



.UBA40[∞]
AÑOS DE
DEMOCRACIA

Resolución Consejo Directivo

Número:

Referencia: EX-2023-01715298- -UBA-DMESA#FCEN - POSTGRADO - FBMC -
Sesión 10/04/2023

VISTO:

La nota presentada por la Dirección del Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular, mediante la cual eleva la información del curso de posgrado Estructura, Organización y Función de Células Eucariotas para el año 2023,

CONSIDERANDO:

lo actuado por la Comisión de Doctorado,

lo actuado por este Cuerpo en la sesión realizada el día 10 de abril de 2023,

en uso de las atribuciones que le confiere el Artículo 113° del Estatuto Universitario,

EL CONSEJO DIRECTIVO DE LA FACULTAD

DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

RESUELVE:

ARTÍCULO 1º:

Aprobar el nuevo curso de posgrado **Estructura, Organización y Función de Células Eucariotas** de 120 horas de duración, que será dictado por los Dres. Anabella Srebrow, Pablo Wappner y Graciela Lidia Boccaccio con la colaboración de los Dres. Cecilia D'Alessio y Manuel Muñoz.

ARTÍCULO 2º: Aprobar el programa del curso de posgrado **Estructura, Organización y Función de Células Eucariotas** que como anexo forma parte de la presente Resolución, para su dictado en el primer cuatrimestre de 2023.

ARTÍCULO 3º: Aprobar un puntaje máximo de cinco (5) puntos para la Carrera del Doctorado.

ARTÍCULO 4º: Establecer que el presente curso no será arancelado (**CATEGORÍA 1**)

ARTÍCULO 5º: Disponer que, de no mediar modificaciones en el programa, la carga horaria y el arancel, el presente Curso de Posgrado tendrá una vigencia de cinco (5) años a partir de la fecha de la presente Resolución.

ARTÍCULO 6º: Comuníquese a todos los Departamentos Docentes, a la Dirección de Estudiantes y Graduados, a la Biblioteca de la FCEyN y a la Secretaría de Posgrado con copia del programa incluida. Cumplido, pase a FISILOGIA#FCEN y resérvese.

ANEXO

PROGRAMA

a) CLASES TEÓRICAS Y DE SEMINARIOS:

D) Arquitectura Celular: Citoesqueleto: Composición y Función de los microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios Regulación de la dinámica del citoesqueleto. Motores moleculares: estructura y mecanismo de acción de miosinas, kinesinas y dineínas. Transporte axonal. Regulación de los distintos motores moleculares y su relevancia funcional.

II) Compartimentalización Celular: Distribución de moléculas en los distintos compartimentos subcelulares. Transporte nuclear, incluyendo importación y exportación nuclear de proteínas y de RNAs. Funciones del transporte como mecanismos regulatorios y como mecanismos de control de calidad. Señales de tránsito conformacionales y secuenciales; sistema RanGap. Vía Secretoria: Síntesis de proteínas asociada a retículo endoplásmico; función de los distintos tipo de glicosilación y su función en el transporte a través del retículo, el aparato de Golgi, el tránsito hacia lisosomas y hacia la vía exocítica. Control de calidad del plegamiento de las proteínas mediante mecanismos de sensado de la glicosilación. Importación de proteínas a mitocondria; sistema TIM/TOM; señales que median la importación. Exocitosis y endocitosis.

III) Transducción de Señales y Respuesta a Estrés: Vías intracelulares de transducción de señales. Receptores asociados a membrana y receptores solubles. Vía de la proteína kinasa A. Mecanismos de procesamiento de ligandos y de su activación en la vía secretoria. Estrategias en cultivos celulares y estrategias genéticas para el estudio de la vías de transducción. Respuestas celulares a estrés. Deprivación nutricional y regulación de la vía TOR. Control del proceso de Autofagia. Autodigestión de componentes celulares, incluyendo organelas y proteínas mal plegadas. Mecanismos de regulación. Sistema Ubiquitina/Proteasoma. Respuesta transcripcional a hipoxia. Adaptaciones fisiológicas a hipoxia de tipo sistémico y autónomo de célula. Sistema HIF y sus mecanismos de control. Sensado de oxígeno a través de las proli hidroxilasas. Respuesta celular a estrés. Proteínas de choque térmico. Regulación transcripcional y traduccional. Arresto traduccional en respuesta a estrés celular. Gránulos de estrés, formación y relevancia funcional. Apoptosis. Relevancia en el desarrollo y en condiciones de estrés. Vías apoptóticas intrínseca y extrínseca. Rol de las caspasas. Ciclo celular: Ciclinas y quinasas dependientes de ciclina. Arresto del ciclo y respuesta al daño genotóxico.

IV) Matriz Extracelular y Mecanismos de Mecanotransducción: Matriz extracelular; componentes y funciones de la matriz extracelular; regulación de la adhesión; proliferación; polaridad y migración celular. Mecanismos de remodelado de la

matriz por metaloproteasas. Modelos de cultivo celular y de animales transgénicos para el estudio de la relevancia funcional de la Matriz. La matriz extracelular como regulador de funciones tejido-específicas. Interacción célula-matriz y consecuencias celulares de la alteración de dicha interacción el proceso de tumorigenesis. Respuesta celular a estrés mecánico. Modelo de la “tenseguridad”. Fuerzas percibidas por la célula y métodos de cuantificación de las mismas. Vías de transducción de señales asociadas a estrés mecánico. Rigidez tisular y diferenciación celular. Rigidez celular y fenotipo maligno.

Modalidad: Las clases teóricas son interactivas y se reserva una fracción del tiempo de clase para la discusión de experimentos. En las clases de seminarios los alumnos ejercitan la comprensión y exposición de un artículo científico relevante a los contenidos teóricos de la materia. Los artículos son seleccionados cada año por los profesores a cargo de los temas teóricos y son presentados en forma individual por cada estudiante. Además de la exposición oral, los estudiantes preparan un conjunto de diapositivas diseñadas y llevadas a cabo por ellos con el asesoramiento de los profesores. Estos actúan como moderadores e incentivan a la audiencia a elaborar el análisis crítico de los contenidos del artículo en discusión. Las sesiones de preguntas y respuestas siguen un formato similar a la de congresos científicos y luego el profesor a cargo hace un resumen de la información novedosa aportada por cada trabajo que se discute.

b) TRABAJO PRACTICO “SECO”

Análisis de imágenes de microscopía confocal de inmunofluorescencia e hibridización in situ de células de mamífero en cultivo. Todo el material a analizar es proporcionado por los docentes. Los trabajos prácticos tienen como eje temático la “Respuesta celular a estrés”. En la preparación de un manuscrito con formato de artículo científico se ejercita:

- i) El análisis de los datos obtenidos (significancia estadística, reproducibilidad)
- ii) La preparación de figuras de distinto formato (imágenes de microscopía, gráficos, tablas)
- iii) La redacción científica, incluyendo la revisión de bibliografía relevante y la construcción de un modelo teórico a partir de los datos obtenidos.

BIBLIOGRAFIA

A) Los contenidos teóricos se desarrollan en “Molecular Biology of the Cell”, 4th

edition Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, and Peter Walter. New York: Garland Science; 2002. ISBN-10: 0-8153-3218-1 ISBN-10: 0-8153-4072-9 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/> y en artículos tipo “review”, de acceso libre o provistos por los docentes, los cuales son actualizados cada año. Son fuentes frecuentes Nature Review Molec and Cell Biol, Nature Cell Biology Reviews, TICBs, Current Opinion in Cell Biology, entre otros.

En las clases de seminarios y como material complementario a los contenidos teóricos se discuten los siguientes artículos, u otros de contenido y complejidad similar. Este listado se renueva anualmente.

Akey, C. W., Singh, D., Ouch, C., Echeverria, I., Nudelman, I., Varberg, J. M., Yu, Z., Fang, F., Shi, Y., Wang, J., Salzberg, D., Song, K., Xu, C., Gumbart, J. C., Suslov, S., Unruh, J., Jaspersen, S. L., Chait, B. T., Sali, A., ... Rout, M. P. (2022). Comprehensive structure and functional adaptations of the yeast nuclear pore complex. *Cell*, *185*(2), 361-378.e25. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.015>

Batie, M., Frost, J., Frost, M., Wilson, J. W., Schofield, P., & Rocha, S. (2019). Hypoxia induces rapid changes to histone methylation and reprograms chromatin. *Science (New York, N.Y.)*, *363*(6432), 1222–1226. <https://doi.org/10.1126/science.aau5870>

Bonifacino, J. S., & Glick, B. S. (2004). The Mechanisms of Vesicle Budding and Fusion. *Cell*, *116*(2), 153–166. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)01079-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)01079-1)

Bonnans, C., Chou, J., & Werb, Z. (2014). Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, *15*(12), 786–801. <https://doi.org/10.1038/nrm3904>

Capelson, M., Liang, Y., Schulte, R., Mair, W., Wagner, U., & Hetzer, M. W. (2010). Chromatin-Bound Nuclear Pore Components Regulate Gene Expression in Higher Eukaryotes. *Cell*, *140*(3), 372–383. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.12.054>

Choi, S., Hedman, A. C., Sayedyahosseini, S., Thapa, N., Sacks, D. B., & Anderson, R. A. (2016). Agonist-stimulated phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate generation by scaffolded phosphoinositide kinases. *Nature Cell Biology*, *18*(12), 1324–1335. <https://doi.org/10.1038/ncb3441>

Dupont, S., Morsut, L., Aragona, M., Enzo, E., Giulitti, S., Cordenonsi, M., Zanconato, F., Le Digabel, J., Forcato, M., Bicciato, S., Elvassore, N., & Piccolo, S. (2011). Role of YAP/TAZ in mechanotransduction. *Nature*, *474*(7350), 179–184.

<https://doi.org/10.1038/nature10137>

Fujioka, Y., Alam, J. M., Noshiro, D., Mouri, K., Ando, T., Okada, Y., May, A. I., Knorr, R. L., Suzuki, K., Ohsumi, Y., & Noda, N. N. (2020). Phase separation organizes the site of autophagosome formation. *Nature*, *578*(7794), 301–305. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1977-6>

Fuller, G. G., Han, T., Freeberg, M. A., Moresco, J. J., Ghanbari Niaki, A., Roach, N. P., Yates, J. R. 3rd, Myong, S., & Kim, J. K. (2020). RNA promotes phase separation of glycolysis enzymes into yeast G bodies in hypoxia. *ELife*, *9*. <https://doi.org/10.7554/eLife.48480>

Goldman, C. H., Neiswender, H., Veeranan-Karmegam, R., & Gonsalvez, G. B. (2019). The egalitarian binding partners dynein light chain and bicaudal-D act sequentially to link mRNA to the dynein motor. *Development (Cambridge)*, *146*(15). <https://doi.org/10.1242/dev.176529>

Good, M. C., Zalatan, J. G., & Lim, W. A. (2011). Scaffold proteins: Hubs for controlling the flow of cellular information. *Science*, *332*(6030), 680–686. <https://doi.org/10.1126/science.1198701>

Guardia, C. M., Farías, G. G., Jia, R., Pu, J., & Bonifacino, J. S. (2016). BORC Functions Upstream of Kinesins 1 and 3 to Coordinate Regional Movement of Lysosomes along Different Microtubule Tracks. *Cell Reports*, *17*(8), 1950–1961. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.10.062>

Guo, X., Aviles, G., Liu, Y., Tian, R., Unger, B. A., Lin, Y. H. T., Wiita, A. P., Xu, K., Correia, M. A., & Kampmann, M. (2020). Mitochondrial stress is relayed to the cytosol by an OMA1–DELE1–HRI pathway. *Nature*, *579*(7799), 427–432. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2078-2>

Hamasaki, M., Furuta, N., Matsuda, A., Nezu, A., Yamamoto, A., Fujita, N., Oomori, H., Noda, T., Haraguchi, T., Hiraoka, Y., Amano, A., & Yoshimori, T. (2013). Autophagosomes form at ER-mitochondria contact sites. *Nature*, *495*(7441), 389–393. <https://doi.org/10.1038/nature11910>

Hampoelz, B., Mackmull, M. T., Machado, P., Ronchi, P., Bui, K. H., Schieber, N., Santarella-Mellwig, R., Necakov, A., Andrés-Pons, A., Philippe, J. M., Lecuit, T., Schwab, Y., & Beck, M. (2016). Pre-assembled Nuclear Pores Insert into the Nuclear Envelope during Early Development. *Cell*, *166*(3), 664–678. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.015>

Hopkins, B. D., Fine, B., Steinbach, N., Dendy, M., Rapp, Z., Shaw, J., Pappas, K., Yu, J. S., Hodakoski, C., Mense, S., Klein, J., Pegno, S., Sulis, M. L., Goldstein, H., Amendolara, B., Lei, L., Maurer, M., Bruce, J., Canoll, P., ... Parsons, R. (2013). A

- secreted PTEN phosphatase that enters cells to alter signaling and survival. *Science*, 341(6144), 399–402. <https://doi.org/10.1126/science.1234907>
- Janke, C., & Magiera, M. M. (2020). The tubulin code and its role in controlling microtubule properties and functions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(6), 307–326. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0214-3>
- Lam, M., Marsters, S., Ashkenazi, A., & Walter, P. (2020). Misfolded proteins bind and activate death receptor 5 to trigger apoptosis during unresolved endoplasmic reticulum stress. *ELife*, 9, 1–27. <https://doi.org/10.7554/eLife.52291>
- Magiera, M. M., Singh, P., Gadadhar, S., & Janke, C. (2018). Tubulin Posttranslational Modifications and Emerging Links to Human Disease. *Cell*, 173(6), 1323–1327. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.018>
- McNew, J. A., Parlatl, F., Fukuda, R., Johnston, R. J., Paz, K., Paumet, F., Söllner, T. H., & Rothman, J. E. (2000). Compartmental specificity of cellular membrane fusion encoded in SNARE proteins. *Nature*, 407(6801), 153–159. <https://doi.org/10.1038/35025000>
- Nelson, C. M., VanDuijn, M. M., Inman, J. L., Fletcher, D. A., & Bissell, M. J. (2006). Tissue geometry determines sites of mammary branching morphogenesis in organotypic cultures. *Science*, 314(5797), 298–300. <https://doi.org/10.1126/science.1131000>
- Novick, P., Field, C., & Schekman, R. (1980). Identification of 23 complementation groups required for post-translational events in the yeast secretory pathway. *Cell*, 21(1), 205–215. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(80\)90128-2](https://doi.org/10.1016/0092-8674(80)90128-2)
- Page-McCaw, A., Ewald, A. J., & Werb, Z. (2007). Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8(3), 221–233. <https://doi.org/10.1038/nrm2125>
- Papa, A., Chen, M., & Pandolfi, P. P. (2013). Pills of PTEN? in and out for tumor suppression. *Cell Research*, 23(10), 1155–1156. <https://doi.org/10.1038/cr.2013.103>
- Streulli, C. H., & Akhtar, N. (2009). Signal co-operation between integrins and other receptor systems. *Biochemical Journal*, 418(3), 491–506. <https://doi.org/10.1042/BJ20081948>
- Tiebe, M., Lutz, M., De La Garza, A., Buechling, T., Boutros, M., & Teleman, A. A. (2015). REPTOR and REPTOR-BP Regulate Organismal Metabolism and Transcription Downstream of TORC1. *Developmental Cell*, 33(3), 272–284. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2015.03.013>

Tremblay, B. P., & Haynes, C. M. (2020). Mitochondrial distress call moves to the cytosol to trigger a response to stress. In *Nature* (Vol. 579, Issue 7799, pp. 348–349). <https://doi.org/10.1038/d41586-020-00552-0>

Varland, S., Vandekerckhove, J., & Drazic, A. (2019). Actin Post-translational Modifications: The Cinderella of Cytoskeletal Control. *Trends in Biochemical Sciences*, 44(6), 502–516. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.11.010>

Vermeer, P. D., Einwalter, L. A., Moninger, T. O., Rokhlina, T., Kern, J. A., Zabner, J., & Welsh, M. J. (2003). Segregation of receptor and ligand regulates activation of epithelial growth factor receptor. *Nature*, 422(6929), 322–326. <https://doi.org/10.1038/nature01440>

Walter, P., & Ron, D. (2011). The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science (New York, N.Y.)*, 334(6059), 1081–1086. <https://doi.org/10.1126/science.1209038>

Wang, N., Tytell, J. D., & Ingber, D. E. (2009). Mechanical forces influence the growth and shape of virtually every tissue and organ in our bodies. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 10(JANuARy), 75–82.

Xue, S., Zhou, F., Zhao, T., Zhao, H., Wang, X., Chen, L., Li, J. ping, & Luo, S. Z. (2022). Phase separation on cell surface facilitates bFGF signal transduction with heparan sulphate. *Nature Communications*, 13(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28765-z>

Zappa, F., Muniozguren, N. L., Wilson, M. Z., Costello, M. S., Ponce-Rojas, J. C., & Acosta-Alvear, D. (2022). Signaling by the integrated stress response kinase PKR is fine-tuned by dynamic clustering. *Journal of Cell Biology*, 221(7). <https://doi.org/10.1083/jcb.202111100>

Zheng, X., Narayanan, S., Xu, C., Angelstig, S. E., Grünler, J., Zhao, A., Di Toro, A., Bernardi, L., Mazzone, M., Carmeliet, P., Del Sole, M., Solaini, G., Forsberg, E. A., Zhang, A., Brismar, K., Schiffer, T. A., Ekberg, N. R., Botusan, I. R., Palm, F., & Catrina, S. B. (2022). Repression of hypoxia-inducible factor-1 contributes to increased mitochondrial reactive oxygen species production in diabetes. *ELife*, 11, 1–22. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.70714>

B) Para la elaboración del manuscrito experimental se recomiendan los siguientes artículos y reviews (además de la búsqueda bibliográfica que realizan los estudiantes de manera orientada):

- Holcik M and Sonenberg N (2005). Translational control in stress and apoptosis. *Nature Cell Biol* 6: 320-326
- Anderson, P and Kedersha, N. (2006) RNA granules *J Cell Biol* 1-6
- Kedersha and Anderson (2007) *Methods in Enzymology*, 431: 61-81
- Kedersha N, Chen S, Gilks N, Li W, Miller IJ, Stahl J, Anderson P.(2002) Evidence that ternary complex (eIF2-GTP-tRNA(i)(Met))-deficient preinitiation complexes are core constituents of mammalian stress granules. *Mol Biol Cell* 13:195-210.
- Buchan and Parker (2009) Eukaryotic Stress Granules: The Ins and Outs of Translation. *Mol Cell* 36, 932-941.
- Thomas, M. G., Loschi, M., Desbats, M. A., and Boccaccio, G. L. (2011) RNA granules: The good, the bad and the ugly, *Cell Signal* 23(2):324-334.
- An, S., et al., Reversible compartmentalization of de novo purine biosynthetic complexes in living cells. *Science*, 2008. 320(5872): p. 103-6.
- Narayanaswamy, R., et al., Widespread reorganization of metabolic enzymes into reversible assemblies upon nutrient starvation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009 106(25): p. 10147-52.
- Boccaccio, GL, Thomas MG and García, C. Membraneless organelles and condensates orchestrate innate immunity against viruses. *J Mol Biol*. 2023
- Fernandez Alvarez AJ, Thomas MG, Giudice J, Boccaccio G. Book chapter: Active regulation mechanisms of liquid-liquid phase separation and membrane less organelle biogenesis. In *Droplets of life: membrane-less organelles, biomolecular condensates, and biological liquid-liquid phase separation*. Ed. Elsevier. 2022 (ISBN: 9780128239674)