

Bolsa de Investigação (Projecto PTDC/QUI/64023/2006)

DETERMINANTES MOLECULARES DOS FENÓTIPOS CLÍNICOS DA FENILCETONÚRIA: ESTUDOS ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS DA FENILALANINA HIDROXILASE HUMANA

1. Duração e Regime de Actividade:

Duração de 12 meses, eventualmente renováveis com início previsto para **30 de NOVEMBRO de 2010**, em regime de exclusividade, conforme regulamento de formação avançada de recursos humanos da FCT (<http://www.fct.mctes.pt/pt/apoios/formacao/ambitoprojectos>).

2. Objecto de Actividade:

A fenilalanina hidroxilase (PAH) catalisa a hidroxilação da fenilalanina a tirosina sendo expressa maioritariamente no hepatócito. Esta enzima assume particular importância na Saúde Humana uma vez que a redução ou completa abolição da sua actividade catalítica é responsável pela fenilcetonúria (PKU), a doença hereditária do metabolismo dos aminoácidos mais frequente na população Caucasiana (1:10000).

Os doentes PKU desenvolvem um grave atraso psicomotor se não for iniciado o tratamento logo após o nascimento. Este consiste numa restrição dietética em fontes de fenilalanina. Contudo, esta terapia dietética, actualmente a única disponível, nem sempre é eficaz pelo que é de grande importância o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

Um dos possíveis tratamentos que tem vindo a ser investigado no nosso grupo (FF-UL) consiste na reposição da enzima deficitária (terapia enzimática de reposição) para o que é necessário, em primeiro lugar, obter uma forma estável e homogénea da PAH humana, que resista às várias etapas do processo de formulação. Além disso a existência destas formas estáveis, permitirá ter material de partida para os estudos de cristalização e determinação da estrutura 3D, fundamentais para a identificação dos determinantes moleculares dos fenótipos PKU.

As várias fases do trabalho incluirão:

- (1) Expressão, purificação e caracterização bioquímica/enzimática da hPAH na presença de aditivos estabilizantes;
- (2) Produção e caracterização bioquímica/enzimática de formas quiméricas da hPAH;
- (3) Cristalização e determinação das estruturas 3D por cristalografia de raios-X;
- (4) Interpretação funcional das estruturas determinadas e correlação com estudos bioquímicos/cinéticos.

Tratando-se de um projecto de colaboração entre a Faculdade de Farmácia da UL e a Faculdade de Ciências e Tecnologia da UNL, o trabalho experimental decorrerá nas duas instituições.

3. Locais: Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa e Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa.

4. Orientação Científica: Prof^a Maria João Romão (<http://xtal.dq.fct.unl.pt/>), grupo de Cristalografia de Proteínas, REQUIMTE/CQFB, FCT-UNL) e Prof^a Paula Leandro (<http://www.imed.ul.pt>), grupo de Metabolismos e Genética, iMed.UL, FF-UL)

5. Formação Académica e critérios de selecção: Licenciatura ou Mestrado em Química, Bioquímica, Biologia Celular e Molecular ou áreas afins, com classificação igual ou superior a 14 valores.

6. Remuneração: De acordo com a tabela de valores das Bolsas de Investigação no país atribuídas pela FCT.

7. Documentos de Candidatura: Carta de motivação, curriculum vitae detalhado, cópia de certificado de habilitações com discriminação de classificação por disciplinas, cópias de eventuais trabalhos publicados (artigos científicos e comunicações orais ou sob a forma de painel) em que seja co-autor e nome e contactos de duas referências.

Os candidatos serão seriados e eventualmente seleccionados para uma entrevista.

As candidaturas deverão ser enviadas de **ATÉ 15 DE NOVEMBRO DE 2010** por via electrónica para mromao@dq.fct.unl.pt, mencionando a referência do projecto (PTDC/QUI/64023/2006).