

Danos a proteínas promovidos por complexos de manganês (III)

Siguara B. de L. e Silva¹ (IC), Breno P. Espósito¹ (PQ)^{*}

¹ Universidade de São Paulo – Instituto de Química, Av. Lineu Prestes 748 – sala 1265, CEP: 05508-000, São Paulo-SP. breno@iq.usp.br

Palavras Chave: carbonilação, complexos de Mn (III), albumina, ovalbumina

Introdução

Entre os complexos metálicos estudados como miméticos da função catalase, os de Mn têm se mostrado promissores. No entanto, sob algumas condições de $[H_2O_2]$, tais complexos catalisam a oxidação de proteínas [1,2]. Uma das alterações que uma proteína pode sofrer devido à oxidação catalisada por metais é a carbonilação, cuja quantificação é feita através da reação com 2,4-dinitrofenilhidrazina (2,4-DNP) [3]. Estudamos as condições em que H_2O_2 e os complexos de Mn(III) EUK108 e desferrioxamato de Mn(III) (MnDFB) exercem atividade anti- ou pró-oxidante sobre, respectivamente, albumina sérica bovina (BSA) e ovalbumina, em presença de diferentes concentrações de peróxido de hidrogênio.

Resultados e Discussão

Os complexos de Mn(III) foram preparados por métodos da literatura e caracterizados por espectroscopia eletrônica e análise elementar. Alíquotas de soluções estoque foram tratadas com H_2O_2 de modo a perfazer as concentrações finais indicadas nas Figuras 1 e 2, e incubadas com soluções tamponadas das proteínas a 37°C por 1 h em duplicata. Após esse período, a proteína foi separada e marcada com 2,4-DNP para quantificação fotométrica de carbonilas [3].

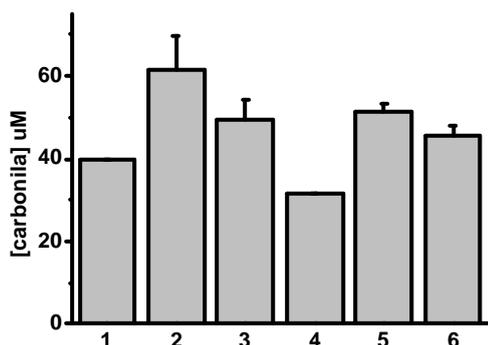


Figura 1. Carbonilação de BSA 2 mM por EUK108 e H_2O_2 . (1) Controle; (2) H_2O_2 400 μ M; (3) EUK108 400 μ M; (4) H_2O_2 = EUK108 = 400 μ M; (5) H_2O_2 100 μ M + EUK108 400 μ M; (6) H_2O_2 400 μ M + EUK108 100 μ M.

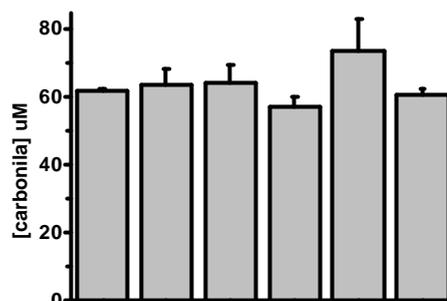


Figura 2. Carbonilação de ovalbumina 1 mM por MnDFB. (1) Controle; (2) H_2O_2 400 μ M; (3) MnDFB 400 μ M; (4) H_2O_2 = MnDFB = 400 μ M; (5) H_2O_2 100 μ M + MnDFB 400 μ M; (6) H_2O_2 400 μ M + MnDFB 100 μ M.

A inspeção das Figuras 1 e 2 mostra que o peróxido causa dano oxidativo às proteínas, como era esperado. No entanto, ambos os complexos de Mn também causam danos, o que surpreende por serem propostos como miméticos da catalase, uma enzima antioxidante. A atividade antioxidante desses complexos apenas é observada quando estão em proporções estequiométricas 1:1 com o peróxido, sugerindo que a reação entre EUK108 e MnDFB com o H_2O_2 seja estequiométrica, e não catalítica, nas faixas de concentração utilizadas.

Conclusões

Sob condições específicas de balanço com as concentrações de peróxido, os complexos de Mn (III) EUK108 e MnDFB podem provocar danos a proteínas, o que pode ter implicações para a proposta atividade farmacológica desses compostos.

Agradecimentos

CNPq e FAPESP.

¹ Amaral, S.; Espósito, B. P. *Biometals* 2008, doi: 10.1007/s10534-007-9131-6

² Doctrow, S. R.; Huffman, K.; Marcus, C. B.; Tocco, G.; Malfroy, E.; Adinolfi, C. A.; Kruk, H.; Lazarowych, N.; Mascarenhas, J.; Malfroy, B. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4549.

³ Levine, R. L.; Garland, D.; Oliver C. N.; Amici, A.; Climent, I.; Lenz, A.; Ahn, B-w.; Shaltiel, S.; Stadtman, E. R. *Meth. Enzimol.* **1990**, 186, 464.