

Análise das Relações entre Propriedades Químicas e Atividade Biológica de Ligantes do PPAR δ Empregando Métodos Teóricos

Vinicius G. Maltarollo (PG)^{1*}, Paula Homem de Mello (PQ)¹, Káthia M. Honório (PQ)^{1,2}
*viniciusmaltarollo@gmail.com

¹ Centro de Ciências Naturais e Humanas (CCNH)-UFABC, ² Escola das Artes, Ciências e Humanidades- USP

Palavras Chave: Diabetes mellitus, Síndrome Metabólica, PPAR δ , Modelagem Molecular

Introdução

O diabetes mellitus (DM) e a síndrome metabólica (SM) são doenças caracterizadas como um distúrbio do metabolismo de carboidratos (devido à deficiência de secreção de insulina) e lipídeos, respectivamente. Os receptores ativados por proliferadores de peroxissomas (PPAR), quando ativados no organismo humano, controlam as vias metabólicas dos carboidratos e lipídeos. Portanto, algumas substâncias que ativam esses receptores, em especial o subtipo PPAR δ , vem sendo estudadas como possíveis ligantes bioativos para o tratamento do DM e SM^{1,2}. Desta forma, o principal objetivo deste trabalho é comparar algumas propriedades químicas de alguns agonistas do receptor PPAR δ , as quais podem estar relacionadas com as interações ligante-proteína e com a atividade biológica.

Resultados e Discussão

A otimização da geometria e o cálculo das propriedades eletrônicas foram realizados empregando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT), com o funcional B3LYP e o conjunto de base DGDZVP, contidos no pacote Gaussian03. As demais propriedades foram calculadas a partir do método QSAR, implementado no pacote HyperChem. As estruturas das substâncias estudadas são apresentadas na Figura 1.

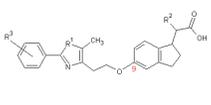
Cpd	Estrutura Geral	R ¹	R ²	R ³
1		NCH ₃	H	4-OCH ₃
2		O	CH ₃	-
3		O	H	3-Cl
4		S	H	3,4-OCH ₂ O
5		S	H	4-CH ₃

Figura 1. Estrutura química das substâncias estudadas.

As propriedades calculadas podem ser observadas na Tabela 1. Todas as propriedades em estudo se mostraram dependentes da variação de atividade biológica, exceto a carga do C₉ (átomo destacado na Figura 1). É possível verificar que (i) a energia do orbital LUMO pode descrever o caráter elétron-aceitador do ligante; (ii) o momento de dipolo e a carga do C₉ descrevem interações eletrostáticas; (iii) o volume indica a capacidade do ligante em se acomodar no sítio ativo do receptor; (iv) o coeficiente de partição (log P) descreve interações

lipofílicas. É importante ressaltar que os resultados obtidos estão de acordo com as principais interações observadas entre alguns ligantes e os resíduos presentes no sítio ativo, os quais são responsáveis pela ativação do PPAR δ ³.

Tabela 1. Valores das propriedades calculadas para os compostos estudados

	EC ₅₀ (nM)	E _{LUMO} (u.a.)	Dipolo (D)	Carga C ₉ (u.a.)	Volume (Å ³)	Log P
1	10000	-0,021	3,141	0,408	1242	4,38
2	120	-0,045	3,304	0,412	1168	3,59
3	13	-0,059	2,132	0,426	1154	3,54
4	5	-0,057	1,601	0,531	1145	3,98
5	0,8	-0,054	1,313	0,443	1143	4,76

A Figura 2 ilustra o mapa do orbital LUMO para o composto mais potente (5) e menos potente (1), onde verifica-se que ambos se localizam na mesma região da molécula. Porém, a conformação espacial é diferenciada.

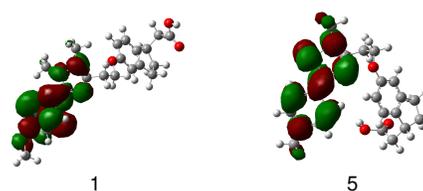


Figura 2. Mapa do LUMO para os compostos 1 e 5.

Conclusões

As propriedades calculadas neste trabalho possuem relação com as principais interações descritas em estudos na literatura. Portanto, métodos teóricos podem ser empregados com sucesso para estudar relações entre propriedades químicas e atividade biológica, assim como auxiliar o planejamento de novas substâncias bioativas.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq e CAPES.

¹ Miller, A. R.. *Drug Dev. Res.*, 2006, v.67, 574-578.

² Robinsons, E.; Grieve, D. J. *Pharmacology & Therapeutics*, 2009, v.122, 246-263.

³ Xu, H E. et al. *Molecular Cell*, 1999, v.3, 397-403.