

МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ БЛОКИРОВАНИЯ ФЕРМЕНТОВ, РАЗРУШАЮЩИХ ПИРЕТРОИДЫ, ВЕЩЕСТВАМИ-СИНЕРГИСТАМИ ИЗ ГРУППЫ БЕНЗОДИОКСОЛНОВ

© 2024 г. П. П. Муковоз¹, Р. И. Александров¹, В. Л. Семенов¹, С. А. Пешков², А. Н. Сизенцов², Л. Р. Валиуллин³, В. П. Муковоз⁴, Ю. И. Мешков^{5,*}

¹Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова

428015 Чебоксары, Московский просп., 15, Россия

²Оренбургский государственный университет

460018 Оренбург, просп. Победы, 13, Россия

³Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности

420075 Казань, Научный городок-2, Россия

⁴Смоленская государственная сельскохозяйственная академия

214000 Смоленск, ул. Большая Советская, 10/2, Россия

⁵Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

119991 Москва, Ленинский просп., 47, Россия

*E-mail: yimeshkov@rambler.ru

Провели теоретические расчеты, моделирующие образование комплексов бензодиоксолановых лигандов с клеточными мишениями насекомых с целью изучения механизмов взаимодействия ферментов насекомых-вредителей, разрушающих пиретроидные инсектициды, и веществ-синарегистами из группы бензодиоксоланов. Показана устойчивость таких комплексов, отражающая эффективность связывания лигандов с активными центрами оксигеназ насекомых-вредителей. Предложены фармакофорные модели, описывающие блокаду бензодиоксоланами активных центров ферментов, инактивирующих пиретроиды. Обоснована возможность применения различных бензодиоксоланов в качестве веществ-синарегистами совместно с пиретроидными инсектицидами для защиты от насекомых-вредителей сельскохозяйственных растений.

Ключевые слова: молекулярный докинг, синарегисты, клеточная мишень, лиганд, фармакофор, пиретроиды.

DOI: 10.31857/S0002188124110062, **EDN:** AHVPOL

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что наиболее широко используемым классическим способом защиты растений от вредителей, является химический метод, основанный на применении пестицидов [1]. Данный метод характеризуется высокой производительностью, биологической и экономической эффективностью, обладает значительной скоростью действия и в целом не имеет на данный момент эффективной и равнозначной альтернативы [2, 3]. Тем не менее, риски возникновения устойчивости фитопатогенов и различных вредителей к пестицидам, являются основным недостатком химического метода. В частности, развитие резистентности насекомых-вредителей (**НВ**) к инсектицидным препаратам является одной из главных проблем защиты сельскохозяйственных растений, чему способствует обилие видов вредителей, их высокая плодовитость, быстрота размножения и распространения [3].

Для предотвращения развития резистентности **НВ** к инсектицидам применяют различные способы: чередование используемых препаратов из разных классов, ротацию препаратов с разным механизмом действия, совместное внесение действующих веществ (**ДВ**) из разных химических групп, а также включение в состав препаратов соединений, усиливающих биологическую активность **ДВ** [4–6]. Такие соединения, называемые веществами-синарегистами (**ВС**), могут сами не обладать выраженным биоцидным действием, однако, действуя на ферменты насекомого, инактивирующие инсектицид, блокируют или разрушают значительную часть таких энзимов [7–9]. В результате на **НВ** действует значительно больше молекул инсектицида, обеспечивая более высокий токсический эффект и одновременно снижая норму расхода **ДВ**. Следует также отметить, что резистентность вредителей к **ВС** обычно не развивается, поскольку **ВС** сами не являются **ДВ**, и их присутствие в организме

не критично для насекомого. Немаловажной является также и стоимость *BC*, которая в большинстве случаев значительно ниже цены пестицидов, что позволяет снизить затраты на разработку новых или модификацию известных *ДВ*, используя уже известные соединения совместно с синергистами. Кроме того, *BC* часто представляют собой экологически безопасные соединения, выделенные из различных природных источников (растительного сырья, продуктов ферментации микроорганизмов и т.п.), что позволяет снизить риски накопления остаточных количеств пестицидов в окружающей среде.

Таким образом, экономический эффект от применения *BC* очевиден, а поиск веществ, позволяющих использовать их в этом качестве, является актуальной задачей, реализация которой позволяет снизить риски развития резистентности вредителей сельскохозяйственной продукции и повысить эффективность отечественного аграрного сектора [10].

Наиболее эффективными методами, применяемыми в настоящее время для создания различных средств защиты растений, являются методы медицинской химии. К ним в первую очередь относятся виртуальный скрининг и молекулярный докинг. Данные методы появились как удобные способы целевого поиска биологически активных соединений, и их изначально применяли только при разработке лекарственных препаратов в фармакологии. Виртуальный скрининг представляет собой вычислительную процедуру, включающую автоматизированный анализ баз данных химических соединений с последующим отбором структур, предполагающих наличие у них желаемых видов биологической активности. Молекулярный докинг – квантово-химический метод компьютерного моделирования, позволяющий предсказать наиболее устойчивую, энергетически выгодную конформацию (пространственную ориентацию) комплекса клеточной мишени с лигандом.

Под клеточной мишенью (*KM*) подразумевают любые субклеточные структуры (белок, рецептор, фермент, мембранный канал, ДНК, РНК и т.п.), а также какие-либо химические или физиологические процессы в клетке, нарушение которых (повреждение жизненно важных молекул, надмолекулярных систем, органоидов, изменение порядка их взаимодействия и т.п.) будут критичны для дальнейшей жизнедеятельности клетки. Таким образом, *KM* – это структурный или функциональный объект, воздействие на который каким-либо способом может вызвать желаемый клеточный ответ и последующую реакцию всего организма в форме его гибели, гибели части его клеток, тканей, изменению адаптационных возможностей патогена, уменьшению вирулентности и т.п.

Лиганд (*ЛГ*) – это частица (атом, ион или молекула), специфическим образом связывающаяся с *KM* и приводящая к образованию

комплекса “мишень/лиганд” (*KML*). Ассоциация *ЛГ* с *KM* происходит на определенном участке мишени в сайте связывания. Такое взаимодействие может происходить кратковременно (за счет межмолекулярных сил), что приводит к изменениям биохимических и(или) физиологических процессов в организме (активации/инактивации рецептора, фермента, белка, изменениям их функциональных состояний, диссоциации субъединиц составных белков и т.п.). Также взаимодействие *ЛГ* с *KM* может быть необратимым (ковалентное связывание), что обычно заканчивается инактивацией *KM* и(или) блокадой какого-либо биохимического пути, критичного для клетки.

С понятием лиганда теснейшим образом связано представление о фармакофоре (*Ф*) – наборе пространственных и электронных признаков, необходимых для обеспечения оптимальных взаимодействий *ЛГ* с *KM*. Набором таких признаков или фармакофорных центров можно характеризовать как *ЛГ*, так и *KM*, точнее те их области (сайты связывания), в которых происходит ассоциация *KML*. В обобщенном виде, фармакофорные центры – это различные фрагменты молекул *KM*, *ЛГ* или *KML*, включающие гидрофобные области, ароматические циклы, доноры или акцепторы водородной связи, анионные или катионные участки и т.п. В более детальном описании *Ф* могут быть использованы гидрофобные и исключенные объемы, допустимые интервалы пространственной ориентации векторов водородных связей и плоскостей ароматических колец, а также плотности распределения зарядов. Таким образом, *Ф* – это набор необходимых условий, при которых наступает биологический ответ *KM* на воздействие *ЛГ*.

Если пространственное строение *KM* известно, то процедура виртуального скрининга и дальнейшая валидация (обоснованность выбора) должна лимитироваться поиском наиболее “удачного”, эффективно блокирующего мишень *ЛГ* из числа возможных структур (“химического пространства”). Простой перебор соединений в принципе невозможен по причине колossalного перечня возможных структур ($>10^{40}$). Поэтому на структуру *ЛГ* накладываются ограничения, так называемые условия подобия (“сходство с лекарством” – drug-likeness или в последнее время “сходство с лидером” – lead-likeness [11]), которые существенно сужают химическое пространство. Далее, методом докинга в сайте связывания *KM* выстраивается модель будущего комплекса с различными *ЛГ*, соответствующими условиям подобия, и оценивается устойчивость *KML*. Следует отметить, что в качестве *ЛГ* в первую очередь выступают уже известные соединения из различных баз данных. Тем не менее, в доступных базах подходящего соединения может и не оказаться. В этом случае моделируется *Ф* – виртуальная модель *ЛГ*, представляющая собой

фрагмент необходимой структуры, комплементарный сайту связывания *KM* и удовлетворяющий требованиям подобия (drug-likeness, lead-likeness), тогда как полноценный *ЛГ* еще только предстоит синтезировать в случае положительных результатов расчетов об устойчивости *KML*.

В случае, когда строение *KM* неизвестно или сама *KM* не определена, но известны соединения, приводящие к желаемому биологическому ответу, процедура виртуального скрининга сводится к дифференцированному поиску структурных параметров, наиболее общих для всех исследуемых веществ, т.е. построение фармакофорной модели данных соединений отталкивается не от пространственно-геометрического фрагмента сайта связывания *KM*, комплементарного какому-либо *ЛГ*, а от концепции “структура/активность” и сводится к нахождению структурно схожего участка молекулы (молекулярного графа), характерного для всех исследуемых соединений, обладающих необходимым биологическим действием. В этом случае процедура фармакофорного поиска значительно усложняется, поскольку является “работой по аналогии”, а полученные в результате модели Φ не всегда позволяют достоверно предсказать наличие искомого биологического действия у новых соединений, несмотря на структурное подобие с известными *ЛГ*.

Следует отметить, что несмотря на наступление постгеномной эры и открывающиеся возможности многоступенчатой экспериментальной валидации методами сравнительной и функциональной геномики (выбора субклеточных структур в качестве *KM*), данные подходы применяют главным образом при разработке лекарственных препаратов для человека. Это связано с тем, что известные нуклеотидные последовательности, а также закодированные в них аминокислотные последовательности белков сводятся в основном к геномам человека и его патогенов. Данные о геномах *HB* и других вредителей сельского хозяйства известны в меньшей степени, либо имеют ограниченный доступ. В частности, довольно часто имеет место ситуация, при которой известное и широко применяемое вещество оказывает на *HB* ожидаемый биологический эффект, но конкретная *KM* неизвестна, либо неизвестен механизм ее взаимодействия с препаратом. Примером может служить кунжутное масло, которое успешно используют в качестве *BC*, усиливающего действие пиретроидных инсектицидов (*ПИ*). Определены также и предполагаемые *KM*, на которые действуют компоненты кунжутного масла – ферменты *HB*, разрушающие *ПИ*. И хотя компоненты кунжутного масла хорошо известны, механизм их действия на *KM* насекомых в данный момент достоверно не установлен.

Цель работы – моделирование механизмов взаимодействия ферментов *HB*, разрушающих *ПИ* и *BC* из группы бензодиоксоланов, а также теоретическое

обоснование валидности совместного применения *ПИ* с такими *BC*. Таким образом, в качестве *KM* в данном исследовании рассматривали активные центры указанных ферментов, а в качестве *ЛГ* – замещенные бензодиоксоланы.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании анализа сведений о химическом строении *ПИ* были отобраны следующие объекты, наиболее перспективные для дальнейших исследований: 1 – клеточные оксигеназы насекомых – белки-ферменты, окисляющие *ПИ*; 2 – синтетические *BC* из группы бензодиоксоланов (пиперанилбутоксид), природные *BC* из группы алкалоидов (пиперин, пипериновая кислота), а также структурно родственные им в химическом отношении природные вещества из группы лигнанов (сезамин, сезамолин и другие соединения, содержащиеся в кунжутном масле), предположительно ингибирующие данные ферменты.

Сведения о структуре геометрических параметров активных центров соответствующих ферментов, а также аминокислотной последовательности молекул белкового матрикса получали, проводя поиск соответствующих белков в базе данных научно-исследовательской лаборатории структурной биоинформатики Protein Data Bank (RCSB PDB). Оптимизацию параметров *KM*, расчеты пространственной ориентации *ЛГ* в сайте связывания и моделирование *KML* производили в программе AutoDock 4 [12]. Дополнительный подбор фармакофорной модели производили в программе FireFly по модели QM/MM+ [13, 14]. Конформационный подбор лигандов и их оптимизацию на первом этапе производили с помощью программ FireFly, Molpro, Chemcraft [15]. Отдельные расчеты были выполнены в программе GAUSSIAN (GaussView) [16]. Оптимизацию геометрических параметров равновесных состояний исследуемых соединений и их промежуточных интермедиаторов осуществляли в рамках метода теории функционала плотности (*DFT*), с обменно-корреляционным (гибридным) функционалом B3LYP, на функциях неограниченного метода Кона–Шэма с базисным набором 6-311+G [17]. Учет растворителя производили с помощью PCM-С. При расчете колебательных спектров масштабирующий коэффициент не применяли. Оптимизацию геометрических параметров равновесных состояний комплексов мишень–лиганд осуществляли методом *DFT*, с использованием гибридного функционала B3LYP [18], на функциях неограниченного метода Хартри–Фока с базисом 6-31G(1p, 1d) с учетом теории возмущений Меллера–Плессе (*MP2*) [19]. Оптимизацию проводили для связей атомов кислорода, азота и углерода мишеней или лигандов, остальные естественные переменные замораживались. Расчет и анализ профилей сечений поверхности потенциальной энергии (*ППЭ*) производили по методу *DFT*

с использованием B3LYP/6-31G(p, d) базиса. Расчет колебательных спектров отдельных молекул лигандов и спектров комплексов лигандов с мишенью проводили с помощью метода *DFT* с учетом энергетической поправки *MP2*. Все рассчитанные частоты ИК-спектров, полученные при использовании функционала B3LYP/6-31G(p, d), были умножены на множитель 0.9823 (scaling factor), а при использовании метода *MP2/6-31G(p, d)* – на 0.9931 [20], расчеты проводили в пакете программ *FireFly 8.1*. [21, 22]. Соответствие минимумам, полученным при оптимизации стационарных точек на поверхности потенциальной энергии, проверяли вычислением матрицы Гессе и анализом на отсутствие мнимых частот. В качестве модельного *ПИ* был выбран циперметрин (*ЦП*), в качестве синтетических *ВС* – пиперанилбутоксид (*ППБ*), в качестве природных *ВС*, содержащихся в коммерчески доступных природных растительных или эфирных маслах (кунжутном, каннабисом и анисовом) – бензодиоксоланы (сезамин, эписезамин, сезамолин, сезамол и сезаминал), а в качестве природных *ВС* из группы алкалоидов – пиперин и пипериновая кислота (*ПК*).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

К сожалению, подходящих моделей оксигеназ, принадлежащих насекомым, в базе данных PDB нами обнаружено не было. Поэтому в качестве модельного фермента нами была выбрана цитохром Р450-зависимая монооксигеназа (идентификационный номер 3G1Q в базе PDB) – мембранный фермент, принадлежащий паразитическим простейшим (*Trypanosoma brucei*). Выбор данной модели определялся, во-первых, тем, что данный фермент катализирует окисление сложных эфиров, имеющих структурное сходство с пиретроидами. Во-вторых, описанные в литературе ингибиторы цитохромов структурно близки замещенным бензодиоксоланам – *ВС*, усиливающим действие пиретроидов. В-третьих, цитохром Р450-зависимая монооксигеназа является низкоспецифичным ферментом, окисляющим множество различных групп ксенобиотиков. Например, при значительной вариабельности аминокислотной последовательности в белковом матриксе активные центры цитохромов Р450, содержащие гем в качестве кофактора, а также использующие в процессе окисления субстрата универсальный кофермент никотинамидадениндинуклеотидфосфат (донор электронов – **НАДФ**), достаточно консервативны. Поэтому моделирование комплексов, включающих только активные центры ферментов и не затрагивающее всю аминокислотную последовательность, может достаточно удачно описать процессы взаимодействия лиганда с белком. Кроме того, моделирование процессов связывания лигандов с белками, основанное на квантово-химических расчетах

соответствующих комплексов, требует больших вычислительных ресурсов и машинного времени. В этой связи замена расчетов комплекса лиганд–белок на расчеты, ограниченные взаимодействием лиганда только с активным центром, значительно упрощает задачу и уменьшает время расчетов. Методами компьютерного моделирования была проведена полная оптимизация молекул лигандов, входящих в уравнения построенных взаимодействий, решены термодинамические задачи, вычислены матрицы Гессе, получены данные распределения электронной плотности молекул, дипольных моментов, величины зарядов на атомах, вычислены полная валентность на каждом атоме и термодинамические потенциалы, а также построены теоретические ИК-спектры данных лигандов. В результате расчетов было установлено, что отрицательный электростатический потенциал (и основная часть электронной плотности) сосредоточен в основном вблизи атомов кислорода лигандов, а также в аксиальной области ароматического кольца бензодиоксолановых фрагментов. На остальной области пространства вокруг молекул лигандов преобладает положительный электростатический потенциал (рис. 1).

Таким образом, было показано, что с наибольшей вероятностью в химическом взаимодействии с электрофильными реагентами (каким является железо гема) будут участвовать только атомы кислорода и углерода кратных связей. В результате дальнейшего исследования были рассчитаны энергии образования комплексов *ВС* (*ППБ*, сезамина, эписезамина, сезамолина, сезамола и сезамина, пиперина и *ПК*) с железом гема, входящего в состав активного центра фермента, а также аминокислотными остатками, образующими этот центр: тирозина (*Тир*), имеющего фенольный радикал (–PhOH), глутаминовой и аспарагиновой кислот (Glu и Asp соответственно), имеющих карбоксильную группу (–COOH) и цистеина (*Сис*), имеющего тиольный радикал (–SH). При выполнении этой задачи требовалось осуществить выбор наиболее вероятных сайтов связывания лигандов **I–VIII** в активном центре фермента, что было успешно реализовано с помощью квантово-химических расчетов: результаты подтверждали возможность образования таких комплексов, а также соблюдение условия их электронейтральности (рис. 2, табл. 1).

Вычисленные параметры изменения полной энергии (табл. 1) показали, что комплексы **I**, **II** являются достаточно устойчивыми, а самым устойчивым был комплекс *ППБ I*. Комплексы **III**, **IV**, **V**, **VII** обладали немного большей энергией, чем системы **I**, **II**, однако их существование, по данным расчетов, было также возможно. Комплексы **VI**, **VIII** оказались неустойчивыми, поскольку обладали аномально высокими величинами энергии, что должно было приводить к их разрушению. Анализ результатов компьютерного моделирования позволил интегрировать полученные

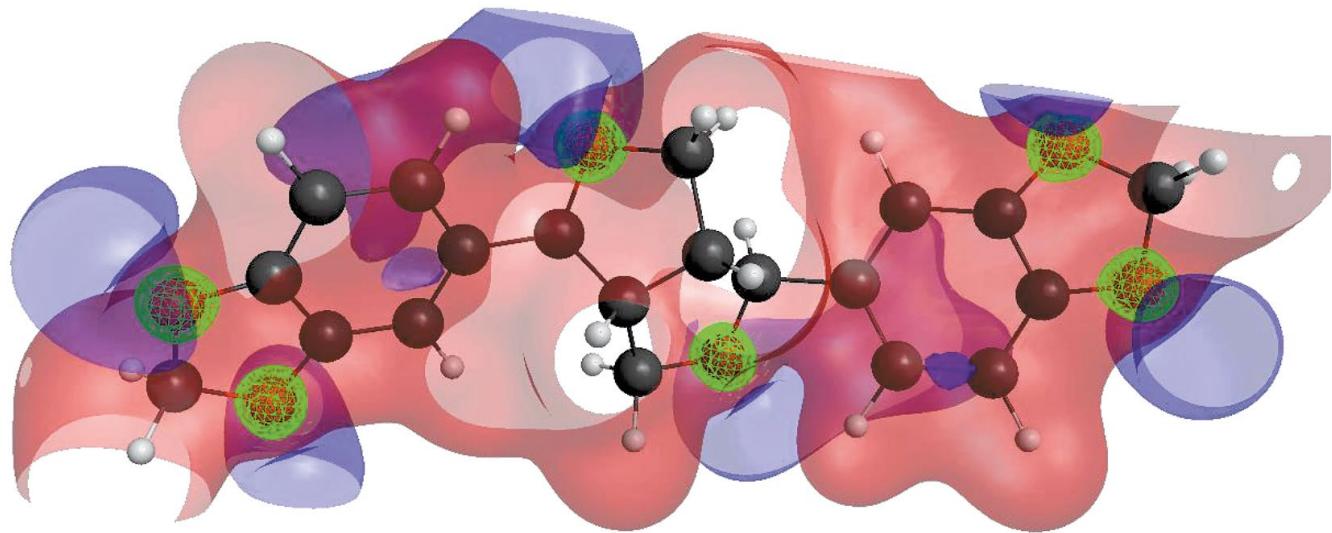


Рис. 1. Распределение электронной плотности на атомах в молекуле сезамина.

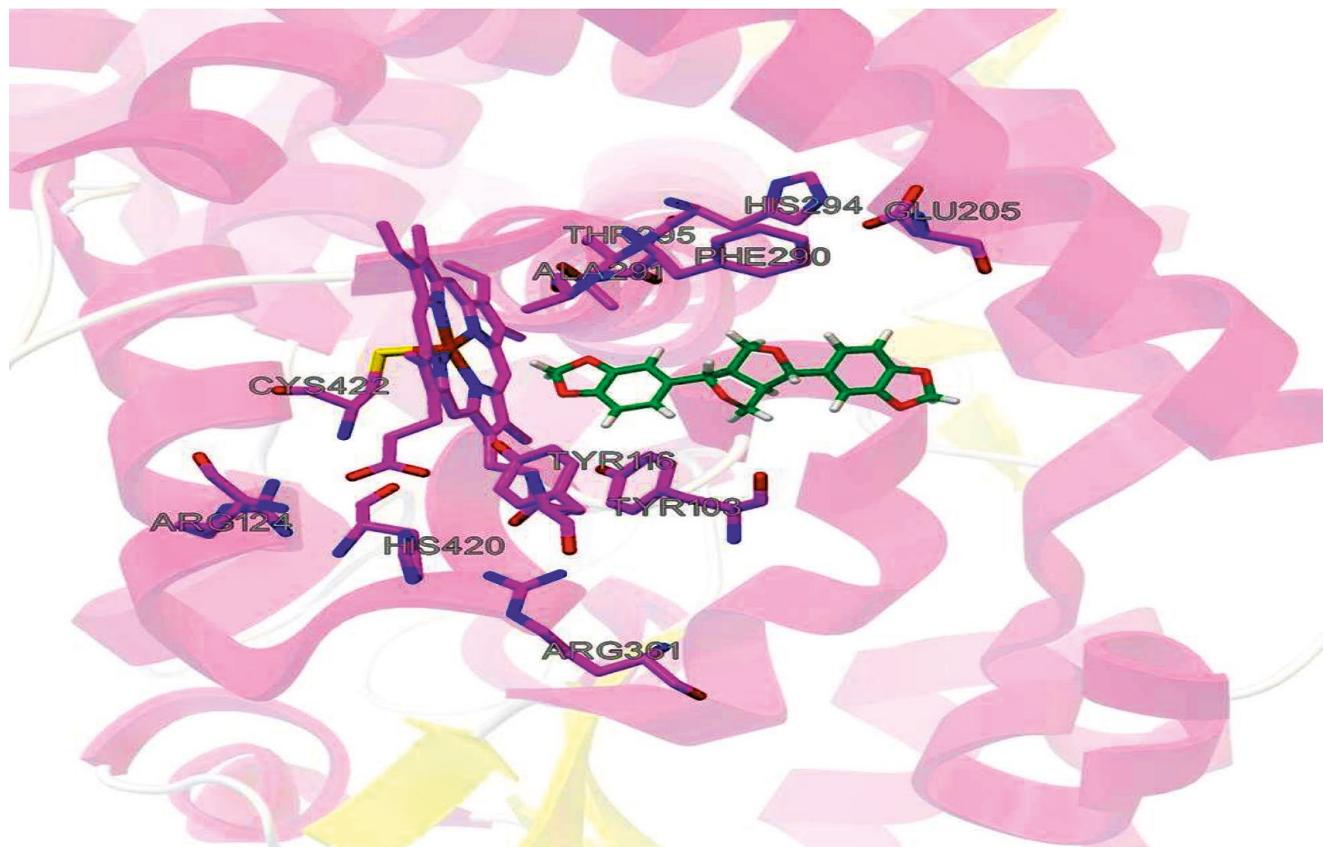


Рис. 2. Комплекс сезамина с цитохромом P450-зависимой монооксигеназой в активном центре фермента. Обозначены остатки аминокислот, взаимодействующие с лигандом, цифрами – номера аминокислот в белковом матриксе.

данные с механизмом процесса окисления субстратов цитохромом P450-зависимыми монооксигеназами, который достаточно хорошо изучен на примере работы данного фермента в различных клетках человеческого организма.

Например, катализ фермента сводится к гидроксилированию субстрата (введению в C–H связь

окисляемой молекулы атома кислорода с образованием гидроксильной группы C–O–H). Железо гема, расположенного в активном центре фермента, имеет 6 координационных связей. Четыре координационных места, расположенные в одной плоскости, связаны с остатком порфиринового фрагмента. Еще одно место в аксиальном направлении к плоскости

Таблица 1. Энергии образования комплексов лигандов с аминокислотами активного центра фермента

Лиганд	Энергия образования	
	кДж/моль	D
ППБ (I)	-1311.8	0
Сезамин (II)	-1021.5	-290.3
Сезамолин (III)	-789.4	-522.4
Сезамол (IV)	-734.2	-577.6
ПК (V)	-631.3	-680.5
Эпизезамин (VI)	-	-
Пиперин (VII)	-751.3	-537.7
Сезаминол (VIII)	-	-

порферина ковалентно связано с остатком цистеина белкового матрикса, а 6-е место, противоположное остатку *Cys* в аксиальном положении к порферионовому циклу, занято молекулой воды.

При взаимодействии с молекулой субстрата, который фиксируется в активном центре в непосредственной близости от гема, вода уходит, освобождая координационное место с образованием фермент-субстратного комплекса. В случае гидроксилирования субстрата, имеющего ароматические фрагменты, основой фермент-субстратного взаимодействия является образование π -комплекса ароматического кольца и катиона Fe^{3+} гема. Далее, фермент-субстратный комплекс восстанавливается электроном, который передается по цепи переноса с участием кофермента НАДФ.

Последующее присоединение молекулы кислорода по 6-му координационному месту активирует кислород, переводя его из триплетного в высоко-реакционноспособное, синглетное состояние с образованием фермент-субстрат-кислородного комплекса. Далее происходит каскад реакций, сопровождаемых переносом 2-го электрона и 2-х протонов на кислород, приводящих к образованию молекулы воды. В данном процессе принимают участие остаток Туг активного центра фермента и железо гема. Оставшийся при комплексе активированный атом кислорода осуществляет С-гидроксилирование субстрата по механизму “отрыв водорода – кислородная перегруппировка” с освобождением окисленного субстрата и регенерацией фермента.

При замене субстрата на лиганды с бензодиоксолановым фрагментом расчеты свидетельствовали, что фрагменты их молекул, обладающие значительным положительным электростатическим потенциалом, фиксируются в активном центре фермента при отрицательно заряженных карбоксильных группах Glu или Asp. Далее бензодиоксолановый фрагмент лиганда, обладающий высокой электронной плотностью и отрицательным электростатическим

потенциалом, необратимо взаимодействует с катионом железа с образованием прочного фермент-лигандного π -комплекса по 6-му координационному месту гема. Данный процесс сопровождается освобождением молекулы воды и исключает дальнейшее восстановление железа электроном, а также присоединение молекулы кислорода по 6-му координационному месту. Происходит инактивация фермента, который становится неспособным окислять молекулы пиретроидов. Отметим, что такие блокаторы цитохрома Р450-зависимых монооксигеназ, как производные амфетаминов (ЛСД, “экстази” и другие психоделики), обладают близким механизмом инактивации. Данные соединения, так же как и алкалоид пиперин или лигнаны сезамин и сезамолин, имеют в составе молекулы бензодиоксолановый фрагмент, обуславливающий необратимое образование π -комплекса с железом гема. Отличия в механизме взаимодействия производных амфетаминов и лигнанов сводятся к первоначальной стадии фиксации лигандов в активном центре фермента: амфетамины, имеющие в составе молекулы также и аминогруппу, еще болееочно связываются с остатками Glu или Asp.

Таким образом, в результате компьютерного моделирования было показано, что фармакофорные модели лигандов, эффективно блокирующие цитохром Р450-зависимые монооксигеназы, должны включать в составе молекулы 6-членный ароматический фрагмент, аннелированный пятичленным диоксолановым циклом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты компьютерного моделирования механизмов взаимодействия ферментов насекомых-вредителей, разрушающих пиретроиды, показали, что цитохром Р450-зависимые монооксигеназы эффективно блокируются лигандами, содержащими в своей структуре бензодиоксолановые

фрагменты. Наиболее прочные комплексы с клеточной мишенью образуют такие лиганды, как пищеранилбутоксид и сезамин. Результаты молекулярного моделирования фармакофорных моделей данных лигандов показали, что фрагменты молекул веществ-сигнатурных должны иметь в своей структуре 6-членный ароматический фрагмент, аннелированный 5-членным диоксолановым циклом. Реализованные в настоящей работе теоретические расчеты валидности применения веществ-сигнатурных из группы бензодиоксоланов совместно с пиретроидными инсектицидами дают возможность дальнейшей экспериментальной проверки предложенных моделей на их эффективность в отношении насекомых-вредителей сельскохозяйственных растений, а также предполагают проведение биотестирования насекомых на возможность развития у них резистентности к пиретроидным препаратам в присутствии бензодиоксоланов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дорожкина Н.А. Справочник по защите сельскохозяйственных растений от вредителей и болезней. Минск: Урожай, 1969. 286 с.
2. Яхонтов В.В. Вредители сельскохозяйственных растений и продуктов Средней Азии и борьба с ними. Ташкент: Гос. изд-во УзССР, 1953. 663 с.
3. Щеголев В.Н. Сельскохозяйственная энтомология. М.—Л.: Сельхозгиз, 1960. 371 с.
4. Соколов М.С., Семенов А.М., Спиридов Ю.Я., Торопова Т.Ю., Глинушкин А.П. Здоровая почва – условие устойчивости и развития агро- и социосфер (проблемно-аналитический обзор) // Изв. РАН. Сер. биол. 2020. № 1. С. 12–21.
DOI: 10.31857/S0002332920010142
5. Соколов М.С., Глинушкин А.П., Спиридов Ю.Я., Торопова Е.Ю., Филипчук О.Д. Технологические особенности почвозащитного ресурсосберегающего земледелия (в развитие концепции ФАО) // Агрохимия. 2019. № 5. С. 3–20.
DOI: 10.1134/S000218811905003X
6. Семенов А.М., Глинушкин А.П., Соколов М.С. Здоровье почвенной экосистемы: от фундаментальной постановки к практическим решениям // Изв. ТСХА. 2019. № 1. С. 5–18.
7. Соколов М.С., Спиридов Ю.Я., Калиниченко В.П., Глинушкин А.П. Управляемая коэволюция педосферы – реальная биосферная стратегия XXI века (вклад в развитие ноосферных идей В.И. Вернадского) // Агрохимия. 2018. № 11. С. 3–18.
DOI: 10.1134/S0002188118110091
8. Романова И.Н., Рыбченко Т.И., Птицына Н.В. Агробиологические основы производства зерновых культур. Смоленск: Смоленск. ГСХА, 2008. 109 с.
9. Романова И.Н., Беляева О.П., Птицына Н.В., Рыбченко Т.И. Совершенствование технологий производства зерна и семян в Центральном регионе России // Изв. Смоленск. гос. ун-та. 2011. № 4 (16). С. 101–108.
10. Терентьев С.Е., Птицына Н.В., Можескина Е.В. Азотное питание и качество пивоваренного солода // Пиво и напитки. 2017. № 6. С. 14–17.
11. Huang N., Shoichet B.K., Irwin J.J. Benchmarking sets for molecular docking // J. Med. Chem. 2006. V. 49. № 23. P. 6789–6801. DOI: 10.1021/jm0608356
12. Huey R., Morris G.M., Forli S. Using AutoDock 4 and AutoDock vina with AutoDockTools: a tutorial // Scrip. Res. Institut. Mol. Graph. Lab. 2012. V. 10550. P. 92037.
13. Liu F., Yang Z., Mei Y., Houk K.N. QM/QM' Direct molecular dynamics of water-accelerated Diels–Alder reaction // J. Phys. Chem. B. 2016. V. 120. № 26. P. 6250–6254.
DOI: 10.1021/acs.jpcb.6b02336
14. Senn H.M., Thiel W. QM/MM methods for biomolecular systems // Ang. Chem. Inter. Edit. 2009. V. 48. № 7. P. 1198–1229.
DOI: 10.1002/anie.200802019
15. Chemcraft is a graphical program for working with quantum chemistry computations. URL: <https://www.chemcraftprog.com/>
16. Frisch A. Gaussian 09W Reference. Wallingford, USA, 2009. V. 470. 25 p.
17. Rassolov V.A., Ratner M.A., Pople J.A., Redfern P.C., Curtiss L.A. 6-31G* basis set for third-row atoms // J. Comput. Chem. 2001. V. 22. № 9. P. 976–984.
DOI: 10.1002/jcc.1058
18. Tirado-Rives J., Jorgensen W.L. Performance of B3LYP density functional methods for a large set of organic molecules // J. Chem. Theor. Comput. 2008. V. 4. № 2. P. 297–306.
DOI: 10.1021/ct700248k
19. Feyereisen M., Fitzgerald G., Komornicki A. Use of approximate integrals in ab initio theory. An application in MP2 energy calculations // Chem. Phys. Lett. 1993. V. 208. № 5–6. P. 359–363.
DOI: 10.1016/0009-2614(93)87156-B
20. Merrick J.P., Moran D., Radom L. An evaluation of harmonic vibrational frequency scale factors // J. Phys. Chem. A. 2007. № 111. P. 11683–11700.
DOI: 10.1021/jp073974n
21. Firefly computational chemistry program. URL: <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>
22. Neto A.C., Muniz E.P., Centoducatte R., Jorge F.E. Gaussian basis sets for correlated wave functions. Hydrogen, helium, first-and second-row atoms // J. Mol. Struct: THEOCHEM. 2005. V. 718. № 1–3. P. 219–224.
DOI: 10.1016/j.theochem.2004.11.037

23. Mukovoz V, Mukovoz P, Dolzhenko V, Meshalkin V. Isolation of extracts of wormwood – effective natural insecticides of the terpenoid group // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science: 17. Saint-Petersburg: IOP Publishing Ltd, 2020. P. 012007. DOI: 10.1088/1755-1315/578/1/012007
24. Mukovoz P, Mukovoz V, Dankovtseva E. Isolation of dalmatian chamomile extracts – environmentally friendly natural compounds with insecticidal action // IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci.: 17. Saint-Petersburg: IOP Publishing Ltd., 2020. P. 012010. DOI: 10.1088/1755-1315/578/1/012010

Modeling of Mechanisms for Blocking Pyrethroid-Destroying Enzymes with Synergistic Substances from the Benzodioxolane Group

P. P. Mukovoz^a, R. I. Alexandrov^a, V. L. Semenov^a, S. A. Peshkov^b, A. N. Sizentsov^b, L. R. Valiullin^c, V. P. Mukovoz^d, Yu. I. Meshkov^{e, #}

^aChuvash State University named after I.N. Ulyanov,
Moskovsky prospr. 15, Cheboksary 428015, Russia

^bOrenburg State University,

prosp. Pobedy 13, Orenburg 460018, Russia

^cFederal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety,
Nauchnyi gorodok 2, Kazan 420075, Russia

^dSmolensk State Agricultural Academy,

Bolshaya Sovetskaya ul. 10/2, Smolensk 214000, Russia

^eN.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry of the RAS,
Leninsky prospr. 47, Moscow 119991, Russia

#E-mail: yimeshkov@rambler.ru

Theoretical calculations have been performed simulating the formation of complexes of benzodioxolan ligands with insect cell targets in order to study the mechanisms of interaction between insect pest enzymes that destroy pyrethroid insecticides and synergistic substances from the benzodioxolan group. The stability of such complexes is shown, reflecting the effectiveness of ligand binding to the active centers of insect oxygenases. Pharmacophore models describing the blockade of active centers of enzymes inactivating pyrethroids by benzodioxolanes are proposed. The possibility of using various benzodioxolanes as synergistic substances in conjunction with pyrethroid insecticides to protect against insect pests of agricultural plants is substantiated.

Keywords: molecular docking, synergists, cellular target, ligand, pharmacophore, pyrethroids.