

· 原创性分子靶标与绿色农药分子设计 ·

## 化学生物学导向的绿色农药分子设计

杨光富\*

华中师范大学 农药与化学生物学教育部重点实验室, 武汉 430079

**[摘要]** 农药是关系到国家粮食安全的重要战略物资。随着科学技术的不断发展和农药登记管理的日益严格,传统随机筛选的农药创制研究模式已无法适应现代农业和环境保护的新要求。农药靶标组是指来源于不同种属的野生型作用靶标及其突变型靶标所构成的靶标群。农药靶标组和农药活性分子的相互作用机制研究是农药化学生物学的核心科学问题,是开展农药分子设计的理论基础。本文在比较农药分子设计与医药分子设计异同点的基础上,提出了农药靶标组的概念,指出化学生物学导向的绿色农药分子设计已逐渐发展为绿色农药创制的主流研究模式。

**[关键词]** 绿色农药;分子设计;化学生物学;靶标组

粮食安全是关系到国民经济可持续发展和社会稳定的国家战略,是国家安全体系的重要内容。据统计,全世界每年有10亿吨左右的庄稼毁于病虫害,由于病、虫、草、鼠害等造成的作物减产幅度达20%~30%,如果一旦停止用药或严重用药不当,一年后将减少收成25%~40%(与正常用药相比),两年后将减少40%~60%以至绝产。根据我国农业部门的统计,我国病虫害常年发生面积约60亿亩次,通过正确地使用农药,每年可挽回粮食480亿公斤以上、棉花6亿公斤、蔬菜4800万吨、水果600万吨,减少直接经济损失约800亿元。由此可见,农药在确保粮食安全方面发挥着不可替代的作用,使用农药是保证农业生产效益的最经济有效的手段。因此,大力加强农药科学基础研究,完善我国绿色农药创新研究体系,对于提升我国农业科技创新能力、保障粮食安全、实现建设世界科技强国的战略目标,无疑具有十分重要的意义。

绿色农药创制是一项十分复杂的多学科交叉集成的系统工程,具有投资大、周期长、风险高的特点。当前,农药科学基础研究的国际前沿体现出两个显著特点<sup>[1]</sup>:一是以功能基因组学、蛋白质组学、结构生物学为代表的生命科学前沿技术以及以基因编辑为代表的颠覆性技术与新农药创制研究的结合越来越



**杨光富** 华中师范大学教授、博士生导师、农药与化学生物学教育部重点实验室主任。1992年毕业于华中师范大学化学系,获理学学士学位;1997年毕业于南开大学,获理学博士学位。曾先后赴美国 University of Kentucky 和加拿大 McMaster University 任高级访问学者。

2009年获国家杰出青年科学基金资助,2016年入选中组部“万人计划”科技创新领军人才。长期从事农药创制基础研究,创制出啶草酮、吡啶啉草酯、氟苯醚酰胺等多个绿色农药新品种。现兼任 *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 等多个 SCI 期刊编委。

越紧密<sup>[2,3]</sup>,一方面极大地推动了农药科学基础研究的深入发展,另一方面对新农药创制产生了极为深刻的影响;二是高性能计算、大数据以及人工智能等新兴技术开始应用于新农药创制研究,极大地提高了农药创制效率<sup>[4-6]</sup>。这表明,世界农药科技的发展已经开始进入一个新时代,多学科之间的协同与渗透、新技术之间的交叉与集成、不同行业之间的跨界与整合已经成为新一轮农药科技创新浪潮的鲜明特征。据国际公认的统计数据,成功开发一种新农药,需要合成筛选约15.9万个化合物,耗资约2.86亿美金,从首次合成到进入市场平均历时11.5年<sup>[7]</sup>。由此可见,基于传统随机筛选创制新农药的研究模式显然已无法适应当今时代的要求。只有不

收稿日期:2020-03-27;修回日期:2020-04-09

\* 通信作者,Email:gfyang@mail.ccnu.edu.cn

本文受到国家自然科学基金重点项目(21837001、21332004)和国家杰出青年科学基金项目(20925206)的资助。

断吸收相关学科发展的最新成果,建立并发展全新的绿色农药分子设计研究体系,创制出综合性能更优异的绿色农药新品种,才能为我国农药工业和现代农业的高质量发展提供可持续的科技支撑。

## 1 农药分子设计的特点

农药研究与医药研究一直是相互借鉴的,两者既有很多相似相通之处,但各自又有自身的特点和侧重。与医药分子设计所不同的是,农药分子设计的自身特点大致可以归纳为“五性”:

一是防治对象的多样性。农业生产中的有害生物种类繁多,常见的包括虫、菌、草和鼠害,每种有害生物的组织形态和生长发育差异极大。以虫害为例,我国农业生产中的有害昆虫包括昆虫纲的18个目和蛛形纲2个目,共计260多科4000余种,危害最严重的农业昆虫有直翅目、缨翅目、同翅目、半翅目、脉翅目、鳞翅目、鞘翅目、膜翅目、双翅目等。由于农作物经常是多种虫害同时发生,因此我们希望杀虫剂要有尽可能广谱的杀虫活性。但是,不同目的昆虫,其取食方式和繁殖方式都有很大的差异。而且,不同生长期的昆虫,其生理特点也有很大差异。在开展杀虫剂的分子设计和应用杀虫剂时需要充分考虑上述差异,如何实现广谱性是杀虫剂分子设计面临的一大挑战。再比如除草剂的设计,作物田的杂草往往是多种多样的,既有禾本科杂草,也有阔叶杂草,还可能有莎草科杂草等。这些杂草和作物都属于高等植物,只要有阳光和水分,杂草就会生长。而且,杂草往往比作物生长得更快,与作物争夺阳光和养分。如果不加控制,往往会导致作物大幅度减产甚至绝收。更使人头疼的是,几乎每作物田中都存在1~2种和作物极为相似的杂草(如稻田的稗草、小麦田的节节麦等)。因此,如何在扩大除草剂杀草谱的同时,在杂草(尤其是那些与作物极为相似的杂草)和作物之间产生选择性,实现“草死苗活”是进行分子设计时首先要考虑的一个关键科学问题,也是除草剂分子设计的最大难点。

二是保护对象的多样性。医药的保护对象只有一个,那就是人。尽管人有不同的肤色,但药物在不同人种体内的吸收、分布和代谢机制总体上还是高度相似的。农药的保护对象却是多种多样的。既有一年生作物,也有多年生作物;既有旱田作物,也有水田作物;既有粮食作物,也有经济作物。不同作物的生长周期和生理特点均有很大的差异。此外,从施药方式的角度来讲,农作物都是被动给药,而人却可以进行主动给药。对于生长周期长的农作物,我

们希望农药的代谢半衰期较长,这样可以最大限度地维持药效;而对于生长周期短的农作物,农药必须能够被作物快速代谢,以确保农作物收获时农药残留达标。

三是环境生物的多样性。生物多样性是自然界的本质属性。农药被投放到环境中,在防控农业有害生物的同时,必须保证对人畜和环境有益生物安全。近年来农药的环境毒副作用引起了全世界的广泛关注,一些在全世界范围内广泛应用的农药品种因为环境毒副作用而相继被禁用。例如,烟碱类杀虫剂的蜜蜂毒性近年来备受全社会关注,吡虫啉、噻虫嗪等因此先后被禁用。所以,如何在有害生物和有益生物之间产生选择性、最大限度降低农药对环境的影响是农药分子设计首先要考虑的基础科学问题。

四是环境生态的多样性。农药喷洒到作物上之后,必须经受风吹日晒雨淋,其光稳定性、耐雨水冲淋性质是决定药效的重要因素。农药进入到土壤和地下水之后,其环境代谢行为和代谢产物的安全性如何以及代谢半衰期多久等,关系到农药分子的环境安全性,这些也是决定农药分子能否取得登记的重要因素。正因为如此,同一个农药品种在不同生态环境下的应用效果会差异很大。鉴于环境生物的多样性和环境生态的多样性,农药登记试验中,必须要开展环境毒理学评价、环境代谢行为和安全性风险评价,而医药研究是无需开展这些环境评价的。从这个意义上讲,农药的安全性评价更为严格。

五是生产成本的经济性。人的生命是无价的。因此,医药研发首要考虑的是安全性和有效性,生产成本基本上可以不考虑。但是,农药研发必须考虑成本,因为农民对农业投入品的承受能力是有限的。一旦农药的应用成本超过了农业生产的实际收益,就失去了市场开发价值。因此,生产成本的经济性是农药研发区别于医药研发的另一个显著特点。

正是农药分子设计具有自身的特点,所以农药分子的物理化学性质与医药分子往往有较大的差异,即便是杀虫剂、杀菌剂和除草剂等不同类型的农药分子,它们之间的物理化学性质往往也存在较大差异<sup>[8]</sup>。例如,在药物分子设计中得到广泛应用的“Lipinski 五规则”,就不完全适用于农药分子设计。药物分子往往不需要考虑光稳定性,而农药分子就必须要求具有良好的光稳定性。此外,由于在不同生长发育阶段的昆虫,其生理特点有很大差异,而且农药既可以被昆虫经口吸收,也可以经昆虫表皮被吸收,因此杀虫剂的情况比杀菌剂和除草剂要复杂得多。

## 2 化学生物学导向的绿色农药分子设计

从本质上来讲, 农药科学基础研究需要着重解决的关键科学问题主要有两个<sup>[9]</sup>: 一是先导结构创新, 即根据已知作用机制或靶标, 通过合理设计发现结构新颖的先导化合物, 或者利用某种生物活性评价模型通过对大量化合物(化合物库、天然产物等)的筛选来发现结构新颖的先导化合物, 或者通过对已知生物活性的天然产物开展结构优化从而获得结构新颖的先导化合物; 二是农药作用靶标或作用机制创新, 即综合运用生物信息学、分子生物学和药理学等方法发现农药作用新靶标(农药分子的作用对象)和新作用机制, 进而指导新先导结构的发现。先导结构与作用靶标间的相互作用是农药化学生物学研究中最本质的基础科学问题, 也是开展农药分子设计的理论依据。尽管近年来我国农药科学基础研究取得了长足的进展, 但在原创性作用靶标发现方面仍然存在被卡脖子的风险。值得特别指出的是, 化学生物学技术恰恰在发现原创性作用靶标方面具有独特的优势, 近年来这方面的研究进展十分迅速。例如, 国际著名的植物化学生物学家 Sean R. Cutler 以人工合成的化学小分子 Pyrabactin(一种种子萌发抑制剂)为探针, 通过化学生物学方法成功发现了植物激素脱落酸(ABA)的作用靶标—PYR/PYLs(图 1)<sup>[10]</sup>, 巴斯夫公司以一种名为环庚草醚(cinmethylin)的古老除草剂为化学探针, 成功发现了一个全新的除草剂作用靶标—脂肪酸硫酯酶(fatty acid thioesterases, FAT, 图 2)<sup>[11]</sup>。最近, 我国科学家通过开展国际合作, 以具有除草活性的天然产物 aspterric acid 为探针, 采用抗性基因导向策略成功发现了一种潜在的除草剂作用靶标(图 3), 即支链氨基酸生物合成途径中的二羟酸脱水酶(dihydroxy-acid dehydratase, DHAD)<sup>[12]</sup>。

需要指出的是, 农药作用靶标并不是指单一物种的某种特定的生物大分子(酶、受体、核酸等)。早在 2013 年, 笔者和南开大学席真教授在共同承担国家自然科学基金重点项目《综合高效性、选择性和反抗性的生态农药分子设计与合成》(项目编号: 21332004)时, 就曾经提出了农药靶标组(Pesticide Targetome)的概念。我们认为, 在开展分子设计时, 既要考虑不同种属的野生型作用靶标与农药分子的相互作用, 以实现农药分子的高效性和选择性。与此同时, 还要考虑不同种属的突变型作用靶标与农药分子的相互作用, 以规避抗药性(反抗性)。

以除草剂为例加以说明。一个理想的除草剂要

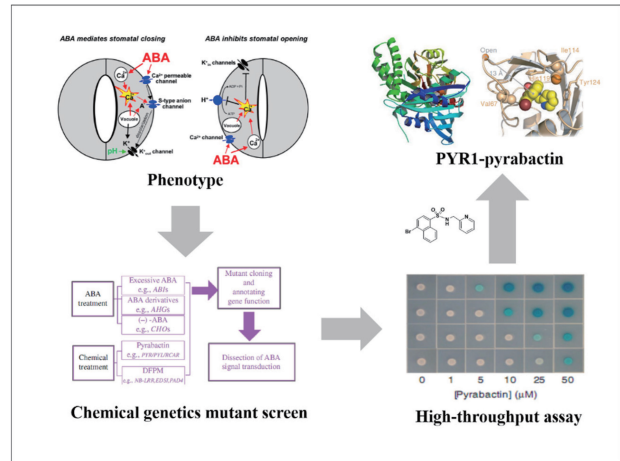


图 1 以 Pyrabactin 为探针发现脱落酸(ABA)受体 PYR/PYLs

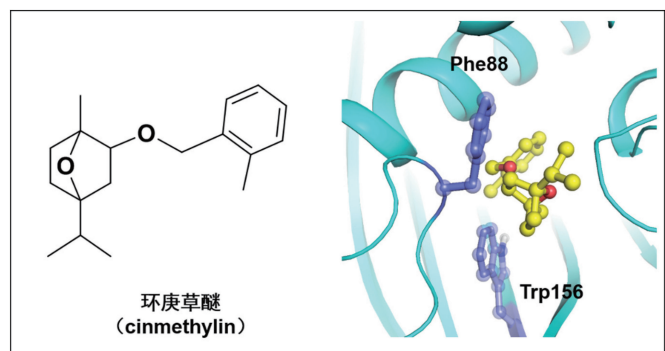


图 2 环庚草醚(cinmethylin)与其作用靶标脂肪酸硫酯酶的相互作用

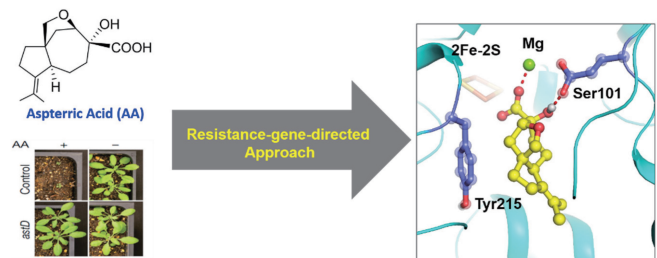


图 3 利用抗性基因导向策略发现天然产物 aspterric acid 的作用靶标

防治尽可能多的杂草(广谱性), 包括敏感型杂草和抗性杂草(反抗性), 同时还要保证尽可能多的作物安全(选择性), 这样才可以应用于多种作物。此外, 从毒理学评价的角度来讲, 还要考虑来自人畜和其他环境生物的同源作用靶标。因此, 来自不同杂草不同作物的作用靶标和来自人畜及其他环境生物的同源作用靶标, 就构成了一个靶标组。理论上讲, 我们希望所设计的除草剂对来自人畜及其他环境生物的同源作用靶标的相互作用比较弱, 以产生理想的选择性。因此, 开展农药分子设计时, 实际上需要考



虑的是来源于不同种属的野生型靶标以及突变型靶标,是一个靶标组,而不是一个单一的靶标。基于靶标组结构的分子设计(Targetome Structure-based Design, TSBD,图4)就是指,通过理论与实验相结合,系统研究不同种属农药作用靶标及其突变体与农药活性分子间的相互作用机制,设计出既具有高效性和广谱选择性、同时又具有反抗性的农药活性分子。我们相信,TSBD方法的建立和发展有利于进一步丰富和完善我国农药创新研究体系,提升我国农药研究的原始创新能力,也是农药分子设计的未来发展方向。

我们通过多年努力,集成了现代有机合成技术、现代分子生物学技术、计算模拟技术以及人工智能技术,构建了较为完善的面向绿色农药分子设计的计算化学生物学技术平台(图5),为深入理解农药作用靶标组与农药活性小分子间的相互作用机制奠定了技术基础。该技术平台涵盖了作用靶标发现、苗头化合物产生、从苗头到先导、先导优化、类农药性分析、抗药性预测、毒理学性质预测等多个研究环节<sup>[8, 13-21]</sup>,构建了相应的在线服务器,显著提高了新



图4 基于靶标组结构的绿色农药分子设计

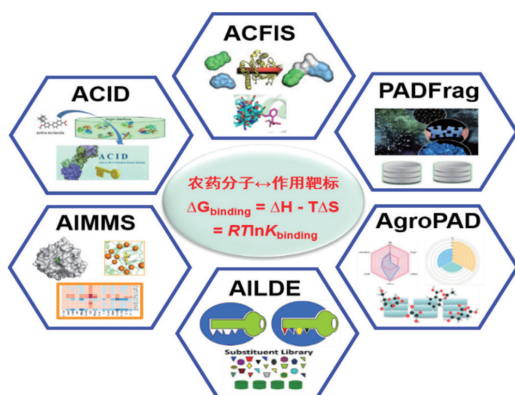


图5 面向绿色农药分子设计的计算化学生物学技术平台  
(<http://chemyang.ccnu.edu.cn/Resource/>)

农药创制效率。此外,我们还建立了用于第一个农药活性碎片分子库及基于碎片的农药分子设计方法<sup>[22]</sup>。目前,该技术平台已经被来自近80个国家和地区的科技工作者广泛使用,累计完成了1万多次计算任务。

以原卟啉原氧化酶(protoporphyrinogen oxidase, PPO, EC 1.3.3.4)抑制剂的分子设计为例加以说明。PPO是一种除草剂的作用靶标,广泛存在于动物、植物、真菌和细菌中,它是一个高度保守的酶家族,催化叶绿素和血红素生物合成路线的最后一个共同步骤,即原卟啉原IX(protoporphyrinogen IX)氧化为原卟啉IX(protoporphyrin IX)的过程。现有的绝大多数商品化PPO除草剂对人源PPO具有较强的抑制活性,当人体内的PPO活性被抑制时,原卟啉IX的富集会使人对光极为敏感,随之产生光毒效应。此外,由于种属选择性低,一些超高效PPO除草剂对环境生物具有一定的毒副作用。因此,考虑到对人畜及环境的安全性,种属选择性是针对PPO设计开发除草剂必须面对的问题。广义上来讲,不同种属的酶可以看作是酶进化中的不同突变体。这样,药物对靶标的选择性和靶标对药物的抗性从本质上来讲就是一个问题的两个方面。为此,席真研究团队系统开展了多种属PPO及其突变体的比较结构生物学和化学生物学研究<sup>[23, 24]</sup>,成功解析了多个种属PPO酶及其突变体与小分子探针复合物的晶体结构,指导设计出第一个在人源和烟草PPO之间选择性最高(2749倍)的新型嘧啶二酮类抑制剂分子(图6)<sup>[25]</sup>,该抑制剂分子不仅表现出很高的酶抑制活性及种属选择性,而且还表现出良好的除草活性,并且对人体细胞表现出较低的光敏毒性。此外,在系统比较野生型和突变型PPO与不同结构类型抑制剂相互作用机制的基础上,采用计算突变扫描方法(Computational Mutation Scanning, CMS)预测了一种新型的烟草PPO突变体R97G,该突变酶能够保持原有生物功能,并对二苯醚、噁二唑、酞酰亚胺类除草剂产生10倍左右的抗药性,为抗除草剂作物的基因改良设计提供了理论依据。

对羟基苯基丙酮酸双加氧酶(4-Hydroxyphenylpyruvate dioxygenase, HPPD)作为一种典型的非血红素亚铁依赖型的双加氧酶,广泛存在于除少数革兰氏阴性菌之外的所有需氧生物体中,是目前创制超高效除草剂的一个热点靶标。由于现有的大部分商品化HPPD抑制剂在植物和其



他种属 HPPD 之间的选择性并不理想,随着该类除草剂在全球范围内的广泛应用,部分品种的生态风险逐渐显现。比如,已有研究表明环磺酮和硝磺草酮有可能对人类及动物产生毒副作用。因此,提高种属选择性尤其是在植物和人之间的选择性,是开发新型 HPPD 抑制型除草剂必须要解决的关键问题。为此,我们开展了系统的 HPPD 靶标组研究<sup>[26, 27]</sup>,先后完成了 10 个种属(人源、大鼠、三文鱼、玉米、高粱、小麦、小麦叶枯病菌、荧光假单胞菌、拟南芥和水稻)HPPD 的质粒构建和重组野生型及突变型 HPPD 蛋白的原核表达,对不同种属野生型和突变体 HPPD 的酶学性质进行了表征,对不同结构类型的抑制剂进行了系统的抑制动力学研究,解析了多个种属 HPPD 及其与探针分子复合物的晶体结构,以及首个结合有底物 HPPA 的 AtHPPD 复合物晶体结构。研究发现,植物 HPPD(如拟南芥和玉米)和哺乳动物(如人和大鼠)及微生物 HPPD(如

荧光假单胞菌)的序列相似性均不超过 30%,其活性空腔结构也存在明显差异<sup>[26]</sup>。人源 HPPD 在 holo 状态时,其 c 端螺旋处于“关闭”状态,而拟南芥 HPPD 的 c 端螺旋是“打开”状态的,这就为抑制剂的选择性设计提供了结构基础。此外,我们还发现,植物 HPPD 酶催化反应过程起重要作用的 Gln293 残基在底物 HPPA 结合前后有显著构象变化,这种构象变化与人源 HPPD 也有很大差异。为此,我们提出了针对植物 HPPD 活性腔中 Gln293 构象变化的分子设计策略(图 7)<sup>[27]</sup>,设计出了一类新型的噁唑啉二酮类 HPPD 抑制剂,成功创制出全球第一个高粱地选择性超高效除草剂噁草酮。噁草酮具有良好的种属选择性(对人源 HPPD 的活性较低, $K_i = 179.0 \pm 7.70 \text{ nM}$ ),其对哺乳动物以及蜂鸟鱼蚕等环境生物均为低毒,毒理学性质较为理想。在 105~150 克/公顷的剂量下,噁草酮对阔叶杂草及部分禾

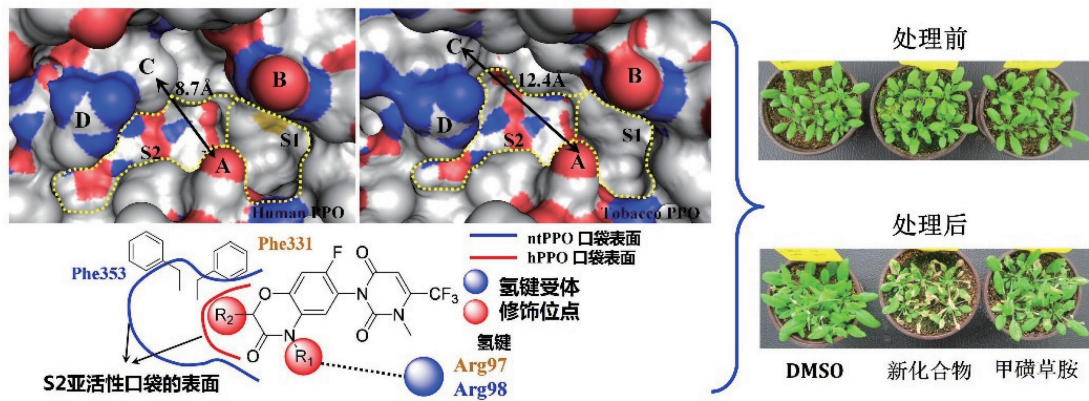


图 6 基于靶标组结构的高种属选择性 PPO 抑制剂的分子设计

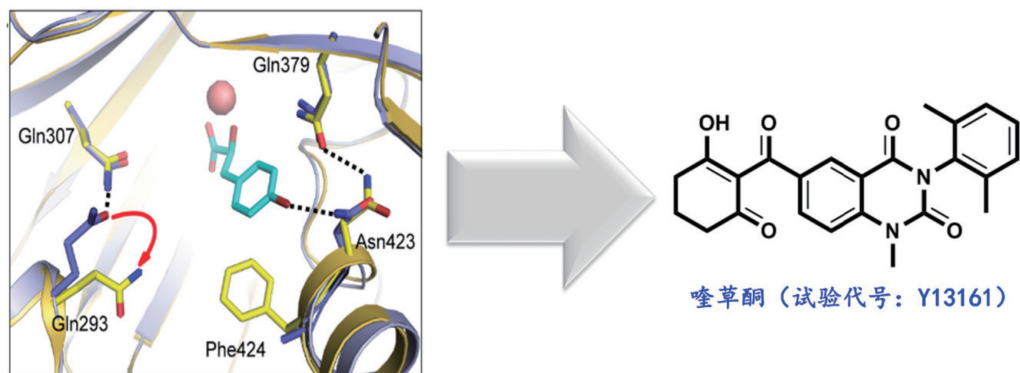


图 7 靶向 HPPD 活性腔 Gln293 构象变化的分子设计

本科杂草表现出优异防效,尤其对野糜子和狗尾草这两种高粱地极难防治的恶性杂草的防效十分优异,为解决长期制约高粱产业发展过程中的杂草防治这一难题提供了关键技术支撑。

### 3 结 语

近十多年来,化学生物学导向的绿色农药分子设计研究发展十分迅速,受到国际农药科学界的广泛关注,已逐渐发展成为新农药创制研究的主流模式。特别是随着全球农药登记管理的日趋严格,农药创制越来越成为一个多学科交叉集成的系统工程,也是一项典型的高精尖技术。化学生物学、功能基因组学、蛋白质组学、结构生物学、理论与计算化学以及环境毒理学已成为农药科学的核心基础学科。基因编辑、高性能计算、大数据以及人工智能等新兴前沿技术在农药创制中的应用也越来越普遍,已逐步成为支撑新农药创制的关键共性技术。我们相信,只要深刻把握国际科技前沿发展动向,聚焦我国农业生产中重大病虫害防治的这一重大现实需求,加强化学生物学导向的绿色农药分子设计基础研究,我国农药原始创新能力将会不断提升。

### 参 考 文 献

- [1] Lorsbach BA, Sparks TC. Innovations in agrochemical discovery and the role of metabolism, Bioavailability and Formulations. *Pest Management Science*, 2017, 73(4): 655—657.
- [2] Shiotsuki T. Frontier of pesticide bioscience. *Journal of Pesticide Science*, 2006, 31(4): 477—478.
- [3] Shimizu T, Miyashita M. Frontiers of pesticide science in terms of the mode of action. *Journal of Pesticide Science*, 2011, 36(4): 510—510.
- [4] Xu WL, Ling M, Jiang SY, et al. Mode of pesticide discovery in the big data era. *Abstracts of Papers of the American Chemical Society*, 2014, 248, 1.
- [5] Yang GF, Hao GF, Yang SG, et al. Computational discovery of novel agrochemicals: A case study. *Abstracts of Papers of the American Chemical Society*, 2014, 248, 1.
- [6] Lamberth C, Jeanmart S, Luksch T, et al. A. Plant, Current challenges and trends in the discovery of agrochemicals. *Science*, 2013, 341(6147): 742—746.
- [7] Sparks TC, Lorsbach BA. Perspectives on the agrochemical industry and agrochemical discovery. *Pest Management Science*, 2017, 73(4)(SD): 672—677.
- [8] Hao GF, Dong QJ, Yang GF. A Comparative study on the constitutive properties of marketed pesticides. *Molecular Informatics*, 2011, 30(6—7): 614—622.
- [9] Loso MR, Garizi N, Hegde VB, et al. Lead generation in crop protection research: a portfolio approach to agrochemical discovery. *Pest Management Science*, 2017, 73(4)(SD): 678—685.
- [10] Park SY, Fung, P, Nishimura N, et al. Abscisic acid inhibits type 2C protein phosphatases via the PYR/PYL family of START proteins. *Science*, 2009, 324(5930): 1068—1071.
- [11] Campe R, Hollenbach E, Kämmerer L, et al. A new herbicidal site of action: Cinmethylin binds to acyl-ACP thioesterase and inhibits plant fatty acid biosynthesis. *Pestic. Biochemistry and Physiology*, 2018, 148: 116—125.
- [12] Yan Y, Liu QK, Zang X, et al. Resistance-gene-directed discovery of a natural product herbicide with a new mode of action. *Nature*, 2018, 559(7714): 415—418.
- [13] Wang F, Wu FX, Li CZ, et al. ACID: a free tool for drug repurposing using consensus inverse docking strategy. *Journal of Cheminformatics*, 2019, 11(1): 73.
- [14] Hao GF, Wang F, Li H, et al. Computational discovery of picomolar Qo site inhibitors of cytochrome bcl complex. *Journal of the American Chemical Society*. 2012, 134(27): 11168—11176.
- [15] Hao GF, Jiang W, Ye YN, et al. ACFIS: a web server for fragment-based drug discovery. *Nucleic Acids Research*, 2016, 44(W1): W550—556.
- [16] Hao GF, Yang SG, Huang W, et al. Discovery of highly potent and slow-binding Cytochrome bcl inhibitors as fungicide by computational substitution optimization. *Scientific Report*, 2015, 5: 13471.
- [17] Wang MY, Wang F, Hao GF, et al. FungiPAD: a free web tool for compound property evaluation and fungicide-likeness analysis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2019, 67(7): 1823—1830.
- [18] Jia CY, Wang F, Hao GF, et al. InsectiPAD: a webtool dedicated to explore constitutive properties and evaluate insecticide-likeness of small molecules. *Journal of Chemical Information & Modeling*, 2019, 59: 630—635.
- [19] Hao GF, Yang GF, Zhan CG. Computational mutation scanning and drug resistance mechanisms of HIV-1 protease inhibitors. *Journal of Physical Chemistry B*, 2010, 114(29): 9663—9676.

- [20] Wu FX, Wang F, Yang JF, et al. AIMMS suite: a web server dedicated for prediction of drug sensitivity and resistance on protein mutation. *Briefings in Bioinformatics* 2020, 21: 318—328.
- [21] Wang F, Yang JF, Wang MY, et al. Graph attention convolutional neural network accurately predicts chemical poisoning of honey bees. *Science Bulletin* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.scib.2020.04.006>.
- [22] Yang JF, Wang F, Jiang W, et al. PADFrag: a database built for the exploration of bioactive fragment space for drug discovery. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2018, 58(9): 1725—1730.
- [23] Wang BF, Wen X, Qin XH, et al. Quantitative structural insight into human variegate porphyria disease. *Journal of Biological Chemistry*, 2013, 288(17): 11731—11740.
- [24] Qin XH, Tan Y, Wang LL, et al. Structural insight into human variegate porphyria disease. *FASEB Journal*, 2011, 25(2): 653—664.
- [25] Hao GF, Zuo Y, Yang SG, et al. Computational discovery of potent and bioselective protoporphyrinogen IX oxidase inhibitor via fragment deconstruction analysis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2017, 65 ( 28 ): 5581—5588.
- [26] Lin HY, Yang JF, Wang DW, et al. Molecular insights into the mechanism of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase inhibition: enzyme kinetics, X-ray crystallography and computational simulations. *FEBS Journal*, 2019, 286(5): 975—990.
- [27] Lin HY, Chen X, Chen JN, et al. Crystal structure of 4-Hydroxyphenylpyruvate dioxygenase in complex with substrate reveals a new starting point for inhibitor discovery. *Research*, 2019, 2602414.

## Chemical Biology-Oriented Molecular Design of Green Pesticide

Yang Guangfu\*

*Key Laboratory of Pesticide & Chemical Biology of Ministry of Education, Central China Normal University, Wuhan 430079*

**Abstract** Pesticide is one of the important strategic materials associated with food security. With the continuous development of science & technology and the increasingly strict management of pesticide registration, it is impossible for pesticide chemists to take the traditional research mode of random screening to meet the new requirements of modern agriculture and environmental protection. Herein, we put forward the new concept of pesticide targetome by comparing pesticide discovery with drug discovery. Pesticide targetome is a group of target from different species consisted of wild-type molecular target and its mutant. The interaction mechanism between pesticide targetome and small molecules is the key of pesticide chemical biology research and the theoretical basis of molecular design of green pesticide. Chemical biology-oriented green pesticide design is becoming the mainstream research mode of green pesticide discovery.

**Keywords** green pesticide; molecular design; chemical biology; targetome

(责任编辑 齐昆鹏 吴妹)

\* Corresponding Author, Email: gfyang@mail.ccnu.edu.cn