

Universidad de Buenos Aires
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Departamento de Química Biológica

Programa de: Modificaciones Postraduccionales en Proteínas (80hs)

Correlativa: Química Biológica

Coordinador de la materia: Prof. Martín Monte

La presente asignatura tiene como finalidad que los alumnos profundicen el conocimiento sobre el aspecto químico de las principales modificaciones que sufren las proteínas durante la señalización y cómo estas modificaciones alteran la función proteica. De esta manera los alumnos obtendrán una visión química y funcional sobre la señalización intracelular, que complementa los conocimientos generales de transducción de señales obtenidos en otros cursos.

El primer módulo del curso está orientado a la comprensión, desde un punto de vista químico, de las principales modificaciones post-traduccionales que sufren las proteínas y su significado. El segundo módulo tiene como objetivo que los alumnos comprendan la importancia de las modificaciones en el comportamiento de las proteínas en un contexto celular.

Las clases teóricas se complementan con Seminarios que involucran la lectura, análisis y discusión profunda de artículos de investigación relevantes en cada tópico. Los trabajos prácticos están destinados a que los alumnos conozcan y realicen técnicas que les permitan detectar modificaciones post-traduccionales en distintos sistemas biológicos.

PROGRAMA ANALÍTICO

Unidad 1: Modificación por moléculas pequeñas

Modificación de proteínas por moléculas pequeñas: Aspectos químicos de la Fosforilación, Acetilación y Metilación. Donantes metabólicos ATP, Acetil-CoA, S-adenosin-metionina, SAM. Historia de la Fosforilación, su descubrimiento. Química de la reacción de Fosforilación de aminoácidos. Formación de anhídridos ácidos, de unión fósforo-nitrógeno y unión fósforo-azufre. Reacciones catalizadas por quinasas y fosfatasas. Secuencias consenso. Métodos de detección de fosforilación. Adición del grupo acetilo. Acetiltransferasas y deacetilasas. Mecanismos de reacción. Métodos de detección de proteínas acetiladas. Blancos de metilación: lisina y arginina. Formación de mono-, di- y trimetil-lisina. Arginina metil transferasas. Métodos de detección de proteínas metiladas.

Unidad 2: Estudio de nuevas modificaciones post-traduccionales por espectrometría de masas.

Generalidades de la espectrometría de masas. Funcionamiento de ESI y MALDI. Peptide mass fingerprint. Espectrometría de masas en tándem MS/MS. Estrategias de la identificación en la utilización de ESI y MALDI.

Proteómica cuantitativa. Detección de modificaciones post-traduccionales mediante MS. Abordajes experimentales para estudiar distintas modificaciones en proteínas. Ejemplos de nuevos hallazgos de modificaciones post-traduccionales: la glutarilación.

Unidad 3: Modificación por glúcidos

Modificación de proteínas por glúcidos: aspectos químicos y bioquímicos de la glicosilación. Distintos tipos de glicosilación, azúcares predominantes, tipos de enlaces, estructura, síntesis y función. Unión de glicanos por la enzima OST. Mecanismos de reacción y reconocimiento de secuencias blanco. Péptido señal y retículo endoplasmático. Translocación co-traduccional. Métodos de estudio: Glicómica. Oligosacáridos y plegado de proteínas. Sistema calnexina/calreticulina. Procesamiento del oligosacárido. Control de calidad. Herramientas de análisis.

Unidad 4: Modificación por lípidos

Unión a lípidos: distintos tipos de lipidación: Prenilación y acilación. Farnesilación y geranilgeranilación. N-miristoilación y S-palmitoilación. Acilación espontánea y enzimática. Reacción de las Palmitoiltransferasas. Secuencias consenso. Ancla de glicosil fosfatidil inositol (GPI). Estructura y formación del ancla GPI. Métodos de aislamiento. Ejemplos y funcionalidad de las proteínas modificadas por lipidación. Métodos de detección. Dinámica de la lipidación. Switch electrostático como regulación. Ejemplo de lipidación de Ras: desarrollo de inhibidores de su unión a membrana.

Unidad 5: Modificación por unión covalente de péptidos

Conjugación de péptidos a proteínas: ubiquitinación, neddilación y sumoilación. Generalidades de la ubiquitinación, descubrimiento y relevancia. Estructura de la ubiquitina y aminoácidos reactivos. Sistemas enzimáticos de conjugación de péptidos. Complejidad en la actividad de la E1 (activación). E2 y la conjugación. Familias de E3 ubiquitina ligasas. Distintos tipos de mecanismos. Uniones isopeptídicas. Mono y poli ubiquitinación. La superficie de la ubiquitina: parches hidrofóbicos. Tipos de ramificación y el código de la ubiquitina. Enzimas que hidrolizan la unión de ubiquitina a lisinas. Conjugación de Nedd8 a proteínas. Neddilación y las Cullin Ring Ligases. Ubiquitinación y Neddilación, especificidad de los sistemas de conjugación y reconocimiento. Conjugación de SUMO a proteínas. Características y especificidad. Sitios blanco y consecuencias de la sumoilación. Proteínas ATG y su conjugación durante la autofagia. Ejemplos y destino de las proteínas modificadas. Métodos de detección.

Unidad 6: Modificaciones post-traduccionales y comportamiento de proteínas en células

Modificaciones post-traduccionales e interacción proteína-proteína. Dominios proteicos de interacción con modificaciones post-traduccionales. Tipos de interacción. Estructura y función de dominios 14-3-3, SH2, Bromodominio, Cromodominio, dominios TUDOR. Ejemplo de Inhibidores de enzimas asociadas a Modificaciones post-traduccionales. Diseño de inhibidores con herramientas bioinformáticas. Modificaciones post-traduccionales y localización celular de

proteínas. Modificaciones post-traduccionales y formación de estructuras subcelulares, el ejemplo de los cuerpos nucleares de PML (PML-NBs).

BIBLIOGRAFIA ⁱ

- Lehninger A. Principles of Biochemistry. New York: W.H. Freeman and Company. 2008.
- 1. Kitamura N, Galligan JJ. A global view of the human post-translational modification landscape. *Biochem J* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Oct 27];480(16):1241–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37610048/>
- 2. Zhong Q, Xiao X, Qiu Y, Xu Z, Chen C, Chong B, et al. Protein posttranslational modifications in health and diseases: Functions, regulatory mechanisms, and therapeutic implications. *MedComm* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 Oct 27];4(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37143582/>

Recomendada

3. Dutta H, Jain N. Post-translational modifications and their implications in cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2023 [cited 2025 Oct 27];13:1240115. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37795435>
4. Li X, Ba Z, Huang J, Chen J, Jiang J, Huang N, et al. Comprehensive review on Alzheimer's disease: From the posttranslational modifications of Tau to corresponding treatments. *Ibrain* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Oct 27];10(4):427–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39691421>
5. Zhang N, Wu J, Zheng Q. Chemical proteomics approaches for protein post-translational modification studies. *Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Oct 29];1872(4):141017. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1570963924000244?utm_source=chatgpt.com
6. Aebersold R, Mann M. Mass-spectrometric exploration of proteome structure and function. *Nature*. 2016 Sep 14;537(7620):347–55.
7. Larsen MR, Trelle MB, Thingholm TE, Jensen ON. Analysis of posttranslational modifications of proteins by tandem mass spectrometry. *Biotechniques*. 2006 Jun;40(6):790–8.
8. Millán-Zambrano G, Burton A, Bannister AJ, Schneider R. Histone post-translational modifications — cause and consequence of genome function. *Nat Rev Genet*. 2022 Sep 1;23(9):563–80.
9. Salas-Lloret D, González-Prieto R. Insights in Post-Translational Modifications: Ubiquitin and SUMO. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 Oct 30];23(6):3281. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8952880/>
10. Duan G, Walther D. The Roles of Post-translational Modifications in the Context of Protein Interaction Networks. *PLoS Comput Biol*. 2015;11(2).
11. Baek K, Krist DT, Prabu JR, Hill S, Klügel M, Neumaier LM, et al. NEDD8 nucleates a multivalent cullin–RING–UBE2D ubiquitin ligation assembly. *Nature*. 2020 Feb 20;578(7795):461–6.
12. Hatazawa S, Liu J, Takizawa Y, Zandian M, Negishi L, Kutateladze TG, et al. Structural basis for binding diversity of acetyltransferase p300 to the nucleosome. *iScience*. 2022 Jul 15;25(7).

13. Patel AB, He Y, Radhakrishnan I. Histone Acetylation and Deacetylation – Mechanistic Insights from Structural Biology. *Gene* [Internet]. 2023 Jan 10 [cited 2025 Oct 30];890:147798. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11253779/>
 14. Hong X, Li N, Lv J, Zhang Y, Li J, Zhang J, et al. PTMint database of experimentally verified PTM regulation on protein–protein interaction. *Bioinformatics*. 2023 Jan 1;39(1).
 15. Shrestha P, Kandel J, Tayara H, Chong KT. Post-translational modification prediction via prompt-based fine-tuning of a GPT-2 model. *Nat Commun* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Oct 30];15(1):6699. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11303401/>
-