

Identificação de novos ligantes dos receptores ativados por proliferação peroxissomal gama (PPAR γ)

Éverton D. D'Andréa^{1,2*} (PG), Carla M. S. Menezes¹ (PQ), Nelilma C. Romeiro¹ (PQ), Lídia M. Lima^{1,2} (PQ), Eliezer J. Barreiro^{1,2} (PQ). evertondandrea@gmail.com

¹ Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio[®]) – Faculdade de Farmácia – UFRJ.

² Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal (PPGFQM) – Instituto de Ciências Biomédicas – UFRJ.

Palavras Chave: PPAR, Anti-Diabéticos, LASSBio-331.

Introdução

A diabetes *mellitus* é uma enfermidade metabólica de elevada incidência mundial, afetando cerca de 195 milhões de pessoas, com previsão de 333 milhões de casos em 2025.

Uma das classes terapêuticas mais importantes de fármacos anti-diabéticos é a dos agonistas dos receptores ativados por proliferação peroxissomal (PPAR), a exemplo da rosiglitazona. Os PPAR são fatores de transcrição que pertencem à subfamília dos receptores nucleares. Três subtipos de receptores de PPAR foram identificados e clonados, a saber: PPAR α , PPAR δ e PPAR γ .

Vários compostos, de estrutura química diversa, foram relatados como ligantes do receptor PPAR γ , principal subtipo responsável pelos processos de captação e utilização de glicose. Destes se destacam as tiazolidinodionas e alguns antiinflamatórios não-esteróides (AINE's)¹.

Recentemente, Romeiro e colaboradores descreveram as razões moleculares da interação de AINE's clássicos e COX-2 seletivos com o receptor PPAR γ , evidenciando através de estudos de ancoramento molecular ou *docking* a importância do grupamento ácido carboxílico como farmacóforo principal responsável pela etapa de reconhecimento molecular².

Neste resumo serão descritos estudos de *docking* com o receptor PPAR γ , empregando como ligantes uma série de compostos selecionados racionalmente a partir da Quimioteca do LASSBio[®] e a utilização dos resultados gerados no desenho de uma nova série de ligantes PPAR γ .

Resultados e Discussão

A seleção dos ligantes da Quimioteca do LASSBio[®] foi realizada racionalmente com base em dados prévios da relação entre a estrutura química e atividade de agonistas de PPAR γ que apontam os requisitos estruturais mínimos necessários ao reconhecimento pelos receptores alvos³, representados por unidade hidrofóbica, separada através de espaçador aromático ou alifático e de uma subunidade ácida terminal. Após a seleção, os compostos foram minimizados utilizando o método semi-empírico AM1 e utilizados isoladamente nos

estudos de *docking*, empregando-se o Programa FlexE. Os resultados obtidos revelaram valores de ΔG de ligação favoráveis em comparação ao protótipo rosiglitazona ($\Delta G = -34,432$ kJ/mol), destacando-se os compostos LASSBio-289-(R) ($\Delta G = -45,571$ kJ/mol), LASSBio-289-(S) ($\Delta G = -44,076$ kJ/mol), LASSBio-331-(Z) ($\Delta G = -41,353$ kJ/mol) e LASSBio-331-(E) ($\Delta G = -47,599$ kJ/mol).

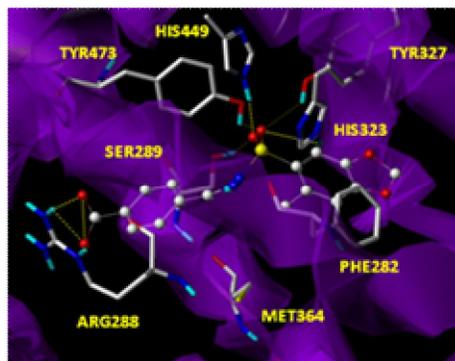


Figura 1. Melhor complexo obtido por *docking* entre o LASSBio-331-(E) e o PPAR γ .

Conclusões

Dentre os 14 compostos selecionados racionalmente a partir da Quimioteca do LASSBio[®], identificou-se através de estudos de *docking* o composto LASSBio-331-(isômero E) como aquele de interação mais favorável ao receptor PPAR γ e com afinidade teórica superior àquela encontrada para o fármaco rosiglitazona. Como perspectivas serão feitas modificações na estrutura do ligante LASSBio-331-(isômero E) de modo a permitir a construção de uma série original de novos agonistas de PPAR γ , com potencial ação anti-diabetes.

Agradecimentos

Os autores agradecem à CAPES, à FAPERJ e ao IM-INOVAR (Processo nº 420015/05-1).

¹ Lehmann, J.M.; Lenhard, J.M.; Oliver, B.B.; Ringold, G.M.; Kliewer, S.A. *J. Biol. Chem.*, **1997**, 272, 3406-3410.

² Romeiro, N. C., et. al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, 43, 1918-1925.

³ Mahindroo, N. et. al. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 8194-8208.