

Análise do Orbital Molecular Efetivo de Reação (FERMO) para Dois Conjuntos de Substâncias Agonistas do Receptor PPAR δ

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

¹CCNH - Universidade Federal do ABC; ²EACH - Universidade de São Paulo; *viniciusmaltarollo@gmail.com

Palavras Chave: PPAR δ , FERMO, DFT, Síndrome Metabólica, Diabetes.

Introdução

O metabolismo dos carboidratos e lipídeos é controlado por uma classe de receptores nucleares chamada PPAR (receptores ativados por proliferadores de peroxissomas). Em especial, o subtipo delta é um alvo para o desenvolvimento de fármacos para o tratamento de doenças metabólicas como o diabetes e a síndrome metabólica^{1,2}.

Propriedades eletrônicas como energia de orbitais moleculares já vêm sendo empregadas para descrever interações entre proteína e ligante e, portanto, para a predição de atividade biológica³. Portanto, o objetivo deste trabalho é calcular as energias dos orbitais de fronteira para compostos agonistas do receptor PPAR δ e correlacioná-las com a atividade biológica.

Materiais e Métodos

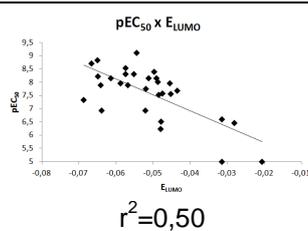
A análise de FERMO⁴ foi realizada correlacionando os valores de energia dos orbitais moleculares, calculados a partir da Teoria do Funcional da Densidade (DFT), empregando o funcional B3LYP e a função de base DGDZVP, com os valores de atividade biológica, medidos experimentalmente.

Para isso, foram utilizados dois conjuntos de compostos agonistas do receptor PPAR δ derivados do ácido indanilacético: conjunto 1, contendo 30 compostos (sintetizados e testados por Wickens *et al.*¹ e conjunto 2, contendo 40 compostos sintetizados e testados por Rudolph *et al.*².

Resultados e Discussão

Foram realizadas regressões lineares entre os valores de energia dos orbitais HOMO-3 ao LUMO+3 em função dos valores de atividade biológica (pEC₅₀). Para ambos os conjuntos, foram apresentadas apenas as duas melhores correlações, sendo que das 8 análises realizadas para cada conjunto, a partir da 3ª melhor correlação, os valores dos coeficientes de correlação obtidos foram inferiores a 0,13 e 0,30 para os conjuntos 1 e 2, respectivamente. A Figura 1 apresenta as correlações obtidas para os dois conjuntos estudados.

Conjunto 1



Conjunto 2

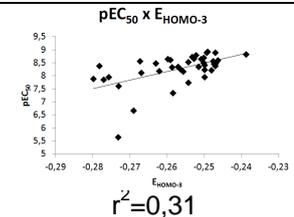
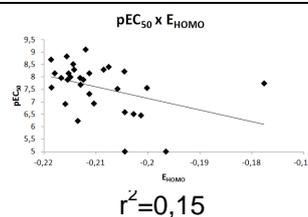
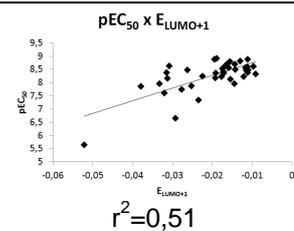


Figura 1. Correlações entre os orbitais moleculares analisados com melhores valores de r^2 e atividade biológica.

Analisando a Figura 1, é possível verificar que para o conjunto 1, o orbital molecular com maior correlação com os valores de pEC₅₀ é o LUMO e, para o conjunto 2 a melhor correlação observada foi com o orbital LUMO+1, apresentando os valores de r^2 iguais a 0,50 e 0,51, respectivamente. Uma análise de FERMO para outro conjunto de 66 compostos agonistas de PPAR δ , realizada anteriormente, mostrou um $r^2=0,63$ na correlação entre a energia do LUMO e a atividade biológica. Esses resultados sugerem possíveis sítios de reação entre os ligantes estudados e o alvo biológico selecionado.

Conclusões

A partir dos resultados obtidos é possível concluir que as substâncias agonistas do receptor PPAR δ devem possuir caráter aceitador de elétrons, já que a energia do LUMO apresenta alta correlação com a atividade biológica.

Agradecimentos

FAPESP, UFABC, CNPq e CAPES.

¹ Wickens *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4369.

² Rudolph, J. *et al.* *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 984.

³ Maltarollo, V. G.; Homem-de-Mello, P.; Honório, K. M. *J Mol Model.* **2011**, *17*, 2549.

⁴ Da Silva, R. R.; *et al.* *Phys. Chem. A.* **2006**, *110*, 1031.