



TITULACIÓ: Bioquímica

NOM DE L'ASSIGNATURA: 20156 Química i enginyeria de proteïnes

CURS: 2002/2003

CRÈDITS: 8

- I. **PROPIETATS FONAMENTALS DELS AMINOÀCIDS I DE LES PROTEÏNES.**
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. Reactivitat química a pèptids. Implicacions estructurals i funcionals de la seqüència polipeptídica. Estratègies actuals per a la determinació de la seqüència de proteïnes. Síntesi química de pèptids; llibreries combinatorials.
- III. **DETERMINANTS CONFORMACIONALS I FUNCIONALS.**
Nivells d'estructuració tridimensional. Tipus de forces estabilitzadores de la conformació. Condicionants del plegament de proteïnes. Tipus principals d'estructures secundàries; aminoàcids que hi participen. Estructures supersecundàries i motius. Dominis estructurals. Estructura terciària. Conformació i funció a proteïnes fibroses: (α)queratina, fibroïna, col·lagen. Alguns exemples de proteïnes globulars: quimotripsina, lisozima, carboxipeptidasa, EGF/PCI.
- IV. **CORRELACIÓ ESTRUCTURA-FUNCIÓ A PROTEÏNES**
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.
- V. **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.
- VI. **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. La importància dels canvis conformacionals a proteïnes. Malalties conformacionals: l'exemple dels prions. Plegament de proteïnes *in vivo*: les xaperones moleculars
- 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. Sondes químiques. Susceptibilitat a les proteases. Predicció de la conformació en base a la seqüència i a relacions d'homologia de les proteïnes. Anàlisi de l'estructura quaternària.
- VIII. **PROCESSOS I MODIFICACIONS POST-TRADUCCIÓ.**
El plegament, el transport, i l'associació de proteïnes en el medi intracel·lular. Modificacions de grups terminals i de cadenes laterals; implicacions funcionals. Proteolisi limitada, pre-proteïnes, zimògens. Activació en cascada. Alguns sistemes regulats per proteolisi limitada: coagulació de la sang, proenzims digestius... Evolució de zimògens. Recanvi proteic *in vivo*. El proteosoma.
- IX. **INTERACCIÓ PROTEÏNA - L·LIGAND.**
Forces que intervenen en l'associació proteïna-l·ligand. Determinació dels paràmetres termodinàmics de la interacció. Propietats dels llocs de fixació de l·ligands en diferents proteïnes: immunoglobulines, serinproteases, hemoglobines... Interacció de proteïnes amb altres macromolècules.

X. EVOLUCIÓ BIOQUÍMICA DE PROTEÏNES.

Relacions evolutives entre proteïnes; mecanismes d'evolució. Detecció i anàlisi d'homologies. Arbres filogenètics. Velocitats de divergència. 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.

XI. 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.

XII. REDISENY DE PROTEÏNES. SINTESI "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

- Brandén 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
- Lesk, A.M. **Introduction to Protein Architecture** (2001) Oxford University Press
- Schultz, G.E. i Schirmer, R.H. **Principles of Protein Structure** (1979) Springer Verlag, Berlin
- Bradshaw R.A. i Purton M., **Proteins: Forms and Function** (1990) Elsevier, Cambridge.
- Buckel, P. (ed), **Recombinant Protein Drugs** (2001), Birkhäuser Verlag, Basel
- Cleland J.L. & Craik C.S., **Protein Engineering. Principles and Practice**. (1996) John Wiles & Sons Ltd., Chichester.
- Fasman G.D. (ed.), **Prediction of Protein Structure and the Principles of Protein Conformation**. (1989) Plenum Pub.Co., New York.
- 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.
- Rees A.R., Sternberg M.J.E. & Wetzel R., **Protein Engineering. A Practical Approach**. (1992). IRL Press, Oxford.
- 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/old/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 i bases de dades estructurals de proteïnes

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://scop.mrc-lmb.cam.ac.uk/scop/
CATH:	http://www.biochem.ucl.ac.uk/bsm/cath/
DALI:	http://www2.embl-ebi.ac.uk/dali/

PROFESSORAT	Teoria:	Josep Vendrell (C2/219) i Salvador Ventura (C2/221)
	Problemes:	Salvador Ventura (C2/221)

AVALUACIÓ DE L'ASSIGNATURA

Es farà un examen conjunt dividit en les parts de teoria i problemes, que tindran un pes a la puntuació del 80% i 20% respectivament. La part de teoria podrà constar de preguntes de resposta curta i preguntes de resposta múltiple.

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, allà on això sigui aplicable, la participació en aquests seminaris.