

Investigação do mecanismo de ação antitumoral de complexos de Au(III) de fluorquinolonas através da interação com ADN e albumina.

Ligiane R. Gouvea¹ (PG)*, Sônia R. W. Louro² (PQ), Paulo Jorge S. Barbeira¹ (PQ), Letícia R. Teixeira¹ (PQ). ligianegouvea@yahoo.com.br

¹Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brasil.

²Departamento de Física, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Palavras Chave: Complexos de Au(III), Fluorquinolonas, Interação com ADN, Interação com albumina bovina.

Introdução

Os complexos análogos $[\text{AuCl}_2(\text{NOR})]\text{Cl}$, $[\text{AuCl}_2(\text{LEVO})]\text{Cl}$ e $[\text{AuCl}_2(\text{SPAR})]\text{Cl}$, onde NOR, LEVO e SPAR representam as fluorquinolonas norfloxacin, levofloxacin e esparfloxacin¹, foram obtidos recentemente por nosso grupo de pesquisa (Figura 1). Esses complexos são citotóxicos frente as linhagens A20 (linfoma murino), B16-F10 (melanoma murino) e K562 (leucemia mielóide humana), sendo promissores agentes antitumorais.

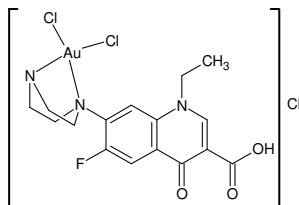


Figura 1. Estrutura proposta para $[\text{AuCl}_2(\text{NOR})]\text{Cl}$.

Nesse trabalho investigamos o mecanismo de ação antitumoral dos complexos, através do estudo de sua interação com o ácido desoxirribonucléico (ADN) e com a albumina bovina (BSA), utilizando espectroscopia na região do ultravioleta-visível (UV-Vis) e de fluorescência, respectivamente². O ADN é o principal alvo de pesquisa para a busca de novos medicamentos², enquanto a BSA é a proteína mais abundante do soro sanguíneo, capaz de transportar fármacos através do sistema circulatório.

Resultados e Discussão

Nos espectros de UV-vis dos complexos, após a adição de ADN, observou-se um aumento moderado na intensidade das bandas (~ 8% de hiper Cromismo), sugerindo que a interação entre o ADN e os complexos de Au(III) ocorre com a quebra da estrutura secundária do ADN² (Figura 2).

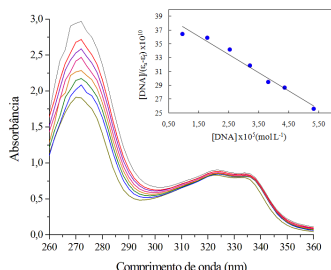


Figura 2. Espectros de absorção de $[\text{AuCl}_2(\text{NOR})]\text{Cl}$ na presença de concentrações crescentes de ADN (período de incubação = 30 minutos), pH 7,4. Reta inserida: plotagem de $[\text{ADN}]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ versus $[\text{ADN}] \text{ L}^{-1}$.

35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Com base nos resultados obtidos, calculou-se as constantes de interação ADN/complexo (K_b), que são da ordem de 10^3 L mol^{-1} (Tabela 1).

Nos espectros de fluorescência da BSA, obtidos em 340 nm, após a adição dos complexos, observou-se supressão do sinal fluorescente, indicando interação BSA-complexo (Figura 3).

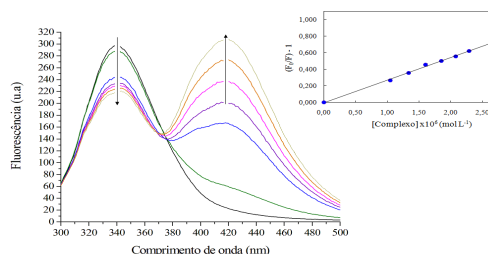


Figura 3. Espectros de emissão da BSA na presença de concentrações crescentes de $[\text{AuCl}_2(\text{NOR})]\text{Cl}$. $\lambda_{\text{excitação}} = 285 \text{ nm}$. Reta inserida: plotagem de $[(F_0 - F) - 1]$ versus $[\text{complexo}]$. As setas mostram as mudanças na emissão da BSA após a adição dos compostos.

Os resultados foram analisados de acordo com a equação de Stern-Volmer². As retas obtidas indicam a ocorrência de um único sítio de ligação com a proteína ou a existência de uma interação simples entre a albumina e o composto em estudo². As inclinações fornecem os valores das constantes de ligação BSA-complexo (K_{SV}), que são da ordem de 10^5 L mol^{-1} (Tabela 1).

Tabela 1. Constantes de ligação (K_b) e constantes de Stern-Volmer (K_{SV}) para a interação dos complexos Au(III) com o ADN e a BSA, respectivamente.

Complexos	$K_b (\text{L mol}^{-1})$	$K_{SV} (\text{L mol}^{-1})$
$[\text{AuCl}_2(\text{NOR})]\text{Cl}$	$6,3 \times 10^3$	$2,7 \times 10^5$
$[\text{AuCl}_2(\text{LEVO})]\text{Cl}$	$6,9 \times 10^3$	$3,6 \times 10^5$
$[\text{AuCl}_2(\text{SPAR})]\text{Cl}$	$6,5 \times 10^3$	$5,6 \times 10^5$

Conclusões

Os três complexos estudados interagem de forma moderada com o ADN e com a BSA, sugerindo que estes dois alvos podem estar envolvidos no mecanismo de ação antitumoral desses complexos.

Agradecimentos

CNPq, FAPEMIG.

¹ Lachter, D.R. *et al.*, 32ª Reunião Anual da SBQ. 2009, 458-1.

² Skyrianou, K.C. *et al.* J. Inorg. Biochem. 2010, 104, 740.