

Estudo da interação dos complexos de Pt(II) da doxomicina e da tetraciclina com o DNA

Flávia Cristina S. de Paula¹(PG), Elene C. Pereira-Maia^{1*}(PQ).

*e-mail: elene@qui.ufmg.br

¹Departamento de Química – ICEx,
Universidade Federal de Minas Gerais 31.270-901, Belo Horizonte-MG, Brasil.

Palavras Chave: doxomicina, tetraciclina, platina(II), DNA, espectroscopia de fluorescência

Introdução

As tetraciclinas apresentam atividade antimicrobiana de amplo espectro e outras atividades de interesse farmacológico como, por exemplo, a capacidade de inibir as metaloproteínas de matriz, que estão envolvidas nos estágios de progressão do câncer¹.

Recentemente, estudamos a atividade citotóxica e a incorporação em células tumorais de complexos de Pt(II) com doxomicina (Dox) e tetraciclina (Tc). Estes complexos apresentam uma atividade citotóxica significativa contra células tumorais². Como o mecanismo da ação antitumoral de compostos de platina envolve ligação ao DNA, neste trabalho, nós estudamos as interações dos compostos supracitados com este alvo intracelular.

Resultados e Discussão

As interações dos complexos [Pt(Dox)Cl₂] e [Pt(Tc)Cl₂] (Figura 1) e dos ligantes livres com o DNA foram estudadas por espectroscopia de fluorescência, com o auxílio de uma sonda fluorescente, o brometo de etídio (BrEt), em um espectrofotômetro Varian Cary Eclipse. O BrEt, que não é fluorescente, intercala-se entre os pares de base do DNA, originando um complexo muito fluorescente. Ele é usado como sonda para investigar este modo de interação porque outros agentes intercalantes deslocam-no dos sítios do DNA, o que acarreta o desaparecimento do sinal de fluorescência. Foram registrados espectros de emissão de fluorescência (excitação em 546 nm) de soluções contendo BrEt e DNA em ausência e em presença de concentrações crescentes dos ligantes e dos complexos estudados.

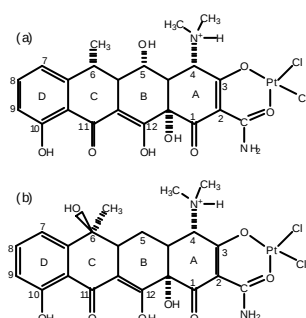


Figura 1: Estruturas do complexo de Pt(II) com doxomicina (a) e com tetraciclina (b).

Tanto os antibióticos livres quanto seus complexos de Pt(II) são capazes de deslocar o BrEt do DNA, porém com afinidades diferentes. A coordenação de Pt(II) às tetraciclinas aumenta significativamente a afinidade destes antibióticos pelo DNA. A razão molar complexo-DNA necessária para deslocar 50% do BrEt do DNA nos dá uma indicação da afinidade do complexo pelo DNA. Esta razão molar é 231 para a doxomicina livre, 85 para a tetraciclina livre, 7 para o complexo [Pt(Dox)Cl₂] e 4 para o complexo [Pt(Tc)Cl₂] (Figura 2). Em outras palavras, o complexo de Pt(II) com Tc é, aproximadamente, 20 vezes mais potente que a Tc livre e o complexo de Pt(II) com Dox é, aproximadamente, 33 vezes mais potente que a Dox em deslocar o BrEt do DNA.

Estes resultados indicam que estes agentes intercalam-se entre os pares de base do DNA.

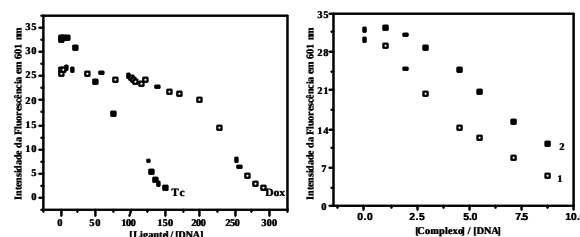


Figura 2: Intensidade de emissão de fluorescência em 601 nm em função da razão molar ligante-DNA e complexo-DNA: (1) [Pt(Dox)Cl₂] e (2) [Pt(Tc)Cl₂].

Conclusões

O fato de os complexos [Pt(Dox)Cl₂] e [Pt(Tc)Cl₂] deslocarem o BrEt do seu sítio no DNA, indica que estes complexos interagem com este alvo intracelular e o aumento da afinidade dos antibióticos pela molécula do DNA causado pela coordenação da platina indica que esta interação deve ser crucial para o efeito citotóxico destes complexos.

Agradecimentos

CNPq e FAPEMIG.

¹Garcia, R.A.; Pantazatos, D.P.; Gessner, C.R.; Go, K.V.; Woods, V.L. Jr, Villarreal, F.J., *Mol. Pharmacol.* **2005**, 67(4), 1128.

²de Paula, F.C.S.; Guerra, W.; Rinco, I.; Silveira, J.N.; Botelho, F.V.; Vieira, L.Q.; Pereira-Maia, E.C., *J. Biol. Inorg. Chem.* **2007**, 12 (Suppl 1) S21.