

PROYECTO Nº 9**Estudio de la estructura del sitio activo de la enzima Xantino Oxidasa y análisis de la especificidad del sustrato (xantina) y el inhibidor competitivo (alopurinol)**

La enzima Xantino Oxidasa (XO) presente en la leche de vaca y otros tejidos celulares ha sido estudiada por más de 100 años. La XO es un homodímero y contiene varios cofactores necesarios para su actividad enzimática. Ellos son dos centros ferrosulfurados, un centro FAD y la molibdopterina que contiene molibdeno. Esta enzima está involucrada en el catabolismo de purinas, oxidando hipoxantina a xantina y esta a su vez a ácido úrico. La existencia de inhibidores de esta enzima ha permitido el uso de los mismos para separar las formas activa e inactiva de la enzima. Uno de los inhibidores más conocidos es el alopurinol [4-hidroxipirazolo (3,4-d) – pirimidina], que actualmente se utiliza a nivel clínico para tratamiento de la gota. Este fármaco inhibe la formación de cristales de ácido úrico en las articulaciones (estos cristales producen dolor e inflamación) y previene la formación de cálculos de ácido úrico en el riñón. El modelo que explica el mecanismo de inhibición implica la hidroxilación del alopurinol y la permanencia del producto (aloxantina) en el sitio activo de la enzima (unida por el nitrógeno 8 al molibdeno).

Objetivo: Partiendo del conocimiento de la fórmula química de la hipoxantina y el alopurinol y de la estructura cristalográfica del complejo enzima-sustrato, elija una estrategia de modelado que permita hallar elementos para justificar la capacidad del alopurinol de actuar como un inhibidor.

Se proporciona a los estudiantes copia del siguiente artículo:

1. Harrison, R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? *Free Radic. Biol. Med.* **2002**, *6*, 774-797.

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 que 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: Stephanie Portillo