AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO DE COMPLEXOS METÁLICOS DA SÉRIE 3*d* COM O DNA E PROTEÍNAS POR MÉTODOS ESPECTROMÉTRICOS

Ana Clara Tollmeiner (IC), Fernando Roberto Xavier (PQ)

INTRODUÇÃO

O ácido desoxirribonucleico (DNA) é amplamente reconhecido como um dos principais alvos biológicos e farmacológicos para o desenvolvimento de agentes terapêuticos, desempenhando papel crucial no controle e tratamento de infecções virais, bacterianas e, especialmente, de neoplasias (Wang et al., 2013). A interferência direta na estrutura da dupla hélice é capaz de regular funções celulares vitais por meio do bloqueio da transcrição e da replicação celular, culminando na indução de processos de morte celular programada (apoptose) (Hangan et al., 2024). Nesse contexto, os complexos metálicos são considerados estruturas vantajosas, tendo em vista suas variadas geometrias, estados de oxidação e labilidade de ligantes, características que permitem a modulação da afinidade e da seletividade pela biomolécula. Diante disso, o sistema polipiridínico bis(2-piridilmetil)amina (bpma) justifica-se por sua capacidade de mimetizar sítios de coordenação nitrogenados presentes em metaloproteínas, oferecendo uma esfera de coordenação estável e versátil para metais de transição. Tendo isso em vista, o objetivo do presente trabalho consistiu em utilizar-se destas vantagens do ligante bpma e sintetizar dois complexos de metais com estado de oxidação II avaliar a interação destes com o DNA.

DESENVOLVIMENTO

Inicialmente os complexos $[Cu(bpma)Cl_2]$ e $[Ni(bpma)(H_2O)Cl_2].H_2O$ foram obtidos prosseguindo com a síntese conforme descrito por Tessaro et al. (2022). Ambos foram submetidos a caracterização por FTIR, condutividade molar, análise elementar de C, H, N e Espectroscopia na região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis). Em seguida, foram realizados testes de estabilidade do composto na condição Acetonitrila/HEPES (2:98% v/v) ao longo de um período de três horas. Posteriormente, foram conduzidos estudos de interação com ssDNA, mantendo-se a condição Acetonitrila/HEPES (2:98% v/v) para ambos os complexos, enquanto a solução de ssDNA foi preparada em tampão HEPES. O ensaio consistiu em adições sucessivas da solução de ssDNA à solução do complexo, em alíquotas de 3 µL, até atingir o volume final de 60 µL, sendo realizada uma varredura espectral após cada adição.

RESULTADOS

Na caracterização dos complexos por FTIR, a sobreposição dos espectros revelou perfil semelhante ao do ligante livre bpma, com preservação das bandas características e pequenos deslocamentos nas frequências de absorção, o que sugere a coordenação ao centro metálico. Para o complexo de níquel, observou-se ainda uma banda larga característica de estiramento O–H, evidenciando a presença de moléculas de água no composto, em concordância com os resultados da análise elementar. Na análise por UV-Vis, o complexo de cobre apresentou duas bandas de absorção: uma na região do visível (671 nm), atribuída à transição d-d do centro metálico, e outra em 255 nm, referente à transferência de carga intraligante ($\pi \rightarrow \pi^*$) dos anéis piridínicos do ligante. Para o complexo de níquel, a banda correspondente à transição intraligante foi observada em região semelhante (260 nm). Os testes de estabilidade dos dois complexos, realizados na condição acetonitrila/HEPES (2:98% v/v), não apresentaram variações espectrais significativas ao longo de três horas de monitoramento, confirmando a integridade estrutural dos compostos no meio utilizado. Com base nesses resultados,

foram conduzidos os ensaios de interação com ssDNA. Para ambos os complexos, observou-se o mesmo comportamento: a banda de absorção apresentou diminuição progressiva a cada adição da solução de DNA, caracterizando efeito hipocrômico (aproximadamente 50%). Os valores da constante intrínseca de ligação (Kb) foram determinados pelo método de Benesi-Hildebrand, obtidos pela razão entre o intercepto e o coeficiente angular da linearização de $A_0/(A–A_0)$ versus 1/[DNA], resultando em valores próximos entre si: 4,68 × 10^3 L mol^{-1} e 4,4 × 10^3 L mol^{-1}, para os complexos de cobre e níquel, respectivamente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se concluir que os complexos [Cu(bpma)Cl_2] e [Ni(bpma)(H_2O)Cl_2]·H_2O foram obtidos de forma satisfatória. As caracterizações realizadas apresentaram resultados promissores, corroborando a formação dos compostos propostos. Os ensaios de estabilidade demonstraram que os complexos permanecem íntegros em meio solvente/tampão por até três horas, o que viabilizou sua utilização nos ensaios subsequentes de interação com ssDNA. Estes reportaram um efeito hipocrômico pronunciado, sem deslocamentos batocrômicos ou hipsocrômicos significativos, além de valores de constante intrínseca de ligação na ordem de 10^3 L·mol^{-1}, indicando afinidade dos compostos pelo DNA. Como perspectiva para ensaios futuros, propõe-se a realização de testes in silico de ancoragem molecular (docking) entre os complexos sintetizados e dodecâmeros selecionados de DNA, com o objetivo de avaliar os possíveis modos de interação entre os compostos e a biomolécula. Além de realizar ensaios de interação com a BSA, visando avaliar a afinidade dos complexos por proteínas transportadoras e inferir aspectos relacionados ao transporte e à biodisponibilidade em sistemas biológicos

Palavras-chave: DNA; bpma; complexos de cobre(II) e níquel (II).

ANEXOS

Figura 1: Variação espectral para os complexos Cubpma e Nibpma na ausência e presença de quantidades crescentes de ssDNA. Condições [complexos]: ~10^{-4} mol L^{-1}; acetonitrila/HEPES (2:98, v/v)

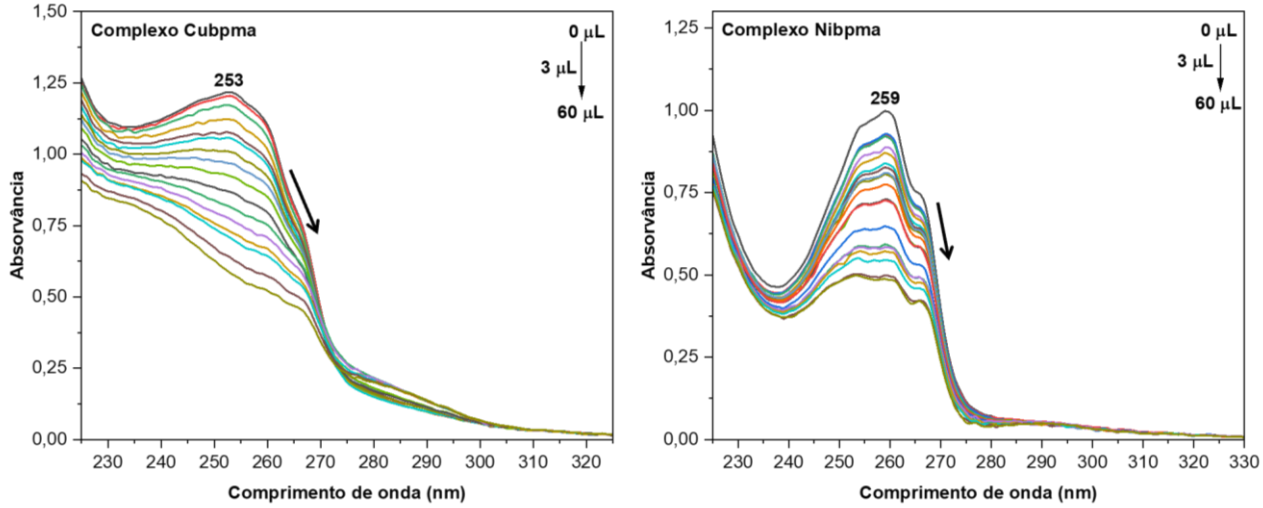
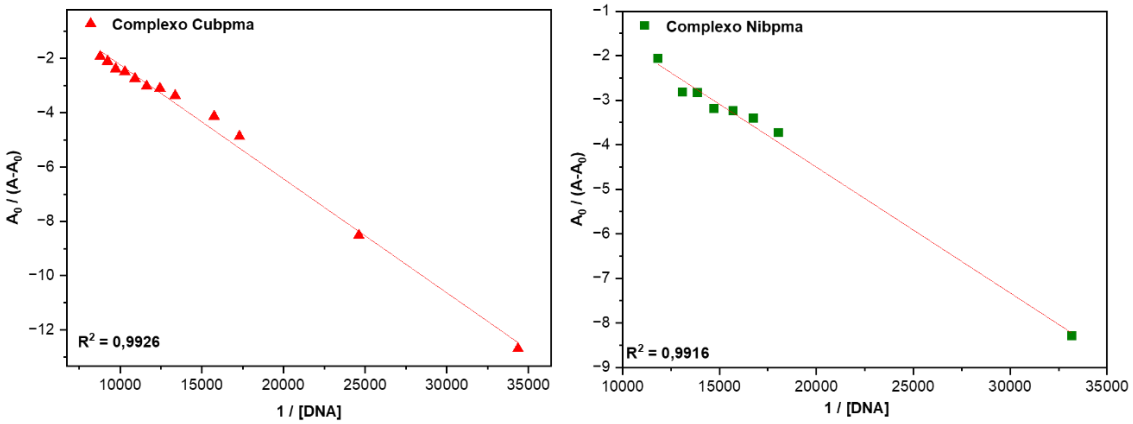


Figura2: Regressões lineares obtidas para os complexos



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Hangan, A. C., Oprean, L. S., Dican, L., Procopciuc, L. M., Sevastre, B., & Lucaciu, R. L. (2024). Metal-Based Drug–DNA Interactions and Analytical Determination Methods. *Molecules*, *29*(18), 4361. https://doi.org/10.3390/molecules29184361

Tessaro, P. S., do Nascimento Tomaz, M., Farias, G., de Paula, C. P., Rocha, M. C., Malavazi, I., Cunha, A., Pimenta, B. F., Terenzi, H. F., Mendes, S. R., Gariani, R. A., & Xavier, F. R. (2022). Enhancing the biological properties of zinc complexes with bis(indolyl)methane groups: Synthesis, characterization, DNA interaction, and biocide activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, *236*, 111973. https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2022.111973

Wang, G., Yan, C., & Lu, Y. (2013). Exploring DNA binding properties and biological activities of dihydropyrimidinones derivatives. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, *106*, 28–36. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.01.019