

Química i enginyeria de proteïnes**2015/2016**

Codi: 100935

Crèdits: 6

Titulació	Tipus	Curs	Semestre
2500253 Biotecnologia	OB	3	1

Professor de contacte

Nom: Josep Vendrell Roca

Correu electrònic: Josep.Vendrell@uab.cat

Utilització de llengües

Llengua vehicular majoritària: català (cat)

Altres indicacions sobre les llengües

Partint d'un acord entre estudiants i professor, part de la docència de teoria es podrà fer en anglès.

Prerequisits

No hi ha prerequisits oficials, però se suposa que l'estudiant ha adquirit coneixements suficientment sòlids de les assignatures dels dos primers cursos, en especial de les de Fonaments de Química, Química Orgànica, Bioquímica i Tecnologia del DNA recombinant.

Com en altres matèries, gran part de la bibliografia està en anglès, idioma que també és utilitzat a les figures projectades a les classes de teoria i, eventualment, també a la comunicació oral.

Objectius

L'assignatura Química i Enginyeria de Proteïnes forma part de la matèria "Proteïnes i àcids nucleics: estructura, funció i enginyeria" de la que les dues primeres assignatures s'han impartit al segon curs. En aquesta assignatura s'estudien les característiques estructurals i funcionals dels aminoàcids, els pèptids i les proteïnes tant des d'un punt de vista bàsic com aplicat, les metodologies emprades en la seva anàlisi i modificació i les seves aplicacions biomèdiques i biotecnològiques.

Les proteïnes són les molècules efectores de molts processos bioquímics i biològics, gran part dels quals han estat vistos els dos primers cursos. Tanmateix, el coneixement de la seva estructura i funció es fonamental per a la comprensió transversal i aprofundida d'un bon nombre de matèries del Grau de Biotecnologia. Els coneixements teòrics adquirits en l'assignatura de Química i Enginyeria de Proteïnes es complementen amb una formació pràctica al laboratori en l'assignatura de Laboratori Integrat 5. Els objectius específics de l'assignatura són:

- Aprofundir en el coneixement de les característiques físico-químiques dels aminoàcids i els pèptids
- Descriure i aplicar les metodologies per a l'anàlisi de la seqüència de proteïnes i síntesi de pèptids.
- Reconèixer els elements estructurals, els diferents nivells de complexitat, els tipus de plegaments de proteïnes i la seva capacitat de formació d'estructures d'ordre superior.
- Saber recórrer a les fonts d'informació adequades per establir classificacions estructurals de proteïnes.
- Conèixer i saber explicar els mètodes més habituals d'anàlisi de la conformació i l'estabilitat de les proteïnes, inclosos els d'anàlisi tridimensional.
- Descriure les bases moleculars del plegament de proteïnes, de la seva dinàmica molecular, del seu processament post-traducciona i del seu trànsit intra- i extracel·lular.
- Saber establir relacions evolutives entre proteïnes i conèixer els mètodes d'anàlisi i de predicció estructural.

- Conèixer i saber com aplicar les metodologies més habituals per a la producció i purificació de proteïnes recombinants.
- Saber dissenyar estratègies per a la modificació i optimització de les propietats de les proteïnes. Conèixer les bases per al disseny de proteïnes i les metodologies utilitzades en aquests processos.
- Assolir una visió global de les relacions estructura-funció a proteïnes i de les aplicacions d'aquestes biomolècules a la medicina, la indústria i la recerca.
- Integrar els coneixements teòrics adquirits per interpretar els resultats d'experiments científics i per resoldre problemes experimentals, utilitzant la terminologia científica adequada.

Competències

- Aplicar els recursos informàtics per a la comunicació, la recerca d'informació, el tractament de dades i el càlcul.
- Descriure les bases moleculars, cel·lulars i fisiològiques de l'organització, el funcionament i integració dels organismes vius en el marc de la seva aplicació als processos biotecnològics.
- Fer una presentació oral, escrita i visual d'un treball a una audiència professional i no professional, tant en anglès com en les llengües pròpies.
- Interpretar resultats experimentals i identificar elements consistents i inconsistents.
- Llegir textos especialitzats tant a llengua anglesa com a les llengües pròpies.
- Obtenir informació de bases de dades i utilitzar el programari necessari per a establir correlacions entre estructura, funció i evolució de macromolècules.

Resultats d'aprenentatge

1. Analitzar correctament dades sobre constants d'afinitat i llocs d'unió lligand-macromolècula.
2. Aplicar els recursos informàtics per a la comunicació, la recerca d'informació, el tractament de dades i el càlcul.
3. Classificar proteïnes en famílies estructurals partint de dades sobre seqüència i estructures secundària i terciària.
4. Deduir relacions evolutives entre macromolècules partint de l'anàlisi de dades seqüencials.
5. Descriure correctament les bases moleculars del plegament, el trànsit, la modificació i el recanvi de proteïnes.
6. Extreure estructures tridimensionals de macromolècules de bases de dades i manejar el programari necessari per a visualitzar-les i comprendre les relacions estructura-funció.
7. Extreure informació de les bases de dades genòmiques i proteòmiques.
8. Fer una presentació oral, escrita i visual d'un treball a una audiència professional i no professional, tant en anglès com en les llengües pròpies.
9. Identificar motius i dominis conservats de proteïnes.
10. Interpretar dades experimentals sobre estabilitat i plegament de proteïnes.
11. Interpretar els resultats que s'obtenen d'estudis estructurals de proteïnes i àcids nucleics.
12. Interpretar resultats experimentals i identificar elements consistents i inconsistents.
13. Llegir textos especialitzats tant a llengua anglesa com a les llengües pròpies.
14. Valorar les diferents tècniques d'anàlisi estructural i decidir sobre la seva aplicació a situacions experimentals concretes.

Continguts

TEORIA

I. Propietats fonamentals dels aminoàcids i de les proteïnes

Les proteïnes, els pèptids i les seves funcions als éssers vius. Estructura i propietats físico-químiques dels aminoàcids. Reactivitat química. Aportació diferencial dels aminoàcids a les propietats de les proteïnes. Relacions evolutives.

II. L'enllaç peptídic i la seqüència polipeptídica

Estereoquímica de l'enllaç peptídic. Tipus de pèptids naturals. Reactivitat química a pèptids. La seqüència polipeptídica. Estratègies per a la determinació de la seqüència de proteïnes. Síntesi química de pèptids; biblioteques combinatorials.

III. Determinants conformacionals. Estructures secundàries

Jerarquia estructural. Tipus de forces estabilitzadores de la conformació. Cooperativitat de les interaccions febles. Condicionants del plegament de proteïnes. Tipus principals d'estructures secundàries.

IV. Classificació estructural de les proteïnes

Estructures supersecundàries i motius. Dominis estructurals. Estructura terciària. Classificació de dominis. Conformació i funció a proteïnes fibroses. IDPs- Proteïnes intrínsecament desordenades.

V. Correlació estructura-funció. Exemples

Funcions generals de les proteïnes. Proteïnes enzimàtiques: exemples. Proteïnes que s'uneixen a àcids nucleics: exemples. Motors moleculars: exemples. Proteïnes de membrana.

VI. Estructura quaternària de proteïnes

Avantatges de l'adopció d'estructures quaternàries. Protòmers i subunitats. Principis generals de la formació d'estructures quaternàries; interfícies, geometries, simetries. Exemples de proteïnes oligomèriques: relacions estructura-funció i regulació de l'activitat

VII. Determinació de l'estructura tridimensional de les proteïnes

Metodologies generals de caracterització estructural de proteïnes. Anàlisi en dissolució: IR, DC, UV-Vis, fluorescència. Anàlisi en fase sòlida: cristal·lografia - raigs X i criomicroscòpia electrònica. Espectroscòpia de RMN: estructura 3D en dissolució.

VIII. Plegament i dinàmica conformacional

Plegament i desplegament de proteïnes: estat natiu i estat desplegat. Mètodes d'anàlisi del plegament. Característiques termodinàmiques i mecanístiques del procés de plegament; models que el descriuen. Plegament i agregació; les malalties conformacionals. Plegament de proteïnes *in vivo*: les chaperones moleculars. Dinàmica molecular de proteïnes.

IX. Processos i modificacions post-traducció

Tipus de modificacions post-traducció i implicacions funcionals. Transport i modificacions associades. Proteòlisi limitada: pre-proteïnes, zimògens. Exemples de regulació per proteòlisi limitada: coagulació, enzims digestius. Degradació i recanvi proteic *in vivo*.

X. Interacció proteïna-ligand

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

XI. Evolució bioquímica de proteïnes

Relacions evolutives a proteïnes. Detecció i anàlisi d'homologies; bases de dades seqüencials; arbres filogenètics. Evolució convergent i divergent; exemples. De la seqüència a l'estructura i la funció. Predicció d'estructura 3D; modelat conformacional. Evolució de genomes i evolució proteica.

XII. Enginyeria de proteïnes: disseny racional

Disseny racional: la mutagènesi dirigida com eina d'anàlisi i modificació de proteïnes. Exemples i aplicacions de l'enginyeria de proteïnes en l'anàlisi, modificació i millora de l'estructura, l'estabilitat, i la funcionalitat.

XIII. Enginyeria de proteïnes: evolució dirigida i síntesi de novo

Evolució dirigida: mutagènesi a l'atzar i enginyeria de proteïnes per mètodes combinatoris. Mètodes de generació i selecció de variants. Exemples de proteïnes redissenyades. Disseny de proteïnes *de novo* - algorismes computacionals.

Fora de programa. XIV. Enginyeria de proteïnes: producció heteròloga

Objectius de l'enginyeria de proteïnes i cicle productiu. Estratègies generals per a l'expressió heteròloga de proteïnes recombinants. Expressió heteròloga en diferents organismes; elecció del sistema d'expressió. Metodologies per a la purificació i l'anàlisi de proteïnes recombinants. Aquest tema no forma part del programa perquè els seus continguts, àmpliament transversals, s'han vist a l'assignatura *Tecnologia del DNA recombinant*

PROBLEMES

El contingut d'aquest apartat es lliurarà en forma de dossier el començament del semestre a través del Campus Virtual i consisteix en una quantitat determinada d'enunciats de problemes relacionats amb els temes desenvolupats a Teoria. El dossier podrà ser actualitzat periòdicament. Les pròpies característiques de les diverses parts del temari de Teoria fan que els enunciats dels problemes es concentrin en alguns aspectes determinats.

Metodologia

Les activitats formatives de l'assignatura es divideixen en classes de teoria, classes de resolució de problemes o casos pràctics, lliurament de treballs mitjançant el Campus Virtual i seminaris/tutories. Aquestes darreres sessions de tutoria/seminaris complementen les oficialment programades i es faran durant el darrer terç del curs per discutir alguns seminaris seleccionats.

Classes de teoria

El professor/a explicarà el contingut del temari amb el suport de material audiovisual que estarà a disposició dels estudiants al Campus Virtual de l'assignatura amb antelació a l'inici de cada tema. Aquestes sessions expositives, de les que n'hi ha previstes 38, constituïran la part més important de la docència presencial. És recomanable que els estudiants disposin del material publicat al CV en forma impresa per tal de poder seguir les classes amb més comoditat i que consultin de forma regular els llibres recomanats a l'apartat de Bibliografia d'aquesta guia docent

A indicacions del professor/a, els coneixement d'algunes parts escollides del temari hauran de ser cercats i estudiats mitjançant aprenentatge autònom per part dels estudiants, per al que es proporcionarà informació sobre localitzacions a llibres de text, pàgines web, etc. Aquest material d'estudi autònom i altres qüestions/problemes pràctics que es puguin plantejar podran ser, en part, el contingut de les sessions de tutoria.

Resolució de problemes o casos pràctics

Els estudiants es dividiran en dos grups (A i B), les llistes dels quals es faran públiques a començaments de curs, i assistiran a les sessions programades pel seu grup. Està previst que es facin 7 sessions que es dedicaran a la resolució de casos pràctics i problemes experimentals relacionats amb els continguts del programa de teoria.

Els estudiants hauran de treballar els problemes fora de l'horari de classe, ja sigui individualment o en grup. Les sessions presencials seran generalment no expositives, de manera que la resolució dels problemes o casos pràctics es farà conjuntament entre estudiants i el professor de problemes. Periòdicament, el professor de problemes informarà de la futura recollida d'algun problema que s'haurà de dur resolt i lliurar-lo a l'inici de la sessió posterior. També de manera periòdica caldrà resoldre i lliurar problemes presencialment a sessions escollides a l'atzar.

Lliurament de treballs

A través del Campus Virtual es proposarà exercicis o cassos pràctics que els alumnes hauran de treballar i resoldre individualment o en grups de dues persones abans d'una data concreta. Es preveu un total de dos o tres lliuraments al llarg del semestre que s'hauran d'enviar - en format PDF - mitjançant l'eina de lliurament d'arxius del Campus Virtual dins del termini establert. Aquesta activitat docent està dissenyada per complementar la docència tant de teoria com de problemes/casos pràctics.

Seminaris/tutories

Essent els continguts de l'assignatura força extensos, resulta aconsellable proposar que els continguts d'una part de la matèria siguin preparats de manera autònoma per part dels estudiants (vegeu el segon paràgraf dedicat a la metodologia en classes de teoria). A començaments de semestre s'informarà a través del CV de la llista de punts del temari o relacionats amb el temari que hauran de ser preparats pels estudiants en grups de 3-4 persones. Donat que la llista no contindrà suficients temes per a que cada grup n'elabori un de manera exclusiva, és possible que un mateix tema sigui tractat per més d'un grup. El professor establirà les pautes d'aquesta activitat durant el primer mes de docència. Tanmateix, les iniciatives per preparar seminaris de temàtica no prevista però clarament relacionada amb l'assignatura seran benvingudes.

Per la preparació del seminaris es podrà programar tutories amb els grups d'estudiants interessats a fer-les. Els seminaris preparats pels diferents grups seran lliurats a través del Campus virtual dins dels límits de les dates fixades i anunciades amb antelació.

Com es deia a l'inici d'aquest apartat sobre metodologia docent, es programarà tres sessions de seminaris fora de l'horari oficial on es presentaran públicament alguns seminaris seleccionats (2-3 seminaris per sessió). La tria d'aquests seminaris no obehirà necessàriament a criteris de qualitat sinó a criteris d'oportunitat per complementar la docència feta a les classes presencials.

Calendari d'activitats

A la programació elaborada per la coordinació de la titulació hi figura hores de docència els dilluns, dimecres, dijous i els divendres, estant els problemes/casos pràctics generalment programats els dimecres i els dijous. Donat que, com s'ha especificat abans, hi ha previstes 38 sessions de teoria i 7 sessions de problemes/casos pràctics, en el Campus Virtual anirà apareixent actualitzada la informació sobre quines sessions específiqúes dediquen a teoria i a problemes, que poden sofrir lleugeres modificacions segons la marxa del curs i altres circumstàncies. El CV de l'assignatura també informarà sobre les dates dels lliuraments i de les sessions de seminaris.

Nota addicional: degut a canvis freqüents en l'agenda del responsable de l'assignatura a causa de la seva dedicació institucional durant el curs 2015-2016, la programació de les diverses sessions presencials pot sofrir algunes variacions respecte als horaris inicialment establerts per la coordinació. Aquests canvis seràn sempre programats amb antelació suficient i de comú acord amb el coordinador del Grau, respectant sempre i en tot cas la càrrega docent global abans esmentada.

El calendari de les proves parcials es podrà consultar al CV de l'assignatura o a la pàgina web de la Facultat.

Material disponible al Campus Virtual de l'assignatura

Guia docent

Presentacions utilitzades pels professors a classes de teoria

Dossier de problemes

Calendari esquemàtic de les activitats docents

I tot aquell material que es vagi generant al llarg del semestre

Activitats formatives

Títol	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Tipus: Dirigides			
Classes de teoria	38	1,52	1, 3, 5, 9, 10, 12, 13, 14
Resolució de problemes o casos pràctics	7	0,28	1, 4, 7, 10, 11, 12, 14
Tipus: Supervisades			
Lliurament d'exercicis	4	0,16	2, 4, 6, 7, 9, 10, 11
Preparació de seminaris	4	0,16	2, 6, 8, 11, 12, 13
Tutories/presentació de seminaris	3	0,12	2, 8, 11, 12
Tipus: Autònomes			
Estudi - treball autònom	65	2,6	1, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14
Treball en grup o individual per resolució de problemes o lliuraments. Cerca d'informació	20	0,8	2, 4, 6, 7, 11, 12

Avaluació

L'avaluació de l'assignatura serà individual i continuada i estarà subdividida en els mòduls següents: proves parcials on s'integrarà la teoria i els problemes, resolució presencial de problemes, lliuraments d'exercicis mitjançant el Campus virtual i elaboració d'un seminari.

Proves parcials integrades de teoria i problemes

Hi haurà tres proves parcials al llarg del semestre que constaran de preguntes tipus test, preguntes curtes i exercicis-problemes. Les preguntes tipus test suposaran el 50% de la nota total de cada prova i les preguntes curtes i exercicis-problemes el 50% restant. D'aquesta manera es pretén fer una avaluació integrada de tots els conceptes vistos a classes presencials. El calendari de les proves es podrà consultar al CV de l'assignatura o a la pàgina web de la Facultat.

Els exàmens parcials tenen caràcter eliminatori, de manera que aquells estudiants que hagin obtingut als dos primers parcials una nota igual o superior a 4,0 obtindran una nota per aquest apartat que serà el promig de les notes dels tres parcials. Aquells estudiants que no hagin superat el valor de 4,0 en qualsevol dels dos primers parcials s'hauran d'examinar del parcial o parcials pendents el dia del tercer examen, essent les darreres notes les que es tindran en compte pel càlcul de la nota final. Tanmateix, és possible accedir a millorar la nota de parcials prèviament superats, amb l'única condició de renunciar a la primera nota obtinguda.

Cadascuna de les proves tindrà un pes del 25% a la nota total del curs; per tant, el pes total d'aquest apartat en la nota final és d'un 75%. Cal observar que, en suposar tan sols el 25% del total de la nota, el darrer examen parcial no és recuperable.

Resolució presencial de problemes

A les classes presencials de problemes es resoldran els enunciats del dossier de problemes/casos pràctics que estarà publicat al CV. Els estudiants hauran de preparar els problemes previstos per cadascuna de les sessions. En alguna d'aquestes sessions, previ avís per part del professor, els estudiants lliuraran alguns dels exercicis proposats, que posteriorment seran corregits i comentats a classe. En altres ocasions caldrà resoldre presencialment problemes en sessions escollides a l'atzar.

El pes total d'aquest apartat és del 5% de l'assignatura i es calcularà com el promig de les notes de cada lliurament (tres com a màxim).

Lliuraments d'exercicis mitjançant el Campus Virtual

Els lliuraments s'hauran de resoldre individualment o per parelles i es lliuraran mitjançant l'eina corresponent del CV abans d'una data concreta, que serà anunciada amb suficient antelació. Cal respectar estrictament la data de lliurament ja que el CV rebutja automàticament qualsevol lliurament fora de termini. No es podrà admetre lliuraments enviats fora de termini per un altre mitjà.

El pes d'aquest apartat en la nota és del 10%, que es calcularà a partir del promig de les notes obtingudes.

Seminaris

L'avaluació dels seminaris preparats en grups de 3-4 persones comptarà un 10% de la nota final. A les tres sessions que es programaran fora de l'horari oficials presentaran públicament alguns seminaris seleccionats, en especial aquells que cobreixin les parts del temari no exposades a classe. A l'examen del tercer parcial hi constarà un nombre limitat de preguntes sobre aquests seminaris exposats públicament.

Avaluació global

Els estudiants han de participar i ser avaluats en tots els apartats de l'assignatura per poder-la superar. A banda de la nota mínima de 4,0 que cal obtenir en els dos primers parcials per tal d'eliminar-ne la matèria corresponent, l'única nota mínima exigida per poder superar l'assignatura és la del 35% del màxim a la nota mitjana dels tres exàmens parcials.

L'assignatura es considerarà aprovada quan la suma final dels quatre apartats en què es subdivideix la nota assoleixi el 5,0.

Un estudiant obtindrà la qualificació de "No avaluable" si la valoració de totes les activitats d'avaluació realitzades no li permet assolir la qualificació global de 5 en el supòsit que hagués obtingut la màxima nota en totes elles.

Activitats d'avaluació

Títol	Pes	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Lliurament d'arxius mitjançant el CV	10%	1	0,04	3, 4, 7, 8, 11, 13
Lliurament de casos/problemes resolts a classe	5%	1	0,04	1, 11, 12, 14
Proves parcials de teoria	75%	6	0,24	1, 3, 4, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14
Seminaris	10%	1	0,04	2, 6, 7, 8, 9, 10, 13

Bibliografia

Bàsica

Brandén C. i Tooze J., Introduction to Protein Structure (1999) Garland Pub.
Buxbaum E. Fundamentals of Protein Structure and Function (2007) Springer
Gómez-Moreno C i Sancho J. (eds.) Estructura de Proteínas (2003) Ariel Ciencia
Petsko, R. & Ringe, D., Protein Structure and Function (2003) Blackwell Publishing
Whitford, D., Proteins: Structure and Function (2005) Wiley

Complementària

- Buckel, P. (ed), Recombinant Protein Drugs (2001), Birkhäuser Verlag

- Bujnicki, J.M. (ed.) Prediction of protein structure, functions and interactions (2008) Wiley
- Buxbaum, E., Fundamentals of Protein Structure and Function (2007), Springer
- Creighton T.E., Proteins. Structures and Molecular Properties. (1993) (2nd ed.) Freeman W.H. & Co.
- Fersht A. Structure and Mechanism in Protein Science (1999) W.H. Freeman & Co.
- Glick, B.R. & Pasternak, J.J. Molecular Biotechnology (1998) ASM Press
- Kamp, R.M., Calvete, J. J., Choli-Papadopoulou, T. Methods in Proteome and Protein Analysis (2004) Springer-Verlag
- Kessel, A. & Ben-Tal, N. Introduction to Proteins: Structure, Function and Motion (2010) CRC Press
- Kraj, A. & Silberring, J. (eds) Introduction to Proteomics (2008) Wiley
- Lesk, A.M. Introduction to Protein Science (2010) Oxford University Press
- Lutz, S., Bornscheuer, U.T. (eds.) Protein Engineering Handbook (2008) Wiley
- Oxender D.L. i Fox C.F., Protein Engineering (1987) Alan Liss Inc.
- Patthy, L. Protein Evolution(2007) (2nd ed.) Wiley
- Perutz M., Protein Structure. New Approaches to Disease and Therapy. (1992). Freeman W.H. & Co.
- Schultz, G.E. & Schirmer, R.H. Principles of Protein Structure (1979) Springer Verlag
- Park, S.J., Cochran, J.R. Protein Engineering and design (2009) CRC Press
- Sternberg M.J.E. Protein Structure Prediction. (1996) IRL- Oxford University Press
- Twyman, R., Principles of Proteomics (2004) Taylor & Francis
- Veenstra, T.D. & Yates, J.R. Proteomics for Biological Discovery (2006) Wiley
- Walsh, G. Proteins: Biochemistry and Biotechnology (2001) Wiley

Llocs de cerca bibliogràfica (en negreta els mésdestacats)

NCBI PubMed search

Biblioteques de la UAB

Medline

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

3Dee database

BLAST a NCBI

CATH

Comparative Sequence Analysis

DALI

EMBL

Human Genome

European Bioinformatics Institute

EXPASY (Swiss Inst. of Bioinformatics)

Molecular visualization resources

Molscript

National Center for Biotechnology Information

PIR

Pfam home page

Predict protein

Protein Engineering (2102) Edited by Pravin Kaumaya

Protein Engineering, Design and Selection

Protein Explorer
Protein sequence Analysis
ProteinDataBank
ProteinDataBank - Europe
PyMol home page
RasMol
SCOP
Structural protein domain classification
Swiss-PDBViewer/DeepView
SWISS-PROT
WHAT IF software
World index of molecular visualization resources
Llocs generals i d'iniciació, cursos de proteïnes i de Bioquímica estructural
Molecular Models for Biochemistry
P. Reisberg's Biochemistry pages
BioMolecules in the Classroom
Curs de proteïnes amb temaris, auto-tests, etc
Principles of Protein Structure Using the Internet
Bioquímica - Devlin
Protein explorer
Medical Biochemistry
BioROM