

1990

PROGRAMA ANALITICO DE GENETICA :
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

DEPARTAMENTO: Ciencias Biológicas
ASIGNATURA: Genética
CARRERA: Lic. en Ciencias Biológicas
PLAN: 1957 - 1984
CARACTER: Obligatorio
DURACION: Cuatrimestral

PROGRAMA

1- ESTRUCTURA, ORGANIZACION Y EVOLUCION DE LOS GENES

Evolución histórica del concepto de gen. Requisitos funcionales y estructurales del material genético: codificación y conservación de la información, replicación, expresión y variación. Definición de gen: puntos de vista estructural versus funcional y molecular versus poblacional. Origen y evolución de los genes: duplicaciones y combinaciones (shuffling), exones repetidos, familias multigénicas y segmentos isofénicos, pseudogenes. Organización de los genes en virus, bacterias y eucariotes: paradoja del valor C, superposición de genes, operones y genes partidos. Genes y secuencias no codificantes. ADN repetitivo. Familias multigénicas conservadas (genes ribosomales), su redundancia y conservación versus familias diversificadas (genes de globinas).

2- ORIGENES DE LA VIDA Y EVOLUCION MOLECULAR

Síntesis prebiótica de moléculas. Primera "molécula viviente" putativa: el ARN. Ribozimas y "fósiles moleculares" del mundo ARN. Primera ARN replicasa: conjunción de actividad enzimática y molde (multiplicación y evolución). Coacervados y compartimentalización. Aparición del ADN. Antigüedad de intrones y exones. El progenote y la evolución de los tres reinos vivos: eubacterias, arqueobacterias y eucariotas. Origen endosimbiótico de mitocondrias y cloroplastos.

3- ESTRUCTURA Y FUNCION DE LOS CROMOSOMAS

Empaquetamiento del ADN y topología. El cromosoma como vehículo de segregación y conservación de grupos de ligamiento. Condensación de los genomas virales. Nucleoides bacterianos. Cromosomas eucarióticos: características de la cromatina en interfase y en división. Eucromatina. Heterocromatina constitutiva y facultativa. Proteínas cromosómicas. Niveles de condensación del ADN. El nucleosoma: nucleosomas, dominios y plegamiento sobre esqueleto cromosómico. Activación génica y sitios sensibles e hipersensibles a ADRsas. Estructura, organización molecular y función de centrómeros y telómeros. Cromosomas artificiales de levaduras.

Cromosomas plumulados y politénicos. Técnicas de bandeado cromosómico e hibridación *in situ*.

4- GENÉTICA DE MICROORGANISMOS

El descubrimiento de sexo bacteriano. Conjugación. Determinación de ligamiento por experiencias de apareamiento interrumpido. Recombinación. Mapeo de alta resolución. sexoducción. Transformación. Plásmidos: propiedades generales y asociadas (resistencia a antibióticos, bacteriocinas, toxinas, fermentación, fijación de nitrógeno, etc.). Transferencia: conjugativos y no conjugativos, movilizables. Replicación: relajada, controlada. Transducción: generalizada, especializada y abortiva. Partículas defectivas e interferentes. Bacteriófagos temperados y virulentos: ciclo lítico y lisogénico. Fagos lambda y M13. Virus vegetales y animales. Viroides y priones.

5- MENDELISMO

Análisis mendeliano. Ubicación histórica de los experimentos de Mendel. Teoría de la mezcla. Mendel, teoría particulada, metodología utilizada por Mendel. Ley cero o de la uniformidad. Primera Ley de Mendel o de la segregación. Definiciones: homocigota, heterocigota, cepa pura, alelo, dominancia, recesividad, cruzamiento prueba. Segunda Ley de Mendel o de las combinaciones independientes o de la transmisión independiente. Pruebas de probabilidad. Diagramas del árbol y del tablero de ajedrez.

6- LOS VEHÍCULOS DE LA HERENCIA

Teoría cromosómica de la herencia: mitosis y meiosis. Comparación de los principales hechos entre ambas. Paralelismo entre las hipotéticas partículas de Mendel (genes) y los cromosomas durante la meiosis (Teoría de Sutton-Boveri). Morgan: el uso de *Drosophila melanogaster* en estudios genéticos. El descubrimiento de los cromosomas sexuales. Nomenclatura genética. Fenómenos de no disyunción (primaria y secundaria). Prueba de la Teoría cromosómica de la herencia.

7- EXTENSION DEL ANALISIS MENDELIANO

Estudios isoenzimáticos en el análisis de la variación de la dominancia: dominancia, dominancia incompleta, codominancia, sobredominancia. Alelos múltiples: definición, ejemplos. Incompatibilidades alélicas en plantas gametofíticas y esporofíticas, posible explicación genética y bioquímica. Genes letales. Pleiotropía. Interacción no alélica o epistasis: genes epistáticos e hipostáticos. Ejemplos morfológicos e isoenzimáticos. Penetración y expresividad.

8- GENES Y ORGANISMOS

Genes y ambiente, diferentes modelos. Genotipo y fenotipo. La Norma de Reacción. Interferencia del desarrollo. Fenocopia.

9- LIGAMIENTO I

Descubrimiento del ligamiento. Fenómeno de acoplamiento y repulsión. Prueba de X². Fenotipos parentales y recombinantes. Fenómeno de sobrecruzamiento. Quiasma. Nomenclatura. Recombinación inter e intracromosómica. Ligamiento de genes en el cromosoma X. Mapa de ligamiento. Prueba de tres puntos: cálculo de la distancia genética y del orden de ligamiento. Interferencia y coincidencia.

10- LIGAMIENTO II

Pruebas citológicas del entrecruzamiento. Entrecruzamiento a nivel de cuatro filamentos. Ligamiento en organismos haploides, sus ventajas. *Neurospora crassa*: características generales. Análisis de tetradas: ordenadas y desordenadas. Prueba de tres puntos: cálculo de la distancia genética. Máxima distancia detectada entre dos marcadores. Recombinación mitótica. Mecanismos moleculares de la recombinación genética. Conversión génica.

11- GENETICA DEL SEXO

Determinación genética críptica del sexo. Teoría genética de la determinación del sexo en organismos eucariontes. Determinismo genético en animales y plantas. Cromosomas sexuales. Compensación de la dosis génica en *Drosophila* y en mamíferos. Cromatina sexual. Teoría de la inactivación del cromosoma X en mamíferos. Pruebas genéticas y citológicas. Herencia ligada al sexo. Influencia del sexo en la expresión de los caracteres.

12- MECANISMOS DE CAMBIO GENETICO I: MUTAGENESIS Y VARIACION SOMACLONAL

Las bases moleculares de la mutación génica. Sustituciones. Mutaciones espontáneas o inducidas. Tasas de mutación y de evolución. Mutaciones visibles: nutricionales, letales, condicionales, de resistencia o dependencia. Mutágenos,

clastógenos y carcinógenos: obtención de mutantes. Luz UV, rayos X, análogos de bases, modificadores del ADN. Mutagénesis dirigida mediante ADN sintetizado *in vitro*. Sistemas para la detección de mutágenos: test específico de locus, test de Ames, intercambio de cromátidas hermanas o aberraciones cromosómicas. Automutagénesis y envejecimiento. Mutación somática versus mutación germinal. Aplicaciones agronómicas de la mutagénesis. La mutación como proceso al azar. Mutación y adaptación. Variación somaclonal: cultivo de tejidos vegetales. Variaciones genéticamente estables e inestables. Fenómenos epigenéticos. El "acostumbramiento". Plasticidad del genoma vegetal. Aplicaciones agronómicas.

13- MECANISMOS DE CAMBIO GENETICO II: TRANSPOSICION

Elementos de inserción simple IS. Sitios de integración. Estructura de *Tn-3* y mecanismo de transposición. Transposasas, invertasas y resolvasas del ADN. Formación de plásmidos conjugativos de resistencia a drogas. Transposición en eucariontes: elementos de control en maíz y elementos P en *Drosophila*, y su uso como vectores para la introducción de genes. Retrotransposones: homología con los retrovirus. Mutagénesis de inserción. Transposición regulada: rango de huéspedes del fago μ . Tipo de flagelo en *Salmonella*. Modelo del cassette en la determinación del tipo de apareamiento en levaduras. Antígenos de membrana en *Trypanosoma*. Evidencias de la importancia evolutiva de la transposición genética: secuencias repetitivas tipo Alu, pseudogen de la alfa-globina, "exon-shuffling", transferencia de ADN de organelas al núcleo: ADN promiscuo.

14- MECANISMOS DE CAMBIO GENETICO III: ALTERACIONES DE LA ESTRUCTURA DEL GENOMA

Deleciones y deficiencias: aspectos citológicos y genéticos. Seudodominancia. Duplicaciones: aspectos citológicos y genéticos. La duplicación genética como fuente de nuevo material genético. Comparación entre mapas citológicos y genéticos. Efectos de posición estables. Inversiones pericéntricas y paracéntricas. Translocaciones recíprocas simples y múltiples. Métodos citológicos y genéticos de detección. Comportamiento meiótico en heterocigotas. Consecuencias citológicas y genéticas. Efectos de posición variegados. Las inversiones como mecanismos supresores de la recombinación.

15- MECANISMOS DE CAMBIO GENETICO IV: VARIACIONES EN EL NUMERO DE CROMOSOMAS

Aneuploidia: tipos de aneuploides. Origen: Comportamiento y transmisión de la aneuploidia. Euploidia: monoploidia, triploidia. Autopoliploidia. Genética de autopoliploides. Alopoliploidia: distintos tipos. Fertilidad de híbridos y poliploides. Poliploidia y evolución. Triticale. Líneas de adición y sustitución. Producción de monoploides y su uso en el mejoramiento vegetal.

16- GENETICA INTERORGANISMICA Y EXTRACROMOSOMICA

Características entre herencia materna, influencia o efecto materno y enfermedad congénita. Variegación en plantas. *Neurospora poky*. Enrollamiento de la concha en *Limnaea*. Genética de cloroplastos y levaduras: mapeos en *Chlamidomonas* y levaduras, intrones y maduración alternativa del ARN, códigos genéticos mitocondriales, ARN policistrónico. Interacción núcleo-citoplasma: ADN promiscuo, minicírculos mitocondriales y factores cms en plantas. Aloploplasmia y androesterilidad citoplasmática, su uso en la producción de híbridos de alto rendimiento. Significado evolutivo de los genomas citoplasmáticos. Genes "asesinos" y herencia infecciosa en paramecios y moscas. Relación hospedante-patógeno: genes de resistencia específica y no específica y de virulencia. Relación gen a gen de flor y modificaciones de Fauret. Royas. Fago T4 de *Escherichia coli*. Agalla de coronas: interacción *Agrobacterium*-planta. Retrovirus y otros virus oncogénicos. El caso de las simbiosis *Rhizobium*-planta.

17- INGENIERIA GENETICA

Introducción de genes heterólogos en levaduras: transformación con vectores plasmídicos combinados. Cromosomas artificiales e implicaciones sobre la arquitectura y la organización de los cromosomas eucarióticos. Aplicaciones industriales. Introducción de genes heterólogos en animales: construcción de genes por fusión. Transfección de células animales, vectores virales, microinyección de ovocitos fecundados. Transfección de espermatozoides. Animales transgénicos, su uso en estudios de regulación génica y aplicaciones. Terapia génica. Transformación de *Drosophila* con elementos vectores. Introducción de genes heterólogos en plantas: cultivo de tejidos y rediferenciación. Fusión y transformación directa de protoplastos. Vectores de transformación: plásmidos Ti y Ri de *Agrobacterium*, virus, etc. Métodos del cañón de micropartículas y de transformación directa de tejidos diferenciados. Estudios de regulación génica y aplicaciones agronómicas de plantas transgénicas.

18- REGULACION DE LA EXPRESION GENETICA

Niveles de regulación. ADN: rearrreglos de secuencias locales, metilación. Regulación transcripcional: promotores, operadores, amplificadores (enhancers), silenciadores, papel de secuencias nucleotídicas modulares (enhansones) y proteínas reguladoras. Controles postranscripcionales: procesamiento del ARN (splicing) en cis, trans y alternativo, cambios de marco de lectura y supresiones, edición del ARN en mitocondrias de protozoos y plantas, conversión de C, a U, atenuación, estabilidad del ARNm, y poliproteínas, pre y proproteínas, proteínas fusionadas, etc.

19- GENETICA DEL DESARROLLO

Totipotencialidad celular. Determinación versus diferenciación. Expresión génica diferencial. Genes maestros. Ciclo y desarrollo de un virus simple de tres genes. Virus complejos: decisión lisis-lisogenia en fago lambda. Desarrollo embrionario de *Drosophila*: mapas de determinación celular, mutantes homeóticas, efecto materno en la determinación de polaridad antero-posterior del huevo, genes de segmentación en la jerarquización de señales posicionales del sincisio embrionario, compartimentalización y ~~manipulación~~ memoria celular, ~~autorregulación~~ de información posicional por genes homeóticos selectores. Cajas homeóticas (homeoboxes). Similitudes y diferencias entre moscas y vertebrados.

20- ONCOGENES

Oncogenes "virales", alteraciones cromosómicas y cáncer, clasificación de oncogenes, cooperatividad de oncogenes, activación de oncogenes nucleares y citoplasmáticos. Conservación del gen ras en la evolución. Oncogenes y factores de crecimiento. Homologías entre receptores hormonales y oncogenes. Oncogenes y aterosclerosis.

21- INMUNOGENETICA

Propiedades de las inmunoglobulinas y de la respuesta inmune. Diferenciación de linfocitos. Selección clonal. Organización de los "genes" para dominios proteicos en la línea germinal. Recombinación somática y cambio de clase de inmunoglobulinas. Mutaciones somáticas. Exclusión alélica e isotípica. Complejo mayor de histocompatibilidad. Respuestas alogeneicas. Polimorfismos. Aplicaciones médicas y jurídicas.

X 22- MEJORAMIENTO ANIMAL Y VEGETAL

Definiciones y características. Procesos operativos: variabilidad genética, manejo de poblaciones, selección artificial, evaluación y multiplicación. Técnicas convencionales y no convencionales: selección de líneas puras, hibridación, SSD, haploidización. Selección masal, recurrente-recíproca, etc. Mejoramiento animal: sistema de apareamiento, selección-reposición. Selección individual y familiar, en tándem, por niveles independientes de rechazo, por índices. Cruzamientos: sistemas discontinuos, retrocruzados, cruzamientos triples, híbridos dobles; sistemas continuos alternativos o rotativos. Formación de nuevas razas. Mejoramiento de ganado lechero: selección en machos y hembras. Modelos matemáticos para mejoramiento.

23- HERENCIA CUANTITATIVA

Variación continua. Experiencias de Johansenn y Nilsson-Ehle. Hipótesis de los factores múltiples. Segregación transgresiva. Genes con efectos aditivos y multiplicativos. Enfoque estadístico. Componentes de la varianza fenotípica.

BIBLIOGRAFIA

- GENETICA, 3ra edición. J. Fincham, Omega, Barcelona, 1986.
- GENETICA, 3ra edición. J. R. Lacadena, Aghesa, Madrid, 1981.
- AN INTRODUCTION TO GENETIC ANALYSIS, 4th edition. D. T. Suzuki, et al. Freeman, San Francisco, 1989.
- GENETICS, 3rd edition. U. Goodenough, Rinehart & Winston, 1982.
- X - GENETICA MODERNA. F. Ayala & J. Kieger, Omega, Barcelona, 1984.
- GENES III. B. Lewin, Wiley and Sons, New York, 1987.
- X - BIOLOGIA MOLECULAR DE LA CELULA. B. Alberts, et al, Omega, Barcelona, 1984.
- X - EVOLUCION. Th. Dobzhansky, et al. Omega, Barcelona, 1980.
- INTRODUCTION TO QUANTITATIVE GENETICS, 2nd edition. D. S. Falconer, Longman, London, 1982.
- GLOSSARY OF GENETICS AND CYTOGENETICS. CLASSICAL AND MOLECULAR. 4th edition. R. Kieger, et al, Springer Verlag, New York, 1976.
- *Genética, Fundamentos y Perspectivas, M. J. Puentes, 1992.*
Interamericana Mc Graw Hill