

PROYECTO N° 6 Estudio de las características de la interacción de proteínas del grupo HMG con el ADN.

El dominio HMG (high-mobility-group) es un motivo de unión al ADN presente en proteínas tales como los factores de transcripción LEF-1 y SRY (dependientes de la secuencia) o proteínas cromosómicas tales como las HMG1 y HMG2 de vertebrados (que se unen al ADN en forma independiente de la secuencia). Este dominio HMG es altamente conservado, presentando tres α -hélices dispuestas en forma de L, con un plegamiento que se mantiene debido a la presencia de un core hidrofóbico mayor (integrado por tres residuos aromáticos apilados) y dos menores. Se piensa que estas proteínas pueden jugar un rol crucial en el mecanismo de acción de fármacos para el tratamiento del cáncer tales como el Cisplatino. Hasta el momento se conocen las estructuras cristalográficas de 3 tipos de complejos del tipo ADN-HMG: a) unión entre el dominio SRY-octámero del ADN; b) unión entre el dominio LEF-1-15mero del ADN; c) unión entre el dominio A de la proteína HMG1 con un 20mero del ADN modificado con Cisplatino.

Objetivo: Proponga una estrategia de modelado que le permita estudiar las características estructurales detalladas (incluyendo complementariedad entre potenciales moleculares electrostáticos) de las uniones proteína-ADN mencionadas con el propósito de obtener información que contribuya a entender cuáles son los motivos estructurales responsables de la alta afinidad de tales uniones, y que diferencias entre los tres tipos de proteínas son las responsables del distinto comportamiento en cuanto a la selectividad de la secuencia.

Se proporciona a los estudiantes copia del siguiente artículo:

1. Travers, A. Recognition of distorted DNA structures by HMG domains. *Curr. Op. Struct. Biol.* **2000**, 10,102.

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: Laura Coitiño

