

Miméticos de superóxido dismutase e metalo- β -lactamses: desenvolvimento e análise de eficiência.

Leticia G. Ferraresso*, Eduardo G. R. de Arruda, Camilla Abbehausen.

Resumo

Complexos de coordenação bimetálicos Cu/Cu, Cu/Zn e Zn/Zn com ligante *N*-(2-Hidroxibenzil)-*N'*,*N'*-dimetiletlenodiamina foram sintetizados, caracterizados e submetidos a estudos quanto ao possível emprego como miméticos de superóxido dismutase (SOD) e/ou metalo- β -lactamases (M β LS). A análise de eficiência para tal finalidade se dará através de ensaios de atividade antioxidante, hidrólise de nitrocefina e voltametria cíclica.

Palavras-chave

Miméticos, superóxido dismutase, metalo- β -lactamases.

Introdução

O estudo de miméticos de SOD tem se desenvolvido rapidamente, uma vez que a superprodução de superóxidos ($O_2^{\cdot-}$) está relacionada com lesões teciduais e inflamações. Estudos clínicos de SODs humanas e de animais transgênicos apontaram seu potencial anti-inflamatório, entretanto, limitações impedem seu emprego farmacológico.^[1,2] Essas oxirredutases podem ser organizadas em quatro grupos de acordo com seus centros metálicos, sendo eles: Cu/Zn-SOD, Mn-SOD, Fe-SOD e Ni-SOD.^[2] As Cu/Zn-SODs apresentam sítio ativo no qual o átomo de cobre desempenha papel catalítico, enquanto o zinco é apenas estrutural.^[3]

Por outro lado, em M β LS, hidrolases responsáveis pela hidrólise e inativação de antibióticos β -lactâmicos, o zinco desempenha papel catalítico.^[4] Essas enzimas são a principal causa da resistência bacteriana, estimando-se que até 2050 o número de mortes causadas por microorganismos resistentes ultrapassem o do câncer.^[5]

Devido ao papel desempenhado pelos metais em ambas metalo-enzimas e sua relevância na saúde humana, esse trabalho tem como objetivo o estudo de complexos bimetálicos Cu/Cu, Cu/Zn e Zn/Zn como miméticos de SOD e/ou M β L, utilizando como ligante *N*-(2-Hidroxibenzil)-*N'*,*N'*-dimetiletlenodiamina. Há grande interesse científico no entendimento e diferenciação da função dos metais no mecanismo reacional destas enzimas, principalmente pela busca de especificidade no desenvolvimento de fármacos inibidores de M β LS e miméticos de SOD.

Resultados e Discussão

Os complexos sintetizados e caracterizados foram submetidos a um ensaio de capacidade antioxidante. Neste ensaio obsevou-se a reação dos complexos com o radical ABTS^{•+} em metanol por espectrofotometria na região do UV-Vis.

A capacidade antioxidante dos complexos foi comparada com um antioxidante de referência, o Trolox, de forma que o pico de absorção em 734 nm do radical puro diminuísse sua intensidade quando em contato com os complexos em metanol. Para fins de comparação, o

ensaio foi realizado, também, com os sais de Cu(II) e Zn(II) e com o ligante puro.

Os resultados obtidos experimentalmente estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Resultados obtidos experimentalmente para o ensaio de atividade antioxidante.

Composto	Absorbância em 734 nm			Média	Desvio	Normalizado
ABTS ^{•+}	0.439	0.439	0.439	0.439	0.000	0.000
Cu(OAc) ₂	0.410	0.411	0.409	0.410	0.001	0.179
Zn(OAc) ₂	0.408	0.406	0.410	0.408	0.001	0.195
Cu/Cu	0.397	0.396	0.393	0.395	0.002	0.274
Cu/Zn	0.357	0.356	0.350	0.354	0.003	0.534
Zn/Zn	0.317	0.313	0.312	0.314	0.002	0.788
Trolox [®]	0.284	0.280	0.277	0.280	0.003	1.000
Ligante	0.111	0.082	0.096	0.096	0.012	-

Conclusões

O complexo bimetálico Zn/Zn apresentou atividade antioxidante maior do que o bimetálico Cu/Cu, enquanto o complexo Cu/Zn mostrou-se um antioxidante intermediário. Levando-se em consideração o resultado obtido para o ligante, é possível atribuir a este a capacidade antioxidante dos complexos. Sendo assim, os metais desempenham um papel regulador nesse sistema que será elucidado pelas análises adicionais que estão em desenvolvimento.

¹ Salvemini, D.; Riley, D. P.; Salvatore, C. *Nature Reviews*, 2002, 367-374, 1.

² Dong, B.; Wang, J.; Wei, Y.; Tang, J.; Huang, Fu-Ping; Yao, D.; Yu, Q; Liang, H. *Polyhedron*, 2015, 147-153, 90.

³ Trainer, J. A.; Getzoff, E. D.; Richardson, J. S.; Richardson, D. C. *Nature*, 1983, 284-287, 306.

⁴ Brindisi, M.; Brogi, S.; Giovani, S.; Gemma, S.; Lamponi, S.; De Luca, F.; Novellino, E.; Campiani, G.; Docquier, Jean-Denis; Butini, S. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2016, 1-12.

⁵C. by Jim O'Neill. *Review on Antimicrobial Resistance*, 2014.