

MÓDULO	MATERIA	CURSO	SEMESTRE	CRÉDITOS	TIPO
Nombre del módulo	Nombre de la materia	4º	7º	6	Optativa
PROFESORES			DIRECCIÓN COMPLETA DE CONTACTO PARA TUTORÍAS (Dirección postal, teléfono, correo electrónico, etc.)		
<ul style="list-style-type: none"> F. Javier López Jaramillo Mariano Ortega Muñoz 			Dpto. Química Orgánica, Facultad de Ciencias Despacho nº 4. Correo electrónico / teléfono: fjljara@ugr.es / 958248036 mortegam@ugr.es / 958240450		
			HORARIO DE TUTORÍAS Y/O ENLACE A LA PÁGINA WEB DONDE PUEDAN CONSULTARSE LOS HORARIOS DE TUTORÍAS ⁽¹⁾		
			Lunes, miércoles y jueves, de 11 a 13 horas		
GRADO EN EL QUE SE IMPARTE			OTROS GRADOS A LOS QUE SE PODRÍA OFERTAR		
Grado en Biotecnología			Grado en Bioquímica Grado en Biología Grado en Farmacia Grado en Química		
PRERREQUISITOS Y/O RECOMENDACIONES (si procede)					
Tener conocimientos adecuados sobre: <ul style="list-style-type: none"> Conocimientos básicos de Química General y de Química Orgánica. Comprensión de textos en inglés científico 					
BREVE DESCRIPCIÓN DE CONTENIDOS (SEGÚN MEMORIA DE VERIFICACIÓN DEL GRADO)					
<ul style="list-style-type: none"> Reactividad química de las biomoléculas. Modificaciones químicas de las proteínas. Bioconjugación Inmovilización de biomoléculas a soportes sólidos 					

COMPETENCIAS GENERALES Y ESPECÍFICAS

Genéricas

- **CG4.-** Conocer los principios básicos de la estructura y funcionalidad de los sistemas biológicos.
- **CG5.-** Capacidad para comprender los mecanismos de modificación de los sistemas biológicos y proponer procedimientos de mejora y utilización de los mismos.
- **CB2.-** Que los estudiantes sepan aplicar sus conocimientos a su trabajo o vocación de una forma profesional y posean las competencias que suelen demostrarse por medio de la elaboración y defensa de argumentos y la resolución de problemas dentro de su área de estudio.
- **CB4.-** Que los estudiantes puedan transmitir información, ideas, problemas y soluciones a un público tanto especializado como no especializado.

Transversales

- **CT3.-** Capacidad de aplicar los conocimientos en la práctica y de resolver problemas.
- **CT5.-** Razonamiento crítico.
- **CT9.-** Capacidad de trabajar en equipo y en entornos multidisciplinares.

Específicas

- **CE40.-** Saber utilizar los conocimientos de los principios básicos de la estructura y funcionalidad de los sistemas biológicos.
- **CE41.-** Capacidad para modificar los sistemas biológicos y proponer procedimientos de mejora y utilización de los mismos.

OBJETIVOS (EXPRESADOS COMO RESULTADOS ESPERABLES DE LA ENSEÑANZA)

Conocimientos

- El alumno sabrá/comprenderá:
- Reactividad química de las biomoléculas
- Modificación química de las biomoléculas.
- Principios y aplicaciones de la Bioconjugación. Marcaje fluorescente, tecnología avidina/biotina, PEGilación, lipidación, neoglicocojugados.
- Principios y aplicaciones de inmovilización a soportes sólidos de biomoléculas

Capacidades

- El alumno será capaz de:
- Razonar los principios de la reactividad química de las biomoléculas.
- Entender el mecanismo de modificación química de las biomoléculas.
- Diseñar estrategias sencillas de bioconjugación de biomoléculas.
- Diseñar estrategias sencillas de inmovilización de biomoléculas.
- Acercarse a la modificación de las biomoléculas desde la perspectiva de la química.
- Capacidad de discutir y razonar cuestiones y artículos científicos mediante la aplicación integrada de los conocimientos adquiridos. Capacidad para expresar oralmente de una forma clara y precisa utilizando un lenguaje técnico.



TEMARIO DETALLADO DE LA ASIGNATURA

TEMARIO TEÓRICO: (Presencial: 1,36ECTS/34 H; No presencial: 1,88 ECTS/47 H)

Tema 1: Reactividad química de las biomoléculas.- En este tema se analizan los motivos responsables de la baja reactividad química de las biomoléculas, se revisan los grupos químicos susceptibles de ser aprovechados en bioconjugación, se analizan los factores que condicionan la reactividad, se introduce a la predicción *in silico* de estructura terciaria como herramienta para estimar y discutir la reactividad de diferentes residuos de las proteínas.

El tema 1 se articula en los siguientes epígrafes:

- Introducción a la reactividad química de biomoléculas
- Reactividad de las proteínas
- Grupos reactivos
- Generalidades sobre la reactividad de los aminoácidos
- Factores que afectan a la reactividad de las proteínas
- Predicción *in silico* de estructura terciaria de proteínas
- Reactividad de carbohidratos
- Reactividad de ácidos nucleicos

Tema 2: Reactividad química de grupos reactivos fundamentales.- Este tema presenta de forma genérica las reacciones más importantes que desde el punto de vista de la bioconjugación pueden sufrir las proteína, los carbohidratos y los ácidos nucleicos. Introduce los conceptos de reactividad y de quimioselectividad para estimar los residuos/zonas más reactivas de una proteína y las estrategias más comunes para introducir o bloquear grupos reactivos en las proteínas.

El tema 2 se articula en los siguientes epígrafes:

- Concepto de bioconjugación
- Reactividad de Lys
- Reactividad de Glu/Asp. Agentes de acoplamiento
- Reactividad de Cys. Reacciones comunes de aminas y tioles: quimioselectividad y regioselectividad en reacciones con proteínas
- Reactividad de Tyr
- Reacciones de carbohidratos
- Reacciones de ácidos nucleicos
- Reacciones para introducir grupos funcionales en proteínas
- Reacciones para bloquear grupos funcionales en proteínas: *biotin-switch*

Tema 3: Reactivos utilizados en bioconjugación.- En este tema se desarrollan los conceptos presentados en el tema anterior para entender la química que subyace a la bioconjugación y para abordar el problema de la regioselectividad de las reacciones de bioconjugación. Se describirán los reactivos comerciales más importantes desde el punto de vista de la bioconjugación y se incidirá en los aspectos claves para la elección del reactivo comercial y las condiciones de reacción adecuadas. Se introducen los conceptos de reacción bioortogonal y de *click chemistry*.

El tema 3 se articula en los siguientes epígrafes:

- Reactivos que reaccionan con el grupo amino



- Reactivos que reaccionan con tioles
- Reactivos que reaccionan con el grupo carboxilo
- Reactivos que reaccionan con fenoles
- Selectividad y bioortogonalidad:
 - a. Estrategias basadas en funciones presentes en proteínas
 - b. Estrategias basadas en funciones no presentes en proteína: *click chemistry*

Tema 4: Aplicaciones biotecnológicas de la bioconjugación.- En este tema se aplican los conocimientos de reactividad de macromoléculas al marcaje y entrecruzamiento de las mismas. Se incidirá en los aspectos prácticos clave a la hora de seleccionar de un catálogo los agentes de entrecruzamiento o de marcaje. Se expondrán los principios generales de los agentes de entrecruzamiento químicos comerciales, así como la aplicación de la interacción biotina-(estrept)avidina como agente de entrecruzamiento. Se presentarán los principales marcajes fluorescentes de aplicación biotecnológica en el mercado y se incidirá en la importancia del marcaje con NIR en estudios in vivo.

El tema 4 se articula en los siguientes epígrafes:

- Entrecruzamiento
- *Cross-linkers*: - Características generales y tipos
- Criterios generales para la selección de *cross-linkers*
- Tecnología biotina-(estrept)avidina
- Aplicaciones y ejemplos
- Marcaje
- Fluorescencia: derivados de fluoresceína, derivados de rodamina, *quantum dots* y otros
- NIR
- Aplicaciones: FRET, DIGE, proteómica cuantitativa

Tema 5: Inmovilización de biomoléculas a soportes sólidos.- En este tema se aplican los conocimientos de reactividad de macromoléculas a su inmovilización en soporte sólido. Se describirán las estrategias generales de inmovilización y los soportes activados más comunes. Se incidirá en la importancia biotecnológica de la inmovilización de moléculas, se desarrollará el concepto de *array* y se presentarán ejemplos de su aplicación biotecnológica.

El tema 5 se articula en los siguientes epígrafes:

- Estrategia biológica (proteínas recombinantes)
- His-tag
- GST-tag
- Aplicaciones y ejemplos: experimentos *pull down*
- Estrategia química (proteínas químicas)
- Uso de reacciones quimioselectivas para promover la regioselectividad
- *Native Chemical Ligation* (NCL)
- Ejemplos
- Soportes activados
- Inmovilización de enzimas
- Estrategias químicas: concentración efectiva, *rigidificación*
- Soportes multifuncionales clásicos
- Soportes funcionales de segunda generación



- *Microarrays*
- Química de superficie: específica vs no específica
- Tecnología de fabricación

TEMARIO PRÁCTICO:

Seminarios: (Presencial: 0,16 ECTS/4 H; No presencial: 0,96 ECTS/24 H)

Seminarios temáticos individuales o por grupos según número de alumnos en la asignatura sobre los siguientes temas:

- Diseño de agentes de transfección
- Transporte dirigido de fármacos
- Free Cu *click chemistry*: potencial y alternativas
- Modificación de proteínas: estrategias químicas frente a estrategias biológicas
- Diseño de *arrays*
- Estrategias para el estudio de modificaciones post-transduccionales: glicosidación, S-nitrosación, Tyr-nitrosación.
- Cualquier tema propuesto por los alumnos que se ajuste al temario de la asignatura.

Prácticas de laboratorio (Presencial: 0,72 ECTS/18 H; No presencial: 0,29 ETCS /7,2 H)

- 1. Estudio de la reactividad de proteínas con el grupo vinilsulfona.**- El alumno hará reaccionar el reactivo modelo remazol blue vinilsulfona con las proteínas modelo lisozima, BSA, ferritina y HRP a distintos pH, temperaturas y tiempos de reacción, y analizará los resultados mediante SDS-PAGE. Discutirá la influencia de la proteína y las condiciones de reacción sobre la bioconjugación y definirá las condiciones de reacción óptimas para cada proteína.
- 2. Síntesis química de glicoproteínas y detección mediante ELLA.**- El alumno hará reaccionar las tres proteínas modelo con el reactivo manosa vinilsulfona en las mejores condiciones de pH, temperatura y tiempo identificadas en la práctica anterior. Los neoglicoconjugados obtenidos se analizarán mediante ELLA
- 3. Síntesis de una resina funcionalizada con concanavalina A y aplicación al aislamiento de glicoproteínas.** El alumno hará reaccionar sílica vinilsulfona con concanavalina A para sintetizar un soporte de cromatografía de afinidad apto para aislar glicoproteínas que presenten manosa. Realizará un experimento de *pull down*.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA FUNDAMENTAL:

- *Bioconjugate Techniques*. Gregg T- Hermanson, Academic Press, Elsevier, (accesible en formato electrónico a partir de la biblioteca de la ugr)

BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA:

- *Chemoselective and bioorthogonal ligation reactions: Concepts and applications*. W. Russ Algar, Philip Dawson & Igor L. Medintz (Eds), Willey



ENLACES RECOMENDADOS

Bioconjugate Techniques (Third Edition):

<http://www.sciencedirect.com/science/book/9780123822390>

Molecular Probes Handbook:

<https://www.thermofisher.com/es/es/home/references/molecular-probes-the-handbook.html?icid=fr-molprobeshandbook-main>

PRADO2:

<http://prado.ugr.es/moodle/>

METODOLOGÍA DOCENTE

1. Clase teóricas adaptada

La metodología docente de las clases teóricas se basa en la exposición del contenido de la asignatura en clases teóricas apoyadas en presentaciones por ordenador (tipo PowerPoint, videos y otros contenidos multimedia) y complementadas con el uso de la pizarra. Se fomentará la participación del alumno planteando cuestiones para resolver en clase en pocos minutos, de forma individual o en grupo, con la finalidad de dirigir el interés del alumno, y se promoverá que el alumno plantee cuestiones y realice aportaciones en beneficio del desarrollo de la clase.

Como complementos a la clase teórica adaptada, se pedirá a los alumnos que realicen el comentario de artículos científicos completos o fragmentos de especial relevancia, bien como introducción de la clase o bien como colofón de la clase anterior.

Al final de cada tema se realizará una tutoría colectiva, donde se revisará la labor global de los alumnos y se resolverán problemas generales de la asignatura.

2. Elaboración de seminarios temáticas

Para promover el trabajo colaborativo, los alumnos, en parejas o en grupos reducidos, realizarán seminarios de tipo expositivo que complementen su formación. El trabajo se organiza de la siguiente forma: i) elección del tema; ii) búsqueda bibliográfica y elaboración del esquema del trabajo; iii) discusión del esquema con el profesor; iv) elaboración del trabajo en formato PDF y v) presentación oral del trabajo en el marco de un seminario.

3. Clases prácticas:

Si bien es cierto que la formación de un enlace covalente entre la biomolécula de interés y reactivos de marcaje o soportes sólidos tiene cada vez más importancia en el contexto biotecnológico, también lo es que los graduados en Biotecnología difícilmente se van a ver implicados en la síntesis de los mismos. Sin embargo, sí que es probable que a lo largo de su ejercicio profesional tengan que comprar reactivos comerciales y hacerlos reaccionar con sus biomoléculas. Por ello, el objetivo de las sesiones prácticas es familiarizar al alumno con la forma de trabajar cuando se realizan reacciones de bioconjugación o de inmovilización a soporte sólido en sistemas comerciales e ilustrar el potencial biotecnológico.

Las clases prácticas se plantean como sesiones de trabajo experimental en las que los alumnos contarán al principio de cada sesión con un guión donde se describen los fundamentos y la metodología y el profesor explicará el desarrollo de las mismas, así como algunos aspectos metodológicos concretos. La dinámica de trabajo será abierta y participativa.



EVALUACIÓN (INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN, CRITERIOS DE EVALUACIÓN Y PORCENTAJE SOBRE LA CALIFICACIÓN FINAL, ETC.)

La calificación del estudiante (0 a 10 puntos) resultará de la evaluación de las diferentes partes de la asignatura que se realizara según los siguientes criterios.

- **Evaluación directa.** Un 10% de la nota procederá de la evaluación directa por parte del profesor en las clases presenciales, seminarios y las tutorías. En esta evaluación se tendrán en cuenta distintos aspectos, entre los que cabe destacar: a) Participación en clases presenciales y en las discusiones planteadas en los seminarios; b) Progreso en el uso de conceptos y terminología propios de la asignatura; c) Desarrollo de la visión crítica de los conceptos y aplicaciones desarrollados durante el curso.
- **Evaluación de los seminarios.** Un 10% de la nota se obtendrá como resultado de la exposición y participación en los seminarios de exposición temática que serán expuestos en los seminarios y/o presentados de forma escrita. Se evaluará la capacidad de síntesis y de exposición de una forma global del tema, el aporte de bibliografía y el desarrollo de conocimiento.
- **Evaluación de clases prácticas.** La asistencia a las clases prácticas es obligatoria. Estas supondrán un 10% de la nota y se realizará con evaluación continuada del trabajo en el laboratorio, con la valoración del cuaderno de laboratorio y, opcionalmente, con un examen tras la finalización de las mismas.
- **Pruebas escritas.** Un 70% de la nota se obtendrá a partir de los resultados obtenidos en pruebas escritas. En las pruebas escritas se plantearán preguntas (preguntas cortas, desarrollo de temas, resolución de problemas, etc.) correspondientes a los contenidos del programa de la asignatura de forma que obliguen al estudiante a relacionar aspectos de la asignatura que aparezcan en distintos temas.

Método Evaluación	Porcentajes	Competencias evaluadas
Exámenes orales y/o escritos	70%	CE40, CE41, CT3, CT5, CG4, CG5, CB2, CB4
Seminarios	10%	CT9, CT5, CB4, CB2
Clases Prácticas	10%	CE41, CT3,
Evaluación Directa:	10 %	CD40, CT5, CB2

DESCRIPCIÓN DE LAS PRUEBAS QUE FORMARÁN PARTE DE LA EVALUACIÓN ÚNICA FINAL ESTABLECIDA EN LA "NORMATIVA DE EVALUACIÓN Y DE CALIFICACIÓN DE LOS ESTUDIANTES DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA"

- Prueba escrita sobre los contenidos teóricos desarrollados en la asignatura. Contribuyen con un 70% a la calificación final
- Prueba escrita sobre los contenidos desarrollados en las clases prácticas. Contribuyen con un 30% a la calificación final

INFORMACIÓN ADICIONAL

