Estudo *in silico* de benzimidazóis utilizados em agricultura em relação a aspectos medicinais

Paulo H. Peruquetti¹ (PG)^{*†}, Aline T. Bruni¹ (PQ).

paulo.peruquetti@usp.br

¹ Departamento de Química, FFCLRP, Universidade de São Paulo

Palavras-chave: Benzimidazol, Pesticidas, QSAR, Docking

O Brasil, por ser um país agrícola, é um grande consumidor de pesticidas. Recentemente, foi proposto o projeto de lei PL3200/15, que tem por objetivo promover uma flexibilização da atual lei de agrotóxicos, permitindo a utilização de compostos antes proibidos e facilitando ainda mais o uso daqueles permitidos. Com a maior abrangência da lei é de extrema importância desenvolver métodos rápidos, eficazes e reprodutíveis para que seja possível estudar os riscos e os efeitos que as substâncias utilizadas na agricultura podem ter no ser humano e outros ecossistemas. A determinação de doses letais e outros aspectos toxicológicos desses compostos são de grande interesse para a prevenção e gestão dos danos que podem vir a ser ocasionados pelo mal-uso dos defensivos agrícolas. Contudo, os estudos *in vivo* ou *in vitro* são caros, demandam tempo e muitas vezes não são reprodutíveis. Como uma alternativa a esses testes clássicos tem-se a toxicologia *in silico*, que por meio de descritores físico-químicos, estabelece relações com diversas propriedades toxicológicas substâncias. Os métodos *in silico* possibilitam o estudo de uma grande quantidade de substâncias em um curto período de tempo, além de dispensar os testes em organismos vivos por conseguir mimetizá-los, tornando-o um método extremamente reprodutível. Dessa forma, o objetivo principal desse trabalho foi avaliar a dose letal aguda para 50% de uma população de ratos, DL₅₀, por meio de vários softwares livres e assim, desenvolver um modelo confiável e robusto de determinação da DL₅₀ de pesticidas.

Os grupos de moléculas estudadas foram um grupo de herbicidas benzimidazólicos derivados do 2-trifluormetilbenzimidazol e um grupo de fármacos, também benzimidazóis, que apresentam atividade anti-HIV1. Foram utilizados programas livres para calcular a DL₅₀ das moléculas do grupo de pesticidas, comparando com o valor experimental. Métodos *ab-initio* de química computacional para obter descritores físico-químicos para ambos os grupos, e por meio de técnicas quimiométricas foi desenvolvido um modelo quantitativo de relação atividade-estrutura, QSAR, para verificação do mecanismo de ação dessas substâncias e de outras que possam vir a ser sintetizadas. Por fim, um estudo preliminar de *docking* foi realizado com o intuito de

avaliar a possibilidade de os herbicidas poderem atuar como medicamentos e vice-versa, dentre outras possibilidades.

Os resultados obtidos até o momento mostraram que os valores de DL_{50} provenientes dos *softwares* livres foram comparáveis com os valores experimentais, mostrando reprodutibilidade de comportamentos. Comparando os valores de DL_{50} originados pelos *softwares* foi possível averiguar qual melhor descrevia o grupo de moléculas em questão. Dentre todos os utilizados o Pro-Tox II foi o que obteve melhores resultados nos cálculos das DL_{50} . Para a avaliação QSAR o método quimiométrico PLS foi utilizado para a validação do modelo e determinação do seu domínio de aplicabilidade. Na avaliação de *docking*, o modelo faz uma predição da interação entre a molécula estudada e o receptor em questão e, por meio de valores de forças de interação, mostrando uma tendência da intensidade entre o pesticida e o sítio de ação no organismo, como visto em drogas ilícitas. Dados obtidos na literatura foram utilizados de maneira comparativa para embasar a relevância e a possibilidade da atuação de cada grupo como herbicida ou medicamento.

Agredimento: ao CNPQ pelo apoio relacionado à bolsa de estudos para a realização desse projeto.

REFERÊNCIAS

1. Adamson, G. W., Bawden, D., Sagers, D. T. Quantitative Structure-Activity Relationship Studies of Acute Toxicity (LD_{50}) in a Large Series of Herbicidal Benzimidazoles. *Pestic Sci*, 1984, v. 15: 31-39. DOI: 10.1002/ps.2780150106
2. Folgado, C. A. R. Sistema Normativo De Agrotóxicos Na Contemporaneidade. *Revista Jurídica da Universidade Estadual de Feira de Santana*, 2016, v. 1, n. 1. DOI: <http://dx.doi.org/10.12102/rjuefs.v1i1.1819>
3. Lagos, C. F., Caballero, J., Gonzalez-Nilo, F. D., Pessoa-Mahana, C. D., Perez-Acle, T. Docking and Quantitative Structure-Activity Relationship Studies for the Bisphenylbenzimidazole Family of Non-Nucleoside Inhibitors of HIV-1 Reverse Transcriptase. *Chemical Biology and Drug Design*, 2008, v. 72: 360-369. DOI: 10.1111/j.1747-0285.2008.00716.x