

Relação entre Propriedades Eletrônicas e a Interação entre Alguns Ligantes Bioativos e o Receptor PPAR

Vinícius G. Maltarollo (PG)¹, Paula Homem-de-Mello (PQ)¹, Albérico B. F. da Silva (PQ)², Káthia M. Honório (PQ)^{1,3*}

kmhonorio@usp.br

¹ Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC; ² Instituto de Química de São Carlos – Universidade de São Paulo; ³ Escola de Artes, Ciências e Humanidades - Universidade de São Paulo.

Palavras Chave: Receptor nuclear, PPAR γ , PPAR δ , Estudo teórico.

Introdução

O *diabetes mellitus* (DM) é uma doença que, na maioria dos casos, está associada à síndrome metabólica (SM). A SM é caracterizada principalmente por distúrbios no metabolismo de lipídios, ocasionando ou agravando problemas cardiovasculares. Uma família de receptores nucleares, conhecidos como receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs), está vinculada à regulação de diversos processos metabólicos.¹ Já existem medicamentos que atuam nestes receptores, como as glitazonas, utilizadas no tratamento do DM (que atuam nos receptores PPAR γ), e os fibratos, utilizados na regulação de lipídios (que atuam nos receptores PPAR α). Novas terapias para o DM tipo 2 e a síndrome metabólica podem surgir a partir de pesquisas e descobertas sobre os PPARs como alvos biológicos. Portanto, o principal objetivo deste trabalho é estudar propriedades eletrônicas relacionadas com a interação entre ligantes bioativos e o sítio ativo do receptor PPAR (isoformas γ e δ). É importante ressaltar que poucos ligantes para a isoforma δ são conhecidos e a partir deste estudo será possível entender os principais efeitos eletrônicos que governam a interação ligante-receptor.

Resultados e Discussão

Após um levantamento no banco de dados de estruturas de proteínas (*Protein Data Bank* – PDB), duas estruturas do receptor PPAR (isoformas γ e δ) foram selecionadas, de acordo com a resolução da estrutura: 2PRG (receptor PPAR γ) e 3D5F (receptor PPAR δ). A seguir, foram feitos recortes nas estruturas, sendo selecionado um raio de corte de 5Å em torno do ligante. Os cálculos das propriedades eletrônicas foram realizados empregando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT), com o funcional B3LYP e a base DGDZVP, implementados no pacote computacional Gaussian03.

Os valores das propriedades calculadas para um dos sistemas estudados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Valores das propriedades calculadas

	Lig+PPAR γ	Ligante	PPAR γ
E _T (u.a.)	-12303,037	-1485,464	-12303,030
E _{HOMO} (u.a.)	-0,1043	-0,2086	-0,0999
E _{LUMO} (u.a.)	-0,0956	-0,0506	-0,0912
Gap (u.a.)	0,0087	0,1580	0,0087
E _T (u.a.) - soma das energias das espécies separadas			-12303,030
Diferença (u.a.)			0,007

A partir dos resultados obtidos, pode-se observar que a energia do complexo ligante-receptor é muito similar ao valor da soma das energias das duas espécies separadamente, e a diferença entre os dois valores de energia total (0,007 u.a. ou 4,407 kcal/mol) pode ser considerada a energia de ligação.

A Figura 1 apresenta os mapas de HOMO e LUMO para um dos ligantes do receptor PPAR (rosiglitazona), indicando os possíveis sítios de interação com o receptor biológico.

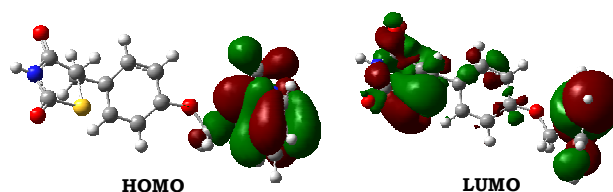


Figura 1. Mapas dos orbitais HOMO e LUMO de um ligante (rosiglitazona) do receptor PPAR.

Conclusões

Os resultados obtidos neste trabalho demonstram que a metodologia empregada é uma poderosa ferramenta para estudar as principais interações eletrônicas que podem ocorrer entre um ligante bioativo e seu respectivo receptor biológico.

Agradecimentos

CNPq e FAPESP

¹ Fredenrich, A.; Grimaldi, P.A. *Diabetes Metab.* **2005**, *31*, 23.