baratz | ODA

Estudio computacional de la relación estructura-función en globinas [

Boechi, Leonardo

Universidad de Buenos Aires,
2011

Monografía

Las globinas son una familia de proteínas solubles, que poseen un grupo hemo unido generalmente de manera no covalente a la proteína. Sus representante má famosos son la hemoglobina y la mioglobina, responsables del transporte y almacenamiento de oxígeno en mamíferos Las globinas se clasifican en varias subfamilias, una de ellas se denominan hemoglobinas truncadas (trHb) y se las ha encontrado en plantas, hongos y bacterias. En muchos casos pertenecen a microorganismos patógenos para el hombre como M. tuberculosis, M. leprae, y C jejuni entre otros. Las globinas poseen la capacidad de reaccionar frente a ligandos diatómicos (O 2, NO, etc) que les permite actuar como reservorios de dichos ligandos, transporte o detección de los mismos o realizando reacciones de óxido reducción en procesos fundamentales para la supervivencia de los microorganismos patógenos en los organismos donde se alojan. Por esta razón, en la presente tesis se estudiaron los determinantes moleculares que regulan la reactividad de las globinas (fundamentalmente trHbs) frente a ligandos diatómicos, utilizando métodos de simulación computacional. Por un lado se realizaron estudios de los diferentes mecanismos mediante los cuales se regula la migración de los ligandos hacia el sitio activo. Y por el otro, los mecanismos de estabilización de los ligandos cuando se encuentran coordinados al grupo hemo, dentro de la proteína. El estudio de ambos procesos mencionados, resulta fundamental para comprender la función que estas proteínas desempeña en los organismos a los cuales pertenecen. Con el objeto de alcanzar una visión global de los fenómenos estudiados, se investigaron diferentes miembros de la misma sub familia, emparentados evolutivamente entre si. De esta forma se logró una comprensión más amplia de cada uno de los fenómenos. Las herramientas computacionales utilizadas están basadas principalmente en dos metodologías: aquellas basadas en la mecánica clásica para analizar procesos dinámicos de los sistemas, combinado con un novedoso esquema (teorema de Jarzynski) que permite obtener perfiles de energía libre de los procesos; y esquemas híbridos clásico/cuánticos (QM/MM) que permiten simular reactividad química en sistemas grandes como son las hemoproteínas. Dado que las simulaciones computacionales son herramientas muy poderosas cuando se las encuentran combinadas con resultados experimentales, se ha trabajado en colaboración con grupos experimentales para potenciar los alcances de las simulaciones, y a su vez validar los modelos utilizados. Los resultados de la presente tesis, permitieron comprender la estructura de canales internos que poseen las globinas; así como también, la dinámica del sitio activo que regula la afinidad y la reactividad en las mismas. En particular, se reconciliaron resultados aparentemente contradictorios, respecto de la relación entre la estructura de canales internos y las constantes cinéticas de asociación; se identificaron residuos críticos altamente conservados en esta familia, que resultan fundamentales para los procesos de migración de ligandos; se encontraron y caracterizaron fenómenos de hexacoordinación interna dual en una trHb de una bacteria antártica; se caracterizó la estabilización de diferentes ligandos (CO, O2 SH, F) en estas proteínas; y finalmente

se encontró una relación muy importante entre la protonación de un residuo de histidina y la migración de O2 en la mioglobina

https://rebiunoda.pro.baratznet.cloud:28443/OpacDiscovery/public/catalog/detail/b2FpOmNlbGVicmF0aW9uOmVzLmJhcmF0ei5yZW4vNzc2NzIwMQ

Título: Estudio computacional de la relación estructura-función en globinas Recurso electrónico] Leonardo Boechi ; director: Darío A. Estrin

Editorial: Buenos Aires, Argentina Universidad de Buenos Aires 2011

Descripción física: 146 p.

Mención de serie: Elibro Catedra

Tesis: Doctor de la Universidad de Buenos Aires en el área de Química Inorgánica, Analítica y Química Física

Autores: Estrin, Darío A.

Entidades: ebrary, Inc

Baratz Innovación Documental

- Gran Vía, 59 28013 Madrid
- (+34) 91 456 03 60
- informa@baratz.es