

TOXICIDAD AGUDA DE PESTICIDAS ORGANO FOSFORADOS Y ANÁLISIS DE LA RELACIÓN CUANTITATIVA DE ESTRUCTURA ACTIVIDAD (QSAR)

ACUTE TOXICITY OF ORGANOPHOSPHORUS PESTICIDES AND ANALYSIS OF QUANTITATIVE STRUCTURE - ACTIVITY RELATIONSHIP (QSAR)

TOXICIDADE AGUDA DE PESTICIDAS E ANÁLISE DA RELAÇÃO QUANTITATIVA ESTRUTURA-ATIVIDADE (QSAR)

BEATRIZ EUGENIA JARAMILLO C.¹, IRINA MARTELO E.², EDISSON DUARTE R.³

RESUMEN

*Los pesticidas organofosforados son ésteres del ácido fosfórico (OPs), frecuentemente utilizados como insecticidas y acaricidas. Son un grupo muy importante de contaminantes ambientales empleados en la agricultura intensiva para la protección contra las plagas, producen disturbios en las reacciones bioquímicas normales necesarias para el metabolismo, exhiben un amplio rango de toxicidad para los mamíferos y actúan sobre el sistema nervioso central como inhibidores de la acetilcolinesterasa. En este estudio se evaluó la concentración letal media (CL50) de diecisiete compuestos organofosforados usando *Artemia franciscana*. El compuesto que presentó mayor toxicidad fue el fentión con CL50 de 6,26 µg/mL a las 24h de*

Recibido para evaluación: 09/04/2013. **Aprobado para publicación:** 23/01/2014.

- 1 Universidad de Cartagena Campus de Zaragocilla. Docente Investigadora del Programa de Química, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Directora del Grupo de Investigaciones Agroquímicas. Ph. D en Química. Cartagena, Colombia.
- 2 Universidad de Cartagena Campus de Zaragocilla. Grupo de Investigaciones Agroquímicas. Química. Cartagena, Colombia.
- 3 Universidad de Cartagena Campus de Zaragocilla. Docente del Programa de Química, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Grupo de Investigaciones Agroquímicas. M. Sc. Ciencias Ambientales. Cartagena, Colombia.

Correspondencia: bjaramilloc@unicartagena.edu.co; beatrizjaramilloc@yahoo.com

exposición y de 0,11 $\mu\text{g}/\text{mL}$ a las 48h y aquellos con menor toxicidad fueron: clorpirifos y malatión con valores de CL_{50} mayores de 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Modelos QSAR (relación cuantitativa existente entre la estructura y la actividad) fueron desarrollados para predecir la toxicidad de los OPs correlacionando sus valores LC_{50} con descriptores moleculares, usando métodos computacionales y herramientas estadísticas. El momento dipolar (μ) y el coeficiente de partición octanol/agua (Log P) fueron los descriptores moleculares que presentaron la mejor correlación lineal con R^2 de 0,8107 y 0,8546 para 24 y 48 h de exposición, respectivamente, de OPs frente *A. franciscana*.

ABSTRACT

Organophosphate pesticides are phosphoric acid esters (OPs) often used as insecticides and acaricides. They are a very important group of environmental pollutants used in intensive agriculture for protection against pests, produce disturbances in biochemical reactions necessary for normal metabolism, exhibit a wide range of mammalian toxicity and act on the central nervous system as inhibitors of acetylcholinesterase. In this study, the median lethal concentration (LC_{50}) of seventeen organophosphorus compounds against *Artemia franciscana* was evaluated. The most toxic compound was Fenthion with LC_{50} of 6,26 $\mu\text{g}/\text{mL}$ at 24 h of exposure and 0,11 $\mu\text{g}/\text{mL}$ at 48 h; and those with less toxicity were Chlorpyrifos and Malathion with LC_{50} values greater than 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Quantitative structure activity relationships (QSAR) models were developed to predict toxicity of OPs by correlating LC_{50} values with molecular descriptors by using computational methods and statistical tools. The molecular descriptors, which showed the best relationship, were Dipole moment (μ) and the partition coefficient octanol/water (LogP). They showed a significant linear correlation with R^2 of 0,8107 and 0,8546 for 24 h and 48 h of exposure against *A. franciscana* respectively.

RESUMO

Pesticidas organofosforados são ésteres de ácido fosfórico (PO), são muitas vezes utilizados como inseticidas e acaricidas. Eles são um grupo muito importante de poluentes ambientais utilizados na agricultura intensiva para a proteção contra as pragas, produzem perturbações em reações bioquímicas necessárias para o metabolismo normal, exibem uma vasta gama de toxicidade para os mamíferos e actuam sobre os inibidores centrais do sistema nervoso da acetilcolinesterase. Neste estudo, foi avaliada a toxicidade de 17 compostos organofosforados usando *A. franciscana*. O composto mostrou-se com maior toxicidade LC_{50} fentião 6,26 $\mu\text{g}/\text{mL}$ após 24 horas de exposição e 0,11 $\mu\text{g}/\text{mL}$ às 48 h e aqueles com menos toxicidade foram clorpirifos e malation com valores LC_{50} superior a 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$. QSAR (relação quantitativa entre a estrutura e atividade) foram desenvolvidos para prever a toxicidade de PO CL_{50} correlacionando com descriptores moleculares, usando métodos computacionais e ferramentas estatísticas. O momento de dipolo (μ) e do coeficiente de partição octanol / água (LogP) descriptores moleculares foi o que apresentou melhor correlação linear com R^2 de 0,8107 e 0,8546 por 24 e 48 h de exposição a organofosforados contra *A. franciscana*, respectivamente.

PALABRAS CLAVE:

Artemia franciscana, Concentración letal media, Descriptores moleculares.

KEYWORDS:

Artemia franciscana, Median lethal concentration, Molecular descriptors.

PALABRAS-CHAVE:

Artemia franciscana, Concentração letal média, Descriptores moleculares.

INTRODUCCIÓN

Los pesticidas son un grupo muy importante de contaminantes ambientales utilizados en la agricultura intensiva para la protección contra las plagas, su aplicación anual estimada es de 4 millones de toneladas, pero sólo el 1% de estos compuestos llegan a ser efectivos para eliminar plagas [1,2].

Debido a su toxicidad intrínseca, varias investigaciones han demostrado que los pesticidas pueden ser extremadamente peligrosos, especialmente cuando se encuentran en los cuerpos de agua, y si se usan indiscriminadamente pueden causar daños a las personas y el medio ambiente tanto a corto como a largo plazo [3-4].

La toxicidad de los pesticidas organofosforados depende de su estructura química, el metabolismo del organismo, la concentración, es decir, la dosis, grado de descomposición, el modo de entrada al organismo, entre otros. Los efectos tóxicos mejor descritos en los OFs, son los que siguen a la intoxicación aguda como consecuencia de la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE). A diferencia de otros productos químicos artificiales, los plaguicidas organofosforados pueden afectar a una gran proporción de la población humana, como resultado de la exposición mediante el uso doméstico, la proximidad a las actividades agrícolas y el consumo de agua y alimentos contaminados [5,6]. Para medir la toxicidad de un compuesto, es utilizado con frecuencia el bioensayo con *Artemia franciscana*, denominada también *Artemia salina* [7,8]. Este pequeño crustáceo posee larvas (nauplios) que son sensibles a gran variedad de sustancias. Los huevos de la *Artemia franciscana* son vendidos como alimento para peces. Es un organismo completo en cuanto a sistemas enzimáticos se refiere. Es utilizado no sólo para evaluar la toxicidad de productos vegetales, sino también como método de comprobación de actividad para algunos pesticidas, anestésicos, micotoxinas, toxinas de dinoflagelados y cianobacterias, metales pesados, entre otros. Estos organismos son muy valiosos porque la realización de los bioensayos son muy sencillos y poco costosos y porque pueden utilizarse como métodos de detección para seleccionar fármacos o compuestos muy tóxicos en las fases tempranas de su desarrollo [7-9].

Por otra parte, la búsqueda de nuevos y mejores medicamentos ha sido la principal fuerza impulsora del desarrollo de metodologías que relacionen la estructura molecular con la actividad biológica. Gracias a la

existencia de descriptores numéricos de la estructura molecular (tales como la hidrofobicidad, las propiedades estéricas, la forma y la topología moleculares, el grado de ramificación, la conectividad molecular etc.) y a la disponibilidad de parámetros numéricos (CL_{50} , DL_{50} , IC_{50} , etc.) para medir la actividad biológica, ha sido posible aplicar métodos de la estadística multivariada a la búsqueda de relaciones cuantitativas entre estructura y actividad (conocidas como QSAR por sus siglas en inglés) [10, 11].

La estructura molecular y las propiedades biológicas incluyendo la concentración letal media de sustancias químicas pueden ser relacionadas a través de diferentes parámetros estructurales, tales como: el coeficiente de partición (Log p), el tamaño molecular, la carga absoluta, etc., los cuales, pueden ser determinados usando métodos computacionales [10,11].

MÉTODO

La metodología usada en esta investigación fue realizada en el Laboratorio del Grupo de Investigaciones Agroquímicas de la Universidad de Cartagena y constó de cuatro etapas: Determinación de las CL_{50} de cada uno de los compuestos OPs, cálculos de los descriptores moleculares, análisis estadístico para la descripción del modelo y la validación del mismo.

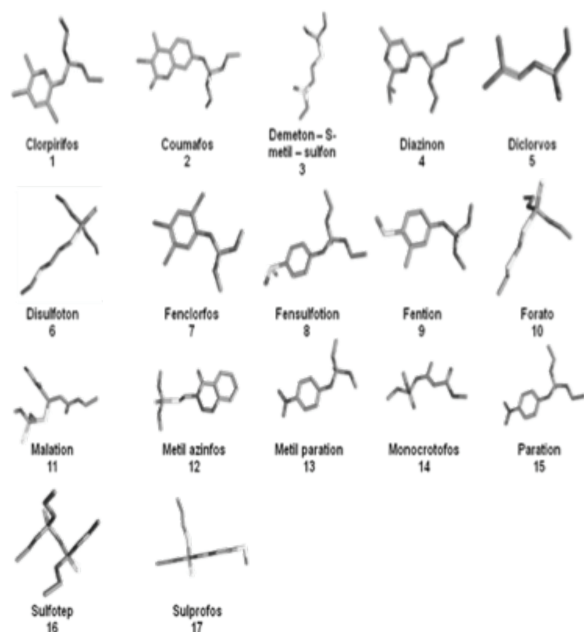
Determinación de la toxicidad aguda (CL_{50}) de los pesticidas organofosforados

Para la evaluación de la toxicidad aguda (CL_{50}) de los pesticidas organofosforados descritos en la Figura 1, se realizaron inicialmente ensayos preliminares frente a *Artemia franciscana*, con el fin de establecer los rangos de concentraciones que permitieron determinar la CL_{50} de cada uno de estos compuestos por medio del método de análisis *Probit* [12,13]. La determinación de la CL_{50} de cada uno de OPs fue realizada determinando el número de nauplios muertos, luego de un período de incubación de 24 y 48 horas, usando agua de mar previamente filtrada.

Filtración del agua de mar

El agua de mar fue colectada aproximadamente a 2 km de la playa de Bocachica, Cartagena y transportada al Laboratorio del Grupo de Investigaciones Agroquímicas de la Universidad de Cartagena. El agua de mar se filtró con papel filtro Whatman N° 40 a temperatura

Figura 1. Estructura de los pesticidas organofosforados empleados.

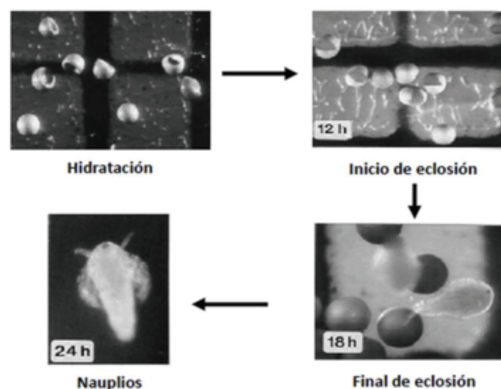


de 25 °C, posteriormente dos filtraciones fueron realizadas con filtro de 0,45 μm utilizando un equipo de filtración por membrana. Finalmente, debió cumplir con las siguientes condiciones con el fin de garantizar las condiciones óptimas para la eclosión de los huevos y el desarrollo de la *Artemia franciscana*: Conductividad: 50 mS/cm, pH: 7,8 – 8 y Salinidad: 15 - 35 % (Figura 2).

Ensayo preliminar. Inicialmente fue preparada una solución stock de OPs de 10 mg/mL utilizando dimetilsulfoxido como disolvente, a partir de esta solución se prepararon disoluciones en viales de 10 mL a las siguientes concentraciones: 1, 5, 10, 20, 30, 40, 60, 80, 100 $\mu\text{g/mL}$ de organofosforados utilizando agua de mar para completar volumen. A las 24 y 48 horas, el porcentaje de mortalidad fue evaluado.

Ensayo de toxicidad aguda (CL_{50}). Por cada bioensayo fueron preparadas tres réplicas por concentración y en cada vial fueron colocadas 10 larvas en 10 mL de las soluciones a evaluar. La cantidad de dimetilsulfoxido (DMSO) escogido fue tenida en cuenta para preparar el control negativo con agua de mar. El conteo de organismos muertos fue realizado a las 24 y 48 horas después de colocar las larvas en las diferentes soluciones. Los bioensayos fueron realizados por triplicado.

Figura 2. Hidratación, eclosión y desarrollo de los nauplios de *Artemia franciscana*.



Cálculo de la concentración letal media (CL_{50}). Para la determinación de la concentración letal media (CL_{50}) de los OPs frente a *Artemia franciscana* se calculó inicialmente el porcentaje de mortalidad para cada bioensayo y luego fueron transformados a la escala *probit* [12,13]. Las concentraciones utilizadas fueron transformadas al logaritmo en base 10. Luego fueron graficados los valores de la escala *probit* contra los logaritmos de las concentraciones, obteniendo así la ecuación de la curva mediante regresión lineal, la cual permitió calcular la CL_{50} .

Análisis cuantitativo de la relación estructura actividad (QSAR)

Inicialmente las moléculas de estudio (Figura 1) fueron dibujadas mediante el programa GaussView y optimizadas con el método Hartree Fock y la base de cálculo 6-31g* empleando el programa Gaussian 03, Revisión B.02 [14]. Seguido de la optimización molecular, se calcularon varios descriptores entre ellos: DPSA-2, TPSA, WNSA-3: que combinan información sobre la superficie de área de la molécula y su carga parcial; ATSm1, ATSm5: descriptores de auto-correlación que usan el peso atómico; Wnu2.unity: Descriptor basado en una serie de ponderaciones del átomo; E: energía Total, μ : Momento Bipolar, Log P: coeficiente de partición octanol/agua, etc., utilizando para la mayoría de ello el programa CDK Descriptor Calculator GUI (v 1.3.2) [15].

Análisis estadístico y obtención de los modelos

Los modelos que relacionan la actividad (CL_{50}) de los compuestos organofosforados con su estructura molecular fueron obtenidos mediante el método estadístico

de regresión lineal múltiple. Para este fin se utilizó, en primer lugar, la técnica de obtención de descriptores no redundantes, la cual consistió en correlacionar los descriptores de a pares en una matriz de correlación, para eliminar aquellos considerados redundantes. Para los pares de descriptores que presentaron un coeficiente de correlación mayor de 0,8, fue eliminado aquel que presentaba menor relación con la variable dependiente. Adicionalmente aquellos descriptores que presentaron una correlación, entre sí, menor de 0,8 fueron correlacionados con la variable dependiente.

Con el conjunto de compuestos utilizados y los descriptores seleccionados se realizaron numerosas regresiones lineales múltiples usando el programa *GraphPad InStat* Versión 3. 10, 32 bit para *Windows* [16]. El modelo fue considerado estadísticamente sobre la base del coeficiente de regresión R^2 , el estadístico F y el valor-p. Todos los parámetros de las ecuaciones fueron trabajados con un nivel de confianza del 95%.

Validación del modelo. Una vez obtenido el modelo, este fue validado mediante la técnica de validación cruzada. Para tal fin se excluyó inicialmente una molécula de la base de datos, luego con los datos restantes se obtuvo un nuevo modelo con el cual fue obtenido el valor de CL_{50} de la molécula eliminada. De igual manera fue repetido el proceso para cada una de las moléculas restantes. Una vez generados los datos mediante esta técnica se realizó una correlación con los CL_{50} calculados y los experimentales, hallando así un nuevo coeficiente de correlación múltiple el cual fue comparado con el que aparece en el modelo.

RESULTADOS

Determinación de toxicidad aguda (CL_{50}) de los compuestos organofosforados

La CL_{50} de los OPs fue establecida mediante el uso de bioensayos de toxicidad aguda frente a *Artemia franciscana*. Los valores de CL_{50} e intervalo de confianza IC de cada uno de los compuestos para 24 y 48 h de exposición frente a *Artemia franciscana* se encuentran en el Cuadro 1. Los resultados presentados en ésta, revelan que el compuesto organofosforado con mayor toxicidad frente a *Artemia franciscana* después de 24 horas de exposición fue el Fentión (6,26 $\mu\text{g}/\text{mL}$), mientras que el de menor toxicidad fue el Clorpirifos con CL_{50} de 109,85 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Cuadro 1. CL_{50} e intervalos de confianza (I.C.) del 95% de OPs frente a *Artemia franciscana*.

Nº	Organo fosforado	Tiempo (h)	CL_{50} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	I.C. (95%)
1	Clorpirifos	24	109,85	104,35 – 115,63
		48	22,34	21,23 – 23,52
2	Coumafos	24	-	-
		48	73,21	69,55 – 77,06
3	Demeton-S-metil-sulfon	24	-	-
		48	82,80	78,66 – 87,16
4	Diazinon	24	10,57	10,04 – 11,13
		48	0,44	0,42 – 0,46
5	Diclorvos	24	13,03	12,38 – 13,72
		48	2,87	2,73 – 3,02
6	Disulfoton	24	16,08	15,28 – 16,93
		48	0,79	0,75 – 0,83
7	Fenclorfos	24	24,71	23,48 – 26,01
		48	1,01	0,96 – 1,97
8	Fensulfotión	24	72,01	68,41 – 75,80
		48	5,07	4,82 – 5,34
9	Fentión	24	6,26	5,95 – 6,59
		48	0,11	0,10 – 0,11
10	Forato	24	17,46	16,58 – 18,38
		48	4,14	3,94 – 4,36
11	Malation	24	102,45	97,33 – 107,85
		48	29,21	27,75 – 30,74
12	Metil-azinfos	24	32,39	30,77 – 34,10
		48	18,44	17,52 – 19,41
13	Metil-paration	24	13,40	12,73 – 14,10
		48	0,97	0,92 – 1,02
14	Monocrotofos	24	-	-
		48	59,53	56,55 – 62,66
15	Paration	24	31,61	30,03 – 33,27
		48	1,08	1,03 – 1,14
16	Sulfotep	24	69,04	65,59 – 72,67
		48	1,91	1,81 – 2,01
17	Sulprofos	24	-	-
		48	8,96	8,51 – 9,43

Los pesticidas que presentaron toxicidad entre 10 y 50 $\mu\text{g/mL}$ fueron: (diazinón (10,57 $\mu\text{g/mL}$), metil – para-tión (13,40 $\mu\text{g/mL}$), fenclorfos (24,71 $\mu\text{g/mL}$), para-tión (31,61 $\mu\text{g/mL}$) y metil – azinfos (32,39 $\mu\text{g/mL}$) los cuales presentan estructuras cíclicas, como también diclorvos (13,03 $\mu\text{g/mL}$), disulfotón (16,08 $\mu\text{g/mL}$) y forato (17,46 $\mu\text{g/mL}$) con estructuras alicíclicas.

Los pesticidas que presentaron toxicidad entre 10 y 50 $\mu\text{g/mL}$ fueron: (diazinón (10,57 $\mu\text{g/mL}$), metil – para-tión (13,40 $\mu\text{g/mL}$), fenclorfos (24,71 $\mu\text{g/mL}$), para-tión (31,61 $\mu\text{g/mL}$) y metil – azinfos (32,39 $\mu\text{g/mL}$) los cuales presentan estructuras cíclicas, como también diclorvos (13,03 $\mu\text{g/mL}$), disulfotón (16,08 $\mu\text{g/mL}$) y forato (17,46 $\mu\text{g/mL}$) con estructuras alicíclicas.

Análisis de relación estructura actividad

Para el análisis de estructura actividad de los compues-tos organofosforados se escogieron seis descriptores moleculares de acuerdo a la bibliografía [10,17,18].

Para la obtención del modelo por regresión lineal múlti-ple (RLM), inicialmente se correlacionaron los descrip-tores junto con las variables dependientes (CL_{50} 24h y CL_{50} 48h) en una matriz de correlación y usando como criterio de selección el coeficiente de correlación R^2 , tomando como valor límite 0.8. Es decir, aquellos des-criptores cuya correlación presentaba un valor de R^2 mayor a ese límite fueron excluidos.

Los modelos predictivos con sus respectivos coeficien-tes y parámetros estadísticos para 24 y 48 horas de exposición se presentan en las ecuaciones 1 y 2 res-pectivamente para los 17 compuestos seleccionados para el estudio:

$$CL_{50}(24h) = -151,74 + 0,1124(DPSA - 2) + 5,566(\mu) - 0,03168(E) \quad (\text{Ec. 1})$$

$$R^2=0,8107 \quad F=12,8499 \quad p=0,0013$$

$$CL_{50}(48h) = -81,786 + 8,235(LogP) + 0,8924(TPSA) - 0,1371(WNSA - 3) \quad (\text{Ec. 2})$$

$$R^2=0,8546 \quad F=25,4688 \quad p < 0,0001$$

En la Ec.1 se puede observar que el descriptor que más aporta al modelo es el μ (momento dipolar), este indica el comportamiento de la fuerza y la orientación

de una molécula en un campo electrostático. Investi-gaciones han mostrado correlación entre la actividad insecticida de algunos pesticidas, con el momento dipolar y han demostrado que un valor alto de éste aumenta la actividad estimuladora o toxicidad del sis-tema nervioso central (SNC) y que un momento di-polar bajo, favorece la actividad anticonvulsionante o depresora del SNC; el uso de este descriptor como parámetro en estudios de interacción droga–receptor y de relación cuantitativa estructura actividad ha sido reseñado por Yang *et al* [19]. En la Ec. 2, el descriptor que más aporta al modelo de regresión es el Log P (coeficiente de partición octanol–agua), el cual brinda información sobre el equilibrio de la solubilidad de un compuesto entre el agua y el aceite. Este descriptor presenta un coeficiente positivo, lo cual indica una re-lación directa con la concentración letal media y por consiguiente, que la toxicidad de un compuesto au-menta al aumentar el valor de Log P.

En las Figuras 3 y 4 son mostrados los valores de CL_{50} experimentales *versus* los CL_{50} calculados en intervalos de tiempo de 24 y 48 horas de exposición respectiva-mente. Los resultados indican que los modelos predi-cen en un 81,07% y un 85,46% la toxicidad del grupo de organofosforados estudiados, los cuales compara-dos con los estudios realizados por diferentes investi-gadores [19-21] sobre compuestos organofosforados revelan que nuestros resultados son significativos.

Para corroborar si los modelos presentados en la ecuaciones 1 y 2 son estadísticamente validos em-

Figura 3. CL_{50} experimentales *versus* CL_{50} calculados para 24 h de los pesticidas organofosforados.

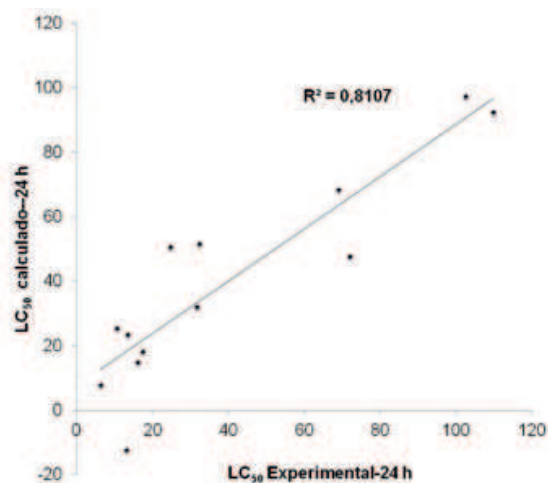
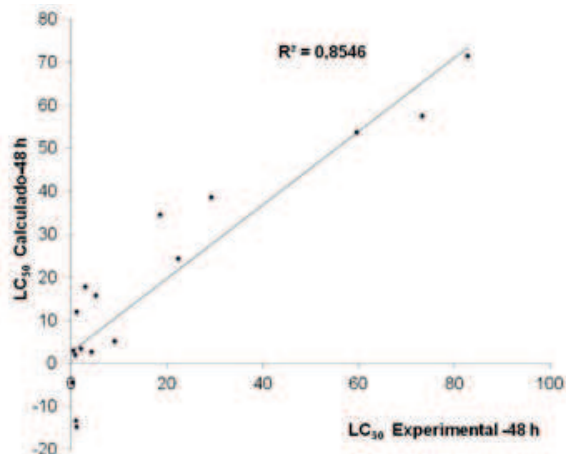


Figura 4. LC_{50} experimentales versus LC_{50} calculados para 48 h de los pesticidas organofosforados.



pleamos la técnica de validación cruzada, la cual dio como resultado un R^2_{cross} (el R^2 correspondiente a la validación cruzada) de 0,7829 para el modelo a las 24 h y de 0,8364 para el modelo de 48 h como se observa en las figuras 11 y 12. Los valores de R^2_{cross} nos indican que el modelo obtenido para 24 y 48 h de exposición son modelos estadísticamente válidos para la relación de las estructuras de los compuestos organofosforados con su toxicidad (Figura 5 y 6).

Para obtener un modelo de predicción significativo, es necesario emplear los descriptores moleculares adecuados, sean teóricos, empíricos o derivados de datos experimentales. Si la asociación entre éstos y la actividad son fuertes, entonces la predicción de la actividad será posible, mientras que si la asociación es muy débil, la predicción no será satisfactoria. Log P se utilizó como uno de los descriptores que mostraron una relación directa entre la LC_{50} y la actividad tóxica de estos compuestos.

Otro descriptor fue μ (momento dipolar), lo que indica el comportamiento de la fuerza y orientación de una molécula en un campo electrostático.

Esta investigación mostró que el momento dipolar (μ) y Log P son dos descriptores que contribuyen en gran medida en los modelos de toxicidad desarrollados. Estos descriptores presentaron un coeficiente positivo, lo que indica una relación directa con LC_{50} y, en consecuencia, la toxicidad de un compuesto aumenta cuando el valor de descriptor también aumenta.

Figura 5. Análisis de validación cruzada para 24 h de exposición.

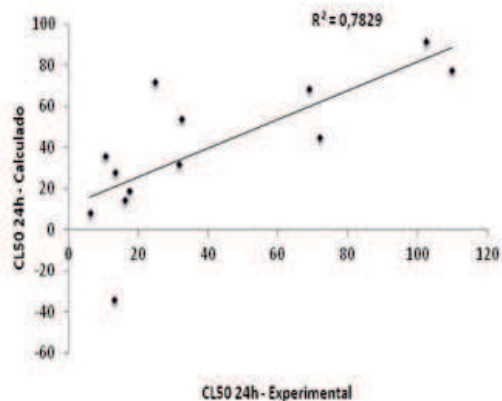
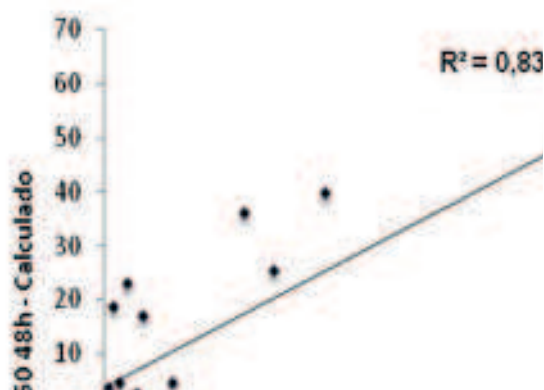


Figura 6. Análisis de validación cruzada para 48 h de exposición.



Una mejor comprensión de las propiedades fisicoquímicas y electrónicas que intervienen en las reacciones de compuestos OP con toxicidad potencial, podría conducir a plaguicidas superiores con márgenes de seguridad mayores. Una alternativa práctica sería predecir estos efectos tóxicos mediante relaciones cuantitativas de estructura-actividad (QSAR) o Relación cuantitativa de toxicidad-estructura (QSTR) [21-25]. Schurmann (1990) [26] estableció un modelo para 11 tipos de *o,o*-dimetil-fosforotriato de *o*-fenilo, pero no para todos los tipos de OPs, debido a la complejidad estructural y la heterogeneidad. Yazal et al. (2001) [27] y Vighi et al., (1991) [28] desarrollaron un modelo de acuerdo con las acetilcolinesterasas. Senior (2011) [29] realizó un QSTR de la toxicidad de algunos compuestos organofosforados mediante el uso de la química cuántica y descriptores topológicos, las ecuaciones lineales obtenidas se aplicaron para predecir la

toxicidad de algunas estructuras relacionadas. Se encontró que los átomos de azufre en estos compuestos deben ser reemplazados por átomos de oxígeno para potencializar la toxicidad

La CL_{50} de los pesticidas estudiados a las 24 horas de exposición estuvo en el rango de 6,26 $\mu\text{g}/\text{mL}$ a 109,85 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y a las 48 horas de 0,11 $\mu\text{g}/\text{mL}$ a 82,80 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Los compuestos Coumafos, Demetón-S-metil-sulfon, Monocrotofos y Sulprofos no presentaron toxicidad a las 24 horas de exposición frente *A. franciscana*. El modelo que se presenta en este trabajo tuvo la capacidad de predecir la actividad tóxica de los plaguicidas organofosforados evaluados en *A. franciscana*.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Universidad de Cartagena por la financiación del Proyecto.

Al Dr. Jesús Olivero, Director del Grupo de Química Ambiental y Computacional, y al señor Rafael Mejía por su amable colaboración.

REFERENCIAS

- [1] NOWELL, L.H., NORMAN, J.E., MORAN, P.W., MARTIN, J.D. and STONE, W. W. Pesticide Toxicity Index—A tool for assessing potential toxicity of pesticide mixtures to freshwater aquatic organisms. *Science of the total environment*, 476–477, 2014, p. 144-157.
- [2] PIOTROWSKA-SEGET, M.C., MIJOWSKA, A. and MARCIN WÓJCIK, Z. Biodegradation and bioremediation potential of diazinon-degrading *Serratia marcescens* to remove other organophosphorus pesticides from soils. *Journal of Environmental Management*, 117, 2013, p. 7-16.
- [3] AHMED, M. and NAQVI, S.N.H. Pesticide Pollution, Resistance and Health Hazards. In: *Pesticides – The impacts of Pesticide Exposure*. India: Margarita Stoytcheva Editor, 2011, p. 1 – 24.
- [4] CARDENAS, O., SILVA, E., y MORALES, L. Estudio epidemiológico de exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos en siete departamentos colombianos, 1998-2001. *Biomédica*, 25 (2), 2005, p. 170-180.
- [5] TSATSAKIS, A.M., CHRISTAKIS-HAMPSAS, M. and LIESIVUORI, J. The increasing significance of biomonitoring for pesticides and organic pollutants. *Toxicology Letters*, 210 (2), 2012, p. 107-109.
- [6] TONKOPII, V. Excessive danger of organophosphorus pesticides for aquatic ecosystem health. *Toxicology Letters*, 196, 2010, p. S113.
- [7] DABROWSKI, J.M., SHADUNG, J.M. and WEPENER V. Prioritizing agricultural pesticides used in South Africa based on their environmental mobility and potential health effects. *Environment International*, 62, 2014, p. 31-40.
- [8] ROJO-NIETO, E., SMITH, K.E.C., PERALES, J.A. and MAYER, P. Recreating the seawater mixture composition of HOCs in toxicity tests with *Artemia franciscana* by passive dosing. *Aquatic Toxicology*, 120–121, 2012, p. 27-34.
- [9] IANNACONE, J., ALVARINO, L., y CABALLERO, C. Cuatro ensayos ecotoxicológicos para evaluar lindano y clorpirifos. *Gayana (Concepc.)*, 64 (2), 2000, p. 139-146.
- [10] SVENSSON, B.M., MATHIASSEN, L., MARTENSSON, I. and BERGSTROMS, A. *Artemia salina* as test organism for assessment of acute toxicity of leachate water from landfills. *Environmental Monitoring and Assessment*, 102 (1-3), 2005, p. 309-321.
- [11] COLOSIO, C., RUBINO, F., ALEGAKIS, M.A., ARIANO, E., BRAMBILLA, G., MANDIC-RAJCEVIC, S., METRUCCIO, F., MINOIA, C., MORETTO, A., SOMARUGA, C., TSATSAKIS, A., TURCI, R. and VELLERE, F. Integration of biological monitoring, environmental monitoring and computational modelling into the interpretation of pesticide exposure data: Introduction to a proposed approach. *Toxicology Letters*, 213 (1), 2012, p. 49-56.
- [12] WORRALL, F. and THOMSEN, M. Quantum vs. Topological descriptors in the development of molecular models of groundwater pollution by pesticides. *Chemosphere*, 54, 2004, p. 585–596.
- [13] FINNEY, D. *Probit analysis*. 3 ed. London (England) and New York (United States of America): Cambridge University Press, 1971, 333 p.
- [14] BUSTOS-OBREGON, E. and VARGAS, A. Chronic toxicity bioassay with populations of the crustacean *Artemia salina* exposed to the organophosphate diazinon. *Journal of Biological Research*, 43, 2010, p. 357-362.
- [15] FRISCH, M.J., TRUCKS, G.W., SCHLEGEL, H.B., SCUSERIA, G.E., ROBB, M.A., CHEESEMAN, J.R., MONTGOMERY, JR., VREVEN, T., KUDIN, K.N., BURANT, J.C., MILLAM, J. M., IYENGAR,

- S.S., TOMASI, J., BARONE, V., MENNUCCI, B., COSSI, M., SCALMANI G., REGA, N., PETERSSON, G.A., NAKATSUJI, H., HADA, M., EHARA, M., TOYOTA, K., FUKUDA, R., HASEGAWA, J.M., ISHIDA, T., NAKAJIMA, Y., HONDA, O., KITAO, H., NAKAI, M., KLENE, X., LI, J.E., KNOX, H.P., HRATCHIAN, J.B., CROSS, C., ADAMO, J., JARAMILLO, R., GOMPERTS, R.E., STRATMANN, O., YAZYEV, A.J., AUSTIN, R., CAMMI, C., POMELLI, J.W., OCHTERSKI, P.Y., AYALA, K., MOROKUMA, G.A., VOTH, P., SALVADOR, J.J., DANNENBERG, V.G., ZAKRZEWSKI, S., DAPPRICH, A.D., DANIELS, M.C., STRAIN, O., FARKAS, D.K., MALICK, A.D., RABUCK, K., RAGHAVACHARI, J.B., FORESMAN, J.V., ORTIZ, Q., CUI, A.G., BABOUL, S., CLIFFORD, J., CIOSLOWSKI, B.B., STEFANOV, G., LIU, A., LIASHENKO, P., PISKORZ, I., KOMAROMI, R.L., MARTIN, D.J., FOX, T., KEITH, M.A., AL-LAHAM, C.Y., PENG, A., NANAYAKKARA, M., CHALLACOMBE, P.M.W., GILL, B., JOHNSON, W., CHEN, M., WONG, W., GONZALEZ, C., and POPLER, J.A. Gaussian 03, Revision B.02, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.
- [16] CDK Descriptor Calculator (v1.1.1) Author: Rajarshi Guha, [on line]. 2011. Disponible: <http://rguha.net/code/java/cdkdesc.html>. [citado el 16 de octubre de 2011].
- [17] GraphPad InStat Versión 3. 10, 32 bit para Windows, 2009.
- [18] XUA, Z., XIE, G., LI, Y., WANG, B., BEIERC, R., LEI, H., WANG, H., SHEN, Y., and SUN, Y. Production and characterization of a broad-specificity polyclonal antibody for O,O-diethyl organophosphorus pesticides and a quantitative structure-activity relationship study of antibody recognition. *Analytica Chimica Acta*, 647, 2009, p. 90-96.
- [19] YANG, G., LIEN, E., GUO, Z. Physical Factors Contributing to Hydrophobic Constant π . *Wiley*, 5 (1), 1986, p 12-18.
- [20] BARATA, C., SOLAYAN, A. and PORTE, C. Role of B-esterases in assessing toxicity of organophosphorus (chlorpyrifos, malathion) and carbamate (carbofuran) pesticides to *Daphnia magna*. *Aqua Toxicology*, 66, 2004, p.125-139.
- [21] ZHAO, J., and YU, S. Quantitative structure-activity relationship of organophosphate compounds based on molecular interaction fields descriptors. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 35, 2013, p. 228-234.
- [22] LEVET, A., BORDES, C., CLÉMENT, Y., MIGNON, P., CHERMETTE, H., MAROTE, P., CREN-OLIVÉ, C. and LANTÉRI, P. Quantitative structure-activity relationship to predict acute fish toxicity of organic solvents. *Chemosphere*, 93, (6), 2013, p. 1094-1103.
- [23] ARUOJA, V., MOOSUS, M., KAHRU, A., SIHTMÄE, M. and MARAN, U. Measurement of baseline toxicity and QSAR analysis of 50 non-polar and 58 polar narcotic chemicals for the alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Chemosphere*, 96, 2014, p. 23-32.
- [24] CORREA-BASURTO, J., BELLO, M., ROSALES-HERNÁNDEZ, M.C., HERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ, M., NICOLÁS-VÁZQUEZ, I., ROJO-DOMÍNGUEZ, A., TRUJILLO-FERRARA, J.G., MIRANDA, R. and FLORES-SANDOVAL, C.A. QSAR, docking, dynamic simulation and quantum mechanics studies to explore the recognition properties of cholinesterase binding sites. *Chemico-Biological Interactions*, 209, 2014, p. 1-13.
- [25] BAO, Y., HUANG, Q., LI, Y., LI, N., HE, T., and FENG, C.H. Prediction of nitrobenzene toxicity to the algae (*Scenedesmus obliquus*) by quantitative structure-toxicity relationship (QSTR) models with quantum chemical descriptors. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 33 (1), 2012, p. 39-45.
- [26] SCHURMANN, G. QSAR analysis of the acute fish toxicity of organic phosphorothionates using theoretically derived molecular descriptors. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 9, 1990, p. 417-428.
- [27] YAZAL, J.E., RAO, S.N., MEHL, A. and SLIKKER, J.W. Prediction of organophosphorus acetylcholinesterase inhibition using three-dimensional quantitative structure-activity relationship (3D-QSAR) methods. *Toxicology Science*, 63, 2001, p. 223-232.
- [28] VIGHI, M., GARLANDA, M.M. and CALAMARI, D. QSARs for toxicity of organophosphorous pesticides to *Daphnia* and honeybees. *Science of the total environment*, 109, 1991, p. 605-622.
- [29] SENIOR, S.A., MADBOULY, M.D., and EL MASRY, A.M. QSTR of the toxicity of some organophosphorus compounds by using the quantum chemical and topological descriptors. *Chemosphere*, 85, 2011, p. 7-12.