

Efeito do Diedro na Construção de Modelos de Seletividade e Atividade na Inibição da Enzima DHFR do *Toxoplasma gondii*: Um Estudo Teórico

Leandro de O. Porfírio¹(IC), Marcelo Leite dos Santos ¹ (PG), Ledjane S. Barreto¹ (PQ), Luis E. Almeida¹ (PQ), Nivan B. da C. Júnior^{1*} (PQ). *nbcj@ufs.br

¹Departamento de Química. Universidade Federal de Sergipe. Rosa Else. São Cristóvão. Sergipe. CEP: 49500-000.

Palavras Chave: *T. gondii*, Diedro, DHFR.

Introdução

O *Toxoplasma gondii* é um protozoário de distribuição geográfica mundial, sendo encontrado infectando diversas espécies de animais, notadamente o ser humano. As terapias usadas corriqueiramente para o combate desse parasito, são baseadas no uso das chamadas drogas antifoláticas, as quais atuam inibindo a enzima diidrofolato redutase (DHFR), impedindo a conversão enzimática do ácido diidrofolático em ácido tetraidrofolático, levando a erros de divisão nuclear durante o processo de replicação parasitária.

O Trimetrexato (TMQ) e a Piritrexina (PTX) são fortes inibidores da DHFR, porém são mais seletivos para os mamíferos do que para os protozoários. A busca por derivados mais seletivos e potentes para o parasito é uma tarefa árdua. Somente bons modelos de previsão da atividade e/ou seletividade podem gerar candidatos potencialmente mais seletivos e/ou ativos.

Neste trabalho, procuramos determinar modelos para 19 conformações de 38 moléculas derivadas do TMQ e do PTX. As atividades e seletividades contra a DHFR do parasito descritas na literatura¹⁻³ foram usadas como variáveis dependentes e as independentes são formadas por 130 descritores, divididos em clássicos (LogP, áreas e volume de superfície) e quânticos (E_{HOMO} , cargas eletrostáticas, densidades eletrônicas, etc.). Todos descritores foram obtidos utilizando o método semi-empírico AM1 (*Austin Model 1*) implementado no programa *Cache WorkSystem Pro* versão 6.01, para as 19 conformações diferentes. Os modelos foram construídos utilizando regressões lineares múltiplas (RLM), realizadas no programa STATISTICA 6.0, bem como a avaliação grau de ajuste do modelo.

Resultados e Discussão

Os estudos conformacionais através de cálculos AM1 sugerem que as moléculas derivadas do TMQ e do PTX apresentam rotação livre em torno do ângulo diedro apresentado na figura 01, uma vez que as barreiras de rotações estão na faixa de 4,0 a 6,0 kcal.mol⁻¹.

29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

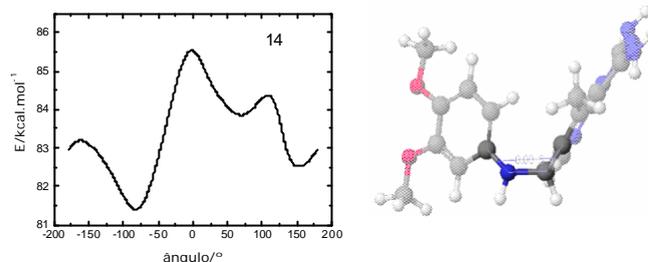


Figura 01: Barreira de rotação em torno do ângulo de diedro de uma das estruturas (14) derivada do TMQ e PTX.

Na tabela 01, apresentamos os modelos para atividade e seletividade com seus respectivos coeficientes de determinação, R^2 , e os valores do teste F .

Tabela 01. Modelos obtidos para atividade ($\ln C_{50}$) e Seletividade ($\ln SI$).

Modelos	R^2	$F(n_1, n_2)$
$\ln C_{50}Tg = -110,588 + 7,177EA - 142,551QN_{12} + 68,278NSC_1 + 55,171NSC_8 - 356,327RSN_{11}$	0,91	47,6 (5,21)
$\ln SITg = -58,36 - 0,52logP + 41,79NSC_9 - 71,25NSN_{12} + 273,29RSN_{11} - 1157,83DLC_4$	0,60	6,5 (5,21)

EA: Afinidade eletrônica; Q: Carga atômica; S: superdeslocalizabilidade nucleofílica; RS: Radical superdeslocalizabilidade; DL: densidade de LUMO. Em parênteses estão os graus de liberdade do modelo.

Os modelos mais promissores foram obtidos no ângulo de 10° tanto para seletividade quanto para atividade. Os valores de R^2 e do teste F para 95% de confiança, sugerem que o modelo para atividade é significativo, enquanto, o da seletividade precisa ser melhorado. Encontra-se em fase de elaboração o processo de validação dos modelos.

Conclusões

A barreira de energia relativa ao ângulo de diedro estudado não impõe restrição conformacional. O modelo obtido para atividade mostra-se estatisticamente promissor, enquanto que o da seletividade precisa de mais avaliações.

Agradecimentos

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

A Prof^a Ana Eleonora do Departamento de EQ/UFS pelo uso do STATISTICA 60. Ao PIBIC/CNPq pela bolsa concedida e ao PADCT/FINEP.

¹ Gangjee, A.; et al. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1438.

² Gangjee, A.; et al. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2447.

³ Gangjee, A.; et al. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5074.