

Interações e Modificações Observadas na Proteína HSA em Presença de Complexos Imínicos de Cobre(II) através de Dicroísmo Circular

Vivian Chagas da Silveira^{1*}(PG) e Ana Maria da Costa Ferreira¹(PQ) *vichagas@iq.usp

¹Departamento de Química Fundamental, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, SP.

Palavras Chave: complexos de cobre, albumina humana, dicroísmo circular

Introdução

Estudos de possíveis interações entre complexos metálicos e proteínas são extremamente úteis, visando o desenvolvimento de novas drogas terapêuticas, baseado nas propriedades desses sistemas.

Alguns compostos de cobre(II) com derivados de oxindóis, obtidos em nosso laboratório, mostraram ser capazes de induzir apoptose em diferentes estágios do ciclo celular¹. Recentemente, novos complexos de cobre(II) contendo ligantes com grupos imidazólicos e indólicos, inspirados em biomoléculas com atividade biológica relevante, foram sintetizados, caracterizados e tiveram suas propriedades de interação com a albumina humana (HSA) investigadas.

Sendo a albumina a proteína mais abundante no plasma sanguíneo (~0,6 mM) e principal responsável por várias funções biológicas importantes, como a captação e o transporte de metais essenciais, terapêuticos e tóxicos, neste trabalho as interações dos diferentes complexos com a HSA foram investigadas, através da espectroscopia de dicroísmo circular (CD)².

Resultados e Discussão

Medidas de CD da HSA em presença dos complexos de cobre, à temperatura ambiente, usando cubeta de 1,000 cm, concentração de HSA de ~ 0,6 mM, na região de 300 – 650 nm, permitiram determinar as constantes de estabilidade relativas dos diferentes complexos. Medidas adicionais, usando cubeta de 0,1 cm, com concentração de HSA de $\sim 1,5 \times 10^{-5}$ M, na região de 190 – 300 nm, foram realizadas para verificar e calcular a extensão do eventual desenrolamento da estrutura secundária da proteína.

Os resultados mostraram que todos os compostos apresentaram uma amplitude dicrônica negativa em 564 nm, proporcional à concentração de [CuL], indicando a associação do cobre ao sítio N-terminal da albumina (sítio I). A Figura 1 mostra o espectro obtido para o composto [Cu(isaepy)H₂O]⁺. A respectiva constante de afinidade calculada foi de log K = 16,18, sendo da mesma ordem de grandeza que a do complexo [Cu(HSA)]. Este composto foi também o que mais modificou a conformação da proteína,

30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

causando praticamente a perda de sua estrutura α -hélice, como mostra a Figura 2.

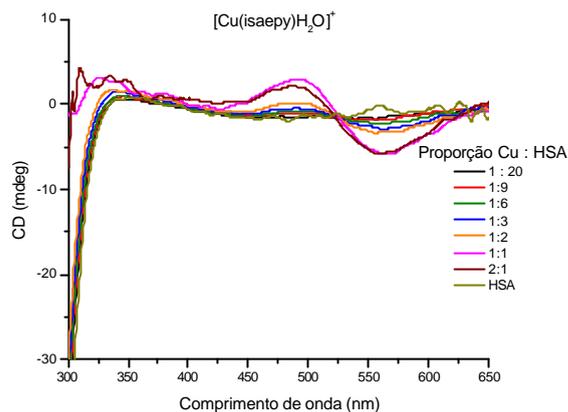


Figura 1. Espectro de CD da titulação de HSA (0,6 mM) com o composto [Cu(isaepy)H₂O]⁺, em tampão fosfato/NaCl de pH = 7,4.

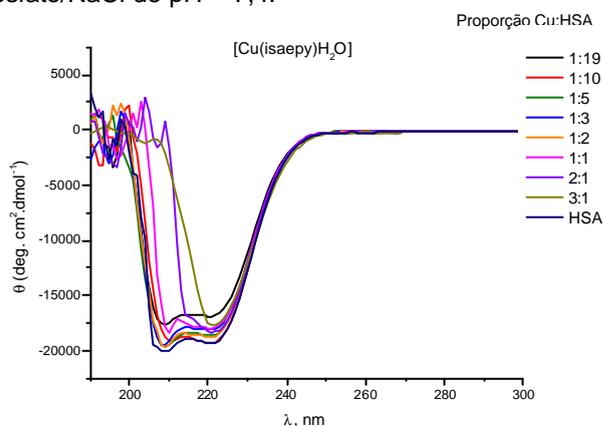


Figura 2. Espectro de CD da estrutura secundária da HSA ($1,5 \times 10^{-5}$ M) em tampão fosfato/NaCl pH = 7,4; com várias concentrações do composto [Cu(isaepy)H₂O]⁺.

Conclusões

Através da técnica de dicroísmo circular foi possível calcular as constantes de afinidade dos diversos compostos [CuL] pela HSA, identificar os sítios de interação e ainda verificar as modificações causadas na estrutura secundária da proteína, moduladas pelo ligante imínico.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, CAPES

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

¹ Cerchiaro, G.; Aquilano, K.; Filomeni, G.; Rotilio, G.; Ciriolo, M. R.; Ferreira, A.M.D.C.; *J. Inorg. Biochem.* **2005**, 99, 1433.

² Müller, J.; Felix, K.; Maichle, C.; Lengfelder, E.; Strähle, J.; Weser, U.; *Inorg. Chim. Acta.* **1995**, 233, 11.