

## PROYECTO Nº 1

### **Estudio de los mecanismos de ruptura homolítica y heterolítica en cobalaminas: dualidad de acción de los cofactores B12.**

Las cobalaminas son cofactores que poseen en su estructura central enlaces cobalto-carbono que dan soporte a la acción de dos tipos de enzimas de relevancia médica en mamíferos: la metionina sintasa (metiltransferasa que participa en el reciclado de cisteína en el organismo para formar metionina y H4folato un elemento fundamental para la biosíntesis de nucleobases y aminoácidos) y la metilmalonil-CoA mutasa (isomerasa). En función de su vinculación al sitio activo de una metiltransferasa o de una isomerasa, el enlace Co-C de estos cofactores se rompe en forma heterolítica u homolítica, involucrando la formación de iones o de radicales libres respectivamente. Existen varias variedades de cobalaminas (las cuales presentan un átomo de Co central en estado de oxidación +3 con coordinación octaédrica, ligado a cuatro nitrógenos de un macrocilo de cuatro pirroles, un ligando axial inferior que corresponde a una base dimetilbenzimidazol intramolecular, restando la posición axial superior libre para coordinarse con grupos desoxiadenosil (coenzima B12 o adenosilcobalamina) o metilo (metilcobalamina). **Objetivo:** Proponga una estrategia de modelado que le permita analizar el efecto del cambio del ligando axial superior en la adenosilcobalamina por metilo sobre las propiedades estructurales de estos cofactores y sobre las dos alternativas de ruptura del enlace Co-C.

Se proporciona a los estudiantes copia del siguiente artículo:

1. Banerjee, R. The Yin-Yang of cobalamin Biochemistry. *Chemistry & Biology* **1997**, *4*, 175.

**Instrucciones generales:** Realice una búsqueda de información adicional sobre el tema que incluya la obtención de las estructuras cristalográficas o cualquier otro tipo de dato estructural disponible. Escoja uno o más métodos de los introducidos en el curso para realizar el estudio solicitado, fundamentando en base a qué elementos realiza su elección. Elabore un protocolo detallado (en el que se indique si es necesario construir las estructuras a estudiar o si las mismas se obtienen de archivos, si es necesario realizar optimizaciones de geometría o cálculos *single-point*, etc.) y como procesaría la información a obtener. Recuerde incluir en el informe escrito las referencias bibliográficas consultadas.

La fecha límite para la entrega del informe grupal es en la semana del 8 al 14 de noviembre.

**Tutor asignado para el seguimiento del proyecto: Jenner Bonanata**