

Fecha de aprobación: 20/06/2022

Guía docente de la asignatura

**Ingeniería Genética Aplicada al
Diseño de Fármacos (26111B6)**

Grado	Grado en Bioquímica	Rama	Ciencias				
Módulo	Biotechnológico	Materia	Ingeniería Genética Aplicada al Diseño de Fármacos				
Curso	4 ^o	Semestre	2 ^o	Créditos	6	Tipo	Optativa

PRERREQUISITOS Y/O RECOMENDACIONES

Haber cursado Estructura de Macromoléculas, Biosíntesis de Macromoléculas, Regulación de Metabolismo, Genética Molecular e Ingeniería Genética

BREVE DESCRIPCIÓN DE CONTENIDOS (Según memoria de verificación del Grado)

- Introducción y conceptos básicos del diseño de fármacos.
- Proteínas recombinantes en el diseño de fármacos.
- Técnicas basadas en cultivos celulares para la validación de agentes terapéuticos
- Ejemplos de identificación y caracterización del mecanismo molecular de acción de fármacos

COMPETENCIAS ASOCIADAS A MATERIA/ASIGNATURA**COMPETENCIAS GENERALES**

- CG01 - Poseer y comprender los conocimientos fundamentales acerca de la organización y función de los sistemas biológicos en los niveles celular y molecular, siendo capaces de discernir los diferentes mecanismos moleculares y las transformaciones químicas responsables de un proceso biológico
- CG02 - Saber aplicar los conocimientos en Bioquímica y Biología Molecular al mundo profesional, especialmente en las áreas de investigación y docencia, y de actividades biosanitarias, incluyendo la capacidad de resolución de cuestiones y problemas en el ámbito de las Biociencias Moleculares utilizando el método científico
- CG03 - Adquirir la capacidad de reunir e interpretar datos relevantes dentro del área de la Bioquímica y Biología Molecular, así como de extraer conclusiones y reflexionar críticamente sobre las mismas en distintos temas relevantes en el ámbito de las Biociencias Moleculares
- CG04 - Saber transmitir información, ideas, problemas y soluciones dentro del área de la



Bioquímica y Biología Molecular, incluyendo la capacidad de comunicar aspectos fundamentales de su actividad profesional a otros profesionales de su área, o de áreas afines, y a un público no especializado

- CG05 - Haber desarrollado las habilidades de aprendizaje necesarias para emprender estudios posteriores de especialización con un alto grado de autonomía, incluyendo la capacidad de asimilación de las distintas innovaciones científicas y tecnológicas que se vayan produciendo en el ámbito de las Biociencias Moleculares

COMPETENCIAS ESPECÍFICAS

- CE04 - Comprender los principios que determinan la estructura de las macromoléculas biológicas (incluyendo proteínas y ácidos nucleicos), así como de los complejos supramoleculares biológicos, y ser capaz de explicar las relaciones entre la estructura y la función
- CE05 - Comprender los principios químicos y termodinámicos del reconocimiento molecular y de la biocatálisis, así como el papel de los enzimas y otras proteínas en determinar el funcionamiento de las células y organismos
- CE06 - Comprender la estructura de las membranas celulares y su papel en el transporte de moléculas, transducción de energía y transducción de señales
- CE09 - Comprender los principales procesos fisiológicos de los organismos multicelulares, con especial énfasis en la especie humana, así como comprender las bases moleculares de dichos procesos fisiológicos
- CE20 - Conocer los principios de manipulación de los ácidos nucleicos, así como las principales técnicas que permiten el estudio de la expresión y función de los genes
- CE28 - Capacidad para transmitir información dentro del área de la Bioquímica y Biología Molecular, incluyendo la elaboración, redacción y presentación oral de un informe científico

COMPETENCIAS TRANSVERSALES

- CT01 - Adquirir la capacidad de razonamiento crítico y autocrítico
- CT02 - Saber trabajar en equipo de forma colaborativa y con responsabilidad compartida
- CT03 - Tener un compromiso ético y preocupación por la deontología profesional
- CT04 - Tener capacidad de aprendizaje y trabajo autónomo
- CT05 - Saber aplicar los principios del método científico
- CT06 - Saber reconocer y analizar un problema, identificando sus componentes esenciales, y planear una estrategia científica para resolverlo
- CT07 - Saber utilizar las herramientas informáticas básicas para la comunicación, la búsqueda de información, y el tratamiento de datos en su actividad profesional
- CT08 - Saber leer de textos científicos en inglés
- CT09 - Saber comunicar información científica de manera clara y eficaz, incluyendo la capacidad de presentar un trabajo, de forma oral y escrita, a una audiencia profesional, y la de entender el lenguaje y propuestas de otros especialistas

PROGRAMA DE CONTENIDOS TEÓRICOS Y PRÁCTICOS

TEÓRICO

PRIMERA PARTE: Introducción y conceptos básicos en el diseño de fármacos.



Tema 1. Introducción a la búsqueda de nuevos medicamentos. Screening masivo, serendipia y Biotecnología. Aplicaciones de la Biotecnología en el descubrimiento y desarrollo de medicamentos: Uso de la Biotecnología en la caracterización de fármacos. Productos biotecnológicos de interés farmacéutico.

Tema 2. Aplicaciones de la ingeniería genética en la búsqueda de dianas moleculares en el diseño de fármacos: Cascadas de transducción de señales celulares, proteómica, genómica, transcriptómica, metabolómica, epigenética y biomarcadores en el diseño de medicamentos.

Tema 3. Cultivo de líneas celulares eucariotas para la validación de fármacos. Principios de validación. Cultivos eucariotas para el cribaje y estudio del mecanismo de acción de fármacos: Cultivos primarios, líneas celulares establecidas, diferenciación de cultivos. Técnicas básicas de cultivo y transfección de líneas celulares eucariotas. Vectores de transfección eucariotas: Adenovirus, retrovirus y plásmidos. Técnicas de determinación de la proliferación y viabilidad celular. Uso de cultivos celulares modificados para el análisis de rutas de transducción de señales reguladas por medicamentos.

SEGUNDA PARTE: Aplicaciones de las proteínas recombinantes y la Biotecnología en el diseño de fármacos.

Tema 4. Estrategias para el estudio de la relación estructura-función en proteínas de aplicación farmacéutica. Métodos de expresión de proteínas recombinantes. Mutagénesis al azar y dirigida de proteínas. Phage display. Aptámeros.

Tema 5. Estudio de la relación estructura-función en proteínas: cristalografía, RMN y modelización de proteínas. Aplicaciones de la Ingeniería genética al estudio de la interacción proteína-ligando: Proteínas de fusión, bioluminiscencia. Técnicas aplicadas al estudio de la interacción proteína ligando utilizando proteínas recombinantes: RMN, Calorimetría, FRET.

Tema 6. Generación de diversidad y nuevas funciones. Evolución dirigida. Ingeniería de proteínas aplicada al desarrollo de técnicas de cribaje de alta eficiencia (High throughput screening). Ingeniería y métodos de selección de anticuerpos. Moléculas tipo anticuerpo, nuevos scaffolds: Ejemplos de aplicación.

TERCERA PARTE: Técnicas basadas en cultivos celulares para la validación de agentes terapéuticos. Ejemplos de Identificación y caracterización del mecanismo molecular de fármacos

Tema 7. Sistemas de genes reporteros para la monitorización de la expresión génica implicada en el mecanismo de acción de fármacos. Variantes estructurales de la proteína fluorescente verde como sistema reportero en células eucariotas para el screening de medicamentos en ensayos de alta eficiencia. Uso de técnicas de microscopía avanzadas, colocalización y dinámica celular.

Tema 8. Métodos de silenciamiento de la expresión génica: siRNA. Oligonucleótidos antisentido para la validación de dianas moleculares. Uso de librerías de siRNA para la identificación de genes como dianas moleculares. Medicamentos basados en pequeñas moléculas de ácidos nucleicos. Edición del genoma. CRISPR-Cas. Aplicaciones.

Tema 9. Animales modificados genéticamente y terapia génica. Indicaciones de su empleo en el análisis de fármacos. Modelos animales para el ensayo de medicamentos.

PRÁCTICO

Seminarios y Exposición de trabajos



Los alumnos prepararán de manera autónoma un trabajo a propuesta de los alumnos que posteriormente expondrán oralmente en clase. El trabajo versará sobre dianas moleculares y diseño de medicamentos.

Los alumnos se podrán organizar en grupos reducidos de un máximo de tres componentes. Se valorará la novedad de la diana molecular propuesta, el uso de técnicas novedosas para el diseño o caracterización de fármacos y la presentación del trabajo. Se valorará positivamente los aspectos moleculares tratados. Debe evitarse que el trabajo sea meramente descriptivo y se deben aportar ideas originales.

Prácticas de Laboratorio: Mutagénesis sitio específica de la proteína fluorescente verde (GFP): Relación Estructura-Función.

Práctica 1. Introducción. Fundamentos de las prácticas. Mutagénesis sitio específica Y66H y Y145F de la proteína fluorescente verde.

Práctica 2. Análisis mediante electroforesis de DNA de los plásmidos mutantes obtenidos. Transformación de bacterias competentes.

Práctica 3. Purificación del DNA plasmídico mutado, análisis mediante enzimas de restricción de las mutaciones incorporadas.

Práctica 4. Expresión recombinante de las variantes de GFP mutadas, análisis fluorimétrico de las mismas.

Práctica 5. Modelización de las mutaciones introducidas, presentación y discusión de resultados.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA FUNDAMENTAL

- Structure and Mechanism in Protein Science. A Guide to Enzyme Catalysis and Protein Folding. First Edition, Fersht, A. (1999) W. H. Freeman & Co, ISBN: 0-7167-3268-8. Reedición de un libro clásico, fundamental para la comprensión de la relación estructura función en proteínas.
- Biología Molecular del Gen. 7ª Edición, Watson, JD, Baker, TA et al. (2016) Editorial Médica Panamericana, ISBN: 9786079356897. Libro de texto de referencia para consulta del alumno de los procesos básicos de transmisión de la información génica.
- Molecular Cell Biology. 8ª Edition, Lodish I, Berk A, et al. (2016) W. H. Freeman & Co, ISBN: 978-1464183393. Libro generalista de Biología Molecular y Celular, útil al alumno para recordar conceptos básicos de transducción de señales y regulación de la expresión génica en eucariotas.
- Recombinant DNA. Second Edition, Watson JD, Gilman M, Witkowski J, Zoller M (1992) Scientific American books, WH Freeman, New York, ISBN: 9780716714835. Libro clásico pero aún vigente del premio Nobel Watson en el que se recoge de forma detallada las estrategias para el clonado de DNA y aplicaciones muy variadas incluyendo las aplicaciones al diseño de fármacos.
- Principles of Gene Manipulation. 8ª edition. SB Primrose, R Twyman. (2016) Wiley-Blackwell, ISBN 978-1405156660. Libro que recoge las técnicas básicas de manipulación de ácidos nucleicos, DNA recombinante e ingeniería genética.
- Texto ilustrado e interactivo de biología molecular e ingeniería genética. Herráez A, Elsevier, 2012. ISBN: 9788480866477 Libro de Biología Molecular con excelentes



ilustraciones que incluye un capítulo excelente sobre DNA recombinante y sus aplicaciones.

- Biopharmaceutical Drug Design and Development, Second Edition, edited by Susanna Wu-Pong and Yongyut Rojanasakul. (2008) Humana Press, ISBN: 978-1-58829716-7. Libro específicamente orientado a la asignatura en la que se aborda desde el punto de vista de la ingeniería genética y la Biotecnología el diseño y caracterización de fármacos.
- Pharmaceutical Biotechnology, Fundamentals and Applications, 4th Edition, Edited by Crommelin, Daan J. A., Sindelar, Robert D., Meibohm, Bernd (2013) Springer ISBN: 978-1-4614-6486-0. Compendio de técnicas de Biotecnología e ingeniería genética aplicadas al diseño y caracterización de fármacos. Incluye aspectos de regulación, ética e industrias basadas en la biotecnología.
- Genetic engineering: Manipulating the Mechanisms of Life, First Edition, Russ Hodge R. (2009) Facts On File, Inc. ISBN: 978-0-8160-6681-0. Libro introductorio muy sencillo de las aplicaciones de la ingeniería genética en el campo de la biomedicina.

BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA

- Walsh G. "Second-generation biopharmaceuticals". *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 58 (2004): 185-196. Revisión de medicamentos producidos por técnicas de ingeniería genética de primera y segunda generación.
- Rosé JR, Salto R and Craik CS "Regulation of Autoproteolysis of the HIV-1 and HIV-2 Proteases with Engineered Amino Acid Substitutions". *Journal of Biological Chemistry* 268 (1993): 11939-11945. Artículo clásico de modificación mediante ingeniería genética de una diana molecular para facilitar su uso en el diseño de fármacos.
- Salto R, Babé LM, Li J, Rosé JR, Yu Z, Burlingame A, De Voss J, Sui Z, Ortiz de Motellano PR and Crack CS "In vitro Characterization of Nonpeptide Irreversible Inhibitors of HIV Proteases" *Journal of Biological Chemistry* 269 (1994): 10691-10698. Artículo en el que se describe el uso de técnicas de expresión de proteínas recombinantes, medida de la interacción proteína ligando, espectrometría de masas de alta resolución y uso de cultivos celulares modificados para la caracterización de un inhibidor de la HIV proteasa como agente anti-retroviral.
- Delgado A, Salto R, S. Marqués S and Ramos JL "Single Amino Acids Changes in the Signal Receptor Domain of XylR Resulted in Mutants that Stimulate Transcription in the Absence of Effectors". *Journal of Biological Chemistry* 270 (1995): 5144-5150. Ejemplo de estudio de la relación estructura función utilizando métodos químicos de mutagénesis al azar en un regulador transcripcional de interés biotecnológico.
- Girón MD, Sevillano N, Vargas AM, Domínguez J, Guinovart JJ and Salto R "The anti-diabetic agent sodium tungstate increases the expression and translocation of GLUT4 through an ERK1/2- and MEF2D associated mechanism in L6 myotubes *Diabetologia* 51 (2008): 1285-1295. Ejemplo del uso de cultivos celulares y sistemas de genes reporteros para dilucidar el mecanismo de acción, fundamentalmente modulando cascadas de transducción de señales, de un nuevo agente antidiabético.
- Girón MD, Sevillano N, Salto R, Haidour A, Manzano M, Jiménez ML, Rueda R and López-Pedrosa JM "Salacia oblonga extract increases glucose transporter 4-mediated glucose uptake in L6 rat myotubes: Role of mangiferin". *Clinical Nutrition* 28 (2009) 565-574. Ejemplo del uso de líneas celulares y técnicas de RMN en la identificación y caracterización de agentes antidiabéticos a partir de compuestos de origen natural.
- *In Vitro Mutagenesis Protocols*, Trower, Michael K. (Ed.) (1996) *Methods in Molecular Biology*, Vol. 57. Springer, ISBN: 978-0-89603-332-0. Libro de la famosa serie de *Methods in Molecular Biology* en el que se repasan los distintos métodos de mutagénesis de proteínas.
- *Signal Transduction Protocols*, Dickson, Robert C.; Mendenhall, Michael D. (Eds.) (2004) *Methods in Molecular Biology*, Vol. 284. Springer, ISBN: 978-1-58829-245-2.



Descripción de los métodos utilizados para la caracterización de las rutas de transducción de señales y su modulación por fármacos.

- Ribozymes and siRNA protocols, Sioud, Mouldy (Ed.) (2004) Methods in Molecular Biology, Vol. 252. Springer, ISBN: 978-1-58829-226-1. Métodos más comunes utilizados para el estudio de iRNA y silenciamiento.
- Green Fluorescent Protein, Hicks, Barry W. (Ed.) (2002) Methods in Molecular Biology, Vol. 183. Springer, ISBN: 978-0-89603-905-6. Revisión de los métodos de uso de la GFP como gen reportero en células eucariotas.
- De Los Reyes-Berbel E, Salto-Gonzalez R, Ortega-Muñoz M, Reche-Perez FJ, Jodar-Reyes AB, Hernandez-Mateo F, Giron-Gonzalez MD, Santoyo-Gonzalez F. PEI-NIR Heptamethine Cyanine Nanotheranostics for Tumor Targeted Gene Delivery. Bioconjug Chem. 2018;29(8):2561-2575
- Salto R, Manzano M, Girón MD, Cano A, Castro A, Vílchez JD, Cabrera E, López-Pedrosa JM. A Slow-Digesting Carbohydrate Diet during Rat Pregnancy Protects Offspring from Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Risk through the Modulation of the Carbohydrate-Response Element and Sterol Regulatory Element Binding Proteins. Nutrients. 2019 Apr 14;11(4). pii: E844.
- Puente-Muñoz V, Paredes JM, Resa S, Vílchez JD, Zitnan M, Miguel D, Girón MD, Cuerva JM, Salto R, Crovetto L. New Thiol-Sensitive Dye Application for Measuring Oxidative Stress in Cell Cultures. Sci Rep. 2019; 9(1):1659

ENLACES RECOMENDADOS

- Enlace a la página del grado de Bioquímica: <http://grados.ugr.es/bioquimica/>
- Enlace a la página de la asignatura: <https://bbm2.ugr.es/docencia/grados/grado-bioquimica/ingenieria-genetica-aplicada-al-diseno-farmacos>
- Enlace a la página de la Sociedad Española de la Bioquímica y Biología Molecular: <http://www.sebbm.es>

METODOLOGÍA DOCENTE

- MD01 - Lección magistral/expositiva
- MD02 - Resolución de problemas y estudio de casos prácticos
- MD03 - Prácticas de laboratorio y/o informática
- MD04 - Seminarios y talleres
- MD05 - Orientación y seguimiento de trabajos en grupo y/o individuales
- MD07 - Actividad no presencial de aprendizaje mediante el estudio de la materia, el análisis de documentos, la elaboración de memorias...

EVALUACIÓN (instrumentos de evaluación, criterios de evaluación y porcentaje sobre la calificación final)

EVALUACIÓN ORDINARIA

- La evaluación de la asignatura se realizará a partir de las presentaciones y/o exposiciones de los trabajos y de los exámenes en los que los estudiantes tendrán que demostrar las competencias adquiridas.
- La superación de cualquiera de las pruebas no se logrará sin un conocimiento uniforme y



equilibrado de toda la materia.

- Los sistemas de evaluación a emplear y su peso en porcentaje sobre la calificación final son:
- Exámenes orales y/o escritos (un 60% de la calificación) Se evaluarán las competencias CB1, CB2, CB3, CG2, CG3, CE07, CE11, CE12, CE15, CE18, CE25.
- Asistencia, participación y realización de prácticas (un 20% de la calificación) Se evaluarán las competencias CB1, CB2, CB3, CB4, CB5, CT5, CE20, CE21, CE22, CE23, CE25, CE27. La asistencia a las prácticas es un requisito imprescindible para superar la asignatura en la evaluación ordinaria. En caso de que no se cumpla este requisito, podrá realizarse un examen de recuperación de las prácticas.
- Asistencia y participación en seminarios y/o exposición de trabajos que implica también la resolución de problemas y cuestiones planteadas en clase (un 20% de la calificación) Se evaluarán las competencias CB1, CB2, CB3, CB4, CB5, CG2, CG3, CG4, CG5, CT2, CT7, CT8, CT9, CE28.

EVALUACIÓN EXTRAORDINARIA

- Aquellos estudiantes que no hayan superado la asignatura en la evaluación ordinaria, podrán ser evaluados mediante un único examen extraordinario de los contenidos de la asignatura, manteniendo los mismos porcentajes de la evaluación continua ordinaria, garantizando, en todo caso, la posibilidad de obtener el 100% de la calificación final. La calificación se verá reflejada en las Actas de la convocatoria Extraordinaria.

EVALUACIÓN ÚNICA FINAL

"De acuerdo con la Normativa de Evaluación y de Calificación de la Universidad de Granada (NCG71/2), se contempla la realización de una evaluación única final bajo las siguientes condiciones:

1. La evaluación única final, entendiéndose por tal la que se realiza en un solo acto académico, podrá incluir cuantas pruebas sean necesarias para acreditar que el estudiante ha adquirido la totalidad de las competencias descritas en la Guía Docente de la asignatura.
 2. Para acogerse a la evaluación única final, el estudiante, en las dos primeras semanas de impartición de la asignatura, lo solicitará al Director del Departamento, quienes darán traslado al profesorado correspondiente, alegando y acreditando las razones que le asisten para no poder seguir el sistema de evaluación continua. Transcurridos diez días sin que el estudiante haya recibido respuesta expresa y por escrito del Director del Departamento, se entenderá que ésta ha sido desestimada. En caso de denegación, el estudiante podrá interponer, en el plazo de un mes, recurso de alzada ante el Rector, quién podrá delegar en el Decano o Director del Centro, agotando la vía administrativa.
 3. El estudiante que se acoja a esta modalidad de evaluación, en las titulaciones correspondientes, deberá realizar las prácticas de carácter experimental según la programación establecida en la Guía Docente de la asignatura."
- Para esta asignatura la evaluación única final constará de dos partes claramente diferenciadas: Un examen teórico/resolución de problemas y otro examen práctico que computarán el 80% y 20% de la nota final, respectivamente.

INFORMACIÓN ADICIONAL





Los profesores podrán realizar exámenes orales complementarios siempre que sea necesario para ponderar mejor la calificación o ante cualquier duda sobre la autenticidad de los ejercicios escritos.

