

Enginyeria de Proteïnes

Codi: 102521
Crèdits: 6

Titulació	Tipus	Curs	Semestre
2502444 Química	OT	4	2

Professor/a de contacte

Nom: David Reverter Cendrós

Correu electrònic: David.Reverter@uab.cat

Utilització d'idiomes a l'assignatura

Llengua vehicular majoritària: català (cat)

Grup íntegre en anglès: No

Grup íntegre en català: No

Grup íntegre en espanyol: No

Equip docent

David Reverter Cendrós

Prerequisits

No hi ha prerequisits oficials, però se suposa que l'estudiant ha adquirit prèviament coneixements suficientment sòlids de les assignatures dels tres primers cursos, en especial de les assignatures Fonaments de Biologia Molecular i Cel·lular de 1r curs i Bioquímica de 3r curs.

Com en altres matèries, gran part de la bibliografia està en anglès, idioma que també és utilitzat de manera important a les figures i presentacions projectades a les classes de teoria i en altres activitats. S'avaluarà positivament que els alumnes el facin servir en alguna activitat dirigida (Problemes, Seminaris ... etc).

Objectius

Objectius generals. En aquesta assignatura s'estudien les característiques estructurals, funcionals i de reactivitat/interacció dels aminoàcids, els pèptids i les proteïnes. També, com han evolucionat biològicament i com podem transformar-les per redisseny racional, evolució dirigida o modificació química-biològica en el laboratori a fi que adoptin estructures, superestructures i propietats d'interès fonamental i aplicat. Les proteïnes són molècules estructurals, reguladores i efectores en la majoria de processos bioquímics i biològics, naturals/patològics/d'interès industrial, així com protagonistes habituals i entre els més diversos d'ells. El coneixement de les seves propietats i estratègies per a transformar-les es fonamental per a la comprensió i domini aprofundit d'un bon nombre de matèries del Grau de Química.

Objectius concrets de l'assignatura.

- Aprofundir en el coneixement de les característiques físic-químiques dels aminoàcids, pèptids i proteïnes, així com de la seva reactivitat i modificacions.
- Descriure i aplicar les metodologies per a l'anàlisi de la seqüència de proteïnes i la 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 seleccionar estratègies per a la modificació i optimització de les propietats dels pèptids i de les proteïnes. Conèixer les bases per seu disseny, per la construcció de mini-, super-estructures i mimètics, i les metodologies utilitzades en aquests processos. També, conèixer aproximacions que hagin resultat vàlides per a formar nano-estructures i nano-sondes amb elles.
- 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

- "Interpretar les dades obtingudes mitjançant mesures experimentals, incloent-hi l'ús d'eines informàtiques; identificar-ne el significat i relacionar les dades amb les teories químiques, físiques o biològiques apropiades."
- Adaptar-se a noves situacions.
- Aprendre de manera autònoma.
- Comunicar-se oralment i per escrit en la llengua pròpia.
- Demostrar iniciativa i esperit emprenedor.
- Demostrar que es comprenen els conceptes, els principis, les teories i els fets fonamentals de les diferents àrees de la química.
- Gestionar l'organització i la planificació de tasques.
- Gestionar, analitzar i sintetitzar informació.
- Mostrar sensibilitat en qüestions mediambientals.
- Obtenir informació, incloent-hi la utilització de mitjans telemàtics.
- Proposar idees i solucions creatives.
- Raonar de forma crítica.
- Reconèixer i analitzar problemes químics i plantejar respostes o treballs adequats per a resoldre'ls.
- Resoldre problemes i prendre decisions.
- Treballar en equip i cuidar les relacions interpersonals de treball.
- Utilitzar la informàtica per al tractament i presentació d'informació.

Resultats d'aprenentatge

1. Adaptar-se a noves situacions.
2. Analitzar dades sobre constants d'afinitat i llocs d'unió lligand-macromolècula.
3. Aprendre de manera autònoma.
4. Classificar proteïnes en famílies estructurals partint de dades sobre seqüència i estructures secundària i terciària.
5. Comunicar-se oralment i per escrit en la llengua pròpia.
6. Deduir relacions evolutives entre macromolècules partint de l'anàlisi de dades seqüencials.
7. Demostrar iniciativa i esperit emprenedor.
8. Descriure les metodologies bàsiques de la tecnologia del DNA recombinant per aplicar-les a l'expressió de proteïnes recombinants.
9. Descriure les propietats fonamentals d'aminoàcids i proteïnes.
10. Extreure estructures tridimensionals de macromolècules de bases de dades.
11. Extreure informació de les bases de dades genòmiques i proteòmiques.
12. Gestionar l'organització i la planificació de tasques.
13. Gestionar, analitzar i sintetitzar informació.
14. Identificar motius i dominis conservats de proteïnes.
15. Interpretar dades experimentals sobre estabilitat i plegament de proteïnes.

16. Interpretar la reactivitat dels grups químics de les proteïnes en el context de les estructures i de l'entorn en què actuen.
17. Manejar el programari necessari per visualitzar estructures tridimensionals de macromolècules i comprendre les relacions estructura-funció.
18. Mostrar sensibilitat en qüestions mediambientals.
19. Obtenir informació, incloent-hi la utilització de mitjans telemàtics.
20. Proposar estratègies per a l'obtenció de mutants d'una proteïna recombinant i per a la purificació d'aquesta.
21. Proposar idees i solucions creatives.
22. Raonar de forma crítica.
23. Reconèixer la capacitat de les diferents tècniques d'anàlisi estructural de macromolècules i decidir sobre la seva aplicació a situacions experimentals concretes.
24. Resoldre problemes i prendre decisions.
25. Treballar en equip i cuidar les relacions interpersonals de treball.
26. Utilitzar la informàtica per al tractament i presentació d'informació.

Continguts

TEORIA de l'assignatura QUÍMICA I ENGINYERIA DE PROTEÏNES

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 i relacions evolutives.

II. L'enllaç peptídic i la seqüència polipeptídica.

Estereoquímica de l'enllaç peptídic. Tipus de pèptids. 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. Classificació de proteïnes globulars i els seus diferents mètodes. Conformació i funció a proteïnes fibroses: α -queratina, fibroïna, col·lagen. Bases de dades CATH i SCOP. Exemples de cerca i classificació.

V. Correlació estructura-funció a proteïnes. 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 i factors que la governen. Protòmers i subunitats. Disposicions dels protòmers a l'espai; simetries. Exemples de proteïnes oligomèriques: relacions estructura-funció i regulació de l'activitat

VII. Determinació de l'estructura tridimensional de proteïnes.

Metodologies generals de caracterització estructural de proteïnes. Anàlisi en dissolució o en films: IR, DC, UV-Vis, fluorescència, RPE. Anàlisi en cristalls: raigs-X i ME. Espectroscòpia de RMN.

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. Proteïnes intrínsecament desestructurades. 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. Degradació i recanvi proteic *in vivo*.

X. Interacció proteïna - lligand.

Forces que intervenen en l'associació proteïna-lligand. 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. Detecció i anàlisi d'homologies. Bases de dades seqüencials. Arbres filogenètics. Evolució convergent i divergent; exemples. Evolució per assemblatge de mòduls. De la seqüència a l'estructura i la funció: modelat conformacional; predicció d'estructura 3D.

XII. 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.

XIII. Enginyeria de proteïnes: redisseny i síntesi de novo.

Disseny racional: la mutagènesi dirigida com eina d'anàlisi i modificació de proteïnes. Exemples i aplicacions de l'enginyeria de proteïnes en l'anàlisi de l'estructura, l'estabilitat, i la funcionalitat. Modificació i millora de les propietats de les proteïnes. Evolució dirigida: enginyeria de proteïnes per mètodes combinatoris. Exemples de proteïnes recombinants. Disseny de proteïnes *de novo*.

Metodologia

Les activitats formatives estan repartides en dos apartats: classes de teoria i classes de problemes i/o seminaris, cadascuna d'elles amb la seva metodologia específica. Aquestes activitats seran complementades per una sèrie de sessions de tutoria que es programaran addicionalment.

Classes de Teoria

El professor/a explicarà el contingut del temari amb el suport de material audiovisual que es posarà a disposició dels estudiants al Campus Virtual (CV) de l'assignatura. Aquestes sessions expositives constituïran la part més important de l'apartat de teoria.

Classes de Problemes i/o Seminaris

El conjunt d'alumnes es dividirà en dos grups amb un 50% estudiants aproximadament, les llistes dels quals es faran públiques a començaments de curs. Els estudiants assistiran a les sessions programades pel seu grup. Un conjunt d'enunciats de problemes de l'assignatura (relacionats amb els temes desenvolupats a Teoria) es posarà a disposició dels alumnes i s'acumularà en forma de dossier al Campus Virtual, que s'aniran resolent al llarg de les sessions. Els estudiants treballaran els problemes fora de l'horari de classe de manera individual. Les sessions presencials no expositives es dedicaran a la resolució de problemes prèviament treballats durant la setmana anterior. Al començament de la sessió, es lliuraran els problemes

resultats que es discutiran i corregiran amb la participació de tots els estudiants. Complementària o alternativament, es podran organitzar seminaris per proporcionar als alumnes aquest tipus de formació docent més viva i addicional a la de teoria.

Tutories

Es realitzaran a sol·licitut dels estudiants. L'objectiu d'aquestes sessions és el de resoldre dubtes, repassar conceptes amb una dificultat conceptual elevada i dur a terme debats sobre els temes del programa. Aquestes sessions no seran expositives ni en elles s'avançarà matèria del temari oficial, sinó que seran sessions de debat i discussió.

Activitats formatives

Títol	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Tipus: Dirigides			
Classes teòriques	34	1,36	2, 4, 6, 8, 9, 10, 14, 15, 16, 17, 20, 23
Problemes	18	0,72	3, 5, 6, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 23, 24, 25, 26
Tipus: Supervisades			
Tutories	8	0,32	5, 7, 12, 13, 21, 22
Tipus: Autònomes			
Estudi, en general	61,5	2,46	2, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26
Problemes	22,5	0,9	2, 4, 5, 6, 8, 12, 13, 14, 16, 17, 24, 25

Avaluació

Avaluació

Teoria. El pes total de l'avaluació de la part teòrica serà del 70% de la qualificació total de l'assignatura. L'avaluació principal d'aquesta part de l'assignatura tindrà el format d'avaluació continuada amb dues proves parcials, amb una altra prova final que permeti examinar-se del contingut de cadascun dels dos parcials no superats prèviament, o dels dos simultàniament, en cas de no superar cap dels parcials. L'objectiu de l'avaluació continuada és el d'incentivar l'esforç continuat de l'estudiant al llarg de tot el temari, permetent també que prengui consciència del seu grau de seguiment i comprensió de la matèria. Els alumnes que hagin superat els parcials de teoria i problemes/seminaris amb una nota superior a 4,0 sobre 10 punts, poden optar per obtenir la nota promig dels dos parcials. Aquells que no hagin superat el valor de 4,0 de qualsevol dels dos parcials de teoria i problemes/seminaris s'hauran d'examinar en la data fixada per l'examen final de l'assignatura del parcial o parcials en qüestió, en aquest cas la qualificació de l'últim examen parcial fet és la que es prendrà per calcular la qualificació final de teoria.

Per a poder presentar-se a l'examen final (de recuperació), l'alumnat haurà d'haver-se presentat prèviament a un número d'activitats continuada que com a mínim equivalgui a 2/3 de la nota final.

Problemes i/o Seminaris. El pes de l'avaluació d'aquest apartat serà del 30% del total : un 15% d'aquest total s'assignarà als lliuraments individuals dels problemes-exercicis i/o participació activa a classe, i l'altre 15% serà pels exàmens particulars d'aquestes activitats, que tindran lloc en paral·lel als exàmens de Teoria.

Avaluació global. Es superarà l'assignatura quan la suma de les diferents parts ponderada pel seu pes específic en l'assignatura superi un 5,0 sobre 10 punts. Als estudiants als que no els sigui possible, amb causa justificada, participar a l'avaluació continuada, podran ésser avaluats mitjançant la prova final.

Activitats d'avaluació

Títol	Pes	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Avaluació de problemes	30	3	0,12	1, 3, 5, 7, 11, 12, 13, 18, 19, 21, 22, 24, 25, 26
Avaluació de teoria	70	3	0,12	2, 4, 6, 8, 9, 10, 14, 15, 16, 17, 20, 23

Bibliografia

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.
- Kessel A. & Ben-Tal N., **Introduction to Proteins. Structure, Function and Motion** (2011) CRC Press
- Petsko, R. & Ringe, D., **Protein Structure and Function (Primers in Biology)** (2008) Blackwell Publishing.
- Whitford, D., **Proteins: Structure and Function** (2005, 1ª edic / 2016, 2ª edic, sortirà ?) 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
- 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.
- Remigopalakrishnan V., Carey P.R. & Smith I.C.P. **Proteins : Structure, Dynamics & Design** (2013).
- 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 web generals i d'iniciació, cursos de Proteïnes i de Bioquímica estructural :

[Curs de proteïnes amb temaris, auto-tests, etc](#)

[Principles of Protein Structure Using the Internet](#)

[Bioquímica - Devlin](#)

[Protein explorer](#)

[Molecular Models for Biochemistry](#)

[P. Reisberg's Biochemistry pages](#)

[BioMolecules in the Classroom](#)

[Medical Biochemistry](#)

[BioROM](#)