

## DSS usado como referência interna em experimentos de RMN interfere na interação ribonucleosídeo com albumina.

Nathaly B. da Silva<sup>1</sup>(IC), Magdalena Rennó<sup>2</sup>(PG), Maria Cecília B. V. de Souza<sup>3</sup> (PQ) Vitor F. Ferreira<sup>3</sup> (PQ), Anna Claudia Cunha<sup>3</sup> (PQ) Fernanda C. Santos<sup>3</sup> (PG), Luzineide W. Tinoco<sup>1</sup>(PQ)\* [lwatinoco@nppn.ufrj.br](mailto:lwatinoco@nppn.ufrj.br)

<sup>1</sup>Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais – UFRJ – Rio de Janeiro. <sup>2</sup>Departamento de Química – Instituto Militar de Engenharia – Rio de Janeiro. <sup>3</sup>Departamento de Química Orgânica – Instituto de Química – UFF.

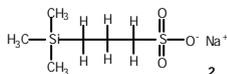
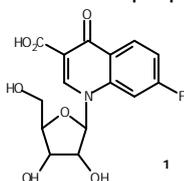
Palavras Chave: DSS, ribonucleosídeo, albumina, RMN, tempo de relaxação, interação intermolecular.

### Introdução

No processo de desenvolvimento de protótipos candidatos a fármacos é importante caracterizar a ligação destes compostos com albumina, pois uma ligação forte pode reduzir sua biotransformação ou aumentar seu tempo de meia vida.<sup>1</sup> A albumina pode se ligar a muitos fármacos facilitando seu transporte através do sistema circulatório. Em estudos de co-cristalização da albumina com vários ligantes foi observado que a química básica para interação nos seus dois sítios de ligação é similar, mas a orientação e especificidade estão relacionadas com a estrutura do ligante.<sup>2</sup> Neste trabalho foi feito um estudo da interação de um ribonucleosídeo oxoquinolínico<sup>3</sup> (**1**) com a albumina do soro bovino (BSA) por RMN.

### Resultados e Discussão

Os estudos de interação entre **1** e BSA foram feitos em um espectrômetro Unity-300 (Varian) a 25 °C, em sonda de 5 mm. Foi usada uma amostra com 4 mM de **1** em tampão fosfato 25 mM em D<sub>2</sub>O, pH 7,0 com 0,01% de DSS (**2**) como referência interna. A concentração de BSA usada foi de 200 μM, para que tivéssemos uma proporção 20:1 de **1**:BSA.



Através da comparação entre o espectros de <sup>1</sup>H de **1** puro e na presença de BSA, foi possível observar que tanto os sinais de **1** quanto os sinais correspondente ao DSS sofriam um alargamento de linha. Este alargamento de linha é devido a uma diminuição do tempo de relaxação transversal (T<sub>2</sub>) provocado pela interação com a albumina. As medidas de relaxação longitudinal (T<sub>1</sub>) mostraram que há uma decréscimo dos valores de T<sub>1</sub> na presença da albumina no composto **1**, principalmente para os hidrogênios da ribose com um  $\Delta T_1 = T_1(\text{1 puro}) - T_1(\text{1+BSA})$  em

torno de 1. Para o DSS os hidrogênios metílicos apresentaram

um  $\Delta T_1 \cong 2$  e os metilênicos  $\Delta T_1 \cong 0,5$ . Para avaliar se o DSS poderia estar competindo com **1** pelo mesmo sítio de ligação, os experimentos foram feitos sem adição de DSS, iniciando-se com uma concentração de 100 μM de BSA (em uma proporção 1:BSA de 40:1). Foi observado que os sinais dos hidrogênios da ribose praticamente desaparecem devido ao alargamento provocado pela forte interação com a BSA, não sendo possível medir o T<sub>1</sub> para eles. No caso dos hidrogênios aromáticos houve uma variação do  $\Delta T_1$  de 0,2 da amostra com DSS para 0,5 na ausência de DSS. Este aumento na diferença de T<sub>1</sub> em função da ausência do DSS também foi observado para o hidrogênio anomérico, que variou de 0,04 (com DSS) para 0,4 sem DSS. Estes dados revelam claramente que a presença do DSS diminui a afinidade de **1** pela BSA. A estrutura da albumina obtida por DRX revela a presença de dois bolsões formados por resíduos catiônicos na superfície e com o interior hidrofóbico.<sup>2</sup> Por isso, é aceitável que devido suas características estruturais o DSS interaja com estes sítios.

### Conclusões

Em função da interação do DSS com a albumina, o uso deste composto como referência interna para amostras em solução aquosa nos estudos de interação intermolecular ligante-BSA por RMN deve ser evitado. Foi observado que o composto **1** interage fortemente com a BSA principalmente através da ribose.

### Agradecimentos

Ao Prof. José Daniel Figueroa Villar do IME por disponibilizar o espectrômetro de RMN (UNITY-300). CNPq, CAPES, FAPERJ, FINEP,

<sup>1</sup> Kragh-Hansen, U.; Chuang, V. T. G.; Otagiri, M. *Biol. Pharm. Bull.* **2002**, 25, 695-704.

<sup>2</sup> Lucas, H. L.; Price, K. E.; Larive, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14258-14266.

*Sociedade Brasileira de Química ( SBQ)*

<sup>3</sup> Carla Vônica B. dos Santos - Tese de Doutorado em Química Orgânica, Programa de PG em Química Orgânica-UFF, **2004**.