

O mecanismo catalítico da indol-3-glicerol fosfato *sintase* investigada por espectrometria de massas (ESI(+)-MS(MS))

Alexandre A. M. Lápiz (PQ),^{a,b} Clarissa M. Czekster (PG),^a Gustavo H. M. F. Souza (PG),^c Marcos N. Eberlin(PQ),[?] Luiz A. Basso (PQ),^a Diógenes S. Santos(PG),^a Jairton Dupont (PQ)^b e Brenno A. D. Neto (PQ)^{a,b,*}. alexandre.lapiz@yahoo.com.br e brenno.ipi@gmail.com

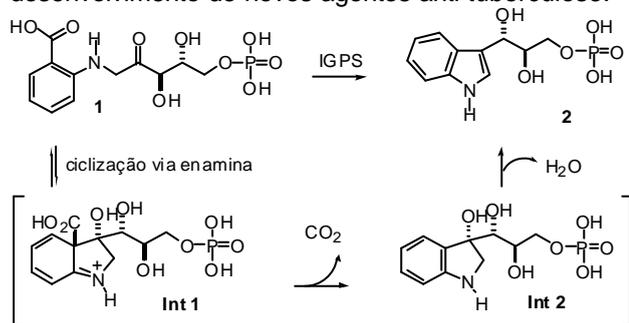
^a CPBMF (Tecnopuc) e Faculdade de Farmácia, PUCRS ^b LAMOCA, IQ-UFRGS ^c ThoMSon, IQ-UNICAMP.

Palavras Chave: IGPS, biossíntese, ESI, mecanismo, triptofano, tuberculose.

Introdução

A tuberculose, causada pelo bacilo *Micobacterium tuberculosis*, é a doença bacteriana mais letal para a espécie humana em todos os tempos.¹ Mesmo no dia de hoje, ainda é responsável pela morte de mais de dois milhões de pessoas a cada ano; além de se registrar oito milhões de novos casos por ano.²

A indol-3-glicerol fosfato *sintase* (IGPS) é uma enzima envolvida na quinta etapa da biossíntese do triptofano (Esquema 1). Essa enzima, essencial para a virulência do patógeno, não é encontrada em mamíferos (incluindo os seres humanos), o que torna ela um alvo bastante interessante para o desenvolvimento de novos agentes anti-tuberculose.



Esquema 1. Biotransformação promovida pela IGPS.

No presente trabalho utilizamos a espectrometria de massas (ESI(+)-MS(MS)) para reforçar os argumentos de que a biotransformação promovida pela IGPS ocorre com a formação de dois intermediários ao invés de um (somente o Int 2), como supõem alguns.³

Resultados e Discussão

Primeiramente realizamos o acompanhamento da biotransformação por UV-vis (Figura 1).

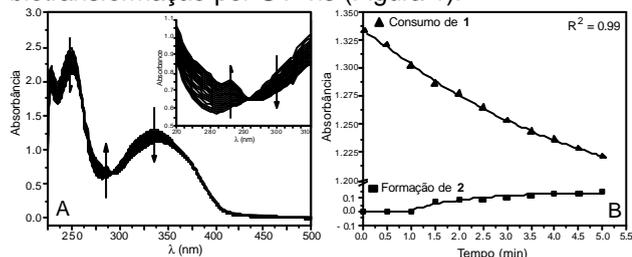


Figura 1. UV-vis da biotransformação promovida pela IGPS.

A Figura 1 mostra que a reação ocorre com a formação de intermediário (ou intermediários).

Usando ESI(+)-MSMS obtivemos os espectros do composto 1 (Figura 2, A) e o da biotransformação promovida pela IGPS (Figura 2, B).

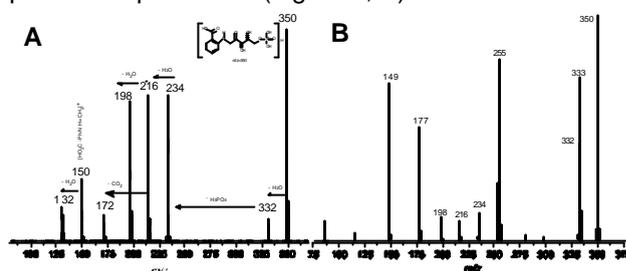
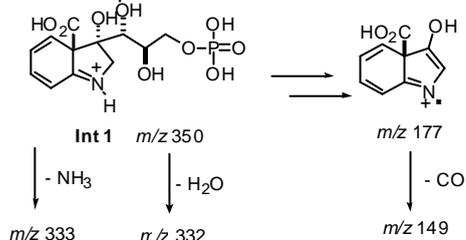


Figura 2 ESI(+)-MSMS de 1 puro (A) e da biotransformação (B).

Na biotransformação foi possível observar sinais relativos ao substrato 1 da enzima (IGPS), mas foi igualmente observado sinais do anel indólico, como mostrado no Esquema 2.



Esquema 2. Biotransformação promovida pela IGPS.

Os resultados indicam claramente que a reação ocorre através da formação de um primeiro intermediário, muito provavelmente Int 1, seguida da formação de um segundo (Int 2).

Conclusões

O uso de (ESI(+)-MS(MS)) mostra que a biotransformação promovida pela IGPS deve ocorrer com dois intermediários.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FINEP, PETROBRAS.

¹ M. C. Raviglione, I. M. Smith, *New Engl. J. Med.* **2007**, *356*, 656.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

² R. G. Ducati, A. Ruffino-Netto, L. A. Basso, D. S. Santos, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2006**, *101*, 697.

³ M. M. Altamirano, J. M. Blackburn, C. Aguayo, A. R. Fersht, *Nature* **2000**, *403*, 617.