Estudo teórico de interações do complexo 5a,6-anidrotetraciclina-dicloroplatina(II) com nucleófilos de importância biológica.

Bruna L. Marcial (IC)[1*], Luiz Antônio S. Costa (PQ)[1,2] e Hélio F. Dos Santos (PQ)[1]
*blmarcial@yahoo.com.br

[1]Núcleo de Estudos em Química Computacional – NEQC, Departamento de Química – ICE, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora – MG, 36036-900.
[2]Escola Preparatória de Cadetes do Ar (EPCAR) – Departamento de Ensino da Aeronáutica (DEPENS), Comando da Aeronáutica, Rua Santos Dumont, 149, Barbacena – MG, 36205-970.

Cisplatina, tetraciclina, bases nitrogenadas, ab initio

Introdução

A cisplatina vem sendo usada como fármaco antitumoral há décadas, entretanto, seu uso é limitado pelos vários efeitos colaterais causados ao organismo[1]. Diversos estudos têm sido desenvolvidos, com objetivo de obter novos análogos com menor toxicidade. Tais compostos podem ser obtidos variando-se o ligante, como no complexo 5a,6-anidrotetraciclina-dicloroplatina(II) (AHTC-Pt), onde a platina está coordenada à anidrotetraciclina. Esse composto embora estudado devido ao seu potencial antibiótico[2], também pode representar uma alternativa à cisplatina como agente antineoplástico.

Este trabalho propõe uma investigação cinética de reações da AHTC-Pt com alguns nucleófilos, como guanina (G), adenina (A), e os aminoácidos cisteína (Cys) e metionina (Met). Recentemente, nosso grupo realizou um estudo estrutural desse complexo[3], o que mostrou a necessidade de determinar se o modo de ação da droga é dependente das constantes de velocidades dessas reações.

Resultados e Discussão

Foram consideradas as seguintes reações, partindo do complexo monoaquo[3]:

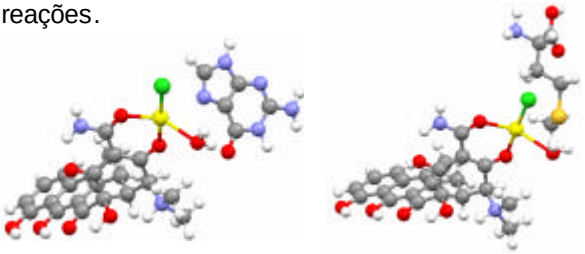
$[Pt(AHTC)(H_2O)Cl]^+ + G \rightarrow [Pt(AHTC)Cl\ G]^+ + H_2O$

$[Pt(AHTC)(H_2O)Cl]^+ + A \rightarrow [Pt(AHTC)Cl\ A]^+ + H_2O$

$[Pt(AHTC)(H_2O)Cl]^+ + Met \rightarrow [Pt(AHTC)Cl\ Met]^+ + H_2O$

$[Pt(AHTC)(H_2O)Cl]^+ + Cys \rightarrow [Pt(AHTC)Cl\ Cys]^+ + H_2O$

As geometrias foram otimizadas e os cálculos de freqüências realizados usando os níveis de teoria Hartree-Fock (HF) e teoria do funcional da densidade (DFT) com o funcional híbrido B3LYP. Foi utilizado o conjunto de funções de base 6-31G* para todos os átomos com pseudopotencial LANL2DZ para Pt, em fase gasosa e em solução. A coordenação no aminoácido ocorre pelo átomo de enxofre, e nas bases do DNA pelos nitrogênios N7 (G) e N9 (A). A estrutura para o estado de transição (TS) (**Fig. 1**) foi caracterizada mediante cálculos de freqüências harmônicas (ν~155i cm^{-1}). Os intermediários foram localizados através do cálculo da coordenada intrínseca de reação (IRC). O mecanismo é associativo, com liberação da água em ambas as reações.



$[Pt(AHTC)Cl\ G]^+$ $[Pt(AHTC)Cl\ Met]^+$

Figura 1. Estrutura HF/6-31G* para o TS.

A **Tabela 1** mostra alguns valores de $\Delta G^{\#}$ para as reações com as bases nitrogenadas e aminoácidos.

Tabela 1. Barreiras de energia ($\Delta G^{\#}$, 298,15 K e 1atm) em fase gasosa, valores em kcal/mol.

	G	A	Met	Cys
HF	18,6	18,0	18,4	18,6
B3LYP	20,2 (20,3)*	20,8	-	-

*A energia para a guanina é da mesma ordem do valor descrito na literatura para reação com a cisplatina[4].

Conclusões

As barreiras de energia são muito próximas, entretanto a velocidade de reação dos nucleófilos será diferente, destacando-se a reação com adenina, que apresenta maior velocidade no nível HF, o que precisa ser confirmado em outros níveis. O próximo passo é investigar outras rotas reacionais que o complexo pode sofrer no organismo, além da influência dos métodos teóricos, inclusive contínuos.

Agradecimentos

CNPq, FAPEMIG, FINEP, CAPES

[1]Zutphen S. van; Reedijk, J. *Coord. Chem. Rev.*, 249**, 2005,** 2845-2853.
[2]Chartone-Souza; T.L. Loyola; M. B. Rodriguez; M. Ã. De B. C. Menezes; N. A. Rey e E. C. P. Maia, *J. Inorg. Biochem*. 99, **2005,** 1001-1008.
[3]Dos Santos, H.F.; Marcial B.L.; De Miranda C.F.; Costa L.A.S.; De Almeida W.B., *J. Inorg. Bichem*. 100, **2006**, 1594-1605.

[4]Costa L.A.S.; Hambley T.W.; Rocha W.R.; De Almeida W.B.; Dos Santos H.F., *Int. J. Quant. Chem*. 106, **2006,** 2129-2144.