

Análise da Seletividade de Ligantes pelo Receptor PPAR δ Empregando Docagem Molecular e Perfil Hidrofóbico do Sítio de Ligação

Vinicius 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 , Seletividade, Docagem, Hidrofobicidade, Diabetes.

Introdução

Os receptores ativados por proliferadores de peroxissomas (PPAR) são receptores nucleares responsáveis pela transcrição de genes relacionados ao controle do metabolismo de lipídeos e carboidratos. Existem 3 subtipos de PPAR: PPAR α é responsável pelo metabolismo de lipídeos e altamente expresso no fígado; PPAR γ controla o metabolismo de carboidratos e adipogênese e é encontrado principalmente no tecido adiposo; PPAR δ regula o metabolismo de lipídeos (incluindo absorção e transporte), resistência à insulina e é expresso na maior parte dos tecidos. O objetivo deste trabalho é estudar as interações ligante-receptor responsáveis pela seletividade de compostos por PPAR δ em relação à isoforma PPAR α .

Materiais e Métodos

Foi selecionado o composto mais seletivo de uma série de substâncias sintetizadas e testadas por Rudolph *et al*¹. A seguir, foi realizada a docagem molecular nas estruturas cristalográficas do PPAR δ (PDB ID: 3gz9) e α (PDB ID: 2p54). A docagem molecular foi realizada com o programa GOLD 5.0, utilizando a estrutura da proteína rígida e conferindo flexibilidade total ao ligante estudado. É importante ressaltar que foi empregado desempenho máximo de busca conformacional e foram geradas 30 poses a partir do algoritmo genético implementado no programa. Para complementar o estudo de docagem, foi realizada uma análise do perfil de hidrofobicidade de cada um dos sítios de ligação dos receptores estudados empregando a escala de hidrofobicidade de Eisenberg².

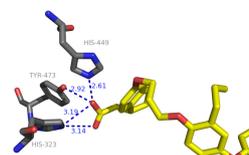
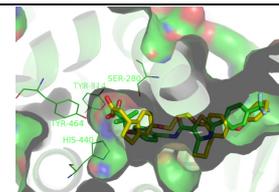
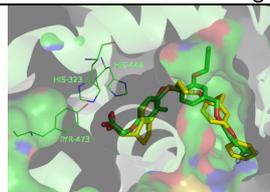
Resultados e Discussão

Os resultados obtidos são apresentados na Figura 1. À esquerda, é apresentado o resultado da análise empregando a isoforma δ e, à direita, os resultados para a isoforma α . O perfil de hidrofobicidade foi gerado variando as cores dos resíduos do sítio de ligação, de laranja (resíduos mais hidrofóbicos) para azul escuro (resíduos mais hidrofílicos).

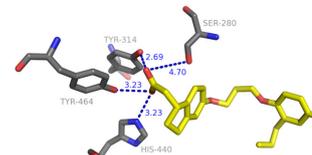
PPAR δ

PPAR α

Docagem Molecular

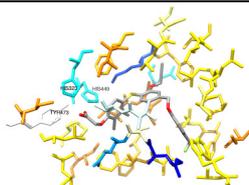


pEC₅₀ = 8,72

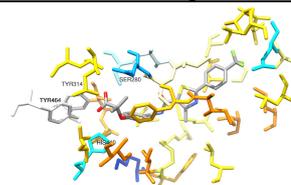


pEC₅₀ = 5,00

Perfil de Hidrofobicidade de Eisenberg



PDB ID: 3gz9



PDB ID: 2p54

Figure 1. Análise de docagem e hidrofobicidade para o PPAR δ (esquerda) e α (direita).

A partir dos resultados obtidos na docagem molecular, pode-se notar que o ligante mais seletivo pela isoforma δ realiza ligações de hidrogênio mais significativas (com distâncias mais próximas e ângulos mais favoráveis) com os resíduos polares do sítio de ligação do que na isoforma α . A partir da análise de hidrofobicidade dos sítios de ligação, pode-se notar que a cavidade do PPAR α é mais apolar que a cavidade do PPAR δ .

Conclusões

A partir da análise realizada, é possível observar que as interações polares são mais importantes para a ativação do PPAR δ e o sítio de ligação da isoforma α é mais hidrofóbico. Dessa forma, pode-se concluir que ligantes PPAR δ seletivos devem ser mais polares que ligantes seletivos por PPAR α .

Agradecimentos

FAPESP, UFABC, CNPq e CAPES.

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

² Eisenberg, D.; *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, **1984**, *81*, 140.