

Interação entre o complexo de Ru(II)/nucleosídeo com macromoléculas: DNA e Albumina

Vitória Freire¹*, Rodrigo S. Corrêa², Legna Colina², Alzir A. Batista²

1. Estudante de IC da Universidade Federal de São Carlos, UFSCar; *viihfreire@hotmail.com

2. Pesquisador do Departamento de Química, UFSCar, São Carlos/SP

Palavras Chave: Complexos de Rutênio, DNA, albumina.

Introdução

O avanço da ciência, principalmente, na área da saúde, envolvendo novos fármacos, tem atraído pesquisadores, sobretudo, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos seres humanos¹. Recentemente, nosso grupo de pesquisa voltou a atenção para a obtenção de novos compostos bioativos contra células tumorais a base do íon Ru(II)^{2,3}.

Entender como esses compostos podem atuar no meio biológico é um dos desafios encontrados para o desenvolvimento de novos metalofármacos. Com esta finalidade, tem-se realizado estudos sobre a interação de complexos metálicos com DNA, que é um dos alvos das drogas quimioterápicas, bem como com a albumina (BSA - *bovine serum albumin*), que é uma proteína de transporte a qual pode contribuir para carregar o composto até o alvo.

No presente trabalho, o complexo (1) [Ru(PPh₃)₂(CTD)(bipy)]ClO₄, (em que PPh₃ é trifenilfosfina, CTD é o bioligante citidina, bipy é 2,2'-bipiridina e ClO₄ é o contra íon perclorato), foi sintetizado e caracterizado. O principal objetivo é elucidar a interação do complexo com DNA por meio de viscosidade e titulação com DNA, além de avaliar sua interação frente à albumina e às células tumorais.

Resultados e Discussão

A estrutura do complexo [Ru(PPh₃)₂(CTD)(bipy)]ClO₄ (Figura 1) foi construída por técnicas como condutividade molar, RMN de ¹H ¹³C e ³¹P{¹H}, voltametria cíclica, espectroscopia de absorção na região do infravermelho e UV-Vis, análise elementar e difração de raios X.

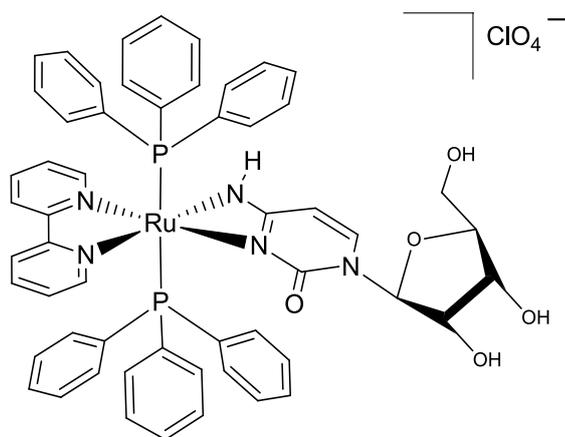


Figura 1. Estrutura do complexo (1).

O complexo (1) foi estudado frente à titulação espectrofotométrica na região UV/Vis com DNA. A constante de interação (K_b) entre complexo/DNA é 6,5x10⁴ M⁻¹ com uma supressão da banda do complexo de 23% (hipocromismo) (Figura 2). Nos estudos de viscosidade, nota-se que aumentando a concentração de complexo a viscosidade do DNA sofre pequena alteração. Isto é um

indício de interações fracas que incluem ligações de hidrogênio e forças eletrostáticas.

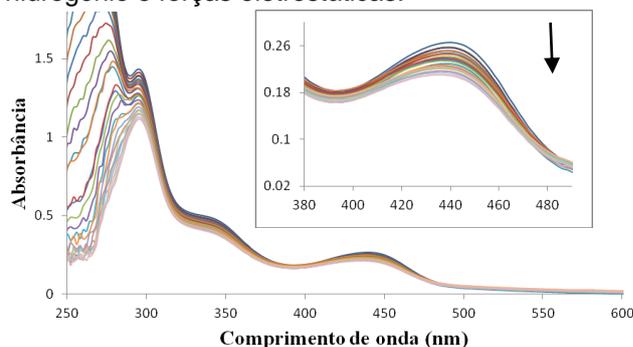


Figura 2. Espectros na região do UV/Vis da titulação de DNA com o complexo (1).

A habilidade do complexo (1) em interagir com BSA foi avaliada em duas temperaturas, como mostra a Tabela 1.

Tabela 1. Constantes K_{sv}, K_q e K_b de interação complexo/BSA.

T / K	K _{sv} / M ⁻¹	K _q / M ⁻¹ S ⁻¹	K _b / M ⁻¹
(298K)	3.11 x 10 ⁴	5.03 x 10 ¹²	1.45x 10 ⁶
(310K)	2.91 x 10 ⁴	4.60 x 10 ¹²	2,42 x 10 ⁵

Analisando os valores obtidos de K_{sv} e K_q nota-se que o mecanismo de interação entre complexo e BSA é estático. Portanto, com base na estrutura do complexo (1) o qual apresenta grupos OH livres, sugere-se que o mesmo possa interagir com ambos DNA e BSA por meio de ligações de hidrogênio.

A citotoxicidade do complexo foi avaliada nas células tumorais MCF-7 (IC₅₀ = 6,29±0,20) e normais L929 (IC₅₀ = 22,76±1,34). Os resultados obtidos indicam que o complexo (1) apresenta alta seletividade para células tumorais.

Conclusões

Um novo complexo de Ru(II) com o bioligante citidina foi sintetizado e caracterizado. Estudos de interações com DNA e BSA revelam que o complexo pode se ligar a estas macromoléculas, provavelmente, por ligações de hidrogênio. Ensaio de citotoxicidade mostraram a promissora atividade do complexo (1) em células tumorais de mama.

Agradecimentos

CAPES, CNPq e Fapesp.

¹ KAIM, W.; SCHWEDERSKI, B. *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life*, Wiley-VCH, Weinheim (1994).

² Barbosa, M.I.F. et al. *J. Inorg. Biochem.* 136 (2014) 33–39.

³ dos Santos, E.R., et al., *Polyhedron* 51 (2013) 292–297.