

Fecha de aprobación: 22/06/2023

Guía docente de la asignatura

Ingeniería de Proteínas (25111A9)

Grado	Grado en Biotecnología	Rama	Ciencias				
Módulo	Complementos de Biotecnología	Materia	Ingeniería de Proteínas				
Curso	4º	Semestre	1º	Créditos	6	Tipo	Optativa

PRERREQUISITOS Y/O RECOMENDACIONES

Se recomienda seguir el orden cronológico de las enseñanzas del grado y haber aprobado las asignaturas del módulo de formación básica y un 50% de las materias obligatorias.

BREVE DESCRIPCIÓN DE CONTENIDOS (Según memoria de verificación del Grado)

Aplicaciones tecnológicas y biomédicas de proteínas. Caracterización de las propiedades relevantes de proteínas para dichas aplicaciones. Estrategias generales de modificación de proteínas. Diseño racional/computacional de proteínas. Diseño irracional de proteínas: evolución dirigida en el laboratorio. Diseño de nuevas funciones/actividades y estructuras en proteínas.

COMPETENCIAS ASOCIADAS A MATERIA/ASIGNATURA

COMPETENCIAS GENERALES

- CG05 - Capacidad para comprender los mecanismos de modificación de los sistemas biológicos y proponer procedimientos de mejora y utilización de los mismos.
- CG06 - Correlacionar la modificación de organismos con beneficios en salud, medio ambiente y calidad de vida.

COMPETENCIAS ESPECÍFICAS

- CE29 - Identificar las propiedades relevantes en proteínas de acuerdo con su aplicación biotecnológica.
- CE30 - Conocer y distinguir las diferentes estrategias actuales en el diseño de proteínas.
- CE40 - Saber utilizar los conocimientos de los principios básicos de la estructura y funcionalidad de los sistemas biológicos.
- CE41 - Capacidad para modificar los sistemas biológicos y proponer procedimientos de mejora y utilización de los mismos.



COMPETENCIAS TRANSVERSALES

- CT01 - Capacidad de análisis y síntesis
- CT02 - Capacidad de organizar y planificar
- CT03 - Capacidad de aplicar los conocimientos en la práctica y de resolver problemas

RESULTADOS DE APRENDIZAJE (Objetivos)

- Describir de manera general del ¿problema? del plegamiento de proteínas. Distinguir entre la visión tradicional y la nueva visión a la hora de estudiar estos sistemas.
- Conocer los mecanismos de plegamiento de proteínas más relevantes.
- Reconocer las innumerables aplicaciones actuales de las proteínas, tanto biomédicas/terapéuticas como tecnológicas/industriales.
- Ser capaces de establecer las ventajas del uso de enzimas frente al de catalizadores químicos convencionales para ejemplos concretos.
- Definir la ingeniería de proteínas. Entender la necesidad de obtención de proteínas modificadas.
- Listar propiedades químico-físicas relevantes en proteínas de acuerdo a su aplicación: estabilidad termodinámica, estabilidad cinética, resistencia a proteasas, etc.
- Saber cuantificar matemáticamente todas ellas.
- Saber describir los procedimientos generales de modificación de proteínas.
- Conocer el diseño racional o computacional. Ser capaz de describir casos de estabilización de proteínas mediante el rediseño de las distribuciones electrostáticas, introducción de puentes disulfuro, modificación del empaquetamiento hidrofóbico, etc.
- Conocer el diseño irracional basado en la información evolutiva contenida en alineamientos de secuencias: enfoques de consenso.
- Conocer el diseño de proteínas de novo: nuevas actividades y estructuras.
- Procedimientos experimentales para la obtención de proteínas modificadas en el laboratorio: algunos principios básicos de Biología Molecular.
- Familiarizarse con algoritmos disponibles útiles en el diseño racional.

PROGRAMA DE CONTENIDOS TEÓRICOS Y PRÁCTICOS

TEÓRICO

Parte I. Métodos de análisis estructural, predicción y diseño de proteínas.

- 1. Bases conceptuales y metodológicas del rediseño y modificación funcional de las proteínas: implementación y fases de un proyecto tipo de ingeniería de proteínas.** El paradigma básico: predicción, diseño racional y determinación experimental de la estructura de las proteínas. Alcance y limitaciones de los diferentes métodos.
- 2. Plegamiento, estructura nativa y estabilidad de péptidos y proteínas: interacciones implicadas en la estabilización conformacional de las cadenas polipeptídicas.** Modelos de plegamiento: criterios cinéticos y termodinámicos. Factores coadyuvantes del plegamiento.
- 3. Aplicación de métodos teóricos y computacionales a la modelización estructural y diseño racional de proteínas.** Bases de datos secuenciales y estructurales y recursos "online". Acceso y utilización de PIR, SwissProt y Protein Data Bank.
- 4. Cartografía e infografía molecular de proteínas.** Diagramación y proyección cartesiana de coordenadas atómicas. Cálculo de distancias, ángulos de enlace y ángulos de torsión. Transformaciones geométricas en el espacio tridimensional: matrices de traslación, rotación y escalamiento. Estereodiagramas.



5. **Superficies geométrica y funcional de proteínas.** Radios de Van der Waals, superficies accesibles y superficies de contacto. Descripciones numéricas y analíticas de superficies. Proyecciones en redes. Teselación. Mapas de distancias.

Parte II. Hidrofobicidad y predicción de la topología básica. Predicción de la estructura básica y del plegamiento

6. **Hidrofobicidad.** Perfiles hidrofóbicos y métodos de predicción y diseño basados en medidas de hidrofobicidad residual. Análisis topológico de proteínas integrales de membrana. Predicción y diseño de determinantes antigénicos. Análisis secuencial de flexibilidad.

7. **Análisis de periodicidad estructural.** Distribución axial de hidrofobicidad a lo largo de la secuencia y su significado topogénico: análisis predictivo de anfipatía axial. Momentos hidrofóbicos. Análisis espectrales de Fourier. Diagramas de Stroud. Momentos de variabilidad.

8. **Análisis predictivo y diseño de elementos estructurales secundarios de proteínas: Conceptos y algoritmos básicos.** Criterios de asignación de elementos secundarios en estructuras conocidas. Secuencias determinantes de patrones de plegamiento. Diseño de elementos supersecundarios.

Parte III. Alineamiento de proteínas. Identificación de motivos estructurales. Métodos matriciales.

9. **Identificación y diseño de elementos estructurales y funcionales a partir de motivos secuenciales.** Descripciones "lineales" de motivos secuenciales: PROSITE. Descripciones y métodos matriciales. Perfiles de Griskov. Concepto y medida de la "distancia" entre residuos isotópicos de secuencias homólogas. La matriz de Dayhoff y otras matrices de distancia.

10. **Técnicas de alineamiento y análisis de homología entre secuencias polipeptídicas.** Algoritmo de Needleman-Wunch. Índices de similitud y parámetros relacionados. Generalización del algoritmo de Needleman-Wunch: alineamiento múltiple de proteínas. Alineamientos globales y locales. Dendrogramas y árboles filogenéticos.

Parte IV. Predicción mediante homología estructural. Mapas de distancia.

11. **Modelización estructural mediante homología.** Alineamiento estructural de proteínas. Superposición de sólidos rígidos y métodos basados en medidas de desviación cuadrática media (RMSD). Ajuste de regiones estructuralmente conservadas (SCRs). Asignación estructural de regiones variables.

12. **Análisis conformacional de proteínas: métodos variacionales de minimización de energía y mecánica molecular ("force-fields").** Métodos de convergencia para el cálculo de potenciales. Problemática de los factores entrópicos y la simulación del disolvente.

13. **Simulación dinámica molecular.** Barreras conformacionales. Estrategias de calentamiento y equilibrado. Análisis combinado simulación dinámica-minimización. Compresibilidad.

14. **Métodos de reconocimiento heurístico y clasificación asociados al diseño racional de proteínas.** Métodos heurísticos basados en datos previos ("knowledge-based"). Memorias asociativas y redes neuronales. Algoritmos genéticos y métodos evolutivos. Métodos de clasificación ("clustering"). Los sistemas CATCH, SCOP y FSSP de clasificación estructural de proteínas.

Parte V. Diseño racional y combinatorial de proteínas (opcional). [Temas opcionales a desarrollar por los alumnos]

15. **Diseño de ligandos y fármacos (opcional).** Interacción proteína-ligando. Análisis conformacional de moléculas no enlazadas ("docking"). Docking proteína-ligando y proteína-proteína. Métodos de evaluación estructura-función. QSAR. [Tema opcional a desarrollar por los alumnos]

16. **Diseño y modelización funcional de proteínas y enzimas (opcional).** Inducción de plegamiento mediante restricciones estructurales. Estabilización funcional mediante enlaces disulfuro. Rediseño de centros catalíticos y reguladores. Modificación de la especificidad catalítica de una enzima. Estudio detallado de algunos modelos experimentales. [Tema opcional a desarrollar por los alumnos]

17. **Aplicaciones de la ingeniería de proteínas: investigación básica, diseño de fármacos y aplicaciones nanotecnológicas (opcional).** Aplicaciones de la IP al análisis del plegamiento y de la estabilidad estructural y funcional de proteínas. Aplicaciones al estudio de mecanismos de catálisis enzimática. Aplicaciones al diseño de fármacos y al desarrollo de terapias génicas e



inmunotóxicas. Aplicaciones en el campo de la bionanotecnología. [Tema opcional a desarrollar por los alumnos]

PRÁCTICO

Métodos computacionales. - A lo largo de la asignatura se propondrán y resolverán, de manera sistemática, problemas y casos prácticos de predicción estructural y diseño que tendrán que ser resueltos con ayuda del ordenador y del software específico en cada caso. Se prevé, para ello, la utilización, vía red, de la infraestructura existente en el Centro de Informática de la Universidad de Granada, y el empleo tanto de software preexistente “online” como de diversos programas y herramientas básicas que serán desarrolladas por los alumnos en el entorno de programación adecuado:

1. Acceso, búsqueda y adquisición de datos secuenciales y estructurales de proteínas. Localización de herramientas y recursos relativos a bioinformática estructural de proteínas. Adquisición y manejo de software específico sobre temas definidos.
2. Desarrollo de algoritmos de reconocimiento y análisis de formatos estándares de datos: formato EMBL, PIR, Swiss-Prot y PDB. Formatos de alineamientos de secuencias. Desarrollo de un conjunto de funciones y estructuras de datos que permita el “parsing” y la representación interna de ficheros PDB.
3. Software estándar de visualización de proteínas. Lenguajes de comandos y generación de scripts. Visualización de ficheros generados mediante herramientas propias desarrolladas por el alumno.
4. Determinación de parámetros geométricos en estructuras nativas de proteínas: cálculo de distancias, ángulos de enlaces y ángulos de torsión mediante hojas de cálculo y programas “ad hoc”.
5. Transformaciones espaciales de las representaciones 3D de las proteínas. Cálculo de traslaciones, escalamientos y giros mediante hojas de cálculo y otras herramientas informáticas. Obtención de estéreo-diagramas y proyecciones en el plano. Técnicas de “clipping”.
6. Estudio predictivo de la estructura secundaria y la topología básica de proteínas de membrana mediante perfiles hidrofóbicos. Aplicación a la predicción de determinantes antigénicos y al análisis de flexibilidad.
7. Cálculo de potenciales hidrofóbicos y análisis de anfipatía axial de proteínas. Desarrollo de una herramienta informática para el cálculo del espectro de potencias de Fourier de un perfil hidrofóbico.
8. Desarrollo de algoritmos de alineamiento estructural de péptidos y proteínas basados en cálculo de RMSD y otros estimadores.
9. Desarrollo de una herramienta informática para el cálculo de desviaciones estructurales mediante cálculo del diagrama de Ramachandran.
10. Desarrollo de una herramienta de predicción estructural de enlaces disulfuro y evaluación estadística de los resultados obtenidos.
11. Desarrollo de funciones que permitan el empleo de recursos bioinformáticos compartidos por otros entornos de programación como Python o R.
12. Ejemplos de aplicación de memorias asociativas y algoritmos genéticos en el reconocimiento de patrones estructurales, la predicción y el rediseño de proteínas.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA FUNDAMENTAL



- “Protein Engineering and Design”. Sheldon Park and Jennifer Cochran. CRC Press. 1ª edición (2009).
- “Structural Bioinformatics: An Algorithmic Approach”. Forbes J. Burkowski. Chapman and Hall/CRC Eds.; 1ª edición (2008).
- “Protein Bioinformatics: An Algorithmic Approach to Sequence and Structure Analysis”. Inqvar Eidhammer, Inge Jonassen and William R. Taylor. Wiley. 1ª edición (2004).
- “Bioinformatics: Sequence and Genome Analysis, Second Edition”. David. W. Mount. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2ª edición (2004).
- “Structural Bioinformatics”. Jenny Gu (Editor), Philip E. Bourne (Editor) 2ª Ed. Wiley-Blackwell (2009).
- “Protein Structure: A Practical Approach”. T. E. Creighton. 2nd edition. Oxford University Press. 2ª ed. (1997).

BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA

- “Computational Structural Biology: Methods and Applications”. Torsten Schwede and Manuel C. Peitsch. World Scientific Publishing Company. 1ª edición (2008).
- “An Introduction to Bioinformatics Algorithms (Computational Molecular Biology)”. Neil C. Jones and Pavel A. Pevzner. The MIT Press (2004).
- “Bioinformatics”. Andrzej Polanski and Marek Kimmel. Springer. 1ª edición (2007).
- “Protein families and their evolution. A structural perspective”. Christine A. Orengo and Janet M. Thornton Annu. Rev. Biochem. 2005. 74:867–900.
- “Protein Geometry: Volumes, Areas, and Distances”. M Gerstein, F M Richards (2001) International Tables for Crystallography (Volume F, Chapter 22.1.1, pages 531–539; M Rossmann & E Arnold, editors).
- “Visual software tools for bioinformatics”. Timothy Arndt. Journal of Visual Languages and Computing & Computing, 19 (2008) 291–301
- “Recognizing the fold of a protein structure”. Andrew Harrison¹, Frances Pearl, Ian Sillitoe, Tim Slidel, Richard Mott, Janet Thornton, and Christine Orengo. Bioinformatics, 19:14 (2003), 1748–1759.
- “Quantifying the Similarities within Fold Space”. Andrew Harrison, Frances Pearl, Richard Mott, Janet Thornton, and Christine Orengo. J. Mol. Biol. (2002) 323, 909–926.
- Protein families and their evolution: A structural perspective. Christine A. Orengo and Janet M. Thornton. Annu. Rev. Biochem. 2005. 74:867–900.
- “An Integrated Approach to the Analysis and Modeling of Protein Sequences and Structures. I. Protein Structural Alignment and a Quantitative Measure for Protein Structural Distance”. An-Suei Yang and Barry Honig. J. Mol. Biol. (2000) 301, 665–678.

ENLACES RECOMENDADOS

- <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do> (Protein Data Bank)
- <http://www.ebi.ac.uk/Tools/> (European Bioinformatics Institute – EBI)
- <http://www.embl.de/services/index.html> (European Molecular Biology Laboratory – EMBL)
- <http://us.expasy.org/tools/> (ExpASY Proteomics Server)

METODOLOGÍA DOCENTE

- MD01 – Clases de teoría
- MD02 – Clases de prácticas: Prácticas usando aplicaciones informáticas
- MD03 – Clases de prácticas: Prácticas en laboratorio



- MD04 - Clases de prácticas. Clases de problemas
- MD06 - Trabajo autónomo del alumnado
- MD07 - Tutorías

EVALUACIÓN (instrumentos de evaluación, criterios de evaluación y porcentaje sobre la calificación final)

EVALUACIÓN ORDINARIA

La evaluación de la materia se realizará sobre la base de la calidad de los resultados individuales obtenidos por el alumno para la proteína asignada. Para ello, el alumno elaborará un cuaderno electrónico de actividades (preferentemente en formatos html o pdf) en el que consignará sus resultados.

Para la realización de este cuaderno, la participación en los talleres presenciales tendrá una importancia crucial, convirtiéndose así estos últimos en mecanismos auto-evaluativos del progreso alcanzado: las tareas que se resuelven en clase son análogas a las propuestas para la elaboración del cuaderno y, por tanto, indicativas del grado de maduración del alumno.

Al final del curso el alumno habrá consultado bibliografía especializada, resuelto problemas numéricos, interpretado resultados experimentales, empleado programas de ordenador y recursos Web, elaborado estrategias de diseño estructural de proteínas, implementado algoritmos predictivos y redactado informes breves o revisiones bibliográficas sobre aspectos puntuales de la asignatura. La elaboración, con todo ello, del correspondiente cuaderno de actividades y su preceptiva presentación, al final del curso, constituirá la base de la evaluación de la asignatura.

El cuaderno de actividades personales de cada alumno englobará: los informes de prácticas (25%), la resolución de ejercicios (25%) y los trabajos individuales de cada alumno (50%), constituyendo el 100% de la calificación de la asignatura. La tabla siguiente recoge las competencias evaluadas por cada uno de estos instrumentos de evaluación:

INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN	PONDERACIÓN (%)
Informes de prácticas	25%
Resolución de ejercicios	25%
Trabajos individuales	50%

EVALUACIÓN EXTRAORDINARIA

En Convocatoria Extraordinaria la evaluación de la materia se realizará de manera análoga a la Convocatoria Ordinaria, dentro de los plazos y límites establecidos a tal efecto. A fin de garantizar la posibilidad de acceder al 100% de la nota en esta convocatoria, se excluirán los indicadores cuya realización o rectificación no sea posible durante el periodo de evaluación extraordinaria.

EVALUACIÓN ÚNICA FINAL

Según la Normativa aprobada por Acuerdo del Consejo de Gobierno de 20 de mayo de 2013 (BOUGR núm. 71, de 27 de mayo de 2013) y modificada por los Acuerdos del Consejo de Gobierno de 3 de febrero de 2014 (BOUGR núm. 78, de 10 de febrero de 2014); de 23 de junio de 2014 (BOUGR núm.83, de 25 de junio de 2014) y de 26 de octubre de 2016 (BOUGR núm. 112, de 9 de noviembre de 2016), en su art. 8.2 se contempla que "Para acogerse a la evaluación única final, el estudiante, en las dos primeras semanas de impartición de la asignatura, o en las dos semanas siguientes a su matriculación si ésta se ha producido con posterioridad al inicio de la asignatura,



lo solicitará, a través del procedimiento electrónico, al Director del Departamento o al Coordinador del Máster, alegando y acreditando las razones que le asisten para no poder seguir el sistema de evaluación continua.

El Director del Departamento o el Coordinador del Máster al que se dirigió la solicitud, oído el profesorado responsable de la asignatura, resolverá la solicitud en el plazo de diez días hábiles. Transcurrido dicho plazo sin que el estudiante haya recibido respuesta expresa por escrito, se entenderá estimada la solicitud. En caso de denegación, el estudiante podrá interponer, en el plazo de un mes, recurso de alzada ante el Rector, quien podrá delegar en el Decano o Director del Centro o en el Director de la Escuela Internacional de Posgrado, según corresponda, agotando la vía administrativa. No obstante lo anterior, por causas excepcionales sobrevenidas y justificadas (motivos laborales, estado de salud, discapacidad, programas de movilidad, representación o cualquier otra circunstancia análoga), podrá solicitarse la evaluación única final fuera de los citados plazos, bajo el mismo procedimiento administrativo.

La evaluación única final se realizará en un solo acto académico el día de la convocatoria oficial de examen para la asignatura y el alumno podrá elegir entre dos opciones: una de las opciones consistirá en una prueba escrita, que se evaluará entre 0 y 10 e incluirá preguntas relativas al contenido de los temarios teórico y práctico. Como segunda opción, el alumno podrá presentar un cuaderno de actividades análogas a las trabajadas en clase (cuya relación se hará accesible a todos los alumnos inscritos en la asignatura al comienzo del curso).

El sistema de calificaciones se expresará mediante calificación numérica de acuerdo con lo establecido en el art. 5 del R. D 1125/2003, de 5 de septiembre, por el que se establece el sistema europeo de créditos y el sistema de calificaciones en las titulaciones universitarias de carácter oficial y validez en el territorio nacional y siguiendo la “Normativa de Evaluación y de Calificación de los estudiantes de la Universidad de Granada”.

INFORMACIÓN ADICIONAL

- Siguiendo las recomendaciones de la CRUE y del Secretariado de Inclusión y Diversidad de la UGR, los sistemas de adquisición y de evaluación de competencias recogidos en esta guía docente se aplicarán conforme al principio de diseño para todas las personas, facilitando el aprendizaje y la demostración de conocimientos de acuerdo a las necesidades y la diversidad funcional del alumnado.
- El programa de actividades de clases teóricas, prácticas, seminarios /talleres puede ser consultado en la web del Grado en Biotecnología: <http://grados.ugr.es/biotecnología>.

