

## **Programa de QUÍMICA i ENGINYERIA DE PROTEÏNES.**

### **Assignatura optativa de Química. 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 fisico-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  $\alpha$ . Proteïnes  $\alpha/\beta$ . Proteïnes  $\beta$ . Mètodes de classificació. Conformació i funció a proteïnes fibroses:  $\alpha$ -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  $\alpha$ -gir- $\alpha$ , 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 - LLIGAND.

Forces que intervien en l'associació proteïna-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

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

---

|             |            |                             |                                                                        |
|-------------|------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| PROFESSORAT | Teoria:    | Josep Vendrell (C2/219)     | <a href="mailto:josep.vendrell@uab.es">(josep.vendrell@uab.es)</a>     |
|             |            | Salvador Ventura (C2/423.2) | <a href="mailto:salvador.ventura@uab.es">(salvador.ventura@uab.es)</a> |
|             | Problemes: | Salvador Ventura            |                                                                        |

---

## AVALUACIÓ DE L'ASSIGNATURA

### Docència de 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.

### 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.