

PROYECTO Nº 13**Estudio de la relación estructura-actividad de flavonoides naturales inhibidores de la enzima Glioxalasa I (GLO I).**

Glioxalasa I es una enzima clave en las rutas que conducen a la detoxificación de metilglioxal (MG), uno de los productos secundarios de la glicólisis, el cual muestra una elevada reactividad con ADN y proteínas induciendo apoptosis. GLO I cataliza la conversión del complejo MG-glutatión al derivado no tóxico S-D-lactoilglutatión por un mecanismo de transferencia protónica que involucra un intermedio enediolato unido al átomo de Zn²⁺ presente en el sitio activo de la enzima. Ha sido demostrado que GLO I presenta una expresión anormal en distintos tipos de tumores, por lo cual se piensa que los inhibidores de la enzima podrían actuar como agentes anticancerígenos capaces de matar selectivamente las células que sobreexpresan GLO I. El artículo 1 presenta un estudio de los efectos inhibitorios de distintos flavonoides naturales sobre la actividad de GLO I y se analiza la relación estructura-actividad de los compuestos a fin de obtener información acerca de la interacción GLO I/inhibidor.

Objetivo: Partiendo del conocimiento de la fórmula química desarrollada de estos fármacos y de la estructura cristalográfica de la enzima, elija una estrategia de modelado que permita hallar elementos para justificar las diferencias en la actividad inhibitoria de los distintos flavonoides.

Se proporciona a los estudiantes copia de los siguientes artículos:

1. Takasawa, R.; Takahashi, S.; Saeki, K.; Sunaga, S.; Yoshimori, A.; Tanuma, S. Structure-activity relationship of human GLO I inhibitory natural flavonoids and their growth inhibitory effects. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3969-3975.
2. Cameron, A.D.; Ridderström, M.; Olin, B.; Kavarana, M.J.; Creighton, D.J.; Mannervik, B. Reaction Mechanism of Glyoxalase I Explored by an X-ray Crystallographic Analysis of the Human Enzyme in Complex with a Transition State Analogue. *Biochemistry* **1999**, *38*, 13480-13490.

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 desarrollo del trabajo: Alicia Merlino