

## **ESTUDO DA INTERAÇÃO COM O DNA DE COMPLEXOS DE COBRE(II) CONTENDO CADEIAS LONGAS<sup>1</sup>**

Mylene Gonzaga Alves<sup>2</sup>, Fernando Roberto Xavier<sup>3</sup>, Maiara Ignes Nunes dos Santos<sup>4</sup>

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

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

<sup>3</sup> Orientador, Departamento de Química – CCT – fernando.xavier@udesc.br

<sup>4</sup> Mestra em Química Aplicada – CCT/UDESC

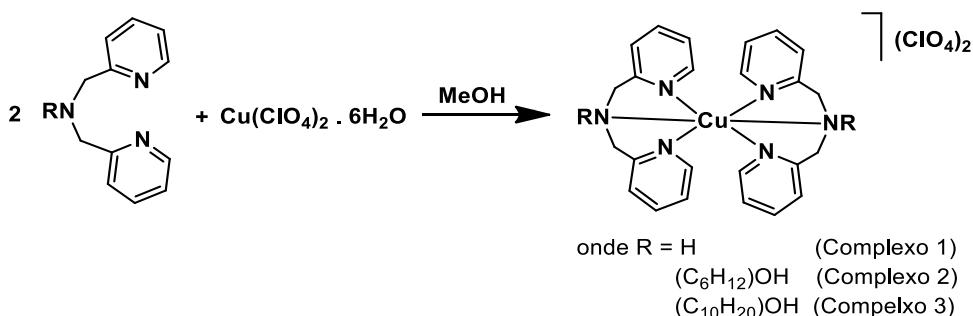
O câncer, segunda maior causa de morte no mundo, aflige milhões de pessoas. As causas dessa enfermidade, tem motivos em sua maioria comportamentais e alimentares, como alto índice de massa corporal, ingestão de bebidas alcoólicas, tabagismo, entre outros. Além dessas razões, há a predisposição genética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

Barnett Rosenberg, descobriu a atividade antineoplásica da cisplatina (cisdiaminodicloroplatina 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 desoxirribonucleico (DNA) clivando-o, possibilitando o bloqueio da replicação de células tumorais.<sup>ii</sup>

O bloqueio de replicação de células se dá pela interação de pequenas moléculas com o DNA. Essas interações podem ser através de ligações covalentes 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.<sup>iii</sup>

Com esse pressuposto, foram sintetizados complexos de Cu<sup>II</sup> 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

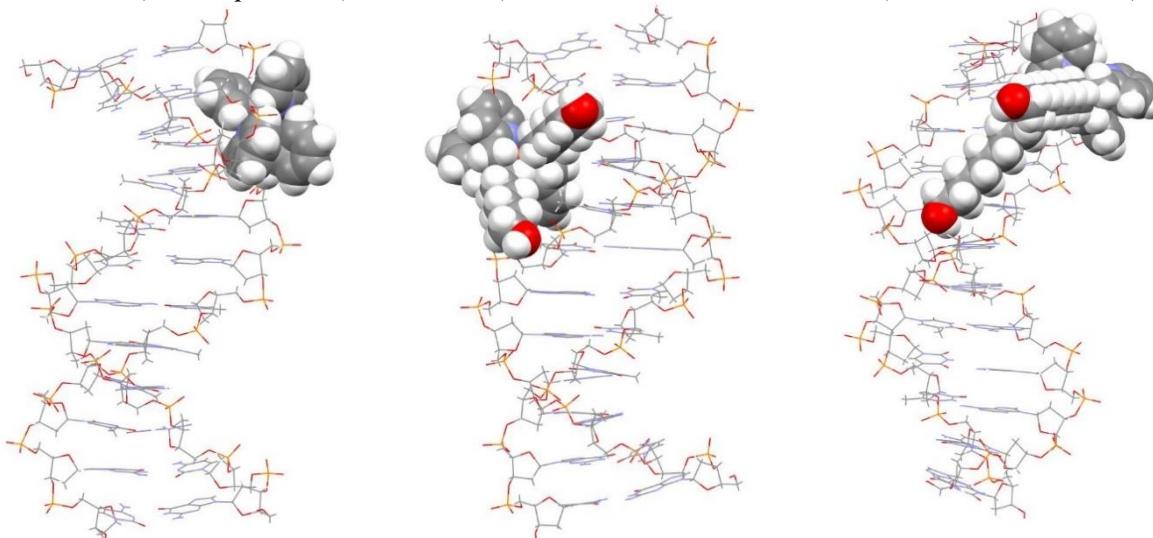


Todos os complexos, após serem caracterizados (IV, UV-Vis, eletroquímica, condutividade molar e DFT/TD-DFT), foram avaliados quanto a interacção com o DNA de esperma de salmão

(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 intríseca ( $K_b$ ), 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 eletrostáticas.

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  $d(GCAAAATTTGC)_2$ .



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

---

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

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

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