

# QUÍMICA I ENGINYERIA DE PROTEÏNES

Llicenciatures de Bioquímica i de Química. Curs 2003-2004

- 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. COM I PERQUÈ S'ASSOCIEN LES 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. Estudis de dinàmica molecular de proteïnes. Implicacions biològiques i biotecnològiques. La importància dels canvis conformacionals a proteïnes. Patologies 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 - LLIGAND.

Forces que intervenen en l'associació proteïna-lligand. Determinació dels paràmetres termodinàmics de la interacció. Propietats dels llocs de fixació de lligands en diferents proteïnes: immunoglobulines, serinproteases, hemoglobines... Interacció de proteïnes amb altres macromolècules.

#### X. EVOLUCIÓ BIOQUÍMICA DE PROTEÏNES.

Especiació i diferenciació proteiques. Mecanismes mutagènics i evolutius que afecten l'estructura de gens i proteïnes. Variacions seqüencials en proteïnes relacionades evolutivament, i els seus efectes conformacionals i funcionals. Arbres filogenètics. Homologies, isologies, analogies: exemples. 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. 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.

#### XII. PRODUCCIÓ ARTIFICIAL DE PROTEÏNES.

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

#### XIII. 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 I ADRECES WEB

- #Brandèn C. i Tooze J., **Introduction to Protein Structure** (1999) Garland Pub. New York.
- 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.
- Creighton T.E., **Proteins. Structures and Molecular Properties.** (1993) (segona edic.) Freeman W.H. and Co., New York.

- Fasman G.D. (ed.), **Prediction of Protein Structure and the Principles of Protein Conformation.** (1989) Plenum Pub.Co., New York.
- #Fersht A. **Structure and Mechanisms in Protein Science** (1999) W.H. Freeman & Co., New York
- Glick, B.R. & Pasternak, J.J. **Molecular Biotechnology** (1998) ASM Press, Washington
- #Gomez-Moreno C. i Sancho J. **Estructura de Proteínas** (2003) Ariel Ciencia, Barcelona.
- 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.
- 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/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>

---

PROFESSORAT

Teoria: F. Xavier Aviles

Problemes: F. Xavier Aviles