

PROYECTO Nº 15 Interacciones ADN-Fármaco. Estudio de la metilación del ADN por antibióticos antitumorales.

La Mitomicina es un producto natural (producido a partir de *Streptomyces caespitosus*) con actividad antitumoral y antibiótica, motivo por el cual se lo emplea en tratamientos de quimioterapia contra el cáncer. Su actividad biológica descansa sobre la posibilidad de formar enlaces covalentes con las macromoléculas de ADN dando origen a cruzamientos inter e intracadena, uno de los tipos de lesiones más letales que el ADN puede sufrir. El principal aducto formado en la interacción corresponde a un complejo interhebra, en el que el fármaco se une a dos nucleobases guanina ubicadas en cadenas complementarias con secuencias GpC (estructura 4 en la ref. 1). Adicionalmente se obtienen otros tres aductos correspondientes a uniones monofuncionales o bifuncionales dentro de la misma cadena (estructuras 2, 3 y 5 respectivamente en la ref. 1). La unión del fármaco es altamente específica a la secuencia primaria del ADN, siendo 10 veces más rápida para secuencias CpG que en otras guaninas.

Objetivo: Proponga una estrategia para estudiar los distintos tipos de interacciones que la mitomicina puede formar con una secuencia de ADN que incluya CpG (estructuras 2, 3, 4 y 5 en la ref. 1). Incluya en el estudio el análisis de alguna propiedad que le permita explicar la diferencia de velocidad de reacción de las guaninas en secuencias CpG frente a guaninas presentes en otras secuencias.

Se proporciona a los estudiantes el siguiente artículo de referencia:

- 1 Rink, S.M.; Lipman, R.; Alley, S.C.; Hopkins, P.B.; Tomasz, M. Bending of DNA by the Mitomycin C-Induced, GpG Intrastrand Cross-Link. *Chem. Res. Toxicol.* **1996**, *9*, 382-389.
- 2 Li, V.; Reed, M.; Zheng, Y.; Kohn, H.; Tang, M.C5 Cytosine Methylation at CpG Sites Enhances Sequence Selectivity of Mitomycin C-DNA Bonding. *Biochemistry* **2000**, *39*, 2612-2618.

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: