



Programa de QUÍMICA i ENGINYERIA DE PROTEÏNES

LLicenciatura de Bioquímica. Curs 2004/2005

- I. PROPIETATS FONAMENTALS DELS AMINOÀCIDS I DE LES PROTEÏNES.
Les proteïnes, els pèptids i les seves funcions als éssers viu. Estructura i propietats físico-químiques dels aminoàcids. Reactivitat química. Aportació diferencial dels aminoàcids a les propietats de les proteïnes. Relacions evolutives entre aminoàcids.
- II. L'ENLLAÇ PEPTÍDIC I LA SEQÜÈNCIA POLIPEPTÍDICA.
Estereoquímica de l'enllaç peptídic. Tipus de pèptids naturals. Reactivitat química a pèptids. Implicacions estructurals i funcionals de la seqüència polipeptídica. Estratègies per a la determinació de la seqüència de proteïnes. Síntesi química de pèptids; llibreries combinatorials.
- III. DETERMINANTS CONFORMACIONALS. ESTRUCTURES SECUNDÀRIES
Nivells d'estructuració tridimensional. Tipus de forces estabilitzadores de la conformació. Cooperativitat de les interaccions febles. Condicionants del plegament de proteïnes. Tipus principals d'estructures secundàries; aminoàcids que hi participen.
- IV. CLASSIFICACIÓ ESTRUCTURAL DE LES PROTEÏNES
Estructures supersecundàries i motius. Dominis estructurals. Estructura terciària. Proteïnes α . Proteïnes α/β . Proteïnes β . Mètodes de classificació. Conformació i funció a proteïnes fibroses: α -queratina, fibroïna, col·lagen.
- V. CORRELACIÓ ESTRUCTURA-FUNCIÓ A PROTEÏNES
Exemples de proteïnes enzimàtiques: quimotripsina, lisozima, carboxipeptidasa. Proteïnes que s'uneixen a àcids nucleics: motiu α -gir- α , dits de zinc, cremalleres de leucina. Motors moleculars: miosina i actina; quinesines, dineïnes. Immunoglobulines. Proteïnes de membrana.
- VI. ESTRUCTURA QUATERNÀRIA DE PROTEÏNES.
Protòmers i subunitats. Avantatges de l'adopció d'estructures quaternàries. Factors que governen l'estructura quaternària. Disposició relativa dels protòmers a l'espai. Relacions estructura-funció en algunes formes oligomèriques.
- VII. DETERMINACIÓ DE L'ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE PROTEÏNES.
Anàlisi en cristalls: raigs-X i ME. Anàlisi en films i en dissolució: IR, DC, RMN, RPE, DSC. Sonde químiques. Susceptibilitat a les proteases. Anàlisi de l'estructura quaternària.
- VIII. PLEGAMENT I DINÀMICA CONFORMACIONAL.
Desnaturalització de proteïnes; bases cinètiques i energètiques de la transconformació i desnaturalització; plegament *in vitro*. Fluctuacions, flexibilitat i dinàmica conformacional en proteïnes natives. Dinàmica molecular de proteïnes. Plegament de proteïnes *in vivo*: les xaperones moleculars. Patologies conformacionals: l'exemple dels prions.
- IX. PROCESSOS I MODIFICACIONS POST-TRADUCCIÓ.
Tipus de modificacions post-traducció i implicacions funcionals. Transport i associació. Proteolisi limitada: pre-proteïnes, zimògens. Activació en cascada. Alguns sistemes regulats per proteolisi limitada: coagulació de la sang, proenzims digestius. Evolució de zimògens. Degradació i recanvi proteic *in vivo*.

X. INTERACCIÓ PROTEÏNA - L·LIGAND.

Forces que intervenen en l'associació proteïna-l·ligand. Determinació dels paràmetres termodinàmics de la interacció. Mètodes per l'estudi de la interacció. Disseny de fàrmacs basat en l'estructura.

XI. EVOLUCIÓ BIOQUÍMICA DE PROTEÏNES.

Relacions evolutives entre proteïnes: especiació i diferenciació proteiques, mecanismes d'evolució. Detecció i anàlisi d'homologies. Arbres filogenètics. Velocitats de divergència. Homologies, isologies i analogies. Exemples d'evolució en famílies de proteïnes. Modelat conformacional. Obtenció i us de seqüències genòmiques i anàlisi de l'expressió diferencial de proteïnes: genòmica i proteòmica.

XII. INTRODUCCIÓ AL PROTEOMA HUMÀ I LA PROTEÒMICA

El genoma i el proteoma. Factors generadors de variabilitat proteica. Mètodes d'assignació funcional de proteïnes. Classes funcionals. La proteòmica i les seves aplicacions. Metodologies en proteòmica.

XIII. PRODUCCIÓ ARTIFICIAL DE PROTEÏNES.

Objectius de l'enginyeria de proteïnes i cicle productiu. Estratègies per al clonatge, transformació i expressió heteròloga de proteïnes recombinants: principis generals. Expressió i sobre-expressió en diferents organismes; elecció del sistema d'expressió. Metodologies per a la purificació i l'anàlisi de proteïnes recombinants.

XIV. REDISENY DE PROTEÏNES. SÍNTESI "DE NOVO".

La mutagènesi dirigida com eina d'anàlisi i modificació de proteïnes. Exemples i aplicacions de l'enginyeria de proteïnes en l'anàlisi de la seva estructura, estabilitat, i funcionalitat. Modificació i millora de les propietats de les proteïnes. Proteïnes de fusió, híbrides i proteïnes minimitzades. Estratègies per a la síntesi *de novo*. Tipus de plegament sintetitzats. Exemples de proteïnes recombinants utilitzades com fàrmacs. L'impacte social de les proteïnes com productes biotecnològics.

BIBLIOGRAFIA

- Brandèn C. i Tooze J., *Introduction to Protein Structure* (1999) Garland Pub. New York.
- Creighton T.E., *Proteins. Structures and Molecular Properties*. (1993) (segona edic.) Freeman W.H. and Co., New York.
- Fersht A. *Structure and Mechanism in Protein Science* (1999) W.H. Freeman & Co., New York
- Glick, B.R. & Pasternak, J.J. *Molecular Biotechnology* (1998) ASM Press, Washington
- Gómez-Moreno C i Sancho J. (eds.) *Estructura de Proteínas* (2003) Ariel Ciencia, Barcelona
- Petsko, R. & Ringe, D., *Protein Structure and Function* (2003) Blackwell Publishing
- Buckel, P. (ed), *Recombinant Protein Drugs* (2001), Birkhäuser Verlag, Basel
- Cleland J.L. & Craik C.S., *Protein Engineering. Principles and Practice*. (1996) John Wiley & Sons Ltd., Chichester.
- Kamp, R.M., Calvete, J. J., Choli-Papadopoulou, T. *Methods in Proteome and Protein Analysis* (2004) Springer-Verlag
- Lesk, A.M. *Introduction to Protein Architecture* (2001) Oxford University Press
- Oxender D.L. i Fox C.F., *Protein Engineering* (1987) Alan Liss Inc., New York.
- Perutz M., *Protein Structure. New Approaches to Disease and Therapy*. (1992). Freeman W.H. and Co., New York.
- Schultz, G.E. i Schirmer, R.H. *Principles of Protein Structure* (1979) Springer Verlag, Berlin

- Sternberg M.J.E. Protein Structure Prediction. (1996) IRL- Oxford University Press, Oxford.
- Wrede P. Schneider G., Concepts in Protein Engineering and Design. (1994) Walter de Gruyter, Berlin.

ALGUNES REFERÈNCIES DE CURSOS I BASES DE DADES SOBRE PROTEÏNES A INTERNET

Cursos sobre Proteïnes (o Bioquímica estructural)

<http://www.cryst.bbk.ac.uk>
<http://www.cryst.bbk.ac.uk/PPS2/course/index.html>
<http://www.bio.cam.ac.uk/>
<http://www.wiley.com/products/subject/life/devlin/biochfr.htm>
<http://www.ummed.edu/dept/courses/weblinks/biochem.html>
<http://mcdb.colorado.edu/courselist.html>
<http://www.worthpublishers.com/lehninger3d/lold/index.html>
<http://www.umass.edu/microbio/chime/explorer/index.htm> (Protein explorer)
<http://www.fccc.edu/research/labs/dunbrack/molecularmodeling.html> (Structural Biology page)
<http://www.bork.embl-heidelberg.de/Modules/>
<http://www.bib.ub.es/www3/3brecedu.htm>

Servidors de diverses institucions / Bases de dades estructurals de proteïnes / Programes de visualització

National Center for Biotechnology Information:	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/
ProteinDataBank:	http://www.rcsb.org/pdb/
EMBL:	http://www.embl-heidelberg.de
European Bioinformatics Institute :	http://www.ebi.ac.uk
EXPASY (Swiss Inst. of Bioinformatics):	http://www.expasy.ch/
SWISS-PROT:	http://www.expasy.ch/sprot/
SCOP:	http://www.scop.mrc-lmb.cam.ac.uk/scop/
CATH:	http://www.biochem.ucl.ac.uk/bsm/cat
DALI:	http://www.ebi.ac.uk/dali/
Chime:	http://www.mdl.com/chime/index.html
Molscript:	http://www.avatar.se/molscript/
Protein Explorer:	http://molvis.sdsc.edu/protexpl/frntdoor.htm
RasMol:	http://www.umass.edu/microbio/rasmol/
Swiss-PDBViewer/DeepView:	http://ca.expasy.org/spdbv/

PROFESSORAT	Teoria:	Josep Vendrell (C2/219)	(josep.vendrell@uab.es)
		Salvador Ventura (C2/423.2)	(salvador.ventura@uab.es)
	Problemes:	Salvador Ventura	

AVALUACIÓ DE L'ASSIGNATURA

Teoria i problemes

Es farà un examen conjunt dividit en les parts de teoria i problemes, que tindran un pes a la puntuació del 85% i 15% respectivament. La part de teoria podrà constar de preguntes de resposta curta i preguntes de resposta múltiple. En el global de l'assignatura, l'examen tindrà un pes del 85% de la nota final

Pràctiques

La realització de les pràctiques és obligatòria i la seva avaluació es farà en base al treball desenvolupat durant les sessions pràctiques i a la memòria que sobre el mateix s'haurà de presentar amb posterioritat. Les pràctiques de laboratori tindràn un pes del 15% de la nota final.

Seminaris

Es proposarà una llista de possibles seminaris a preparar per part dels estudiants i que seràn presentats durant algunes de les sessions de classes de problemes. A l'avaluació global de l'assignatura es tindrà en compte la participació en els seminaris en forma d'un valor addicional (d'entre 0,5 i 1,5 punts) a la nota obtinguda a l'examen. Donat que no resulta possible que tots els matriculats preparin seminaris, l'examen contindrà un apèndix amb preguntes sobre els mateixos que puntuaran també de manera addicional al màxim assolible a l'examen.