

## Compostos bioinspirados no mecanismo de catálise de enzimas da família de Fosfolipase D

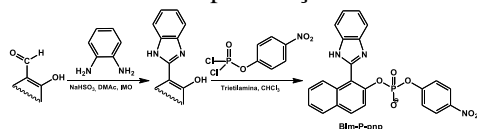
Thaís Coelho Ferreira Oliveira  
Tiago Antônio da Silva Brandão

### Introdução e objetivos

As enzimas da família de Fosfolipase D catalisam as reações de hidrólise de fosfolipídios através do ataque nucleofílico de um resíduo de histidina.<sup>1</sup> Neste trabalho, compostos não-miméticos, moléculas que simulam o complexo enzima-substrato<sup>2</sup>, são usados para compreender melhor seu o mecanismo de catálise.

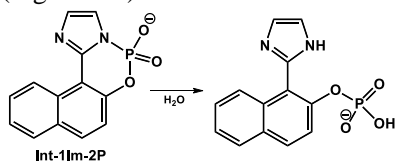
### Métodos e discussões

O composto BIm-P-pnp foi sintetizado conforme o Esquema 1. Os espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>31</sup>P mostraram que os compostos foram obtidos, mas estavam impuros, mesmo após várias tentativas de purificação.



Esquema 1

A reação de hidrólise do intermediário cíclico Int-1Im-2P (Esquema 2) foi acompanhada por espectroscopia UV/Vis a 25°C na presença de diferentes solventes (metanol, etanol, acetonitrila e dimetil sulfóxido) em diferentes proporções em 0,1 M de ácido acético (Figura 1-a) 0,1M de KOH (Figura 1-b).



Esquema 2

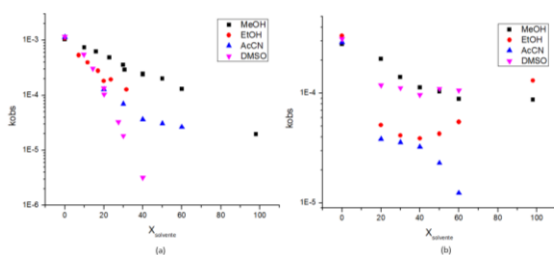


Figura 1. Gráfico de  $\log k_{obs}$  da hidrólise de Int-1Im-2P em função da fração molar de solvente, para vários solventes, em meio ácido (a) e básico (b).

Em meio ácido, a presença de solventes orgânicos dificulta a reação. Em DMSO, a diminuição é maior, o que descarta a possibilidade de um mecanismo dissociativo (formação de um estado neutro, favorecido em solvente orgânico), podendo ser sincrônico (reação concertada) ou associativo (com formação de um estado pentacoordenado). A diminuição em metanol e etanol é menor, pois esses álcoois podem agir como nucleófilos, sendo o primeiro melhor que o segundo devido a estericidade.

Em meio básico, a presença de solvente continua inibindo a reação, com algumas diferenças. O estado de transição teria maior carga negativa, sendo menos solvatado e tendo maior energia, diminuindo a velocidade da reação (AcCN). Ao mesmo tempo, solventes menos polares solvatam menos o nucleófilo (OH<sup>-</sup>), favorecendo a reação (ex. DMSO). Para metanol e etanol, a diminuição da concentração de água favorece a formação de metóxido e etóxido que são bons nucleófilos.

O composto foi submetido à hidrólise em meio ácido com 20% mol/mol de solvente em água deuterada, obtendo valores de  $k_{H_2O}/k_{D_2O}$  de 1,8 (metanol), 1,4 (etanol), 1,9 (acetonitrila) e 1,2 (dimetil sulfóxido), que indica que prótons estão participando da reação.

### Conclusões

O composto BIm-P-pnp não foi obtido puro suficiente para realizar o estudo cinético. A presença de solventes orgânicos na hidrólise de Int-1Im-2P inibe a reação e mostra aspectos do seu mecanismo de reação.

### Referências bibliográficas

1. Selvy, P. E. *et. al. Chem Rev.* **2011**, 111, 6064-6119.
2. Nome, F. *et. al. Quím Nova* **1997**, 20 (6), 631-637.