



## ANÁLISE QUIMIOMÉTRICA E QUIMIOINFORMÁTICA DE COMPOSTOS COM ATIVIDADE REPELENTE CONTRA ARTRÓPODES

Ladson F. A. Oliveira<sup>1</sup>; Sarah N. R. Alves <sup>2</sup>; Carlos D. G. Pereira<sup>2</sup>; José R. A. Silva<sup>3</sup>; Elvis S. Leonardo<sup>2</sup>; Kauê S. Costa<sup>2</sup>; Lidiane D. Nascimento<sup>4</sup>;

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação em Recursos Naturais da Amazônia. Instituto de Engenharia e Geociências. Universidade Federal do Oeste do Pará, Unidade Tapajós, 68040-255, Santarém, Pará, Brasil.

<sup>2</sup>Laboratório de Simulação Computacional e Educação Científica. Instituto de Biodiversidade. Universidade Federal do Oeste do Pará. Rua Vera Paz, Unidade Tapajós, 68040-255, Santarém, Pará, Brasil.

<sup>3</sup>Laboratório de Planejamento e Desenvolvimento de Fármacos. Instituto de Ciências Exatas e Naturais. Universidade Federal do Pará, 66075-110, Belém, Pará, Brasil.

<sup>2</sup>Laboratório de Simulação Computacional e Educação Científica. Instituto de Biodiversidade. Universidade Federal do Oeste do Pará. Rua Vera Paz, Unidade Tapajós, 68040-255, Santarém, Pará, Brasil.

<sup>2</sup>Laboratório de Simulação Computacional e Educação Científica. Instituto de Biodiversidade. Universidade Federal do Oeste do Pará. Rua Vera Paz, Unidade Tapajós, 68040-255, Santarém, Pará, Brasil.

<sup>4</sup>Museu Paraense Emílio Goeldi, Avenida Perimetral, 1901, 66077-830, Belém, Pará, Brasil.

**Palavras-Chave:** Atividade repelente, análise multivariada, métodos computacionais.

### Introdução

Os insetos representam uma ameaça significativa à saúde humana por serem vetores de doenças, bem como para produção agrícola por parasitarem diferentes culturas de interesse comercial (Rascalou et al., 2012). Repelentes são uma estratégia eficaz contra a infestação de insetos (Valenzuela e Aksoy, 2018).

A quimioinformática e a modelagem molecular são abordagens da química teórica-computacional aplicadas no desenho e planejamento de novos compostos bioativos com propriedades específicas (Medina-Franco e Saldívar-González, 2020). Estas abordagens envolvem o uso de métodos computacionais para analisar grandes quantidades de dados moleculares, com o objetivo de identificar padrões, prever propriedades bioatividade, propriedades moleculares e realizar triagem virtual de compostos (Bolzani et al., 2012; Lavecchia, 2015; Tomar et al., 2018).

Filtros de quimioinformática são amplamente utilizados para avaliar a fármaco-similaridade de compostos e, desta forma, selecionar compostos candidatos com bioatividade ou características farmacológicas desejáveis para o desenvolvimento de novas moléculas bioativas (de Oliveira et al., 2022; Galúcio et al., 2019; Salifu et al., 2023). Estes filtros analisam propriedades físico-químicas, estruturais, eletrônicas, ou topológicas dos compostos, como massa molecular, lipofilicidade (logP), número de aceptores e doadores e ligação de hidrogênio, área de superfície polar topológica (tPSA), número de ligações rotacionáveis e número de grupos funcionais, com o propósito de prospectar grandes bibliotecas de compostos e identificar similaridades químicas àquelas que apresentam bioatividade ou farmacocinética desejáveis comprovadas (Gu et al., 2013; Santana et al., 2021).

Alguns dos filtros mais comuns incluem a "Regra dos Cinco" que avalia permeabilidade em membrana celular e biodisponibilidade oral (Doak et al., 2014; Lipinski et al., 1997) o filtro de Veber, que analisa a complexidade topológica (Veber et al., 2002), e filtros como Ghose (Ghose et al., 1999), Muegge (Muegge, 2003) e Doak (Doak et al., 2014), que verificam características estruturais e propriedades específicas relacionadas à toxicidade e similaridade com fármacos conhecidos. Esses filtros moleculares ajudam a priorizar compostos promissores

para estudos mais aprofundados, bem como permitem o desenvolvimento de produtos farmacêuticos, reduzindo o risco de selecionar moléculas inadequadas ou com baixa probabilidade de sucesso como fármacos (Kralj et al., 2023).

Diferentes filtros de quimioinformática têm sido desenvolvidos para avaliar propriedades similares de agroquímicos, tais como herbicidas, fungicidas e inseticidas (Avram et al., 2014; Tice, 2001). De maneira similar, diferentes métodos computacionais tem sido empregados para investigar propriedades farmacocinéticas, farmacodinâmicas e a bioatividade de compostos sintéticos e de origem natural com potencial atividade repelente contra artrópodes, utilizando métodos de modelagem molecular como docagem molecular, cálculos de energia livre de ligação, simulações de dinâmica molecular e métodos de quimioinformática que utilizam *fingerprints* moleculares, modelagem farmacofórica e investigação de quimiosimilaridade (Da Costa et al., 2019; Santana et al., 2018; Thireou et al., 2018).

Diante disso, o presente trabalho tem como objetivo analisar propriedades químicas moleculares de compostos repelentes de uso comercial ou em teste, a fim de identificar correlações entre a estrutura química e atividade biológica, e, portanto, desenvolver um filtro molecular que possa ser aplicado em ensaios de triagem virtual de bibliotecas de compostos para o desenvolvimento de novos repelentes contra artrópodes. Para isso, foi realizada uma abordagem computacional, com uma revisão sistemática da literatura científica para identificar compostos repelentes contra insetos utilizados comercialmente ou em fase de teste.

## Material e Métodos

A pesquisa de literatura científica foi realizada nas bases de dados SCOPUS, Web of Science e PubMed utilizando artigos científicos publicados entre os anos 1990 a 2023. Foi utilizado como critério de exclusão, as referências sem fator de impacto pelo Journal of Citation Report (Clarivates).

Os compostos repelentes foram obtidos das bases ChemSpider, ChemBL e PubChem em formato SDF e salvados em uma biblioteca quimioestrutural de mesmo formato contendo informações sobre suas estruturas químicas, base de dados de origem, DOI das publicações acadêmicas, espécie ou alvo molecular testado e, quando disponíveis as atividades biológicas (IC<sub>50</sub>, K<sub>i</sub>, MIC,  $\Delta G$ ) contra alvos moleculares envolvidos com atividade repelentes.

Foi utilizado o programa RDKit (Lovrić et al., 2019) que implementa bibliotecas em Python para cálculo de propriedades moleculares: clogP (lipofilicidade, coeficiente de partição água/óleo), tPSA (área de superfície topológica, HBA (aceptadores de ligação de hidrogênio), HBD (ligação de hidrogênio doadores), MW (peso molecular), RTB (ligações rotativas), NAR (número de anéis aromáticos), fração de carbono sp<sup>3</sup> (Fsp<sup>3</sup>), número de O, número de N e logD pH 7,4 (coeficiente de distribuição).

Foi realizada análise estatística exploratória para visualizar e identificar padrões nos dados quimioestruturais, o valor de percentil 95%, média, mediana e desvio padrão para as propriedades moleculares. Todas as análises foram realizadas em scripts em Python 3.0 usando os módulos Scikit-learn, Numpy, Panda e Matplotlib (Pedregosa et al., 2012).

## Resultados e Discussão

No presente estudo, foi aplicado uma abordagem de triagem virtual baseada em estrutura e ligante com 70 compostos. Os resultados da análise estatística para descrever a base de dados

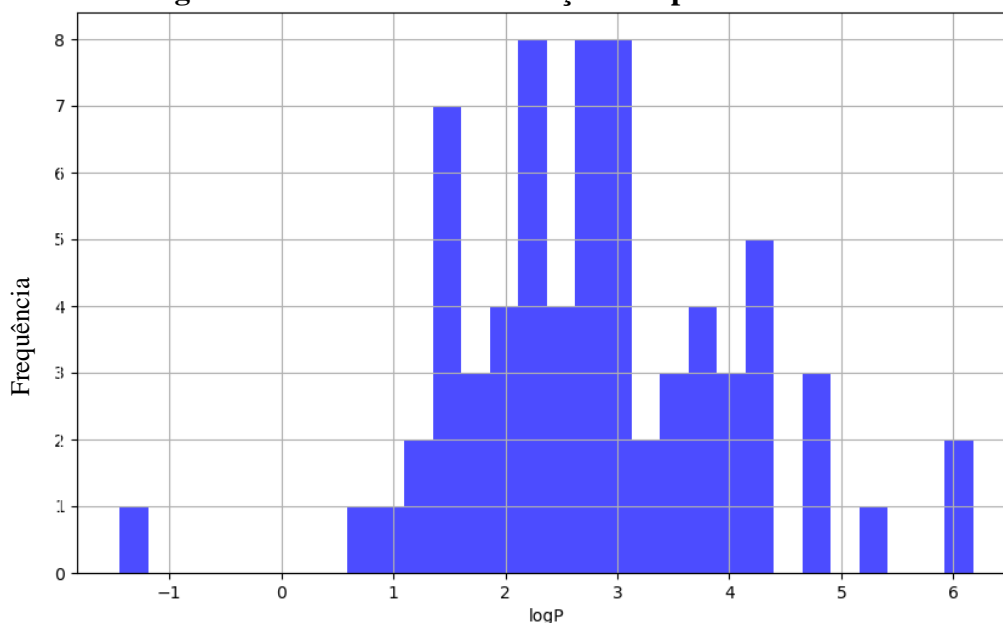
estão apresentadas na tabela 1, e nas figuras 1, 2, 3 e 4, estão apresentados as quatro principais propriedades químicas (Log, MW, HBD e HBA).

**Tabela 1 - Análise estatística dos compostos observados no estudo**

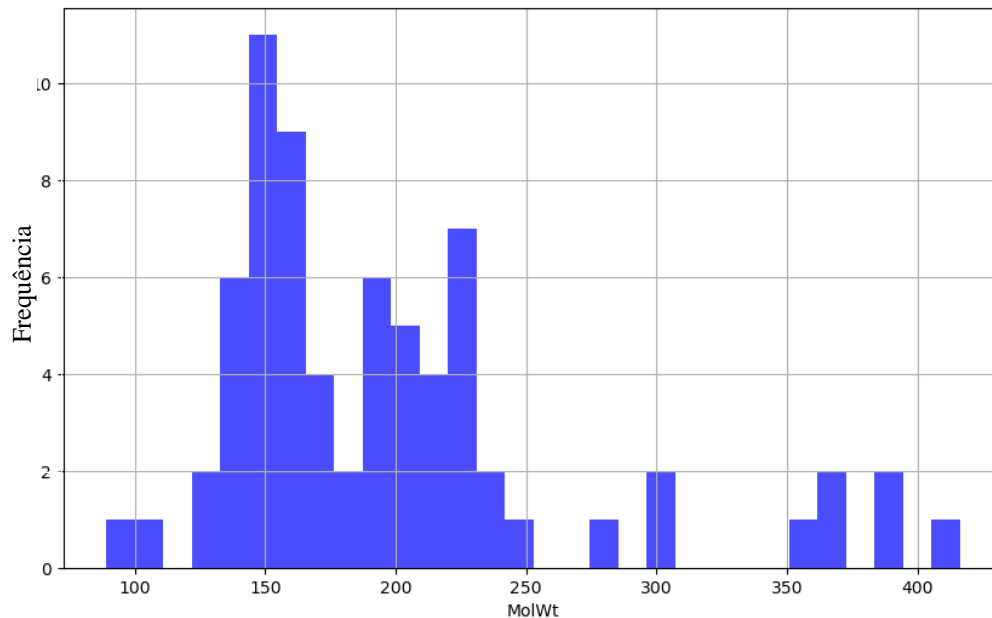
Propriedades	Me	Md	SD	Percentil de 95%
MW	199,4	181,7	70,3	371,8
logP	2,8	2,7	1,2	4,8
logD_7.4	-2,8	-2,5	1,4	-09,9
HBA	1,8	1,5	1,2	4
HBD	4,5	0,0	6,2	2
RTB	3,1	3,0	2,4	7
arR	0,5	0,0	6,5	2
O	1,7	1,0	1,2	4
N	2,1	0,0	4,1	1
tPSA	28,61	20,31	18,30	61,46
FSp3	5,4	5,6	2,8	1,0

Me - média; Md – mediana; SD – desvio padrão; MW - massa molecular; LogP - hidrofobicidade; HBA - número de aceitadores de ligações de hidrogênio; HBD - número de doadores de ligações de hidrogênio; RTB – número de títulos rotativos; arR - número de anéis aromáticos; O - número de oxigênio; N - número de nitrogênio; tPSA – polaridade/hidrofilicidade; FSp3 – complexidade.

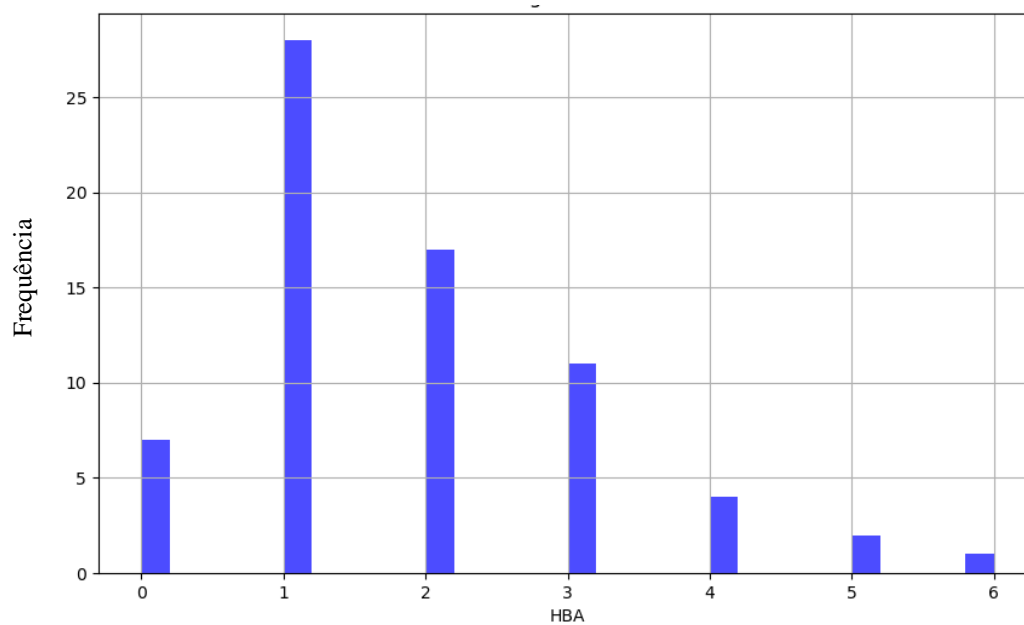
**Figura 1 - Gráfico de distribuição comparativa de hidrofobicidade**



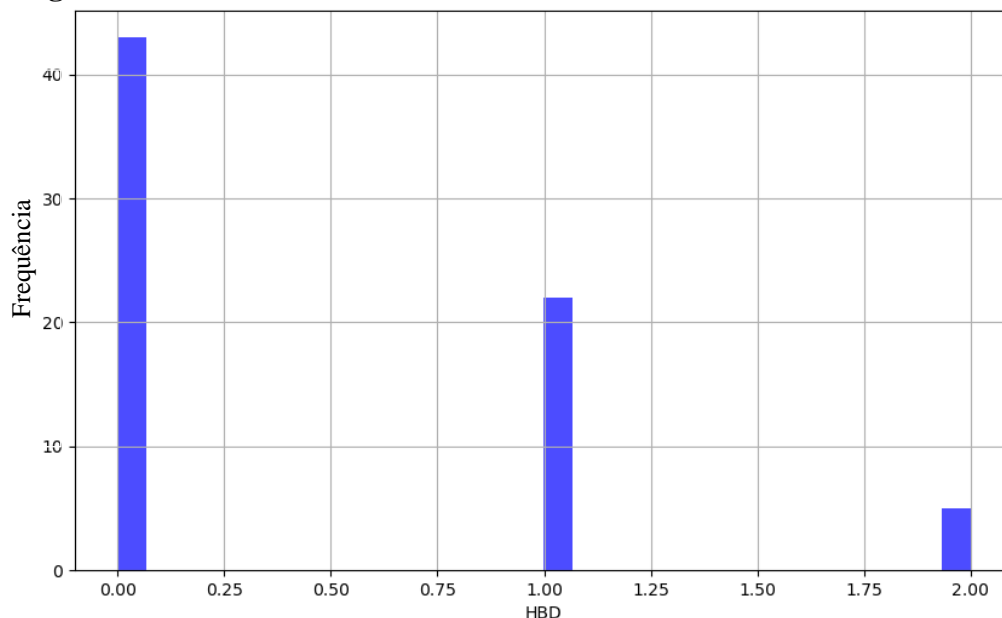
**Figura 2 - Gráfico de distribuição comparativa de peso molecular**



**Figura 3 - Gráfico de distribuição comparativa de número de aceptadores de ligações de hidrogênio**



**Figura 4 - Gráfico de distribuição comparativa de número de doadores de ligações de hidrogênio**



De acordo com as análises realizadas na biblioteca de 70 compostos repelentes, em geral, os compostos aprovados exibem as seguintes características: baixo peso molecular ( $199.4 \text{ g mol}^{-1}$ ), ou seja, esses compostos normalmente têm um peso molecular não superior a  $250 \text{ g mol}^{-1}$ , o que pode contribuir para suas propriedades voláteis à temperatura ambiente. Algumas exceções foram encontradas em nossa biblioteca, como permetrina ( $391,29 \text{ g mol}^{-1}$ ), rotenona ( $394,42 \text{ g mol}^{-1}$ ) e N-(2-Etilhexil)-5-norborneno-2,3-dicarboximida (MGK-264,  $275,392 \text{ g mol}^{-1}$ ); alta volatilidade à temperatura ambiente apresentando baixos pontos de ebulição, o que permite evaporar facilmente e dispersar-se efetivamente no ambiente; hidrofobicidade moderada apresentando leve solubilidade em água apresentando LogP entre 2 a 6, o que auxilia na sua capacidade de interagir e repelir insetos sem degradação significativa em condições aquosas; apresentam presença de alguns anéis aromáticos, a maioria dos repelentes compostos contém pelo menos um anel aromático em sua estrutura, embora haja algumas exceções; átomos eletronegativos limitados, como oxigênio (O) e nitrogênio (N), que podem influenciar sua reatividade e seu comportamento farmacodinâmico; os 70 compostos apresentaram ausência de halogênios: de modo geral, compostos repelentes eficazes não incluem átomos de halogênio, como bromo (Br), flúor (F), cloro (Cl) ou iodo (I), o que pode causar sua toxicidade e destino ambiental.

### Conclusões

O desenvolvimento de filtros moleculares são eficazes para analisar semelhanças estruturais entre repelentes e pode contribuir para a formulação de novos repelentes eficazes e seguros. Os dados encontrados neste estudo podem contribuir na elucidação de propriedades quimiosimilares de compostos repelentes contra insetos, fornecendo informações valiosas para a indústria de controle de pragas e para pesquisadores interessados no desenvolvimento de novos compostos e formulações repelentes.

## Referências

- Avram, S., Funar-Timofei, S., Borota, A., Chennamaneni, S.R., Manchala, A.K., Muresan, S., 2014. Quantitative estimation of pesticide-likeness for agrochemical discovery. *J. Cheminform.* 6, 42. <https://doi.org/10.1186/s13321-014-0042-6>
- Bolzani, V. da S., Valli, M., Pivatto, M., Viegas, C., 2012. Natural products from Brazilian biodiversity as a source of new models for medicinal chemistry. *Pure Appl. Chem.* 84, 1837–1846. <https://doi.org/10.1351/pac-con-12-01-11>
- Da Costa, K.S., Galúcio, J.M., Da Costa, C.H.S., Santana, A.R., Dos Santos Carvalho, V., Do Nascimento, L.D., Lima E Lima, A.H., Neves Cruz, J., Alves, C.N., Lameira, J., 2019. Exploring the Potentiality of Natural Products from Essential Oils as Inhibitors of Odorant-Binding Proteins: A Structure- And Ligand-Based Virtual Screening Approach to Find Novel Mosquito Repellents. *ACS Omega* 4, 22475–22486. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b03157>
- de Oliveira, M.V.D., Bittencourt Fernandes, G.M., da Costa, K.S., Vakal, S., Lima, A.H., 2022. Virtual screening of natural products against 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase using the Anagreen herbicide-like natural compound library. *RSC Adv.* 12, 18834–18847. <https://doi.org/10.1039/d2ra02645g>
- Doak, B.C., Over, B., Giordanetto, F., Kihlberg, J., 2014. Oral druggable space beyond the rule of 5: Insights from drugs and clinical candidates. *Chem. Biol.* 21, 1115–1142. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2014.08.013>
- Galúcio, J.M., Monteiro, E.F., de Jesus, D.A., Costa, C.H., Siqueira, R.C., Santos, G.B. dos, Lameira, J., Costa, K.S. da, 2019. In silico identification of natural products with anticancer activity using a chemo-structural database of Brazilian biodiversity. *Comput. Biol. Chem.* 83, 107102. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2019.107102>
- Ghose, A.K., Viswanadhan, V.N., Wendoloski, J.J., 1999. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *J. Comb. Chem.* 1, 55–68. <https://doi.org/10.1021/cc9800071>
- Gu, J., Gui, Y., Chen, L., Yuan, G., Lu, H.-Z.Z., Xu, X., 2013. Use of Natural Products as Chemical Library for Drug Discovery and Network Pharmacology. *PLoS One* 8, e62839. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062839>
- Kralj, S., Jukič, M., Bren, U., 2023. Molecular Filters in Medicinal Chemistry. *Encyclopedia* 3, 501–511. <https://doi.org/10.3390/encyclopedia3020035>
- Lavecchia, A., 2015. Machine-learning approaches in drug discovery: Methods and applications. *Drug Discov. Today* 20, 318–331. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.10.012>
- Lipinski, C.A.C.A.C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W.B.W.B.W.B.W.B.W., Feeney, P.J.P.J., Lombardo, F., Dominy, B.W.B.W.B.W.B.W.B.W., Feeney, P.J.P.J., 1997. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 23, 3–25. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1)
- Lovrić, M., Molero, J.M., Kern, R., 2019. PySpark and RDKit: Moving towards Big Data in Cheminformatics. *Mol. Inform.* 38, 1800082. <https://doi.org/10.1002/minf.201800082>
- Medina-Franco, J.L., Saldívar-González, F.I., 2020. Cheminformatics to Characterize Pharmacologically Active Natural Products. *Biomolecules* 10, 1566. <https://doi.org/10.3390/biom10111566>
- Muegge, I., 2003. Selection criteria for drug-like compounds. *Med. Res. Rev.* <https://doi.org/10.1002/med.10041>
- O’Boyle, N.M., Morley, C., Hutchison, G.R., 2008. Pybel: A Python wrapper for the OpenBabel cheminformatics toolkit. *Chem. Cent. J.* 2, 5. <https://doi.org/10.1186/1752-153X-2-5>
- Pedregosa, F., Varoquaux, G., Gramfort, A., Michel, V., Thirion, B., Grisel, O., Blondel, M., Müller, A., Nothman, J., Louppe, G., Prettenhofer, P., Weiss, R., Dubourg, V., Vanderplas, J., Passos, A., Cournapeau, D., Brucher, M., Perrot, M., Duchesnay, É., 2012. Scikit-learn: Machine Learning in Python.
- Rascalou, G., Pontier, D., Menu, F., Gourbière, S., 2012. Emergence and prevalence of human vector-borne diseases in sink vector populations. *PLoS One* 7, e36858. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036858>
- Salifu, E.Y., Abugri, J., Rashid, I.A., Osei, F., Ayariga, J.A., 2023. In silico identification of potential inhibitors of acyl carrier protein reductase and acetyl CoA carboxylase of Plasmodium falciparum in antimalarial therapy. *Front. Drug Discov.* 3. <https://doi.org/10.3389/fddsv.2023.1087008>
- Santana, I.B., Leite, F.H.A., Santos Junior, M.C., 2018. Identification of Lutzomyia longipalpis Odorant Binding Protein Modulators by Comparative Modeling, Hierarchical Virtual Screening, and Molecular Dynamics. *J. Chem.* 2018, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2018/4173479>



Santana, K., do Nascimento, L.D., Lima e Lima, A., Damasceno, V., Nahum, C., Braga, R.C., Lameira, J., 2021. Applications of Virtual Screening in Bioprospecting: Facts, Shifts, and Perspectives to Explore the Chemo-Structural Diversity of Natural Products. *Front. Chem.* 9. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.662688>

Thireou, T., Kythreoti, G., Tsitsanou, K.E., Koussis, K., Drakou, C.E., Kinnersley, J., Kröber, T., Guerin, P.M., Zhou, J.J., Iatrou, K., Eliopoulos, E., Zographos, S.E., 2018. Identification of novel bioinspired synthetic mosquito repellents by combined ligand-based screening and OBP-structure-based molecular docking. *Insect Biochem. Mol. Biol.* 98, 48–61. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2018.05.001>

Tice, C.M., 2001. Selecting the right compounds for screening: does Lipinski's Rule of 5 for pharmaceuticals apply to agrochemicals? *Pest Manag. Sci.* 57, 3–16. [https://doi.org/10.1002/1526-4998\(200101\)57:1<3::AID-PS269>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1526-4998(200101)57:1<3::AID-PS269>3.0.CO;2-6)

Tomar, V., Mazumder, M., Chandra, R., Yang, J., Sakharkar, M.K., 2018. Small molecule drug design, in: Ranganathan, S., Gribskov, M., Nakai, K., Schönbach, C.B.T.-E. of B. and C.B. (Eds.), *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology: ABC of Bioinformatics*. Academic Press, Oxford, pp. 741–760. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.20157-X>

Valenzuela, J.G., Aksoy, S., 2018. Impact of vector biology research on old and emerging neglected tropical diseases. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 12, e0006365. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006365>

Veber, D.F., Johnson, S.R., Cheng, H.-Y.Y., Smith, B.R., Ward, K.W., Kopple, K.D., 2002. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *J. Med. Chem.* 45, 2615–2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>