

**11ª Jornada Científica e
Tecnológica do IFSULDEMINAS**

**& 8º Simpósio de
Pós-Graduação**

ESTUDO QSAR DE UMA SÉRIE DE ANÁLOGOS DE PIRIMIDINILSALICILATOS (PSA) COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA HERBICIDA

Adriana Cássia de FARIA¹; Luiz Frederico MOTTA²

RESUMO

Os herbicidas são agrotóxicos utilizados com intuito de controlar o crescimento e/ou matar plantas daninhas. A ampla utilização e exposição destes herbicidas resultam em danos severos à saúde, ocasionando vários distúrbios crônicos, como efeitos neurológicos e câncer. Os efeitos de toxicidade humana dos herbicidas derivados de PSA são classificados em toxicidade aguda, toxicidade mutagênica, toxicidade crônica e toxicidade teratogênica. Os análogos de PSA são herbicidas inibidores da enzima acetolactato sintase (ALS), que interferem na biossíntese dos aminoácidos ramificados (isoleucina, leucina e valina), interrompendo a síntese de proteínas, interferindo na síntese do DNA e no crescimento celular. O objetivo deste trabalho foi proporcionar a compreensão das interações intermoleculares entre o ligante (herbicida) e a biomacromolécula (enzima) a partir da atividade biológica experimental de uma série de análogos de PSA através da Modelagem Molecular. As propriedades hidrofóbicas/hidrofílicas, solubilidade, estereoquímicas e eletrônicas justificaram de forma considerável as atividades biológicas experimentais dos análogos de PSA.

Palavras-chave: Herbicidas; Pirimidinilsalicilatos; Acetolactato Sintase; Modelagem Molecular; Química Medicinal.

1. INTRODUÇÃO

Os herbicidas correspondem à classe dos agrotóxicos ou defensivos agrícolas utilizados para controlar e matar plantas daninhas que podem afetar áreas de culturas agrícolas, áreas urbanas e outros locais. Os herbicidas podem ser seletivos e não seletivos, dependendo do seu espectro de atividade biológica. Os seletivos matam apenas algumas espécies de plantas daninhas sem prejudicar outros tipos de plantas que são desejáveis, como a cultura na qual é aplicado. Já os herbicidas não seletivos afetam tanto seu alvo biológico bem como outras plantas que não se deseja combater, afetando também algumas espécies animais (RODRIGUES e ALMEIDA, 1998).

A atividade biológica de um herbicida na planta daninha está relacionada com a absorção, a translocação, o metabolismo e a sensibilidade ao herbicida. Então, o simples fato de um herbicida atingir as folhas e, ou, ser aplicado no solo não é suficiente para que ele exerça a sua ação biológica. Portanto, a compreensão do mecanismo cinético do herbicida na planta é fundamental, pois necessita ser absorvido, translocar na planta e chegar até a organela celular (BEYER et al., 1988).

Os análogos de PSA são herbicidas inibidores da enzima acetolactato sintase (ALS), que interferem na biossíntese dos aminoácidos ramificados (isoleucina, leucina e valina), interrompendo o mecanismo da síntese de proteínas nas células vegetais (ROMAN et al., 2005).

1 Licenciatura em Química, IFSULDEMINAS – Campus Pouso Alegre. E-mail: adrianafaria2012@gmail.com.

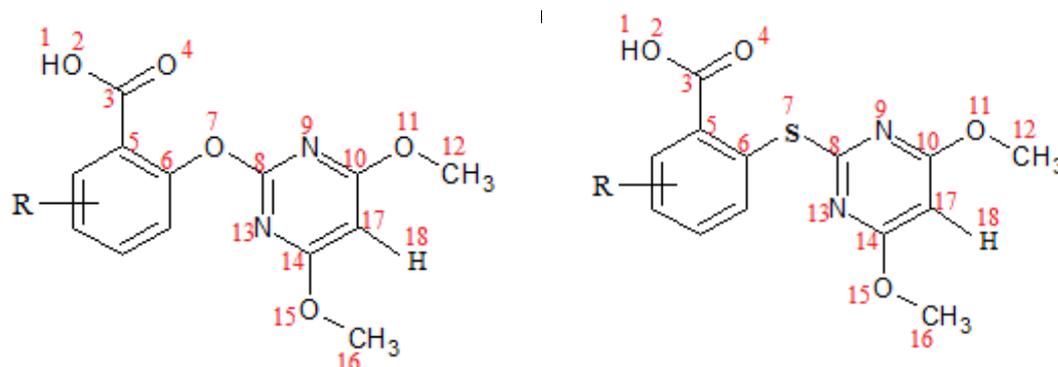
2 Orientador, IFSULDEMINAS – Campus Pouso Alegre. E-mail: luiz.motta@ifsuldeminas.edu.br.

Os herbicidas inibidores da ALS caracterizam-se por: serem a classe dos herbicidas mais utilizados no mundo; afetarem a síntese de aminoácidos e, por consequência, a síntese de proteínas; são herbicidas seletivos, que podem afetar tanto plantas daninhas dicotiledôneas como monocotiledôneas; movem-se com facilidade na planta, isto é, são sistêmicos e são pouco tóxicos para os mamíferos (DUGDLEBY et al., 2008; ROMAN et al., 2005).

A abordagem utilizada em QSAR é chamada de Abordagem Extratermodinâmica. A enorme vantagem deste estudo está na investigação computacional que auxilia no planejamento racional de novos herbicidas similares mais ativos, que por intermédio da síntese orgânica é possível avaliar a atividade biológica dos análogos pesquisados. Na Química Medicinal este mecanismo é conhecido como Princípio de Price, a tríade entre a Química Computacional Avançada, a Síntese Orgânica e a Farmacologia/Toxicologia (ensaios biológicos), que leva em consideração a abordagem fisiopatológica e o mecanismo de ação biológica dos compostos (BARREIRO, 2009).

A figura 1 representa a estrutura química bidimensional (2D) dos 2 protótipos de Pirimidinilsalicilatos envolvidos neste trabalho.

Figura 1: Estrutura química bidimensional (2D) dos protótipos de Pirimidinilsalicilatos (PSA).



Fonte: DÍAZ, G. A.; DELGADO, E. J. Quantitative prediction of AHAS inhibition by pyrimidinylsalicylate based herbicides. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. v. 95, 2009. ACD/ChemSketch® (Freeware), versão 2018.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Inicialmente, desenhou-se bidimensionalmente (2D) as estruturas químicas das moléculas dos análogos e visualizou-as tridimensionalmente (3D) utilizando o programa ACD/ChemSketch® Freeware versão 2018. Posteriormente, realizou-se a minimização energética para todos os compostos empregando o Método Quântico Semi-empírico PM3 (Parametric Method 3) com auxílio do programa Arguslab® Freeware versão 4.0.

Com intuito de obter os mínimos locais para as estruturas químicas dos análogos de PSA, realizou-se a otimização da geometria molecular por Teoria do Funcional de Densidade (Density Functional Theory - DFT), via método híbrido BLYP (Becke, Lee, Yang e Parr) empregando a função de base 6-31G, utilizando o Método Simplex para simular os análogos em ambiente aquoso

com constante dielétrica 78,4 com auxílio do programa Molecular Modeling Pro Plus® versão 6.3.

Finalmente, executou-se a análise conformacional para cada estrutura química utilizando simultaneamente o giro de 10° das duas ligações simples (C₆-O₇ e C₈-O₇) e (C₆-S₇ e C₈-S₇) utilizando a constante dielétrica de ambiente aquoso com o auxílio do programa Molecular Modeling Pro Plus® versão 6.3. Os confôrmeros de mais baixa energia foram utilizados na Análise Química Quântica QSAR para o cálculo de inúmeras propriedades moleculares (descritores moleculares).

A próxima etapa do estudo QSAR consistiu na determinação do cálculo de diversas propriedades moleculares utilizando os confôrmeros de mais baixa energia de cada estrutura química. Os parâmetros físico-químicos calculados foram de natureza: hidrofóbica/hidrofílica, solubilidade, eletrônica, estereoquímica, termodinâmica, topológica, dimensional e constitucional. Os Programas Computacionais e o Banco de Dados de Quimioinformática utilizados no cálculo dos descritores moleculares são: A) Programas e Pacotes Computacionais: ACD/ChemSketch® Freeware versão 2018; Arguslab® Freeware versão 4.0; Molecular Modeling Pro Plus® versão 6.3; ChemSitePro® versão 9.0; B) Banco de Dados: Molinspiration Cheminformatics.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Percebe-se que o método híbrido utilizado (Minimização Energética: PM3 + Otimização Geométrica: DFT), juntamente com a Análise Conformacional reduziu de forma considerável a energia estérica de todos os análogos de PSA. Até o presente momento foram calculadas 90 propriedades moleculares para os 29 análogos, ou seja, obteve-se uma matriz de dados de 29 análogos (amostras) contendo 90 descritores (variáveis). Os descritores calculados são de natureza hidrofóbica/hidrofílica, solubilidade, eletrônica, termodinâmica, dimensional e topológica.

Alguns descritores foram determinados utilizando o banco de dados de Quimioinformática: Molinspiration Cheminformatics (<http://www.molinspiration.com>) da empresa NOVARTIS. O Estudo Farmacocinético *In Silico* indica que se o composto obedecer a regra de Lipinski, apresentará elevada taxa de absorção intestinal, solubilidade em líquidos teciduais e permeabilidade por membranas biológicas. Os descritores obtidos do banco de dados também avaliam as propriedades físico-químicas com objetivo de selecionar compostos promissores para a síntese orgânica.

Neste trabalho verificou-se que todos os análogos não violaram a regra de Lipinski. Segundo Lipinski, os critérios a serem analisados são: Peso Molecular (PM), o qual não deve exceder 500 Da; o log P (logaritmo do coeficiente de partição), cujo valor limite é 5; Sítios Doadores de Ligações de Hidrogênio (SDLH), Sítios Aceptores de Ligações de Hidrogênio (SALH), que não devem ultrapassar 5 e 10, respectivamente e a Área Superficial Polar (ASP) deverá ser menor que 140 Å² (LIPINSKI et al., 2004).

4. CONCLUSÕES

No primeiro momento, realizou-se a Modelagem Molecular, o método híbrido utilizado reduziu de forma considerável a energia estérica das estruturas químicas, resultando os confôrmeros de mais baixa energia para todos os análogos. No segundo momento, foram calculados diversos descritores, totalizando 90 propriedades moleculares para os 29 análogos de PSA. No terceiro momento, foi realizado o estudo Farmacocinético *In Silico* e observou-se que nenhum composto violou a regra de Lipinski. Os descritores: número de Sítios Aceptores de Ligações de Hidrogênio (SALH), Log do coeficiente de partição (Log P), Área Superficial Polar (ASP), Área Superficial de Van der Waals (ASVW) e concentração da forma aniônica (desprotonada), podem estar correlacionados com a atividade biológica experimental. Espera-se por intermédio da Análise Quimiométrica obter um modelo multiparamétrico contendo 4 descritores que justifique a atividade biológica experimental dos análogos de PSA.

AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório de Química Computacional e Quimiometria (LQCQ) do IFSULDEMINAS: *Campus* Pouso Alegre.

REFERÊNCIAS

- BARREIRO, E. J. **A Química Medicinal e o paradigma do composto-protótipo**. Revista Virtual de Química, v.1, p.26-34, 2009.
- BEYER, E. M. JR.; DUFFY, M. F.; HAY, J. V.; SCHLUETER, D. D. **Herbicides chemistry, degradation and mode of action**. Marcel Dekker, New York, 1988.
- DÍAZ, G. A.; DELGADO, E. J. **Quantitative prediction of AHAS inhibition by pyrimidinylsalicylate based herbicides**. Pesticide Biochemistry and Physiology. v. 95, 2009.
- DUGDLEBY, R. G.; McCOURT, J. A.; GUDDAT, L. W.; GUDDAT, L. W. **Structure and mechanism of inhibition of plant Acetohydroxyacid synthase**. Plant Physiology and Biochemistry. v. 46, 2008.
- LIPINSKI, C.A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B-W.; FEENEY, P.J. **Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings**. Adv. Drug Del. Rev. v.46, p.3-26, 2004.
- ROMAN, E. S.; VARGAS, L.; RIZZARDI, M. A.; HALL, L.; BECKIE, H.; WOLF, T. M. **Como funcionam os herbicidas: da biologia à aplicação**. Berthier: Passo Fundo, 2005.
- RODRIGUES, B. N.; ALMEIDA, F. S. **Guia de herbicidas**. 4ª ed, Ed. dos autores: Londrina, 1998.