

Análise Quantitativa da Relação Estrutura - Atividade de Substâncias Agonistas de PPAR δ

Tábata S. Garcia (IC)¹, Vinícius G. Maltarollo (PG)², Káthia M. Honório (PQ)^{*1,2}

¹Universidade de São Paulo - USP, Escola de Artes Ciências e Humanidades.

²Universidade Federal do ABC, Centro de Ciências Naturais e Humanas

* kmhonorio@usp.br

Palavras Chave: PPAR δ , QSAR, Métodos Teóricos.

Introdução

Os receptores ativados por proliferadores de peroxissomas (PPAR), em especial o subtipo delta, têm sido considerados alvos de interesse para o tratamento de doenças como a síndrome metabólica e o diabetes mellitus. Desta forma, o principal objetivo deste trabalho é estudar as relações entre propriedades atômicas e moleculares e a atividade biológica de uma série de substâncias que ativam os receptores PPAR δ .

Materiais e Métodos

O conjunto de dados consiste em 106 compostos sintetizados e testados *in vitro* por Epple *et al*¹, dos quais 85 compostos estão contidos no conjunto de treinamento e 21 no conjunto-teste (previamente selecionados por análise de agrupamentos).

A otimização das estruturas e o cálculo das propriedades eletrônicas foram realizadas com o programa Gaussian 09, empregando o metodologia DFT, com a base B3LYP e o funcional DGDZVP. Para o cálculo das propriedades estéricas e lipofílicas foi utilizado o programa Spartan 08 e, para o cálculo de descritores constitucionais e topológicos, o pacote computacional Dragon 2.1 foi empregado. A análise estatística multivariada foi realizada empregando o programa Pirouete 3.10.

Resultados e Discussão

Os dados estatísticos obtidos para o melhor modelo PLS são apresentados na Tabela 1 e Figura 1.

Tabela 1. Melhor modelo PLS obtido

N	% inf. ac.	SEV	PRESS	q ²	r ²
6	85,96	0,61	25,24	0,81	0,85

N = número de componentes principais; % inf. ac. = % de informação acumulada; SEV = erro padrão de validação; PRESS = soma dos quadrados dos erros de predição; q² = coeficiente de validação; r² = coeficiente de calibração.

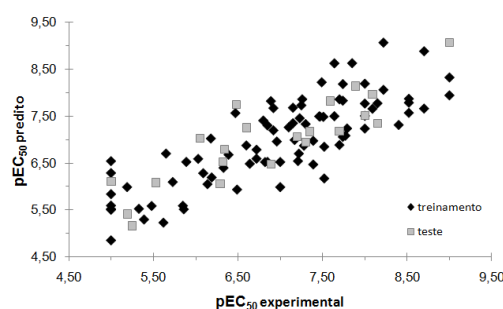


Figura 1. Valores de pEC₅₀ experimental x predito.

A partir da Tabela 1 e Figura 1, é possível observar que o modelo obtido possui altos valores de q² e r² e baixos erros de predição.

A Figura 2 apresenta os pesos das propriedades mais relevantes para o modelo. É possível observar que eletronegatividade (χ), cargas do carbono 4 (C₄), oxigênio 1 (O₁) e nitrogênio 3 (N₃), volume (V), coeficiente de partição (logP), número de átomos de oxigênio (nO) e enxofre (nS) são importantes para a compreensão das interações entre os agonistas estudados e o receptor PPAR δ .

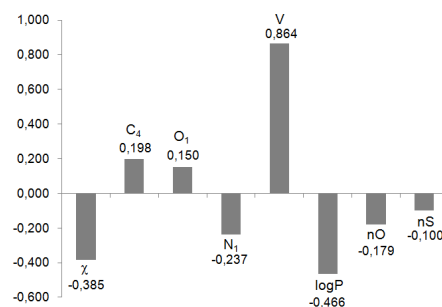


Figura 2. Valores de pEC₅₀ experimental x predito.

Conclusões

A partir do modelo de QSAR obtido, foi possível selecionar as propriedades mais relevantes para entender a atividade de um conjunto de ligantes do receptor PPAR δ e que poderão ser utilizadas para o planejamento de novas substâncias bioativas.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, CAPES e UFABC.

¹ Epple R., *et al.* *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 77–105.