

4.609 - AMPLIACIÓ DE BIOQUÍMICA

PART I. QUÍMICA DE PROTEINES.

I. LES PROTEINES : PRINCIPIS ESTRUCTURALS I FUNCIONALS.

II. ELS AMINOACIDS : ESTRUCTURA I PROPIETATS.

III. L'ENLLAÇ PEPTIDIC I LA SEQUENCIA POLIPEPTIDICA.

IV. PROPIETATS GENERALS DE LES PROTEINES.

.....

V. CONFORMACIÓ DE LES PROTEINES.

Nivells d'estructuració tridimensional. Tipus d'enllaços estabilitzadors de la conformació. Limitacions en el plegament de les cadenes polipeptídiques. Tipus principals d'estructures secundàries; aminoàcids que hi participen. Estructures supersecundàries. Dominis estructurals. Estructura terciària. Conformació de proteïnes fibroses: α -queratina, fibroïna, col.lagen. Conformació de proteïnes globulars : ribonucleasa, lisozima, carboxipeptidasa ... Desnaturalització de proteïnes; bases cinètiques i energètiques de la transconformació i desnaturalització. Fluctuacions conformacionals.

VI. DETERMINACIÓ EXPERIMENTAL DE L'ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL PROTEICA.

Anàlisi en cristalls : raigs-X. Anàlisi en films i en dissolució : IR, Raman, DRO i DC, RMN, RPE, difracció de neutrons. Exemples. Sondes químiques de la conformació proteica. Susceptibilitat al trencament amb proteasas. Predicció de la conformació de les proteïnes.

VII. ESTRUCTURA QUATERNÀRIA DE PROTEINES.

Protomers i subunitats. Raons de l'adopció d'estructures quaternàries. Factors que governen l'estructura quaternària. Disposició relativa dels protomers a l'espai. Exemples de proteïnes oligomèriques. Anàlisi estructural.

VIII. EVOLUCIO BIOQUIMICA DE PROTEINES.

Especiació i diferenciació proteiques. Variacions sequencials en proteïnes relacionades evolutivament, i els seus efectes conformacionals i funcionals. Homologies. Arrels filogenètics. Isologies. Analogies. Exemples. Diferenciació de les immunoglobulines.

XI. MODIFICACIONS POST-TRADUCCIONALS DE PROTEINES.

Modificacions de grups terminals i de cadenes laterals. Implicacions funcionals. Pre-proteïnes. Zimògens. Proteolisi limitada. Activació en cascada. Exemples de sistemes regulats per proteolisi limitada: coagulació de la sang, sistema complement, proenzims digestius... Evolució de zimògens.

X. INTERACCIO PROTEINA-L·LIGAND.

Forces que intervenen a l'associació proteïna-lligand. Determinació dels paràmetres termodinàmics de l'interacció. Estructura i propietats dels llocs de fixació de diferents proteïnes fixadores de lligands: immunoglobulines, serinproteases, hemoglobines... Interacció de proteïnes amb altres macromolècules.

.....

BIBLIOGRAFIA

- Tickerson R.E. i Geis I. "The Structure and Action of Proteins" (1969) W.A. Benjamin Inc, eds., California.
- Wold F. "Macromolecules : Structure and Function" (1971) Prentice Hall Inc., New Jersey. / Traducció espanyola per Editorial Alhambra.
- Means G.E. i Feeney R.E. "Chemical Modifications of Proteins" (1971) Holden Day Inc. eds., San Francisco.
- Haschemeyer R.H. i Haschemeyer A.E.V. "PROTEINS. A Guide to Study by Physical and Chemical Methods" (1973) John Wiley and Sons Inc. eds., London.

(continuació Bibliografia)

- Glazer A.N., Delange R.J. i Sigman D.S. "Chemical Modifications of Proteins" (1975) North-Holland Pub. Cia eds, Amsterdam.
- Neurath H. "The Proteins", 4 volums (1977-79) Academic Press.
- ** -Schulz G.E. i Schirmer R.H. "Principles of Protein Structure" (1979) Springer-Verlag eds., New York.
- Walton A.G. "Polypeptides and Protein Structure" (1981) Elsevier. New York.

AMPLIACIÓ DE BIOQUÍMICA

PART II. ENZIMOLOGIA

1. Enzims. Concepte. Història. Definicions. Significació biològica, química i pràctica.
2. Classificació i nomenclatura: Història. Normes de la Comissió Internacional d'Enzims.
3. Cinètica de la reacció enzimàtica: Efecte de la concentració d'enzim. Velocitat inicial: concepte, determinació, representació. Anomalies. Estadi pre-estacionari i estadi estacionari: conceptes.
4. Cinètica enzimàtica: Efecte de la concentració de substrat: equació de Michaelis-Menten. Reaccions reversibles i reaccions irreversibles: tractament a l'estadi estacionari; relació de Briggs-Haldane. Inhibició per excés de substrat. Determinació de la K_m i de la V . Mètodes de Lineweaver-Burk i d'Eadie-Hofstee. Altres mètodes. Integració de l'equació de Michaelis-Menten. k_{cat}/K_m : concepte; utilitat a baixes concentracions de substrat. Cinètica a altes concentracions d'enzim: diferents aproximacions matemàtiques.
5. Cinètica enzimàtica: Reaccions enzimàtiques amb més d'un complex intermedi enzim-substrat: tractament a l'estadi estacionari. Compostos químics intermedis enzim-substrat: cas de l'acil-enzim. Complexos abortius: fixació no productiva.
6. Cinètica enzimàtica: Inhibició de la catàlisi enzimàtica: tipus d'inhibidors. Inhibidors reversibles: inhibició competitiva, no competitiva i acompetitiva. Anàlisi gràfica dels diferents tipus d'inhibició. Determinació de la constant d'inhibició K_i . Inhibidors irreversibles. Inhibició i activació per excés de substrat. Substrats competitiu.

7. Cinètica enzimàtica: Reaccions amb més d'un substrat: Notació de Cleland. Mecanisme de doble desplaçament (ping-pong); mecanisme seqüencial ordenat; mecanisme seqüencial estadístic; mecanisme de Theorell-Chance. Tractament matemàtic i anàlisi gràfica. Intercanvi isotòpic.
8. Cinètica enzimàtica: Cinètica dels estats efímers o fugaos (transients). Mètode de flux continu (continuous flow), flux detingut (stopped-flow) i de relaxació. Descripció, conceptes i tractament matemàtic. "Bursts": determinació de la concentració d'enzim. Magnitud de les constants de velocitat.
9. Cinètica enzimàtica: Efecte del pH sobre la reacció enzimàtica. Tractament cinètic a l'estadi estacionari. Funcions del pH de Michaelis. Grups ionitzables. Determinació del pK dels grups ionitzables que intervenen en la fixació del substrat i dels que intervenen en el procés catalític.
10. Cinètica enzimàtica: Enzims amb cinètica sigmoidal. Enzims allostèrics: models de Monod, Wyman i Changeux; de Koshland, Némethy i Filmer; de Rabin; de Frieden; de Ricard. Tractament matemàtic.
11. El centre actiu dels enzims: Definició i descripció. Identificació dels aminoàcids constituents del centre actiu: a) Mètodes indirectes: efecte del pH; ressonància magnètica nuclear. b) Mètodes directes: 1. Marcat amb part del substrat. 2. Marcat amb un quasi-substrat. 3. Marcat amb una quantitat limitada de reactiu específic d'aminoàcids. 4. Marcat amb un reactiu radiactiu. 5. Marcat amb un grup prostètic. Relació entre les estructures obtingudes per difracció de raigs X i l'estructura de l'enzim en solució.
12. El centre actiu dels enzims: Especificitat i estructura tridimensional del centre actiu. Forces que mantenen la configuració estèrica de l'enzim. Energies de fixació. Flexibilitat.

BIBLIOGRAFIA

- BOYER. "The Enzymes" 3^a edició. Diferents volums. Academic Press, New York. 1970-1982.
- BOYER. "The Enzymes". Vols. I i II. Student edition. Academic Press. New York. 1971.
- CANTOR & SCHIMMEL. "Biophysical Chemistry". Part III. Freeman San Francisco, 1980.
- CHRISTENSEN & PALMER. "Enzyme kinetics". 2nd. ed. Saunders. Philadelphia. 1974.
- CORNISH-BOWDEN. "Principles of enzyme kinetics". Butterworths. London. 1975.
- CORNISH-BOWDEN. "Fundamentals of enzyme kinetics". Butterworths. London. 1979.
- DIXON & WEBB. "Enzymes". 3rd ed. Longmans. London. 1979.
- FERSHT. "Estructura y mecanismo de los enzimas". Reverté. Barcelona. 1980.
- GUTFREUND. "Enzymes: Physical principles". Wiley. London. 1972.
- PALMER. "Understanding enzymes". Ellis Horwood. Chichester. 1981.
- ROBERTS. "Enzyme kinetics". Cambridge University Press. Cambridge. 1977.
- SCRIMGEOUR. "Chemistry and control of enzyme reactions". Academic Press. New York. 1977.
- VIRATELLE. "Enzimología". Omega. Barcelona. 1976.
- WONG. "Kinetics of enzyme mechanisms". Academic Press. London. 1977.
- WYNN. "Estructura y función de los enzimas". Omega. Barcelona. 1977.

Col.leccions

Advances in Enzymology
Annual Review of Biochemistry
Methods in Enzymology
Trends in Biochemical Sciences

AMPLIACIÓ DE BIOQUÍMICA

PART. III.

REGULACIÓ METABOLICA

TEMA 1 - CONCEPTES BÀSICS DE METABOLISME

- 1) Concepte d'energia lliure.
- 2) Relació de l'energia lliure amb la constant d'equilibri.
- 3) Reaccions acoblades.
- 4) L'ATP.
- 5) Desplaçament de l'equilibri de reaccions acoblades a l'hidròlisi de l'ATP.
- 6) Transportadors d'electrons: NADH i FADH₂.
- 7) EL NADPH.
- 8) El Coenzim A.
- 9) L'oxidació-reducció i la fosforilació oxidativa.
- 10) Etapes de l'obtenció d'energia dels aliments.
- 11) Regulació dels processos metabòlics.

TEMA 2 - CONCEPTES GENERALS DE REGULACIÓ METABÒLICA

- 1) Enzims marcadors de ritme.
- 2) Control genètic de la síntesi d'enzims: repressió i inducció.
- 3) Proenzims.
- 4) Recanvi proteic.
- 5) Isoenzims.
- 6) Compartimentació.
- 7) Complexes multienzimàtics.
- 8) Regulació de l'activitat enzimàtica: modificació covalent i modulació alostèrica.
- 9) Regulació hormonal: regulació de l'activitat enzimàtica i de l'expressió genètica.
- 10) Amplificació de senyals reguladores: i) Mecanismes de cascada, coagulació de la sang i metabolisme del glucògen de fetge; ii) Membranes excitables i sistemes sensorials, iii) cicles de substracte.
- 11) Regulació creuada.
- 12) Canvis en la regulació d'enzims de diferents espècies.

TEMA 3 - L'HEMOGLOBINA COM EXEMPLE DE ALOSTERISME

- 1) Diferències funcionals entre l'hemoglobina i la mioglobina.
- 2) Unió cooperativa de l'oxigen a l'hemoglobina.
- 3) L'efecte Bohr.
- 4) Paper del DPG.
- 5) Interaccions entre les subunitats.
- 6) Estabilització de la deoxihemoglobina per ponts salins.
- 7) Transmissió del moviment del àtom de Fe.
- 8) Mecanisme de l'unió cooperativa de l'oxigen a l'hemoglobina.
- 9) Mecanisme de l'efecte Bohr.
- 10) L'anèmia falciforme.

TEMA 4 - LA FOSFORILACIÓ COM EXEMPLE DE MODULACIÓ PER MODIFICACIÓ COVALENT REVERSIBLE

- 1) Control de processos intracel·lulars per estímuls externs mediat per la fosforilació de proteïnes.
- 2) Control neural i hormonal del metabolisme del glucogen en el múscul esquelètic dels mamífers.
- 3) Control hormonal del metabolisme del glucogen per fosforilació.
- 4) Paper de les fosfatases.
- 5) Paper de la proteïna quinasa dependent de AMPc en diversos processos cel·lulars.
- 6) La calmodulina.

TEMA 5 - REGULACIÓ DE LES PRINCIPALS VIES METABÒLIQUES

- 1) Glucòlisi.
- 2) Cicle de l'àcid cítric.
- 3) Fosforilació oxidativa.
- 4) Cicle de les pentoses.
- 5) Gluconeogènesi.
- 6) Metabolisme del glucogen.
- 7) Metabolisme dels àcids grassos.
- 8) Degradació dels aminoàcids i cicle de la urea.
- 9) Biosíntesi dels lípids i de les hormones esteroides.
- 10) Biosíntesi dels aminoàcids.
- 11) Biosíntesi dels nucleotids.

TEMA 6 - BIOSINTESI DELS NUCLEOTIDS

- 1) Defectes de la glucòlisi als glòbuls rojos i el transport d'oxigen.
- 2) Síndrome de Wericke-Korsakoff.
- 3) Deficiència de glucosa 6-fosfat deshidrogenasa.
- 4) Enfermetats del metabolisme del glucogen.
- 5) Galactosèmia.
- 6) Hiperammonèmia.
- 7) Desordres del metabolisme del metilmalonil CoA.
- 8) Alcaptonúria.
- 9) Fenilcetonúria.
- 10) Enfermetat de Tey-Sachs.
- 11) Hipercolesterolèmia i arterioesclerosi prematura.
- 12) Gota.
- 13) Síndrome de Lesch-Nyham.

TEMA 7 - DIGESTIÓ, TRANSPORT I INTEGRACIÓ DEL METABOLISME

- 1) Digestió enzimàtica dels aliments.
- 2) El paper del fetge en el processament i distribució dels nutrients.
- 3) Funcions especialitzades del múscul esquèletic, el cor, el cervell, el teixit adipós i els ronyons.
- 4) La sang.

TEMA 8 - HORMONES

- 1) Característiques generals de les hormones.
- 2) Hormones del hipotàlam i la pituitària.
- 3) L'adrenalina i la noradrenalina.
- 4) L'AMPcíclic.
- 5) L'insulina.
- 6) El glucagó.
- 7) La somatostatina.
- 8) Esteroids de l'escorça suprarrenal.
- 9) Hormones tiroidees.
- 10) Hormones sexuals.
- 11) Mode d'acció de les hormones esteroides.
- 12) Prostaglandines i tromboxans.

BIBLIOGRAFIA

- A.L. Lehninger. Bioquímica. Ed. Omega. 1978.
- L. Stryer. Bioquímica. Ed. Reverté. 1982.
- A.L. Lehninger. Principles of Biochemistry. Worth Publishers, Inc. 1982.
- C.A. Pasternak. Bioquímica Humana. Expaxs. 1980.
- A. White y otros autores. Principles of Biochemistry. McGraw-Hill Kogakusha. 1978.
- P. Cohen. Control de la actividad enzimática. Omega 1978.
- Harrison's. Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill. 1983.

Professor: Avilés, Cuchillo i Suau

curs : 1984-1985

Vist i plau.

Olandi B. Cuchillo

Signat: C. CUCHILLO

Cap de Departament

Date: 7/6/85 *[Signature]*