

Homeostase Proteica na Saúde e na Doença

Proteostasis Network in Health and Disease

Ana Paula Peralta Leandro (coord.)

Maria de Fátima Vieira Ventura

Âmbito:

Esta unidade inclui temas teóricos e práticos cobrindo as consequências para a célula de uma homeostase proteica alterada bem como os métodos utilizados para a descoberta de compostos que permitam a reposição do equilíbrio do proteoma. Os tópicos lecionados incluem: *folding* proteico na célula; elementos da rede celular da proteostase; doenças conformacionais e a linha limite da proteostase; modulação farmacológica da proteostase (*chaperones* farmacológicos; reguladores da proteostase e o efeito sinérgico); abordagens experimentais *in vitro* e *in cellulo* para identificação de pontos-chave de regulação da proteostase e de moduladores do *folding* proteico; moléculas *lead* e medicamentos Órfãos (*Committee for Orphan Medicinal Products* e a *Regulation on Orphan Medicinal Products*). As aulas laboratoriais incluem: Expressão e purificação de uma enzima eucariota (formas selvagem e variante *misfolded*); caracterização funcional e estrutural; identificação de potenciais *chaperones* químicos/farmacológicos. Os alunos terão ainda formação no uso de ferramentas bioinformáticas para a análise *in silico* de proteínas.

Overview:

This unit includes theoretical and practical topics covering cellular events occurring in disturbed protein homeostasis as well as methods for the discovery of compounds aiming to restore the protein balance. Topics include: biologically assisted protein folding; the proteostasis network; conformational diseases and the proteostasis boundary; pharmacological modulation of proteostasis (pharmacologic chaperones, proteostasis regulators and synergistic effects); *in cellulo* and *in vitro* approaches to identify proteostasis checkpoints and modulators of protein folding; identified lead compounds as orphan drugs (*Committee for Orphan Medicinal Products* and *Regulation on Orphan Medicinal Products*). Hands-on classes will cover: expression and purification of an eukaryotic enzyme (wild-type and misfolded mutant); protein structural and functional characterization; identification of potential chemical/pharmacological chaperones. The students will also be trained for the use of bioinformatics tools for *in silico* analysis of proteins.