

Reatividade incomum de complexo de cobre(II) com ligante imínico frente à albumina humana e danos oxidativos decorrentes.

Vivian Chagas da Silveira^{1*} (PG), Maurício Cavicchioli¹ (PQ), Ana Maria da Costa Ferreira¹ (PQ)

¹Departamento de Química Fundamental, Instituto de Química da Universidade de São Paulo, Av. Prof. Lineu Prestes, 748 – 05508-900, São Paulo, SP, Brasil. vichagas@iq.usp.br

Palavras Chave: cobre, iminas, albumina humana, danos oxidativos, espécies reativas.

Introdução

A interação de complexos metálicos com biomoléculas, especialmente a albumina (HSA), que é a proteína mais abundante no plasma sanguíneo humano e principal responsável por várias funções biológicas importantes, tem grande interesse, permitindo avaliar condições de transporte e estabilidade desses complexos no meio biológico. Esse interesse é tanto maior se os complexos em questão apresentam potencial atividade farmacológica, como complexos de cobre(II) com ligantes imínicos, que vimos estudando já há algum tempo. Um desses complexos, $[\text{Cu}(\text{apyhist})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$, já bastante investigado em nosso grupo^{1,2}, merece um estudo mais aprofundado, devido a algumas peculiaridades. Em presença de albumina humana ou bovina, apresentou interação com um sítio secundário da proteína, ao contrário de complexos semelhantes, que interagem no sítio N-terminal, específico para íons de cobre. Sua reatividade frente ao peróxido de hidrogênio é muito relevante, sendo um dos mais reativos numa série extensa, formando radicais hidroxil e sendo capaz de causar danos a carboidratos, aminoácidos e proteínas³.

Resultados e Discussão

Danos oxidativos à albumina humana (HSA) foram estimados pela formação de grupos carbonil, monitorados através da obtenção das correspondentes dinitrofenilhidrazonas (com banda característica em 360 nm, com absorvidade molar de $22.000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), pela reação com dinitrofenilhidrazina (DNPH). Degradação da proteína, após incubação com o composto estudado, foi verificada através de SDS PAGE.

A inserção do cobre na HSA, usando $[\text{Cu}(\text{apyhist})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$, monitorada por espectroscopia CD (Fig. 1), ocorreu num sítio diferente (λ_{max} 370 nm) daquele observado para complexos de cobre em geral (λ_{max} 560 nm). Provavelmente este sítio corresponde à interação com o resíduo cys34 da proteína, em vez do sítio primário N-terminal usual. Essa inserção propiciou a degradação da proteína, verificada por SDS PAGE, indicando fragmentação acentuada, bem como a formação significativa de grupos carbonila, dependente da concentração de

cobre, embora não tenha causado modificações no teor de α -hélice da proteína (Fig. 2).

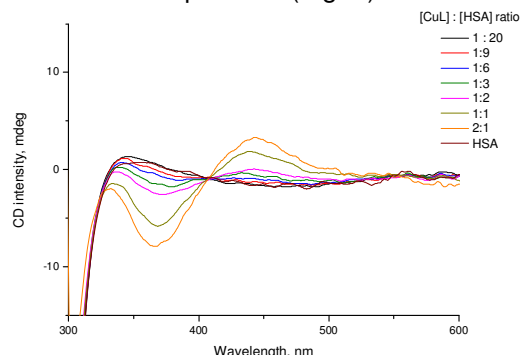


Figura 1. Inserção de cobre num sítio secundário da albumina (HSA), usando $[\text{Cu}(\text{apyhist})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$.

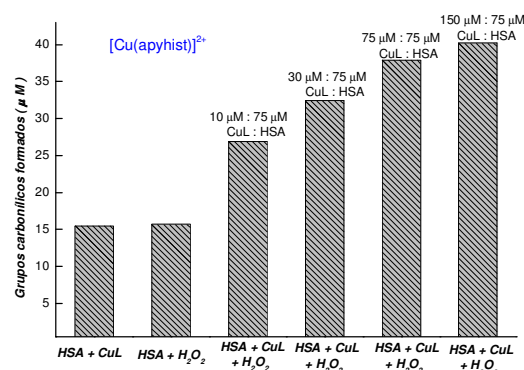


Figura 2. Danos oxidativos à proteína HSA.

Conclusões

Contrariamente ao observado com outros complexos semelhantes, $[\text{Cu}(\text{apyhist})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ insere íons de cobre na HSA num sítio secundário, ao invés de no sítio primário usual, N-terminal. Este complexo é capaz de causar danos oxidativos à proteína, com degradação acentuada e formação de grupos carbonílicos, indicando sua potencial aplicação como agente farmacológico.

Agradecimentos

À FAPESP e ao CNPq (Milênio Redoxoma).

¹ Alves, W.A.; Santos, R.H.A.; Paduan-Filho, A.; Becerra, C.C.; Borin, A.C.; Ferreira, A.M.D.C. *Inorg. Chim. Acta*, **2004**, 357, 2269.

² Alves, W.A.; Matos, I.O.; Takahashi, P.M.; Bastos, E.L.; H. Martinho, H.; J.G. Ferreira, J.G.; C.C. Silva, C.C.; Santos, R.H.A.; Paduan-Filho, A.; Ferreira, A.M.D.C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009** (MS 2008/01218).

³ Azzellini, M.A.A.; Bagatin, I.A.; Ferreira, A.M.D.C. *Redox Report*, **2006**, 11, 25.