

Estudos por espectrofluorimetria da interação de aldiminas com ctDNA e correlação com suas atividades antiproliferativas

Marina M. Silva^{1*} (PG), Cleiton M. da Silva² (PG), Ângelo de Fátima² (PQ), Josué C. C. Santos¹ (PQ) e Isis M. Figueiredo¹ (PQ) * marinaquimicaufal@gmail.com

¹IQB, Universidade Federal de Alagoas, ²DQ, ICEx, Universidade Federal de Minas Gerais

Palavras Chave: Bases Schiff, atividade antiproliferativa, interação ctDNA

Introdução

O mapeamento das interações e/ou ligações de pequenas moléculas ao DNA é importante para a compreensão dos mecanismos moleculares de ação de fármacos ou de moléculas candidatas a fármacos que possuem o DNA como principal alvo.¹ Desta forma, o objetivo deste trabalho foi a avaliação da interação entre bases de Schiff (Fig.1) e ctDNA (*Calf thymus*), bem como o estudo da correlação entre as constantes de ligação e as atividades antiproliferativas destas substâncias (medidas em função dos valores de GI₅₀) frente a sete linhagens de células tumorais humanas. Para a avaliação das constantes de interação bem como o modo de ligação composto-DNA, foram realizados estudos através de espectroscopia de fluorescência molecular.

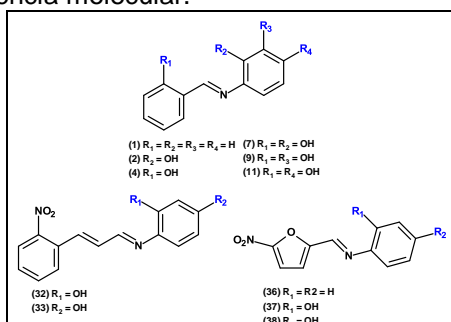


Figura 1. Estruturas das bases de Schiff avaliadas.

Resultados e Discussão

Nos estudos empregando fluorescência molecular foi observado para todas as bases de Schiff avaliadas uma baixa intensidade de emissão. Contudo, com a adição de ctDNA, observou-se um aumento da intensidade de fluorescência. Assim, para estabelecer as constantes de ligação (K_b) e o número de sítios de interação, realizou-se uma titulação fluorimétrica, onde pôde ser observado que o valor da proporção base de Schiff e ctDNA foi próximo a unidade, indicando relação estequiométrica de 1:1 e, considerando o valor negativo de ΔG , percebe-se que para todas as bases o processo de interação foi termodinamicamente espontâneo. Em relação aos valores das constantes (Tab. 1), nota-se que para as bases de Schiff hidroxiladas **2**, **4**, **7**, **9** e **11** em comparação a **1**, obteve-se a menor constante de ligação (K_b) com o ctDNA, e que a posição do grupo hidroxila influencia no processo de interação. Além disso, dentre as bases contendo grupo nitro (**32**, **33**, **36**, **37** e **38**), a introdução de grupos -OH conduziu ao aumento dos valores das constantes de interação no caso dos derivados do furfural e as bases **32** e **37** dentre os *nitro*-derivados foram as que apresentaram os maiores valores de K_b .

Tabela 1. Dados calculados para as constantes de Stern-Volmer (K_{SV}) e ligação (K_b).

Base Schiff	Fluorescência Molecular		
	K_b ($10^5 M^{-1} L$)	KI	K_{SV} ($M^{-1} L$) KI + ctDNA
1	0.37 ± 0.01	1.71 ± 0.36	3.43 ± 0.10
2	0.57 ± 0.04	3.53 ± 0.21	5.32 ± 0.29
4	2.59 ± 0.01	5.11 ± 0.19	10.80 ± 0.14
7	1.96 ± 0.02	5.73 ± 0.19	9.94 ± 0.25
9	1.70 ± 0.01	5.94 ± 0.21	10.32 ± 0.38
11	1.19 ± 0.03	5.73 ± 0.17	11.14 ± 0.22
32	1.40 ± 0.05	3.58 ± 0.26	8.04 ± 0.29
33	0.85 ± 0.01	6.03 ± 0.56	6.83 ± 0.33
36	0.77 ± 0.01	4.38 ± 0.17	5.76 ± 0.24
37	1.14 ± 0.01	1.53 ± 0.20	5.99 ± 0.56
38	0.65 ± 0.01	5.31 ± 0.43	8.35 ± 0.63

Ensaios envolvendo KI e um comparativo com o brometo de etídio foram realizados a fim de avaliar o modo de ligação DNA-ligante, evidenciando a interação preferencial por *groove*, visto que os valores de K_{SV} (Tab. 1) foram sistematicamente maiores na presença de ctDNA, indicando que o iodeto tem acesso ao composto. Para avaliar a existência de correlação entre os valores de $\log K_b$ e GI₅₀, dividiu-se as bases de Schiff em duas classes, sendo *classe 1*: compostos **2**, **4**, **7**, **9** e **11**, onde os coeficientes de correlação linear variaram de -0,6863 a -0,9688 indicando que quanto maior o valor da constante de interação com ctDNA menor o valor de GI₅₀; e *classe 2*: compostos **32**, **33**, **36**, **37** e **38**, onde observou-se majoritariamente tendência contrária, os valores do coeficiente de correlação variaram de -0,4465 a +0,8132 indicando que para maioria das linhagens avaliadas os valores de K_b e GI₅₀ aumentam de forma proporcional, ou seja, quanto maior a interação com ctDNA menor a atividade dos compostos.

Conclusões

As bases de Schiff, com grupos hidroxila como substituintes, são mais ativas, indicando que sua presença é essencial para a atividade citotóxica desses compostos. Adicionalmente, foi possível estabelecer correlação entre os valores de K_b e GI₅₀, indicando que os compostos podem ser utilizados como protótipos para o desenvolvimento de novos medicamentos para combater o câncer.

Agradecimentos

IQB-UFAL, DQ-UFMG, CAPES, CNPq, FAPEAL.

¹ Sirajuddin, M. et al., *A. J. Photochem. Photobiol. B: Biol*, **2013**, 124, 1.