

Estudo da interação do complexo [Ru(cipro)₃].4H₂O com DNA *calf thymus*

Laís B. Crepaldi¹ (IC)*, Karina Dias² (PD), Laura T. Okano¹ (PQ), Sofia Nikolaou² (PQ).

¹ Departamento de Química, FFCLRP-USP, 14040-901, Ribeirão Preto - SP, Brasil.

² Departamento de Física e Química, FCFRP-USP, 14040-903, Ribeirão Preto - SP, Brasil.

*lais_bc@aluno.ffclrp.usp.br

Palavras Chave: metalo-fármaco, constante de associação, DNA (ácido desoxirribonucleico)

Introdução

Complexos de metais de transição são conhecidos por ligarem-se ao DNA por interações covalentes e/ou não-covalentes. Esse comportamento é de grande importância no papel biológico de antibióticos de quinolonas no corpo humano.¹ Complexos que atuam como metalo-fármacos, cujo centro metálico é o rutênio, possuem boa aplicação clínica, principalmente pela baixa toxicidade do metal. Neste trabalho, sintetizamos o complexo [Ru(cipro)₃].4H₂O (Figura 1) e determinamos a constante de sua associação com DNA *calf thymus* (ctDNA) por medidas de absorção de luz UV-visível (UV-vis).

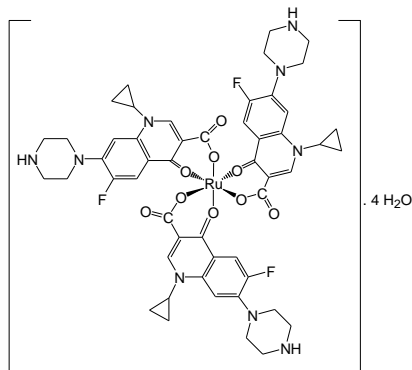


Figura 1. Estrutura proposta para [Ru(cipro)₃].4H₂O

Resultados e Discussão

A síntese do complexo [Ru(cipro)₃].4H₂O foi realizada segundo a literatura² e purificado por cromatografia de exclusão. Espectroscopias de IV e de absorção de luz UV-vis comprovaram a pureza do complexo.

Os experimentos para avaliar a interação do complexo metálico-ctDNA foram feitos em duplicatas. Partiu-se de uma solução estoque de ctDNA 1,5 mmol L⁻¹. Em seguida, fez-se soluções com concentrações variáveis de ctDNA (50 a 500 μmol L⁻¹) em tampão fosfato pH 7,0, com força iônica de 150 μmol L⁻¹ de NaCl e 15 μmol L⁻¹ de citrato de trisódio. A estas soluções, foram adicionados 23 μmol L⁻¹ do complexo de rutênio. As amostras foram incubadas em um isopor com gelo por 1 hora e protegidas da luz. As medidas experimentais foram realizadas logo após o preparo das soluções e repetidas depois de 24h, a 25 °C. Observou-se nos espectros eletrônicos de concentração variável de ctDNA na presença de

concentração fixa de metalo-fármaco de Ru (Figura 2A) um aumento da intensidade da banda em 353 nm. A região entre 260 e 276 nm exibe bandas características do complexo metálico de Ru e do DNA.

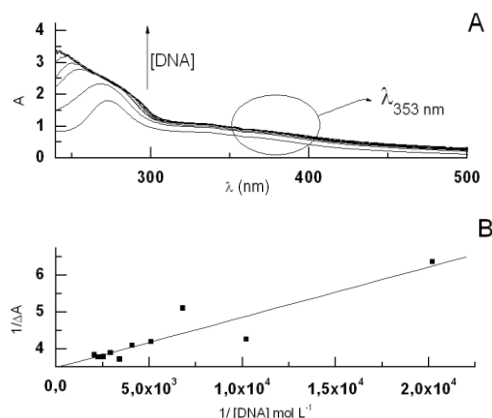


Figura 2A. Espectros de absorção de luz UV-vis do complexo [Ru(cipro)₃].4H₂O (23 μmol L⁻¹) com aumento da concentração de ctDNA em tampão fosfato pH 7.0. B. Gráfico do duplo inverso da equação de Benesi-Hildebrand.³

Em 353 nm, a análise dos dados experimentais da Figura 2A, pelo duplo inverso da equação de Benesi-Hildebrand³ (Eq. 1) permitiu encontrar a constante de associação *K* do metalo-fármaco de Ru com o DNA (Figura 2B).

$$\frac{1}{\Delta A} = \frac{1}{[Ru]_T \Delta \epsilon} + \frac{1}{[Ru]_T \Delta \epsilon K [DNA]} \quad \text{Eq. 1}$$

O valor encontrado foi 2,5 x 10⁴ mol⁻¹ L, da mesma ordem de grandeza que outros fármacos-DNA, como os complexos mononucleares de Mn(II), Fe (III), Co(II) e Ni(II) com ciprofloxacina.¹

Conclusões

O metalo-fármaco [Ru(cipro)₃].4H₂O interage fortemente com ctDNA com uma constante de associação de 2,5 x 10⁴ mol⁻¹ L.

Agradecimentos

À FAPESP e ao CNPq

¹Psomas, G. J. *Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 1798-1811

²Chattah, A. K.; Linck, Y. G.; Monti, G. A.; Levstein, P. R.; Breda, S. A.; Manzo, R. H.; Oliveira, M. E. *Magn. Reson. Chem.* **2007**, *45*, 850-859.

³Benesi, H. A.; Hildebrand, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2703-2707.