

Metaloenzimas Envolvidas na Hidrólise de Compostos Organofosforados: Uma abordagem teórica via modelos de sítios ativos para Zn(II)-Zn(II), Cd(II)-Cd(II) e Zn(II)-Cd(II) de *Pseudomonas diminuta* (pdPTE)

M. A. Chagas^a (PG), W. R. Rocha^b (PQ)

^{a,b} Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Av. Presidente Antônio Quadros, 31.270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Palavras chave: Modelos de sítios ativos de proteínas, Hidrólise de triésteres de fosfato, DFT, Dinâmica Molecular Clássica

INTRODUÇÃO

O processo de degradação de compostos organofosforados pode ocorrer pela ação das enzimas fosfotriesterases (PTEs) e fosfatase ácida púrpura (PAP). De forma geral estas duas classes de enzimas apresentam nos sítios ativos centros metálicos dinucleares M-M contendo íons de metais de transição como Zn²⁺, Co²⁺, Cd²⁺ e Mn²⁺, para as PTEs, e Fe(III)-M(II), sendo M=Fe, Zn ou Mn, para PAP, respectivamente. Estas enzimas, atuam na biodegradação, hidrolisando ésteres de organofosforados, como inseticidas e agentes de guerra química.

METODOLOGIA

Utilizando a teoria do funcional de densidade (DFT) empregou-se os funcionais B3LYP, X3LYP, TPSSH e M06. A estrutura cristalina 1HZY foi utilizada sendo a estrutura do sítio ativo **I** (Figura 1) constituída de dois íons zinco (Zn²⁺-Zn²⁺) e seus ligantes da primeira esfera de coordenação, incluindo o íon hidróxido em ponte, as quatro histidinas (His55, His57, His201 e His230), Lys169 e Asp301. O conjunto de funções de base 6-31G(d,p) para os átomos de C, H, O, N e P (substrato) e a base LANL2DZ para os elétrons de valência do Zn e pseudo potencial LANL2DZ para os elétrons de caroço foi utilizado. O efeito do meio solvente foi avaliado usando o método IEFPCM (SCRF=SMD) utilizando constantes dielétricas $\epsilon = 80$ e $\epsilon = 4$ (valor padrão utilizado para o entorno de cavidades de sítios ativos em proteínas). IOp (3/124=3) para incorporar efeitos de dispersão de longa distância. Usou-se o programa Gaussian09.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

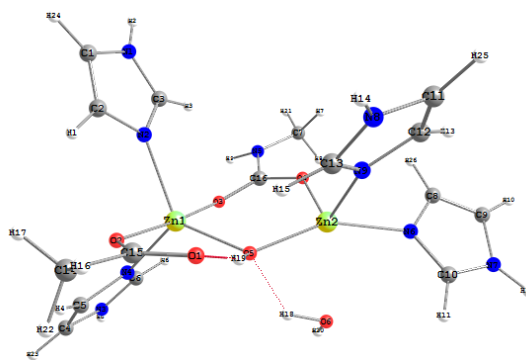


Figura 1: Sítio ativo **I** otimizado via DFT/B3LYP para o sistema PTE/Zn(II)-Zn(II) .

Os resultados estruturais fornecidos pelas otimizações estão em bom acordo com os dados de raio-x.¹ No entanto, cálculos serão realizados mantendo-se algumas coordenadas congeladas durante novas otimizações, para simular restrições conformacionais do ambiente protéico. A natureza da interação entre o sítio ativo mais exposto ao solvente (Zn2) e moléculas de água será investigada.

CONCLUSÃO

Durante o simpósio os sistemas Zn-Zn, Cd-Cd e Zn-Cd serão discutidos. Serão realizadas dinâmicas moleculares clássicas destes sistemas utilizando o modelo de íon não ligado empregando o programa AMBER14.

AGRADECIMENTOS

CNPq, FAPEMIG, INCT Catálise, RQ-MG

¹ Benning, M. M, Shim, H, Raushel, F. M, Holden, H. M, Biochemistry, 40, 2712, (2001).