

## R-26 Estudo Teórico do Mecanismo Enzimático da EPSP Sintase de Arroz.

Anivaldo Xavier de Souza<sup>\*</sup>, Carlos Mauricio R. Sant'Anna  
Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, UFRRJ

*Palavras-chave:* EPSP sintase, sítio ativo, método semi-empírico

A enzima 5-enolpiruvil-chiquimato 3-fosfato (EPSP) sintase catalisa a reação entre o fosfoenolpiruvato (PEP) e o chiquimato-3-fosfato (S3P), formando os produtos EPSP e fosfato inorgânico. Esta reação é parte de um importante processo metabólico, essencial na biossíntese de compostos aromáticos em algas, plantas superiores, bactérias e fungos<sup>1</sup>. No âmbito de um projeto que visa o futuro planejamento de novos compostos com ação herbicida, nosso objetivo é avaliar por métodos teóricos o mecanismo enzimático e o mecanismo de inibição da enzima por compostos herbicidas. Inicialmente, procuramos definir o estado de protonação de 4 resíduos de aminoácidos (His385, Lys22, Lys340 e Lys411) do sítio ativo de EPSP sintase por meio da comparação das geometrias minimizadas de 16 modelos do sítio ativo da enzima com os dados da estrutura cristalográfica de EPSP sintase depositada no PDB com o código 1Q36<sup>2</sup>. Os cálculos teóricos foram executados utilizando o método semiempírico PM3<sup>3</sup>, através do software Mopac 2002<sup>4</sup>, utilizando também o método COSMO<sup>5</sup> para incluir o efeito da água na avaliação das estruturas. Os resultados obtidos permitiram definir o estado de protonação do sítio ativo da EPSP sintase, o qual foi usado no estudo do mecanismo de formação do EPSP a partir do intermediário da reação, com o mesmo procedimento de cálculo. Nesta etapa do estudo, foi usado um modelo de homologia da enzima, obtido a partir da sequência de aminoácidos da EPSP sintase do arroz. Consideramos o resíduo Glu362, que está próximo do átomo C3 do intermediário tetraédrico da reação, como a base capaz de abstrair um dos átomos H ligados a ele, provocando a saída do grupo  $\text{PO}_4^{3-}$  e a formação do éter vinílico. Nesta parte foi construída a superfície de energia da reação através da variação sistemática das coordenadas que definem a distância entre um dos átomos O do grupo carboxilato de Glu362 e o H do átomo C3 do intermediário e a distância entre o grupo  $\text{PO}_4^{3-}$  e o átomo C2, perfazendo um total de cinquenta pontos. Os resultados obtidos nesta parte do trabalho mostram a formação do éter vinílico e permitiram definir o caminho de menor energia para esta rota proposta do mecanismo de formação do EPSP partindo do intermediário. Estudos adicionais de outras possíveis rotas deste mecanismo de reação estão em andamento para que se possa avaliar o mecanismo mais provável para a reação, que será explorado no planejamento de novos inibidores enzimáticos.

1- Stauffer, M E., Young, John K., Evans, J. N. S.; *Biochemistry* 2001, **40**, 3951.

2- Eschenburg, S. et al.; *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 49215

3- Stewart, J. J. P.; *J. Comp. Chem.* 1989, 10, 209.

4- Fujitsu Co.

5- Klamt, A., Schüümann, G., *J. Chem. Soc. Perkin Transactions* 1993, **2**, 799.