

Relações quantitativas entre estrutura e atividade de drogas homólogas a trimetoprima inibidoras da enzima diidrofolato redutase

Marcelo L. dos Santos¹(PG), Leandro de O. Porfírio¹ (IC), Luis E. Almeida¹ (PQ), Ledjane S. Barreto¹ (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: QSAR, DHFR, trimetoprima.

Introdução

Doenças infecciosas causadas por parasitas oportunistas como *Pneumocystis carinii* (Pc), *Toxoplasma gondii* (Tg) e *Mycobacterium avium* (Ma) estão entre as principais causas de óbitos entre pacientes aidéticos. Por isso, há um grande interesse no desenvolvimento de novos inibidores da diidrofolato redutase (DHFR), enzima alvo no tratamento destas patologias. Um importante inibidor seletivo deste sistema é a trimetoprima (TMP), infelizmente esta não é tão potente quanto o inibidor menos seletivo piritrexina (PTX). Vários trabalhos de síntese e atividade enzimática de derivados do TMP e PTX foram realizados com finalidade de combinar a alta seletividade do TMP e a elevada potência do PTX¹⁻³. Estes estudos serviram-nos de base para a elaboração de modelos matemáticos que correlacionam à estrutura química dos compostos homólogos com a atividade biológica. A série de compostos foi dividida, através de sorteio, em conjunto de treinamento (22 estruturas), para a elaboração dos modelos, e conjunto teste (10 estruturas) para sua validação.

Nossas equações foram estabelecidas através de regressões lineares múltiplas, utilizando um conjunto de 97 descritores atômicos e moleculares. Foram calculadas, utilizando o programa CACHe Worksystem Pro Versão 6.01., propriedades clássicas como, coeficientes de partição octanol-água (LogP), índices de conectividade (⁰?, ¹?, ²?, ³?, ⁴?, ⁵?, ⁶?, ⁷?, ⁸?, ⁹?, ¹⁰?, ¹¹?, ¹²?, ¹³?, ¹⁴?, ¹⁵?, ¹⁶?, ¹⁷?, ¹⁸?, ¹⁹?, ²⁰?, ²¹?, ²²?, ²³?, ²⁴?, ²⁵?, ²⁶?, ²⁷?, ²⁸?, ²⁹?, ³⁰?, ³¹?, ³²?, ³³?, ³⁴?, ³⁵?, ³⁶?, ³⁷?, ³⁸?, ³⁹?, ⁴⁰?, ⁴¹?, ⁴²?, ⁴³?, ⁴⁴?, ⁴⁵?, ⁴⁶?, ⁴⁷?, ⁴⁸?, ⁴⁹?, ⁵⁰?, ⁵¹?, ⁵²?, ⁵³?, ⁵⁴?, ⁵⁵?, ⁵⁶?, ⁵⁷?, ⁵⁸?, ⁵⁹?, ⁶⁰?, ⁶¹?, ⁶²?, ⁶³?, ⁶⁴?, ⁶⁵?, ⁶⁶?, ⁶⁷?, ⁶⁸?, ⁶⁹?, ⁷⁰?, ⁷¹?, ⁷²?, ⁷³?, ⁷⁴?, ⁷⁵?, ⁷⁶?, ⁷⁷?, ⁷⁸?, ⁷⁹?, ⁸⁰?, ⁸¹?, ⁸²?, ⁸³?, ⁸⁴?, ⁸⁵?, ⁸⁶?, ⁸⁷?, ⁸⁸?, ⁸⁹?, ⁹⁰?, ⁹¹?, ⁹²?, ⁹³?, ⁹⁴?, ⁹⁵?, ⁹⁶?, ⁹⁷?) e topológicos (¹?, ²?, ³?), etc.; e, quânticos (cálculos semi-empíricos AM1) como momento de dipolo (μ), 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 (E_{Hb}), etc.. As regressões foram realizadas no programa STATISTICA 6.0, bem como a avaliação estatística do modelo.

Resultados e Discussão

Os modelos obtidos e a avaliação do seu grau de ajuste para as atividades (IC₅₀) e seletividades (SI) das drogas contra o Pc, Tg e Ma são apresentados na tabela 01.

Tabela 01. Modelos obtidos para o logaritmo neperiano da atividade (IC₅₀) e da seletividade (SI).

29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Modelos	R ²	F(n ₁ , n ₂)
lnIC ₅₀ Pc = -195,39 + 2,53LogP + 588,02QC ₄ + 528,49?HOMC ₂ + 783,51S _{R,A} N ₁₄ + 3,53E _{Hb} Ile123Pc	0,92	35,68 (5,16)
lnIC ₅₀ Tg = 228,70 + 0,90μ + 1,61LogP - 0,79? + 1074,21?HOMC ₂ + -246,10S _{E,A} C ₃ - 3661,57?LUMCN ₅	0,89	19,63 (6,15)
lnIC ₅₀ Ma = 375,46 + 0,83μ + 1,23LogP - 0,59? + 288,44QN ₅ + 596,31?HOMC ₂ - 129,35S _{E,A} C ₃ - 173,18S _{E,A} N ₁₅ - 2571,97?LUMCN ₅	0,98	64,93 (8,13)
lnSIPc = -101,77 + 1,03? - 318,02QC ₄ + 555,83S _{R,A} N ₅ - 0,05VS	0,77	13,85 (4,17)
lnSITg = -557,74 - 1,10μ + 0,66? - 516,74QC ₄ + 216,25S _{E,A} C ₃ + 339,31S _{E,A} N ₁₄ + 2513,31?LUMCN ₅	0,85	13,79 (6,15)
lnSIMa = -255,38 - 1,13μ + 268,39?HOMCN ₁₅ + 440,38S _{R,A} N ₁ + 417,18S _{R,A} N ₁₄ + 86,51S _{E,A} C ₆ - 1,16E _{Hb} Glu30Hs	0,89	20,75 (6,15)

Em parênteses estão os graus de liberdade do modelo.

Podemos observar que os valores dos coeficientes de correlação são próximos ou maiores que 90% para os modelos de atividade, o que demonstra um bom grau de ajuste, ao contrário dos modelos de seletividade. Todos os valores de F obtidos são maiores que os tabelados a 95% de confiança. Desse modo, tais modelos explicam a maior parte da variabilidade dos dados.

Os modelos obtidos estão de acordo com o mecanismo enzimático proposto para a conversão do diidrofolato a tetraidrofolato, pois, propriedades moleculares e de átomos envolvidos diretamente nesta reação aparecem como variáveis importantes. A validação dos modelos obtidos apresentou erros na previsão de atividade que, em sua maioria, variam de 1% a 30%. Já para os modelos de seletividade esses erros são muito maiores.

Conclusões

Pudemos perceber que os modelos de atividade obtidos são melhores que os de seletividade, destacando o modelo lnIC₅₀Ma. Na sequência proporemos estruturas inéditas, derivadas da série homóloga, que possam apresentar uma alta atividade e seletividade.

Agradecimentos

A Prof^ª Ana Eleonora do Departamento de EQ/UFS pelo uso do STATISTICA 6.0.

¹ Rosowsky, A.; et al. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1475.

² Rosowsky, A.; et al. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 233.

³ Rosowsky, A.; et al. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1726.