

Influência dos descritores moleculares na seletividade de agonistas dos receptores PPAR δ / α

Vinicius G. Maltarollo (PG)*¹, Káthia M. Honório (PQ)^{1,2}

¹Universidade Federal do ABC, Centro de Ciências Naturais e Humanas

²Universidade de São Paulo - USP, Escola de Artes Ciências e Humanidades.

* viniciusmaltarollo@gmail.com

Palavras Chave: PPAR, Seletividade, DFT, QSAR

Introdução

Os receptores PPAR, quando ativados, regulam o metabolismo de lipídeos (PPAR α), carboidratos e também diminuem a resistência à insulina (PPAR γ e δ). Portanto, substâncias que ativam esses receptores podem ser candidatos a fármacos para o tratamento de doenças metabólicas como a síndrome metabólica, diabetes e dislipidemia¹. Sendo assim, o objetivo deste trabalho é estudar a seletividade de um conjunto de agonistas de PPAR pelas isoformas δ e α utilizando a técnica de QSAR clássico a partir de descritores químico-quânticos.

Materiais e Métodos

As 70 substâncias agonistas de PPAR δ e α em estudo foram sintetizadas e testadas *in vitro* por Rudolph *et al*¹. O conjunto de treinamento apresenta 56 moléculas e 14 substâncias estão contidas no conjunto-teste. As estruturas foram construídas e otimizadas e, posteriormente, as propriedades foram calculadas utilizando o pacote computacional Gaussian 03, empregando a metodologia DFT, com a base B3LYP e o funcional DGDZVP. O programa Dragon 2.1 foi empregado para o cálculo dos descritores topológicos e o programa Pirouete 3.10 foi utilizado para realizar a análise estatística.

Resultados e Discussão

As substâncias em estudo foram separadas em conjunto treinamento e teste a partir de uma análise de agrupamentos, respeitando a variação dos dados de atividade biológica e a diversidade química dos compostos.

O modelo de QSAR foi construído a partir das propriedades calculadas em função dos valores de seletividade (pEC₅₀ δ /pEC₅₀ α).

O modelo obtido possui um alto poder preditivo e, a partir dos dados apresentados na Tabela 1, pode-se dizer que é um modelo robusto e confiável, pois apresenta altos valores de q^2 e r^2 , assim como baixos valores de resíduos. Este modelo descreve a seletividade e pode ser observado na Equação 1.

$$\text{Seletividade} = 0,408 E_{\text{LUMO}} + 0,043 C_2 - 0,058 C_{10} + 0,150 A - 0,256 E_{\text{hid}} + 0,014 \log P - 0,099 \text{ATS7p} - 0,642 X_{\text{index}} - 0,308 G_{1u} \quad (1)$$

34^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Tabela 1. Melhor modelo PLS obtido

N	% inf. ac.	SEV	PRESS	q^2	r^2
6	85,53	0,10	0,39	0,80	0,88

N = número de componentes principais; % inf. ac. = % de informação acumulada; SEV = erro padrão de validação; PRESS = soma dos quadrados dos erros de predição; q^2 = coeficiente de validação; r^2 = coeficiente de calibração

A Figura 1 apresenta os valores de seletividade experimentais versus os valores de seletividade preditos para os compostos do conjunto-teste e treinamento.

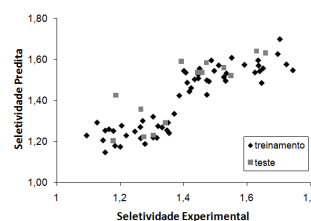


Figura 1. Valores de seletividade experimental x predita.

A partir do modelo obtido, nota-se que as propriedades mais relevantes para a seletividade indicam interações importantes, tais como (i) a energia do LUMO pode indicar transferência eletrônica entre o ligante e o PPAR δ ; (ii) os índices de constituição molecular e simetria molecular X_{index} e G_{1u} também são mais importantes para ativação do PPAR δ , indicando que os agonistas de PPAR α devem possuir constituição molecular diferenciada; (iii) propriedades baseadas em cargas atômicas (C_2 e C_{10}) e moleculares (ATS7p) indicam a importância das interações eletrostáticas dos ligantes com o receptor; (iv) $\log P$ e E_{hid} estão relacionados com a solubilidade dos ligantes.

Conclusões

A partir do modelo de QSAR obtido, pode-se racionalizar as propriedades envolvidas na interação entre os ligantes e as isoformas do PPAR e empregá-las no planejamento de novas substâncias PPAR δ ou PPAR α seletivos.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, CAPES e UFABC.

¹ Rudolph J *et al.* *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 984-1000.