

# Estudos de QSAR da inibição enzimática da diidrofolato redutase baseados em drogas homólogas ao trimetrexato

Marcelo L. dos Santos<sup>1</sup>(PG), Leandro de O. Porfírio<sup>1</sup> (IC), Luis E. Almeida<sup>1</sup> (PQ), Ledjane S. Barreto<sup>1</sup> (PQ), Nivan B. da C. Júnior<sup>1\*</sup> (PQ). \*nbcj@ufs.br

<sup>1</sup>Departamento de Química. Universidade Federal de Sergipe. Rosa Else. São Cristóvão. Sergipe. CEP: 49500-000. Palavras Chave: QSAR, DHFR, trimetrexato.

## Introdução

Atualmente, há um grande interesse no desenvolvimento de drogas inibidoras da enzima diidrofolato redutase (DHFR) de parasitas causadores de infecções em indivíduos imunodeprimidos como é o caso dos aids. Essas drogas inibem a conversão do diidrofolato a tetraidrofolato provocando erros de divisão celular durante o processo de replicação dos microorganismos. As terapias medicamentosas adotadas atualmente apresentam intensos efeitos colaterais que levam a uma descontinuidade no tratamento. Desse modo, faz-se necessário desenvolver novas drogas que sejam mais seletivas a enzima do parasita em detrimento da humana. Algumas propostas encontradas na literatura são baseadas no análogo do folato trimetrexato (TMQ)<sup>1-3</sup>. Com base nestas moléculas homólogas ao TMQ e suas respectivas medidas de atividade enzimática, realizamos estudos de QSAR. Um total de 39 estruturas foram sorteadas em dois conjuntos, um de treinamento com 27 para construção do modelo, e um de teste com 12 para avaliar os modelos obtidos. As equações foram estabelecidas através de regressões lineares múltiplas, utilizando um conjunto de 130 descritores atômicos e moleculares. Foram calculadas, utilizando o programa *CAChe Worksystem Pro* Versão 6.01., propriedades clássicas como, coeficientes de partição octanol-água ( $\log P$ ), índices de conectividade ( $\chi^0, \chi^1, \chi^2, \chi^3, \chi^4, \chi^5, \chi^6, \chi^7, \chi^8, \chi^9, \chi^{10}, \chi^{11}, \chi^{12}, \chi^{13}, \chi^{14}, \chi^{15}, \chi^{16}, \chi^{17}, \chi^{18}, \chi^{19}, \chi^{20}, \chi^{21}, \chi^{22}, \chi^{23}, \chi^{24}, \chi^{25}, \chi^{26}, \chi^{27}, \chi^{28}, \chi^{29}, \chi^{30}, \chi^{31}, \chi^{32}, \chi^{33}, \chi^{34}, \chi^{35}, \chi^{36}, \chi^{37}, \chi^{38}, \chi^{39}$ ) e topológicos ( $\chi^0, \chi^1, \chi^2, \chi^3, \chi^4, \chi^5, \chi^6, \chi^7, \chi^8, \chi^9, \chi^{10}, \chi^{11}, \chi^{12}, \chi^{13}, \chi^{14}, \chi^{15}, \chi^{16}, \chi^{17}, \chi^{18}, \chi^{19}, \chi^{20}, \chi^{21}, \chi^{22}, \chi^{23}, \chi^{24}, \chi^{25}, \chi^{26}, \chi^{27}, \chi^{28}, \chi^{29}, \chi^{30}, \chi^{31}, \chi^{32}, \chi^{33}, \chi^{34}, \chi^{35}, \chi^{36}, \chi^{37}, \chi^{38}, \chi^{39}$ ), etc.; e, quânticos (cálculos semi-empíricos  $AM1$ ) como momento de dipolo ( $\mu$ ), potencial de ionização ( $IP$ ), afinidade eletrônica ( $EA$ ), densidades eletrônicas de fronteira ( $f_r^E, f_r^N, f_r^R$ ), superdelocalizabilidades ( $S_{E,A}, S_{N,A}, S_{R,A}$ ), energias das ligações de hidrogênio entre as drogas e os aminoácidos do sítio ativo ( $E_{Hb}$ ), etc.. As regressões foram realizadas no programa *STATISTICA 6.0*, bem como a avaliação estatística do modelo.

## Resultados e Discussão

Após obter na literatura as atividades ( $IC_{50}$ ) e seletividades ( $SI$ ) de drogas contra o *Pneumocystis carinii* ( $Pc$ ) e *Toxoplasma gondii* ( $Tg$ ), construímos os modelos que são apresentados na tabela 01.

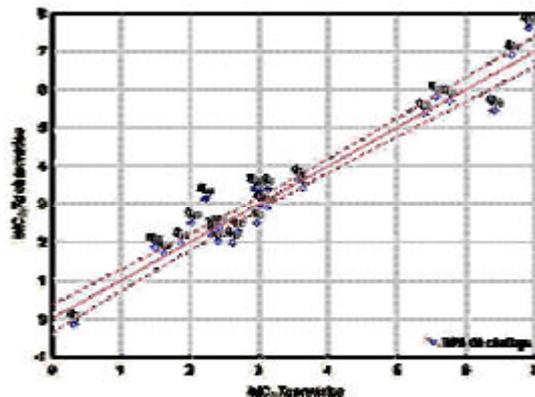
**Tabela 01.** Modelos obtidos para o logaritmo neperiano da atividade ( $IC_{50}$ ) e da seletividade ( $SI$ ).

29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Modelos	$R^2$	$F(n_1, n_2)$
$\ln IC_{50}Pc = -113,79 -100,47QN_{12} -18,39 f_r^N N_{10} +62,11S_{N,A}C_4 +$ $+236,95S_{R,A}C_3 -287,57S_{R,A}C_9 +199,95S_{R,A}N_{12}$	0,8	26,63 (6,20)
$\ln IC_{50}Tg = -170,18 +0,51\chi^0 -330,90QN_{12} +152,46S_{N,A}N_{12} +$ $-78,93\chi_{LUMC_8}$	0,9	93,83 (4,22)
$\ln SI Pc = -43,89 +1,41IP +157,17QN_{11} -141,91QN_{12}$ $+11,81S_{E,A}N_{10} +125,89\chi_{LUMC_3} -0,17E_{Hb}Glu30Hs$	0,8	26,47 (6,20)
$\ln SI Tg = 68,71 -0,27\chi^0 -81,44QN_6 +255,53QN_{11} +44,63S_{N,A}C_9 +$ $+66,58S_{N,A}N_{11} -160,50S_{N,A}N_{12} -1294,98\chi_{LUMC_4}$ $+0,72E_{Hb}Val115Hs$	0,9	22,11 (8,18)

Em parênteses estão os graus de liberdade do modelo.

Os valores de  $R^2$  são próximos ou maiores que 90% o que demonstra a boa correlação que existe entre as variáveis e a atividade biológica. Os valores de  $F$  são pelo menos dez vezes os tabelados a 95% de confiança, o que valida o coeficiente  $R^2$  e indica que o modelo explica a maior parte da variabilidade dos dados, figura 01.



**Figura 01.** Valores de  $\ln IC_{50}$  previstos contra os observados para o melhor modelo obtido ( $\ln IC_{50} Tg$ ).

A validação dos modelos obtidos apresentou erros na previsão de atividade e seletividade que, em sua maioria, variam de 1% a 30%.

## Conclusões

Os modelos obtidos apresentam uma considerável significância estatística e foram capazes de reproduzir os dados do conjunto de teste. Em seguida faremos a proposição de estruturas inéditas,

derivadas do TMQ, que possam apresentar uma alta atividade e seletividade.

---

<sup>1</sup> Gangjee, A.; et al. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1438.

<sup>2</sup> Gangjee, A.; et al. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2447.

<sup>3</sup> Gangjee, A.; et al. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5074.