

Complexos Sb(V) – purino-nucleosídeos: cinéticas de dissociação e de permeação em modelo lipídica de membrana

Cláudio dos Santos Ferreira¹ (PG), Bruna C. F. Librelon² (IC), Frédéric Frézard² (PQ), Cynthia Demicheli^{1*} (PQ) *demichel@netuno.lcc.ufmg.br

¹Departamento de Química-ICEX, ²Departamento de Fisiologia e Biofísica-ICB, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Palavras Chave: Ribonucleosídeos, antimônio, dissociação, leishmanioses

Introdução

O medicamento de primeira escolha utilizado na terapêutica das leishmanioses no Brasil é um complexo de antimônio pentavalente Sb(V) como o N-metil glucamina (Glucantime®) [1]. O nosso grupo mostrou anteriormente que o Sb(V) forma complexos com os ribonucleosídeos (Nu) em solução aquosa, sugerindo que esses complexos participam do mecanismo de ação dos antimoniais pentavalentes [2]. Deste modo, estudos detalhados são ainda necessários para caracterizar os complexos Sb(V):Nu, sendo de grande interesse os conhecimentos sobre a sua estabilidade em condições fisiológicas e sua velocidade de permeação através das membranas biológicas.

No presente trabalho, as cinéticas de dissociação dos complexos de Sb(V) com a guanosina (G) e adenosina (Ad) foram determinadas em diferentes valores de pH. As cinéticas de liberação de Sb a partir desses complexos encapsulados em lipossomas de fosfatidilcolina (PC) foram também avaliadas.

Resultados e Discussão

O sinal de RMN do H-1 foi usado para determinar a concentração das espécies Sb:Nu 1:1, o que permitiu estudar a cinética de dissociação dos complexos Sb-Nu em diferentes pHs (Fig. 1). As constantes de velocidade de dissociação do complexo SbAd e SbG em pH 7,5 foram de 12 e 40 vezes menores respectivamente, quando comparadas ao pH 6,5 (Tabela 1). Estes dados sugerem que a dissociação desses complexos ocorra preferencialmente nos compartimentos celulares ácidos.

Tabela 1: Valores calculados para as constantes de velocidade de dissociação (k_{dis}) dos complexos.

Complexo	pH	$K_{dis}(h^{-1})$
Sb-G	7,5	0,001
	6,5	0,04
Sb-Ad	7,5	0,0008
	6,5	0,01

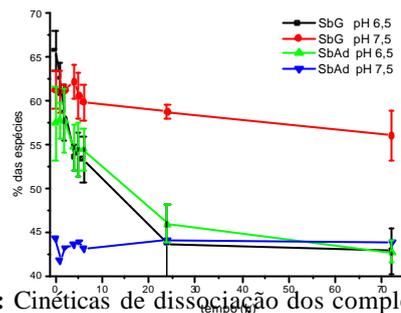


Figura 1: Cinéticas de dissociação dos complexos Sb:Nu 1:1 a 37°C e KCl 0,1 M.

Após o encapsulamento em lipossomas de PC de soja dos complexos preparados em meio de pH 7,5, foi determinada a taxa de Sb liberado em 5 horas, após incubação desses lipossomas à 37°C. Os complexos mostraram-se pouco permeáveis, sendo o complexo SbAd mais permeável do que o Sb livre e o complexo SbG (Fig. 2).

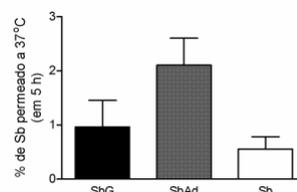


Figura 2: Taxa de liberação de Sb à 37°C em 5 h a partir de lipossomas encapsulando os diferentes complexos.

Conclusões

Este estudo mostrou que os complexos Sb - purino-nucleosídeos são bastante estáveis no pH extracelular e do citossol, mas se dissociam nos valores de pH dos compartimentos celulares ácidos, locais onde se desenvolve o parasito. Os nossos dados de permeação sugerem que o complexo SbAd se difunde com mais facilidade através das membranas celulares.

Agradecimentos

CNPq e FAPEMIG

¹Marsden, P. D., *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **1985**, *18*, 187-198.

²Demicheli, C.; Frézard, F.; Lecouvey, M.; Garnier-Suillerot A. *Biochemica Biophysica acta*, **2002**, 1570, 192.