

ESTUDO DA INTERAÇÃO COM O DNA DE COMPLEXOS DE COBRE(II) CONTENDO CADEIAS LONGAS¹

Mylene Gonzaga Alves², Fernando Roberto Xavier³, Maiara Ignes Nunes dos Santos⁴

¹ Vinculado ao projeto “Síntese e caracterização de catalisadores baseados em ligantes N,O-doadores com grupos intercalantes heteroaromáticos atuantes na clivagem de ácidos nucleicos”

² Acadêmica do Curso de Licenciatura em Química. – CCT – Bolsista PROBIC/UDESC

³ Orientador, Departamento de Química – CCT – fernando.xavier@udesc.br

⁴ Mestra em Química Aplicada – CCT/UDESC

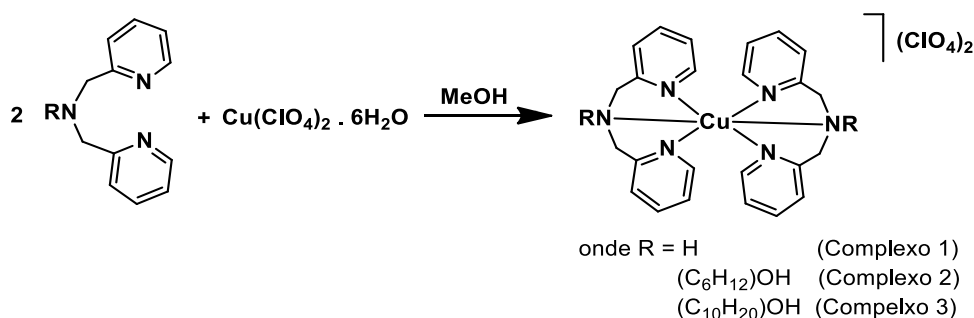
O câncer, segunda maior causa de morte no mundo, aflige milhões de pessoas. As causas dessa enfermidade, tem motivos em sua maioria comportamentais e alimentares, como alto índice de massa corporal, ingestão de bebidas alcoólicas, tabagismo, entre outros. Além dessas razões, há a predisposição genética que acelera as chances de um indivíduo em desenvolver algum tumor.ⁱ

Barnett Rosenberg, descobriu a atividade antineoplásica da cisplatina (cis-diaminodicloroplatina II), um metalofármaco empregado no tratamento de tumores sólidos. Após resultados satisfatórios, investigações foram feitas para saber como esse medicamento se comportava no corpo humano, e chegou-se à conclusão de que a cisplatina age no ácido disoxirribonucleico (DNA) clivando-o, possibilitando o bloqueio da replicação de células tumorais.ⁱⁱ

O bloqueio de replicação de células se dá pela interação de pequenas moléculas com o DNA. Essas interações podem ser através de ligações covalente entre o complexo e as bases nitrogenadas ou grupo fosfato do DNA, ou por interações eletrostáticas ou hidrofóbicas. Existem estudos de que complexos de cobre com ligantes bis(2-piridilmetil)amina (bpma) combinados com metila e etila, intercalam-se ao DNA, promovendo a clivagem deste.ⁱⁱⁱ

Com esse pressuposto, foram sintetizados complexos de Cu^{II} coordenados com ligante bpma e seus derivados com cadeias alquílicas longas, o 6-(bis((piridin-2-ilmetil)amino)hexan-1-ol) (L^{C6OH}) e o 10-(bis((1,2-dihidropiridin-2-il)metil)amino) decan-1-ol) (L^{C10OH}). Todos ligantes foram caracterizados por técnicas adequadas (IV e RMN), e seus respectivos complexos de cobre(II) foram preparados de acordo com a Figura 1 a seguir:

Figura 1: Esquemas das sínteses dos complexos a partir dos ligantes

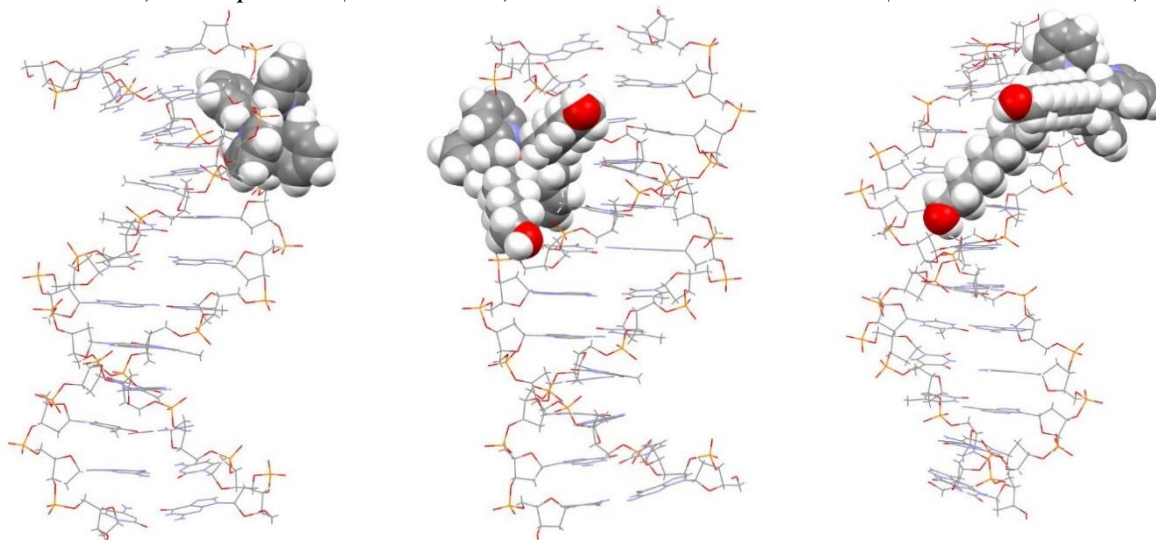


Todos os complexos, após serem caracterizados (IV, UV-Vis, eletroquímica, condutividade molar e DFT/TD-DFT), foram avaliados quanto a interação com o DNA de espermatozóide de salmão

(ssDNA) por análise de espectrofotometria UV-Vis. Todos os complexos sofreram hipocromismo na faixa de 230 e 280 nm. Com relação a constante de ligação intrínseca (K_b), os compostos obtiveram os seguintes resultados: (1) $K_b = 4,24 \times 10^4 \text{ Lmol}^{-1}$, (2) $K_b = 1,92 \times 10^4 \text{ Lmol}^{-1}$ e (3) $K_b = 1,15 \times 10^4 \text{ Lmol}^{-1}$, comparando esses resultados com a literatura, os complexos interagem com o ácido disoxirribonucleico por interações hidrofóbicas e/ou eletrostática.

Para coletar mais dados vinculados às interações dos complexos com o DNA, análises *in silico* via Patchdock® foram realizados (Figura 2). Os complexos 1 e 3 interagem com o DNA pelo sulcos menores, e os anéis piridínicos não intercalam entre os pares de bases. Esses dados corroboram com os resultados do UV-Vis. Já para o complexo 2, foram observadas interações nos sulcos maior e menor, também sem intercalação do anéis piridínicos entre os pares de base nitrogenada. No sulco menor, estão presentes ligações de hidrogênio, interações hidrofóbicas e eletrostáticas. No outro sulco, o complexo consegue ligar-se devido aos seus tamanhos serem compatíveis.

Figura 2: Encaixes mais prováveis na ancoragem molecular para os complexos 1 e 3 (sulco menor) e complexo 2 (sulco maior) no dodecâmero de B-DNA $d(\text{GCAAAATTTTGC})_2$.



Palavras-chave: Complexos de cobre (II). Cadeias alquílicas longas. Interação com DNA.

ⁱ BRASIL. Instituto Nacional do Câncer. O que causa câncer? Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/o-que-cause-cancer>>

ⁱⁱ L.A.B Peres, et. al. **J Bras Nefrol.** 35, (2013) 332-340;

ⁱⁱⁱ C. Wende, et. al. **Eur. J. Inorg. Chem.** 16, (2014) 2585;