

GENÉTICA I

Departamento de Ecología, Genética y Evolución
Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular

CONTENIDOS MÍNIMOS

Parte I: HERENCIA. ANÁLISIS GENÉTICO Y GENOMICO

1. Leyes de Mendel. 2. Teoría cromosómica de la herencia. 3. Interacciones alélicas. 4. Estructura, función y organización de los cromosomas y genomas eucarióticos. 5. División celular. 6. Mapeo genético I. 7. Mapeo genético II. 8. Mapeo físico y análisis genómico. 9. Genética de bacterias y bacteriófagos. 10. Herencia de genes extranucleares.

PARTE 2: VARIABILIDAD Y ANÁLISIS POBLACIONAL

11. Las bases moleculares de la mutación génica. 12. Genética de poblaciones. 13. Genética cuantitativa. 14. Alteraciones estructurales de los cromosomas. 15. Alteraciones numéricas.

Parte 3: BASES MOLECULARES DE LA HERENCIA

16. Organización estructural de los genes. 17. Regulación de la expresión génica. 18. Regulación de los sistemas reproductivos y su determinación genética. 19. Genética del Desarrollo. 20. Transferencia artificial de genes y tecnología del ADN recombinante. 21. Elementos móviles y sus aplicaciones en biología molecular. 22. Genética y Biodiversidad.

OBJETIVO

Enseñar los métodos y modos de razonamiento propios de la investigación teórica y de su aplicación práctica de la genética.

Establecer la discusión crítica de resultados de los trabajos científicos más relevantes publicados en este campo.

Brindar ejemplos de hechos recientes relacionados con la Genética que tengan interés ético e impacto social.

Favorecer la comprensión e interpretación de fenómenos biológicos considerados relevantes a través del análisis genético.

Estimular el pensamiento reflexivo acerca del estado del conocimiento pasado y actual sobre los temas de la materia.

2A
[Handwritten signatures]

PROGRAMA ANALÍTICO

Parte I: HERENCIA. ANÁLISIS GENÉTICO Y GENOMICO

1. Leyes de Mendel.

Genética Mendeliana. Experimentos de Mendel, su concepción. Herencia mezclada. Carácter. Línea Pura. Cruzamientos monohíbridos. Generación Parental y Filial. Principio de Uniformidad y Principio de la Segregación. Cruzamiento Recíproco. Dominancia y Recesividad. Reglas sobre Probabilidad. Representación de cruzamientos por medio del tablero de ajedrez y del diagrama del árbol. Homocigotas. Heterocigotas. Híbridos. Genotipo. Cruzamiento Prueba. Herencia particulada. Cruzamientos Dihíbridos. Principio de la transmisión independiente. Cruzamientos polihíbridos. Proyecciones de las leyes de Mendel.

2. Teoría cromosómica de la herencia.

Redescubrimiento de las leyes de Mendel. Teoría de Sutton y Boveri. Experimento de E. Carothers. Generalidades de la división celular. Experimentos de Morgan en *Drosophila melanogaster*. El descubrimiento del ligamiento al sexo. Nomenclatura Genética. Pruebas de la teoría cromosómica de la Herencia. Experimentos de Bridge. Fenómeno de no disyunción primaria y secundaria en cromosomas sexuales.

3. Interacciones alélicas.

Variaciones en las relaciones de Dominancia. Dominancia Completa, Semidominancia o Dominancia Incompleta, Codominancia. Explicación molecular. Sobredominancia y vigor híbrido. Ejemplos. Teoría de los Umbrales. Alelos múltiples. Alosimas. Ejemplos prácticos. Grupos sanguíneos. Sistemas de autoincompatibilidad, Extensión del análisis genético Mendeliano: Interacciones no alélicas. Epístasis, genes epistáticos e hipostáticos. Clases de Epístasis. Análisis de Pedigrí con caracteres mendelianos simples (dominantes y recesivos) y ligados al sexo.

4. Estructura, función y organización de los cromosomas y genomas eucarióticos.

Niveles de condensación del ADN (nucleosomas, solenoide, lazos de fibras de cromatina, enrollamientos). Tipos de secuencias de ADN de acuerdo con el grado de repetición (alta repetición, moderada repetición y secuencia única). Repeticiones en tándem o dispersas. Morfología y Números cromosómicos. Números haploide y diploide. Estructura, organización y función de los centrómeros y telómeros. Constricciones secundarias y organizadores nucleolares. Bandeado cromosómico (C, G, fluorescente). Hibridación *in situ* (FISH). Cariotipo. Eucromatina. Heterocromatina constitutiva y facultativa.

5. División celular.

Fases del ciclo celular y su regulación genética. División celular: mitosis y citocinesis. El citoesqueleto y el huso mitótico. Modificaciones para la división celular. La meiosis como proceso fundamental de la reproducción sexual. Características de las fases de la meiosis. Apareamiento cromosómico y la formación del complejo sinaptonémico. Recombinación y entrecruzamiento (crossing-over). Segregación de los cromosomas homólogos. Cromosomas especializados: politénicos y plumulados.

6. Mapeo genético I.

Los experimentos de Morgan en *Drosophila melanogaster*. Descubrimiento del ligamiento. Acoplamiento y Repulsión. Recombinación: Intercromosómica e Intracromosómica. Frecuencia de Recombinación. Nomenclatura. Ligamiento de genes al cromosoma X. Mapeo genético: Mapas de ligamiento. Cruzamiento de dos puntos. Cruzamiento de tres puntos. Sus ventajas. Dobles entrecruzamientos. Coeficiente de Coincidencia y de Interferencia. "Lod Score". Uso de programas bioinformáticos. Recombinación y segregación cromosómica en organismos monoploides. Conversión génica. Segregación y Recombinación mitótica. Fenómeno de no-disyunción mitótica. Ginandromorfismo y Mosaicos genéticos.

7. Mapeo genético II.

Concepto de marcador genético y su uso. Clases de marcadores genéticos fenotípicos (morfológicos y bioquímicos) y genotípicos o moleculares. Marcadores moleculares basados en hibridación con sondas de ácidos nucleicos, digestión con endonucleasas de restricción y PCR (reacción en cadena de ADN polimerasa en tiempo real y de tiempo final). RFLP, VNTR: mini y microsátélites, AFLP, RAPD, SNP.

8. Mapeo físico y análisis genómico.

Análisis genómico. Método "shotgun dirigido" y de "contig de clones". La importancia de los mapas genéticos y mapas físicos en los proyectos genomas de eucariontes. Proyectos genómicos: Genoma Humano y otros. Mapas físicos con mapeo de restricción, FISH y STS. Secuencias expresadas (EST). Uso de híbridos de radiación y bibliotecas genómicas en mapas físicos. "Chips" o micro- y macro-ordenamientos de ADN. Mapeos comparativos, demostración y uso de sentencias evolutivas y clonados posicionales asistidos por marcadores. Vectores de clonado en proyectos genómicos. ¿Qué son la transcriptómica, proteómica, metabolómica e interactómica?. La bioinformática en la era postgenómica.

9. Genética de bacterias y bacteriófagos.

Genomas virales: a ARN, ADN, circulares, lineales. Nucleoides bacterianos. Transformación natural y artificial. Conjugación. Plásmidos: propiedades generales y asociadas. Determinación de ligamiento por experiencias de apareamiento interrumpido. Sexducción. Transducción. Bacteriófagos temperados y virulentos: Ciclos lítico y lisogénico en el fago lambda.

10. Herencia de genes extranucleares.

Características de la herencia citoplasmática. Diferencias con el efecto materno. Ejemplos de genética de organelas: *petites* de *Saccharomyces cerevisiae*. Estructura, organización, autonomía, origen, función y peculiaridades de los genomas mitocondriales y de cloroplastos. Teoría de Margullis.

PARTE 2: VARIABILIDAD Y ANÁLISIS POBLACIONAL

11. Las bases moleculares de la mutación génica.

Sustituciones. Mutaciones espontáneas o inducidas. Mutación somática versus mutación germinal. Frecuencias y tasas de mutación. Mutaciones visibles, nutricionales, letales,

condicionales, de resistencia o dependencia. Mutágenos, clastógenos, luz UV, rayos X, análogos de bases, modificadores del ADN. Sistemas para la detección de mutágenos: test de micronúcleos, test de Ames. Sistemas de reparación y salvataje del ADN.

12. Genética de poblaciones.

Genotipos y frecuencias alélicas. Ley de Hardy-Weinberg. Cambios en las frecuencias alélicas de la población: mutación, migración, deriva genética y selección. Genética de poblaciones aplicada a la identificación de personas en casos forenses y para análisis de paternidad. Genotipificación molecular (Fingerprinting).

13. Genética cuantitativa.

La naturaleza de los caracteres continuos. Fenotipo. Fenocopia. Pleiotropía. Penetración. Expresividad. Experimento de Johannsen, variación continua, efecto del ambiente sobre los caracteres continuos. Experimento de Nilsson-Ehle, poligenes y su herencia mendeliana. Heredabilidad. Componente de la varianza fenotípica. Respuesta a la Selección. Mapeo y caracterización bioinformática de caracteres cuantitativos mediante marcadores moleculares (QTL).

14. Alteraciones estructurales de los cromosomas.

Deleciones: pseudodominancia. Duplicaciones: región Bar de *D. melanogaster*, familias multigénicas (e.g. hemoglobinas, genes ribosomales). Origen de las duplicaciones y deleciones por recombinación desigual. Inversiones paracéntricas y pericéntricas: consecuencias genéticas y citológicas. Translocaciones recíprocas, fusiones céntricas: consecuencias genéticas y citológicas. Genes de fusión. Efecto de posición estable y variegado. Papel evolutivo de las alteraciones estructurales.

15. Alteraciones numéricas.

Aneuploidías: nulisómicos, monosómicos, trisómicos y tetrasómicos. Aneuploidía somática. Herencia trisómica. Euploidías aberrantes: monoploides y poliploides. Características citogenéticas y morfológicas de triploides, tetraploides y hexaploides. Aloploiploides somáticos por hibridación celular. Poliploidía en animales. Mecanismos de desbalance génico en aneuploides y euploides aberrantes.

Parte 3: BASES MOLECULARES DE LA HERENCIA

16. Organización estructural de los genes.

Definición estructural versus definición funcional de gen. Secuencias estructurales (codificantes) y secuencias regulatorias (no codificantes) en procariontes y eucariontes. El caso de los virus. Promotores, terminadores, amplificadores (enhancers), silenciadores, exones, intrones, señales de poliadenilación, etc. Papel de secuencias nucleotídicas modulares (enhancers, homeoboxes y otras).

17. Regulación de la expresión génica.

Regulación pretranscripcional: rearreglos de secuencias locales de ADN. Genes de inmunoglobulinas. Amplificación génica. Ej. del gen de la dihidrofolato reductasa. Efectos de posición. Dominios cromatínicos. Metilación. Silenciamiento e interferencia. Regulación transcripcional: interacción ARN polimerasa-promotor. Factores de transcripción, operadores, represores. Comparación del operón bacteriano y los sistemas eucarióticos. Controles postranscripcionales: procesamiento normal y alternativo del

ARN, tanto en *cis* y en *trans* ("splicing" de intrones de tipo I, II, III y IV) y cambios de marco de lectura. Edición del ARN. Amplificadores traduccionales. Controles postraduccionales: procesamiento de poliproteínas

18. Regulación de los sistemas reproductivos y su determinación genética.

Sistemas en Eucariontes. Sistemas de determinación del Sexo. Herencia ligada al cromosoma X. Herencia ligada al cromosoma Y. Herencia ligada al cromosoma X e Y (herencia pseudoautosómica). Determinación del Sexo en *Drosophila melanogaster*. Balance X/ autosomas. Determinación del Sexo en otros organismos (Sistema XX-X0; cromosomas sexuales múltiples). Diferenciación del Sexo. *Bonellia*, *Ophryotrocha*, *Dinophilus*. *Hymenoptera*. Determinación del Sexo en mamíferos. Compensación de Dosis. Cuerpo de Barr. Hipótesis de Lyon. Análisis de Segregación genética en Humanos. Autogamia y alogamia. Partenogénesis y Apomixis.

19. Genética del Desarrollo.

Totipotencialidad celular. Determinación versus diferenciación. Genes que controlan genes: Genes "maestros" y "cascadas" de control. Desarrollo embrionario de *Drosophila*: genes de efecto materno en la determinación de polaridad antero-posterior y dorso-ventral; genes que se expresan en la cigota, genes gap, de la regla par, de la polaridad segmental y genes homeóticos. Cajas homeóticas (homeoboxes). Similitudes y diferencias entre moscas y vertebrados.

20. Transferencia artificial de genes y tecnología del ADN recombinante.

Métodos de transformación genética y transfección de bacterias, levaduras, plantas, moscas y mamíferos. Sus aplicaciones más importantes y sus limitaciones. Cocultivo con *Agrobacterium tumefaciens*, cañón de microproyectiles, liposomas, infección con virus recombinantes y electroporación. Genes marcadores selectivos y genes indicadores (reporteros). Ejemplos de las aplicaciones más importantes: expresión de fármacos. bioreactores, plantas transgénicas con resistencia a herbicidas e insectos. Bioremediación. Nutracéuticos y nutrigenómica. Vacunas recombinantes. Terapia génica. El impacto ambiental de los OGMs. Transferencia de transgenes entre especies relacionadas y evaluación de sus consecuencias ambientales. Selección de mutantes resistentes de plagas ante presión selectiva de plantas transgénicas. El caso Bt. Manejo poblacional artificial de las frecuencias alélicas de genes de resistencia: el uso de los refugios.

21. Elementos móviles y sus aplicaciones en biología molecular.

Experimentos de B. McClintock. Secuencias de inserción IS y transposones bacterianos Tn. Mecanismos de transposición e integración en el genoma. Transposasas, invertasas y resolvasas del ADN. Transposición en eucariontes: elementos de control en maíz y elementos P en *Drosophila*. Retrotransposones: homología con los retrovirus. Consecuencias de la transposición genética: reestructuraciones cromosómicas, cambios en los patrones de regulación genética. Uso de elementos móviles en biotecnología: Etiquetado de genes (transposon tagging).

22. Genética y Biodiversidad.

Concepto y necesidad de preservación de los recursos genéticos vegetales y animales. Centros de origen y diversificación. Vavilov. Conservación *in situ* y *ex situ*. Bancos de germoplasma y genotecas: muestreo, evaluación de la variabilidad genética, concepto de premejoramiento y aprovechamiento via ingeniería genética. Conceptos de bioseguridad

aplicado al uso de organismos genéticamente modificados en centros de origen: flujo génico de transgenes.

BIBLIOGRAFIA

- Alberts, B., A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter Garland Pub., N.Y. 2002. **Molecular Biology of the Cell**. 4th edition.
- Brown, T. A. 2002. **Genomes 2**. 2nd edition. John Wiley & Sons. BIOS Scientific Publishers, Ltd.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?call=bv.View..ShowTOC&rid=genomes.TOC&depth=10>
- Falconer D. S. y T.F.C. Mackay. 1996. **Introducción a la Genética Cuantitativa**. Editorial ACRIBIA (Zaragoza, España). 1996.
- Griffiths, A. J. F., J. H. Miller, D. T. Suzuki, R. C. Lewontin y W. M. Gelbart. 2002. **Genética**. 7ª Edición. McGraw-Hill. Interamericana. España.
- Hartl, D.L. y Jones, E.W. **Genetics. Analysis of genes and genomes**. Ed. Jones and Bartlett. 2001. Caps. 1, 2 y 3 están disponibles en versión electrónica en: <http://www.jbpub.com/genetics/home.cfm>
- Klug, W. S. y Cummings M. R. 1999. **Conceptos de genética**. 5ª Edición. Prentice - Hall. Madrid. España.
- Lacadena, J. R. 1999. **Genética General. Conceptos fundamentales**. Editorial Síntesis, S. A.
- Lewin, B. 2001. **Genes VII**. Marbán, S. L. Edición en español
- Puertas, M. J. 1999. **Genética. Fundamentos y Perspectivas**. 2ª Edición. Mc Graw-Hill. Interamericana.
- Solari, A. J. 1999. **Genética Humana. Fundamentos y aplicaciones en medicina**. 2ª Edición. Editorial Médica Panamericana.
- Watson, J. D., M. Gilman, J. Witkowski, y M. Zoller. 1992. **Recombinant DNA**. 2ª Edición. Scientific American Books, Freeman, New York.

Handwritten signatures and initials, including "A. J. F.", "Griffiths", and "Klug".