

## Estudo Teórico da Interação de Dialquilfosforilidrazonas com a $\beta$ -tubulina do Fungo Fitopatogênico *Fusarium oxysporum*

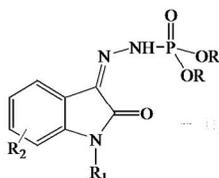
Bruno Benedito Spolidoro (IC), Letícia S. Zampiroli (PG), João Batista Neves da Costa (PQ), Carlos Mauricio R. Sant'Anna (PQ)\*. (santanna@ufrj.br)

Instituto de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 23890-000, Seropédica, RJ.

Palavras Chave: fungicidas, dialquilfosforilidrazonas, docking, método semi-empírico.

### Introdução

Os fungos causam sérios prejuízos à produção agrícola e novos compostos com ação fungicida são necessários para o controle de espécies resistentes. A série de dialquilfosforilidrazonas<sup>1</sup> inéditas mostradas abaixo foi sintetizada por da Costa e colaboradores, do Grupo de Pesquisa de Agroquímicos da UFRRJ. Alguns compostos da série foram ativos contra os fungos fitopatogênicos *Rhizoctonia solani* e *Fusarium oxysporum*.



- (1) R = isobutil, R<sub>1</sub> = H;
- (2) R = isobutil, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>;
- (3) R = isobutil, R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;
- (4) R = isobutil, R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;
- (5) R = isobutil, R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = Cl;
- (6) R = isobutil, R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Cl;
- (7) R = isobutil, R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;
- (8) R = isobutil, R<sub>1</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Br;
- (9) R = isobutil, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = Cl;
- (10) R = butil, R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;
- (11) R = butil, R<sub>1</sub> = H;
- (12) R = butil, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>;
- (13) R = butil, R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Cl;
- (14) R = etil, R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;
- (15) R = etil, R<sub>1</sub> = H;
- (16) R = etil, R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;

O mecanismo de ação destas dialquilfosforilidrazonas não é conhecido, mas os compostos possuem semelhanças estruturais com duas classes de fungicidas conhecidos, as dicarboximidás e os benzimidazóis.

O presente trabalho é parte de um projeto que propõe o uso de métodos de modelagem molecular para o estudo dos mecanismos de ação de fungicidas, baseado na análise das interações entre estes compostos e seus sítios de interação. Neste estudo, avaliamos a possibilidade dos compostos atuarem como os benzimidazóis, que se ligam à  $\beta$ -tubulina, presente no citoesqueleto dos fungos.

### Resultados e Discussão

Foi observada inibição do crescimento micelial de *F. oxysporum* para os compostos **1**, **2**, **11** e **12**, com inibição superior a 50%.

Para o estudo de modelagem foi construído um modelo da  $\beta$ -tubulina de *F. oxysporum* com a técnica de modelagem comparativa por meio do servidor para modelagem de proteínas Swiss-Model<sup>2</sup>, usando a estrutura cristalográfica da  $\beta$ -tubulina com código 1TUB no PDB como molde<sup>3</sup>.

Com esse modelo, foi usado o método de atracamento molecular (*docking*) com o programa GOLD 4.0 (CCDC) para definir as geometrias dos complexos com dialquilfosforilidrazonas. Como o procedimento usado foi o "*docking*" rígido, numa segunda etapa foram selecionados os sítios ativos das melhores geometrias encontradas pelo programa GOLD 4.0 para reotimização da geometria dos complexos com método semi-empírico PM6<sup>4</sup>, através do programa MOPAC 2009 (Stewart Comp. Chem.). As entalpias de interação (tab. 1) foram calculadas pela diferença entre a entalpia de formação de cada complexo e a soma das entalpias de seus componentes isolados (sítio ativo + ligante).

**Tabela 1.** Entalpias de interação para os complexos dialquilfosforilidrazonas/ $\beta$ -tubulina (método PM6)

Comp.	$\Delta H_{int}^*$	Comp.	$\Delta H_{int}^*$
1	-11,07	9	-33,61
2	-33,82	10	-12,63
3	-27,63	11	-36,64
4	-45,16	12	-17,78
5	-28,77	13	-40,87
6	-50,15	14	-34,54
7	-42,97	15	-21,29
8	-19,23	16	-5,68

\* kcal/mol

### Conclusões

Foi obtido neste estudo um modelo tridimensional para a  $\beta$ -tubulina de *F. oxysporum*. Os procedimentos de atracamento molecular e de modelagem molecular com o método PM6 mostraram que todos os compostos são capazes de interagir favoravelmente com a  $\beta$ -tubulina. Entretanto, os resultados não indicam nenhum comportamento diferenciado para os compostos mais ativos, o que sugere que esse possivelmente não é o sítio de ação responsável pela atividade. Outros sítios, como o das carboximidás (citocromo c redutase) são candidatos a serem explorados.

### Agradecimentos

PIBIC-CNPq, CNPq, Faperj.

<sup>1</sup> Zampiroli, L. S. Dissertação de Mestrado, UFRRJ, 2009.

<sup>2</sup> Arnold K., Bordoli L., Kopp J., Schwede T. *Bioinformatics*, 2006, 22,195.

<sup>3</sup> Nogales, E., Wolf, S.G., Downing, K.H. *Nature* 1998, 391, 199.

<sup>4</sup> Stewart, J. J. P. *J. Mol. Model.* 2007, 13, 1173.