

HIPÓTESIS

El reconocimiento molecular de la enzima timidilato sintasa silvestre hacia antifolatos es afectado por la sustitución de lisina por glutamina en el sitio activo lo cual se refleja en los parámetros termodinámicos de la asociación.

Los complejos metálicos Cu_2PO y Cu_2PC poseen propiedades fisicoquímicas y estructurales que les proporcionan la capacidad para funcionar como agentes antioxidantes imitadores de la enzima superóxido dismutasa.

OBJETIVOS

Objetivo general

Estudiar el proceso de reconocimiento molecular en sistemas enzimáticos naturales y sintéticos: Análisis del efecto de la unión de análogos del cofactor metilentetrahidrofolato (CH_2THF) sobre la actividad de la enzima timidilato sintasa (TS) y determinación de la capacidad de imitar a la enzima superóxido dismutasa (SOD) por los complejos de cobre(II) de los ciclofanos PO Y PC.

Objetivos específicos

1) Determinar mediante calorimetría de titulación isotérmica (ITC), las constantes de asociación (K_a) y los parámetros termodinámicos de energía libre (ΔG), entalpía (ΔH) y entropía (ΔS) de la unión entre las formas nativa (WT) y mutante (K48Q) de

la enzima timidilato sintasa (TS) de *E. coli* con los antifolatos 10-propargil-5,8-didezafolato (PDDF) y BW1843U89 (U89).

2) Establecer el efecto sobre el reconocimiento molecular de análogos del cofactor CH₂THF de la sustitución del residuo invariante de lisina en la posición 48 (K48) por glutamina en el sitio activo de la enzima TS de *E.coli*.

3) Determinar la actividad antioxidante y la actividad como enzimas sintéticas análogas de la SOD de los complejos de cobre(II) de los ciclofanos PO y PC.

4) Determinar la citotoxicidad de los complejos de cobre(II) de los ciclofanos PO y PC, para su potencial uso en aplicaciones terapéuticas.