



Complexos de Zn(II) como miméticos de metalo- β -lactamases e estudo da interação com compostos de ouro

Aluno: Carlos Henrique Lima de Jesus; Orientadora: Profa. Dra. Camilla Abbehausen

Instituto de Química (IQ) - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

XXVIII Congresso de Iniciação Científica da Unicamp - 30 de novembro a 03 de dezembro de 2020

Programa de Bolsas de Iniciação científica - PIBIC 2019/2020

Palavras-chave:

metalo-beta-lactamase, biomiméticos, resistência bacteriana.

Introdução

Desde o primeiro uso da penicilina os antibióticos β -lactâmicos obtiveram muito sucesso no combate à infecções bacterianas, culminando na chamada “Era Dourada” dos antibióticos. Essas substâncias atuam interferindo na síntese da parede celular bacteriana, levando à morte da bactéria. Entretanto, três anos após a primeira aplicação dessa droga já foi possível identificar a resistência de alguns desses organismos à penicilina.¹ Uma das formas de resistência bacteriana é a expressão de metalo- β -lactamases (M β LS). M β LS são enzimas zinco-dependentes capazes de hidrolisar a ligação lactâmica inativando antibióticos β -lactâmicos.^{1,2}

Os mecanismos de ação de todas as M β LS ainda não foram totalmente elucidados, porém, devido à complexidade de se trabalhar com enzimas, o uso de compostos modelos sintéticos pode contribuir para os estudos desses mecanismos, bem como para o desenvolvimento de inibidores de M β LS.³

Estudos mostram que alguns complexos de Au(I) conseguem ejetar o zinco da estrutura dos “dedos de zinco”, estruturas em que o zinco desempenha papel estrutural, que apresentam algumas semelhanças às M β LS, e desta forma, podem ser potenciais inibidores destas enzimas, como vem estudando o Grupo de Estudos de Mecanismos de Metal Enzimas (GREMMLENZ) coordenado pela Prof^a. Dr^a. Camilla Abbehausen do Instituto de Química da UNICAMP.⁸ Sendo assim, a avaliação da interação de compostos de Au(I) e Au(III) com os miméticos de M β LS é importante para o desenvolvimento de novos metalofármacos.

Objetivos

O projeto teve como objetivo obter a síntese de um complexo de zinco(II) com ligante N,N,O doador conjugado à um peptídeo e avaliar a sua atividade hidrolítica frente à β -lactâmicos, verificando assim, se este complexo pode atuar como mimético de M β LS e se há influência da cadeia peptídica sobre sua atividade. Além disso, a avaliação da influência de compostos de ouro(I) e ouro(III) na hidrólise de compostos β -lactâmicos por miméticos de M β LS também foi colocado como meta.

Resultados e Discussão

A síntese do ligante N,N,O se deu por meio de uma reação de substituição nucleofílica entre a 2-clorometilpiridina e a glicina. Já os peptídeos foram sintetizados em fase sólida em coluna cromatográfica poly-prep®. As primeiras análises realizadas por cromatografia líquida de alta eficiência seguida de espectrometria de massas revelaram que o ligante N,N,O não havia se ligado ao peptídeo. Portanto novas abordagens surgiram, como a utilização dos próprios peptídeos como pontos de coordenação para o zinco na síntese de novos miméticos. Então sintetizou-se um peptídeo de sequência KWC utilizando a cisteína como ligante. Sua caracterização foi feita por espectrometria de massas com o zinco coordenado. A figura 1 mostra o espectro teórico e experimental.

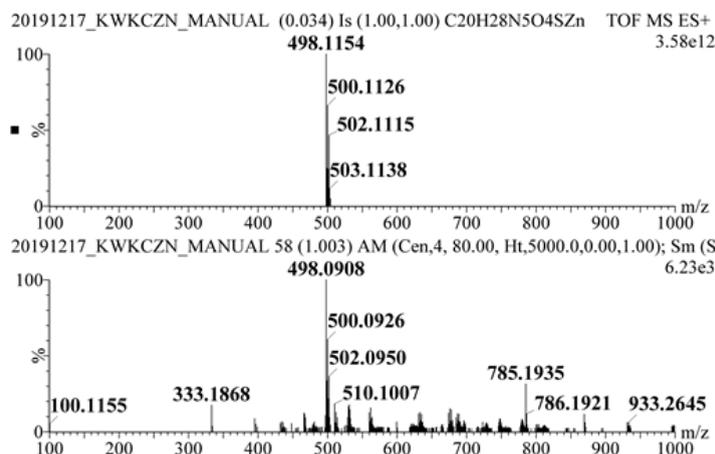


Figura 1. Espectro de massas do complexo KWC-Zn teórico (acima) e experimental (abaixo)

Foram sintetizados outros complexos com aminoácidos diferentes na cadeia peptídica a fim de mimetizar outros sítios ativos das M β LS, porém não foi possível caracterizar todos eles, pois houve a interrupção das atividades laboratoriais na Unicamp devido às medidas de enfrentamento à pandemia provocada pela Covid-19.

Conclusão e Perspectivas

Foi possível sintetizar e verificar a formação de peptídeo com e sem o zinco ligado à molécula via caracterização por espectrometria de massas. Novos peptídeos mais elaborados, com mais de um ponto de coordenação para o zinco foram sintetizados, porém a caracterização e a avaliação de suas atividades hidrolíticas, bem como a interação com compostos de ouro não foram realizadas devido à interrupção das atividades de pesquisa na Unicamp.

Portanto ficam como perspectivas para continuidade do trabalho o teste da atividade hidrolítica dos miméticos que se espera que seja positivo, além da realização da interação dos miméticos com compostos de ouro que mostraram resultados positivos na ejeção do zinco.⁴

1- L. J. Daumann, G. Schenk, and L. R. Gahan, "Metallo- β -lactamases and their biomimetic complexes," *Eur. J. Inorg. Chem.*, vol. 2014, pp. 2869-2885, 2014.

2 - A. I. Karsisiotis, C. F. Damblon, and G. C. K. Roberts, "A variety of roles for versatile zinc in metallo- β -lactamases," *Metallomics*, vol. 6, no. 7, pp. 1181-1197, 2014.

3 - N. V. Kaminskaia, B. Spingler, and S. J. Lippard, "Hydrolysis of β -lactam antibiotics catalyzed by dinuclear zinc(II) complexes: a functional mimics of metallo- β -lactamases," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 122, pp. 6411-6422, 2000.

4 - C. Abbehausen, E. J. Peterson, R. E. F. de Paiva, P. P. Corbi, A. L. B. Formiga, Y. Qu, and N. P. Farrell, "Gold(I)-phosphine-N-heterocycles: Biological activity and specific (ligand) interactions on the C-terminal HIVNCp7 zinc finger," *Inorg. Chem.*, vol. 52, pp. 11280-11287, 2013.