

093

CARACTERIZAÇÃO DA ENZIMA DEIDROQUINATO SINTASE DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS H37RV. Jordana Dutra de Mendonça, Luiz Augusto Basso, Diógenes Santiago Santos, Jeverson Frazzon (orient.) (UFRGS).

A Tuberculose (TB) é a causa de morte mais comum entre as doenças transmitidas por um único agente infeccioso entre adultos. A emergência de linhagens de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a múltiplos fármacos utilizados no tratamento, o aumento no número de casos de TB e a co-infecção com doenças imunossupressoras criam a necessidade de desenvolver de novos fármacos que diminuam o tempo do tratamento e atuem contra as linhagens resistentes. Uma moderna abordagem para o desenvolvimento de novos compostos é baseada no estudo de alvos moleculares definidos, como a via do Ácido Chiquímico, responsável pela biossíntese de aminoácidos aromáticos e outros metabólitos secundários. Essa via está presente em algas, plantas, bactérias e fungos, mas está ausente em mamíferos e foi demonstrada ser essencial para a viabilidade do bacilo, tornando-se um alvo validado para a caracterização e desenvolvimento de inibidores. A segunda enzima da via, deidroquinato sintase, codificada pelo gene *aroB*, é responsável pela conversão de 3-deoxy-D-arabino-heptulosonato-7-fosfato em deidroquinato. Após a amplificação, clonagem, expressão e purificação da enzima, ensaios de complementação gênica comprovaram a expressão da enzima na sua forma ativa. Estudos de caracterização cinética e química do mecanismo de ação da enzima são essenciais para o desenho racional de inibidores baseados no estado de transição da enzima. Assim, estudos cinéticos estão sendo realizados utilizando ensaio contínuo e acoplado com a enzima humana PNP, que fosforila inosina a hipoxantina com o consumo de Pi. Esses dados justificarão estudos estruturais, essenciais no desenvolvimento de novos medicamentos anti-TB.