



UNIVERSIDAD
DE GRANADA



Facultad de Ciencias



Propuesta TFG_BIOTEC

Curso: 2017-18

DEPARTAMENTO:

CÓDIGO DEL TFG:QUIFI-02

1. DATOS DEL TFG OFERTADO:

Título: Caracterización de la interacción de dominios L víricos del tipo LPYP(x)_nL con su diana celular, el dominio V de ALIX.

Resumen (máx 250 palabras, estructurado en Introducción, Objetivos y Plan de trabajo):

El trabajo que se propone se enmarca en una línea de investigación cuyo objetivo general es el desarrollo de antivirales de amplio espectro dirigidos contra mecanismos de gemación comunes a numerosos virus, incluyendo retrovirus (VIH, HTLV), filovirus (Ebola, Marburgo), rhabdovirus (Rabia) y arnavirus (Lassa). Concretamente, se pretende avanzar en el estudio de las interacciones entre los dominios L de tipo LPYP(x)_nL de distintos virus con su diana celular Alix-V. Estas interacciones son críticas para el proceso de gemación, y han sido validadas como atractivas dianas para el desarrollo de nuevos antivirales.

Objetivos:

- Determinar la afinidad de unión de los dominios L LPYP(x)_nL con Alix-V.
- Elucidar el perfil termodinámico completo de estas interacciones con el fin de comprender la naturaleza y magnitud de las fuerzas que las dirigen.
- Establecer los determinantes moleculares de la interacción mediante la comparación de los resultados termodinámicos con las estructuras de alta resolución y modelos estructurales de los complejos de interés.

Plan de trabajo:

- **Determinación de la afinidad de unión mediante titulaciones seguidas por espectroscopia de fluorescencia:**
 - Establecer los parámetros espectroscópicos óptimos para analizar cada interacción
 - Obtención de las isotermas de unión
 - Análisis de las isotermas de acuerdo a un modelo termodinámico adecuado para obtener las constantes de unión.
- **Caracterización termodinámica completa de la interacción mediante Calorimetría Isotérmica de Titulación (ITC):**
 - Diseño del experimento mediante simulaciones utilizando las constantes determinadas previamente mediante fluorescencia y haciendo uso del programa Affinimeter.
 - Obtención de los datos experimentales, para lo que se utilizará un

calorímetro VP-ITC de Microcal.

- Análisis de las isotermas de unión de acuerdo a un modelo termodinámico adecuado.

- **Análisis termodinámico-estructural de los complejos:** Análisis de las estructuras tridimensionales de alta resolución disponibles para el dominio Alix-V para racionalizar los resultados obtenidos.

Tabla de actividades y dedicación estimada:

Planteamiento, orientación, supervisión, y preparación de la memoria	20
Preparación de la memoria	9
Desarrollo del trabajo	120
Exposición del trabajo	1
TOTAL (6 ECTS)	150 horas

OFERTADO POR:

Profesor del Departamento

Profesor del Departamento junto con Empresa o Institución

Propuesto por alumno (*)

(*) En el caso de TFG propuesto por alumno, por favor completar la siguiente información sobre el mismo:

Apellidos:

Nombre:

e-mail institucional:

2. MODALIDAD:

1. Estudio de casos, teóricos o prácticos, relacionados con la temática del Grado
2. Elaboración de un informe o un proyecto de naturaleza profesional
3. Elaboración de un plan de empresas
4. Simulación de encargos profesionales
5. **Trabajos experimentales, de toma de datos.**
6. Trabajos bibliográficos sobre el estado actual de una temática relacionada con el Grado.
7. Trabajos derivados de la experiencia desarrollada en prácticas externas.

3. COMPETENCIAS Y RESULTADOS DEL APRENDIZAJE:

CT1.- Capacidad de análisis y síntesis

CT2.- Capacidad de organizar y planificar

CT3.- Capacidad de aplicar los conocimientos en la práctica y de resolver problemas

CT4.- Capacidad de comunicar de forma oral y escrita en las lenguas del Grado

CT5.- Razonamiento crítico

CT8.- Capacidad para la toma de decisiones

CT9.- Capacidad de trabajar en equipo y en entornos multidisciplinares.

CE2.- Poseer habilidades matemáticas, estadísticas e informáticas para obtener, analizar e interpretar datos y para entender modelos sencillos.

CE4.- 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 herramientas bioinformáticas básicas.

CE5.- Ser capaz de diseñar modelos simples para la experimentación en un problema biotecnológico y extraer resultados de los datos obtenidos.

4. BIBLIOGRAFIA BÁSICA:

- Demirov, D. G. and E. O. Freed (2004). "Retrovirus budding." Virus Research **106**(2): 87-102.
- Fisher, R. D., H. Y. Chung, Q. Zhai, H. Robinson, W. I. Sundquist and C. P. Hill (2007). "Structural and biochemical studies of ALIX/AIP1 and its role in retrovirus budding." Cell **128**(5): 841-852.
- Freed, E. O. (2002). "Viral late domains." Journal of Virology **76**(10): 4679-4687.
- Freire, E. (2009). "A thermodynamic approach to the affinity optimization of drug candidates." Chem Biol Drug Des **74**(5): 468-472.
- Han, Z., J. J. Madara, Y. Liu, W. Liu, G. Ruthel, B. D. Freedman and R. N. Harty (2015). "ALIX Rescues Budding of a Double PTAP/PPEY L-Domain Deletion Mutant of Ebola VP40: A Role for ALIX in Ebola Virus Egress." J Infect Dis. Targeting the Viral PPxY-Host Nedd4 Interface Block Egress of a Broad Range of RNA Viruses. Journal of Virology **88**(13): 7294-7306.
- Martin-Serrano, J. and S. J. Neil (2011). "Host factors involved in retroviral budding and release." Nat Rev Microbiol **9**(7): 519-531
- Tavassoli, A., Q. Lu, J. Gam, H. Pan, S. J. Benkovic and S. N. Cohen (2008). "Inhibition of HIV budding by a genetically selected cyclic peptide targeting the Gag-TSG101 interaction." ACS Chem Biol **3**(12): 757-764.
- von Schwedler, U. K., M. Stuchell, B. Muller, D. M. Ward, H. Y. Chung, E. Morita, H. E. Wang, T. Davis, G. P. He, D. M. Cimborra, A. Scott, H. G. Krausslich, J. Kaplan, S. G. Morham and W. I. Sundquist (2003). "The protein network of HIV budding." Cell **114**(6): 701-713.
- Weiss, E. R. and H. Gottlinger (2011). "The Role of Cellular Factors in Promoting HIV Budding." Journal of Molecular Biology **410**(4): 525-533.
- Zhai, Q., R. D. Fisher, H. Y. Chung, D. G. Myszka, W. I. Sundquist and C. P. Hill (2008). "Structural and functional studies of ALIX interactions with YPXnL late domains of HIV-1 and EIAV." Nature Structural & Molecular Biology **15**(1): 43-49.

5. ACLARACIONES PARA EL ESTUDIANTE:

Conocimientos de inglés a nivel B2 para la lectura y comprensión de artículos relacionados con la temática del trabajo

3. DATOS DEL TUTOR/A UGR:

Apellidos: Luque Fernández
Teléfono: 958240440

Nombre: Irene
e-mail: iluque@ugr.es

**En el caso de trabajos desarrollados en Empresas u otras Instituciones ajenas a la Universidad de Granada, por favor completar la siguiente información:

TUTOR/A DE LA EMPRESA O INSTITUCIÓN:

Apellidos:
Empresa/Institución:

Nombre:

Teléfono:

e-mail: