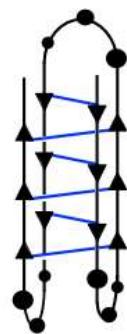
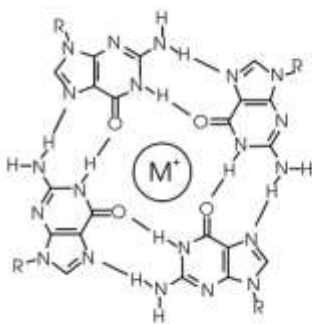


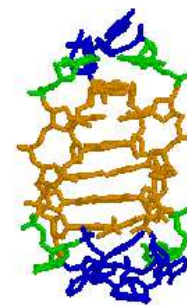
Estudi de la interacció de lligands macrocíclics amb estructures quàdruples de DNA mitjançant la combinació de tècniques espectroscòpiques i de separació

Introducció: estructures quàdruples del DNA

El DNA pot formar, a més de l'estructura de doble hèlix proposada per Watson i Crick el 1953, altres estructures més complexes i menys conegudes que aquesta. En els darrers anys ha guanyat un protagonisme creixent l'estudi de les estructures quàdruples del DNA, formades per l'associació de quatre cadenes de DNA. Les estructures quàdruples més estudiades són les anomenades G-quàdruple, formada en seqüències riques en bases del tipus guanina, i *i-motif*, formada en seqüències riques en bases del tipus citosina.



Schematic folding of the vertebrate telomeric i-motif



NMR structure of the vertebrate telomeric i-motif (PDB:1EL2)

Disposició espacial de les bases guanina a l'estructura G-quàdruple. (<http://en.wikipedia.org/wiki/G-quadruplex>)

http://www.mnhn.fr/mnhn/bpy/team3/previousachievement_team3.htm

Fins fa pocs anys aquestes dues estructures únicament tenien interès com a curiositats de laboratori. Aquesta situació va canviar radicalment quan es va comprovar la presència "in vivo" de seqüències de DNA riques en bases guanina que podien formar l'estructura G-quàdruple, tant en els extrems dels cromosomes (telòmers) com en les regions promotores d'alguns oncògens. Aquests descobriments van impulsar el interès per l'estudi de la seva possible aplicació en la lluita contra el càncer, mitjançant la disminució de l'activitat de l'enzim telomerasa, i per la seva possible utilització en teràpies gèniques, inactivant gens implicats en determinades malalties.

Un primer pas que és imprescindible abans d'abordar estudis de caire biològic i mèdic és la caracterització de les estructures G-quàdruple i de la seva estabilitat en solució. Per dur a terme aquests estudis s'utilitzen tècniques espectroscòpiques (absorció molecular, fluorescència molecular, dicromisme circular, NMR), tècniques d'interacció molecular (Ressonància de Plasmó Superficial), tècniques de separació (electroforesi capil·lar, cromatografia de líquids) i tècniques quimiomètriques.

Línies concretes de treball experimental

El marc general en el que es desenvoluparà el màster serà l'estudi dels equilibris en solució de seqüències de DNA formadores d'estructures *G-quàdruplex* o *i-motif*. Dins d'aquest marc general, es proposen les següents línies concretes de treball experimental:

1. Per als que els agrada "aprendre una mica de tot":
 - aplicació de diverses tècniques instrumentals i quimiomètriques per a l'estudi de l'interacció de lligands tipus porfirina amb una seqüència formadora d'estructures G-quàdruplex corresponent al oncogèn *c-kit*, o bé
 - aplicació de diverses tècniques instrumentals i quimiomètriques per a l'estudi dels equilibris conformacionals d'una seqüència formadora d'estructures *i-motif* corresponent al oncogèn *c-kit*.
2. Per als més interessats en la programació:
 - desenvolupament de programari fent servir l'entorn de programació Matlab(R) per a l'anàlisi de dades espectroscòpiques 3D obtingudes en experiments de desnaturalització tèrmica de DNA.

Darrers treballs de màster defensats per estudiants que han treballat en aquesta línia de recerca:

- Estudi dels equilibris en solució de l'estructura G-quàdruplex formada per l'aptàmer de la trombina i de la seva interacció amb lligands de tipus porfirínic (Miquel del Toro, febrer de 2008, màster experimental).
- *Application of Surface Plasmon Resonance and spectroscopic techniques for characterizing the interaction between human c-KIT G-quadruplex DNA and water soluble porphyrins* (Sintayehu Manaye, febrer de 2010, màster EMQAL)
- Estudis espectroscòpics i cromatogràfics dels equilibris en solució d'una seqüència formadora de G-quàdruplex al gent hTERT (Sara Ruiz, juliol de 2011, màster experimental).

Per a més informació:

- Raimundo Gargallo, Dept. Química Analítica, despatx 344, mailto:raimon_gargallo@ub.edu
- Joaquim Jaumot, Dept. Química Analítica, laboratori 305, <mailto:joaquim@apollo.qui.ub.es>