

Estudo da Relação Estrutura-Atividade de Substâncias com Afinidade pelo Receptor PPAR δ Empregando o Método PCA

Tábata S. Garcia (IC)^{1*}, Káthia M. Honório (PQ)^{1,2} **tata.suller@gmail.com*

¹ Escola de Artes, Ciências e Humanidades (EACH) – USP, ² Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC

Palavras Chave: Diabetes, Isoforma δ , Análise Multivariada.

Introdução

O diabetes mellitus (DM) tem se tornado um sério e crescente problema de saúde pública nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, devido ao aumento de sua prevalência, morbidade e mortalidade. Com esse alto índice de DM, há muitas empresas farmacêuticas e cientistas que procuram encontrar novos medicamentos que sejam capazes de curar doenças ou controlá-las, obtendo o mínimo de efeitos colaterais. O DM não é uma única enfermidade, mas um grupo de desordens metabólicas que apresenta uma característica em comum: a hiperglicemia. A hiperglicemia no diabetes ocorre devido a defeitos na secreção da insulina, na sua ação ou, o que é mais freqüente, nas duas¹.

Neste trabalho, o principal objetivo foi analisar algumas propriedades moleculares de um conjunto de substâncias bioativas com afinidade pela isoforma δ do receptor biológico PPAR (receptor ativado por proliferadores de peroxissoma), com o intuito de entender os principais mecanismos responsáveis pela interação dessas substâncias com o respectivo receptor biológico.

Resultados e Discussão

A estrutura geral dos compostos estudados nesse trabalho pode ser visualizada na Figura 1. A otimização da geometria e o cálculo das propriedades eletrônicas foram realizados empregando o método semi-empírico PM3.

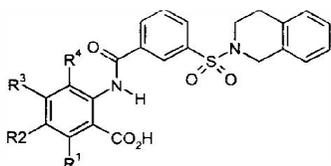


Figura 1. Estrutura geral dos compostos estudados.

Após o cálculo das propriedades moleculares, realizou-se a análise exploratória dos dados, ou seja, utilizou-se a análise de componentes principais (PCA). Inicialmente utilizou-se o conjunto com todas as variáveis e, após alguns testes, algumas variáveis foram retiradas das análises (seleção de variáveis) levando em consideração a melhor discriminação entre compostos mais potentes (maiores valores de pEC₅₀) e os menos potentes (menores valores de pEC₅₀).

A partir da análise do PCA, nota-se que foram necessárias somente quatro variáveis (momento de dipolo, energia de hidratação, HOMO e log P) para a obtenção de melhores resultados. Isto indica que cada propriedade molecular contribui com uma determinada parcela para a presença de atividade biológica de um determinado composto. A Figura 2 ilustra a separação entre os compostos estudados.

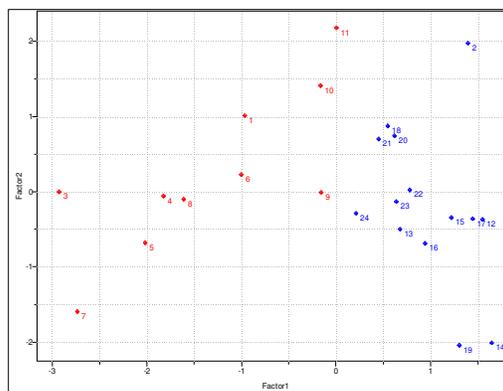


Figura 2. Resultados obtidos com o método PCA.

Analisando o significado de cada variável tem-se que o orbital HOMO é responsável por indicar se o composto tem caráter doador de elétrons, possibilitando a interação entre a substância bioativa e o receptor biológico; o momento de dipolo indica as interações eletrostáticas entre o composto e o receptor biológico. Já a energia de hidratação está relacionada com o transporte da molécula em solução aquosa e indica se interações com moléculas de água dentro do sítio ativo são importantes e o log P é o responsável por determinar a solubilidade de uma molécula em um solvente orgânico ou em uma solução aquosa.

Conclusões

Finalmente, pode-se concluir que as propriedades eletrônicas, estereoquímicas e lipofílicas calculadas neste trabalho são de extrema importância para compreender os fatores que influenciam a interação entre as substâncias estudadas e a isoforma δ do receptor biológico PPAR.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq e CAPES.

¹ MILLER, A. R. *Drug Dev. Res.*, v.67, p.574, 2006.