

Caracterização da reação do antimoniato com pirimidina ribonucleosídeo em solução aquosa

Cláudio dos Santos Ferreira¹ (PG), Frédéric Frézard² (PQ), Cynthia Demicheli^{1*} (PQ)
*demichel@netuno.lcc.ufmg.br

¹Departamento de Química-ICEX, ²Departamento de Fisiologia e Biofísica-ICB, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Palavras Chave: Nucleosídeo, antimônio, redução, cinética, leishmanioses.

Introdução

Os medicamentos de primeira escolha utilizados na terapêutica das leishmanioses são complexos de antimônio pentavalente Sb(V) como o N-metil glucamina (Glucantime®) e o gluconato de sódio (Pentostam®) [1]. Apesar destes fármacos serem usadas clinicamente por mais de meio século, seu mecanismo de ação permanece desconhecido e ainda não se sabe se a forma ativa dos antimoniais pentavalentes é o Sb(V) ou Sb(III). Foi mostrado, anteriormente, que o Sb(V) forma complexos em solução aquosa com os purina-ribonucleosídeos [2], sugerindo que estes podem ser alvos de drogas a base de Sb(V). No presente trabalho, as reações do antimoniato (KSb(OH)₆) com os pirimidina-ribonucleosídeos, citidina (C), uridina (U) e uridina monofosfato (UMP) foram caracterizadas cineticamente em solução aquosa usando Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ¹H). Foi avaliada, também, a capacidade da cisteína (Cys) de reduzir o Sb(V) a Sb(III) a partir dos complexos Sb(V)-nucleosídeos, em condições fisiológicas modelo, usando a Espectrofotometria na região do visível.

Resultados e Discussão

Os espectros de RMN de ¹H para uma solução de pirimidina-ribonucleosídeo e antimoniato em D₂O pD 6,5 mostraram, além do sinal do H-1' anomérico, um novo sinal nesta região (5,7-6,1 ppm) que foi atribuído a formação de um complexo Sb(V)-ribonucleosídeo de estequiometria 1:1 e que foi utilizado para determinar sua concentração.

Um estudo cinético foi realizado o que permitiu determinar as ordens parciais de reação com relação ao Sb(V) e ao ribonucleosídeo (Nu). A seguinte equação foi estabelecida para a velocidade inicial de formação: $V_i = k_{fi}[Sb][Nu]$. As constantes de velocidade de formação aparente (k_{fi}) dos complexos Sb(V)-Nu a 37°C e pD 6,5 foram calculadas (tabela 1).

Tabela 1. Valores calculados para k_{fi} a partir da reação do antimoniato com pirimidina-Nu a 37°C, em D₂O pD 6,5 e KCl 0,1 M.

Complexos	C-Sb	U-Sb	UMP-Sb
k_{fi} (L mol ⁻¹ h ⁻¹)	142 ± 6	158 ± 11	222 ± 15

Com o objetivo de avaliar a influência da complexação do Sb(V) com Nu sob a velocidade de redução do Sb(V) a Sb(III) pela Cys, incubou-se os complexos Sb(V)-Nu (Sb 1mM) com Cys (5 mM) à 37°C e pH 5. A concentração de Sb(III) foi avaliada após 1h de incubação usando um método espectrofotométrico baseado na interação específica do Sb(III) com o vermelho de bromopirogalol [3]. Observou-se que a redução foi mais lenta quando o Sb(V) foi apresentado na forma complexada aos nucleosídeos. A diminuição da velocidade de redução foi menos acentuada com os complexos pirimidina-Nu do que com o complexo purina-Nu [Sb(V)-A] (tabela 2).

Tabela 2. Influência da complexação do Sb(V) com Nu na velocidade inicial de redução do Sb(V) a Sb(III) pela Cys à 37 °C e pH 5.

Espécies	Sb(V)	SbU	SbC	SbA*
% Sb(V) reduzido em 1h	9,1 ± 0,3	4,2 ± 0,3	5,8 ± 0,6	4,3 ± 0,2
($V_{iSb-Nu} / V_{iSb(V)}$)	1	0,48	0,64	0,20

complexo formado entre Sb(V) e adenosina (A)

Conclusões

A reação entre o antimoniato e pirimidina-Nu foi caracterizada cineticamente, em condições fisiológicas modelos, através da determinação das ordens parciais de reação com relação ao Sb(V) e ao Nu e das constantes de velocidade de formação aparente (k_{fi}) à 37 °C e pD 6,5.

Houve uma diminuição da velocidade de redução do Sb(V) a Sb(III) pela Cys quando o Sb(V) foi apresentado na forma de complexo com Nu. A diminuição da velocidade de redução foi menos acentuada para os complexos com pirimidina-Nu do que para um complexo com purina-Nu.

Agradecimentos

CNPq e FAPEMIG

¹Marsden, P. D., *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **1985**, *18*, 187-198.

² Demicheli, C., Santos, L. S., Bouchemal, N., Hantz, E., Eberlin, M. N., Frézard, F., *Inorgânica Chimica Acta*, **2006**, 359,159.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

³ Frézard F., Demicheli C., Ferreira, C. S., Costa M. A. P.,
Antimicrob. Agents. Chemother. **2001**, 45, 913-916.