

# Caracterização Teórica de Substâncias Empregadas no Tratamento da *Diabetes Mellitus* a partir de Propriedades Eletrônicas

Vinícius G. Maltarollo (PG)<sup>1</sup>, Paula Homem de Mello (PQ)<sup>1</sup>, Káthia M. Honório (PQ)<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Centro de Ciências Naturais e Humanas - UFABC, <sup>2</sup> Escola de Artes, Ciências e Humanidades – USP.

Palavras Chave: *Diabetes*, *Síndrome Metabólica*, *PPAR*, *Quimioinformática*.

## Introdução

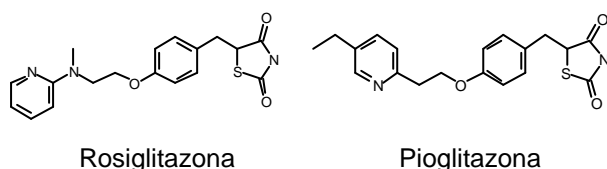
*Diabetes mellitus* (DM) é um distúrbio crônico do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas. Um aspecto característico desta doença consiste na resposta secretória defeituosa ou resistência à insulina que se manifesta na utilização inadequada dos carboidratos, com conseqüente hiperglicemia.<sup>1</sup>

Uma família de receptores, chamados receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs), está vinculada à regulação de diversos processos metabólicos. Dentre os diversos tratamentos para a DM, uma classe de medicamentos, as glitazonas, agem ativando os receptores PPAR. Novas terapias para a DM tipo 2 e a síndrome metabólica podem surgir a partir de pesquisas e descobertas sobre os PPARs como alvos biológicos.

Neste trabalho, os objetivos são: caracterizar a estrutura eletrônica de dois fármacos, da classe das glitazonas, empregados no tratamento da DM e relacionar as propriedades calculadas com a resposta biológica apresentada pelos compostos estudados.

## Resultados e Discussão

As estruturas das substâncias estudadas nesse trabalho podem ser visualizadas na Figura 1. A otimização da geometria e o cálculo das propriedades eletrônicas (energia total, energia dos orbitais de fronteira e momento de dipolo) foram realizados empregando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT), com o funcional B3LYP e a base DGDZVP, conforme implementado no pacote computacional Gaussian03.



**Figura 1.** Estrutura química das substâncias estudadas.

Os valores das propriedades calculadas são apresentados na Tabela 1, juntamente com o valor de atividade biológica ( $EC_{50}$ ). A partir da Tabela 1, é possível observar algumas diferenças significativas: (i) a substância mais potente (rosiglitazona) apresenta menor valor de energia total, indicando maior estabilidade química uma vez que as espécies são

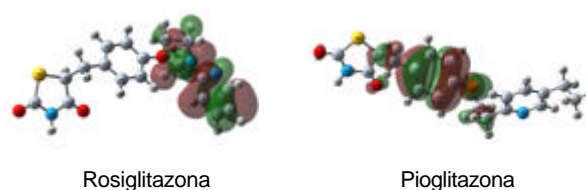
isoeletrônicas; (ii) o gap energético

entre os orbitais HOMO e LUMO é menor para o composto mais potente, sugerindo que processos de transferência de carga internos são favorecidos; (iii) o composto que apresentou um valor de momento de dipolo mais pronunciado foi a pioglitazona (menos potente) e isto pode indicar que maior polaridade da molécula é responsável por interações secundárias durante a interação substância-receptor, diminuindo a atividade biológica da substância.

**Tabela 1.** Valores das propriedades calculadas

	Rosiglitazona	Pioglitazona
$EC_{50}$ ( $\mu M$ ) <sup>2</sup>	0,089	0,59
$E_T$ (u.a.)	-1485,583	-1469,552
$E_{HOMO}$ (u.a.)	-0,206	-0,226
$E_{LUMO}$ (u.a.)	-0,049	-0,048
$E_{LUMO} - E_{HOMO}$ (u.a.)	0,158	0,178
$\mu$ (Debye)	3,444	3,702

A Figura 2 apresenta o mapa de contribuições atômicas para o LUMO (orbital que apresentou maior variação nos mapas) dos compostos estudados. Verifica-se que o composto mais potente apresenta contribuições numa região mais acessível externamente.



**Figura 2.** Mapas de contribuição dos orbitais LUMO para os compostos estudados.

## Conclusões

As propriedades calculadas indicam que efeitos eletrônicos podem influenciar a interação entre substâncias químicas da classe das glitazonas e o receptor PPAR, envolvido no processo de desenvolvimento da *diabetes mellitus*.

## Agradecimentos

CNPq.

<sup>1</sup> *H. P. Rang, M. M. Dale, J .M. Ritter, Farmacologia, 4ª Ed.*

*Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2001.*

<sup>2</sup> *Q. Chen et al. Analytical Biochemistry 335 (2004) 253–259.*