

Foto-Destruição de Lipossomos Gigantes utilizando Azul de Metileno: Aspectos da Interação Fármaco - Membrana Lipídica

Amanda Santana¹ (IC), Adriana P. Gerola¹ (PG), Noboru Hioka¹ (PQ), Rosangela Itri² (PQ), M.S. Baptista² (PQ), André Schröder³, Carlos Marques (PQ), * Wilker Caetano¹ (PQ) e-mail: wcaetano@uem.br.

¹ Depto de Química–UEM/ Maringá PR, ² Instituto de Física-USP/ São Paulo SP, ³ Institut Charles Sadron/ Strasbourg/Fr

Palavras Chave: fosfolipídeo, membrana, lipossomos, interação, droga, fotodegradação.

Introdução

A fotossensibilização de biomoléculas produzindo oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$) é a base da Terapia Fotodinâmica (TFD), uma técnica que têm sido usada no tratamento de vários tipos de tumores. Apesar dos aspectos físico-químicos e biomédicos estudados *in vivo* e *in vitro*, a influência das membranas biológicas na ligação e organização da droga ainda não são completamente compreendidos em nível molecular [1]. Neste trabalho foi investigada a interação do Azul de Metileno (AM) com monocamadas de Langmuir na interface ar-água e monitorada a fotossensibilização de lipossomos dos fosfolipídeos Cardiolipina, DOPC e DPPC.

Resultados e Discussão

A Fig.1 mostra que a interação do AM catiônico afeta o empacotamento das monocamadas de Langmuir dos fosfolipídeos nas fases gasosa (G) e líquida (L) para a Cardiolipina aniônica comparado ao sistema zwiteriônico DOPC e DPPC.

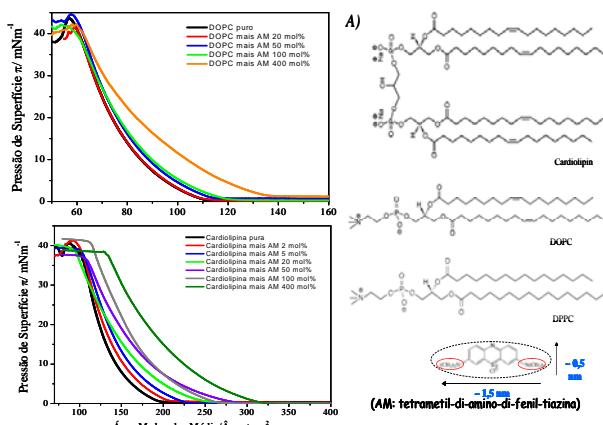


Figura 1. Isotermas π -A para a membrana de DOPC e Cardiolipina incorporados com AM até 400 %mol.

Isotermas π -A (pressão vs área) mostram que o AM é excluído da fase condensada (C) da membrana de todos os fosfolipídeos, localizando-se na região interfacial entre grupo cabeça-polar/meio aquoso. Os estudos espectroscópicos dos filmes LB e casting das membranas na presença de AM, e nos lipossomos em solução (absorção eletrônica, FTIR e Raman) têm indicado uma organização

preferencial do AM na forma dimérica para a Cardiolipina, e não foram detectadas alterações nos modos vibracionais da moléculas, demonstrando que as ligações químicas não foram diretamente afetadas na interação droga-lipídeo. Simultaneamente, o efeito de fotossensibilização do AM nas propriedades morfológicas dos lipossomos ou vesículas gigantes unilamelares (GUVs) de DOPC foram monitoradas por microscopia óptica (Fig. 2):

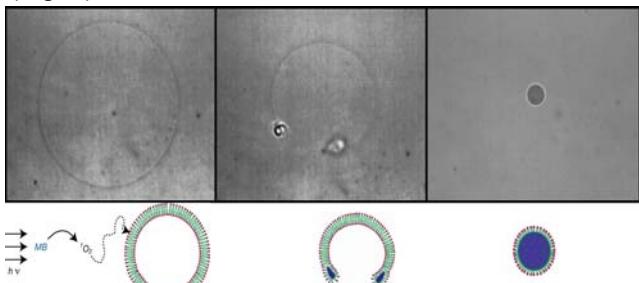


Figura 2. Fotodestruição da bicamada lipídica nas GUVs de DOPC pelo AM (130 μM ; 100x) [1].

A observação das GUVs revelaram um padrão consistente de alterações morfológicas e destruição da membrana em função da concentração de droga (4 μM até 130 μM) e da densidade fotônica.

Conclusões

Os resultados demonstraram uma interação eletrostática significativa do AM catiônico com a Cardiolipina comparado ao DPPC/DOPC nos sistemas estudados, onde a formação de dímeros é favorecida no lipídeo aniônico. O monômero/dímero do AM localiza-se preferencialmente na região do grupo cabeça-polar. Simultaneamente, pela primeira vez foram determinadas as condições experimentais para a foto-destruição controlada das membranas das GUVs interconectadas com a interação do AM com a bicamada lipídica em nível molecular.

Agradecimentos

PIBIC/UEM/CNPq (577430/2008-4), Fundação Araucária (PR), CNRS/França (420204002210).

¹ Caetano, W., Haddad, P.S., Itri, R., Severino, D., Baptista, M.S., Schröder, A.P., Marques, C., *Langmuir* **2007**, *23*, 1307.