

Estudo teórico do processo de interação de cisplatina com metionina e cisteína

Valdilei J. Da Silva^{1*} (PG), Luiz Antônio S. Costa² (PQ), Hélio F. Dos Santos¹ (PQ)

¹Núcleo de Estudo em Química Computacional – NEQC, Departamento de Química – ICE, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora – MG, 36036-900.

²Escola Preparatória de Cadetes do Ar (EPCAR) – Departamento de Ensino da Aeronáutica (DEPENS), Comando da Aeronáutica, Rua Santos Dumont, 149, Barbacena – MG, 36205-970.

*valdilley@gmail.com

Palavras Chave: cisplatina, metionina, cisteína.

Introdução

Drogas antitumorais a base de platina são amplamente usadas como quimioterápicos para o tratamento de vários tipos de cânceres [1]. A cisplatina (*cis*-DDP) é um dos principais representantes dessa classe de moléculas.

Embora o ataque da *cis*-DDP ao DNA seja responsável por sua atividade antitumoral, drogas a base de platina podem interagir com muitas outras biomoléculas, incluindo aminoácidos sulfurados como metionina e cisteína, peptídeos como glutathiona, proteínas ricas em cisteína, entre muitas outras [2].

Os grupos tióis das proteínas, provenientes dos aminoácidos, L-cisteína (Cys) e L-metionina (Met) são muito reativos para com os compostos de platina e devem portanto ter um papel importante no comportamento farmacocinético e toxicológico dos complexos de platina no organismo [3]. A cinética das reações entre compostos contendo enxofre e drogas de platina tem sido objeto de muitos estudos [4].

O presente trabalho tem como objetivo avaliar a adequação da metodologia para a descrição das propriedades termodinâmicas e cinéticas dos processos de interação da cisplatina com metionina e cisteína.

Resultados e Discussão

Estruturas e propriedades termodinâmicas e cinéticas para os processos (1) e (2) foram calculadas em diferentes níveis de teoria, incluindo HF, DFT (B3P86) e MP2 na fase gasosa e em solução aquosa (IEFPCM, Radii=Bondi, $\epsilon=78,39$, $T=310,15\text{K}$) utilizando o conjunto de funções de base 6-31G(d) (C, N, O, H e S) e LANL2DZ (Pt).



Nos complexos formados, a coordenação considerada foi feita pelo átomo de enxofre do aminoácido. O mecanismo das reações é do tipo associativo, seguido de eliminação de um íon cloreto.

Os estados de transição (TS) para os processos (1) e (2) apresentaram uma geometria do tipo bipirâmide trigonal distorcida ($\tau \sim 0,69$).

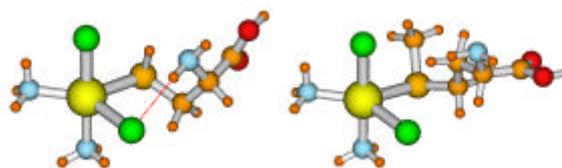


Figura 1. Geometrias MP2/6-31G(d) dos estados de transição.

Tabela 1. Valores da energia de Gibbs de ativação ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) para a reação de *cis*-DDP com Met e Cys, entre parênteses.

	HF	B3P86	MP2
ΔG_g^\ddagger	28,69 (29,48)	24,99 (26,02)	25,72 (28,25)
$\Delta G_{\text{aq}}^\ddagger$	21,68 (22,47)	19,64 (20,62)	19,45 (22,30)
Exnt			$\sim 2,3$

$\Delta G_g^\ddagger = \Delta E_g^\ddagger + \Delta G_{\text{CT}^\ddagger}$, $\Delta G_{\text{aq}}^\ddagger = \Delta G_g^\ddagger + \Delta^2 G^{\text{SOLV}}$

No nível MP2, os resultados obtidos em solução aquosa para a reação com cisteína mostram um acordo satisfatório com os dados experimentais. Entretanto, para o processo envolvendo metionina, os valores na fase gasosa são mais próximos daqueles observados. Esse comportamento não foi obtido no nível HF e com alguns funcionais da DFT (p.e. B3LYP), nos quais os valores em solução para ambos os processos estão próximos daqueles obtidos experimentalmente.

Conclusões

Comparando os valores nos níveis HF, MP2 e MP4 (não apresentados nesse resumo), obtidos na fase gasosa, nota-se uma diminuição na energia livre de ativação de 28,7 para 23,9 kcal/mol (Met) e de 29,5 para 27,4 kcal/mol (Cys), evidenciando a importância da correlação eletrônica para a descrição do processo. Portanto, pode ser concluído que o modelo utilizado para a inclusão do efeito do meio deve ser analisado de forma diferenciada para ambas as reações. Estudos nessa direção estão sendo realizados e serão apresentados durante o evento.

Agradecimentos

¹ Bose, R. N.; Gbosb, S. K.; Mogbaddas, S., *J. Inorg. Biochem.* **1997**, 65, 199. ² Sadler, P. J.; Berners-Price, S. J.; Ronconi, L., *Prog. Nuc. Res. Spectr.* **2006**, 49, 65. ³ Heudi, O.; Cailleux, A.; Allain, P., *J. Inorg. Biochem.* **1998**, 71, 61. ⁴ Jerremalm, E.; Wallin, I.; Yachnin, J.; Ehrsson, H., *Eur. J. Pharm. Sci.* **2006**, 28, 278.