

**PROYECTO N° 11****Análisis de la interacción entre el factor de crecimiento neuronal (NGF) modificado por especies reactivas del nitrógeno y los receptores TrkA y p75.**

Los factores de crecimiento juegan un papel crucial en el desarrollo, función y mantenimiento/supervivencia de las células y tejidos. Y aunque parezca paradójico, los factores de crecimiento y las cascadas de señales que ellos controlan y regulan también se han visto involucrados en procesos de daño y muerte celular. Las neurotrofinas son un importante grupo de factores de supervivencia entre los que se encuentra el NGF. Cada neurotrofina se une con alta especificidad y alta afinidad a un receptor tirosin quinasa a través del cuál regulan y controlan varios procesos involucrados en el mantenimiento de la vida. Específicamente, el NGF se une con alta afinidad al receptor TrkA. Sin embargo, el NGF también es capaz de unirse con baja afinidad al receptor p75 que se ha visto involucrado en la promoción de la muerte de la célula neuronal (apoptosis). Por su lado y de forma similar, las especies reactivas del nitrógeno (óxido nítrico, peroxinitrito, etc.) son fundamentales para el correcto funcionamiento de los tejidos pero también resultan altamente nocivas para el organismo por su gran reactividad. En particular el radical libre peroxinitrito es capaz de nitrar a la Tirosina 52 (Tyr52) y al Triptofano 99 (Trp99) del NGF inclinando la balanza a favor de la muerte neuronal ya que aumentaría la actividad del NGFm por el receptor p75.

Un mayor conocimiento sobre el modo de acción molecular que conduce a la muerte celular puede resultar relevante para el tratamiento de varias enfermedades neuro-degenerativas como el mal de Alzheimer.

**Objetivo:** Partiendo del conocimiento de la estructura experimental del NGF proponga una estrategia de modelado que le permita estudiar las características estructurales detalladas (a nivel electrónico) de las modificaciones que sufre el NGF al nitrarse. Analizar a su vez las estructuras de los receptores TrkA y p75 que se encuentran disponibles con el propósito de obtener información que contribuya a entender cuáles son los motivos estructurales responsables de la alta actividad en la unión del par NGF/NGFm con ambos receptores.

1. *Peroxynitrite transforms nerve growth factor into an apoptotic factor for motor neurons.* Pehar, M. *et al.* Free Radical Biology & Medicine, **2006**, 41, 1632.

2. *Molecular Dynamics simulations of the NGF-TrkA domain 5 complex and comparison with biological data.* Settani, G. *et al.* Biophysical Journal, **2003**, 84, 2282.

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

**Tutor asignado: Alicia Merlino**