

Avaliação do mecanismo biológico envolvido na produção de óxido nítrico a partir do complexo *trans* – [RuCl([15]aneN₄)NO](PF₆)₂

Ana Carolina L. Prazias¹ (IC)*, Mario S. P. Marchesi¹ (PG), Alzir Azevedo Batista² (PQ), Roberto Santana da Silva¹ (PQ). *ana_carolrp@hotmail.com

1. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, USP. Av. do Café s/n, 14040-903, SP, Brasil.
2. Universidade Federal de São Carlos, Dept Quim, BR-13565-905, Sao Carlos, SP, Brasil.

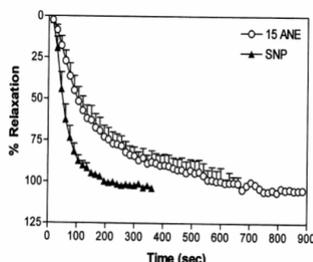
Palavras Chave: complexos de rutênio, noradrenalina, óxido nítrico.

Introdução

A descoberta de que óxido nítrico (NO) é a principal molécula envolvida no processo de vasodilatação, atuando também no controle cardiovascular, sinalização neural, atividade antitumoral e imunomoduladora, estimulou pesquisas no desenvolvimento de agentes doadores de NO. Parte fundamental deste trabalho é concernente à indução da formação de NO por estímulo externo, permitindo controle no tratamento de doenças sensíveis ao NO. Dentre estas novas espécies o complexo *trans*-[RuCl([15]aneN₄)NO]²⁺ (**RuNO**) mostrou um alto poder vasodilatador e anticancerígeno em experimentos *in vitro* e *in vivo*¹. Aparentemente o processo de formação do NO, nesta espécie, ocorre por processo redutimétrico. Baseado nisto, estudos relativos ao mecanismo biológico foram desenvolvidos com **RuNO** e são apresentados neste trabalho. Alguns resultados obtidos sugerem esta espécie como uma possível metalo-droga.

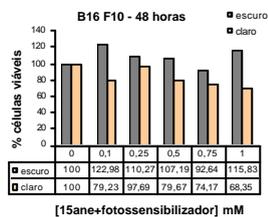
Resultados e Discussão

O complexo **RuNO** foi sintetizado e a pureza analisada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) e espectrofotometria UV-visível, o que concorda com dados previamente publicados¹. Ensaio biológico mostraram ser esta espécie potente vasodilatador (Fig 1A) como também agente tumoricida (Fig 1B).



(1A)

Figura 1 A) Tempo para o nitro prussiato de sódio (SNP) e **RuNO** induzirem a vasodilatação. B) Gráfico de viabilidade celular de células tumorigênicas murinas tratadas com **RuNO**



(1B)

Os dados indicam que em ambos os processos a atividade redutimétrica sobre o **RuNO** é o principal 31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

fator relativo a produção de NO. Haja visto que na atividade vasodilatadora de **RuNO**, noradrenalina (NOR) foi utilizada como agente de contração muscular, o mecanismo farmacológico foi estudado na presença desta catecolamina. Aparentemente o processo de transferência de elétrons entre **RuNO** e NOR é dependente de fosfato com o meio.

Dados de RMN de fósforo entre **RuNO** e NOR na presença e ausência de fosfato sugerem este mecanismo (Fig 2), evidenciado também por voltametria de pulso diferencial – aparecimento de pico relativo a Ru^{III}-H₂O/Ru^{II}-H₂O em -0,1 V vs Ag/AgCl) e CLAE (Fig. 3). A formação de *trans*-[RuCl([15]aneN₄)H₂O]⁺ somente ocorre na presença de tampão fosfato.

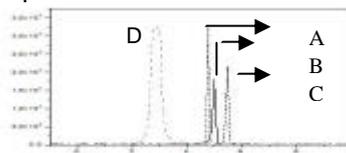


Figura 2: RMN de fósforo de Na₂HPO₄ (C); Na₂HPO₄ + NOR (B); Na₂HPO₄ + **RuNO** (A); Na₂HPO₄ + NOR + **RuNO** (D); em D₂O.

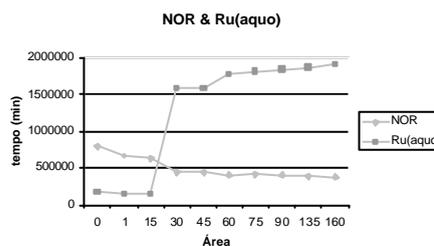


Figura 3: Gráfico relativo aos dados de CLAE para a mistura de **RuNO** e NOR com formação de *trans*-[RuCl([15]aneN₄)H₂O]⁺

Conclusões

A geração do óxido nítrico ocorreu exclusivamente na presença de sal fosfato no meio reacional. A transferência de elétrons entre NOR e **RuNO** deve ser precedida de formação de uma supramolécula provavelmente **RuNO**—H₂PO₄—NOR.

Agradecimentos

FAPESP e CNPq.

¹Bonaventura, D, Oliveira, F.S, Togniolo, V, Tedesco, A.C, da Silva, R.S, Bendhack, L.M. A macrocyclic nitrosyl ruthenium complex is a NO donor that induces rat aorta relaxation. *Nitric Oxide- Biol. Chem.* 10, 83,. **2004**.