

PROYECTO Nº 19 Estudio del reconocimiento de secuencias de ADN mediante el empleo de análogos de ácidos nucleicos: OPAs y PNAs.

En tiempos recientes se ha estado trabajando en el desarrollo de estrategias (llamadas antisense strategies) que permitan el tratamiento de enfermedades sobre la base de regular la expresión génica mediante el uso de oligonucleótidos o análogos capaces de interactuar con macromoléculas de ARN y ADN. En el caso del ARNm esto permitiría eliminar su funcionalidad controlando, por ejemplo, la producción de una enzima en particular que cumpla un rol en la patología a remediar. Cuando se reemplaza el esqueleto de azúcares y fosfodiésteres de los ácidos nucleicos por cadenas de poliamidas, se obtienen análogos del ADN conocidos bajo la sigla PNA (peptide nucleic acid) los cuales presentan buenas propiedades como para ser utilizados en las estrategias antisentido. Estas estructuras fueron descubiertas en 1991, encontrándose que son capaces de dar apareamiento eficiente de Watson-Crick con las bases complementarias a las que su estructura contiene. Un elemento esencial en su estructura lo constituye la presencia del grupo amida central que actúa como conector entre el esqueleto poliamídico y las nucleobases, pudiendo presentarse bajo la forma de isómero *Z* o *E* en la forma libre de los PNAs (ver esquemas en la referencia 2). En cambio, existe evidencia experimental que indica que cuando se forman complejos PNA/ADN, PNA/ARN o PNA/PNA el único rotámero observado corresponde a la forma *Z*. Recientes estudios han tratado de contribuir a esclarecer las bases estructurales de este comportamiento diseñando nuevos análogos en los que el grupo amida central es sustituido por un doble enlace C=C (OPAs, olefinic peptide nucleic acids) que puede adoptar tanto la conformación *Z* como la *E*.

Objetivo: Proponer una estrategia de modelado que permita encontrar información más detallada que permita elucidar el rol estructural y electrostático de los grupos amida centrales en los PNAs analizando las dos formas isoméricas *Z/E* posibles para una secuencia dada y su interacción con una hebra simple complementaria de ADN de 10 bases de longitud como las empleadas en el artículo de referencia.

Se proporciona a los estudiantes copia de los siguientes artículos:

1. Larsen, J.H.; Bentin, T.; Nielsen, P.E. *Biophys. Antisense Properties of Peptic Nucleic Acids. Biochim. Acta* **1999**, *1489*, 159-166.
2. Schütz, R; Cantin, M.; Roberts, C.; Greinner, B.; Uhlmann, E.; Leumann, C. Olefinic Peptid Nucleic Acids (OPAs) New Aspects of the Molecular Recognition of DNA by PNA. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1250-1253.

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: