

PROYECTO Nº 4 Modelado comparativo de las características electrónicas del sitio activo de una familia de metaloenzimas: superóxido dismutasas.

En tanto la mayor parte del oxígeno consumido en la mitocondria es transformado en agua a través del ciclo de Krebs, un porcentaje del orden del 2-4% del mismo da lugar a la producción de radicales superóxido O_2^- . Esta y otras especies reactivas derivadas del oxígeno generadas en la mitocondria pueden dañar las membranas mitocondriales, proteínas y ADN. En los seres humanos el radical O_2^- es convertido bajo la acción de una enzima (superóxido dismutasa de manganeso, Mn-SOD) en un compuesto mucho menos dañino por su menor reactividad: el peróxido de hidrógeno (H_2O_2).

Se conoce la existencia de cuatro tipos de enzimas superóxido dismutasa que difieren entre sí en el metal de transición presente en su sitio activo: Fe-SOD, Mn-SOD, CuZn-SOD y Ni-SOD, disponiéndose de información estructural (determinada experimentalmente por difracción de rayos X) de todas ellas. Estos estudios mostraron a su vez una fuerte analogía entre la estructura primaria y el plegamiento de las enzimas Fe-SOD y Mn-SOD, y grandes diferencias con la información correspondiente a la enzima CuZn-SOD. La enzima Ni-SOD presenta claras diferencias en su estructura primaria y plegamiento con respecto a las otras SODs.

Objetivo: A partir del conocimiento de las estructuras cristalográficas de estas enzimas de la familia de las SODs proponga una estrategia de modelado –poniendo especial énfasis en la estructura electrónica y propiedades electrostáticas del sitio activo– que le permita buscar elementos en común que expliquen el hecho de que estas enzimas presenten la misma especificidad de sustrato.

Se proporciona a los estudiantes copia de los siguientes artículos:

- 1 Edward, R.A.; Whittaker, M.M.; Whittaker, J.W.; Jameson, G.B.; Baker, E.N. Distinct Metal Environment in Fe-Substituted Manganese Superoxide Dismutase Provides a Structural Basis of Metal Specificity. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9684-9685.
- 2 Choudhury, S.B.; Lee, J.W.; Davidson, G.; Yim, Y.I.; Bose, K.; Sharma, M.L.; Kang, S.O.; Cabelli, D.E.; Maroney, M.J. Examination of the Nickel Site Structure and Reaction Mechanism in *Streptomyces seoulensis* Superoxide Dismutase. *Biochemistry* **1999**, *38*, 3744-3752.

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: Stephanie Portillo