

Pirimido-pirimidini: nova skupina inhibitora dihidrofolat reduktaze

Sažetak

Inhibitori dihidrofolat reduktaze (DHFR), enzima koji katalizira sintezu 5,6,7,8-tetrahidrofolata, već se niz godina koriste u terapijske svrhe kao antibiotici i antimetaboliti. Premda strukturno pripadaju različitim skupinama, većina DHFR inhibitora sadrži 2,4-diamino supstituirani pirimidinski prsten. Da bi se skrenula pozornost na derivate pirimido-pirimidina kao novu vrstu inhibitora bakterijske DHFR (bDHFR), ispitana su 42 spoja te skupine pa je njihovo djelovanje uspoređeno s 18 strukturno sličnih spojeva pteridinske skupine pomoću staničnih i enzimskih modela i molekularnog uklapanja. Nekoliko spojeva iz pirimido-pirimidinske skupine pokazalo se djelotvornim ($IC_{50} \leq 0,05 \mu M$) i selektivnim inhibitorima bDHFR. Utvrđeno je da su njihova inhibitorna svojstva ograničena strukturom i fleksibilnošću, što se temelji na točno određenim strukturnim motivima koji im omogućavaju uklapanje u aktivno središte bDHFR na relativno specifičan način. Prikazani rezultati predstavljaju temelj za dizajniranje novih malih molekula, inhibitora DHFR, sa zanimljivim i potencijalno selektivnim protubakterijskim svojstvima.

Ključne riječi: dihidrofolat reduktaza, uklapanje, inhibitori, pirimido[4,5-*d*]pirimidini-2,4-diamini, odnos strukture i aktivnosti