

Estudos de QSAR da série 2,4-diamino-5-metil-6-substituído aril-furo [2,3-d] pirimidinas como inibidores da enzima diidrofolato redutase

Grayce Kelly S. Macêdo¹ (IC), Valéria Neris Santos¹ (IC), Nivan B. C. Jr² (PQ), Marcelo L. Santos^{1*} (PQ)
mleitesantos@hotmail.com*

¹Departamento de Química (DQCI). Universidade Federal de Sergipe. Campus Prof. Alberto Carvalho. Itabaiana-SE.

²Departamento de Química (DQI). Universidade Federal de Sergipe. Campus Prof. Aloísio de Campos. São Cristóvão-SE.

Palavras Chave: Toxoplasmose, QSAR, DHFR, aril-furopirimidinas.

Introdução

A toxoplasmose é uma protozoonose de distribuição mundial. É uma doença infecciosa, congênita ou adquirida, causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii* (Tg). Atualmente, há um grande interesse no desenvolvimento de novos inibidores da enzima diidrofolato redutase (DHFR) deste parasito^[1]. Uma nova classe desses inibidores é a série 2,4-diamino-5-metil-6-substituído aril-furo [2,3-d] pirimidinas^[2]. Estes estudos serviram-nos de base para a elaboração modelos de QSAR, através de regressões lineares múltiplas (RML) no programa STATISTICA 6.0, utilizando um conjunto de descritores calculados no programa CAChe Worksystem Pro Versão 6.01.

Resultados e Discussão

Foram construídos um total de 138 modelos de QSAR para a atividade e seletividade enzimática, através do logaritmo natural dos valores de IC₅₀ (lnIC₅₀), do inverso do valor de IC₅₀ (1/IC₅₀), lnSI 1/SI. Após a elaboração destes diversos modelos, foram realizadas suas validações e os melhores obtidos são apresentados na tabela 01.

Tabela 01. Melhores modelos obtidos para a atividade (IC₅₀) e da seletividade (SI)

Modelos	R ²	F (v ₁ , v ₂)
Modelo1: lnIC ₅₀ = - 0,999 ² X ^v - 0,00396 Δ _f H + 9,62	0,893	20,90 (2,5)
Modelo2: lnIC ₅₀ = - 0,0005 Δ _f H - 83,44 f _r ^R _{M18} + 287,2 S _{R,A} N1 - 10,40 S _{E,A} C17 - 48,35	0,999	2108,2 (4,3)
Modelo3: lnSI = 1,07 IP + 0,467 ² X ^v + 3,66 f _r ^N _{S11} + 6,28	0,983	50,20 (3,3)

Os valores de R² representam bom grau de ajuste. F obtido esta entre 6x-230x maior que o valor tabelado a 95% de confiança para os diferentes modelos. Os descritores incluídos nos melhores modelos são, em geral, índices topológicos e quânticos, relacionados com a estrutura molecular (²X^v, Δ_fH e IP) e com a estrutura eletrônica (Δ_fH, IP, f_r^R, S_{R,A} e S_{E,A}) dos compostos. Na Figura 01 podemos observar a capacidade de previsão do modelo2 para atividade.

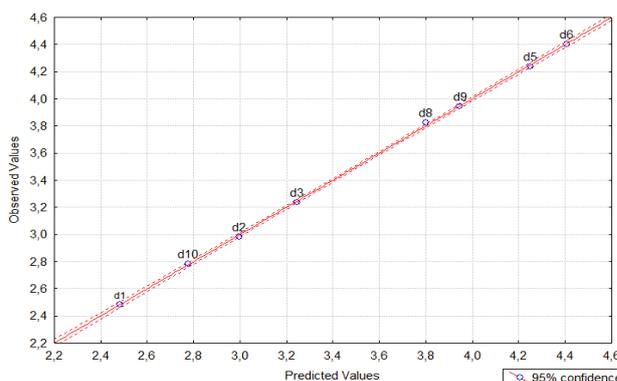


Figura 01. Valores de lnIC₅₀ previstos contra os observados para o melhor modelo obtido (lnIC₅₀Tg)

Podemos observar que o gráfico para o modelo2 descreve muito bem a série avaliada através das propriedades atômicas e moleculares calculadas. Os erros para previsões de atividade e seletividade dos modelos são apresentados na tabela 02.

Tabela 02. Erros para as previsões de atividade e seletividade

Conjunto de teste	Erro do lnIC ₅₀ (%)		Erro do lnSI (%)
	Modelo1	Modelo2	Modelo3
d4	4,5	1,8	12,7
d7	6,5	1,8	4,3

A validação externa dos modelos apresentou erros na previsão de atividade e seletividade que, em sua maioria, variam de 1% a 13%, sendo que os menores erros correspondem ao modelo2, que também apresentou o melhor ajuste.

Conclusões

Os modelos obtidos foram satisfatoriamente ajustados e apresentaram baixos erros de validação. Na continuação dos trabalhos realizaremos a proposição de novas moléculas, a partir da modificação computacional do grupo R, realizando, na sequência, a previsão de suas atividades e seletividades.

Agradecimentos

PIIC/COPES/UFS e PIBIC/UFS/CNPq

[1] Gangjee, A.; Adair, O.; Queener, S.F. Journal of Medicinal Chemistry **2003**, *8*, 961.

[2] Gangjee, A. *et al.* Bioorganic & Medicinal Chemistry **2010**, *18*, 961.