганических ионов, сахарозы, кислот, аминокислот, белков), а также могут содержать алкалоиды, горечи, слизи, пигменты, предназначенные для отпугивания или при-

вращения фитофагов. Вакуоли выполняют лизосомную функцию, расщепляя органический материал, образующийся в результате разрушения внутриклеточных компонентов. Продукты распада возвращаются в цитоплазму и вновь используются. В вакуолях также складываются вредные продукты метаболизма, например щавелевая кислота в виде кристаллов нерастворимого оксалата кальция, и изолируются гидрофильные продукты разрушения гербицидов.

**Двудольные** — один из двух классов цветковых растений, зародыш которых имеет две семядоли.

**Камбий** (от *лат.* *cambiare* — обменивать) — цилиндрическая *меристема*, за счет которой осуществляется вторичное утолщение стеблей и корней, образующая вторичные *ксилему* и *флоэму*.

**Клеточная стенка**, клеточная оболочка — оболочка клетки, расположенная снаружи от *плазмалеммы* и выполняющая структурные, защитные и транспортные функции.

**Ксилема** (от *греч.* *ξύλον* (*xylon*) — дерево) — проводящая ткань, по которой осуществляется основной транспорт воды и минеральных веществ в растении, наряду с флоэмой. Ксилема многолетних стеблей и корней называется древесиной.

**Компартмент** (от *англ.* *compartment* — отсек) — область или отсек в клетке, обычно отделенный мембраной. Содержимое компартментов может иметь разный состав и значения pH, благодаря чему в клетке одновременно могут протекать биохимические процессы при различных условиях. К компартментам относятся *органеллы* и *цитозоль*.

**Культивар** (*англ.* *cultivar* от *cultivated variety* — культурная разновидность) — то же, что сорт.

**Межклеточные пространства**, межклетники — полые пространства между клетками, которые образуются в процессе развития и дифференциации первичных клеточных стенок, которые отделяются друг от друга по углам. В зрелой ткани они становятся взаимосвязанными, образуя структуру, заканчивающуюся устьицами, и составляют часть *апопласта*. По ним осуществляется диффузия воздуха внутри растения.

**Меристема** (от *др.-греч.* *μερίστος* (*meristos*) — делимый) — недифференцированная растительная ткань, из которой развиваются новые клетки.

**Митохондрия** (от *греч.* *μίτος* (mitos) — нить и *χόνδρος* (chondros) — зёрнышко) — органелла растений, главным образом участвующая в клеточном дыхании и преобразовании энергии. Имеет две мембраны и собственную ДНК.

**Однодольные** — один из двух классов цветковых растений, зародыш которых имеет одну семядолю. К ним относятся в том числе злаки, а также пальмовые, орхидные, банан и ананас.

**Онтогенез** (от *др.-греч.* *ὄν*, род. *οντος* (ontos) — сущее + *γένεσις* (genesis) — зарождение) — индивидуальное развитие организма от его зарождения до гибели.

**Органелла** (от орган, *греч.* *ὄργανον* (organon) — инструмент + *лат.* уменьшительный суффикс -ella) — специализированная часть клетки. К органеллам иногда относят органоиды, такие как *митохондрии* и хлоропласты.

**Партенокарпия** (от *греч.* *παρθένος* (parthenos) — девственница и *καρπός* (karpos) — плод; дословно — девственный плод) — развитие плода без оплодотворения. Такие плоды обычно не содержат семян.

**Пероксисома** (от пероксид + *новолат.* soma < *греч.* *σώμα* — тело) — микротельце, клеточная органелла, окруженная мембраной, играющая важную роль в связанном с фотосинтезом обменом гликолевой кислоты. Содержит различные оксидазы, каталазу, осуществляет β-окисление жирных кислот.

**Плазмалемма** (от *греч.* *πλάσμα* (plasma) — вылепленное, оформленное + *λεμμά* (lemma) — оболочка, кожа), плазматическая мембрана, клеточная мембрана — мембрана, окружающая внешнюю кромку цитоплазмы. Плазмалемма одной клетки непрерывно переходит в плазмалемму соседней клетки через поры, как и *плазмодесмы*.

**Плазида** — небольшой фрагмент ДНК, который может свободно существовать в цитоплазме бактерий, встраиваться в хромосому и реплицироваться с ней.

**Плазмодесмы** (от *греч.* *πλάσμα* (plasma) — вылепленное, оформленное + *δεσμός* (desmos) — связка) — тонкие тяжи цитоплазмы, соединяющие протопласты соседних клеток через поры в клеточных стенках.

**Пластида** (от *греч.* *πλάσμα* (plasma) — вылепленное, оформленное) — клеточная органелла, в которой происходит синтез и запасание органических веществ; ограничена двойной мембраной.

**Протопласт** (от др.-греч. πρῶτος (protos) — первый + πλαστός (plastos) — образованный, вылепленный) — у растений клетка, лишённая клеточной стенки.

**Рибосома** (от рибонуклеиновая кислота + *новолат.* soma < греч. σῶμα (soma) — тело) — немембранная органелла, маленькая частица, состоящая из белка и РНК; место синтеза белка. Рибосомы находятся в клетках либо в свободном состоянии, либо прикреплены к мембране *эндоплазматического ретикулума*, а также в хлоропластах и митохондриях.

**Симпласт** (от др.-греч. συν- (sin) — вместе + πλαστός (plastos) — образованный, вылепленный) — живая часть растения, совокупность взаимосвязанных протопластов и их *плазмодесм*, окруженная в сущности одной непрерывной *плазмалеммой*, в отличие от *апопласта*.

**Тонопласт** (от *лат.* tonus — напряжение + др.-греч. πλαστός (plastos) — образованный, вылепленный), вакуолярная мембрана — цитоплазматическая мембрана, окружающая вакуоль растительной клетки.

**Тотипотентность** (англ. totipotency, от *лат.* totus — весь, целый, совокупный + potentia — возможность) — свойство тканей или клеток дифференцироваться в любую структуру зрелого организма.

**Флоэма** (от греч. φλοῖός (floios) — кора), луб — проводящая продукты фотосинтеза ткань сосудистых растений, вместе с *ксилемой*.

**Хлороз** (от греч. χλωρός (chloros) — жёлто-зелёный) — полная утрата или недостаток хлорофилла.

**Цитозоль** (англ. cytosol, от греч. κύτος (kytos) — клетка + *англ.* sol от *лат.* solutio — раствор), гиалоплазма — жидкая часть цитоплазмы.

**Цитоплазма** (от греч. κύτος (kytos) — сосуд, клетка + πλάσμα (plasma) — здесь: содержимое) — коллоидная система, заключенная между *плазматической мембраной* и *ядром*. В ее состав входит *цитозоль* и *органеллы*, но не содержащаяся в них жидкость и внутренние структуры.

**Шаффлинг** (от *англ.* shuffling — перестановка, тасование) ДНК — рекомбинация фрагментов генов двух и более гомологичных белков с целью получения восстановленных по длине, но измененных по составу (с перетасованными последовательностями) химер-

ных молекул ДНК с существенно улучшенными или новыми свойствами кодируемых ими белков.

**Эндоплазматический ретикулум** (от эндоплазматический + *лат. reticulum* — сеточка) — трехмерная мембранная система, разделяющая цитоплазму эукариотических клеток на *компартменты* и каналы. Мембрана эндоплазматического ретикулума соединена с ядерной мембраной, но не с *плазмалеммой* или *тонопластом*. К некоторым участкам эндоплазматического ретикулума прикреплены *рибосомы*, осуществляющие синтез белков. Ферменты в мембране эндоплазматического ретикулума участвуют в синтезе жирных кислот и фосфолипидов, в том числе компонентов *плазмалеммы*. Ферменты и продукты, синтезированные в эндоплазматическом ретикулуме в транспортных везикулах перемещаются в другие *оргanelлы*, в том числе в *аппарат Гольджи*.

**Ядро** — центральный клеточный *компартмент*, окруженный двойной ядерной мембраной, переходящей в *эндоплазматический ретикулум*. Ядерная мембрана ограничивает нуклеоплазму, в которой содержатся хромосомы и ядрышко.

**Ядрышко** — безмембранный внутриядерный субкомпартмент, состоящий из белков и рибонуклеиновых кислот, формирующийся вокруг участков ДНК, которые содержат гены рибосомных РНК. Служит для образования *рибосом*.

## Рекомендуемая литература

*Баздырев, Г. И.* Интегрированная защита растений от вредных организмов / Г. И. Баздырев, Н. Н. Третьяков, О. О. Белошапкина. — М. : ИНФРА-М, 2014. — 302 с.

*Гудвин, Т.* Введение в биохимию растений: в 2 т. / Т. Гудвин, Э. Мерсер. — М. : Мир, 1986. — Т. 1–2. — 704 с.

*Дёрфлинг, К.* Гормоны растений. Системный подход. — М. : Мир, 1985. — 304 с.

*Захаренко, В. А.* Гербициды. — М. : Агропромиздат, 1990. — 240 с.

*Коваленко, Л. В.* Биохимические основы химии биологически активных веществ. — М. : Лаборатория знаний, 2017. — 229 с.

*Куликова, Н. А.* Гербициды и экологические аспекты их применения / Н. А. Куликова, Г. Ф. Лебедева. — М. : Либроком, 2015. — 152 с.

*Медведев, С. С.* Физиология растений. — СПб. : БХВ-Петербург, 2017. — 506 с.

*Мельников, Н. Н.* Пестициды: химия, технология и применение. — М. : Химия, 1987. — 712 с.

*Полевой, В. В.* Физиология роста и развития растений / В. В. Полевой, Т. С. Саламатова. — Л. : Изд-во ЛГУ, 1991. — 240 с.

*Попов, С. Я.* Основы химической защиты растений / С. Я. Попов, Л. А. Дорожкина, В. А. Калинин ; под ред. С. Я. Попова. — М. : Арт-Лион, 2003. — 208 с.

*Савельев, В. А.* Сорные растения и меры борьбы с ними. — М. : Лань, 2018. — 296 с.

*Федтке, К.* Биохимия и физиология действия гербицидов. — М. : Агропромиздат, 1985. — 223 с.

*Шпаар, Д.* (ред.). Защита растений в устойчивых системах земледельства : в 4 кн. / под ред. Д. Шпаара. — Торжок : Вариант, 2003. — Т. 1–4. — 1456 с.

*Cobb, A. H.* Herbicides and plant physiology / A. H. Cobb and J. P. H. Reade. — Chichester : John Wiley & Sons, 2010. — 295 p.

*Jeschke, P.* Modern crop protection compounds. — 3<sup>rd</sup> ed. / Ed. P. Jeschke, M. Witschel, W. Krämer [et al.]. — Weinheim : Wiley-VCH, 2019. — Vol. 1. Herbicides. — 583 p.



## Справочники и базы данных

Белан, С. Р. Новые пестициды : справочник / С. Р. Белан, А. Ф. Грапов, Г. М. Мельникова. — М. : Грааль, 2001. — 196 с.

Список пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации. 2018 год. — М. : Редакция журнала «Защита и карантин растений», 2018. — 816 с.

Государственная услуга по государственной регистрации пестицидов и агрохимикатов (актуальный Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов и другие документы). — URL: <http://mcx.ru/ministry/departments/departament-rastenievodstva-mekhanizatsii-khimizatsii-i-zashchity-rasteniy/industry-information/info-gosudarstvennaya-usluga-po-gosudarstvennoy-registratsii-pestitsidov-i-agrokhimikатов>.

Грапов, А. Ф. Химические средства защиты растений XXI века. Справочник. — М. : ВНИИХСЗР, 2006. — 402 с.

Мельников, Н. Н. Пестициды и регуляторы роста растений / Н. Н. Мельников, К. В. Новожилов, С. Р. Белан. — М. : Химия, 1995. — 576 с.

Agranova. The world's leading source for information on new crop protection technologies. — URL: <http://agranova.co.uk>.

BCPC – British Crop Protection Council. — URL: <https://www.bcpc.org>.

California Department of Pesticide Regulation. — URL: <https://www.cdpr.ca.gov/index.htm>.

EU — Pesticides database. — URL: <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=homepage&language=EN>

HRAC – Herbicide Resistance Action Committee. — URL: <https://hracglobal.com>.

ISAAA: International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications. — URL: <http://www.isaaa.org>.

National Pesticide Information Retrieval System. — URL: <http://npirspublic.ceris.purdue.edu>.

OneSoil (Бесплатная платформа для точного земледелия). — URL: <https://onesoil.ai/ru/>.

PAN Pesticide Database. — URL: <http://www.pesticideinfo.org>.

The Pesticide Manual / ed. C. D. S. Tomlin. — 13th Ed. — Hampshire : BCPC, 2003. — 1606 p.

The PPDB: Pesticide Properties DataBase : University of Hertfordshire. — URL: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/index.htm>.

Wood, A. Compendium of pesticides common names. Herbicides. — URL: [http://www.alanwood.net/pesticides/class\\_herbicides.html](http://www.alanwood.net/pesticides/class_herbicides.html).

## Указатель названий препаратов

- Аатрекс 136  
Авадекс 358  
Авангард 363  
Авендж 510  
Авентокс 137  
Авиросан 137  
Аврора 213  
Агил 336  
Агрин 286  
Аденго 190, 315  
Адол 141  
Адрет 284  
Азафенидин 214  
Азимсульфурон 287  
Азин 287  
Азипротрин 136  
Азолан 194  
Азорин 375  
Азулокс 401  
Акбарс 337  
Акцифор 223  
Аккурат 294  
Аклонифен 197  
Аксиал 348  
Аксиом 216  
Актикон 136  
Актрил 152  
Актрил М 470  
Акурон 87  
Акурон-уно 186  
Акцент 285  
Аланап 498  
Аланекс 362  
Алахлор 362  
Алгоритм 199  
Алегро 142  
Алион 420  
Алистер гранд 174  
Аллоксидим-натрий 343  
Алон 146  
Альтаир 287  
Амбер 291  
Амесип 136  
Аметрекс 136  
Аметрин 136  
Амефлоу 136  
Амибен 481  
Амидосульфурон 284, 294  
Амикарбазон 140, 368  
Аминопиралид 451  
Аминоциклопирахлор 488  
Амипрофос-метил 383  
Амитрол 49, 194  
Анаконда 363  
Анилофос 374  
Анкор-85 295  
Ансар 506  
Апбит 292  
Апельсиновое масло 520  
Апил 225  
Арамо 45, 344, 345  
Арбитр 295  
Арго 337  
Аргольд 378  
Арелон 146  
Аресин 147  
Арилекс 486  
Аркад 357  
Артемизинин 528  
Артист 367  
Асиф 208  
Ассерт 302  
Ассур П 335  
Асулам 401  
Атлантис OF 289  
Атлас 150  
Атлас индиго 396  
Атлет 208  
Атон 294  
Атотори 313  
Атразин 136  
Атразол 136

Атралат 136  
 Атрон 295  
 Атрибут 314  
 Аура 344  
 Аутлук 362  
 Ауторити 213  
 Афалон 147  
 Аценит 361  
 Ацетал про 362  
 Ацетохлор 361  
 Ацифлуорфен 208  
 Ачив 343

Багира 336, 337  
 Базалин 389  
 Бакара 174  
 Бакара форте 174, 367  
 Бактрил 152  
 Балан 389  
 Баланс 189  
 Балфин 389  
 Бамбу 199  
 Банафин 389  
 Банвел 482  
 Банвел Д 481  
 Банвел Т 482  
 Бандур 197  
 Барбан 396  
 Барнон плюс 398  
 Баррикад 391  
 Баррьер 413  
 Барс 337  
 Баста 262  
 Бастер 262  
 Басфалон 376  
 Беакарб 358  
 Беназолин-этил 467  
 Бенефекс 389  
 Бензобициклон 183  
 Бензофенап 183  
 Бензтиазурон 148  
 Бензфендизон 217  
 Бенкарбазон 214

Беноксакор 83, 87  
 Бенсулид 374  
 Бенсульфурон-метил 279  
 Бента 153  
 Бентазон 153, 154  
 Бентиокарб 358  
 Бенфлуралин 389  
 Бенчмарк 174  
 Бест партнер 313  
 Бета 142  
 Бетазан 375  
 Бетанал 142  
 Бетанал АМ 142  
 Бетапал 450  
 Бетозон 142  
 Бефлубутамид 174  
 Биалафос 260  
 Биатлон 293  
 Бигтурн 358  
 Бикон 290  
 Биксозон 199  
 Биланафос 521  
 Билли 286  
 Бинго 209  
 Биспирибак-натрий 311  
 Бифенокс 208  
 Бицеп II магнум 87  
 Бициклопирон 183  
 Бизтомикс 140  
 Бладекс 137  
 Блазер 208  
 Блокпост 362  
 БОА 529  
 Бодигард 186  
 Боксер 307, 356, 357  
 Болеро 358  
 Борал 213  
 Брасоран 136  
 Бродстрайк 306  
 Бромацил 141  
 Бромбутид 509  
 Бромоксинил 49, 134, 152  
 Бромофеноксим 152

Бронз 150  
Бумеранг 154  
Бутамифос 393  
Бутанекс 362  
Бутатал 362  
Бутафенацил 216  
Бутахлор 49, 362  
Бутизан 363  
Бутизан стар 490  
Бутилат 357  
Бутисан S 361  
Бутоксон 470  
Бутормон 470  
Бутроксидим 344  
Буцефал 223  
Буэно 506

Валор 210  
Вапам 512  
Вега 209  
Велосити 188, 315  
Вензар 141  
Венчер 335  
Вернам 357  
Вернолат 357  
Вечсер 210  
Видазол 194  
Видтокс 470  
Визор 392  
Винг-П 391  
Виннер 335  
Винтегреновое масло 520  
Винт-П 362  
Вип супер 335  
Витокс 358  
Вояж 294  
Вулкано 314

Гавелан 490  
Галактик супер 336, 337  
Галауоксифен-метил 486  
Галера 486  
Галиган 208, 223

Галион 486  
Галлант супер 336  
Галлон 337  
Галоксифоп-Р-метил 337, 338, 344  
Галосульфурон-метил 287  
Гамит 198  
Гардиан 361  
Гардо голд 363  
Гардоприм 137  
Гарлон 471  
Гатнон 148  
Гаур 208, 223  
Гвоздичное масло 520  
Гексазинон 139  
Гербадокс 390  
Гербан 149  
Гербафлекс 174  
Герби 521  
Гербиэйс 262  
Гербогил 161  
Гербоксон 154  
Гермес 337  
Геро 289  
Гесагард 136  
Гесамил 136  
Гесапакс 136  
Гесаран 136  
Гесатоп 137  
Гетероауксин 449  
Гет-стар 186  
Ги-бон 137  
Гладиатор 142  
Глин 284  
Глифосат 49, 232  
Глифосин 247  
Глобал 303  
Глуфосинат-аммоний 262  
Глютен 525  
Гоал 208  
Гоал 2Е 223  
Годосид 510  
Голден ринг 158  
Голтикс 140

Горбо 362  
Горгон 486  
Грамевин 376  
Грамоксон 154  
Гран-при 295  
Гранстар 292  
Гранурекс 147  
Грасип 343  
Грасипан 343  
Грасмат 343  
Грасп 343  
Граспаз 343  
Грассер 337  
Грасс-шорт 311  
Гратил 284  
Грейдер 303  
Гренч 294  
Гримс 294  
Грэнери 295  
Гулливер 287  
Гусар 291  
Гэллери 414  
Гюрза 295  
2,4-Д 49, 81, 497, 469  
2,4-ДМ 469, 470  
2,4-ДП 467  
Даггер 302  
Дазомет 512  
Даймурон 40, 84, 509  
Дакамин 470  
Дактал 395  
Далапон 376  
Дарбан 290  
Дасул 285  
Дебют 292  
Девиз 482  
Девринол 373  
Деймос 482  
Денди 294  
Дерби 175 308  
Десикват 154  
Десмедифам 134, 140, 398  
Десметрин 136

Дефи 357  
Дефтор 146  
Дзюдо 394  
Дианат 481  
Дикамба 481  
Дикват 154  
Диклосулам 306  
Диклофоп-метил 49, 333  
Дикопур ДП 470  
Дикоприм 153  
Диктран 392  
Дикуран 146  
ДИМБОА 529  
Дименшин 392  
Димепиперат 84, 359  
Диметаметрин 137  
Диметахлор 361  
Диметенамид-Р 362  
Диметиларсиновая кислота 506  
Диметил-Т 395  
Димефурон 145  
Димид 373  
Динам 291  
Динамик 142  
Динат 506  
Динитрамин 391  
Динитро-о-крезол 161  
Динобен 481  
Диносеб 161  
Динотерб 161  
Дипропетрин 136  
Дирекс 145  
Дистинкт 499  
Дитиопир 392  
Диурон 130  
Дифенамид 372  
Дифенекс 207  
Дифензокват 49, 510  
Дифеноксурон 146  
Дифенопентен-этил 334  
Дифлуфензопир 499  
Дифлуфеникан 173, 174  
Дифронт 362

Дихлобенил 413  
 Дихлормид 81  
 Дихлорпроп 465  
 ДНОК 161  
 Допинг 337  
 Досанекс 146  
 Дрепамон 358  
 Друид 284  
 Дуал 362  
 Дуал II магнум 87  
 Дуал голд 362  
 Дукат 294  
 Дэпра 373  
 Дюранго 244

Зарур 373  
 Зауба 313  
 Зеллек супер 336, 337  
 Зенкор 140  
 Зета-ONE 288  
 Зидуа 370  
 Зинтан 153  
 Зоринал 173

Игнит 262  
 Игран 137  
 Идетоп 417  
 Изард 362  
 Изокарбамид 148  
 Изоксабен 414  
 Изоксадифен-этил 85, 89  
 Изоксапирифоп 336  
 Изоксафлутол 178  
 Изоксил 148  
 Изопропалин 389  
 Изопротурон 134, 146  
 Изоурон 148  
 Иллоксан 334  
 Имазаметабенз-метил 300  
 Имазамокс 302, 303  
 Имазапик 303  
 Имазапир 303, 304  
 Имазахин 303

Имазетапир 302, 303  
 Имазосульфурон 288  
 ИМК 448  
 Импакт 188  
 Импровайз 392  
 Инвестт 146  
 Индазифлам 418  
 Инданофан 375  
 Индолилмасляная кислота 449  
 Инспая 216  
 Инфинити 188  
 Иодосурон-метил-натрий 291, 294  
 Иоксинил 152  
 Иотрил 152  
 Ипфенкарбазон 368  
 Ирбис 337  
 ИФК 398  
 Иционмару 288

Кадет 215  
 Кадр 302  
 Кайяметон 172  
 Какодиловая кислота 479  
 Каллисто 185  
 Камелот 363  
 Камео 292  
 Капаз 213  
 Капарол 136  
 Карбам 512  
 Карбатион 512  
 Карбетамекс 396  
 Карбетамид 396  
 Карбин 396  
 Карибу 292, 295  
 Кармекс 146  
 Карфентразон-этил 231, 218  
 Касорон 413  
 Катана 285  
 Кафенстрол 354  
 Квантум 292  
 Квикстеп 345  
 Квин 490  
 Келион 289

Кемирон 374  
Кемифам 142  
Кенок 376  
Керб 394  
Киборг 363  
Кикбай 510  
Кирифуда 375  
Классик 290  
Клацифос 472  
Клейковина кукурузы 525  
Клетодим 344  
Клефоксидим 344  
Клик 137  
Клинер 337  
Клинчер 337  
Клио 188  
Клодинафоп-пропаргил 337  
Клоксифонак 450  
Кломазон 198  
Кломепроп 471  
Клопиралид 483, 484  
Клорансулам-метил 306  
Клот 343  
Клохинтоцет-мексил 85  
Кобан 362  
Кобекс 391  
Кобра 208, 391  
Койот 136  
Колзанет 361  
Колзор 394  
Кольт 334  
Комманд 198, 199  
Коммандо 398  
Комодор 394  
Компит 208  
Компитокс 470  
Кондакт 337  
Кондоре 207  
Контакт 142  
Концеп I 82  
Концеп II 82  
Концеп III 82  
Коракл 336

Коричное масло 520  
Коррал 335  
Коррект 336  
Корректор 486  
Кортес 294  
Котогард 146, 196  
Которан 146, 196  
Котофор 136  
Коттонекс 146, 196  
Коттон-про 136  
Кремарт 393  
Кренайт 404  
Кроптекс 150  
Кроссер 307  
Круцифер 486  
Крэб-баста 392  
Кумилурон 89, 509  
Кусаблок 391  
Кусаметс 361  
Кэтч 362  
  
Лазер 343  
Лакорн 362  
Лактофен 208  
Ланекс 196  
Ланцелот 450 486  
Ланцер 398  
Ларен 284  
Лассо 362  
Ластик топ 337  
Ластик экстра 337  
Лаудис OD 186  
Легаси 390  
Легион 344  
Легионер 335  
Легурам 396  
Лексар 87  
Лексон 140  
Лексус 286  
Лемограссовое масло 525  
Лемур 337  
Ленацил 141  
Лентагран 153



Лентипур 146  
 Леопард 337  
 Лептоспермон 529  
 Либерти 262  
 Лигат 345  
 Лимонен 520  
 Линекс 147  
 Линтур 294  
 Линурекс 147  
 Линурон 147  
 Лиронион 146  
 Логран 294  
 Ло-гран 291  
 Лондакс 285  
 Лонтрел 484, 486  
 Лорокс 147  
 Лорнет 486  
 Лотос 209  
 Лэнрэй 357  
 Люиакс 363  
 Люмакс 87

2М-4Х 470, 486  
 2М-4ХМ 470  
 2М-4ХП 470  
 S-Метолахлор 362, 363  
 Магестан 337  
 Магма 506  
 Магнум 294  
 Мадек 471  
 МайсТер пауэр 315  
 Малбан 284  
 Малибу 295  
 Малоран 147  
 Мандат 392  
 Маренго 420  
 Мартелл 140  
 Матавин 398  
 Матрикс 286  
 Маузер 294  
 Мачете 362  
 Мебатрин 136  
 Мегазета 288

Мезосульфурон-метил 289, 294  
 Мезотрион 185  
 Мекопроп 470  
 Менид 149  
 Мерлин 189  
 Месоранил 136  
 Мета 307  
 Метабензтиазурон 148  
 Метазахлор 361, 363  
 Метазин 136  
 Метазол 148  
 Метазосульфурон 287  
 Метам 512  
 Метамитрон 134, 140  
 Метамифоп 337  
 Метиларсоновая кислота 506  
 Метилдимрон 509  
 Метиопирисульфурон 290  
 Метобензурон 147  
 Метобромурон 147  
 Метоксифенон 172  
 Метоксурон 146  
 Метолахлор 362  
 Метопротрин 136  
 Метосулам 305  
 Метрибузин 134  
 Метрибузин 140  
 Метсульфурон-метил 279, 284  
 Метурон 146  
 Мефенацет 366  
 Мефенпир-диэтил 85, 88  
 Микадо 185  
 Милагро 285  
 Миледи 294  
 Милогарт 136  
 Мило-про 136  
 Мимозин 528  
 Мистрал 140  
 Миура 335  
 МНМА 506  
 Модаун 208  
 Молинат 359  
 Момилактон В 526

Монитор 288  
 Монолинурон 147  
 Моносульфурон 293  
 Моносульфурон-эфир 293  
 Монурун 146  
 Морион 174  
 Мустер 292  
 МЦПА 470  
 Мэнедж 287  
  
 2-Нафтоксиуксусная кислота 450  
 $\alpha$ -афтилуксусная кислота 448  
 N-(1-Нафтил)фталаминовая  
 кислота 495  
 Набу 343  
 Напроанилид 372  
 Напропамид 372  
 Напалам 496  
 Нарис 313  
 Нафалам 498  
 Нафталевый ангидрид 81, 82  
 Нафтилацетамид 449  
 Небурун 147  
 Нельпон 375  
 Неостоп 396  
 Нето 344  
 Никос 307  
 Никосульфурон 279, 285  
 Нимбус 490  
 Нипираклофен 217  
 Ниптан 358  
 Нитралин 390  
 Нитрофен 203, 208  
 Номини 311, 313  
 Нонановая кислота 522  
 Нопасаран 363, 490  
 Норосак 413  
 Нортрон 374  
 Норурон 149  
 Норфлуразон 172  
 Нот-аут 414  
 НУК 449  
  
 Овен 337  
 Овервотч 199  
 Овертоп 302  
 Оксабетринил 82  
 Оксадиазон 203, 213  
 Оксадиаргил 213  
 Оксацикломефон 509  
 Оксасульфурон 286  
 Оксифлуорфен 49, 208, 223  
 Олеиновая кислота 522  
 Олимпус 314  
 Онецид 335  
 Оптимум 482  
 Оптион 285  
 Орбенкарб 357  
 Орбит 209  
 Ордрам 259  
 Оризалин 390  
 Орикс 337  
 Орлан 363, 490  
 Ортосульфамурон 289  
 Оскар 292  
 Оспрей 289  
 Отличник 337  
 Оуст 290  
  
 Паарлан 389  
 Пайцер 187  
 Пакто 307  
 Паллас 45 308  
 Пантера 336, 337  
 Парадокс 303  
 Паракват 49, 154  
 Параллель 87  
 Парафен 450  
 Парднер 152  
 Паспорт 146  
 Паторан 147  
 Паттонекс 147  
 Пауэрджайзер 302  
 Пебулат 357  
 Пеларгоновая кислота 520  
 Пендиметалин 390, 391

Пенитран 391  
 Пеносулам 307  
 Пентагон 390  
 Пентанохлор 150  
 Пентоксазон 210  
 Пермит 287  
 Петоксамид 362  
 Пианкор 312  
 Пивот 289, 302  
 Пик 291, 294  
 Пиклорам 483, 488  
 Пико 173  
 Пиколинафен 173  
 Пилот супер 335  
 Пинакор 312  
 Пиннакл 292  
 Пиноксаден 346  
 Пиперофос 374  
 Пиразоксифен 183  
 Пиразолат 187  
 Пиразолинат 187  
 Пиразон 142  
 Пиразосульфурон-этил 286, 294  
 Пираклонил 220  
 Пирамин 142  
 Пирасульфотол 188  
 Пират 153  
 Пирафлуфен-этил 214  
 Пирибензоксим 312  
 Пирибутикарб 511  
 Пиридат 153  
 Пиридафол 153  
 Пириминобак-метил 312  
 Пиримисульфам 313  
 Пиритиобак-натрий 312  
 Пирифталид 312  
 Пироксасульфам 370  
 Пироксулам 306  
 Питон 306  
 Пицера 337  
 Планавин 390  
 Плато 302  
 Пледж 210, 223  
 Поаст 343  
 Поинтер 292  
 Поладо 244  
 Полимон 470  
 Поссибл 186  
 Превенол 396  
 Прегард 389  
 Предикт 173  
 Премалокс 396  
 Пресайд 306  
 Пресс 284  
 Престиж 343  
 Претилахлор 362  
 Префар 375  
 Префект 294  
 Префикс 413  
 Призм 344  
 Примисульфурон-метил 290  
 Примус 307  
 Принцеп 137  
 Приоритет 294  
 Пробе 148  
 Проглилазин-этил 136  
 Продиамин 391  
 Пролес 361  
 Прометон 136  
 Прометрекс 136  
 Прометрин 134, 136  
 Пронто 306  
 Пропазин 136  
 Пропал 470  
 Пропанид 150  
 Пропанил 150  
 Пропахизафоп 336, 337  
 Пропахлор 361  
 Пропизамид 394  
 Пропизохлор 361, 362  
 Пропионат 376  
 Пропирисульфурон 288  
 Пропоксикарбазон-натрий 314  
 Пропонит 361, 362  
 Пропонит дуо 362  
 Просинекс 136

Проспект 292  
Проспер 312  
Просульфокارب 356, 357  
Просульфурон 291, 294  
Протект 82  
Проул 390  
Профам 49, 396  
Профлуазол 211  
Профлуралин 389  
Профоксидим 344  
Пульсар 303  
Пума 335  
Пума голд 337  
Пума супер 337

Рамрод 361  
Рапир 394  
Раундап 238  
Ребелл 490  
Ребин 216  
Реглекс 154  
Реглон 154  
Реглон форте 158  
Регнет 375  
Реджимент 327  
Редипон 311  
Резолв 470  
Рейсер 174, 175  
Ремеди 471  
Ремтал 137  
Ресурс 210  
Ретадор 284  
Рефери 482  
Рефлекс 208  
Ридеон 373  
Рико 375  
Рилоф 375  
Римсульфурон 286, 294  
Ринскор 486  
Рифит 362  
Розал 285  
Ро-нит 358  
Рулетт 174

Рэйнбоу 174  
Сабет 358  
Сакура 370  
Саксессор 362  
Сальса 295  
Санбёрд 187  
Саноза 450  
Санрайс 289  
Сансак 306  
Сарментин 527  
Сатохлор 362  
Сатурн 358  
Сафари 292  
Сафлуфенацил 216  
Свеп 397  
Свипер 302  
Секатор 294  
Селебрити плюс 499  
Селект 344  
Селектор 344  
Семерон 136  
Семпра 287  
Серто плюс 295  
Сетоксидим 343, 345  
Сетофф 293  
Сибатито 288  
Сибенил 413  
Сигнал 306  
Сидурон 147  
Силверадо 289  
Симазин 137  
Симба 363  
Симетрин 137  
Синбар 141  
Сиолцид 147  
Синч 87, 378  
Синч ATZ 87  
Сириус 286, 294  
Скипидар 524  
Скорпион 306  
Скрин 82  
Снейк 307

Соберан 186  
Соверен 390  
Сокол 337  
Солар 150, 209  
Соликам 173  
Солнет 362  
Соналан 389  
Сонар 174  
Соната супер 337  
Сорголеон 527  
Спад-ник 396  
Спайдер 307  
Спайк 149  
Спектикл 420  
Спектрум 362  
Спиндл 392  
Сплendor 343  
Спонсор 290  
Спринт 361  
Спутник 334  
Сталварт 87  
Сталварт Хтра 87  
Стам 150  
Стар 363  
Старане 471  
Статус 208  
Стейкаут 392  
Стейпл 311  
Стомп 390  
Страда 390  
Стратос 343  
Стратос ультра 345  
Стрим 363  
Стронг 146  
Стронгарм 307  
Сулерекс 146  
Сулкотрион 185  
Султан 363  
Сульфазин 136  
Сульфентразон 213  
Сульфометурон-метил 290, 295  
Сульфосат 238, 244  
Сульфосульфурон 288

Сумиверде 210  
Сумигерб 509  
Сумисоя 210  
Супер-суффикс 398  
Сурестем 300  
Сурфлан 390  
Сутан плюс 357  
Суховей 158  
Сцептер 303  
Сэйвиор 288  
  
2,3,5-Триiodбензойная кислота 482  
2,3,6-Трихлорбензойная кислота 481  
2,3,6-Трихлорфенилуксусная  
кислота 481  
Тайван 334  
Тайга супер 337  
Тайпан 190, 337  
Тайфун 335  
Такко 306  
Такл 208  
Талака 337  
Тандем 375  
Тарга супер 335  
Таргет 335  
Таф 153  
Тачдаун 244  
Тачдаун IQ 244  
Тебусан 149  
Тебутам 394  
Тебутиурон 147  
Тейкофф 288  
Телар 284  
Телвар 146  
Телл 290  
Телок 173  
Темботрион 183  
Тенилхлор 361  
Теноран 146  
Тепралоксидим 331, 344  
Тербацил 141  
Тербуметон 137  
Тербутилазин 133, 137

Тербутрекс 137  
 Тербутрин 137  
 Тердок 337  
 Теридокс 361  
 Тетрапион 376  
 Тетрафлурон 146  
 Тетрис 344  
 Тетфлупириолмет 406  
 Тефурилтрион 186  
 Тиазафлурон 147  
 Тиазопир 392  
 Тиафенацил 216  
 Тигрекс 173  
 Тидиазимин 215  
 Тиенкарбазон-метил 295  
 Тикор 141  
 Тиллам 357  
 Тилланекс 137  
 Тиобенкарб 358  
 Тиокарбазил 358  
 Титус 286, 294  
 Тифенсульфурон-метил 292, 294  
 Тифи 294  
 Ток 208  
 Токкорн 208  
 Толбан 389  
 Толкан 208  
 Толпиралат 188  
 Толурекс 146  
 Томатлейн 450  
 Топик 337  
 Топрамезон 188  
 Тордон 483  
 Торнадо 140  
 Торпедо 343  
 Тотал 154  
 Тотрил 152  
 Траксос 348  
 Тралкоксидим 343  
 Трамат 374  
 Транш 363  
 Транш супер 363  
 Требизейс 375  
 Трефлан 390  
 Триазифлам 417  
 Триазофенамид 415  
 Триаллат 49, 358  
 Триас 294  
 Триасульфурон 291, 294  
 Триафамон 313  
 Трибенурон-метил 292, 294  
 Трибунил 148  
 Тридифан 375  
 Трикамба 482  
 Триклопир 469, 471  
 Трисбен 481  
 Тритосульфурон 293, 295  
 Трифлуксисульфурон-натрий 286  
 Трифлудимоксазин 215  
 Трифлуралин 49, 390  
 Трифлусульфурон-метил 292, 295  
 Трихлорацетат натрия 376  
 Трихлоруксусная кислота 376  
 Триэтазин 137  
 Тропотокс 471  
 Туберит 396  
 Тулер 293  
 Туперсан 147  
 Турбо 294  
 ТХАН 376  
 Укротитель 337  
 Уксусная кислота 520  
 Устилан 147  
 Ураган 141  
 Урокс 146  
 2-Фенилэтилпропионат 520  
 Фалкон 344  
 Фанерон 153  
 Фарго 358  
 Фармахлор 362  
 Фацет 490  
 Фенак 481  
 Феникан 173

Феникс 197  
Фенклорим 84  
Фенмедифам 134, 142, 398  
Фенова экстра 337  
Феноксапроп-Р-этил 335, 337  
Феноксасульфен 370  
Фентиапроп-этил 335  
Фентразамид 186  
Фенурон 146  
Фенхинотрион 187  
Фенхлоразол-этил 85  
Фервин 343  
Фервинал 343  
Фёст рейт 307  
Фигарон 450  
Финавен 510  
Финале 262  
Фитар 507  
Флагман 308  
Флазасульфурон 285  
Флампроп-метил 49  
Флампроп-М-изопропил 398  
Флампроп-М-метил 398  
Флейм 302  
Флекс 208  
Флексидор 414  
Флирт 142  
Флорасулам 307, 486  
Флорпирауоксифен-бензил 486  
Флуазифоп-Р-бутил 335  
Флуазолат 214  
Флукарбазон-натрий 314  
Флуксофеним 82, 88  
Флуметсулам 306  
Флумиклорак-пентил 210  
Флумиоксазин 223  
Флумипропин 210  
Флуометурон 146, 196  
Флуорогликофен-этил 208  
Флупирсульфурон-метил-натрий 286  
Флупоксам 415  
Флупропанат 376  
Флупропацил 215

Флуразол 82  
Флуралин 390  
Флурекол 498  
Флуренол 496, 498  
Флуридон 172  
Флуроксипир 471  
Флуорохлоридон 174, 175  
Флуртамон 49, 174  
Флутиацет-метил 215  
Флуфенацет 366, 367  
Флуфенпир-этил 216  
Флухлоралин 389  
Флуцетосульфурон 289  
Фокс 208  
Фокспро 208  
Фокстрот 337  
Фокстрот экстра 337  
Фокус 343  
Фолар 137  
Фомесафен 208  
Форамсульфурон 285, 294  
Форвард 335  
Фосамин-аммоний 404  
Френок 376  
Фронтьер оптима 362  
Фронтьер Х2 362  
Фруитон 451  
Фузилад 335  
Фуриазол 83, 87  
Фуроре супер 335  
Фуроре ультра 337

4-Х 450  
Хай топ 393  
Хайвар-икс 141  
Хакер 468  
Хаммер 302  
Хантер 335, 337  
Харвест-макс 396  
Хармони 292, 294  
Харнесс 361  
Хаски 188  
Хевимет голд 363

Хёграсс 334  
Хёлон 334  
Хизалофоп-Р-тефурил 336, 337  
Хизалофоп-Р-этил 335, 337, 341  
Хилер 337  
Хинклорак 420, 490  
Хинмерак 490  
Хиумо 150  
Хлометоксифен 208  
Хлоразифоп-пропаргил 336  
Хлорамбен 481  
Хлорамп 483  
Хлорбромурон 147  
Хлоридазон 134, 142  
Хлоримурон-этил 290, 295  
Хлоринат 396  
Хлор-ИФК 396  
Хлороксурон 146  
Хлорпрофам 396  
Хлорсульфурон 40, 284, 293  
Хлортал-диметил 387  
Хлортиамид 413  
Хлортолурон 49, 146  
Хлортофит 146  
Хлорфенак 481  
Хлорфлуренол-метил 496  
Хлорфталим 204  
Хомер 140  
Хорс 294  
Хэтчит 392

Цекурон 146  
Цекутолурон 146  
Целио 337  
Цент-7 414  
Центиум 198  
Центурион 344  
Цианазин 137  
Цигалофоп-бутил 337  
Циклоат 358  
Циклоксидим 343, 345  
Циклон 154  
Циклопириморат 198

Циклосульфамурон 288  
Цинидон-этил 209  
Цинметилин 377  
Циносульфурон 293  
Циометринил 82  
Ци-про 137  
Ципросульфамид 86  
Циррус 198  
Цитадель 308, 335  
Цитата 308  
Цитраль 525

Чакал 302  
Чарт 291  
Челлендж 197, 262

Шарк 213  
Шибакен 285  
Шквал 303  
Шоган 336  
Шогун 337  
Шорт-кип 311  
Шоурон 509  
Шоу-эйс 185

Эвгенол 524  
Эверест 314  
Эвик 136  
Эвитал 173  
Эволюшн 345  
Эглиназин-этил 137  
Эдж 389  
Эйген 511  
Эйм 213  
Эквинокс 344  
Эквип 285  
Эккусугони 208  
Эклипс 306  
Экопарт 214  
Эксел 208  
Эксперт 286  
Экспресс 292  
Эллай 284



Эмбутокс 470  
Энвоук 286  
Эндуранс 391  
Энид 373  
Эптам 358  
ЭПТК 358  
Эрадикан 358  
Эрботан 147  
Эсорт 284  
Эскури 285  
Эспланад 420  
Эспрокарб 359  
Эстамп 391  
Эталон 362  
Эталфлуралин 389  
Этамастер 395  
Этамастер супер 295  
Этамет 295  
Этаметсульфурон-метил 292, 295  
Этидимурон 147  
Этиозин 141  
Этихлосат 450  
Этобензанид 510  
Этоксисульфурон 289  
Этофумезат 374  
Этофумесат 374  
Эурон 295  
Эфлурин 390  
Эфоксон 154  
Эффикс 398  
Эшелон 295  
  
Юкамат 359  
Юкауйд 188  
Юкахоуп 471  
Юнипон 376

Ягуар экстра 337

AD-67 83  
Algae Killer 522  
AllDown 520

Biochon 516  
Bioganic 520  
BioMal 516  
Bioorganic 520  
Bioscape Bioweed 520  
Burnout 520  
Burnout II Concentrate 524

3-CPA 450  
4-CPA 450  
Camperico 516  
Casst 516  
Chontrol 518  
Collego 516  
Corn Weed Blocker 519

DeMoss 520  
DeVine 516  
DKA-24 83  
Dr. BioSedge 516  
DSMA 506

Ecoclear 518  
Eco-Exempt 520  
Eco-Smart 520

GreenMatch EX 520  
GreenMatch O 520

Hinder 522  
HW02 472  
HWS 472

Interceptor 520

Kona 518

LuBao 1 517

Matran EC 524  
Matran II 520  
MCPA 471  
MCPB 471

MG-191 84	Repellex 520
Moss & Algae Killer 520	S-3552 147
Mosskiller 520	Safer Moss 522
MPede 522	Sarritor 518
MSMA 506	Savona 522
Myco-Tech 518	Scythe 520
Nature's Avenger 520	Smolder 518
Naturell WK Herbicide 520	SolviNix 518
Neu 1128 522	Stumpout 518
NK-049 172	TBA 481
NPA 496	TI-35 84
Oleate 522	Velgo 517
Organic Weed & Grass Killer 520	Weed Zap 520
Organo-Sol 518	Weed-A-Tak 520
Poison Ivy Defoliant 520	WeedBan 519
Quik-RTU 522	Woad Warrior 518

## Оглавление

Предисловие .....	3
Использованные сокращения .....	7
Введение .....	9
ГЛАВА 1. ОСНОВЫ БОРЬБЫ С СОРНЫМИ РАСТЕНИЯМИ.....	22
1.1. Сорные растения, их вред и способы борьбы с ними .....	22
1.2. Мишени для гербицидов .....	36
1.3. Классификация гербицидов .....	37
1.4. Селективность действия гербицидов .....	46
1.5. Резистентность сорняков к гербицидам .....	48
1.6. Способы и формы применения гербицидов .....	52
1.7. Адъюванты .....	58
1.8. Метаболизм гербицидов .....	68
1.9. Токсичность гербицидов .....	73
ГЛАВА 2. АНТИДОТЫ ДЛЯ РАСТЕНИЙ .....	81
ГЛАВА 3. ИНГИБИТОРЫ ФОТОСИНТЕЗА .....	90
3.1. Процесс фотосинтеза .....	90
3.1.1. Световые реакции фотосинтеза .....	90
3.1.2. Светособирающие комплексы .....	95
3.1.3. Фотосистема II .....	99
3.1.4. $b_6f$ -Комплекс цитохромов .....	104
3.1.5. Фотосистема I .....	107
3.1.6. $CF_1F_0$ АТФ-синтаза .....	109
3.1.7. Темновая стадия фотосинтеза .....	110
3.1.8. Активные формы кислорода .....	117
3.2. Ингибиторы транспорта электронов в ФС II .....	130
3.2.1. Гетероциклические соединения и фенилкарбаматы .....	134
3.2.2. Мочевины и амиды .....	144
3.2.3. Оксинилы, фенилпиридазины и бензотиазинон .....	151
3.3. Акцепторы электронов в ФС I .....	154
3.4. Разобщители фосфорилирования .....	160
ГЛАВА 4. ИНГИБИТОРЫ БИОСИНТЕЗА ПИГМЕНТОВ .....	166
4.1. Ингибиторы биосинтеза каротиноидов .....	166
4.1.1. Роль каротиноидов .....	166
4.1.2. Биосинтез каротиноидов .....	169
4.1.3. Ингибиторы фитоиндесатуразы .....	172
4.1.4. Ингибиторы гидроксифенилпируватдиоксигеназы .....	177
4.1.5. Прочие ингибиторы биосинтеза каротиноидов .....	194

4.2. Ингибиторы биосинтеза хлорофилла .....	200
4.2.1. Биосинтез хлорофилла .....	200
4.2.2. Ингибиторы протопорфириноген IX-оксидазы .....	203
ГЛАВА 5. ИНГИБИТОРЫ БИОСИНТЕЗА АМИНОКИСЛОТ .....	227
5.1. Биосинтез аминокислот .....	227
5.2. Глифосат .....	232
5.3. Фосфинотрицин .....	254
5.4. Ингибиторы ацетолактатсинтазы .....	271
5.4.1. Биохимия ацетолактатсинтазы и ее ингибиторов .....	271
5.4.2. Сульфонилмочевины .....	281
5.4.3. Имидазолиноны .....	300
5.4.4. Триазолопиримидины .....	305
5.4.5. Пиримидинилокси(тио)бензоаты .....	311
5.4.6. Сульфонанилиды .....	313
5.4.7. Триазолиноны .....	314
ГЛАВА 6. ИНГИБИТОРЫ БИОСИНТЕЗА ЛИПИДОВ .....	321
6.1. Биосинтез жирных кислот .....	321
6.2. Ингибиторы ацетилкофермент А-карбоксилазы .....	328
6.2.1. Роль ацетилкофермент А-карбоксилазы .....	328
6.2.2. Арилоксифеноксипропионаты .....	334
6.2.3. Циклогександионы .....	342
6.2.4. Пиноксаден .....	346
6.3. Ингибиторы элонгаз жирных кислот .....	349
6.3.1. Роль и механизм ингибирования синтаз жирных кислот .....	349
6.3.2. Тиокарбаматы .....	356
6.3.3. Хлорацетамиды .....	360
6.3.4. Оксиацетамиды .....	366
6.3.5. Карбоксамиды .....	368
6.3.6. Изоксазолины .....	370
6.3.7. Ацетамиды .....	372
6.3.8. Бензофураны .....	374
6.3.9. Дитиофосфаты .....	374
6.3.10. Оксираны .....	375
6.3.11. Галогенкарбоновые кислоты .....	376
6.4. Ингибиторы ацил-АСР-тиоэстераз .....	377
ГЛАВА 7. ИНГИБИТОРЫ КЛЕТОЧНОГО ДЕЛЕНИЯ .....	383
7.1. Механизм клеточного деления .....	383

7.2. Ингибиторы сборки микротрубочек.....	385
7.2.1. Динитроанилины .....	388
7.2.2. Пиридины .....	392
7.2.3. Фосфороамидаты .....	393
7.2.4. Бензамиды .....	394
7.2.5. Хлортал-диметил .....	395
7.3. Ингибиторы организации микротрубочек .....	396
7.4. Флампроп .....	398
7.5. Ингибиторы биосинтеза тетрагидрофолата .....	399
7.6. Фосамин. ....	404
ГЛАВА 8. ИНГИБИТОРЫ БИОСИНТЕЗА ЦЕЛЛЮЛОЗЫ.....	409
8.1. Биосинтез целлюлозы. ....	409
8.2. Ингибиторы биосинтеза целлюлозы.....	413
ГЛАВА 9. АУКСИНЫ И ИНГИБИТОРЫ ИХ ТРАНСПОРТА.....	422
9.1. Синтетические ауксины .....	422
9.1.1. История открытия ауксиновых гербицидов.....	422
9.1.2. Физиологические эффекты ауксинов .....	441
9.1.3. Ауксины в качестве регуляторов роста растений.....	447
9.1.4. Механизм действия ауксинов.....	451
9.1.5. Арилоксиалкановые кислоты .....	466
9.1.6. Бензойные кислоты .....	481
9.1.7. Пиколиновые кислоты .....	482
9.1.8. Аминоциклопирахлор .....	488
9.1.9. Хинолинкарбоновые кислоты .....	490
9.2. Ингибиторы транспорта ауксинов .....	492
ГЛАВА 10. ГЕРБИЦИДЫ С НЕИЗВЕСТНЫМ САЙТОМ ДЕЙСТВИЯ. ....	506
ГЛАВА 11. БИОГЕРБИЦИДЫ .....	514
11.1. Живые организмы. ....	515
11.2. Природные соединения .....	519
11.3. Аллелопатия .....	526
ГЛАВА 12. СОРТА, УСТОЙЧИВЫЕ К ГЕРБИЦИДАМ.....	532
12.1. Использование сортов, устойчивых к гербицидам .....	532
12.2. Получение сортов, устойчивых к гербицидам.....	537
12.3. Коммерческие сорта, устойчивые к гербицидам.....	540
12.3.1. Устойчивость к глифосату .....	540
12.3.2. Устойчивость к фосфинотрицину .....	545
12.3.3. Устойчивость к ингибиторам ацетолактатсинтазы .....	546

12.3.4. Устойчивость к оксинилам .....	548
12.3.5. Устойчивость к 2,4-Д .....	549
12.3.6. Устойчивость к дикамбе .....	549
12.3.7. Устойчивость к ингибиторам HPPD .....	550
Заключение .....	552
Приложение 1. Классификация гербицидов HRAC 2020 .....	553
Приложение 2. Хронология открытия гербицидов .....	557
Приложение 3. Строение растительной клетки .....	561
Приложение 4. Глоссарий .....	562
Рекомендуемая литература .....	567
Указатель названий препаратов .....	570

*Владимир Владимирович ЗАХАРЫЧЕВ*

## **ХИМИЯ ГЕРБИЦИДОВ**

*Учебное пособие*

Зав. редакцией  
медицинской литературы *В. Л. Михалева*  
Ответственный редактор *Н. А. Кривилёва*  
Корректор *Т. А. Кошелева*  
Выпускающий *В. А. Иутин*

ЛР № 065466 от 21.10.97  
Гигиенический сертификат 78.01.10.953.П.1028  
от 14.04.2016 г., выдан ЦГСЭН в СПб

**Издательство «ЛАНЬ»**  
lan@lanbook.ru; www.lanbook.com;  
196105, Санкт-Петербург, пр. Юрия Гагарина, 1, лит. А.

Подписано в печать 03.03.21.  
Бумага офсетная. Гарнитура Школьная. Формат 84×108<sup>1/32</sup>.  
Печать офсетная. Усл. п. л. 31,08. Тираж 30 экз.

Заказ № 234-21.

Отпечатано в полном соответствии  
с качеством предоставленного оригинал-макета  
в АО «Т8 Издательские технологии».  
109316, г. Москва, Волгоградский пр., д. 42, к. 5.