

Utilização de complexos de Pt, Pd e Au no estudo da ejeção do íon Zn²⁺ presente em modelos que mimetizam proteínas do tipo *Zinc Finger*.

Queite A. de Paula(PQ)^{1*}, Atilio I. Anzellotti(PG)¹, John B. Mangrum(PG)¹, Qin Liu(PQ)¹, Elky Almaraz(PG)², Marcella Y. Darenbourg(PQ)² and Nicholas Farrell(PQ)¹.

¹Department of Chemistry, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA 23284-2006, U.S.A. ²Department of Chemistry, Texas A&M University, College Station, TX, 77842. *E-mail: qdepaula@vcu.edu

Palavras Chave: zinc fingers, metalodrogas, Pd, Pt e Au.

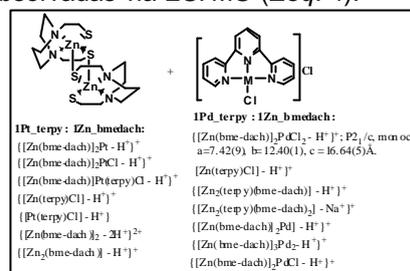
Introdução

Zinc Fingers (ZF) são proteínas envolvidas de funções de transcrição (FT) e reparo do DNA, e estão em 3% dos genes em genomas humanos¹⁻³. Em geral, o íon Zn²⁺ está tetraedricamente rodeado por Cys e His segundo as estruturas C₂H₂, C₃H ou C₄. Interessantemente, a classe C₃H é encontrada em estruturas virais, como no nucleocapsídeo HIVNcP7². Resíduos de Cys ligados ao íon Zn²⁺ são reativos e mudanças no meio celular e/ou exposição a agentes eletrofílicos podem alterar a interação DNA e FT de ZF⁴. Recentemente, nosso grupo demonstrou que compostos do tipo *trans*-[PtCl(9-EtGua)(L)(L')]⁺ (L= NH₃, L' = Quinolina; L = L' = pyr) formam adutos ternários com o C-terminal de ZF presentes em HIVNcP7 (F2), com eventual ejeção do Zn e incorporação da Pt no sítio ativo^{2,5}. Larabee e col.⁴ demonstrou que o Au presente no complexo ourotiomalato substitui o íon Zn do FT Sp1. Em geral, interações do tipo ZF-Metal-DNA podem ser relevantes no estudo de proteínas que reconhecem o DNA platinado (Sp1, UVrABC). Logo, o estudo da reatividade entre os complexos metálicos e grupos tiolatos reativos (modelos Zn(N₂S₂) ou ZF (KGCWKCGKQEHQMKDCTE, proteína F2) torna-se importante ao entendimento do mecanismo de ação de metalodrogas anti-viral e anti-tumoral. Além disto, a formação de adutos heterometálicos e/ou a substituição do metal em modelos Zn(N₂S₂) ou ZF contribuem com o mecanismo de ação de metalodrogas e comportamento de ZF^{1,2}.

Resultados e Discussão

Neste trabalho foram utilizados os complexos [MCl(L)]Cl (M = Pt²⁺ ou Pd²⁺)⁶ e [MCl(L)]Cl₂⁷ (M = Au³⁺), sendo L = terpyridina e dietilenotriamina. Estes compostos foram caracterizados via Análise Elementar, ESI-TOFMS-MS2 e ¹H- RMN. O quelato de Zn, contendo pontes tiolato ([Zn(bme-dach)]₂, Zn(N₂S₂)) foi utilizado como modelo válido para ZF. Além do estudo com este modelo, também investigamos a reatividade dos complexos citados acima, frente à proteína F2. A reação entre

[PdCl(terpy)]Cl e [Zn(bme-dach)]₂ (1Pd:1Zn ou 2Pd:1Zn em MeOH – Esq. 1) foi monitorada por ESI-MS. A presença de um sólido amarelo revelou a formação do composto {[Zn(bme-dach)]₂PdCl₂} (Esq. 1). Espécies similares às de Pd, referentes à reação entre [PtCl(terpy)]Cl e [Zn(bme-dach)]₂ foram observadas via ESI-MS (Esq. 1).



Esquema 1: Principais espécies formadas durante a reação entre [MCl(terpy)]Cl e [Zn(N₂S₂)] sendo M = Pd ou Pt.

Para a reação entre [Au(terpy)Cl]Cl₂ e [Zn(bme-dach)]₂ (1:1, MeOH), observamos os adutos [Zn(terpy)]₂²⁺, [Au(bme-dach)]⁺ e {[Zn(bme-dach)]₂Au}⁺. Experimentos de ESI-MS e ¹⁹⁵Pt-NMR para o complexo [Pd(dien)Cl]Cl e [Zn(bme-dach)]₂ revelaram, surpreendentemente, a formação de uma espécie [Zn(bme-dach)Pd(dien)], sem a produção da espécie {[Zn(dien)]Cl}⁺. Nossos resultados para a incubação de F2 e os complexos de Pd, Pt e Au, mostraram espécies similares ao modelo Zn(N₂S₂), com observação da ejeção do Zn e presença de adutos heterometálicos.

Conclusões

A interação de pequenas moléculas contendo Pt, Pd e Au com o modelo Zn(N₂S₂) e com a proteína F2 revelou ejeção do Zn presente nestas estruturas, com formação de novas espécies hetero-bi e trinucleares. Em comparação aos ligantes, verificamos que a terpy produz reações de "scrambling", enquanto este comportamento não foi observado para o dien.

Agradecimentos

VCU, NIH e NSF.

[1] Liu, Q.; Golden, M.; Darenbourg, M. Y. e Farrell, N., *Chem. Comm.* 2005, 4360. [2] Anzellotti, A. I.; Liu, Q.; Bloemink, M.J.; Scarsdale, J. N. e Farrell, N., *Chemistry & Biology* 2006, 13, 1. [3] Bose, R.N.; Yang, W.W. e Evanics, F., *Inorg. Chim. Acta* 2005,

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

358, 2884. [4] Larabee, J. L.; Hocker, J. R. e Hanas, J. S., *Chem. Res. Toxicol* 2005, 18, 1943. [5] Sartori, D. A.; Miller, B.; Bierbach, U. e Farrell, N., *J. Biol. Inorg. Chem.* 2000, 5, 575. [6] Morgan, S. e Burstall, F. H., *J. Chem. Soc.*, 1937, 1649. ⁷Hollis, L. S. e Lippard, S. J., *J. Amer. Chem. Soc.* 1983, 105, 4293.