

## Atividade anti-*T.cruzi* e interação com albumina de complexos de cobre(II) de norfloxacin

Darlaine A. Martins<sup>1</sup> (PG), Gabriel S. Vignoli Muniz<sup>2</sup> (PG), Sonia R. W. Louro<sup>2</sup> (PQ), Denise da Gama Jean Batista<sup>3</sup> (PQ), Maria de Nazaré C. Soeiro<sup>3</sup> (PQ) e Letícia R. Teixeira<sup>1\*</sup> (PQ)

<sup>1</sup>Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Física, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, 22653-900, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>3</sup>Laboratório de Biologia Celular, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, 21040-360, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Norfloxacin, albumina, *trypanosoma cruzi*, EPR, fluorescência.

### Introdução

Os complexos [CuCl(bipy)(NOR)]Cl.2H<sub>2</sub>O (**1**) e [CuCl<sub>2</sub>(phen)(NOR)].3H<sub>2</sub>O (**2**), nos quais NOR representa a norfloxacin coordenada na forma zwitteriônica através das carbonilas cetônica e carboxílica e bipy e phen são os coligantes 2,2'-bipiridina e 1,10-fenantrolina, respectivamente, foram obtidos por nosso grupo de pesquisa.

Nesse trabalho testamos a atividade anti-*T.cruzi* dos complexos e estudamos sua interação com as albuminas bovina (BSA) e humana (HSA) utilizando a extinção de fluorescência dos resíduos de triptofano e espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica, EPR. O estudo de interação entre os compostos e proteínas, revela informações sobre o mecanismo de ligação, as constantes de ligação, o modo de ligação e sítios de ligação<sup>1</sup>.

### Resultados e Discussão

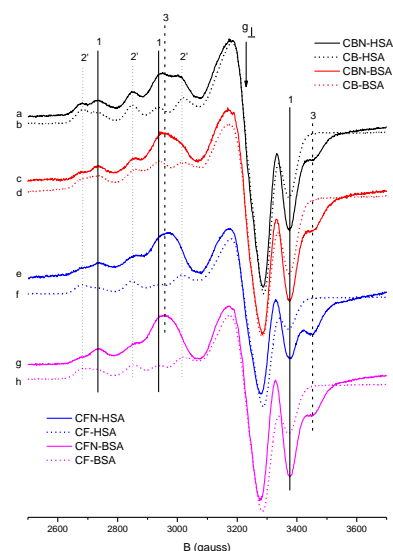
A atividade dos compostos foi avaliada, *in vitro*, frente a forma tripomastigota do *Trypanosoma cruzi*, agente causador da doença de Chagas. Os complexos (**1**) e (**2**) tem IC<sub>50</sub> = 16 e 4 μM, respectivamente. A atividade dos precursores [CuCl<sub>2</sub>(bipy)] e [CuCl<sub>2</sub>(phen)] foi próxima a dos complexos, 14 e 7 μM.

Os complexos (**1**) e (**2**) têm capacidade de suprimir a fluorescência intrínseca das albuminas. As constantes de interação obtidas são da ordem de 10<sup>4</sup> (Tabela 1), indicando uma interação moderada e através de um mecanismo de supressão estática.

**Tabela 1.** Valores das constantes de Stern-Volmer, K<sub>sv</sub>, para as titulações de HSA e BSA com os complexos (**1**) e (**2**) a 298 K.

| Complexo | HSA<br>K <sub>sv</sub> (L mol <sup>-1</sup> ) | BSA<br>K <sub>sv</sub> (L mol <sup>-1</sup> ) |
|----------|---|---|
| (1)      | 5,8 x 10 <sup>4</sup>                         | 3,0 x 10 <sup>4</sup>                         |
| (2)      | 4,9 x 10 <sup>4</sup>                         | 3,7 x 10 <sup>4</sup>                         |

Os estudos de interação feitos por EPR indicam que as albuminas competem com a NOR pelo Cu(II) formando mistura de complexos proteicos de Cu(II) e de NOR (Fig. 1). Os resultados do EPR sugerem ainda que somente Cu(bipy) e Cu(phen) ligam se as proteínas.



**Figura 1.** Espectro de EPR para os complexos (**1**) e (**2**) e os precursores Cu(bipy) e Cu(phen) na presença de HSA ou BSA (concentração dos complexos 0,5 mM, tampão fosfato 20 mM, pH 7,4, temperatura 77K). (a) (**1**):HSA; (b) Cu(bipy):HSA; (c) (**1**):BSA; (d) Cu(bipy):BSA; (e) (**2**):HSA; (f) Cu(phen):HSA; (g) (**2**):BSA; (h) Cu(phen):BSA.

### Conclusões

Os complexos de Cu(II) de NOR têm atividade semelhante à dos precursores e interagem com a albumina com a mesma intensidade sugerindo que Cu(bipy) e Cu(phen) são os principais responsáveis pela atividade anti-*T.cruzi* dos complexos.

### Agradecimentos

Fapemig, CNPq

Zhang G, Zhao N, Hu X, Tian J (2010) Spectrochimic Acta Part A: 76: 410-417.