

EFEITOS CITOTÓXICO, MUTAGÊNICO E RECOMBINOGÊNICO DO ALCALÓIDE ECTEINASCIDIN 743 NA LEVEDURA *Saccharomyces cerevisiae*

Nadine Paese Poletto (BIC-UCS), Mirian Salvador (orientadora) Daniele Grazziotin Soares, Diego Bonatto, Jenifer Saffi, Gilberto Schwartzmann, João Antonio P. Henriques (pesquisadores) - Instituto de Biotecnologia/UCS - nppolett@ucs.br

O alcalóide Ecteinascidin 743 (Et 743) isolado de *Ecteinascidia turbinata*, encontrado no mar do Caribe apresenta potente atividade antitumoral. O mecanismo de ação do Et 743 ainda não está totalmente elucidado, mas sabe-se que este composto interage especificamente com seqüências ricas em citosinas-guaninas na volta menor do DNA e induz uma distorção na volta maior. Estudos recentes indicam que o Et 743 age no DNA interferindo na reparação por excisão de nucleotídeos (NER) acoplado a transcrição, em células de mamíferos. Com a finalidade de conhecer melhor o mecanismo de ação desta substância avaliou-se a sensibilidade de mutantes simples e na combinação de mutantes de *Saccharomyces cerevisiae* deficientes em diferentes sistemas de reparação de DNA (excisão de nucleotídeos, excisão de bases, recombinação e síntese translesão). A mutagênese foi testada na linhagem haplóide XV185-14C, que permite a detecção de dois tipos mutação locus específica (reversão de *lys1-1* ocre ou *his1-7* missense) e mutação frameshift (*hom3-10*). Os efeitos recombinogênicos foram investigados usando a linhagem haplóide XS2316, que permite a detecção de duas formas de recombinação mitótica (crossing-over e conversão gênica). Os resultados mostraram que os mutantes do NER envolvidos na etapa de incisão (*rad1* e *rad2*) são resistentes ao tratamento com Et 743, corroborando os resultados obtidos em células de mamíferos. Além disso, foi constatado o envolvimento da via BER e a importância da proteína *Apn1* para a sensibilidade da levedura quando tratada com Et 743. A utilização da combinação de mutantes mostrou que na ausência de *Apn1* a célula pode canalizar o reparo para outras vias, como recombinação (via *RAD52*) ou síntese translesão (via *REV3*). O aumento na taxa de mutagênese e recombinogênese contribuíram para uma possível explicação do mecanismo de citotoxicidade da Et 743.

Palavras-chave: Ecteinascidin 743, *Saccharomyces cerevisiae*, citotoxicidade

Apoio: PPGP/UCS, GENOTOX/UFRGS, CINCAN/ULBRA.