

"ESTUDOS TEÓRICOS DE ANÁLOGOS DE PIRIMIDINA PARA O TRATAMENTO DA TOXOPLASMOSE."

LETÍCIA C. de ASSIS (IC)*, TAMIRIS M. DE ASSIS (IC), ELAINE F. DA CUNHA (PQ), TEODORICO DE C. RAMALHO (PQ). *leticiaassis2008@hotmail.com

DQI- UFLA- LAVRAS MG, BRASIL

Palavras chaves: *Toxoplasmosis, diidrofolato redutase, docking*

Introdução

A toxoplasmose é uma infecção que ocorre no mundo todo sendo ocasionada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*¹. De acordo com a literatura, compostos análogos de pirimidina possuem atividade inibitória para a enzima diidrofolato redutase (DHFR), presente no protozoário². DHFR é precursora da síntese do timidilato³, sendo este responsável por células em divisão. Neste contexto, o presente estudo tem por objetivo avaliar a conformação e as energias de interação entre os análogos de pirimidina e as enzimas DHFR do *T. gondii* e Humana, em meio aquoso, através da técnica de ancoramento molecular (*Docking*), a fim de propor características estruturais responsáveis pela seletividade destes análogos.

Resultados e Discussão

Os resultados obtidos do ancoramento foram comparados com os resultados experimentais já publicados na literatura. A melhor correlação encontrada foi entre os análogos de pirimidina e a DHFR humana. Além disso, estes complexos apresentaram uma energia de interação mais estável em relação a DHFR *T. gondii*. O composto mais ativo na DHFR humana foi o 6-etyl-2-amino-4-oxo-5-fenil tieno [2,3-d] pirimidina que apresentou energia de interação -128 kcal mol⁻¹. Enquanto que o composto mais ativo para a DHFR do *T. gondii* foi 6-etyl-2-amino-4-oxo-5-[3]cloro fenil tieno [2,3-d] pirimidina apresentando energia de interação -134 kcal mol⁻¹. O composto mais seletivo foi o 6-etyl-2-amino-4-oxo-5-[4]-cloro-fenil tieno [2,3-d] pirimidina

com uma diferença de energia de interação entre as duas enzimas de 14 kcal mol⁻¹.

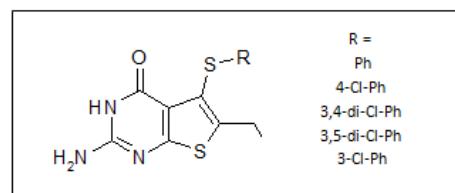


Figura 1. Compostos análogos de pirimidinas, inibidores da diidrofolato redutase.

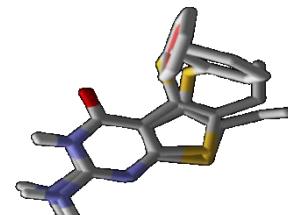


Figura 2. Conformação estável do inibidor 6-etyl-2-amino-4-oxo-5-fenil thieno [2,3-d] pirimidinas ligada à enzima DHFR humana.

Conclusões

Os valores de energia de interação obtidos para os complexos da DHFR humana, obtidos em meio aquoso, seguiram uma melhor correlação com os dados experimentais. O composto que apresentou maior seletividade entre as duas enzimas, quando comparado os dados teóricos foi o 6-etyl-2-amino-4-oxo-5-[3]-cloro-fenil thieno [2,3-d] pirimidinas.

Agradecimentos

CAPES, FAPEMIG, CNPq

¹ Saudi, M. N. S.; Gaafar, M. R.; El-Azzouni, M. Z.; Ibrahim, M. A. e Eissa, M. M. *Med Chem Res.* **2008**, 17,541–563.

² Gangjee, A.; Li W.; Kisliuk, R. L.; Cody V.; Pace, J.; Piraino J. e Makin J. *J. Med. Chem.* **2009**, 52,4892–4902.

³ Zhang ,X.; Zhou ,X.; Kisliuk L. R.; Piraino ,J.; Cody , V. e Gangjee ,A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2011**