

Síntese, caracterização e clivagem de DNA do complexo [Cu(bpy)(pyr)NO₂]Cl

Dayana P. S. Penha¹ (IC), Thuanny M. Sousa¹ (IC), Janise G. C. Rodrigues² (IC), Eduardo H. S. de Sousa² (PQ), Ana C. F. Brito¹ (PQ), Daniel L. Pontes¹ (PQ) e Francisco Ordelei N. da Silva¹ (PQ)*

¹Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Instituto de Química, Natal RN.

²Universidade Federal do Ceará, Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, Fortaleza CE.

Palavras Chave: Cobre, biperidina e clivagem de DNA.

Introdução

O desenvolvimento de complexos metálicos que apresentam elevada interação com o DNA e que são capazes de clivar sua fita pode servir como agentes terapêuticos contra o câncer, doenças virais e ferramentas para a biologia molecular¹. As clivagens ocasionadas na dupla fita do DNA são mais letais para as células, pois são mais difíceis de serem refeitas pelos processos de reparação enzimática². Os complexos de cobre oferecem vantagens a respeito dessa interação, em razão deste metal ser um elemento fisiologicamente importante que desempenha papel significativo no dano oxidativo endógeno do DNA, levando a apoptose das células³. Deste modo, apresentamos a síntese, caracterização e a atividade de clivagem frente ao plasmídeo pBR322 do complexo [Cu(bpy)(pyr)NO₂]Cl, onde os ligantes bpy = 2,2-bipiridina e pyr = pirazinamida.

Resultados e Discussão

O complexo foi obtido a partir da reação entre [Cu(pyr)(bpy)Cl]Cl e nitrito de sódio, dissolvido em metanol, conduzindo a formação do complexo [Cu(pyr)(bpy)NO₂]Cl.

O espectro vibracional na região do infravermelho do complexo [Cu(pyr)(bpy)NO₂]Cl, apresenta as bandas em 1315 cm⁻¹ e 1267 cm⁻¹ que são atribuídas aos estiramentos simétricos e assimétricos do grupo NO₂⁻, mostrando que este ligante também faz parte da esfera de coordenação. Este resultado mostra que a coordenação deste ligante se dar via átomo de nitrogênio, visto que a diferença entre o estiramento assimétrico e simétrico está abaixo de 100 cm⁻¹. Em relação ao ligante pirazinamida foram observadas bandas típicas deste ligante em 3221 cm⁻¹ associada ao estiramento simétrico N-H e em torno de 1662 cm⁻¹ atribuída ao estiramento simétrico C=O. Além disso, foram observadas bandas em comum entre os ligantes bipiridina e pirazinamida em 3083 cm⁻¹ atribuída ao νC-H, a região entre 1589 cm⁻¹ e 1467 cm⁻¹ associada ao νC=C, a banda em 1444 cm⁻¹ referente ao estiramento simétrico C=N e a banda em 770 cm⁻¹ é atribuída à deformação da ligação C-H.

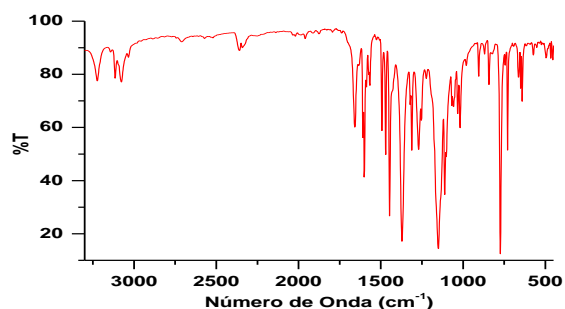


Figura 1. Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo [Cu(pyr)(bpy)NO₂]Cl, em pastilha de KBr.

A clivagem de DNA plasmidial através da conversão das formas do plasmídeo pBR322 por meio de eletroforese em gel de agarose foi avaliada para o complexo. Cerca de 50 ng de pBR322 em tampão Tris-HCl (10 mM, pH 7,4) foram tratados com diferentes concentrações (1,56 a 100 μM) do complexo na presença luz por 1 h a 37 °C em 350 nm. Após a reação, os produtos de clivagem de DNA foram separados por eletroforese em gel de agarose (0,8 %) a 70 V por aproximadamente 1 h e 10 minutos, visualizados e digitalizados, sendo a proporção de cada forma do plasmídeo quantificada. Nas condições reacionais, o complexo na presença de luz consegue claramente introduzir quebras simples e duplas ao DNA, o que faz converter a forma superenovelada do plasmídeo em circular aberta e linear. Com o aumento da concentração do complexo, observa-se que o plasmídeo começa a ser clivado em pequenos fragmentos que são indistinguíveis no gel.

Conclusões

As técnicas espectroscópicas empregadas comprovam que o complexo sintetizado apresenta os ligantes bipiridina e pirazinamida coordenado ao centro metálico cobre (II), além de indicar que o NO₂⁻ está coordenado ao centro metálico, via átomo de nitrogênio. Com relação ao DNA, o complexo mostrou grande atividade em clivar DNA plasmidial.

Agradecimentos

LQCPol, UFRN, Laboratório de Bioinorgânica (UFC) e ao CNPq.

¹ Rupesh, K. R.; Deepalatha, S.; Krishnaveni, M.; Venkatesan, R. e Jayachandran, S. Eur. J. Med. Chem. **2006**, 41, 1494.

² Liu, C.; Zhou, J.; Li, Q.; Wang, L.; Liao, Z. e Xu, H. J. Inorg. Biochem. **1999**, 75, 233.

³ Kumar, R. S.; Sasikala, K. e Arunachalam, S. J. Inorg. Biochem. **2008**, 102, 234–241.