

PROYECTO Nº 5**Caracterización de compuestos carbonílicos resultantes del estrés oxidativo y su interacción con el glutatión.**

Durante los procesos de estrés oxidativo, los organismos vivos producen compuestos carbonílicos que poseen un alto poder de reaccionar químicamente con moléculas centrales para el normal funcionamiento y mantenimiento de la vida, tales como péptidos y proteínas, ácidos nucleicos, lípidos, etc, siendo su participación invocada en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, hipertensión, enfermedades de base inflamatoria, complicaciones de la diabetes, Alzheimer y otros desórdenes neurodegenerativos. Globalmente este tipo de procesos dañinos para la vida celular se presentan bajo el concepto recientemente acuñado de estrés carbonílico. Es por ello que el conocimiento de las reacciones de estos compuestos carbonílicos con moléculas centrales para el funcionamiento celular ha pasado a ser un blanco de investigación actual en la búsqueda de fármacos que permitan inhibir e incluso revertirlos. El organismo por su parte se defiende naturalmente de la sobrecarga de compuestos carbonílicos a partir de un conjunto de enzimas, que actúan en vías de detoxificación celular luego que los carbonilos se conjugan con glutatión (GSH).

Objetivo: Diseñe una estrategia de modelado que le permita caracterizar en primer lugar la estructura y reactividad de los 6 compuestos carbonílicos 4-hidroxinonal, acroleína, MDA, crotonaldehído, MG y 3-doexiglucozona) presentados en la Tabla 1 (pag. 15) del artículo proporcionado como referencia de base. Considere dentro de la estrategia la caracterización del Glutatión y de su posibilidad de reaccionar con esos 6 compuestos carbonílicos, evaluando el valor de la barrera de reacción correspondiente a su adición nucleofílica sobre el grupo carbonilo, que genera el sustrato de varias de las enzimas participantes en las vías de detoxificación celular.

Se proporciona a los estudiantes copia del siguiente artículo:

1. Ellis, E.M. Reactive carbonyls and oxidative stress: Potential for therapeutic intervention. *Pharm. & Therapeutics*, **2007**, *115*, 13-24.

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 reporte grupal es en la semana del 8 al 14 de noviembre.

Tutor asignado para el seguimiento del proyecto: Stephanie Portillo