



## Desenvolvimento de complexos de Zn(II) como miméticos de metalo- $\beta$ -lactamases

Sabrina. B. Langbeck\*, Camilla Abbehausen.

### Resumo

A crescente incidência da resistência de bactérias aos agentes antibióticos  $\beta$ -lactâmicos tornou-se uma preocupação para a saúde pública. Dentre os mecanismos de resistência, destaca-se o de inativação dos agentes antibacterianos por uma enzima denominada  $\beta$ -lactamase ( $\beta$ L), em especial metalo- $\beta$ -lactamases (M $\beta$ L) que são Zn(II) dependentes.

Esse projeto propôs sintetizar, caracterizar e analisar a atividade hidrolítica de complexos de Zn(II) com ligantes tripodais e/ou com grupos imidazóis conjugados a uma cadeia peptídica. A partir de estudos anteriores, esse complexo mostrou ter potencial para mimetizar a enzima metalo- $\beta$ -lactamase, a qual é responsável por um dos mecanismos de resistência bacteriana. Com isso, mecanismos de interação com o substrato e inibidores podem ser entendidos e permitir o desenvolvimento de antibióticos e seus adjuvantes que combatam bactérias resistentes

### Palavras-chave:

Metallo- $\beta$ -lactamases, resistência bacteriana, miméticos.

### Introdução

A crescente incidência da resistência de bactérias aos agentes antibióticos  $\beta$ -lactâmicos tornou-se uma preocupação para a saúde pública. Dentre os mecanismos de resistência, destaca-se o de inativação dos agentes antibacterianos por uma enzima denominada  $\beta$ -lactamase ( $\beta$ L), que pode ser dividida de acordo com sua estrutura em 4 classes: A, B, C e D - as classes A, C e D possuem em seus sítios ativos o aminoácido serina, já a classe B contempla as metalo- $\beta$ -lactamases (M $\beta$ L) que são Zn(II) dependentes. Mediante a este problema, foi desenvolvida uma estratégia para evitar a inibição dos  $\beta$ -lactâmicos: combinar um inibidor aos agentes antibióticos. Porém, essa combinação foi bem-sucedida para apenas as serino- $\beta$ -lactamases (S $\beta$ L), pois as M $\beta$ L são subdivididas em 3 classes com diferenças mecanísticas entre si, o que dificulta encontrar o inibidor. Tendo vista este contexto, o presente projeto tem como objetivo mimetizar o sítio ativo da M $\beta$ L utilizando um complexo de Zn(II) com um ligante tripodal e/ou com grupos imidazóis e uma cadeia peptídica, simulando o ambiente químico em volta desse sítio ativo (Figura 1).



Figura 1. Complexo de zinco(II) (à esquerda) e seu conjugado com uma cadeia de aminoácidos representada pela esfera (à direita).

### Resultados e Discussão

As cadeias peptídicas de três aminoácidos foram sintetizadas em fase sólida, utilizando piperidina para retirar o grupo protetor Fmoc e ácido trifluoroacético, juntamente com triisopropilsilano (TIPS), para retirada do grupo protetor Boc. Para remover os peptídeos da fase sólida foi utilizado o hexafluoroisopropanol, mas especulase que o 2,2,2-trifluoroetanol possa substituir esse álcool.

O ligante bis-piridilglicil (NNO) foi sintetizado a partir da reação entre glicina e 2-clorometilpiridina.

A caracterização dos complexos foi realizada utilizando HPLC e/ou no ESI-MS, sendo que em todas as análises não foi observada a conjugação do ligante NNO às cadeias peptídicas. Esse resultado pode ter sido ocasionado pela falta de agitação adequada ou por conta de algum erro operacional durante a desproteção dos peptídeos.

Na síntese utilizando cisteína como aminoácido terminal foi possível observar no ESI-MS a formação do peptídeo KWC+. Após a adição de Zn(II) foi obtido outro espectro (Figura 2), no qual foi observado um aumento da m/z (498,0908; 498,1154) e uma variação de padrão isotópico típico de espécies com Zn(II).

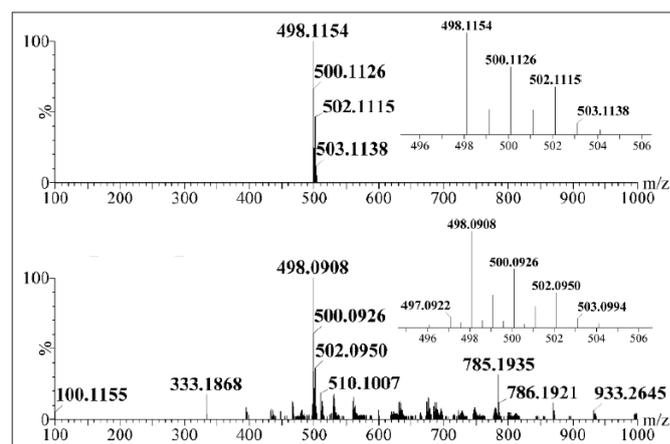


Figura 2. Espectro de massas referente ao KWCzn sintetizado

### Conclusões

A metodologia utilizada para a síntese das cadeias peptídicas se mostrou eficiente, mas não foi possível sintetizar o mimético inicialmente proposto.

Porém, como perspectiva de continuidade do projeto ficaria a caracterização dos miméticos por outras técnicas além das espectrométricas (ESI-MS), como as espectroscópicas (UV-Vis, FT-IR,  $^1$ H RMN,  $^{13}$ C RMN,  $^{15}$ N RMN) e termogravimétricas, e a avaliação de suas atividades

hidrolíticas frente a compostos  $\beta$ -lactâmicos, sendo que essas reações poderiam ser acompanhadas por técnicas espectroscópicas (UV-Vis,  $^1\text{H}$  RMN) e cromatográficas.

### Agradecimentos

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), ao SAE-Unicamp e ao Instituto de Química (IQ), pela oportunidade.

---

<sup>1</sup> Daumann, L. J., Schenk, G. & Gahan, L. R. Metallo- $\beta$ -lactamases and their biomimetic complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2014, 2869–2885.

<sup>2</sup> de Arruda, E., Rocha, B., Barrionuevo, M., Aðalsteinsson, H., Galdino, F., Loh, W., Lima, F. and Abbehausen, C. The influence of ZnII coordination sphere and chemical structure over the reactivity of metallo- $\beta$ -lactamase model compounds. *Dalton Transactions*, **2018**, 48(9), pp.2900-2916.

<sup>3</sup> Chan, W. C. and White, P. D. *Fmoc solid phase peptide synthesis: A practical approach*. Oxford University Press Inc., **2000**, pp. 41-74.

<sup>4</sup> Chiu, Y., James, W. Stability and Acidity Constants for Ternary LigandZinc-Hydroxo Complexes of Tetradentate Tripodal Ligands. *Inorganic Chemistry*, **2003**, 42(17), p.5107-5116.