

**Título:** MODULACIÓN DE LA INTERACCIÓN DE PÉPTIDOS DERIVADOS DE FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN CON SECUENCIAS ESPECÍFICAS DE ADN

**Nombre:** Mosquera Mosquera, Jesús

**Universidad:** Universidad de Santiago de Compostela

**Departamento:** Química orgánica

**Fecha de lectura:** 19/12/2014

**Mención a doctor europeo:** concedido

**Programa de doctorado:** Ciencia e Tecnoloxía Química

**Dirección:**

> **Director:** Jose Luis Mascareñas Cid

> **Codirector:** EUGENIO VAZQUEZ SENTIS

**Tribunal:**

> **presidente:** CARLOS PEINADOR VEIRA

> **secretario:** Eduardo Fernandez Megia

> **vocal:** ÁLVARO SOMOZA CALATRAVA

> **vocal:** Xavier Salvatella Giralt

> **vocal:** May Catherine Morris

**Descriptores:**

> ESTRUCTURA DE MOLECULAS ORGANICAS

**El fichero de tesis** ya ha sido incorporado al sistema

> 2014mosqumodul.pdf

**Localización:** BIBLIOTECA XERAL DA USC

**Resumen:** En esta tesis doctoral se han estudiado diversas aproximaciones para lograr emular las propiedades de unión al ADN de los factores de transcripción naturales. El trabajo se divide en cuatro capítulos que se resumen a continuación.

Capítulo 1. Desarrollo de versiones simplificadas de FTs del tipo homeodominio mediante el uso de bisbenzamidinas. En este capítulo se desarrollaron tres híbridos entre la hélice 3 del homeodominio Engrailed Q50K y una bisbenzamidina que se inserta en el surco menor del ADN. Uno de ellos posee la secuencia nativa de la hélice de reconocimiento, y en los otros dos, los aminoácidos no implicados en el reconocimiento del ADN fueron sustituidos por otros inductores de helicidad. El híbrido con la secuencia nativa no es capaz de interaccionar con el ADN, mientras que los híbridos con hélices estabilizadas si lo hacen y con buena afinidad y especificidad.

Capítulo 2. Diseño de péptidos sintéticos cuya unión al ADN pueda ser desactivada por luz visible. Se diseñó y preparó un agente fotolábil biselectrofílico basado en un complejo de Ru(II)-bipiridinas, que puede usarse para

la dimerización de péptidos que contienen cisteínas. Este complejo cuando se irradia con luz visible, experimenta una desproporción y libera uno de sus ligandos. El complejo fue usado para preparar un homodímero de regiones básicas de GCN4 y un heterodímero entre una región básica del GCN4 y la región básica del C/EBP. Ambos dímeros pudieron ser desmantelados en presencia de ADN y por lo tanto convertidos en especies monoméricas sin capacidad de unirse al ADN.

Capítulo 3. Desarrollo de sistemas reversibles para el reconocimiento específico de secuencias de ADN que responden a la presencia de determinados metales. Se ha diseñado un sistema supramolecular cuaternario formado por: Ni(II), un péptido con la secuencia de la región básica de GCN4 provisto de dos His, una bisbenzamidina equipada con una bipyridina, y ADN de doble cadena que posee la secuencia de reconocimiento del péptido y de la bisbenzamidina en secuencias vecinas. Se ha demostrado que hacen falta todos los componentes para que se forme la estructura supramolecular y que se puede hacer reversible mediante el uso del agente quelatante como el AEDT, que secuestran el metal y desmontan el sistema.

Capítulo 4. Diseño de sistemas peptídicos cuya selectividad de unión al ADN pueda regularse mediante estímulos externos. En este último capítulo se diseñó un homodímero de regiones básicas de GCN4 que pueden dimerizarse a través del extremo C-terminal usando metales y a través del N-terminal por la acción de agentes oxidantes. Se comprobó que mientras que el monómero es incapaz de interactuar con el ADN, la adición de sales de Ni (II) permite la formación de dímeros que interactúan con la secuencia ATGA cg TCAT y la adición de un agente oxidante permite formar dímeros que se unen a secuencias inversa TCAT cg ATGA. Además el dímero puede pasar de una a otra secuencia de forma reversible por la adición de agentes oxidantes o reductor.