

Avaliação de substâncias inibidoras da dipeptil peptidase 4 (DPP-4) empregando métodos teóricos

Sheila C. Araujo (IC)^{1*}, Vinícius G. Maltarollo (PG)², Káthia M. Honório (PQ)^{1,2}

*sheila.araujo@usp.br

¹Escola de Artes, Ciências e Humanidades – USP, ²Centro de Ciências Naturais e Humanas - UFABC

Palavras Chave: DPP-4, Diabetes mellitus, Métodos teóricos

Introdução

O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica que atinge, em média, 4% da população mundial. O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) possui como principal característica a hiperglicemia. São vários os sintomas do DM2, dentre eles estão cegueira, amputação das pernas e pés e úlcera; todos causados pelos elevados níveis de glicemia.

A dipeptil peptidase 4 (DPP-4) é uma enzima que, em estados fisiológicos de hiperglicemia, tem como principal função diminuir a liberação de insulina. Portanto, a inibição da DPP-4 é uma abordagem promissora para o tratamento do DM2.¹ Sendo assim, as substâncias que podem inibir a DPP-4 são candidatos a medicamentos anti-hiperglicêmicos.

O objetivo deste trabalho é estudar alguns inibidores da DPP-4 usando métodos teóricos e relacionar a atividade biológica dos compostos estudados com as propriedades calculadas.

Resultados e Discussão

As estruturas dos compostos avaliados nesse trabalho podem ser observadas na Figura 1. A estrutura molecular foi construída e as geometrias dos compostos foram otimizadas utilizando o pacote computacional Gaussian 09, empregando o método Hartree-Fock e a base 6-31G(d).

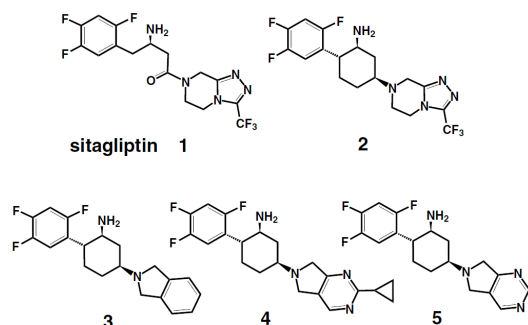


Figura 1. Estrutura química dos compostos estudados.

A Tabela 1 apresenta os valores de IC₅₀ e as propriedades calculadas para os compostos estudados.

Tabela 1. Valores das propriedades calculadas

	1	2	3	4	5
IC ₅₀ (nM)	18	21	6,6	5,3	0,67
E _{HOMO} (u.a.)	-0,369	-0,369	-0,321	-0,344	-0,353
E _{LUMO} (u.a.)	0,09	0,096	0,1	0,097	0,097
Gap (u.a.)	0,459	0,46	0,421	0,441	0,45
μ (D)	2,56	7,96	4,67	3,03	2,78
Área (Å ²)	571,39	567,92	533,75	591,41	533,33
Volume (Å ³)	946,08	971,83	918,63	1023,81	890,5
logP	-0,01	1,08	1,42	1,19	0,18

A partir dos resultados observados na Tabela 1, pode-se ressaltar que: (i) os compostos apresentam variações no momento de dipolo, indicando que os compostos 2 e 3 possuem maior polaridade; (ii) o composto 4 possui volume e área maior que os compostos 1, 2, 3 e 5, o que pode influenciar o número de interações no sítio ativo do alvo, aumentando a atividade biológica; (iii) o composto mais potente (5) possui um valor significativo de log P, sugerindo que este composto pode ultrapassar as barreiras lipídicas com maior facilidade.

Conclusões

Pode-se concluir que existe correlação entre as propriedades calculadas e a atividade biológica dos compostos estudados. Portanto, a partir desse estudo é possível racionalizar os principais fatores responsáveis pela atividade biológica e utilizá-los para o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos inibidores da DPP-4.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP e CAPES.

¹ Gao, Y. D; et al. *Bioorg. Med. Chem. Letters*. 2007, 17, 3879.