

PROYECTO Nº 2**Glicosilación no enzimática de histonas por ribosa y sus derivados a nivel nuclear.**

Las reacciones de glicación se denominan en su conjunto reacciones de Maillard e involucran el ataque nucleofílico de una amina primaria (proveniente de un residuo de lisina o arginina) a un carbonilo (generalmente presente en un azúcar reductor) para dar una base de Schiff (BS). Luego la BS sufre un rearrreglo para dar su isómero, una cetoamina denominada Producto de Amadori (AP). Posteriormente AP sufre una serie de transformaciones oxidativas y no oxidativas irreversibles dando lugar a una gran familia de aductos heterocíclicos estables, capaces de entrecruzar grupos aminos próximos. In vivo existen varios posibles reactivos, mientras estos posean un grupo carbonilo y un grupo amino primario. Las histonas son una familia de proteínas altamente conservadas a lo largo de la evolución, que se asocian al genoma de los organismos eucariotas y están involucrados en el empaquetamiento del ADN. Estas proteínas tienen una alta composición de aminoácidos básicos, lisina y arginina, de tal forma que puedan interactuar con el ADN. Las histonas son susceptibles a la glicación, puesto que se encuentran en el núcleo, lo más factible es que sean glicadas por la ribosa y sus derivados (NMP-ribosa, NDP-ribosa, etc). Al realizar análisis de las modificaciones en los residuos aminoácidos de estas proteínas, es importante tomar en cuenta que no todas las modificaciones se deben a la glicación, sino que existen otras modificaciones enzimáticas, como acetilación o metilación, que son utilizadas por la célula para modular la compactación de la cromatina. En un estudio realizado en 1996 se aprovechó la diferencia de estabilidad a pH=9.0 entre las cetoaminas (formadas por glicación) y las modificaciones enzimáticas, para discriminalas. La conclusión de este experimento, realizado in vitro, es que efectivamente algunas de las modificaciones observadas en las histonas (H1, H2A, H2B y H4) son debidas a la glicoxidación y que la ADP-ribosa parece ser el compuesto más eficiente, como pentosa, para la glicoxidación no enzimática de histonas. Debido a la gran estabilidad de las cetoaminas formadas entre la ribosa y la histona Cervantes-Laureans et al. habían propuesto, ya en el año 1993, que las modificaciones observadas en la histona H1 de células cancerosas son debidas a la glicación con ADP-ribosa.

Objetivo: De acuerdo con el esquema mecanístico presentado en la pág. 10465 del artículo de referencia proporcionado, proceda a una estrategia de modelado para caracterizar las estructuras de las formas acíclicas de la ribosa, ribosa 5-fosfato y ADP-ribosa. Establezca como haría para proporcionar una estimación de la energía de reacción y energía de activación de la glicación no enzimática de la histona H1 con estos azúcares reductores, empleando indicadores de reactividad para comparar la efectividad de estas moléculas para la glicación de las histonas, y analizar la mayor reactividad de ADP-ribosa, observada experimentalmente. Se proporciona a los estudiantes copia del siguiente artículo:

1. *Glycation and Glycooxidation of Histones by ADP-ribose*, Cervantes-Laurent.D., Jacobson. E. L. and Jacobson. M. K. (1996) J. Biol. Chem. **271**, 10461-10469

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: Laura Coitiño