

Comportamento da estrutura secundária da albumina humana frente a compostos de dirutênio contendo os fármacos diclofenaco e sulindaco

Renata Rolim Prudente dos Santos* (PG), Denise de Oliveira Silva* (PQ)

Instituto de Química da Universidade de São Paulo, São Paulo, C. P. 26077, CEP 05513-970, Brasil

*rpsantos@iq.usp.br, *deosilva@iq.usp.br

Palavras Chave: dirutênio(II,III), diclofenaco, sulindaco, albumina humana, estrutura secundária.

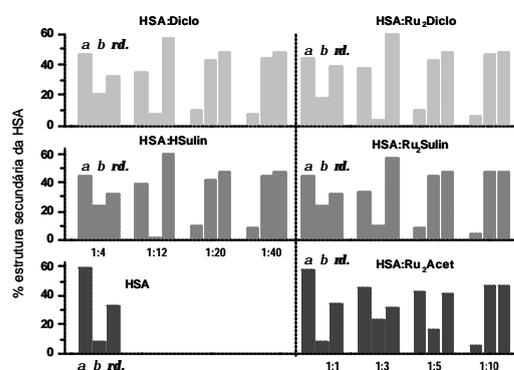
Introdução

O estudo do comportamento bioquímico de compostos de rutênio para finalidade terapêutica inclui suas interações com biomoléculas alvo [1]. No desenvolvimento de fármacos é preciso considerar que a distribuição, o metabolismo e a eficácia de muitas drogas podem ser alterados em função da afinidade pela albumina humana (HSA). Esta é a proteína mais abundante no plasma sanguíneo e uma de suas principais funções é o transporte de substâncias através do sangue [2]. Muitas drogas promissoras, por outro lado, podem se tornar ineficazes justamente em razão da alta afinidade pela albumina. O entendimento da interação com a HSA, portanto, é muito importante para o *design* de novas drogas e direcionamento de terapias. Como parte de nossos estudos sobre atividade biológica de complexos de dirutênio(II,III) com fármacos antiinflamatórios não-esteróides (FAINEs) [3-5], apresentamos neste trabalho resultados de uma investigação sobre a interação dos compostos dirutênio-acetato, dirutênio-sulindaco e dirutênio-diclofenaco com HSA por dicroísmo circular (CD).

Resultados e Discussão

A síntese e a caracterização dos compostos de fórmula $[Ru_2(Sulin)_4Cl]$ e $[Ru_2(Diclo)_4Cl]$, HSulin = sulindaco; Diclo = Diclofenaco, a partir do precursor $[Ru_2(Acet)_4Cl]$, acet = acetato foram apresentadas em comunicações anteriores [4,5]. No presente trabalho, o estudo da interação, tanto dos FAINEs orgânicos quanto dos complexos metálicos, com a albumina foi realizado, à temperatura ambiente e pH = 7,4, variando-se as concentrações das soluções para obter diferentes razões molares HSA : composto. A estrutura da albumina humana apresenta contribuição de ~ 60% a-hélice, 8% β-folha e 33% de parte randômica (rd.). Duas bandas negativas na região UV (~ 210 e 220 nm) do espectro CD são características da HSA, sendo a mais energética relacionada à a-hélice [2]. Os espectros CD dos sistemas HSA-composto, monitorados nesta mesma região, indicam alterações na estrutura secundária da proteína em presença dos compostos

investigados. As contribuições em % das estruturas α-hélice, β-folha e randômica [5] para a HSA e os sistemas HSA-Ru₂Acet, HSA-FAINE e HSA-Ru₂FAINE, são mostradas na figura abaixo.



Os compostos interagem com a HSA, modificando sua conformação. Para HSA/composto = 1:1, ocorre diminuição de a-hélice e aumento de β-folha. Já para 1:3, é o conteúdo de estrutura randômica que aumenta com a diminuição de a-hélice. O posterior aumento das quantidades molares dos compostos promove conversão da a-hélice em β-folha e randômica. Os padrões de alteração conformacional observados são semelhantes para os sistemas HSA-FAINEs e HSA-dirutênio-FAINEs, o que dá indícios de que, na interação com os sítios da HSA, a contribuição dos ligantes orgânicos deve ser mais significativa do que a dos metais.

Conclusões

Os compostos investigados interagem com a HSA, modificando sua conformação. A diminuição do conteúdo de a-hélice depende da razão molar HSA:composto. A interação com os sítios da HSA parece envolver maior contribuição dos ligantes orgânicos do que dos metais.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP e IM²C.

[1] Drysdale, K.D. et al., *Inorg. Chim. Acta*, **1997**, 256, 243

[2] Carteter, D.C., Ho, J.X. *Adv. Protein. Chem.* **1994**, 45, 153.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

- [3] Ribeiro, G., Benadiba, M., Colquhoun, A., de Oliveira Silva, D., *Polyhedron*. **2008**, DOI: 10.1016/j.poly.2007.12.011.
- [4] Santos, R.R.P., de Oliveira Silva, D. *XIII BMC*, **2006**, BMC199.
- [5] Santos, R.R.P., de Oliveira Silva, D. 30^a R. SBQ, **2007**, QI 174.
- [6] <http://www.embl-heidelberg.de/~andrade/k2d/>