



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**Análisis estructural, usos y clasificación
de pesticidas por modos de acción**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA DE ALIMENTOS

PRESENTA

ADRIANA OSNAYA HERNÁNDEZ



CIUDAD DE MÉXICO

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: FRANCISCO HERNÁNDEZ LUIS

VOCAL: SANDRA MARÍA CENTENO LLANOS

SECRETARIO: KARINA MARTINEZ MAYORGA

1ER. SUPLENTE: FERNANDO CORTÉS GUZMÁN

2° SUPLENTE: ABRAHAM MADARIAGA MAZÓN

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: INSTITUTO DE QUÍMICA

ASESOR DEL TEMA:

DRA. KARINA MARTÍNEZ MAYORGA

SUPERVISOR TÉCNICO:

DR. ABRAHAM MADARIAGA MAZÓN

SUSTENTANTE:

ADRIANA OSNAYA HERNÁNDEZ

Publicaciones

(Ver Anexo)

Parte de esta tesis están publicadas en:

- Madariaga-Mazón, A.; Osnaya-Hernández, A.; Chavez-Gomez, A.; García-Ramos, J. C.; Cortes-Guzman, F.; Castillo-Pazos D. J.; Martínez-Mayorga, K. *Distribution of toxicity values across different species and modes of action of pesticides from PESTIMEP and PPDB databases*, *Toxicol. Res.*, **2019**, 8(2), 146-156 DOI: 10.1039/C8TX00322J
- Hernández-Alvarado, R.B.; Madariaga-Mazon, A.; Noriega-Colima, K.O.; Osnaya-Hernandez, A; Martínez-Mayorga, K. “*Toxicity of Secondary Metabolites*”, *Physical Sciences Reviews*, **2019** en prensa.

Partes de este trabajo fueron presentadas en:

- Simposio interno del Instituto de Química 2018, Ciudad de México, 13 de junio de 2018, Adriana Osnaya Hernández.
- 22EuroQSAR, Thessaloniki, Grecia, 16 al 20 de septiembre de 2018, Gabriela Gómez-Jiménez, Adriana Osnaya-Hernández, Abraham Madariaga-Mazón, Durbis Javier Castillo-Pazos y Karina Martínez-Mayorga.
- 257th ACS National Meeting & Exposition – American Chemical Society. *Classification models of pesticides by mode of action*. Adriana Osnaya-Hernández, Karina Martínez-Mayorga, Abraham Madariaga-Mazón, José Rosas-Jiménez, Gabriela Gómez-Jiménez. Orlando, FL., 31 Marzo al 4 Abril de 2019.

Partes de este trabajo se presentarán en:

- *Gordon Research Conference – Computer Aided Drug Design. From global to local models of toxicity based on modes of action*. Gabriela Gómez-Jiménez, Adriana Osnaya-Hernández, Bruno Hernández-Alvarado, Abraham Madariaga-Mazón and Karina Martínez-Mayorga, 14 al 19 de Julio de 2019.

Se participó como ponente en el curso “Relaciones cuantitativas estructura-actividad (Q)SAR: Fundamentos e interpretación.” Con duración de 20 horas. 22 al 24 de Octubre de 2018, Ciudad de México.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México, a mi amada Facultad de Química por formarme profesionalmente y como persona, y al Instituto de Química en la cual se elaboró la presente tesis, el cuál a través del programa PAPIIT proyecto IN210518 y del grupo QUIBIC-Servicios QSAR me brindó la oportunidad y el financiamiento necesario para realizar mi estancia y finalizar mi tesis.

A mi directora de tesis la Dra. Karina Martínez Mayorga y al supervisor técnico el Dr. Abraham Madariaga Mazón, mi más amplio agradecimiento por su dirección y apoyo para seguir este camino de tesis y llegar a la conclusión de este. A los jurados implicados, en especial a la M. en C. Sandra Centeno Llanos por sus correcciones y observaciones por las cuales, se mejoró este trabajo.

A los desarrolladores de los programas OSIRIS DataWarrior, ChemAxon, TIBCO Statistica / Spotfire, y ChemBioDraw por proporcionar licencias académicas o de acceso libre.

ÍNDICE

Publicaciones.....	III
Índice de Figuras.....	VII
Índice de Gráficas.....	VII
Índice de tablas.....	VIII
1. Introducción.....	1
2. Marco Teórico.....	3
2.1 Pesticidas y su clasificación.....	3
2.2 Resistencia a pesticidas.....	11
2.3 Historia de pesticidas y de la química computacional.....	12
2.4 Regulación de pesticidas.....	12
3. Hipótesis.....	14
4. Objetivo general.....	14
4.1 Objetivos específicos.....	14
5. Metodología.....	15
5.1 Preparación de la base de datos.....	15
5.2 Optimización estructuras.....	16
5.3 Análisis de la base de datos.....	16
6. Resultados y Discusión.....	17
6.1 Aprobación de pesticidas.....	17
6.1.1 Pesticidas reportados como aprobados en la base de datos PPDB.....	17
6.1.2 Pesticidas reportados como prohibidos en la base de datos PPDB.....	19
6.2 Aplicaciones de los pesticidas contenidos en la base de datos PPDB a las cosechas.....	22
6.3 Origen de la sustancia.....	23
6.3.1 Pesticidas naturales y sintéticos – Análisis de similitud molecular.....	24
6.4 Clasificación por tipo de pesticida.....	27
6.5 Clasificación por modo de acción.....	28
6.5.1 Insecticidas.....	28
6.5.2 Herbicidas.....	29
6.5.3 Fungicidas.....	30
6.6 Análisis de toxicidad.....	31
6.6.1 Insecticidas.....	32
6.6.2 Herbicidas.....	33

6.6.3 Fungicidas.....	34
6.7 Análisis de componentes principales.....	35
6.7.1 PCA para MOA de Insecticida.....	36
6.7.2 PCA para MOA de Herbicidas.....	39
6.7.3 PCA para MOA de Fungicidas.....	41
6.7.4 Análisis de la base de datos PPDB y T.E.S.T.	42
7. Conclusiones.....	46
8. Perspectivas.....	47
Referencias.....	48
Anexo.....	53

Índice de Figuras

Figura 1. Diagrama de flujo para la preparación de la base de datos.....	15
Figura 2. Pesticidas aprobados alrededor del mundo contenidos en la base de datos PPDB.	17
Figura 3. Número de pesticidas contenidos en la base de datos PPDB reportados como aprobados en América del Norte.....	18
Figura 4. Estructuras químicas de los siete pesticidas clasificados como aprobados en México en la base de datos PPDB y su frecuencia de acuerdo con el tipo de pesticida.	19
Figura 5. Estructuras químicas de los 22 pesticidas reportados como prohibidos en la base de datos PPDB.....	20
Figura 6. Clasificación por MOA para insecticidas.	29
Figura 7. Clasificación por MOA para herbicidas.....	30
Figura 8. Clasificación por MOA para fungicidas.....	31
Figura 9. Resultados de PCA para los MOA de insecticidas de acuerdo con las propiedades pesticide-like.....	36
Figura 10. Estructuras contenidas en el MOA inhibidores de la biosíntesis de quitina, tipo 0.....	38
Figura 11. Resultados de PCA para los MOA de herbicidas de acuerdo con las propiedades pesticide-like.....	39
Figura 12. Ejemplo de estructuras contenidos en los MOA para inhibidores del ensamble de microtúbulos e inhibidores de la división celular.	40
Figura 13. Resultados de PCA para los MOA de fungicidas de acuerdo con las propiedades pesticide-like.....	41
Figura 14. Análisis de las bases de datos PPDB y TEST.....	43
Figura 15. Resultados de PCA para la base de datos PPDB y T.E.S.T de acuerdo a las propiedades pesticide-like.....	44

Índice de Gráficas

Gráfica 1. Aplicaciones de los pesticidas contenidos en la base de datos a la industria.....	22
Gráfica 2. Pesticidas contenidos en la base de datos PPDB clasificados de acuerdo con el origen de la sustancia.	23
Gráfica 3. Clasificación de tipo de pesticidas contenida en la base de datos PPDB....	28
Gráfica 4. Diagrama de caja y bigotes para insecticidas.....	32
Gráfica 5. Diagrama de caja y bigotes para herbicidas.....	33
Gráfica 6. Diagrama de caja y bigotes para fungicidas.....	34

Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación tipos de pesticidas y su composición química	4
Tabla 2. Descripción de los modos de acción para los tipos de pesticida: insecticida, herbicida y fungicida.	7
Tabla 3. Pesticidas contenidos en la base de datos que corresponden al grupo de la “docena sucia”	21
Tabla 4. Nombre de las estructuras químicas de los siete pesticidas aprobados en México y su aplicación.	23
Tabla 5. Toxicidad (expresado en DL ₅₀) de algunos compuestos utilizados como pesticidas.....	24
Tabla 6. Resultados del análisis de similitud estructural entre pesticidas naturales y sintéticos contenidos en la base de datos PPDB.	25
Tabla 7. Clasificación de toxicidad aguda oral DL ₅₀ para mamíferos y el significado de la categoría de toxicidad de acuerdo con la EPA.	31
Tabla 8. Propiedades pesticide-like y su significado.....	35

Glosario

A

- Análisis de componentes principales: (PCA por sus siglas en inglés *Principal component analysis*) tiene como objetivo transformar un conjunto de variables, a las que se denomina originales, en un nuevo conjunto de variables denominadas componentes principales. Estas últimas se caracterizan por no estar correlacionadas entre sí y, además, pueden ordenarse de acuerdo con la información que llevan incorporada.

D

- Descriptor molecular: es el resultado final de un procedimiento lógico y matemático que transforma la información química codificada dentro de una representación simbólica de una molécula en un número útil, o el resultado de algún experimento estandarizado.

E

- *Eigenvalues*: número que indica la cantidad de variación que existe en los datos en esa dirección.

F

- *Fingerprints*: representación molecular que esquematiza un elemento de datos arbitrariamente grande a una cadena de *bits* mucho más corta (su huella dactilar), que identifica de forma única los datos originales para todos los propósitos prácticos.

I

- *In silico*: experimentos hechos por computadora o vía simulación computacional.
- *In vivo*: estudio experimental que ocurre o tiene lugar dentro de un organismo vivo.

M

- *MACCS Keys*: conjunto de preguntas sobre una estructura química. El resultado de esto es una lista de valores binarios, ya sea verdadero (1) o falso (0). Esta lista de valores para una estructura química dada se llama *fingerprint*. Las respuestas se escriben con frecuencia como una lista de *bits* (también llamada cadena de *bits*).

Q

- QSAR: relación cuantitativa estructura-actividad (del inglés, *Quantitative structure-activity relationship*) es un modelo matemático por el cual la estructura química se correlaciona cuantitativamente con un proceso bien definido, como la actividad biológica o la reactividad química.

S

- *SMILES*: (del inglés, Simplified Molecular Input Entry Specification) especificación de introducción lineal molecular simplificada. Es una especificación para describir sin ambigüedades la estructura de una molécula en notación lineal.

V

- *Variable*: es un conjunto de valores que puede tomar cierta característica sobre la que se realiza el estudio y sobre la que es posible su medición.
- *Varianza*: mide la dispersión de los datos respecto a la media aritmética.

1. Introducción

Desde principios de la agricultura, los cultivos padecieron del ataque de las plagas que reducían la producción de alimentos. Con la llegada de la revolución verde, la producción agrícola aumentó; dicho aumento se consiguió con la introducción de nuevas variedades de cultivo de alto rendimiento (trigo, maíz y arroz), así como la aplicación de grandes cantidades de agroquímicos (fertilizantes y pesticidas) y de grandes cantidades de agua (Martinez-Centeno & Huerta-Sobalvarro, 2018).

Los pesticidas son compuestos químicos utilizados en la agricultura para poder eliminar a las plagas. El riesgo que representan los pesticidas en la salud y en el medio ambiente es inherente a su toxicidad, a sus propiedades fisicoquímicas y a las impurezas de algunos pesticidas (particularmente si se encuentran en una concentración mayor al 1%). Para estudiar a los pesticidas de acuerdo con su modo de acción (MOA, por sus siglas en inglés *mode of action*) se han creado clasificaciones con base en sus estructuras químicas (Kienzler *et al.*, 2017).

El continuo y creciente uso de compuestos químicos contenidos en productos tales como alimentos procesados, medicamentos y pesticidas demandan medidas de seguridad, en particular aquellos en contacto directo con humanos. Las constantes evaluaciones para determinar la seguridad sanitaria de las sustancias aumentan el número de pruebas en animales y, como resultado, hay un aumento significativo en el costo de las sustancias que se registrarán.

La investigación con animales ha desempeñado un papel fundamental en el estudio y tratamiento de enfermedades que conciernen a los seres humanos, además de los aportes en el campo de fármacos y otros insumos (Hernández, 2006). Con base en esta problemática se han desarrollado nuevas alternativas para disminuir las pruebas con animales, un ejemplo son los métodos *in silico*. Uno de los métodos más utilizados se basa en el desarrollo de modelos matemáticos que relacionan de manera cuantitativa las características de las estructuras químicas con actividades biológicas, (QSAR por sus siglas en inglés: *Quantitative Structure-Activity Relationship*) (Madariaga-Mazón *et al.*, 2019).

Este proyecto pretende contribuir a la generación del análisis de la base de datos PPDB (del inglés, *Pesticide Properties Database*) desarrollada por la Unidad de Investigación de Agricultura y Medio Ambiente (AERU por sus siglas en inglés: *Agriculture & Environment Research Unit*) en la Universidad de Hertfordshire; base de datos en línea: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/atoz.htm>. En particular, respecto a las siguientes características: estado de disponibilidad, aprobación de pesticidas, origen de la sustancia, clasificación por tipo de pesticida, clasificación por modo de acción y el análisis de su toxicidad. A partir de la clasificación por modo de acción, se analizará la distribución y uniformidad de dichos datos para poder elegir los modos de acción que son aptos para generar modelos con alto poder predictivo.

2. Marco Teórico

Entre los factores que limitan la producción agrícola y la calidad de las cosechas están las enfermedades y las plagas, las cuales pueden atacar a los cultivos desde que las plantas inician su crecimiento, hasta la cosecha y aun en el almacenamiento (FAO, 2001). Por otra parte, las enfermedades transmitidas por vectores son un problema de salud pública en el mundo (OMS, 2017). Los pesticidas permiten el control de estas problemáticas; ya que reducen y evitan las pérdidas en la producción de alimentos, y a su vez contribuyen al control de los vectores de diversas enfermedades (De la Rosa *et al.*, 2014).

En la actualidad, el potencial tóxico de agroquímicos y otros productos químicos se determina experimentalmente con el uso de animales; una estrategia alternativa son los métodos computacionales o *in silico*, que permiten la simulación de mecanismos de acción y la predicción de valores de toxicidad mediante el uso de modelos computacionales. Estos estudios requieren de una regulación para su aprobación como productos registrados que se puedan lanzar al mercado (Gozalbes *et al.*, 2014).

A continuación, se describen detalladamente los temas abordados.

2.1 Pesticidas y su clasificación

La FAO (por sus siglas en inglés: *Food and Agriculture Organization*) define a los pesticidas como:

“cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a prevenir, destruir o controlar cualquier plaga, incluyendo los vectores de enfermedades humanas o de los animales, las especies no deseadas de plantas o animales que causan perjuicio o que interfieren de cualquier otra forma en la producción, elaboración, almacenamiento, transporte o comercialización de alimentos, productos agrícolas, madera y productos de madera o alimentos para animales, o que pueden administrarse a los animales para combatir insectos, arácnidos u otras plagas en o sobre sus cuerpos. El término incluye las sustancias destinadas a utilizarse como reguladoras del

crecimiento de las plantas, defoliantes, desecantes, agentes para reducir la densidad de fruta o agentes para evitar la caída prematura de la fruta, y las sustancias aplicadas a los cultivos antes o después de la cosecha para proteger el producto contra la deterioración durante el almacenamiento y transporte” (FAO, 1996).

Los pesticidas se clasifican de acuerdo con diversos criterios; según los organismos que controlan, su concentración, su modo de acción, su composición química, la presentación de sus formulaciones comerciales y el uso al que se destinan. Según los organismos que controlan se agrupan en insecticidas, fungicidas, herbicidas, nematocidas, acaricidas, rodenticidas y bactericidas. Las categorías con mayor número de pesticidas y más utilizados son: insecticidas, fungicidas y herbicidas. Su clasificación de acuerdo con las categorías de organismos que controlan y según su composición química, se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Clasificación tipos de pesticidas y su composición química (Mansilla, 2017)

Insecticidas	Herbicidas	Fungicidas
Organoclorados	Dinitrofenoles	Triazoles
Organofosforados	Triazinas	Compuestos de cobre, azufre
Carbamatos	Ácidos tricloroacéticos	Fenoles
Piretroides	Otros	Otros
Otros		

La clasificación de los pesticidas por su modo de acción se basa en la forma como el producto actúa sobre el organismo plaga. A continuación, se resume el mecanismo y modo de acción para insecticidas, fungicidas y herbicidas contenidos en la base de datos en estudio.

a) Insecticidas

- Por su mecanismo de acción (FAO, 2007):
 - I. De superficie
 - II. Translaminares
 - III. Sistémicos

IV. Selectivos y no selectivos

- Por su modo de acción

- I. Inhibidores de acetilcolinesterasa.
- II. Moduladores del canal de sodio.
- III. Antagonistas del canal de cloro regulado por GABA (ácido γ -aminobutírico).
- IV. Moduladores competitivos del receptor nicotínico de la acetilcolina (nAChR).
- V. Inhibidores de la biosíntesis de quitina.

b) Herbicidas

- Por su mecanismo de acción (Alvarado & Rojas, 1994).

- I. De contacto foliar o quemantes
- II. Sistémicos
- III. De acción residual

- Por su modo de acción

- I. Inhibidores de ALS (acetolactato sintetasa)
- II. Inhibición de fotosíntesis en el PS (Fotosistema) II
- III. Inhibición de protoporfirinógeno oxidasa
- IV. Inhibidores de la división celular
- V. Auxinas sintéticas
- VI. Inhibidores de la síntesis de lípidos (inhibidores de acetil-CoA carboxilasa – ACCase)
- VII. Inhibidores de la síntesis de lípidos (no por inhibidores de acetil-CoA carboxilasa – *not* ACCase)
- VIII. Inhibidores de la síntesis de pigmentos
- IX. Inhibidores del ensamblaje de microtúbulos

c) Fungicidas

- Por su mecanismo de acción (FAO, 2007):
 - I. Fungicidas protectantes
 - II. Fungicidas sistémicos

- Por su modo de acción
 - I. Biosíntesis de esterol en membranas
 - II. Sustancias químicas con actividad multi-sitio
 - III. Inhibición del complejo 2: succinato deshidrogenasa
 - IV. Inhibición del complejo 3 citocromo bc1 al sitio Qo

Un resumen de los modos de acción mencionados se muestra en la **Tabla 2**.

Debido a que los pesticidas son utilizados en alimentos de consumo humano, resulta relevante estudiar los diferentes modos de acción para entender las semejanzas y diferencias existentes entre los efectos inducidos en la plaga que se pretende controlar y en el organismo humano. Otra razón por la que es fundamental entender el modo de acción de los pesticidas, es para poder prevenir el desarrollo de resistencia a pesticidas en las plagas (Kumar, 2013).

Tabla 2. Descripción de los modos de acción para los tipos de pesticida: insecticida, herbicida y fungicida.

Tipo de pesticida	Modo de acción	Descripción	Familia química	Referencia
Insecticida	Inhibidores de acetilcolinesterasa	Bloquean la acción de la enzima acetilcolinesterasa, interrumpiendo la transmisión de impulsos entre las células nerviosas. La acetilcolinesterasa (AChE) hidroliza la acetilcolina (ACh) que, cuando se libera de las vesículas sinápticas, despolariza brevemente la membrana celular postsináptica.	✓ Organofosforados ✓ Carbamatos	(López & Pascual-Villalobos, 2010)
	Moduladores del canal de sodio	Actúan sobre el sistema nervioso de los insectos. Mantienen abiertos los canales de sodio, causando hiperexcitación y, en algunos casos, bloqueo nervioso.	✓ Organoclorados ✓ Piretroides ✓ Piretrinas	(IRAC, 2015)
	Antagonistas del canal de cloro regulado por GABA	Bloquean el canal de cloro activado por GABA, provocando hiperexcitación y convulsiones. GA BA es el principal neurotransmisor inhibitorio en los insectos.	✓ Ciclodieno organoclorados ✓ Fenilpirazoles	(Gant <i>et al.</i> , 1998)
	Moduladores competitivos del receptor nicotínico de la acetilcolina	nAChR es el principal receptor excitador del sistema nervioso central de insectos. La acetilcolina abre el canal para la afluencia de Na ⁺ y el eflujo de K ⁺ . La toxicidad es causada por la sustitución de ACh en el sitio del agonista. Provoca una serie de síntomas desde hiperexcitación a letargia y parálisis	✓ Neonicotinoides ✓ Butenolides ✓ Sulfoximinas	(Casida, 2018)
	Inhibidores de la biosíntesis de quitina	Inhibe la formación normal del exoesqueleto de los insectos, inhibiendo la quitina sintetasa, enzima final en la ruta por la cual la quitina se sintetiza a partir de glucosa	✓ Benzoilureas	(Marx, 1977)

Herbicida	Inhibidores de ALS	Afectan la síntesis de proteínas, aminoácidos de cadena ramificada (isoleucina, leucina y valina). La inhibición de la ALS conduce a la inanición de la planta por estos aminoácidos, y se cree que esta inanición es el mecanismo principal por el cual se causa la muerte de las plantas.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sulfonilureas ✓ Imidazolinonas ✓ Triazolopirimidinas ✓ Sulfonilamino-carbonilo-triazolinonas Pirimidinilo (tio) benzoatos 	(Tranel & Wright, 2002)
	Inhibidores de protoporfirinógeno oxidasa	Inhiben la protoporfirinógeno oxidasa (enzima que convierte el protoporfirinógeno en protoporfirina) que participa en la captura de luz provocando esa disrupción de la membrana celular. Protoporfirina es un fotosensibilizador que genera altos niveles de oxígeno singlete en presencia de oxígeno molecular y luz. En las plantas tratadas con estos herbicidas, el daño depende de la luz y está estrechamente relacionado con el nivel de protoporfirina que se acumula.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Difenil-éteres ✓ Fenilpirazoles ✓ N-fenilftalamidas ✓ Tiadiazoles ✓ Oxadiazoles ✓ Triazinolinonas ✓ Oxazolidinedionas ✓ Pirimidindionas 	(Duke <i>et al.</i> , 1991)
	Inhibidores de la división celular	La inhibición de la división celular se manifiesta por un cambio metabólico inducido por el herbicida en la planta. Los cambios metabólicos más comúnmente asociados con la inhibición de la división celular son la inhibición de la síntesis de ARN, ADN y proteínas o los efectos sobre el metabolismo energético.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dinitroanilinas ✓ Fosforoamidatos ✓ Piridinas ✓ Benzamidas ✓ Acidos benzoicos ✓ Carbamatos ✓ Cloroacetamidas ✓ Acetamidas ✓ Oxiacetamidas ✓ Tetrazolinonas 	(Hess, 1983)
	Auxinas sintéticas	Las auxinas son fitohormonas, principalmente ácido indol-3-acético (IAA). IAA influye en prácticamente todos los aspectos del crecimiento	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ácidos fenoxicarboxílicos 	(Grossmann, 2009)

		y desarrollo de las plantas, se cree que IAA actúa como una "hormona maestra" en la compleja red de interacciones con otras fitohormonas. Las auxinas generalmente regulan la división celular, la elongación y los procesos de desarrollo, incluidos el tejido vascular y la diferenciación de meristemas florales, la iniciación de la hoja, la senescencia y la formación de raíces.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ácidos benzoicos ✓ Ácidos piridincarboxílicos ✓ Ácidos quinolincarboxílicos 	
Herbicida	Inhibidores de la síntesis de lípidos-ACCCase	ACCCase es una enzima clave en biosíntesis de ácidos grasos. Estos herbicidas afectan la síntesis de lípidos a través de la inhibición de la enzima carboxilasa del acetil coenzima A. Los inhibidores de la ACCCase se usan selectivamente en cultivos dicotiledóneos para controlar hierbas malas.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ciclohexanodionas ✓ Ariloxifenoxi-propianatos 	(Devine, 1997)
	Inhibidores de la síntesis de pigmentos	Interfieren en la formación de clorofila, ya sea, inhibiendo la síntesis de tifol, de carotenoides o del aminoácido histidina. Los carotenoides son importantes para la supervivencia de las plantas debido a que la protegen contra la fotooxidación.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pyridazinonas ✓ Nicotinanilidas ✓ Triazoles 	(Duke, 1990)
	Inhibidores del ensamblaje de microtúbulos	Estos herbicidas bloquean la producción de tubulina, proteína de la que se componen los microtúbulos. Los microtúbulos son necesarios para la división celular y formación de la pared celular; el crecimiento cesa por no darse una adecuada división celular.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Carbamatos ✓ Ácido arilaminopropiónico 	(Duke, 1990)
Fungicida	C14-demetilasa en la biosíntesis de esteroides	La desmetilación C-14 ocurre como un evento temprano en la biosíntesis de esteroides de hongos. La inhibición de la desmetilación C-14 inhibirá la eliminación del segundo de los dos grupos metilo C-4 y dará como resultado la acumulación de los esteroides C-4 dimetil y C-4 metil. Tales esteroides no se integran tan eficientemente en las biomembranas como los esteroides desmetilados más planos, por ejemplo, colesterol y ergosterol.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Piperazinas ✓ Piridinas ✓ Pirimidinas ✓ Imidazoles ✓ Triazoles 	(Marriott, 1980)

		La inhibición de la desmetilación de C-14 privaría así a la célula fúngica de su esteroide de membrana principal, el ergosterol, y por lo tanto limitaría su crecimiento.		
Fungicida	Inhibición del complejo II: succinato-deshidrogenasa	Su principal modo de acción es el bloqueo del ciclo de Krebs a nivel de succinato a oxidación de fumarato, lo que lleva a una inhibición de la respiración.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Fenilbenzamidas ✓ Piridinil-etilbenzamidas ✓ Furan-carboxamidas ✓ Oxatin-carboxamidas ✓ Piridina-carboxamidas ✓ Pirazol-carboxamidas ✓ Tiazol-carboxamidas 	(Sierotzki & Scalliet, 2013)
	Inhibición del complejo III citocromo bc1 (ubiquinol oxidasa) en el sitio de Qo	El complejo III es un componente de la cadena respiratoria celular de las mitocondrias. Cataliza la reacción de transferencia de electrones de ubiquinol a cyt c y acopla esta reacción a la translocación de protones a través de la membrana interna mitocondrial, que contribuye a la fuerza motriz protónica, esencial para las funciones celulares, como síntesis de ATP.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Metoxiacrilatos ✓ Metoxicarbamatos ✓ Oximinoacetatos ✓ Oximinoacetamidas ✓ Oxazolidina-dionas ✓ Dihidro-dioxazinas ✓ Imidazolinonas ✓ Benzilcarbamatos 	(Xiao <i>et al.</i> , 2014)

2.2 Resistencia a pesticidas

La FAO define a la resistencia a pesticidas como una característica genética que permite a una plaga sobrevivir a la exposición de un pesticida sin provocar su muerte. Los genes de resistencia pueden ocurrir por mutaciones genéticas y de carácter hereditario. Algunas prácticas de control de plagas que aumentan el desarrollo de resistencia a pesticidas son:

- Uso continuo y frecuente de un mismo pesticida o de pesticidas relacionados.
- Dosis de aplicación de pesticidas incorrectas.
- Tratamiento de plagas con grandes poblaciones y cortos tiempos de reproducción.
- No seguir buenas prácticas agrícolas.

Las recomendaciones de la FAO para poder minimizar la resistencia de pesticidas en los cultivos son:

- Programar la aplicación de pesticidas para así controlar las etapas de vida más susceptibles.
- Uso de controles biológicos o enemigos naturales.
- Uso de sinergistas.
- Rotar pesticidas con diferentes modos de acción (FAO, 2012).

Como se mencionó anteriormente, para disminuir la posibilidad de que una población de una plaga desarrolle resistencia, es fundamental la rotación de pesticidas con diferentes modos de acción y no con base en diferentes clases químicas. Esto se debe a que dos clases químicas pueden tener el mismo objetivo plaga; como es el caso de los compuestos organofosforados y carbamatos que inhiben la acción de la acetilcolinesterasa (AChE) (Cloyd, 2010).

2.3 Historia de pesticidas y de la química computacional

Desde hace mucho tiempo se emplean productos naturales para controlar o eliminar a las plagas de los cultivos; como el azufre, flores de piretro y arsenitos. En la década de 1920 se introdujeron los pesticidas sintéticos de compuestos derivados de nitrógeno gaseoso o dinitroderivados (Bedmar, 2011). El uso de pesticidas en México comenzó a finales del Siglo XIX. En 1948 se introdujeron los pesticidas sintéticos al país, y con la llegada de la Revolución Verde, se empezaron a usar diversas clases químicas de pesticidas (Albert, 2005).

El uso de pesticidas en la actualidad es de suma importancia en la agricultura y en la salud pública, sin embargo, la contaminación ambiental, daño a la salud y el uso de animales para determinar la toxicidad de estos compuestos provoca una seria preocupación respecto a su uso.

Para calcular el potencial tóxico de sustancias químicas (productos farmacéuticos, cosméticos, agroquímicos, etc.), se usan como modelo a los animales en diversos experimentos. Estos métodos presentan algunos inconvenientes; como el costo, diferencias considerables entre especies, que son métodos estadísticamente poco potenciados y la ética en el consumo y sufrimiento de animales de experimentación (Gruber & Hartung, 2004). Una solución a esta problemática es el uso de métodos computacionales o *in silico*.

El modelado QSAR es una técnica computacional que relacionan la estructura química de moléculas descritas por descriptores moleculares con una actividad biológica. Una vez establecida dicha correlación, pueden usarse para evaluar la toxicidad de los productos químicos que carecen de pruebas experimentales o para predecir la actividad en nuevas moléculas (Gozalbes *et al.*, 2014).

2.4 Regulación de pesticidas

Como se mencionó antes, el uso de pesticidas resulta de gran ayuda para el combate de plagas domésticas y agrícolas; sin embargo, dada su naturaleza, estos compuestos son capaces de provocar daños al ambiente y a la salud de la

población si no son utilizados de forma segura. Por lo tanto, es necesaria la gestión integral y regulación de los pesticidas en todos los niveles (mundial, nacional, estatal y local) desde su producción hasta su disposición final, con el fin de evaluar y disminuir el riesgo que su uso implica.

El *Codex Alimentarius*, a partir de normas, directrices y códigos de prácticas alimentarias; protegen la salud de los consumidores y aseguran prácticas confiables en el comercio de alimentos. Estas normas son respaldadas por organismos internacionales como la Organización para la Agricultura y la alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), que establecen los niveles máximos admisibles respecto a la ingestión de pesticidas (Burgos, 2015).

Para el caso de México, la regulación de los pesticidas es llevada a cabo por (Ortíz *et al.*, 2013):

- SAGARPA (Secretaría de Agricultura y Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación)
- COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios)
- SEMARNAT (Secretaría del Medio Ambiente y Recursos Naturales)
- SSA (Secretaría de Salud)
- SCT (Secretaría de Comunicaciones y Transportes)

3. Hipótesis

El análisis de la información disponible en la base de datos PPDB (toxicidad, modo de acción y espacio químico) permitirá la selección de modos de acción y los compuestos correspondientes para la generación de modelos predictivos y de clasificación.

4. Objetivo general

Seleccionar los modos de acción de pesticidas contenidos en la base de datos PPDB que permitirán el desarrollo de modelos predictivos con base en análisis estructurales y de datos.

4.1 Objetivos específicos

- Analizar el contenido de la base de datos PPDB.
- Clasificar a los pesticidas contenidos en la base de datos PPDB por modos de acción con base a información reportada en la literatura.
- Analizar la distribución de valores de toxicidad por modos de acción.
- Representar y analizar el espacio químico de los pesticidas basado en propiedades fisicoquímicas específicas.

5. Metodología

La base de datos PPDB contiene 2288 pesticidas; en esta sección se describen los pasos a seguir para la preparación y análisis de estos datos, cuyo eje central fueron los modos de acción por tipo de pesticida. El primer paso fue la preparación de la base de datos, posteriormente se realizó la optimización de la geometría de cada una de las moléculas y, finalmente, se realizaron diversos análisis estadísticos.

5.1 Preparación de la base de datos

Para la preparación de la base de datos PPDB se llevó a cabo la metodología mostrada en la **Figura 1**.



Figura 1. Diagrama de flujo para la preparación de la base de datos.

De la base de datos original PPDB (cruda) se seleccionó la información que fuera relevante para su estudio (SMILES, nombre de moléculas, datos de toxicidad, etc.). Una vez seleccionada la información de interés, se realizó el siguiente tratamiento:

- Correcciones de datos (corrección de moléculas mal escritas, números de identificación incorrectos, palabras mal escritas, ortografía y puntuación, etc.)
- Datos faltantes (SMILES)
- Transformación de la información contenida en varias columnas de variables categóricas a numéricas y viceversa.

5.2 Optimización estructuras

Con la base de datos corregida se prosiguió a la optimización de las estructuras; que consistió en introducir los *SMILES* de los pesticidas contenidos en la base de datos al programa ChemAxon Marvin Suite v.17.9.0, se realizó la eliminación de sales y el ajuste de los estados de protonación, a pH=7.2. Los tautómeros se mantuvieron en los estados más estables. Posteriormente, se realizó una reconstrucción 3D, y por último se realizó una minimización de energía. En cada paso se conservó la quiralidad existente de las moléculas.

5.3 Análisis de la base de datos

Con la base de datos corregida y optimizada, se prosiguió al análisis de la base de datos utilizando diversos programas que se muestran en el siguiente listado:

- Aprobación de Pesticidas: Microsoft Excel 2016 y ChemDraw JS V 17.1
- Origen de la sustancia: Microsoft Excel 2016
- Pesticidas naturales y sintéticos: MOE V 2013.08 y ChemDraw JS V 17.1
- Clasificación por tipo de pesticida: Microsoft Excel 2016
- Clasificación por modo de acción: Microsoft Excel 2016
- Análisis de toxicidad con base en el modo de acción: Osiris DataWarrior V 4.7.2
- Análisis de componentes principales: Osiris DataWarrior V 4.7.2

6. Resultados y Discusión

A continuación, se presentan los resultados obtenidos de los análisis realizados a la base de datos PPDB y la selección de los modos de acción aptos para la generación de modelos predictivos de toxicidad.

6.1 Aprobación de pesticidas

6.1.1 Pesticidas reportados como aprobados en la base de datos PPDB

- Aprobación por continentes

Los 2288 pesticidas se analizaron para ver la distribución de su aprobación por continentes. En la **Figura 2** se muestra el número de pesticidas aprobados por continentes, siendo el continente europeo el que tiene el mayor número de pesticidas registrados como aprobados en la base de datos PPDB, con 472 pesticidas aprobados y en última posición el continente africano con 23 pesticidas aprobados.

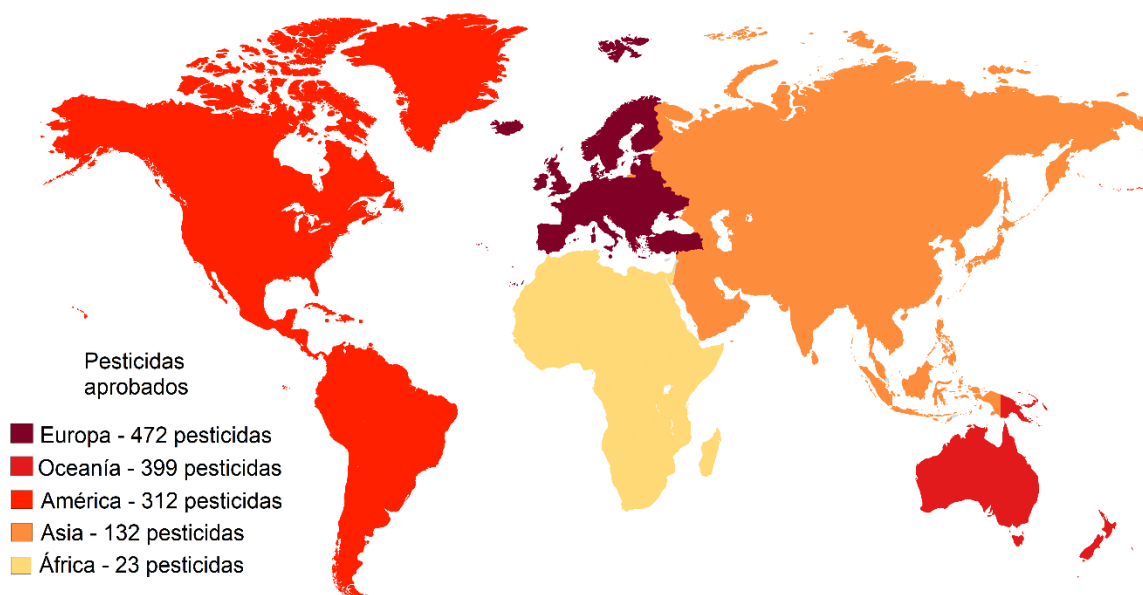


Figura 2. Pesticidas aprobados alrededor del mundo contenidos en la base de datos PPDB.

- Aprobación en América del Norte

Se analizaron también los pesticidas de acuerdo con su aprobación en América del Norte, dando un total de 252 pesticidas, lo cual representa el 11% de los 2288 pesticidas contenidos en la base de datos PPDB y el 80.8 % de los pesticidas aprobados en todo el continente americano. En la **Figura 3** se puede observar que en primer lugar se encuentra Estados Unidos con un total de 225 pesticidas, seguido por Canadá con 20 pesticidas y por último México con 7 pesticidas reportados como aprobados en esta base de datos.

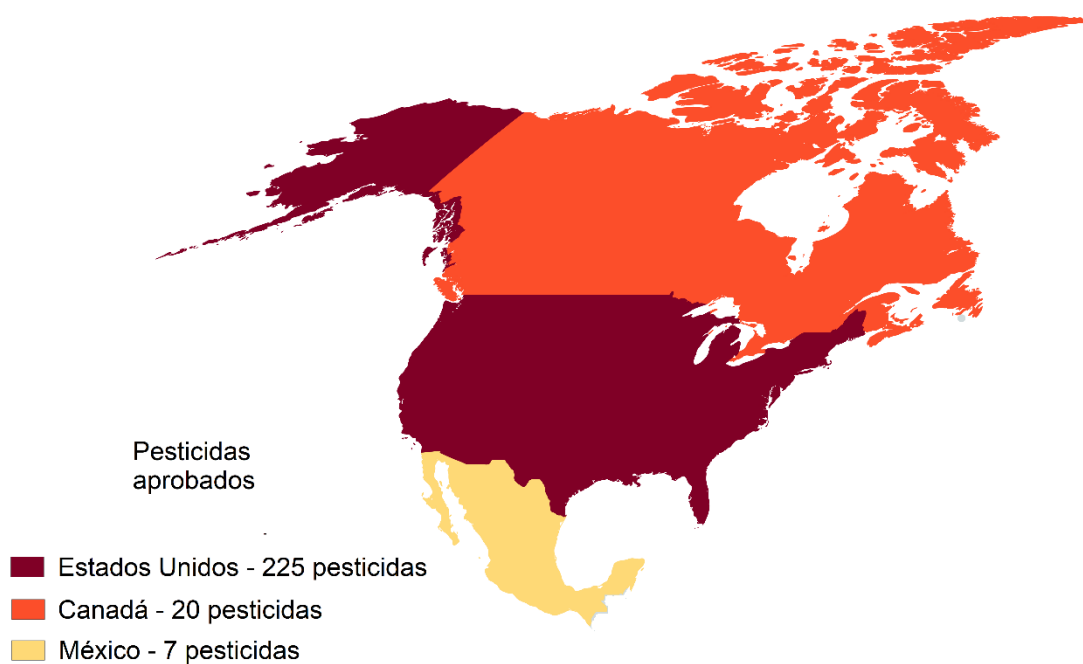


Figura 3. Número de pesticidas contenidos en la base de datos PPDB reportados como aprobados en América del Norte.

- Pesticidas aprobados en México

Como se observó en el análisis anterior, México tiene 7 pesticidas clasificados como aprobados en la base de datos PPDB, los cuales se muestran en la **Figura 4**. Tres de estos pesticidas actúan como fungicidas, dos como insecticidas y dos como herbicidas; dando como resultado que el mayor uso al que se aplican es al control de hongos.

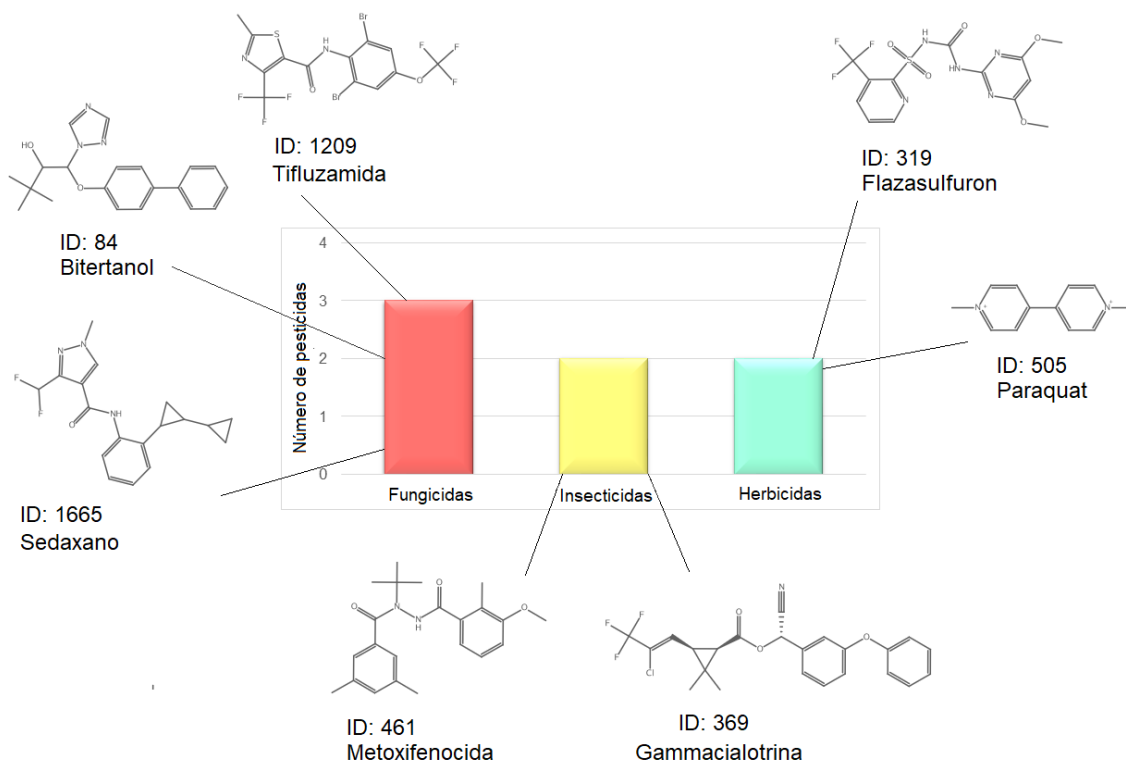


Figura 4. Estructuras químicas de los siete pesticidas clasificados como aprobados en México en la base de datos PPDB y su frecuencia de acuerdo con el tipo de pesticida.

Cabe recalcar que Paraquat es un pesticida que se encuentra aprobado, pero con restricción, esto significa que solo podrán ser adquiridos en las comercializadoras mediante la presentación de una recomendación escrita de un Técnico Oficial o Privado que haya sido autorizado por el Gobierno Federal (CICOPLAFEST, 1991). Su manejo y aplicación se efectuarán de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana que establece los requisitos y especificaciones Fitosanitarias para el manejo de Pesticidas Agrícolas Restringidos (PROY-NOM-051-FITO-1995).

6.1.2 Pesticidas reportados como prohibidos en la base de datos PPDB

Para analizar los pesticidas que se encontraban prohibidos se introdujo la base de datos PPDB en el programa DataWarrior (Sander *et al.*, 2015) para ver su estado de disponibilidad, encontrando que, de los 2288 pesticidas analizados, 22 estructuras son clasificadas como prohibidos; las cuales se observan en la **Figura 5**.

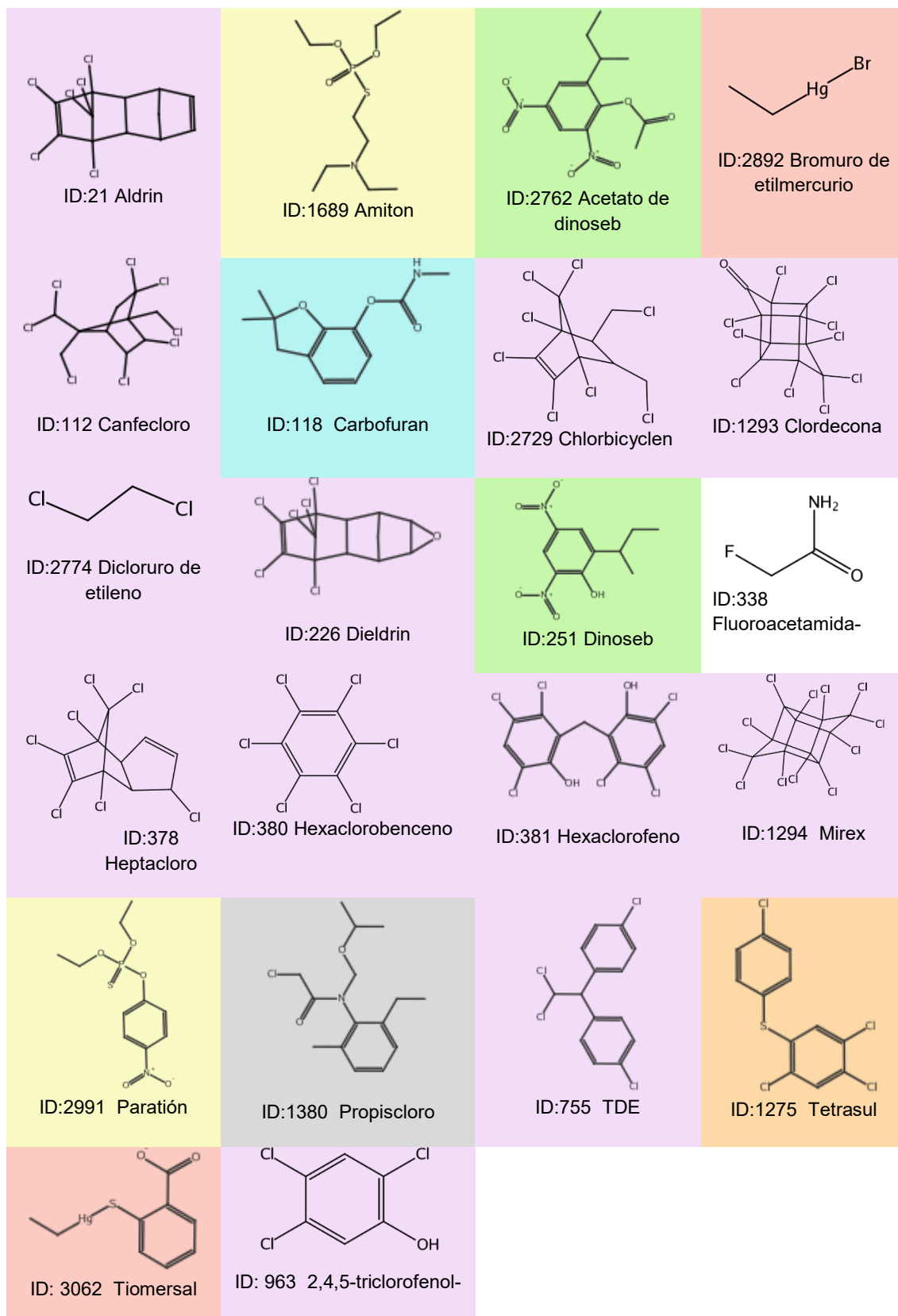


Figura 5. Estructuras químicas de los 22 pesticidas reportados como prohibidos en la base de datos PPDB. Estructuras: Organocloradas (Morado), Carbamato (Azul), Organofosforadas (Amarillo), Organometálicas (Rojo), Dinitrofenol (Verde), Bifenilo (Naranja), Cloroacetanilida (Gris), Otros (Blanco). Estructuras realizadas con el programa ChemDraw JS.

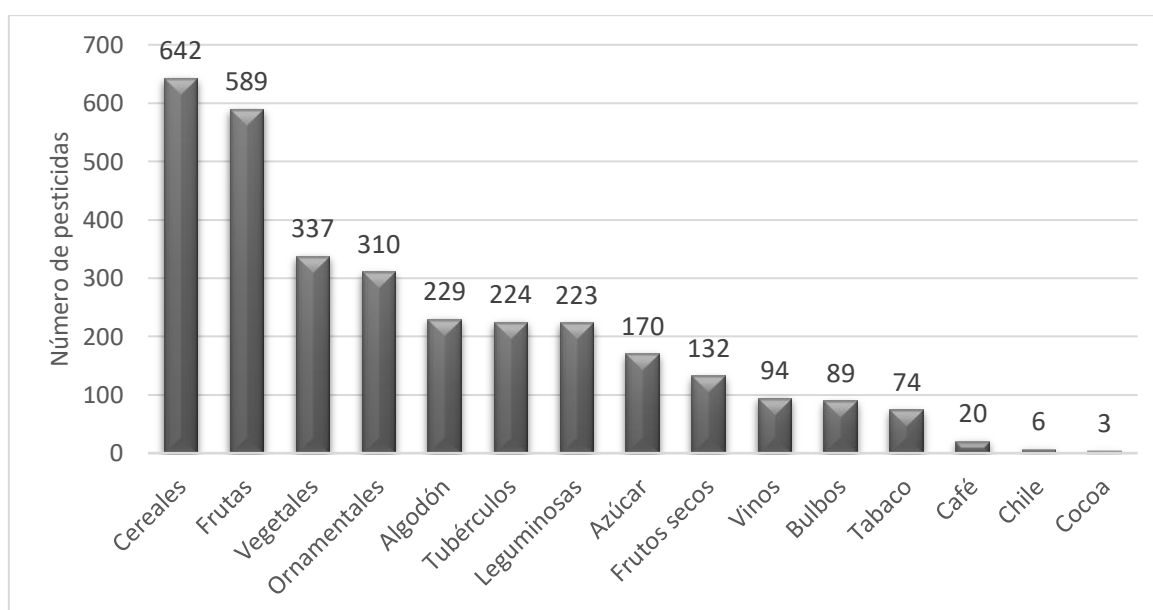
De estos 22 pesticidas prohibidos y con base en la literatura se puede observar que cinco de ellos corresponden a los contaminantes orgánicos persistentes (COP) o al grupo de la llamada “docena sucia”; los cuales son compuestos que persisten en el medio ambiente y se bioacumulan en productos alimentarios (OMS, 2007). Los cinco pesticidas mencionados se detallan en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Pesticidas contenidos en la base de datos que corresponden al grupo de la “docena sucia” (ATSDR, 2019).

Nombre del compuesto	Clase Química	Efectos en el ambiente, en el ser humano y en cadena alimentaria.
Aldrin y Dieldrin	Organoclorados	<p>La luz solar y las bacterias pueden transformar al aldrin a dieldrin en el ambiente. El dieldrin se degrada lentamente en el suelo y en el agua. El dieldrin se absorbe en el suelo y permanecer inalterado muchos años.</p> <p>Los animales que ingieren comida contaminada con dieldrin lo acumulan en el tejido graso. Algunos de estos alimentos incluyen a pescados, tubérculos comestibles, productos lácteos y carnes.</p>
Heptacloro	Organoclorado	<p>El heptacloro puede ser transformado por bacterias a epóxido de heptacloro. Estos se adhieren al suelo y se evaporan lentamente al aire.</p> <p>Las plantas lo absorben en el suelo a través de las raíces, y a través del aire, pueden depositarse sobre las hojas de la planta y entrar a la planta. Los animales que comen estas plantas lo absorben. Los seres humanos almacenan epóxido de heptacloro en la grasa corporal.</p>
Hexaclorobenceno	Organoclorado	<p>El hexaclorobenceno se encuentra en suelos, aire y en agua de superficie y subterránea. Tiene poca movilidad en el suelo y se evapora de la superficie del suelo. Este compuesto es muy persistente y tarda años en degradarse.</p> <p>Se puede acumularse en la cadena alimentaria (pescados y productos alimentarios). En el ser humano puede entrar a partir del aire, el agua o alimentos o suelo contaminados.</p>
Mirex	Organoclorado	<p>El mirex no se evapora en el aire ni en el agua. Este se adhiere a los sedimentos o a las partículas del suelo suspendidas en el agua. Si se unen a las partículas del suelo en el agua, pueden viajar grandes distancias. El mirex permanece durante años en el suelo, el agua y los sedimentos y se degradan lentamente.</p> <p>El mirex puede degradarse en foto-mirex, el cual puede causar efectos nocivos en la salud (efectos nocivos en el estómago, los intestinos, el hígado y los riñones).</p>

6.2 Aplicaciones de los pesticidas contenidos en la base de datos PPDB a las cosechas

Se realizó el análisis de frecuencias de las aplicaciones de los pesticidas en las cosechas. De este análisis se encontró que de los 2288 pesticidas contenidos en la base de datos PPDB, 1219 pesticidas tienen aplicaciones en la industria de alimentos, de textiles y de ornamentales. En la **Gráfica 1** se muestra que la mayor aplicación es al sector agroalimentario. Siendo las cosechas de cereales, frutas y vegetales a las que se agrega un mayor número de pesticidas.



Gráfica 1. Aplicaciones de los pesticidas contenidos en la base de datos a la industria. En el eje de las X se observa las aplicaciones encontradas en la base de datos PPDB y en el eje de las Y el número de pesticidas contenidos en dichas aplicaciones.

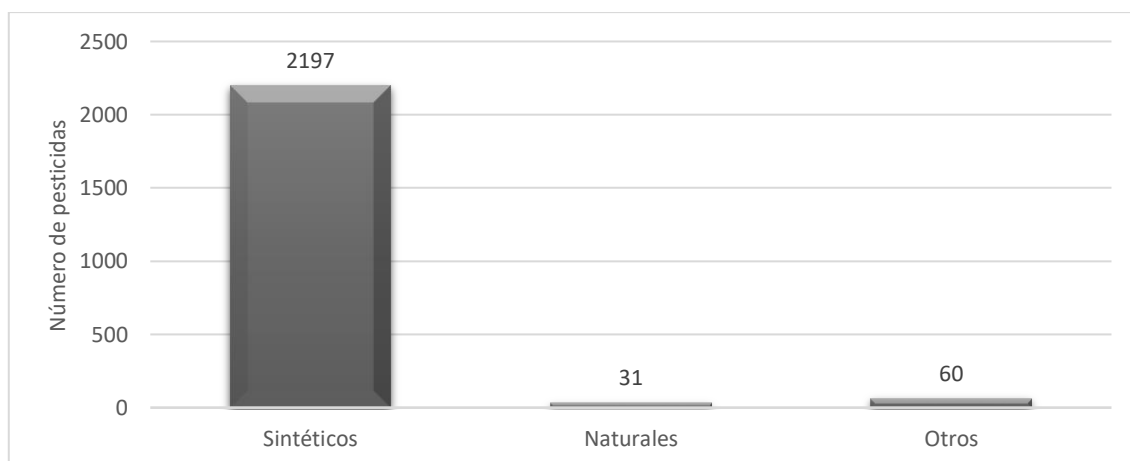
Las aplicaciones de los siete pesticidas aprobados en México contenidos en la base de datos PPDB se resume en la **Tabla 4**, observando que, el mayor uso es a las cosechas de cereales.

Tabla 4. Nombre de las estructuras químicas de los siete pesticidas aprobados en México y su aplicación.

Nombre del pesticida	Aplicaciones
Bitertanol	Cereales, leguminosas, frutos secos, y Ornamentales
Flazasulfuron	Caña de azúcar
Gammacialotrina	Cereales
Metoxifenocida	Vegetales, frutas, cereales y algodón
Paraquat	Cereales, leguminosas, vides, y tubérculos
Sedaxano	Leguminosas, caña de azúcar, tubérculos, cereales y algodón.
Tifluzamida	Cereales, tubérculos, café, frutos secos y algodón

6.3 Origen de la sustancia

Se realizó el análisis de frecuencias del origen de los 2288 pesticidas contenidos en la base de datos PPDB, mostrado en la **Gráfica 2**. Del total de pesticidas analizados, el 96% son de origen sintético, 1.4% son de origen natural y 2.6% corresponden a la clasificación de otros (semi-sintético, mineral, etc.).



Gráfica 2. Pesticidas contenidos en la base de datos PPDB clasificados de acuerdo con el origen de la sustancia. El eje de las X muestra las clasificaciones encontradas y el eje de las Y, el número de pesticidas que corresponde a dicha clasificación.

6.3.1 Pesticidas naturales y sintéticos – Análisis de similitud molecular

La toxicidad de los pesticidas depende principalmente de la dosis, del tiempo de exposición y del tipo de pesticida en concreto. A su vez, se tiene la creencia de que algunos pesticidas son “seguros”, mientras que otros son “peligrosos”; esta creencia se asemeja a la fuente de origen del pesticida.

Los pesticidas naturales provienen de extractos de plantas y de organismos que se aíslan del medio ambiente. Por otro lado, los pesticidas sintéticos provienen de procesos de síntesis química. El uso intensivo de pesticidas sintéticos provoca problemas en la salud y daño al medio ambiente, ya que estos pesticidas se degradan lentamente y se alojan en productos alimentarios (Mfarrej & Rara, 2018). Una manera de poder comparar la seguridad en el uso de pesticidas naturales con los pesticidas sintéticos es a través de sus valores de DL₅₀ (dosis letal media). El DL₅₀ consiste en evaluar la dosis a la cual el 50% de la población muere, bajo condiciones específicas. En la **Tabla 5** se pueden observar las diferencias en el grado de toxicidad entre pesticidas sintéticos y pesticidas naturales reportados en la literatura, y como estos últimos tienen una toxicidad menor.

Tabla 5. Toxicidad (expresado en DL₅₀) de algunos compuestos utilizados como pesticidas.





Sintéticos		Naturales	
Nombre común	DL ₅₀ mg/kg	Nombre común	DL ₅₀ mg/kg
Aldicarb	0.93	Ajo	850
Brodifacoum	0.3	Neem	31.95
Paratión	13	Ácido cítrico	3000
Metil-paratión	14	Aceite de lavanda	5000
Cloruro de mercurio	1	Aceite de clavo	2650
Forato	2	Crisantemo	5620
DDT	113		
Diazinon	300		

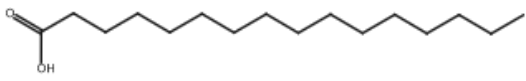
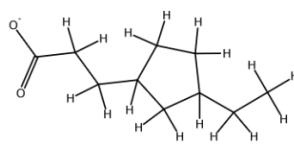
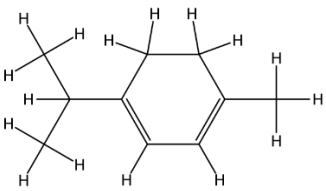
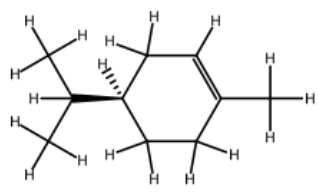
Nota. Recuperado de *Competitive, Sustainable Natural Pesticides*, de Mfarrej B. & Rara F., 2018. *Acta Ecologica Sinica*. <https://doi.org/10.1016/j.chnaes.2018.08.005>

Con base en la información del análisis del origen de la sustancia y con lo visto previamente, se realizó un análisis de similitud estructural en el programa MOE utilizando *fingerprint* MACCS Keys; con la finalidad de identificar aquellos pesticidas sintéticos que tuvieran una similitud estructural con los pesticidas naturales encontrados, para comparar la toxicidad de los pesticidas sintéticos respecto a los pesticidas de origen natural. Al realizar el análisis solo se tomaron en cuenta aquellos pesticidas sintéticos que tuvieran un valor de similitud mayor al 0.7 (Martin *et al.*, 2002).

Como resultado se encontraron cuatro pesticidas naturales que al hacer la comparación con pesticidas sintéticos tuvieran dicho valor de similitud; los cuales se presentan en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Resultados del análisis de similitud estructural entre pesticidas naturales y sintéticos contenidos en la base de datos PPDB. Estructuras realizadas con ChemDraw JS.

Pesticida Natural	Pesticida Sintético
<p>1)</p>  <p>ID:1732 Nombre:1-decanol DL₅₀ oral en rata (mg/kg): 4720</p> <p>Pesticida utilizado como regulador del crecimiento de plantas, principalmente en plantas de tabaco.</p>	 <p>ID:2830 Nombre:2-(octiltio)etanol DL₅₀ oral en rata (mg/kg): 8530 SIM:0.8261</p> <p>Pesticida repelente de insectos obsoleto que se utilizó principalmente para controlar las infestaciones de termitas.</p>
<p>2)</p>  <p>ID:1379 Nombre:1-dodecanol DL₅₀ oral en rata (mg/kg): 4150</p> <p>Es un componente común de las feromonas de insectos y aceites vegetales y se usa predominantemente como biopesticida</p>	 <p>ID:2830 Nombre:2-(octiltio)etanol DL₅₀ oral en rata (mg/kg): 8530 SIM:0.8261</p> <p>Pesticida repelente de insectos obsoleto que se utilizó principalmente para controlar las infestaciones de termitas.</p>

<p>3)</p>  <p>ID:1336 Nombre: Ácido hexadecanoico DL₅₀ oral para ratas (mg/kg): >10000 mg/kg</p> <p>Insecticida y acaricida concentrado de jabón utilizado para controlar las plagas de cuerpo blando.</p>	 <p>ID:2929 Nombre: Naftenato de cobre DL₅₀ oral para ratas (mg/kg): 294 SIM:0.8421</p> <p>Pesticida obsoleto que se utilizaba para controlar plagas de insectos y patógenos fúngicos.</p>
<p>4)</p>  <p>ID:2688 Nombre: QRD-460 DL₅₀ oral para rata (mg/kg): 1680</p> <p>Insecticida usado para controlar un amplio espectro de insectos chupadores.</p>	 <p>ID:209 Nombre: di-1-p-menteno DL₅₀ oral para rata (mg/kg): >16000 SIM:0.8667</p> <p>Se utiliza como adyuvante de herbicidas.</p>

Nota. Información de pesticidas obtenida de *An international database for pesticide risk assessments and management*, de Lewis, K.A. et al., 2016. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*. <https://doi.org/10.1080/10807039.2015.1133242>.

Con base a los resultados se observa que los pesticidas naturales no necesariamente son menos tóxicos respecto a los sintéticos, ya que se encontraron pesticidas sintéticos contenidos en la base de datos PPDB que presentan un valor de toxicidad menor que los pesticidas naturales.

Cabe mencionar que al comparar los valores de DL₅₀ es fundamental que los estudios estén realizados bajo las mismas condiciones (vía de administración y especies utilizadas), para poder obtener estudios confiables y reproducibles; y a su vez, para que la comparación sea válida.

El tipo de especie sobre el cual se realizan los estudios toxicológicos debe ser especificado, ya que entre diferentes especies de animales y el hombre hay una gran variación en la sensibilidad hacia los agentes tóxicos. A su vez, al administrar un agente tóxico por diferentes vías de administración, se producen efectos diferentes en el organismo; ya que este factor depende de la ruta por la cual el sistema biológico lo absorbe (Valle & Lucas, 2000).

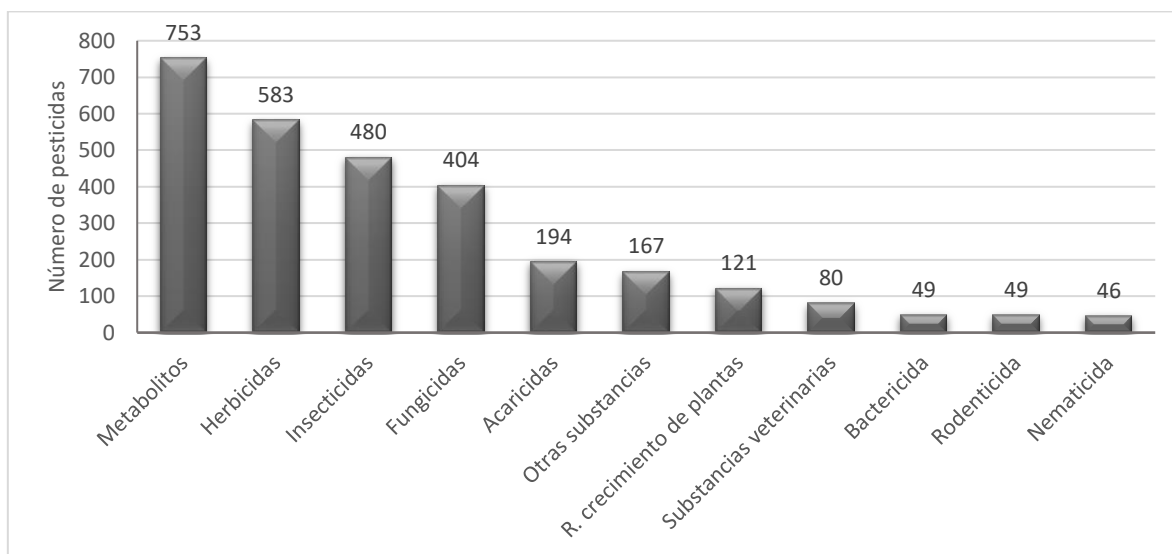
Se debe conocer todo el proceso de intoxicación en un animal en particular y debe estar sustentado con bases científicas, para poder extrapolarlo al hombre. El estudio de la propia acción tóxica en los organismos es denominado toxicodinámica, esta expresa la toxicidad una vez que el pesticida alcanza su objetivo (receptor / célula / órgano) para obtener un valor de orientación basado en la salud. Por otro lado, el ciclo de absorción, distribución en el cuerpo, metabolismo y excreción que siguen los pesticidas es estudiado por la toxicocinética (Dorne *et al.*, 2012).

6.4 Clasificación por tipo de pesticida

Al analizar la base de datos PPDB para clasificarlos por tipo de pesticidas se encontraron 11 clases que se muestran en la **Gráfica 3**, de las cuales, los tipos de pesticidas de mayor frecuencia son: Metabolitos, herbicidas, insecticidas y fungicidas. En las siguientes secciones se describen los herbicidas, insecticidas y fungicidas.

Los metabolitos son compuestos generados por la degradación total o parcial de materias activas de una solución fitosanitaria (Elika, 2005). Estos se forman por

las reacciones químicas que se producen vía el metabolismo de la planta, plagas o suelo. Sin embargo, el grupo de pesticidas catalogados como metabolitos no siguen un patrón específico de tipo de plaga, ni existe alguna referencia para poderlos clasificarlos, por lo que no se incluyó en los siguientes análisis.



Gráfica 3. Clasificación de tipo de pesticidas contenida en la base de datos PPDB. En el eje de las X se muestran las 11 clases encontradas y en el eje de las Y el número de pesticidas contenidas en dichas clasificaciones.

6.5 Clasificación por modo de acción

A partir de la clasificación por tipo de pesticida y con base en la información contenida en la base de datos PPDB se realizó el análisis de la clasificación por modos de acción para los tipos de pesticidas herbicidas, insecticidas y fungicidas.

6.5.1 Insecticidas

La clasificación por modo de acción para los insecticidas contenidos en la base de datos PPDB, está basado en la información publicada por IRAC (*Insecticide Resistance Action Commitee*) (IRAC, 2016). Mediante el análisis de los datos se observó que:

- El número inicial de insecticidas en la base de datos es de 480.
- 313 insecticidas clasificados de acuerdo con su modo de acción (23 modos de acción encontrados).

- Los cinco modos de acción con 10 o más moléculas para insecticidas son: inhibidores de acetilcolinesterasa (164 moléculas), antagonistas del canal de cloro (25 moléculas), moduladores del canal de sodio (50 moléculas), moduladores competitivos del receptor nicotínico de la acetilcolina (nAChR) (18 moléculas) e inhibidores de la biosíntesis de la quitina tipo 0 (11 moléculas).
- 167 insecticidas tienen modo de acción desconocido por lo que no se pudieron clasificar.

La distribución de los modos de acción se muestra en la **Figura 6**.

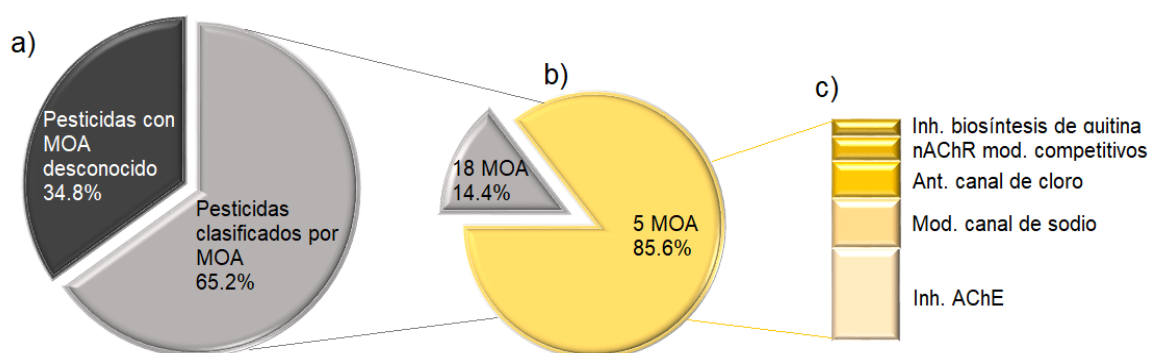


Figura 6. Clasificación por MOA para insecticidas. a) Insecticidas contenidos en la base de datos PPDB. b) Modos de acción encontrados. c) Selección de MOA con 10 o más moléculas.

6.5.2 Herbicidas

La clasificación por modo de acción para los herbicidas contenidos en la base de datos PPDB, está basado en la información publicada por HRAC (*Herbicide Resistance Action Committee*) (HRAC, 2010). Mediante el análisis de los datos se observó que:

- El número inicial de herbicidas en la base de datos es de 583.
- 353 herbicidas se clasificaron de acuerdo con su modo de acción (17 modos de acción encontrados).
- Se encontraron nueve modos de acción relevantes para herbicidas: inhibidores de ALS (síntesis de aminoácidos de cadena ramificada) (67 moléculas), inhibidores de la fotosíntesis en la PS II (66 moléculas), inhibidores de protoporfirinógeno oxidasa (33 moléculas), inhibidores de la

división celular (Inhibición de VLCFAs) (32 moléculas), auxinas sintéticas (31 moléculas), inhibidores de la síntesis de lípidos (inhibidores de acetil-CoA carboxilasa – ACCase) (28 moléculas), inhibidores de la síntesis de lípidos (no por inhibidores de acetil-CoA carboxilasa – *not* ACCase) (27 moléculas), inhibidores de la síntesis de pigmentos (blaqueamiento) (21 moléculas) e inhibidores del ensamblaje de microtúbulos (14 moléculas).

- 230 herbicidas tienen modo de acción desconocido por lo que no se pudieron clasificar.

La distribución de los modos de acción se muestra en la **Figura 7**.

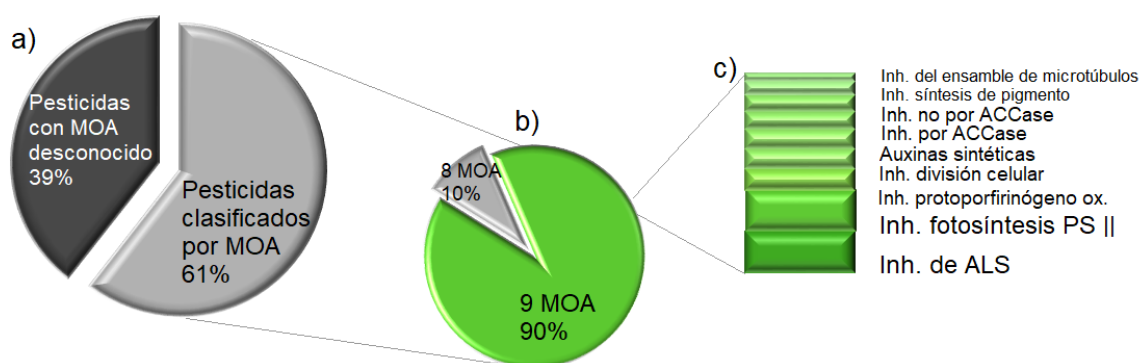


Figura 7. Clasificación por MOA para herbicidas. a) Herbicidas contenidos en la base de datos PPDB. b) Modos de acción encontrados. c) Selección de MOA con 10 o más moléculas.

6.5.3 Fungicidas

La clasificación por modo de acción para los fungicidas contenidos en la base de datos PPDB, está basado en la información publicada por FRAC (*Fungicide Resistance Action Committee*) (FRAC, 2018). Mediante el análisis de los datos se observó que:

- El número inicial de fungicidas en la base de datos es de 404.
- 213 fungicidas se clasificaron de acuerdo con su modo de acción (29 modos de acción encontrados).
- Los cuatro modos de acción más relevantes para fungicidas son: C14-demetilasa en la biosíntesis de esteroides (44 moléculas), Sustancias químicas con actividad multi-sitio (37 moléculas), Inhibición del complejo II:

succinato-deshidrogenasa (22 moléculas) e Inhibición del complejo III citocromo bc1 (ubiquinol oxidasa) en el sitio de Qo (moléculas 21).

- 191 fungicidas tienen modo de acción desconocido por lo que no se pudieron clasificar.

La distribución de los modos de acción se muestra en la **Figura 8**.

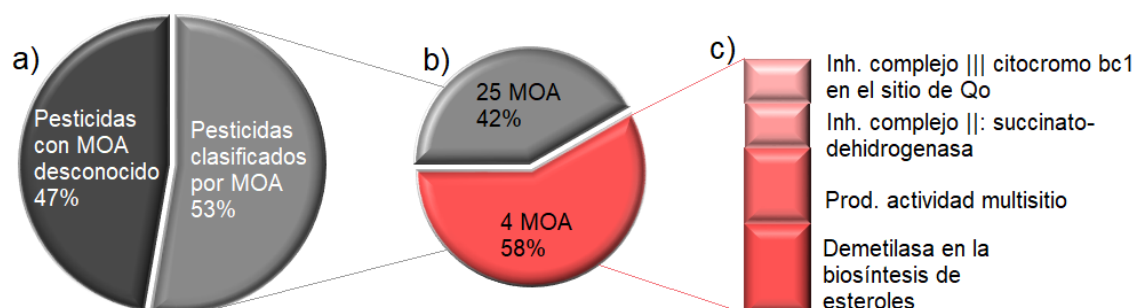


Figura 8. Clasificación por MOA para fungicidas. a) Fungicidas contenidos en la base de datos PPDB. b) Modos de acción encontrados. c) Selección de MOA con 10 o más moléculas.

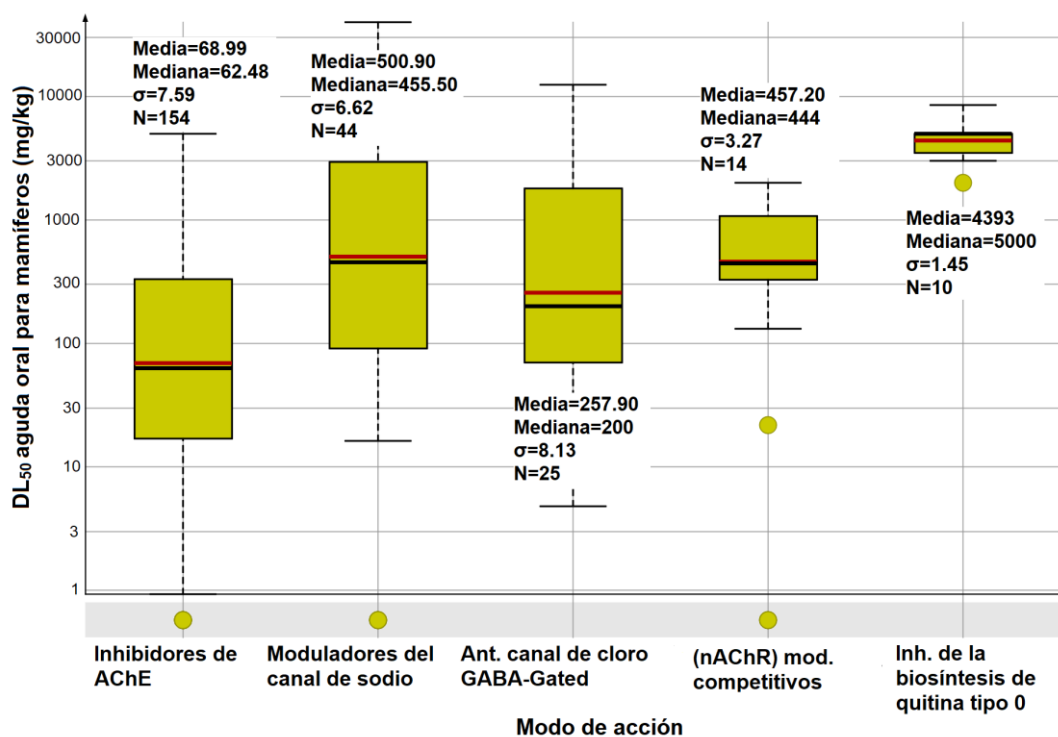
6.6 Análisis de toxicidad

A continuación, se presenta la distribución de toxicidad oral aguda en rata de los pesticidas de acuerdo a los diferentes modos de acción. Se incluye también, la clasificación de toxicidad DL_{50} aguda oral para mamíferos reportado por la EPA (*Environmental Protection Agency*) (EPA, 2018) en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Clasificación de toxicidad aguda oral DL_{50} para mamíferos y el significado de la categoría de toxicidad de acuerdo con la EPA.

	Categorías de toxicidad aguda			
Estudio	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 3	Categoría 4
Oral Agudo	$LD_{50} \leq 50$ mg/kg	$LD_{50} > 50-500$ mg/kg	$LD_{50} > 500-5000$ mg/kg	$LD_{50} > 5000$ mg/kg
Significado de categorías	Peligroso	Moderadamente peligroso	Ligeramente peligroso	Poco probable peligro en su uso normal

6.6.1 Insecticidas

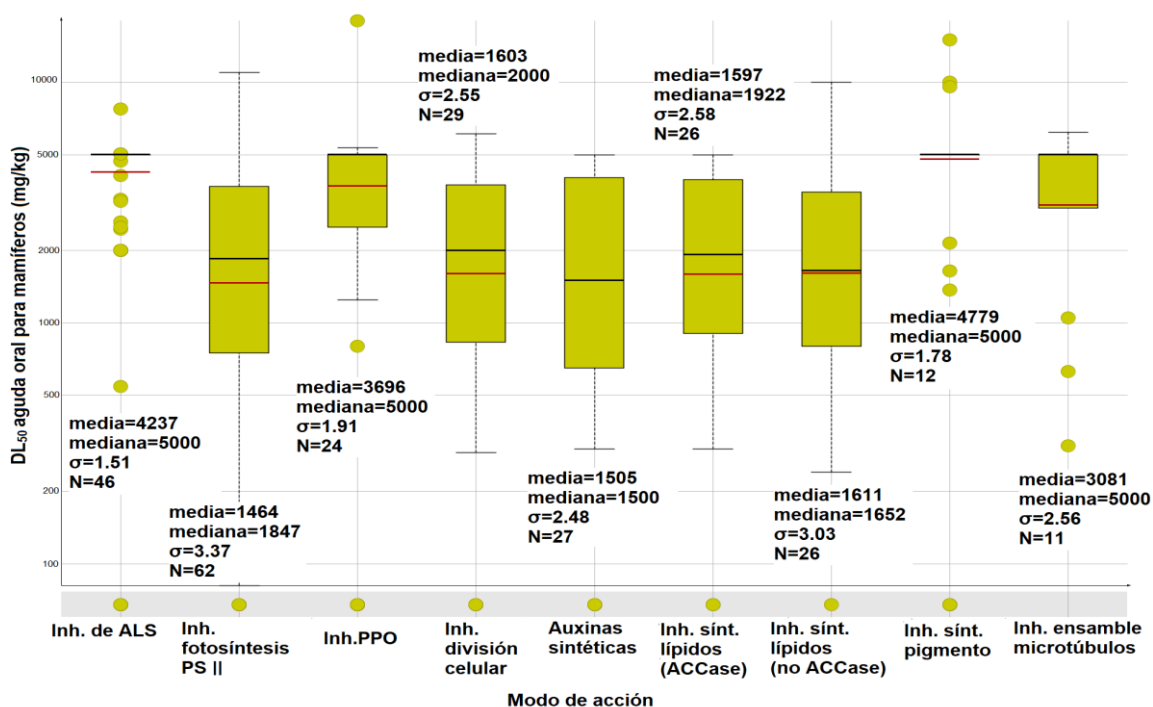


Gráfica 4. Distribución de modos de acción respecto a la toxicidad de insecticidas representada mediante diagramas de caja y bigote. Los recuadros amarillos corresponden al primer y tercer cuartil; las líneas negras y rojas representan media y mediana, respectivamente; los puntos representan los valores atípicos.

La **Gráfica 4** muestra los modos de acción correspondientes a insecticidas de acuerdo con los intervalos de toxicidad. Con base en la **Tabla 7** se observa que estos se clasifican como:

- Inhibidores de acetilcolinesterasa= Moderadamente peligroso
- Moduladores del canal de sodio= Ligeramente peligroso
- Antagonistas del canal de cloro= Moderadamente peligroso
- Moduladores competitivos acetilcolina receptora (nAChR)= Moderadamente peligroso
- Inhibidores de la biosíntesis de la quitina tipo 0= ligeramente peligroso

6.6.2 Herbicidas

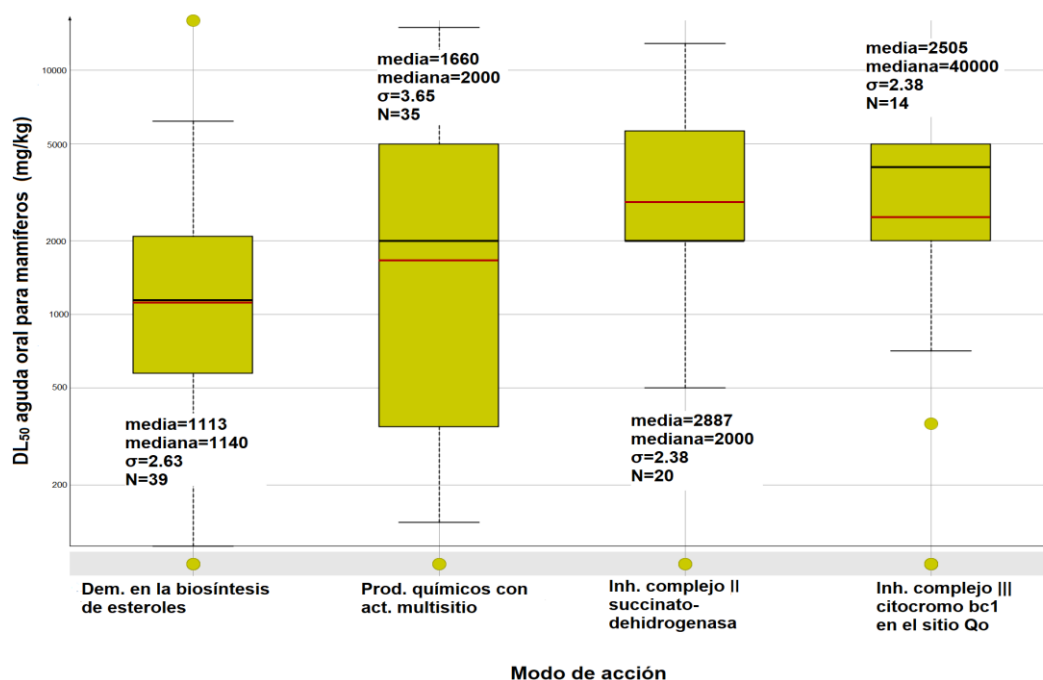


Gráfica 5. Distribución de modos de acción respecto a la toxicidad de herbicidas representada mediante diagramas de caja y bigote. Los recuadros amarillos corresponden al primer y tercer cuartil; las líneas negras y rojas representan media y mediana, respectivamente; los puntos representan los valores atípicos.

La **Gráfica 5** muestra los modos de acción correspondientes a herbicidas de acuerdo con los intervalos de toxicidad. Con base en la **Tabla 7** se observa que estos se clasifican como:

- Inhibidores de ALS (sintetizador de aminoácidos de cadena ramificada) = Ligeramente peligroso
- Inhibidores de la fotosíntesis en la PS II= Ligeramente peligroso
- Inhibidores de protoporfirinógeno oxidasa= Ligeramente peligroso
- Inhibidores de la división celular= Ligeramente peligroso
- Auxinas sintéticas= Ligeramente peligroso
- Inhibidores de la síntesis de lípidos (inhibición de ACCCase) = Ligeramente peligroso
- Inhibidores de la síntesis de lípidos (no por ACCCase) = Ligeramente peligroso
- Inhibidores de la síntesis de pigmentos. Inhibidores de 4-HPPD= Ligeramente peligroso
- Inhibidores del ensamblaje de microtúbulos= Ligeramente peligroso

6.6.3 Fungicidas



Gráfica 6. Distribución de modos de acción respecto a la toxicidad de fungicidas representada mediante diagramas de caja y bigote. Los recuadros amarillos corresponden al primer y tercer cuartil; las líneas negras y rojas representan media y mediana, respectivamente; los puntos representan los valores atípicos.

La **Gráfica 6** muestra los modos de acción correspondientes a fungicidas de acuerdo con los intervalos de toxicidad. Con base en la **Tabla 7** se observa que estos se clasifican como:

- Demetilasa en la biosíntesis de esteroides en membranas= Ligeramente peligroso
- Productos químicos con actividad multi-sitio= Ligeramente peligroso
- Inhibición del complejo II: succinato-deshidrogenasa= Ligeramente peligroso
- Inhibición del complejo III citocromo bc1 al Qo= Ligeramente peligroso

Con las gráficas obtenidas de caja y bigote para los modos de acción de insecticidas, herbicidas y fungicidas; se puede observar que en promedio los modos de acción de insecticidas son más tóxicos que los de herbicidas y fungicidas contenidos en la base de datos PPDB.

6.7 Análisis de componentes principales

PCA es una técnica estadística que permite transformar un conjunto de datos con varias variables, en un conjunto menor de variables no correlacionadas llamadas componentes principales; dejando la mayor cantidad posible de la variación en el conjunto de datos (Jolliffe, 1986). Los descriptores moleculares se utilizan habitualmente para caracterizar bases de datos compuestos. En el descubrimiento de fármacos, las reglas de Lipinski son consideradas claves para analizar las propiedades físico-químicas en la disponibilidad de los medicamentos suministrados por vía oral (Clarke & Delaney, 2003).

En el campo del descubrimiento de agroquímicos; Tice usó parámetros simples como el peso molecular, logP, el número de donantes y aceptores de enlaces de hidrógeno y el número de enlaces rotables para examinar los insecticidas comerciales y los herbicidas. En otro estudio, Hao y colaboradores definieron las reglas *pesticide-like* que incluyen peso molecular (MW) ≤ 435 Da, hidrofobicidad (CLogP) ≤ 6 , número de aceptores de enlaces H (HBA) ≤ 6 y donantes (HBD) ≤ 2 , número de enlaces rotables (RB) ≤ 9 y número de enlaces aromáticos (ARB) ≤ 17 (Avram *et al.*, 2014).

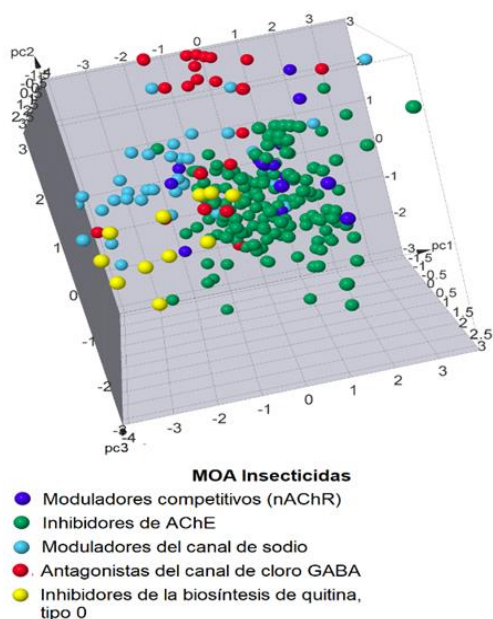
Para una mejor visualización de los modos de acción se efectuó la representación del espacio químico de acuerdo con la clasificación por tipo de pesticida y sus modos de acción encontrados. La representación se realizó calculando las propiedades *pesticide-like* mostradas en la **Tabla 8** en el programa MOE para después introducirse en el programa DataWarrior.

Tabla 8. Propiedades *pesticide-like* y su significado

Nombre	Descripción
logP	Coefficiente de partición octanol-agua
a_don	Número de enlaces-H donadores
a_acc	Número de enlaces-H aceptores
b_ar	Número de enlaces aromáticos
weight	Peso molecular
b_rotN	Número de enlaces rotables

6.7.1 PCA para MOA de Insecticida

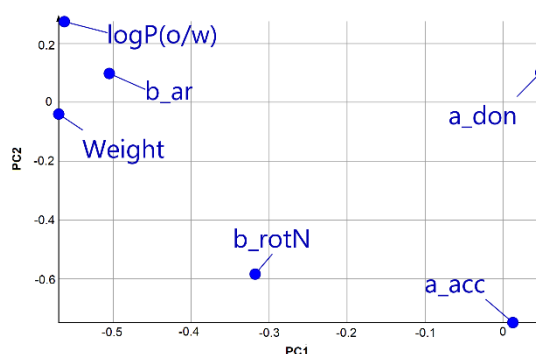
a)



b)

Porcentaje de varianza explicada para los 3 primeros componentes principales
% de varianza explicada para PC1: 40.530
% de varianza explicada para PC2: 24.855
% de varianza explicada para PC3: 17.769

c)



d)

Variable	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6
a_acc	0.0126734	-0.749525	0.0308469	-0.292971	-0.513115	0.2966131
a_don	0.0482176	0.1007855	0.9338337	-0.303570	0.1298676	0.0803196
b_ar	-0.505034	0.0981238	0.2902727	0.5691790	-0.551301	-0.152116
b_rotN	-0.318107	-0.584224	0.1133955	0.3750259	0.6355828	-0.004577
logP(o/w)	-0.562560	0.2747557	-0.136476	-0.177259	0.1052613	0.7395322
weight	-0.569901	-0.040210	-0.106115	-0.570948	0.0294537	-0.579210

Figura 9. Resultados de PCA para los MOA de insecticidas de acuerdo con las propiedades *pesticide-like* a) Espacio químico de los MOA de insecticidas representado en los tres primeros componentes principales. b) Porcentaje de varianza para los tres primeros componentes. c) Gráfica de *Eigenvalues* representada en los dos primeros componentes principales. d) Tabla de *Eigenvalues* para las variables de las propiedades *pesticide-like*. De color rojo, las variables con mayor peso a la formación de los componentes.

Los resultados obtenidos del análisis de componentes principales para los modos de acción de insecticidas se muestran en la **Figura 9**. De acuerdo con el porcentaje de varianza explicada mostrada en la **Figura 9b**, se observa que para los tres primeros componentes principales se explica el 83.15%; lo cual indica que hay una gran cantidad de información que llevan incorporadas estas componentes.

Con los datos de los *Eigenvalues* mostrados en la **Figura 9d**, se puede observar la contribución de cada una de las variables en cada uno de los ejes de los componentes principales. Es decir, que para un cierto eje o componente seleccionado, las variables que tienen los coeficientes mayores (en valor absoluto) son aquellas que contribuyen mayormente a la formación de ese eje (componente principal). Las variables con mayor contribución en el primer componente principal (PC1) son logP (0.562) y weight (0.569), para el segundo componente la variable con mayor contribución es: a_acc (0.749) y para el tercer componente la variable con mayor contribución es: a_don (0.933).

Con base en la gráfica del espacio químico y la gráfica de *Eigenvalues* mostrados en la **Figura 9 a y c** respectivamente, se puede observar que las propiedades *pesticide-like* permitieron agrupar de manera correcta de acuerdo con su modo de acción a los inhibidores de la biosíntesis de quitina; ya que este modo de acción se encuentra agrupado en una región del espacio químico. Las variables que tienen mayor peso para este modo de acción son b_ar, a_don y weight. Esto se debe a que las estructuras de este modo de acción contienen una gran cantidad de anillos aromáticos, grupos donadores de enlace de hidrógeno (-NH) y se caracterizan por ser estructuras grandes con una alta masa molecular; dichas estructuras se muestran en la **Figura 10**.

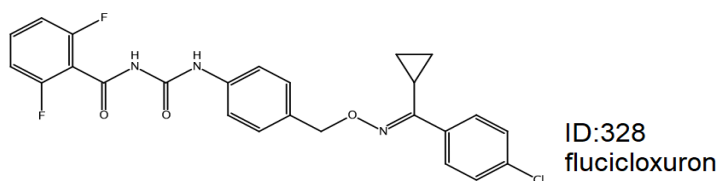
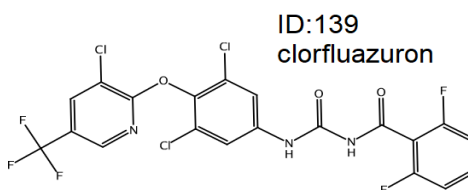
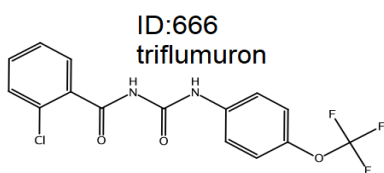
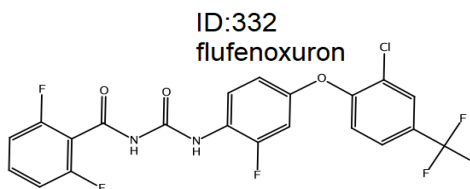
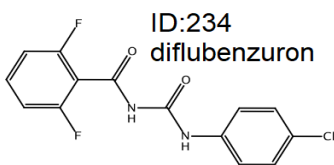
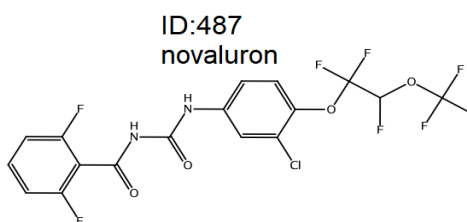
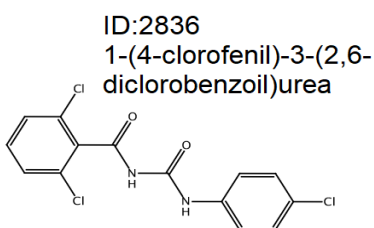
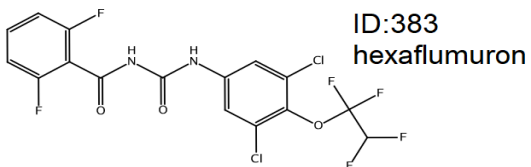
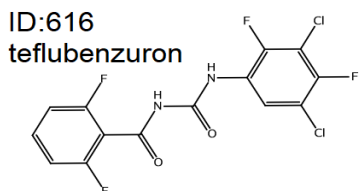
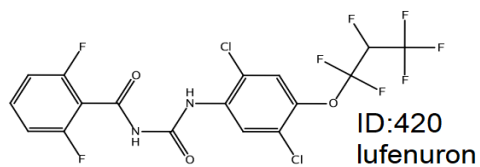
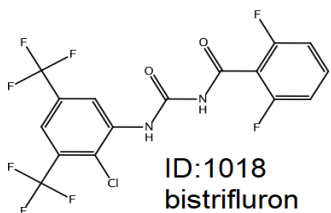
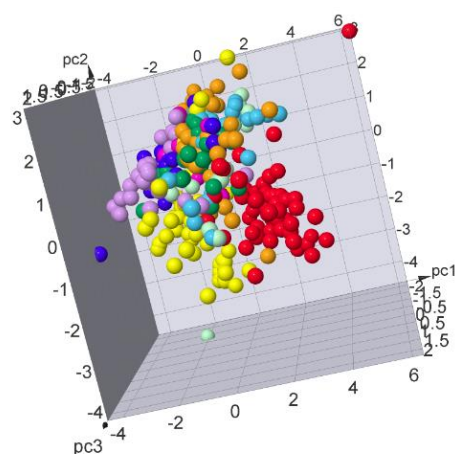


Figura 10. Estructuras contenidas en el MOA inhibidores de la biosíntesis de quitina, tipo 0. Estructuras realizadas con el programa ChemDraw JS.

6.7.2 PCA para MOA de Herbicidas

a)



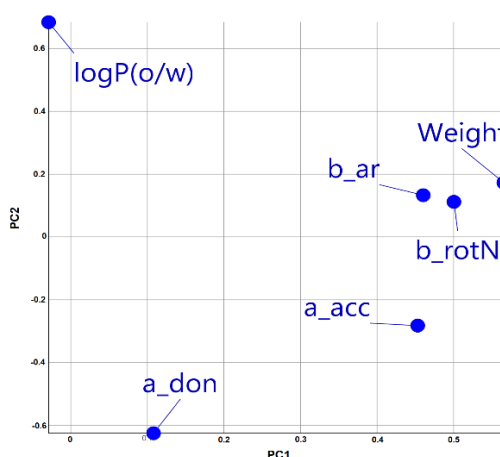
MOA Herbicidas

- Auxinas Sintéticas
- Inhibidores de ALS
- Inhibidores de la división celular
- Inh. de la fotosíntesis a PS II
- Inh. de la síntesis de lípidos (por ACCase)
- Inh. de la síntesis de lípidos (no por ACCase)
- Inh. de protoporfirinógeno oxidasa
- Inh. de síntesis de pigmento
- Inhibidores del ensamble de microtúbulos

b)

Porcentaje de varianza explicada para los 3 primeros componentes principales
% de varianza explicada para PC1: 42.855
% de varianza explicada para PC2: 28.175
% de varianza explicada para PC3: 10.470

c)



d)

Variable	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6
a_acc	0.4530306	-0.282872	0.4992365	-0.417775	0.4033578	0.3581554
a_don	0.1081137	-0.625557	-0.465907	0.4095241	0.4601411	-0.021906
b_ar	0.4604635	0.1334869	-0.687154	-0.420802	-0.235802	0.2555310
b_rotN	0.5003603	0.1123327	0.1968406	0.6719857	-0.346671	0.3557089
logP(o/w)	-0.028892	0.6843036	-0.134901	0.1701206	0.6595980	0.2206461
weight	0.5655553	0.1730678	0.0675834	0.0131452	0.1213233	-0.794188

Figura 11. Resultados de PCA para los MOA de herbicidas de acuerdo con las propiedades *pesticide-like* a) Espacio químico de los MOA de herbicidas representado en los tres primeros componentes principales. b) Porcentaje de varianza para los tres primeros componentes. c) Gráfica de *Eigenvalues* representada en los dos primeros componentes principales. d) Tabla de *Eigenvalues* para las variables de las propiedades *pesticide-like*.

Los resultados obtenidos del análisis de componentes principales para los modos de acción de herbicidas se muestran en la **Figura 11**. De acuerdo con el porcentaje de varianza explicada mostrada en la **Figura 11b**, se observa que para los tres primeros componentes principales se explica el 81.49%; lo cual indica que hay una gran cantidad de información que lleva incorporada estas componentes.

Con los datos de los *Eigenvalues* mostrados en la **Figura 11d**, se puede observar la contribución de cada una de las variables en cada uno de los ejes de los componentes principales. Es decir, que para un cierto eje o componente seleccionado, las variables que tienen los coeficientes mayores (en valor absoluto) son aquellas que contribuyen mayormente a la formación de ese eje (componente principal). Las variables con mayor contribución en el primer componente principal (PC1) son weight (0.565) y b_rotN (0.500), para el segundo componente la variable con mayor contribución es logP (0.684) y para el tercer componente la variable con mayor contribución es b_ar (0.687).

Con base en la gráfica del espacio químico y la gráfica de *Eigenvalues* mostrados en las **Figuras 11 a y c** respectivamente, se puede observar que las propiedades *pesticide-like* permitieron agrupar de manera correcta de acuerdo con su modo de acción a los inhibidores de la división celular e inhibidores del ensamble de microtúbulos. Las variables que tienen mayor peso para estos modo de acción son logP y weight.

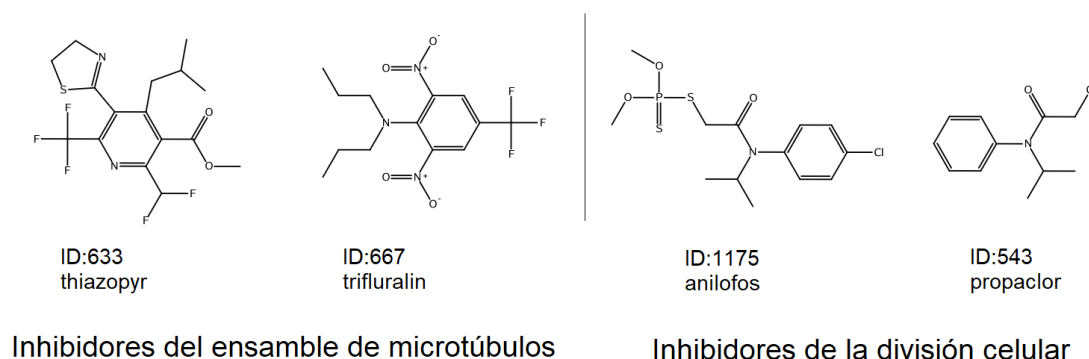
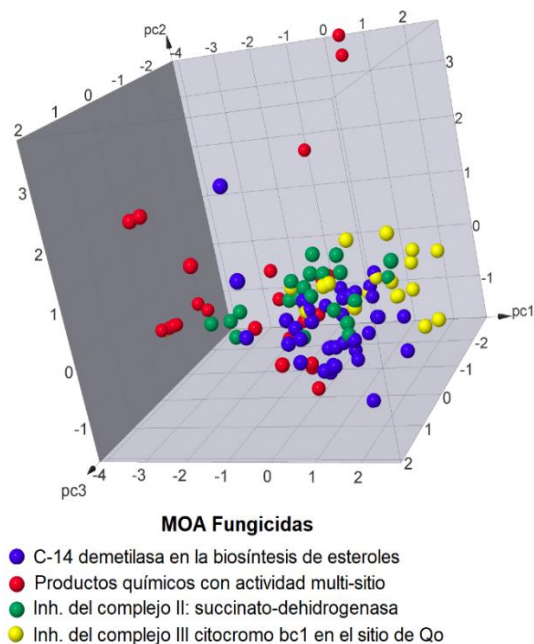


Figura 12. Ejemplo de estructuras contenidos en los MOA para inhibidores del ensamble de microtúbulos e inhibidores de la división celular.

6.7.3 PCA para MOA de Fungicidas

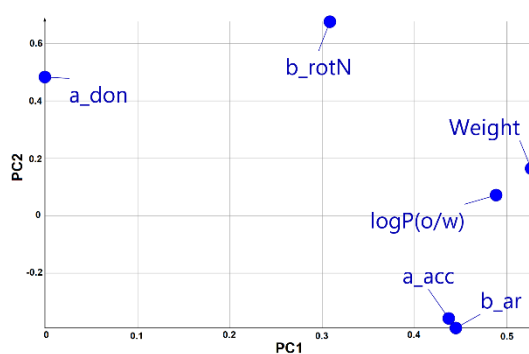
a)



b)

Porcentaje de varianza explicada para los 3 primeros componentes principales
% de varianza explicada para PC1: 53.929
% de varianza explicada para PC2: 17.919
% de varianza explicada para PC3: 16.868

c)



d)

Variable	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6
a_acc	0.4372118	-0.356590	0.2089246	-0.683818	-0.146213	0.3860741
a_don	-0.000044	0.4822609	0.8573085	0.1003099	-0.044093	0.1429682
b_ar	0.4448504	-0.390353	0.2255217	0.3657875	0.6770048	-0.082075
b_rotN	0.3084999	0.6751035	-0.358541	-0.253694	0.4667715	0.1956392
logP(o/w)	0.4884826	0.0716523	-0.201975	0.5585015	-0.461177	0.4368613
weight	0.5264656	0.1642969	0.0341556	-0.110655	-0.296278	-0.771134

Figura 13. Resultados de PCA para los MOA de fungicidas de acuerdo con las propiedades *pesticide-like* a) Espacio químico de los MOA de fungicidas representado en los tres primeros componentes principales. b) Porcentaje de varianza para los tres primeros componentes. c) Gráfica de *Eigenvalues* representada en los dos primeros componentes principales. d) Tabla de *Eigenvalues* para las variables de las propiedades *pesticide-like*. De color rojo, las variables con mayor peso a la formación de los componentes.

Los resultados obtenidos del análisis de componentes principales para los modos de acción de fungicidas se muestran en la **Figura 13**. De acuerdo con el porcentaje de varianza explicada mostrada en la **Figura 13b**, se observa que para los tres primeros componentes principales se explica el 88.71%; lo cual indica que hay una gran cantidad de información incorporada en estos componentes.

Con los datos de los *Eigenvalues* mostrados en la **Figura 13d**, se observa la contribución de cada una de las variables en cada uno de los ejes de los componentes principales. Es decir, que para un cierto eje o componente seleccionado, las variables que tienen los coeficientes mayores (en valor absoluto) son aquellas que contribuyen mayormente a la formación de ese eje (componente principal). Las variables con mayor contribución en el primer componente principal (PC1) son weight (0.526) y logP (0.488), para el segundo componente la variable con mayor contribución es b_rotN (0.675) y para el tercer componente la variable con mayor contribución es a_don (0.857).

Con base en la **Figura 13a** del espacio químico se puede observar que, las propiedades *pesticide-like*, no permitieron agrupar de manera correcta a ningún modo de acción contenido para fungicidas.

Es importante recalcar que las propiedades *pesticide-like* se utilizan para poder diferenciar tipos de pesticidas; en concreto para insecticidas, herbicidas y fungicidas. Debido a esto es necesario realizar estudios para encontrar aquellos descriptores que puedan clasificar a los diferentes tipos de pesticidas por su modo de acción.

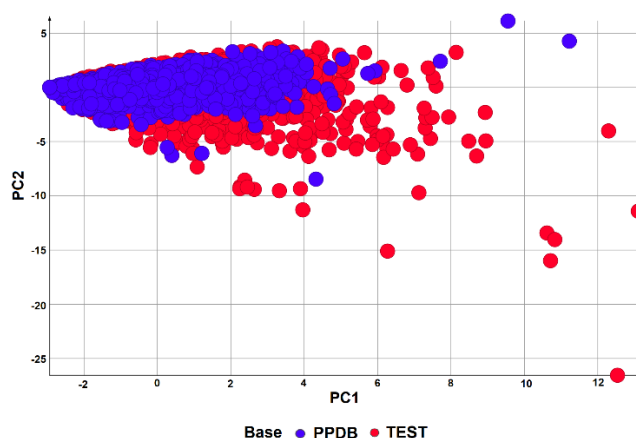
6.7.4 Análisis de la base de datos PPDB y T.E.S.T.

Con el fin de enriquecer con más datos los modos de acción, se analizó la base de datos de T.E.S.T. desarrollada por la EPA que contiene 7306 compuestos estructuralmente diversos. Por lo tanto, se realizó una comparación con la base de datos PPDB efectuando un análisis de componentes principales. La representación se realizó uniando las dos bases de datos (PPDB y T.E.S.T.),

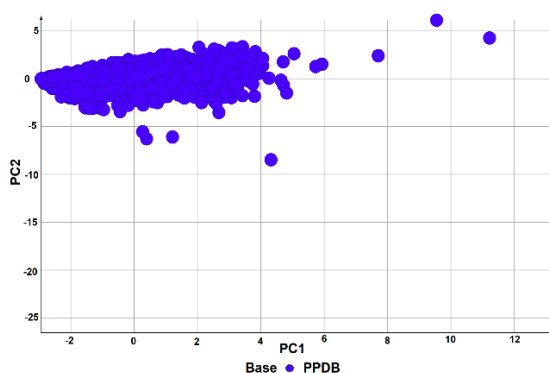
eliminando moléculas repetidas entre ambas (656 moléculas) y finalmente se calcularon propiedades *pesticide-like*, mencionadas anteriormente en la **Tabla 8**.

La **Figura 14** muestra una visualización en dos dimensiones del espacio químico obtenido mediante el programa DataWarrior. En esta gráfica se puede observar que la representación del espacio químico de ambas bases de datos es similar y que se comportan de igual manera frente a las propiedades *pesticide-like*. A su vez, la base de T.E.S.T. cubre una amplia área del espacio ocupado por la base de datos de PPDB, como era de esperarse, ya que esta es la más densamente poblada dentro del espacio químico.

a)



b)



c)

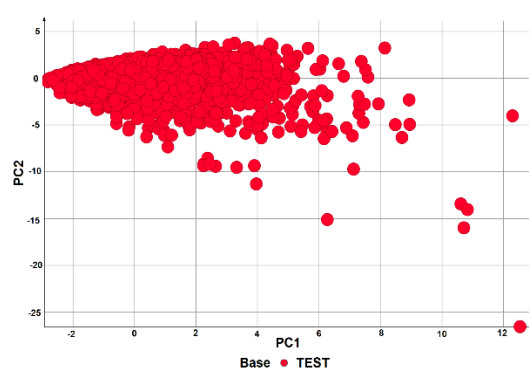


Figura 14. Análisis de las bases de datos PPDB y TEST. a) Espacio químico de las bases de datos PPDB y T.E.S.T. b) Espacio químico de la base de datos PPDB c) Espacio químico de la base de datos de T.E.S.T. Representación realizada en los dos primeros componentes principales.

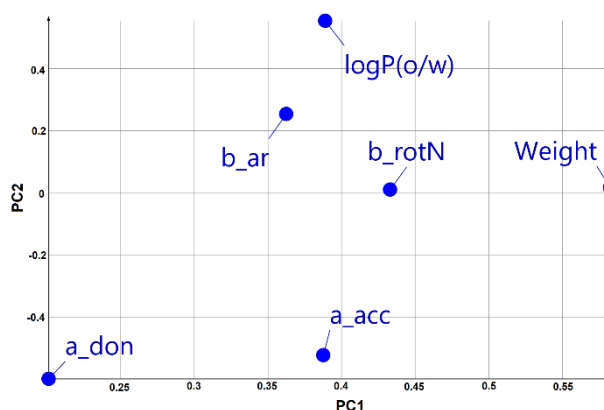
a)

Porcentaje de varianza explicada para los 2 primeros componentes principales

% de varianza explicada para PC1: 43.877

% de varianza explicada para PC2: 24.786

b)



c)

Variable	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6
a_acc	0.3875387	-0.521646	0.1389094	-0.535941	0.2859983	0.4351708
a_don	0.2012209	-0.597374	-0.411654	0.6527027	-0.046696	0.0706591
b_ar	0.3625337	0.2540401	-0.660083	-0.341199	-0.492648	0.0959359
b_rotN	0.4330488	0.0105440	0.6120328	0.2074111	-0.621037	0.0952176
logP(o/w)	0.3889784	0.5532221	-0.022276	0.3537000	0.4476800	0.4654052
weight	0.5822865	0.0180445	0.0208079	-0.046959	0.2953256	-0.755487

Figura 15. Resultados de PCA para la base de datos PPDB y T.E.S.T de acuerdo a las propiedades *pesticide-like*. a) Porcentaje de varianza para los dos primeros componentes principales b) Gráfica de *Eigenvalues* representada en los dos primeros componentes principales c) Tabla de *Eigenvalues* para las variables de las propiedades *pesticide-like*. De color rojo, las variables con mayor peso a la formación de los componentes.

De acuerdo con el porcentaje de varianza explicada mostrada en la **Figura 15a**, se observa que para el primer componente principal (PC1) se permite recuperar un 43.87% de la información y para el PC2 un 24.78%. Lo que significa que estos componentes permiten representar un 68.65% de la variación total de los datos.

Con los datos de los *Eigenvalues* mostrados en la **Figura 15c**, podemos observar la contribución de cada una de las variables en cada uno de los ejes de los componentes principales. La variable con mayor contribución en el primer

componente principal (PC1) es weight (0.582) y para el segundo componente las variables con mayor contribución son a_don (0.597) y logP (0.553).

Con base en la gráfica del espacio químico y la gráfica de *Eigenvalues*, **Figura 14a y 15b** respectivamente, se puede observar que el espacio químico que ocupan las dos bases se comportan de la misma manera frente a las propiedades *pesticide like*. La variable que tiene mayor peso para las bases de datos es logP.

7. Conclusiones

El análisis de la base de datos PPDB permitió conocer la situación de los pesticidas a lo largo del mundo con base en su disponibilidad, aprobación, origen, sus aplicaciones y los tipos de pesticida contenidos en ella.

Con los datos analizados en este trabajo, se observó que no existen grandes diferencias en la toxicidad oral aguda de pesticidas naturales y sintéticos, analizada mediante la comparación de valores de DL_{50} .

De los 2288 pesticidas contenidos en PPDB, en este trabajo, se analizaron 1467 (64.34%) que son utilizados como insecticidas, herbicidas y fungicidas. De los cuales, 879 (59.92%) fueron clasificados en 69 modos de acción, 18 de éstos de ellos se seleccionaron para su análisis ya que contienen 10 o más moléculas, dando un total de 711 pesticidas. Finalmente, los modos de acción más relevantes, para análisis subsecuentes, son aquellos que contienen intervalos de toxicidad relativos más amplios. Dichos modos de acción son:

- Insecticidas: moduladores del canal de sodio, antagonistas del canal de cloro GABA e inhibidores de AChE.
- Herbicidas: inhibidores de fotosíntesis del PS II, inhibidores de la división celular, auxinas sintéticas e inhibidores de la síntesis de lípidos (por ACCase y no por ACCase)
- Fungicidas: productos químicos con actividad multi-sitio.

La exploración del espacio químico permitió observar que las propiedades *pesticide-like* no permiten distinguir a los pesticidas por modos de acción. Por lo tanto, la clasificación derivada de este trabajo podría ser utilizada para la generación de descriptores que definan el espacio químico por modo de acción.

Para poder enriquecer los perfiles toxicológicos y los modos de acción se analizó la base de datos de T.E.S.T. y la base de datos PPDB observando que las dos bases se comportan de igual manera frente a las propiedades *pesticide-like* ya que ocupan la misma área en el espacio químico. Esto nos indica que las estructuras contenidas en la base de datos de T.E.S.T. son aptas para generar

análisis de similitud estructural y así poder ubicarlas en los modos de acción que correspondan.

8. Perspectivas

- Realizar estudios de similitud estructural entre las bases de datos de T.E.S.T y PPDB.
- Enriquecer los modos de acción para las tres clasificaciones de tipo de pesticida.
- Generar modelos de clasificación por modo de acción, incorporando los datos de T.E.S.T.
- Generar modelos predictivos de toxicidad por modo de acción.

Referencias

- Albert, L. (2005). Panorama de los plaguicidas en México. *Rev. Toxicol.*, 1–17.
- Alvarado, M., & Rojas, G. (1994). *El cultivo y beneficiado del café*. Costa Rica: Editorial Universidad Estatal a Distancia.
- ATSDR. (2019). Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. Recuperado el 29 de Abril, 2019, de <https://www.atsdr.cdc.gov/es/>
- Avram, S., Funar-Timofei, S., Borota, A., Chennamaneni, S. R., Manchala, A. K., & Muresan, S. (2014). Quantitative estimation of pesticide-likeness for agrochemical discovery. *Journal of Cheminformatics*, 6(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s13321-014-0042-6>
- Bedmar, F. (2011). Informe especial sobre plaguicidas agrícolas. 122, 10–35. Recuperado de <http://www.cienciahoy.org.ar>
- Burgos, P. (2015). Estudio de estabilidad de plaguicidas en vegetales y frutas. Laboratorio de residuos de Agroquímicos Costa Rica. *Revista Pensamiento Actual*, 15, 197–205.
- Casida, J. E. (2018). Neonicotinoids and Other Insect Nicotinic Receptor Competitive Modulators: Progress and Prospects. *Annual Review of Entomology*, 63(1), 125–144. <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-020117-043042>
- CICOPLAFEST. (1991). *Catálogo Oficial de Plaguicidas*. Recuperado de <http://biblioteca.semarnat.gob.mx/janium/Documentos/Ciga/agenda/PP03/catalogo.pdf>
- Clarke, E., & Delaney, J. (2003). Physical and Molecular Properties of Agrochemicals: An Analysis of Screen Inputs, Hits, Leads, and Products. *CHIMIA*, 57(11), 731.
- Cloyd, R. (2010). Pesticide Mixtures and Rotations: Are these Viable Resistance Mitigating Strategies? *Pest Technology*, 4(1), 14–18.
- De la Rosa, N. L., Sánchez-Salinas, E., & Ortiz-Hernández, M. L. (2014). Biosurfactantes y su papel en la biorremediación de suelos contaminados con plaguicidas. *Revista Latinoamericana de Biotecnología Ambiental y Algal*, 5(1), 4.
- Devine, M. D. (1997). Mechanisms of resistance to acetyl-coenzyme A carboxylase inhibitors: a review. *Pesticide Science*, 51(3), 259–264. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9063\(199711\)51:3<259::AID-PS644>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9063(199711)51:3<259::AID-PS644>3.0.CO;2-S)
- Dorne, J. Lou, Amzal, B., Bois, F., Crépet, A., Tressou, J., & Verger, P. (2012). Population Effects and Variability. *Methods in Molecular Biology*, 929, 521–581. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-050-2_20

- Duke, S. O. (1990). Overview of herbicide mechanisms of action. *Environmental Health Perspectives*, 87, 263–271. <https://doi.org/10.1289/ehp.9087263>
- Duke, S. O., Lydon, J., Becerril, J. M., Sherman, T. D., Lehnen, L. P., & Matsumoto, H. (1991). Protoporphyrinogen Oxidase-Inhibiting Herbicides. *Weed Science*, 39(3), 465–473.
- Elika. (2005). *Residuos de productos fitosanitarios en lechuga, tomate, acelga y pimientos*. Álava. Recuperado de http://www.elika.net/datos/riesgos/Archivo13/Residuos_productos_fitosanitarios_2005.pdf
- EPA. (2018). Label Review Manual. Recuperado el 22 de Enero, 2019, de <https://www.epa.gov/sites/production/files/2018-04/documents/chap-07-mar-2018.pdf>
- FAO. (1996). Eliminación de Grandes Cantidades de Plaguicidas en Desuso en los Países en Desarrollo - Colección FAO: Eliminación de Plaguicidas. Recuperado el 23 de Abril, 2019, de <http://www.fao.org/3/W1604S/w1604s00.htm>
- FAO. (2001). El estado mundial de la agricultura y la alimentación. Recuperado el 22 de Abril, 2019, de <http://www.fao.org/3/x9800s/x9800s14.htm>
- FAO. (2007). Buenas prácticas agrícolas-BPA en la producción de tomate bajo condiciones protegidas-Parte VI. Recuperado el 27 de Abril, 2019, de <http://www.fao.org/3/a1374s/a1374s00.htm>
- FAO. (2012). Directrices sobre la Prevención y Manejo de la Resistencia a los Plaguicidas. Recuperado el 27 de Julio, 2018, de <http://www.fao.org/3/a-bt561s.pdf>
- FRAC. (2018). Mode of action of fungicides. Recuperado de <http://www.frac.info/what-s-new/2018/04/13/frac-moa-poster-2018-is-now-available-for-download>
- Gant, D., Chalmers, A., Wolff, M., Hoffman, H., & Bushey, D. (1998). Fipronil: action at the GABA receptor. *Reviews in Toxicology* 2, 147–156.
- Gozalbes, R., Julián, J. V., & Fito-López, C. (2014). Métodos computacionales en toxicología predictiva: aplicación a la reducción de ensayos con animales en el contexto de la legislación comunitaria REACH. *Revista de Toxicología*, 31(2), 157–167.
- Grossmann, K. (2009). Auxin herbicides: current status of mechanism and mode of action. *Pest Management Science*, 66, 113–120. <https://doi.org/10.1002/ps.1860>
- Gruber, F. P., & Hartung, T. (2004). Alternatives to animal experimentation in basic research. *ALTEX*, 21 Suppl 1, 3–31.
- Hernández, S. (2006). El modelo animal en las investigaciones biomédicas. *BIOMEDICINA*, 2(3), 252–256.

- Hess, F. D. (1983). Mode of action of herbicides that affect cell division. In *Mode of Action, Metabolism and Toxicology* (pp. 79–84). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-029224-3.50016-2>
- HRAC. (2010). The World of Herbicides. Recuperado de <https://hracglobal.com/files/moaposter.pdf>
- IRAC. (2015). *Clasificación del Modo de Acción de Insecticidas y Acaricidas IRAC*. España. Recuperado de <https://www.irac-online.org>
- IRAC. (2016). Modes of Action (MoA) Classification | IRAC. Recuperado el 22 de Enero, 2019, de <https://www.irac-online.org/modes-of-action/>
- Jolliffe, I. T. (1986). *Principal Component Analysis* (2^o edition). USA: Springer. Recuperado de [http://cda.psych.uiuc.edu/statistical_learning_course/Jolliffe I. Principal Component Analysis \(2ed., Springer, 2002\)\(518s\) MVsa .pdf](http://cda.psych.uiuc.edu/statistical_learning_course/Jolliffe%20I.%20Principal%20Component%20Analysis%20(2ed.,%20Springer,%202002)(518s)_MVsa.pdf)
- Kienzler, A., Barron, G., Belanger, S., Beasley, A., & Embry, M. (2017). Mode of Action (MOA) Assignment Classifications for Ecotoxicology: An Evaluation of Approaches. *Environmental Science & Technology*, 51(17), 10203–10211. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b02337>
- Kumar, S. (2013). Modo de acción de los pesticidas y las nuevas tendencias - Una revisión crítica. *International Research Journal of Agriculture and Soil Science*, 3(11), 393–401.
- López, M. D., & Pascual-Villalobos, M. J. (2010). Mode of inhibition of acetylcholinesterase by monoterpenoids and implications for pest control. *Industrial Crops and Products*, 31(2), 284–288. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2009.11.005>
- Madariaga-Mazón, A., Osnaya-Hernández, A., Chávez-Gómez, A., García-Ramos, J. C., Cortés-Guzmán, F., Castillo-Pazos, D. J., & Martínez-Mayorga, K. (2019). Distribution of toxicity values across different species and modes of action of pesticides from PESTIMEP and PPDB databases. *Toxicology Research*, 8(2), 146–156. <https://doi.org/10.1039/C8TX00322J>
- Mansilla, C. (2017). *Impacto ambiental de la aplicación de plaguicidas en siete modelos socio-productivos hortícolas del Cinturón Verde de Mendoza*. Universidad Nacional de Cuyo.
- Marriott, M. S. (1980). Inhibition of Sterol Biosynthesis in *Candida albicans* by Imidazole-containing Antifungals. *Microbiology*, 117(1), 253–255. <https://doi.org/10.1099/00221287-117-1-253>
- Martin, Y., Kofron, J., & Traphagen, L. (2002). Do Structurally Similar Molecules Have Similar Biological Activity? *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(19), 4350–4358. <https://doi.org/10.1021/jm020155c>
- Martinez-Centeno, A., & Huerta Sobalvarro, K. (2018). La revolución verde. *Revista Iberoamericana de Bioeconomía y Cambio Climático*, 4(8), 1040–1052. <https://doi.org/10.5377/ribcc.v4i8.6717>

- Marx, J. L. (1977). Chitin synthesis inhibitors: new class of insecticides. *Science*, 197(4309), 1170–1172. <https://doi.org/10.1126/science.197.4309.1170>
- Mfarrej, M., & Rara, F. M. (2018). Competitive, Sustainable Natural Pesticides. *Acta Ecológica Sinica*, 39(2), 145–151. <https://doi.org/10.1016/j.chnaes.2018.08.005>
- OMS. (2007). *Biovigilancia de los contaminantes orgánicos persistentes*. Recuperado de https://www.who.int/foodsafety/fs_management/No_02_POPs_Apr07_sp.pdf
- OMS. (2017). Enfermedades transmitidas por vectores. Recuperado el 23 de Abril, 2019, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>
- Ortíz, I., Avila-Chávez, M., & Torres, L. (2013). Plaguicidas en México: usos, riesgos y marco regulatorio. *Revista Latinoamericana de Biotecnología Ambiental y Algal*, 4, 26–46.
- Sander, T., Freyss, J., von Korff, M., & Rufener, C. (2015). DataWarrior: An Open-Source Program For Chemistry Aware Data Visualization And Analysis. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 55(2), 460–473. <https://doi.org/10.1021/ci500588j>
- Sierotzki, H., & Scalliet, G. (2013). A Review of Current Knowledge of Resistance Aspects for the Next-Generation Succinate Dehydrogenase Inhibitor Fungicides. *Phytopathology*, 103(9), 880–887. <https://doi.org/10.1094/PHYTO-01-13-0009-RVW>
- Tranel, P., & Wright, T. (2002). Resistance of weeds to ALS-inhibiting herbicides: what have we learned? *Weed Science*, 50(6), 700–712. [https://doi.org/10.1614/0043-1745\(2002\)050\[0700:RROWTA\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1614/0043-1745(2002)050[0700:RROWTA]2.0.CO;2)
- Valle, P., & Lucas, F. (2000). *TOXICOLOGIA DE ALIMENTOS*. México.
- Xiao, Y.-M., Esser, L., Zhou, F., Li, C., Zhou, Y.-H., Yu, C.-A., ... Xia, D. (2014). Studies on Inhibition of Respiratory Cytochrome bc1 Complex by the Fungicide Pyrimorph Suggest a Novel Inhibitory Mechanism. *PLoS ONE*, 9(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093765>

Toxicology Research

rsc.li/toxicology-research



Indexed
PubMed Central



ROYAL SOCIETY
OF CHEMISTRY

Celebrating
IYPT 2019

ISSN 2045-4538

PAPER

Karina Martínez-Mayorga *et al.*
Distribution of toxicity values across different
species and modes of action of pesticides from
PESTIMEP and PPDB databases




Chinese Society Of Toxicology

bts 
THE BRITISH TOXICOLOGY SOCIETY

Cite this: *Toxicol. Res.*, 2019, 8, 146

Distribution of toxicity values across different species and modes of action of pesticides from PESTIMEP and PPDB databases†

Abraham Madariaga-Mazón,  Adriana Osnaya-Hernández, Arni Chávez-Gómez, Juan Carlos García-Ramos, ‡ Fernando Cortés-Guzmán, Durbis Javier Castillo-Pazos and Karina Martínez-Mayorga*

The continuous use of compounds contained in commodities such as processed food, medicines, and pesticides, demands safety measures, in particular, for those in direct contact with humans and the environment. Safety measures have evolved and regulations are now in place around the globe. In the case of pesticides, attempts have been made to use toxicological data to inform of potentially harmful compounds either across species, on different routes of exposure, or entirely new chemicals. The generation of models, based on statistical and molecular modeling studies, allows for such predictions. However, the use of these models is framed by the available data, the experimental errors, the complexity of the measurement, and the available computational algorithms, among other factors. In this work, we present the methodologies used for extrapolation across different species and routes of administration and show the appropriateness of developing predictive models of pesticides based on their type and mode of action. The analyses include comparisons based on structural characteristics and physico-chemical properties. Whenever possible, the scope and limitations of the methodologies are discussed. We expect that this work will serve as a useful introductory guide of the tools employed in the toxicity assessment of agrochemical compounds.

Received 1st December 2018,
Accepted 7th January 2019

DOI: 10.1039/c8tx00322j

rsc.li/toxicology-research

Introduction

In 2006, the European Union created the regulation for the Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemical Substances (“REACH”) in order to protect the health of human beings and the environment.¹ This is achieved with close surveillance of the production and use of chemical substances, ensuring that there are no carcinogenic, mutagenic, or teratogenic effects. Similarly, the potential harm on aquatic organisms, among other safety concerns is also carefully investigated. This regulation is intended for the control of chemical substances; but it encounters practical challenges. The constant evaluations to determine the sanitary safety of the substances increase the number of animal tests and as a result,

there is a significant increase in the cost of the substances to be registered. These challenges call for alternative methods to reduce the costs of the experiments and the use of animals. In 1991, an effort to reduce animal testing led the European Commission to create the European Center for the Validation of Alternative Methods (ECVAM), currently under the name of the European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing (EURL-ECVAM). Among the new alternatives to replace animal tests are the *in silico* methods, for the computational prediction of particular toxicity endpoints.²

Whether an endpoint is suitable for computational prediction depends on many aspects, including the availability of chemical and biological information, and preferably knowledge on the mode of action.³

The prediction of toxicological endpoints might be focused on different purposes; for example, the prediction of toxicity of new chemicals for the development of products for the agrochemical, pharmaceutical, food or cosmetic companies. Another scenario is the prediction of toxicological endpoints for regulatory purposes. It is important to note that for regulatory purposes, the predictions are only allowable for chemical impurities.

As the predicted variable is more complex, the accuracy of the models drops. For example, physicochemical properties

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico. E-mail: kmtzm@unam.mx

† Electronic supplementary information (ESI) available: Statistics of endpoints, routes of exposure, physicochemical properties and plots of linear regressions are shown in Fig. S1–S3. The full lists of endpoints contained in the PESTIMEP and PCA coefficients are provided in Tables S1–S5. See DOI: 10.1039/c8tx00322j

‡ Current address: CONACYT-UNAM-Centro de Nanociencias y Nanotecnología Km 107 Carretera Tijuana-Ensenada, B. C. Mexico.

can typically be predicted with 90% or higher accuracy, but endpoints involving biological data are less successful. Furthermore, models based on enzymatic evaluations are usually more accurate than those performed in living cells or entire animal models. Beyond models describing a single measurement, extrapolations across different experimental conditions, *i.e.* different species, routes of administration, *etc.*, would be beneficial for the use of data already measured, to estimate more complex and costly experiments.

For side products (impurities) from agrochemical and other chemical industries, international regulatory agencies allow the prediction of toxicity as a substitution of experimental determinations, or at least, to decide whether a compound warrants experimental evaluation or not. Following the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) principles, predictive models are generated using (Quantitative) Structure–Activity Relationship (Q)SAR studies.⁴ It is important to emphasize that QSAR is used in regulatory settings for the estimation of toxicity of impurities and the contribution of such impurities to toxicity should be minimal. Unfortunately, this is not the case for products manufactured under suboptimal conditions, which may contain, for example, dioxins.⁵

For a description of the OECD principles and their connection to the area of knowledge discovery on databases (KDD) and QSAR methods, the reader is referred to the literature.⁴ These methods consist of mathematical models that relate chemical structures with biological responses (*i.e.* toxicity). The correlations obtained in the (Q)SAR models are generally multi-linear regression models^{6,7} but can also require more complex relations such as those obtained from artificial neural networks (ANN).

The use of (Q)SAR for the prediction of toxicity is a very active area in agrochemistry^{8,9} and risk assessment for emergency responses.¹⁰ All pesticide products contain active, inert ingredients and impurities. The active ingredients are the substances that perform the desired effect of the pesticide, and should be specified by name and quantity on the label. Inert ingredients might be used for example to increase the effectiveness of the active ingredients, making the pesticide easier to use or to increase the solubility of active ingredients, making up between 40 and 80% of the total weight/volume of the commercial formulations. Impurities are the byproducts of the chemical synthesis of the active ingredient, and usually account for 1–2% in products manufactured by agrochemical companies. When a pesticide becomes off-patent, different chemical synthetic reaction paths are used for the preparation of the active ingredient, and new impurities are produced. In such cases, the impurities should be chemically characterized and quantified and their toxicity and risk assessment should be investigated. In the absence of the experimental toxicity values for the impurities, toxicity predictions obtained from validated computational models¹¹ are now accepted by regulatory agencies around the world, including but not limited to OECD country members. Due to the consequences observed from these studies, it is of utmost importance to develop and

analyze the models with caution, knowledge and ethics. The general guidance of QSAR in regulatory settings as well as the scope and limitations of *in silico* models are described in the literature.⁴

The use of animal models relies on the hypothesis that the toxicity measured in the animal will inform of toxic compounds for higher order species. Uncertainty factors (UFs) have been used to account for different uncertainty sources such as animal-to-human extrapolation, intra-individual variability, extrapolation from shorter-term to longer-term exposures, *etc.*¹² The idea behind UFs is to ensure that the toxicity of a compound is not underestimated. The decision of which factor to use (the number or factor needed) has been a topic of debate. UFs are based on conceptual information, for example, the 100 factor applied to the no-observed effect level (NOEL) in “animal-to-human extrapolation” is based on body-weight differences (a rat weighs about 100 times less than a 25 kg child) and on the assumption that the specific mode of action and metabolism is similar between humans and rats or mice. Also, the difference between short- and long-term exposures is accounted for by the acute/chronic ratio (A/C) of the same endpoint, which is specific for each compound. Needless to say that underestimation should be avoided at all cost, even at the cost of overestimation. In contrast to animal models, predictive models rely on the data from which they are built. In this context, one of the most comprehensive pesticide databases is the Pesticide Properties Database (PPDB). This database contains toxicological information, as well as uses status (by region or country), mode of action (MOA), type of crop, *etc.* PPDB has been developed and maintained for over 20 years by the Agriculture & Environment Research Unit (AERU) at the University of Hertfordshire. For each substance around 300 parameters are stored, including human health, environmental quality, and biodiversity risk assessments; a full description of the database is available elsewhere.¹³

Herein we collected a database of pesticides annotated with multiple toxicological endpoints, named PESTIMEP (PESTicide Multiple EndPoint), and explored the relations of experimental toxicity values measured at different species and at different routes of administration.^{2,14} In addition, we analyzed the pesticide profile by MOA of the PPDB database. Further information of PESTIMEP and PPDB databases is provided in the Materials and methods section of this work.

Materials and methods

Data preparation

Chemical structures were built using Marvin Sketch (v. 15.5.11, 2015) developed by ChemAxon (<http://www.chemaxon.com>).

PESTIMEP was collected from the CRC Handbook of Pesticides.¹⁵ PESTIMEP contains 158 pesticides and is annotated with 465 columns containing experimental data, including physicochemical properties and toxicity values. PESTIMEP is available upon request. In this work, we analyzed a subset of

146 pesticides containing at least 10 molecules evaluated in the same toxicity assay.

PPDB is available at <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/>, and contains information of 2289 pesticides, from which we focused on 404 fungicides, 583 herbicides and 480 insecticides.

Molecules were prepared in MOE (v.16.08) by removing the metal ions, keeping only the largest fragments of the molecules, assigning protonation states, adding explicit hydrogen atoms, conserving chirality of the structures and rebuilding structures that were not correctly constructed. In all these steps the physiological pH of 7.4 was considered. Then, the structures were energy minimized using the MMFF94 force field.

Data analysis and visualization

Statistical descriptive analysis was performed with Statistica StatSoft TIBCO (v. 13.0). Data relationships based on pair-wise simple linear regressions (SLR), principal component analysis (PCA) and data visualization were performed using TIBCO SpotFire (v. 7.10.1) and Origin Pro (v. 9.1, 2016). PCA was based on the following normalized molecular descriptors: molecular weight, weinerPol, PEOE_VSA_FHYD, PEOE_VSA_HYD, log *S*, log *P*(*o/w*), vsa_acid, vsa_base, reactive, a_nCl, a_Np, a_Nh, a_No, a_acc, a_aro, a_count, a_don, a_nC, b_ar, b_rotN, lip_acc, lip_don, aromatic_atoms, aromatic_atoms2 and non-carbon_atoms previously generated in MOE (v.16.08). A brief description of the descriptors is provided in Table 1, and full description can be accessed in the MOE user guide.

Results and discussion

In the first section, we analyze the oral toxicity values across different species of the compounds contained in PESTIMEP, followed by a pairwise linear correlation analysis of the distri-

butions of toxicity values for rat and mouse on different routes of administration; in the last part of this section, we present a visualization of the chemical space of these molecules. In the second section, we analyze the IUPAC database, classified by type of pesticide and by modes of action, also showing the corresponding chemical space analysis of this dataset, based on MOA and comparing to FDA approved drugs.

Toxicity data across different species

There are examples showing that toxicity across species does not follow linear correlations. Such is the case for birds, whose toxicity profile is not very relevant to humans; birds are very sensitive to most pesticides due to their poor detoxifying mechanisms,¹⁶ so they are good sentinel species to rely on but not to extrapolate from. This is consistent with the toxicities observed in PESTIMEP. Table 2 shows the species evaluated by 10 or more compounds as well as the minimum, maximum and median acute oral toxicity values of the compounds contained in PESTIMEP. The specie evaluated the most is rat, followed by the mouse model. Regardless of the number of molecules evaluated at each of the species, and without knowing if the same compounds were evaluated, birds are the most sensitive species of the set, by at least one order of magnitude, compared to larger animals, with acute oral toxicity values of 6.75, 8.1 and 57.5 for pigeon, wild bird and quail, respectively. The number of compounds evaluated on the entire PESTIMEP database, the list of acronyms and the distribution of toxicity values are shown in the ESI, Table S1 and Fig. S1 and S2,† respectively. The skewness of the data towards toxic compounds (rather than evenly distributed across the toxicity limits) hinders the development of robust predictive models. To further explore the PESTIMEP database, we performed pairwise linear regressions across the data available, for a total of 288 linear regressions. A graphical representation is shown in Fig. S3.† However, since most of the compounds contained in this dataset correspond to highly toxic insecticides (which are

Table 1 Physicochemical properties relevant in pesticides and their related molecular descriptors

Physicochemical property	Related descriptor	Description (MOE)
Molecular weight	Molecular weight	
Solubility	log <i>S</i>	Log solubility in water
log <i>P</i>	log <i>P</i> (<i>o/w</i>)	Log octanol/water partition coefficient
Polarity	WeinerPol	Weiner polarity number
Hydrophobicity	PEOE_VSA_HYD	Total hydrophobic vdW surface area
Acid	vsa_acid	VDW acidic surface area
Base	vsa_base	VDW basic surface area
Overall reactivity	Reactive	Reactivity
Organochloro compounds	a_nCl	Number of chlorine atoms
Organophosphorus	a_nP	Number of phosphorus atoms
Oxidant	a_nH	Number of hydrogen atoms
Reductor	a_nO	Number of oxygen atoms
HBD	a_don	Number of hydrogen bond donors
HBA	a_acc	Number of hydrogen bond acceptors
RB	b_rotN	Number of rotatable bonds
Aromatic bonds	b_ar	Number of aromatic bonds
Aromatic atoms (%)	a_aro	Percentage of aromatic atoms
Non-carbon atoms	Non-carbon	Number of non-carbon atoms
Number of atoms	a_count	Number of atoms

Table 2 Statistics of acute oral toxicity values of different animal species evaluated by 10 or more compounds

Species	Abbreviation	# Molecules Evaluated	Toxicity		
			Min	Median	Max
Rat	rat	146	0.79	1010	10 001
Mouse	mus	101	0.30	635	15 001
Rabbit	rbt	46	10.00	546	7100
Guinea pig	gpg	40	2.30	502	300 000
Dog	dog	30	3.00	500	10 001
Quail	qal	29	1.00	57.5	16 001
Duck	dck	26	0.60	155	11 300
Chicken	ckn	25	8.00	373	7951
Wild bird	bwd	24	0.75	8.1	400
Mammalian	mam	14	10.00	435	12 600
Cat	cat	12	2.00	204	802
Pigeon	pgn	10	2.37	6.75	110

among the most toxic pesticides for mammals), and roughly the most and least toxic compounds remain as such across the species, linear correlations are not informative. Notably, in some instances reported in the literature, a broad estimation within 5-fold to 10-fold is considered reasonably well.¹⁷ However, this cannot be generalized, for example neonicotinoids have a range of toxicities that span 4 or 5 orders of magnitude among aquatic organisms alone¹⁸ and the acute toxicities among this group of insecticides differ a lot between species: thiamethoxam and clothianidin are extremely toxic to bees but not so toxic to aquatic insects, whereas thiacloprid and acetamiprid are not very toxic to bees but extremely toxic to aquatic organisms.

In an attempt to use toxicity data interspecies, in the 1980s, when the toxicity databases were scarce, uncertainty factors (UFs) were suggested and used for interspecies extrapolation of toxicity values.¹² The general idea of UFs is to increase the toxicity, typically by 10-fold, when extrapolating the data. Other conversion factors, such as 5- or 3-fold, are also used, if there is information to support that decision. Imposing a high conversion factor ensures safety; however, a marked overestimation of toxicity might make this approach impractical. Since the late 1990s, UFs have been replaced with species sensitivity distributions (SSD). To date, SSDs have not been

applied to mammal species because at most four or five species are used in toxicity testing (rat, mouse, rabbit and dog or cat) while the SSDs require at least six species to be considered valid.¹⁹ Moreover, SSD distributions show that the range of interspecific variation in toxicity data is compound specific, therefore, no direct generalizations can be made.

Toxicity data across different routes of administration

Toxicity data contained in PESTIMEP can also be explored for the same species but evaluated under different routes of administration. Table 3 shows the number of compounds evaluated on rat and mouse on different routes of administration, and the table also summarizes the descriptive statistics of the LD₅₀ toxicity values. Not surprisingly, the intravenous and the topical skin administration were the most and least toxic respectively, for either animal model. In general, the median toxicity values show that rats were more sensitive than mice, except for the oral and subcutaneous administration. The toxicity values span a 100-fold difference in magnitude across different routes of administration. Looking at the distributions of the data (Fig. S1†), there is a clear predominance of toxic compounds in the dataset. This unbalanced distribution hinders the development of linear predictive models but

Table 3 Statistics of toxicity values of different routes of administration evaluated on rats and mice using 10 or more compounds

Species	Abbreviation	Administration	Abb	# mols	Toxicity		
					Min	Median	Max
Rat	rat	Oral	orl	146	0.79	1010	10 001
		Topical skin	skn	77	2.40	2000	23 000
		Intraperitoneal	ipr	39	0.28	100	6810
		Subcutaneous	scu	23	0.28	395	15 001
		Intravenous	ivn	12	0.30	8.5	87
Mouse	mus	Oral	orl	101	0.30	635	15 001
		Topical skin	skn	13	8.00	2330	10 001
		Intraperitoneal	ipr	55	0.83	193	6811
		Subcutaneous	scu	22	0.25	285	23 800
		Intravenous	ivn	15	0.20	55	320

roughly, compounds with high toxicity LD₅₀ values are highly toxic, regardless the route of administration.

Physicochemical properties

Molecular descriptors are routinely used to characterize compound databases; the well-known Lipinski's rule of five (Ro5) has been applied and extended to agrochemical compounds.²⁰ Moreover, quantitative estimation of pesticide-likeness has been proposed.²¹ Clarke and coworkers have previously described the physicochemical properties of pesticides and their relation to toxicity.^{22–24} After a description of the relevant properties of pesticides, we present the profile of the PESTIMEP dataset, in terms of descriptors related to toxicity.

Pesticides as dust particles can travel through air by the effect of wind, and can reach off-target areas. According to Hao,²⁵ most pesticides have molecular weight (MW) less than 435, even smaller than the average drug MW. Depending on the hydrophobicity and volatility of the pesticide,²⁶ it can pose a risk of accumulation and contamination of soil, water (rivers, lakes, streams) or air. In this regard, the octanol/water partition coefficient is a good indication of the bioaccumulation of pesticides.

The chemical reactivity and soil absorption also affect the overall toxicity and accumulation of pesticides.²⁷ For example, pesticides will accumulate longer if they are stable to redox reactions, hydrolysis, photolysis and biodegradation. The hydrophobicity and non-polarity of pesticides make them prone to accumulate in soils, instead than in waters. Thus, accumulation in soil is due to low degradability and hydrophobicity. However, unfortunately most of the contaminations of aquatic ecosystems is due to hydrophilic pesticides, particularly herbicides and systemic insecticides.²⁸ Thus, water contamination is primarily due to highly soluble pesticides.

Classification of pesticides based on chemical core structures

Pesticides in general, beyond those contained in the PESTIMEP database, can be classified by different means, for example, by physicochemical properties, chemical structures, or mechanism of action, which are dependent on particular core structures.²⁹ Representative core structures of pesticides are shown in Fig. 1.

Organochlorines are cyclic compounds that possess a high number of chlorine atoms in their structures. The presence of aromatic rings or aliphatic chains gives them low water solubility (0.001 to 10 ppm) and very high lipid solubility (log *P* of 4–7), in addition, they are very resistant to degradation. The recalcitrant nature of chlorinated pesticides is due to the strong electronegativity of the chlorine atoms, which makes it difficult for enzymatic processes to degrade the molecules. This applies to chlorinated insecticides and herbicides (*i.e.* atrazine) or fungicides (*i.e.* chlorothalonil). Their high lipophilicity promotes their accumulation in fatty tissues and they easily reach the nervous system where they produce their final effect, which is the hyperexcitability of the cells by alteration of cell membrane polarizability. Organochlorides may interact with molecular targets producing cell hyperexcitability by

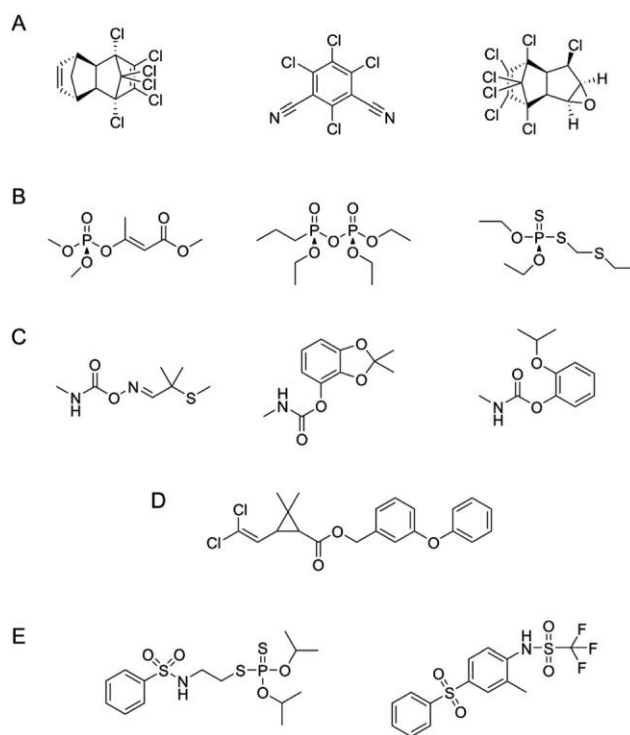


Fig. 1 Representative core structures of pesticides. (A) Organochlorides (aldrin, chlorothalonil, and heptachlor epoxide). (B) Organophosphorates (mevinphos, TEPP, and phorate). (C) Carbamates (aldicarb, bendiocarb, and propoxur). (D) Pyrethroids (permethrin). (E) Sulfonylureas (bensulide and perfluidone).

different pathways. DDT-type acts primarily on the peripheral nervous system inactivating sodium channels, and other chlorinated insecticides act in the central nervous system by their binding to GABA receptors in the synaptic membranes.³⁰ Thus, the nervous system of the insects is a preferred target in the insecticide design.

Effective pesticides have been developed: pyrethroids, and pyrethrins, synthetic and natural derivatives, respectively. Although the same features of chlorinated molecules mentioned above apply to pyrethroids and pyrethrins, the vast majority of pyrethroids, bifenthrin being an exception, do not accumulate in the environment because they are readily degraded by bacteria, algae and many other organisms. Both groups, pyrethroids and pyrethrins, are derived from (+)-*trans*-chrysanthenic acid and share the cyclopropane core as the toxicophore group with sodium channels as their biological targets. The inclusion of electron donor or acceptor groups contributes to the efficacy of their interactions with voltage-gated sodium channels in the axonal membranes. Furthermore, pyrethrin and pyrethroid side-chain modifications with aromatic moieties, vinyl groups or H-bond acceptors increase the stability of the interaction of the insecticide with the sodium channel by intermolecular interactions. This interaction maintains the sodium channel open and avoids the repolarization of the cells, thereby paralyzing the insect until it is dead.³¹ The main difference between pyrethrin and

pyrethroid derivatives is the presence of halogen atoms in their structure. In general, the inclusion of halogen atoms in the pyrethroid derivatives provides them with higher potency but also gives them a higher stability that allows their accumulation in the environment. Due to their easy biodegradability, pyrethrin-based insecticides are the preferred option, and they are considered as low-toxicity pesticides to humans.

In turn, most organophosphates and carbamates are prone to hydrolysis under alkaline conditions. In particular, the active moiety of organophosphates, the orthophosphoric acid, is an easy target for enzyme degradation. Water soluble pesticides will not accumulate in the soil and will undergo degradation *via* hydrolysis. Organophosphates and carbamates are insecticides that also produce their toxic effects disrupting the function of the nervous system by inhibiting the enzyme acetylcholine esterase, in an irreversible and reversible manner, respectively. The interaction of the insecticides with the enzyme is through a hydroxyl group of a serine amino acid of its active site. The oxygen atom of the serine group acts as a nucleophile attacking the electro-deficient atom of the insecticides. A similar effect occurs with the phosphorus atom of organophosphate compounds and the carbon atom in carbamates. This interaction becomes weaker or stronger depending on the structural variations in the organophosphate or carbamate derivative. Additionally, to increase the insecticide enzymatic inhibition potency, the enhancement of intermolecular interactions with the rest of the active site must be provided by side chains of the insecticide.³²

To broadly resemble physicochemical properties relevant to pesticides, Tice, Clarke, Hao, and Avram have proposed molecular descriptors, the ones we analyzed in this work are as follows: molecular weight, weinerPol, PEOE_VSA_FHYD, PEOE_VSA_HYD, $\log S$, $\log P(o/w)$, vsa_acid, vsa_base, reactive, a_nCl, a_Np, a_Nh, a_No, a_acc, a_aro, a_count, a_don, a_nC, b_ar, b_rotN, lip_acc, lip_don, aromatic_atoms, aromatic_atoms2 and non-carbon_atoms. The intended property to be represented by each descriptor is summarized in Table 1, along with the definition of each descriptor, and the distributions are shown in Fig. S2,† along with the corresponding statistical descriptive analysis. Except for the descriptor reactive, which is categorical, the rest of the descriptors are continuous. To note, whereas some descriptors, such as structural atom counts might be related to acute toxicity (LD₅₀) others, such as solubility are meant to be related to environmental accumulation.

Comparison of pesticides and FDA approved drugs

To have a sense of the chemical profile of the compounds contained in this dataset, we analyzed the chemical space based on chemical scaffolds and physicochemical properties relevant in pesticides and compared it to the profile of drugs suggested previously. There are obvious differences between the toxicity of medical drugs and pesticides. In pesticides a key consideration is the targeted mode of action. In addition, the persistence and bioaccumulating properties need to be taken into account to assess the environmental impact.

Druglikeness of a compound is generally associated with characteristic physicochemical properties (Lipinski's Ro5) that account for desirable properties, such as bioavailability. According to Clarke²⁴ pesticides may be associated with some other properties related to how agrochemicals behave primarily with their environment. Here we compared both sets of properties (druglike and pesticide-like properties) and visualize corresponding chemical space (Fig. 2). The chemical space of the PESTIMEP compared to FDA-approved drugs (downloaded from a ChEMBL server, <https://www.ebi.ac.uk/chembl/>) was obtained by PCA, a commonly used method for reducing the dimensionality of a data set.³³ As shown in Fig. 2A–C, the representation of the chemical space of both databases is similar when only druglike properties are analyzed. This visualization shows that PESTIMEP covers a broad region of the space occupied by the FDA database, sharing their most densely populated area across the first two principal components. In both cases, as seen from the loading plots (Fig. 2D–F), the largest loading for the first principal component corresponds to $\log P$, followed by HBA for FDA and molecular weight for PESTIMEP. In contrast, a different approach is obtained when pesticide-like properties are used to visualize the chemical space (Fig. 2G–L). At first glance, an opposite trend is observed for each database (Fig. 2G); while FDA-DB is mainly distributed along the first principal component, PESTIMEP does it for the second principal component. In order to extract more information about the descriptors that contribute the most to the variance observed, PCA plots (Fig. 2H and I) and their corresponding loading plots (Fig. 2K and L) for each database were graphed. The largest loadings for the FDA database in the first principal component are the number of non-carbon and aromatic atoms. In turn, for PESTIMEP, the main loadings accounting for most of the variances in the first principal component are hydrophobicity and polarizability, two highly correlated descriptors in this chemical space. The complete information of coefficients for each PCA is summarized in Tables S2–S5.†

Analysis of the PPDB database by MOA

To explore a larger number of pesticide classes and modes of action, including herbicides, insecticides and fungicides, we analyzed the PPDB database. The distribution of the toxicity values by MOA, for herbicides, insecticides and fungicides, is shown in Fig. 3. Only those with more than ten compounds per MOA are included. Unlike the data contained in the PESTIMEP database, the toxicity values are more spread. Notably, the toxicity ranges differently by MOA. For example, while insecticides that act as inhibitors of chitin biosynthesis are the least toxic, those that inhibit AChE are on average the most toxic ones. Also, not surprisingly, on average insecticides are more toxic than herbicides and fungicides. These toxicity profiles provide guidance for the generation of toxicity predictive models. Those sets, by MOA, with a wider range of toxicity values and chemical diversity, will provide a more extended applicability domain. The generation of predicative models by MOA is in progress in our lab.

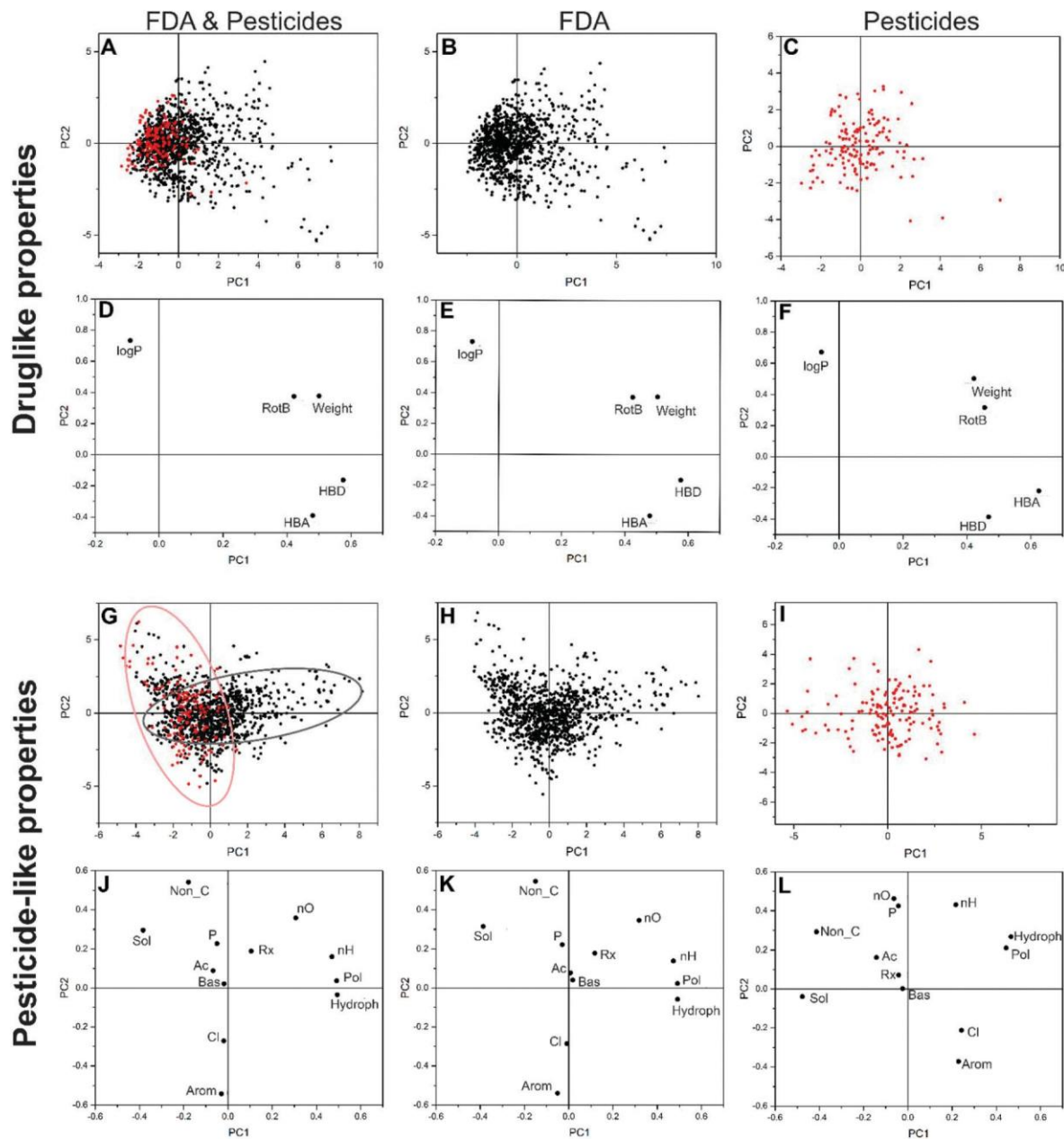


Fig. 2 Chemical space representation of pesticides and approved drugs based on physicochemical properties relevant in drug development and pesticides. Chemical space using druglike properties: (A) FDA and pesticides, (B) FDA and (C) pesticides, and their corresponding loading plots (D),

(E) and (F). Chemical space using pesticide-like properties: (G) FDA and pesticides, (H) FDA and (I) pesticides, and their corresponding loading plots (J), (K) and (L). Physicochemical properties: molecular weight (weight), octanol/water partition coefficient ($\log P$), number of hydrogen bond donors (HBD), number of hydrogen bond acceptors (HBA), number of rotatable bonds (RotB), polarizability (Pol), hydrophobicity (Hydroph), solubility ($\log S$), acidity (Ac), basicity (Bas), reactivity (Rx), number of chlorine atoms (Cl), number of phosphorus atoms (P), oxygen atoms (nO), hydrogen atoms (nH), atoms in aromatic system (Arom) and atoms different from carbon (Non_C). The loading coefficients are summarized in ESI (Tables S3–S6†). The first three PC accounted for 60–93% of variance.

Fig. 4A shows a visualization of the chemical space based on physicochemical properties that have been identified as relevant for pesticides and drugs. This graph includes FDA approved drugs, pesticides contained in the T.E.S.T database and fungicides, herbicides and insecticides, from the PPDB database. Not surprisingly, the larger collections, FDA and T.E.S.T, occupy more spread areas. Based on this two-dimen-

sional graph of physicochemical properties, these collections are not clearly distinguishable. Fig. 4B–D show the equivalent graph but for insecticides, fungicides and herbicides, respectively, color-coded by MOA. Interestingly, the classification of each pesticide type by MOA is distinguishable in this representation, supporting the idea of generating classification models across MOA.

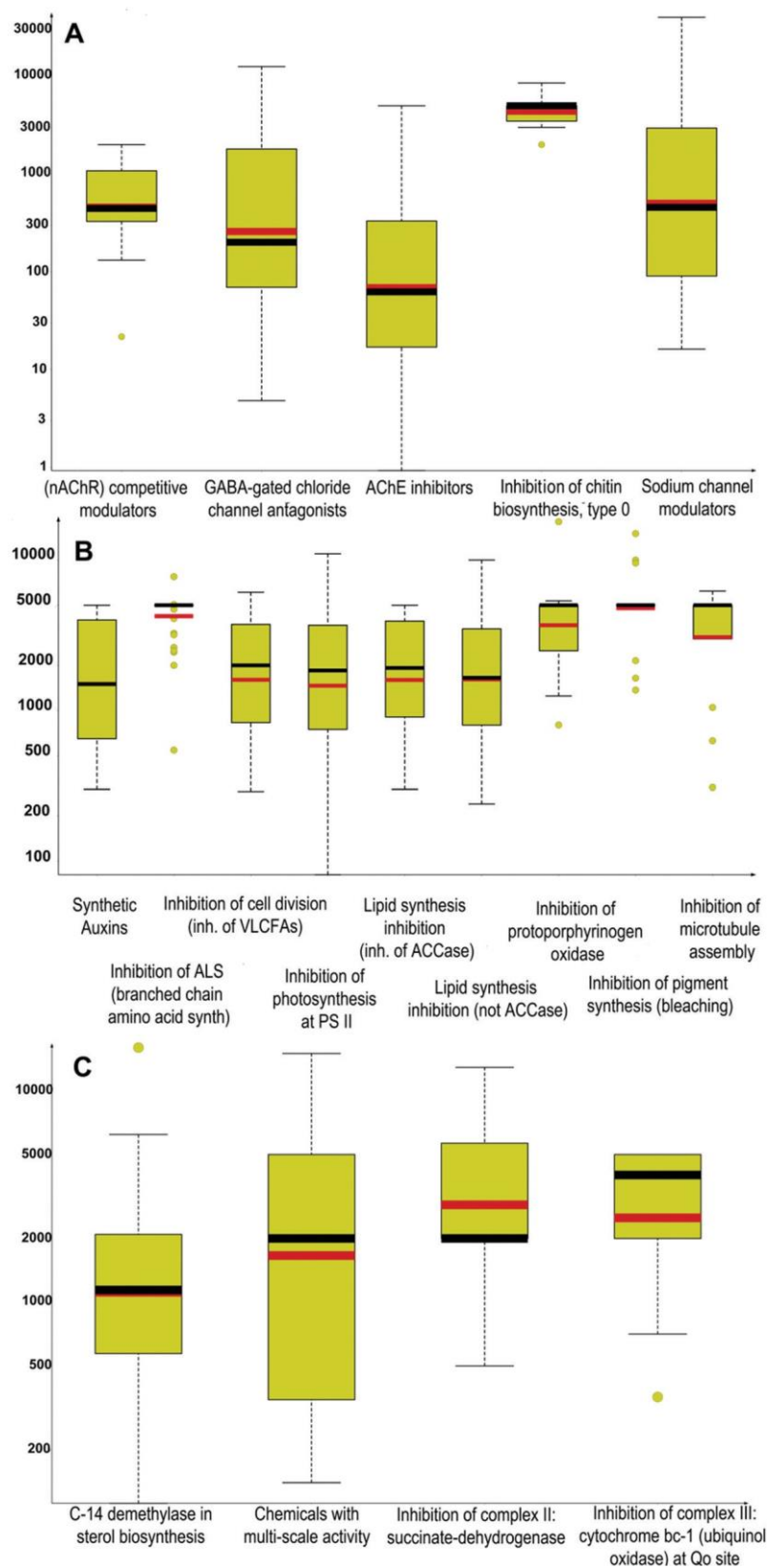


Fig. 3 Distributions of toxicity values by MOA for (A) insecticides, (B) herbicides, and (C) fungicides.

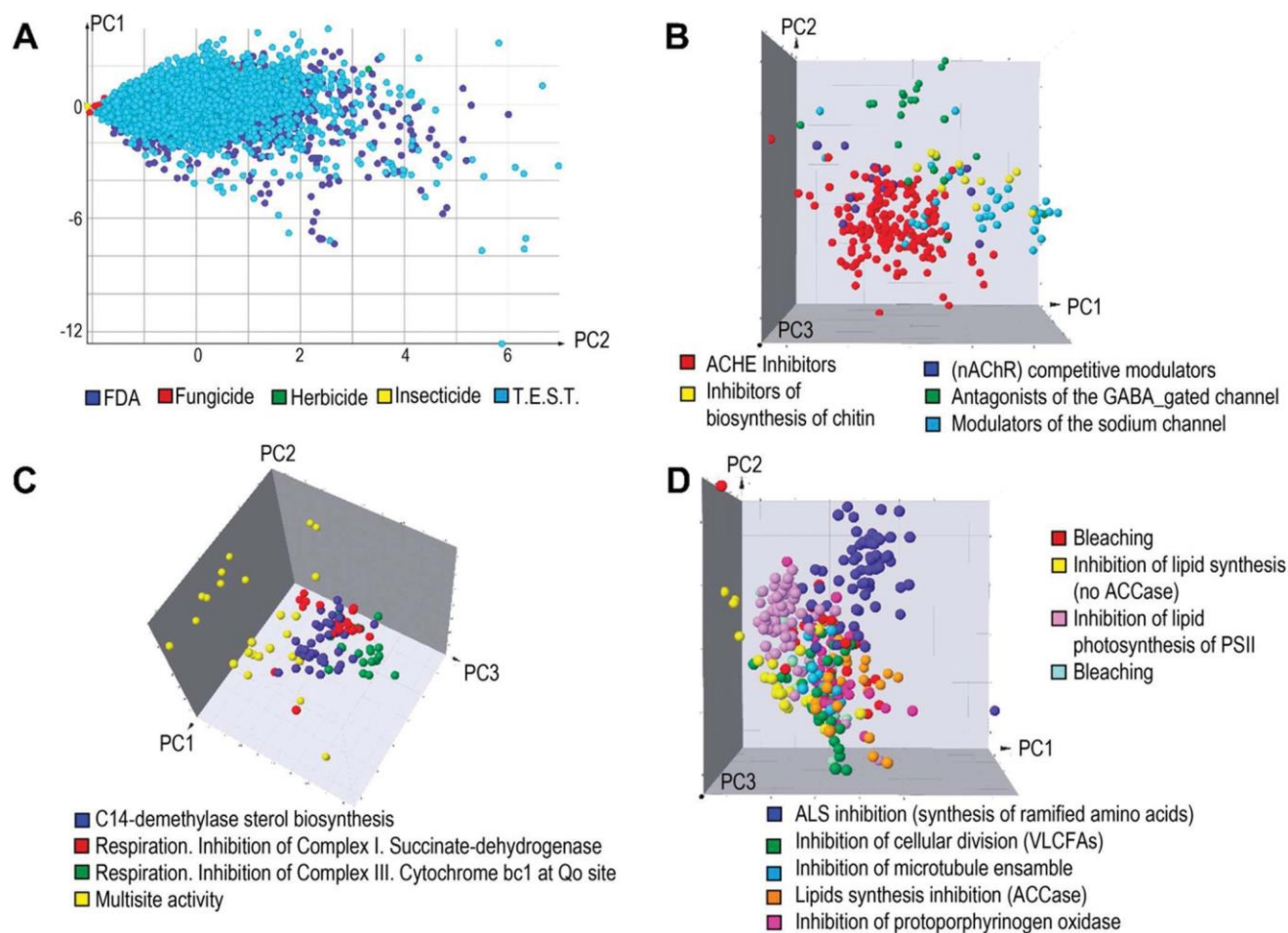


Fig. 4 Chemical space representation of pesticides based on physicochemical properties relevant in pesticides. (A) FDA approved drugs, and pesticides classified by MOA and pesticides contained in T.E.S.T (B) insecticides, (C) fungicides, and (D) herbicides. Physicochemical properties: molecular weight (weight), octanol/water partition coefficient ($\log P$), number of hydrogen bond donors (HBD), number of hydrogen bond acceptors (HBA), number of rotatable bonds (RotB), polarizability (Pol), hydrophobicity (Hydroph), solubility ($\log S$), acidity (Ac), basicity (Bas), reactivity (Rx), number of chlorine atoms (Cl), number of phosphorus atoms (P), oxygen atoms (nO), hydrogen atoms (nH), aromatic atoms (Arom) and atoms different from carbon (Non_C). The first three PC accounted for 60–93% of variance.

In this analysis, the calculated properties included atom counts, physicochemical properties resembling direct measurements based on internal QSAR models ($\log S$, and $\log P$) and descriptors related to the van der Waals surface area, such as hydrophobic, acidic, and basic. In addition, the reactivity descriptor is calculated, which is obtained from the consideration of reactive functional groups. The profiles obtained show that, rather than a differentiation across the type of pesticide, the properties behave differently by MOA, emphasizing the appropriateness of modeling and studying the pesticides considering the MOA classification.

Conclusions

The chemical and biological information contained in the PPDB and PESTIMEP databases is publicly accessible, and

will continue to aid on the development of predictive models and decision making.

Building and curating databases are laborious and time-consuming required tasks. Collecting databases allow for the better use of experimental information already measured, the prediction of new entities, and to guide the design of new compounds or chemical libraries.

The information presented in this work shows the evolution models for the extrapolations of toxicity values across different species, from linear regression models to UFs and to SSDs. As more information is contained in the databases, and of good quality, better models and extrapolations will be possible. At present, however, extrapolations of toxicity values across different species are limited. Nonetheless, the PESTIMEP database allowed the identification of sensitive species and routes of administration, supporting what has been reported in the literature on individual cases. Particularly useful information obtained from the analysis of the PPDB database is the suit-

ability and feasibility of analyzing the information based on MOA. Our current efforts are focused on this direction and the models will be published in due course.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest to declare.

Acknowledgements

This work was supported by Instituto de Quimica-UNAM, CONACyT (project numbers 286854, 220392) and DGAPA-UNAM (PAPIIT IN210518). AMM and JCGR thank DGAPA for postdoctoral fellowships. The authors thank ChemAxon and StatSoft (Statistica and Spotfire) for kindly providing academic licenses for their software.

References

- R. Gozalbes and J. Vicente de Julián-Ortiz, Applications of Chemoinformatics in Predictive Toxicology for Regulatory Purposes, Especially in the Context of the EU REACH Legislation, *Int. J. Quant. Struct.-Prop. Relat.*, 2018, 3, 1–24.
- R. Gozalbes, J. Ortiz and F. López, Computational methods in predictive toxicology: application to the reduction of animal tests in the context of REACH community legislation, *Rev. Toxicol.*, 2014, 31, 157–167.
- B. I. Escher, R. Ashauer, S. Dyer, J. L. Hermens, J.-H. Lee, H. A. Leslie, P. Mayer, J. P. Meador and M. S. Warne, Crucial Role of Mechanisms and Modes of Toxic Action for Understanding Tissue Residue Toxicity and Internal Effect Concentrations of Organic Chemicals, *Integr. Environ. Assess. Manage.*, 2011, 7, 28–49.
- G. Gomez-Jimenez, K. Gonzalez-Ponce, D. J. Castillo-Pazos, A. Madariaga-Mazon, J. Barroso-Flores, F. Cortes-Guzman and K. Martinez-Mayorga, The OECD Principles for (Q)SAR Models in the Context of Knowledge Discovery in Databases (KDD), *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.*, 2018, 113, 85–117.
- E. Holt, R. Weber, G. Stevenson and C. Gaus, Formation of dioxins during exposure of pesticide formulations to sunlight, *Chemosphere*, 2012, 88, 364–370.
- L. Eriksson, N. Kettaneh-Wold, J. Trygg, C. Wikström and S. Wold, *Multi- and Megavariate Data Analysis: Part I: Basic Principles and Applications*, Umetrics Inc., 2006.
- R. Nisbet, J. Elder and G. M. Miner, *Handbook of Statistical Analysis and Data Mining Applications*, Elsevier, 2009.
- C. Hansch and T. Fujita, Classical and Three-Dimensional QSAR in Agrochemistry, *Am. Chem. Soc.*, 1995, 606, 358.
- K. Martinez-Mayorga, A. F. Marmolejo-Valencia, F. Cortes-Guzman, J. C. Garcia-Ramos, E. I. Sanchez-Flores, J. Barroso-Flores, J. L. Medina-Franco and B. Esquivel-Rodriguez, Toxicity Assessment of Structurally Relevant Natural Products from Mexican Plants with Antinociceptive Activity, *J. Mex. Chem. Soc.*, 2017, 61, 186–196.
- P. Ruiz, G. Begluitti, T. Tincher, J. Wheeler and M. Mumtaz, Prediction of acute mammalian toxicity using QSAR methods: A case study of sulfur mustard and its breakdown products, *Molecules*, 2012, 17, 8982–9001.
- A. Golbraikh, M. Shen, Z. Xiao, K. Lee and A. Tropsha, Selection of Training and Test sets for the Development of Validated QSAR Models, *J. Comput.-Aided Mol. Des.*, 2003, 17, 241–253.
- D. A. Dankovic, B. D. Naumann, A. Maier, M. L. Dourson and L. S. Levy, The scientific basis of uncertainty factors used in setting occupational exposure limits, *J. Occup. Environ. Hyg.*, 2015, 12, S55–S68.
- K. A. Lewis, J. Tzilivakis, D. J. Warner and A. Green, An international database for pesticide risk assessments and management, *Hum. Ecol. Risk Assess.*, 2016, 22, 1050–1064.
- L. S. Gold, T. H. Slone, B. N. Ames and N. B. Manley, *Pesticide Residues in Food and Cancer Risk: A Critical Analysis*, Academic Press, 2001.
- G. W. A. Milne, *CRC Handbook of Pesticides*, CRC Press, 1995.
- C. H. Walker, Neurotoxic Pesticides and Behavioural Effects Upon Birds, *Ecotoxicology*, 2003, 12, 307–316.
- WebICE, E.-. *Web-based Interspecies Correlation Estimation (Web-ICE) for Acute Toxicity: User Manual v 3.3*.
- C. A. Morrissey, P. Mineau, J. H. Devries, F. Sanchez-Bayo, M. Liess, M. C. Cavallaro and K. Liber, Neonicotinoid contamination of global surfacewaters and associated risk to aquatic invertebrates: A review, *Environ. Int.*, 2015, 74, 291–303.
- Species Sensitivity Distributions in Ecotoxicology*, ed. L. Posthuma, G. Suter II and T. Traas, CRC Press, Boca Raton, 2002.
- C. M. Tice, Selecting the right compounds for screening: does Lipinski's Rule of 5 for pharmaceuticals apply to agrochemicals?, *Pest Manage. Sci.*, 2001, 57, 3–16.
- S. Avram, S. Funar-Timofei, A. Borota, S. R. Chennamaneni, A. K. Manchala and S. Muresan, Quantitative estimation of pesticide-likeness for agrochemical Discovery, *J. Cheminf.*, 2014, 6, 42.
- C. Clarke, R. J. Woods, J. Gluska, A. Cooper, M. A. Nutley and G.-J. Boons, Involvement of Water in Carbohydrate- Protein Binding, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 12238–12247.
- E. D. Clarke, Beyond physical properties-application of Abraham descriptors and LFER analysis in agrochemical research, *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, 17, 4153–4159.
- E. D. Clarke and J. S. Delaney, Physical and molecular properties of agrochemicals: an analysis of screen inputs, hits, leads, and products, *Chim. Int. J. Chem.*, 2003, 57, 731–734.
- G. Hao, Q. Dong and G. Yang, A comparative study on the constitutive properties of marketed pesticides, *Mol. Inf.*, 2011, 30, 614–622.
- Z. Dashtbozorgi and H. Golmohammadi, Prediction of air to liver partition coefficient for volatile organic compounds using QSAR approaches, *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, 45, 2182–2190.

- 27 J. R. Baker, J. Mihelcic and A. Sabljic, Reliable QSAR for estimating KOC for persistent organic pollutants: correlation with molecular connectivity indices, *Chemosphere*, 2001, 45, 213–221.
- 28 P. M. Bradley, C. A. Journey, K. M. Romanok, L. B. Barber, H. T. Buxton, W. T. Foreman, E. T. Furlong, S. T. Glassmeyer, M. L. Hladik, L. R. Iwanowicz, D. K. Jones, D. W. Kolpin, K. M. Kuivila, K. A. Loftin, M. A. Mills, M. T. Meyer, J. L. Orlando, T. J. Reilly, K. L. Smalling and D. L. Villeneuve, Expanded Target-Chemical Analysis Reveals Extensive Mixed-Organic-Contaminant Exposure in U.S. Streams, *Environ. Sci. Technol.*, 2017, 51, 4792–4802.
- 29 P. Jenschke, Progress of modern agricultural chemistry and future prospects, *Pest Manage. Sci.*, 2015, 72, 433– 455.
- 30 J. Casida, Pest Toxicology: The Primary Mechanisms of Pesticide Action, *Chem. Res. Toxicol.*, 2009, 22, 609– 619.
- 31 T. G. Davies, L. M. Field, P. N. Usherwood and M. S. Williamson, DDT, pyrethrins, pyrethroids and insect sodium channels, *IUBMB Life*, 2007, 59, 151–162.
- 32 J. Stenersen, *Chemical Pesticides Mode of Action and Toxicology*, CRC Press, 2004.
- 33 A. R. Leach and V. J. Willet, *An Introduction to Chemoinformatics*, Kluwer Academic Publishers, 2003.



Simposio del IQ 2018



Depuración y análisis de la base de datos de pesticidas PPDB IUPAC

Adriana Osnaya Hernández, Abraham Madariaga Mazón, Durbis J. Castillo Pazos & Karina Martínez Mayorga
Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, C.P. 04510, Coyoacán, Ciudad de México, México.
adriana_3@comunidad.unam.mx, kmtzm@unam.mx, <https://sites.google.com/iquimica.unam.mx/kmartinez/>

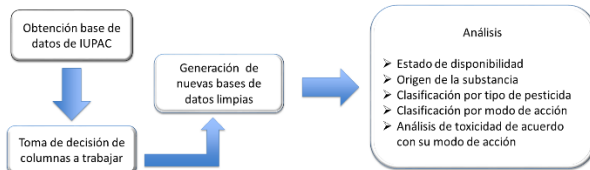
Introducción

Los pesticidas son un grupo muy importante de compuestos químicos utilizados en la agricultura para la protección contra las plagas. La peligrosidad de los pesticidas depende en gran medida de la estructura química que poseen, del metabolismo de los organismos que entran en contacto con él, de la dosis, de su grado de descomposición, del modo de entrada al organismo, entre otros. Esquemas de clasificación basados en la estructura han sido desarrollados para agrupar los productos agroquímicos en función de su modo de acción (MOA, por sus siglas en inglés *mode of action*). La clasificación de agentes agroquímicos con base en los MOA toxicológicos permitirá la agrupación química de los compuestos, permitiendo así generar modelos con mayor poder predictivo. De la base de datos "The PPDB IUPAC" de 2289 pesticidas, se realizó su limpieza para generar los análisis siguientes: Estado de disponibilidad, origen de la sustancia, clasificación por tipo de pesticida, clasificación por modo de acción y análisis de su toxicidad.

Objetivo

✓ Revisión y actualización de una base de datos de pesticidas, así como la limpieza y procesamiento de dichos datos.

Metodología



Resultados

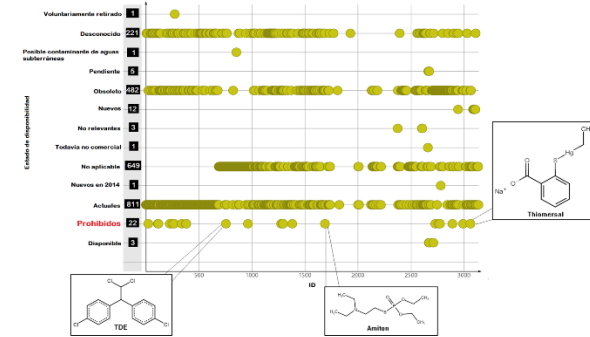


Fig 1. Estado de disponibilidad de los pesticidas en la base de datos.

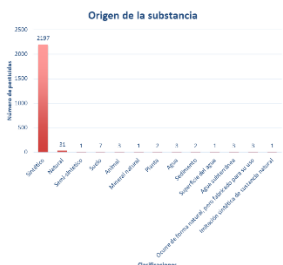


Fig 2. Clasificación de origen de la sustancia para los pesticidas contenidos en la base de datos

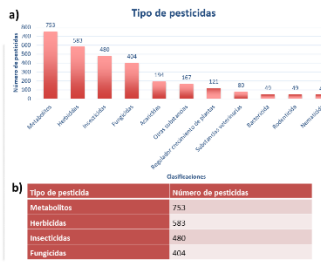


Fig 3. a) Clasificación por tipo de pesticida para los pesticidas contenidos en la base de datos b) Tipos de pesticidas con mayor número de moléculas

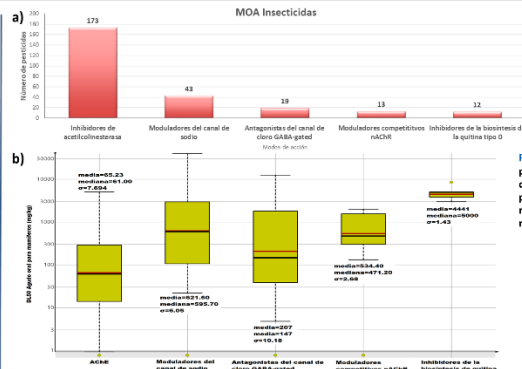


Fig 4. a) Clasificación por modo de acción para Insecticidas contenidos en la base de datos b) Distribución de modos de acción para Insecticidas respecto a su toxicidad reportada (DL50 Aguda oral en mamíferos mg/kg)

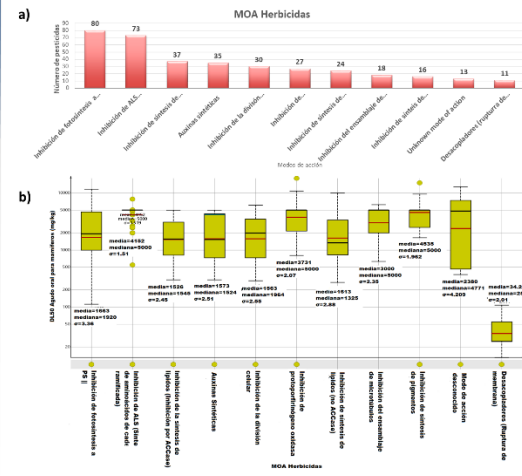


Fig 5. a) Clasificación por modo de acción para Herbicidas contenidos en la base de datos b) Distribución de modos de acción para Herbicidas respecto a su toxicidad reportada (DL50 Aguda oral en mamíferos mg/kg)

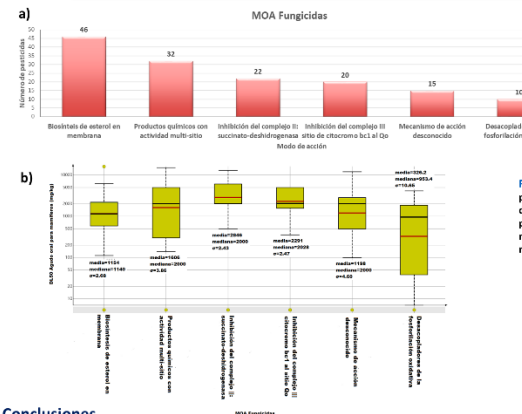


Fig 6. a) Clasificación por modo de acción para Fungicidas contenidos en la base de datos b) Distribución de modos de acción para Fungicidas respecto a su toxicidad reportada (DL50 Aguda oral en mamíferos mg/kg)

Conclusiones

✓ La base de datos de la IUPAC y su procesamiento permitió generar la clasificación de los modos de acción para los tipos de pesticidas: fungicidas, herbicidas e insecticidas.

Perspectivas

✓ Se generaron modelos a partir de la clasificación de modos de acción para insecticidas, herbicidas y fungicidas
✓ Estos modelos permitirán la predicción de valores de toxicidad de pesticidas para cada mecanismo de acción.

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIT) clave: IN210518, Servicio QSAR y al Instituto de Química UNAM. Los autores también agradecen a ChemAxon V17.3, DSIRIS DataWarrior V4.7.2, TIBCO Spotfire V7.10.1 y TIBCO STATISTICA V13.3 por proporcionar licencias o herramientas en línea de libre acceso.

Referencias

- Lewis, K.A., Tzilivakis, J., Warner, D. and Green, A. (2016). An international database for pesticide risk assessments and management. Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal. 2016. [En línea] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/10807039.2015.1133242>.
- Environmental Protection Agency. 2018. [En línea] (Actualizado marzo de 2018). Disponible en: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2018-04/documents/chap-07-mar-2018.pdf> [Último acceso el 12 de mayo de 2018].
- Fungicide resistance action committee. 2017. [En línea] (Actualizado marzo de 2017) Disponible en: http://www.frac.info/docs/default-source/publications/frac-mode-of-action-poster-march-201719b282c512362eb9a1e1f0004a415d.pdf?sfvrsn=5f84a9a_2 [Último acceso el 18 de mayo de 2018].
- Herbicide resistance action committee. 2010. [En línea] (Actualizado 2010) Disponible en: <http://www.weedsience.org/Images/MOAPoster/moaposter.pdf> [Último acceso el 18 de mayo de 2018].
- IRAC. Clasificación del modo de acción. Comité de acción contra la resistencia a insecticidas. 2016. [En línea] (Actualizado abril 2016) Disponible en: www.irac-online.org/documents/moa-structures-poster-spanish/ [Último acceso el 18 de mayo de 2018].



Classification and prediction models of PPDB-IUPAC and T.E.S.T. databases



Gabriela Gomez-Jimenez, Adriana Osnaya-Hernandez, Abraham Madariaga-Mazon, Durbis Javier Castillo-Pazos and Karina Martínez-Mayorga
Departamento de Fisicoquímica, Instituto de Química, UNAM

<https://sites.google.com/iquimica.unam.mx/kmartinez/>
<https://qsar.iquimica.unam.mx/>
gabbgomez@hotmail.com, adriana_3@comunidad.unam.mx, kmtzm@unam.mx

22nd EuroQSAR

ABSTRACT

The comprehensive Pesticide Properties Database (PPDB-IUPAC) contains 2288 compounds, classified by type of pesticide and mode of action (MOA). T.E.S.T. database (v. 4.2.1) contains 7413 pesticides. Based on PPDB-IUPAC database, we are developing classification models by type of pesticide and MOA, to classify compounds contained in T.E.S.T. and other databases. Additionally, predictive models using these data are in progress. As an example, we present a model of acute oral toxicity in rat, developed using 121 herbicides. Descriptors were calculated with Dragon 6. Predictive models, developed in QSARINS, consisted of multiple linear regressions estimated with ordinary least squares, and genetic algorithms for variable selection. Leave-one-out cross validation, Y-scrambling and applicability domain was analyzed. The statistics of the best model are: Model development and internal validation: $R^2=0.816$, $Q^2_{LOO}=0.777$. External validation: $Q^2_{F1}=0.647$, $R_{ext}=0.644$, $CCC=0.789$.

Goal

Generate local predictive models of acute oral toxicity in rat of compounds contained in the T.E.S.T and PPDB-IUPAC databases.

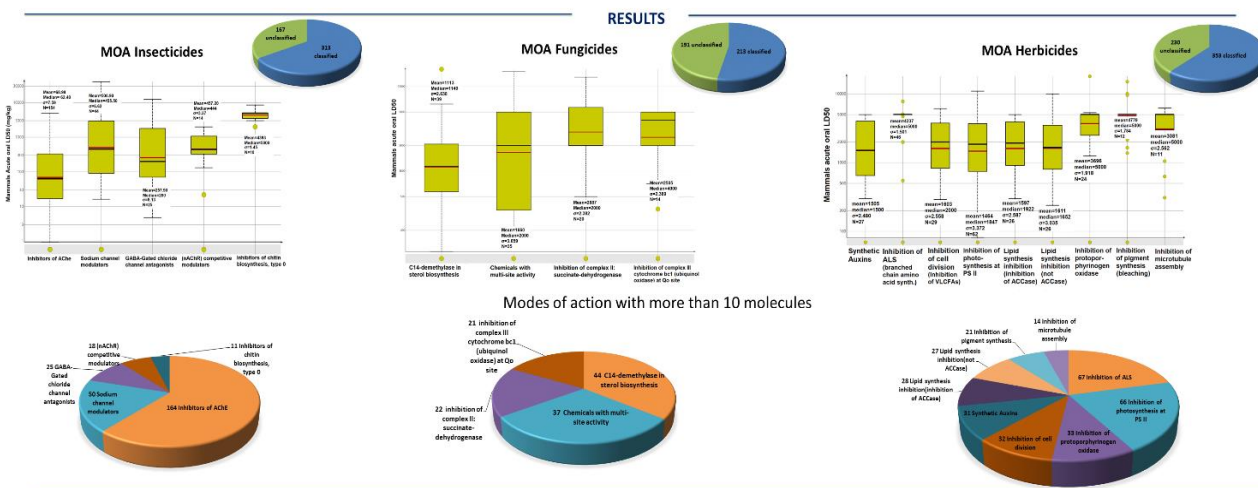
METHODOLOGY

The insecticides, fungicides and herbicides contained in PPDB-IUPAC database were classified by mode of action according to IRAC, FRAC and HRAC. The distributions of toxicity data, shown in the box plots, indicate the suitability of the development of predictive models according to these subsets.

For the development of predictive models of herbicides, 5270 descriptors were calculated with Dragon 6. The descriptors were filtered by constant and semiconstant values (> 80%), missing values and pairwise correlations (> 98%), resulting in 374 descriptors. The initial set, containing 116 molecules was splitted into two groups: 99 for training and 17 for external validation, and the molecular descriptor values were normalized.

The models, developed in QSARINS, were calculated by means of MLR, using the OLS method. The initial selection, based on low dimension models (2D), was followed by the selection of variables using genetic algorithms. After the analysis of all the models calculated one was selected. Leave-one-out cross validation, Y-scrambling and applicability domain was analyzed for the selected model.

RESULTS



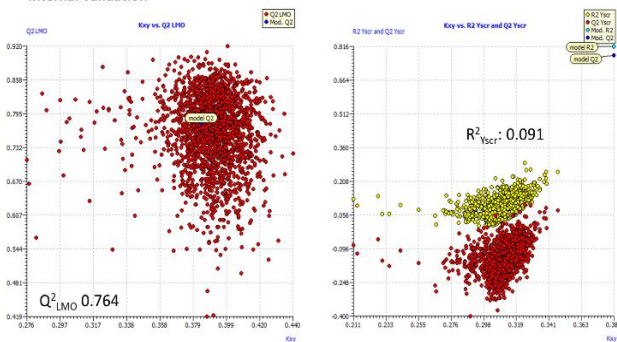
The statistics of the best model are: $R^2=0.816$, $Q^2_{LOO}=0.777$

Model equation:

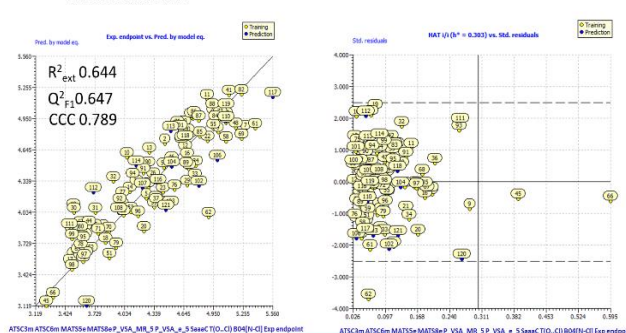
$$pLD_{50} = 4.86 + 0.85 ATSC3m - 0.72 ATSC6m - 0.81 MATS5e + 0.73 MATS8e + 0.32 P_VSA_MR_5 - 0.52 P_VSA_e_5 - 0.77 SaaaC - 1.5 T(O..C) + 0.24 B04[N-C]$$

Mass Electronegativity Molar refractivity Electronic states Topological distances

Internal Validation



External Validation



CONCLUSIONS

- PPDB-IUPAC and T.E.S.T. databases are structurally complementary.
- Predictive models based on MOA is possible and relevant and feasible approximately 50% of the pesticides contained in PPDB-IUPAC.
- The selected subset of molecules provided a validated predictive model for acute oral toxicity in rat, for benzimidazoles.

ACKNOWLEDGEMENTS

Institute of Chemistry, UNAM, Grupo QUIBIC-IQ and Senosiain Laboratorios, for the funding. The developers of T.E.S.T., OSIRIS DataWarrior ChemAxon, QSARINS, TIBCO Statistica and Spotfire, for providing free access academic licenses.

REFERENCES

IRAC Mode of Action Classification Scheme, 2018. <http://www.irc-online.org/modes-of-action/>
FRAC MoA Poster, 2017. <http://www.frac.info/publications/downloads>
The World of Herbicides, 2010. <http://hraglobal.com/tools/world-of-herbicides-map>
Gomez-Jimenez, et al. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.*, May 2018.
Gozalbes, R, et al. *Revista de Toxicología* 2014, 31 (2): 157-67.
Gramatica, Paola. *QSAR Comb. Sci.* 2007, 26 (5): 694-701.
Tropsha, Alexander, and Alexander Golbraikh. 2007. *Curr. Pharm. Des.* 2007, 13 (34): 3494-3504.



Classification models of pesticides by mode of action



Adriana Osnaya-Hernandez, Gabriela Gómez-Jiménez, Daniel Chavez, Fernando Cortes-Guzman, Abraham Madariaga, José G Rosas-Jiménez, Luis F Morales-Curiel and Karina Martínez-Mayorga
Departamento de Fisicoquímica, Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México

<https://www.iqumica.unam.mx/>
<https://www.qsar.iqumica.unam.mx/>
gabbgomez@hotmail.com, kmtzm@unam.mx

3126642

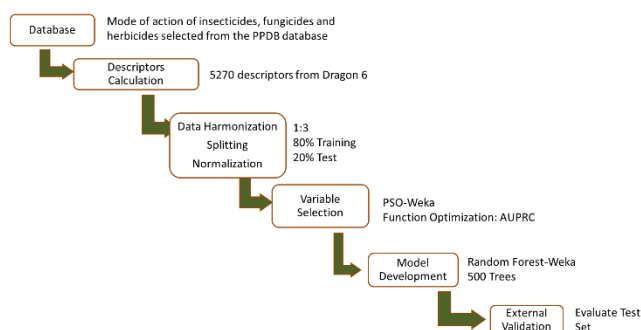
ABSTRACT

Pesticides are substances widely used in agriculture to control pests, including weeds. One of the most informative and commonly used endpoint in regulatory settings is the acute oral toxicity in rat. This endpoint can be predicted using QSAR models on different computational platforms. These are typically global or similarity-based models. Classifications by modes of action (MOA) could generate local models with higher accuracy. In this study, we present a classification model by MOA of pesticides. The Pesticides Property DataBase (PPDB) was used as a reference. PPDB contains 2288 pesticides including insecticides, fungicides and herbicides and are classified by MOA. Classification models of the pesticides in PPDB were developed by the most common MOA. After balancing the classes, a random forest algorithm was used for classification, and an external validation was also carried out, rendering a minimum of 0.71 of Kappa statistic. Predictive models, using these data, are in progress.

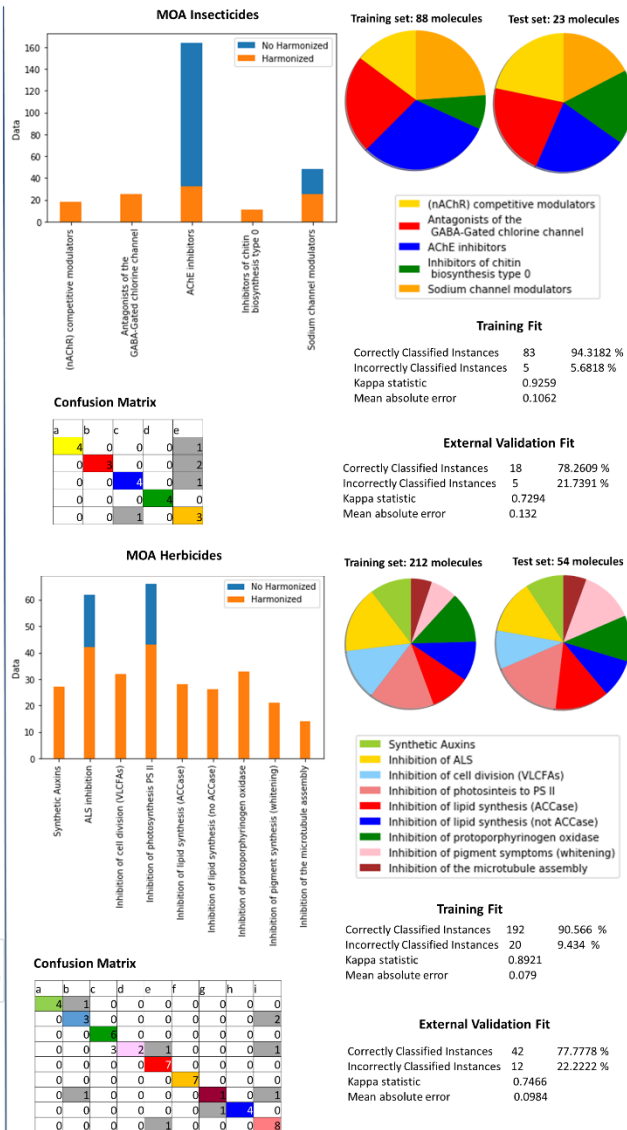
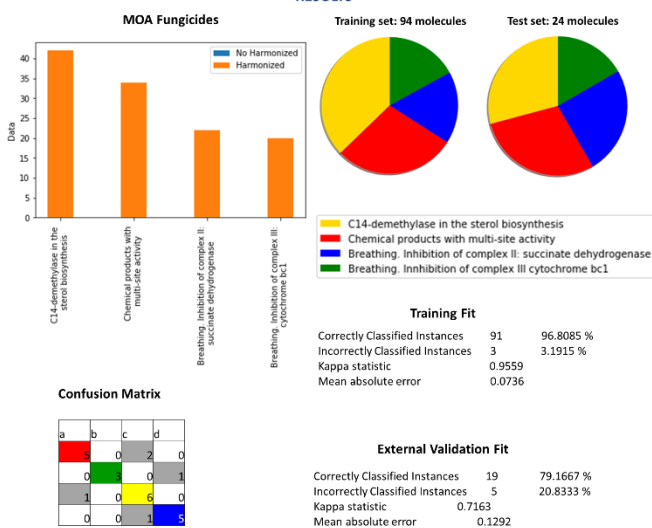
Goal

To generate classification models based on modes of action (MOA) of pesticides contained in the PPDB database.

METHODOLOGY



RESULTS



CONCLUSIONS

The selected subset of molecules provided validated classification models by MOA, highlighting the relevance and feasibility for approximately 50% of the pesticides contained in PPDB database.

ACKNOWLEDGEMENTS

Institute of Chemistry, UNAM, Grupo QUIBIC-IQ and Biosen Laboratories, for the funding. The developers of T.E.S.T., OSIRIS DataWarrior ChemAxon, QSARINS, TIBCO Statistica and Spotfire, for providing free access academic licenses.

REFERENCES

IRAC Mode of Action Classification Scheme, 2018. <http://www.irac-online.org/modes-of-action/>
FRAC. MoA Poster, 2017. <http://www.frac.info/publications/downloads>
The World of Herbicides, 2010. <http://hracglobal.com/tools/world-of-herbicides-map>

Gomez-Jimenez, et al. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.*, May 2018.
Gozálbes, R, et al. *Revista de Toxicología* 2014, 31 (2): 157-67.
Gramatica, Paola. *QSAR Comb. Sci.* 2007, 26 (5): 694-701.
Trogha, Alexander, and Alexander Golbraikh. 2007. *Curr. Curr. Res. Des.* 2007, 13 (34): 3494-3504.



ACS Student Chapters
Chemistry for Life®

