

Guía docente de la asignatura

Ingeniería de Proteínas (26111B5)

Fecha de aprobación: 22/06/2023

Grado	Grado en Bioquímica	Rama	Ciencias				
Módulo	Biotechnológico	Materia	Ingeniería de Proteínas				
Curso	4 ^o	Semestre	2 ^o	Créditos	6	Tipo	Optativa

PRERREQUISITOS Y/O RECOMENDACIONES

Requisitos previos: Haber cursado Matemática General, y Estadística, Informática aplicada a la Bioquímica, Estructura de macromoléculas, Genética Molecular e Ingeniería Genética

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

- Métodos de análisis estructural, predicción y diseño de proteínas. - Hidrofobicidad y predicción de la topología básica. - Predicción de la estructura secundaria y del plegamiento. - Alineamiento de proteínas. Identificación de motivos estructurales. Métodos matriciales. - Predicción mediante homología estructural. Mapas de distancia. - Mutagénesis dirigida y expresión de proteínas recombinantes. Diseño combinatorial de proteínas.

COMPETENCIAS ASOCIADAS A MATERIA/ASIGNATURA**COMPETENCIAS GENERALES**

- CG02 - Saber aplicar los conocimientos en Bioquímica y Biología Molecular al mundo profesional, especialmente en las áreas de investigación y docencia, y de actividades biosanitarias, incluyendo la capacidad de resolución de cuestiones y problemas en el ámbito de las Biociencias Moleculares utilizando el método científico
- CG03 - Adquirir la capacidad de reunir e interpretar datos relevantes dentro del área de la Bioquímica y Biología Molecular, así como de extraer conclusiones y reflexionar críticamente sobre las mismas en distintos temas relevantes en el ámbito de las Biociencias Moleculares
- CG05 - Haber desarrollado las habilidades de aprendizaje necesarias para emprender estudios posteriores de especialización con un alto grado de autonomía, incluyendo la capacidad de asimilación de las distintas innovaciones científicas y tecnológicas que se vayan produciendo en el ámbito de las Biociencias Moleculares

COMPETENCIAS ESPECÍFICAS

- CE01 - Entender las bases físicas y químicas de los procesos biológicos, así como las principales herramientas físicas, químicas y matemáticas utilizadas para investigarlos
- CE03 - Comprender los principios básicos que determinan la estructura molecular y la reactividad química de las biomoléculas sencillas
- CE04 - Comprender los principios que determinan la estructura de las macromoléculas biológicas (incluyendo proteínas y ácidos nucleicos), así como de los complejos supramoleculares biológicos, y ser capaz de explicar las relaciones entre la estructura y la función
- CE08 - Comprender las bases bioquímicas y moleculares del plegamiento, modificación postraduccional, tráfico intracelular, localización subcelular y recambio de las proteínas celulares
- CE24 - Poseer las habilidades matemáticas, estadísticas e informáticas para obtener, analizar e interpretar datos, y para entender modelos sencillos de los sistemas y procesos biológicos a nivel celular y molecular
- CE25 - Saber buscar, obtener e interpretar la información de las principales bases de datos biológicos (genómicos, transcriptómicos, proteómicos, metabolómicos y similares derivados de otros análisis masivos) y de datos bibliográficos, y usar las herramientas bioinformáticas básicas
- CE26 - Tener capacidad para plantear y resolver cuestiones y problemas en el ámbito de la Bioquímica y Biología Molecular a través de hipótesis científicas que puedan examinarse empíricamente

COMPETENCIAS TRANSVERSALES

- CT04 - Tener capacidad de aprendizaje y trabajo autónomo
- CT06 - Saber reconocer y analizar un problema, identificando sus componentes esenciales, y planear una estrategia científica para resolverlo
- CT07 - Saber utilizar las herramientas informáticas básicas para la comunicación, la búsqueda de información, y el tratamiento de datos en su actividad profesional
- CT09 - Saber comunicar información científica de manera clara y eficaz, incluyendo la capacidad de presentar un trabajo, de forma oral y escrita, a una audiencia profesional, y la de entender el lenguaje y propuestas de otros especialistas

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. **Superficie funcional y textura superficial de las 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 – Lección magistral/expositiva
- MD02 – Resolución de problemas y estudio de casos prácticos
- MD03 – Prácticas de laboratorio y/o informática



- MD07 - Actividad no presencial de aprendizaje mediante el estudio de la materia, el análisis de documentos, la elaboración de memorias...

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

EVALUACIÓN ORDINARIA

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

Para la realización de este cuaderno, su presencia activa 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 seguimiento y debate del trabajo del alumno con el profesor a lo largo del curso junto con su participación en las tareas presenciales y el desarrollo, en su caso, de seminarios opcionales constituirá el 30% de la evaluación final, en tanto que la preceptiva presentación del cuaderno de actividades y la evaluación de sus contenidos constituirá el 70% de la calificación final. La tabla siguiente recoge las competencias evaluadas por cada uno de estos instrumentos de evaluación:

INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN	PONDERACIÓN (%)	COMPETENCIAS
Seguimiento y debate continuados de las actividades desarrolladas por el alumno a lo largo del curso	30	CT4, CT6, CT9 CE1, CE3-4, CE8, CE24-26
Presentación y evaluación de contenidos del cuaderno de actividades	70	Las mismas que la anterior y, de manera especial, la CT9

EVALUACIÓN EXTRAORDINARIA

En Convocatoria Extraordinaria la evaluación de la materia se realizará de manera idéntica a la Convocatoria Ordinaria, dentro de los plazos y límites establecidos a tal efecto.

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). En este caso, el alumno debatirá con el profesor, en prueba oral, sobre el contenido de su trabajo. Esta prueba será evaluada como 70% de la calificación final. El 30% restante de la evaluación se hará en base al contenido y los informes del Cuaderno de Actividades presentado por el alumno.

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.

