



**Universidad de Buenos Aires**  
**Facultad de Ciencias Exactas y Naturales**  
**Licenciatura en Cs. Biológicas**

Int. Güiraldes 2620  
 Ciudad Universitaria - Pab. II, 4° Piso  
 CPA: C1428EHA Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
 ARGENTINA.

☎: +54 11 4576-3349

☎ **Fax:** +54 11 4576-3384

**Conmutador:** 4576-3300 Int.: 206

<http://www.bg.fcen.uba.ar>

FBDC

**Carrera:** Licenciatura en Ciencias Biológicas

**Código de la carrera:** 05

**Código de la materia:** 7-

**Genética Molecular**

<b>CARÁCTER:</b>	<b>[SI / NO]</b>
Curso obligatorio de licenciatura (plan 1984)	<b>NO</b>
Curso optativo de licenciatura (plan 1984)	<b>SI</b>

<b>Duración de la materia:</b>	16 Semanas	<b>Cuatrimestre en que dicta:</b>	2°	Cuatrimestre
<b>Frecuencia en que se dicta:</b> <i>Anual</i>				

<b>Horas de clases semanales:</b>	<b>Discriminado por:</b>	<b>Hs.</b>
}	Teóricas	6
	Problemas	
	Laboratorios	6
	Seminarios	
<b>Carga horaria semanal:</b>		<b>12</b>
<b>Carga horaria total cuatrimestral:</b>		<b>192</b>

<b>Asignaturas correlativas:</b>	<b>Genética I</b>
<b>Forma de Evaluación:</b>	<b>Examen integratorio, y evaluación parcial oral y escrita de trabajo científico a elección.</b>

<b>Profesor/a a cargo:</b>	<b>Dr. Norberto Daniel Iusem</b>	
<b>Firma y Aclaración:</b>		<b>Fecha:</b> / /

**Departamento:** Fisiología, Biología Molecular y celular

## **GENETICA MOLECULAR**

### **PROGRAMA**

#### **Unidad 1. Teorías del origen de la vida**

Génesis de las primeras macromoléculas. El mundo primitivo de los ribo-organismos. Intrones autocatalíticos. Intrones codificantes móviles (“reverse splicing”). Buscando la madre de todas las células. Arbol filogenético propuesto por Carl Woese, y otros alternativos. El rRNA como marcador evolutivo. El dominio “Archae”. Distintas teorías para explicar el origen de organelas. El hidrogenosoma. Organismos extremófilos, lecciones evolutivas y aprovechamiento biotecnológico.

#### **Unidad 2. Organización estructural y evolución de los genomas procariotas y eucariotas. Perpetuación e integridad del DNA**

Organización estructural de los genomas procariotas y eucariotas. Genomas nucleares y genomas “secuestrados” en organelas. Comparación de diferentes organizaciones genómicas y génicas a lo largo de la Evolución. Reloj molecular. DNA repetitivo y no repetitivo. Familias génicas, su génesis y evolución. Genes ortólogos y parálogos. Influencia de la selección natural positiva. Parámetro Ka/Ks.

Replicones procariotas y eucariotas en moléculas de DNA circulares y lineales. Maquinarias enzimáticas de replicación. Sistemas que protegen y reparan el DNA dañado.

#### **Unidad 3. Los genomas como entidades dinámicas**

Fenómenos de recombinación. Avances del conocimiento de sus sistemas enzimáticos. Transposones; mecanismo de acción y su aprovechamiento en investigación para creación de mutantes y para dilucidar fenómenos biológicos; ejemplos: *enhancer trapping*. Retrovirus y retrotransposones.

Casos extremos de dinamismo: ejemplos de transferencia horizontal del material genético entre células. Mecanismos de conjugación entre bacterias y comparación con la transferencia bacteria-planta. Genes y productos génicos involucrados en la transferencia. Aplicaciones prácticas en Bio-remediación

#### **Unidad 4. Manipulando genes en el laboratorio. Estrategias de clonado**

Elección de estrategias de clonado de acuerdo a la información disponible. Complementación de mutantes y rescate fenotípico en unicelulares. Selección de mutantes producidas por *transposon tagging* en unicelulares, insectos y plantas. Hibridación diferencial. *Display* diferencial de RNA. Clonado posicional (genética reversa) en plantas, animales y humanos. Clonado posicional *in silico*. *Knock-out* de genes para descubrir función fisiológica de genes clonados.

#### **Unidad 5. Los genes de virulencia en microorganismos**

Factores de virulencia. Mecanismos generales de patogenicidad. Paradigmas de patógenos intracelulares (*Salmonella* y *M. tuberculosis*) y extracelulares que secretan toxinas (*V. Cholerae* y *B. antracis*). Bioterrorismo. “Islas de patogenicidad”. Sistemas proteicos de dos

componentes. Sistemas de secreción de invasinas. Genes de supervivencia inducibles dentro del lisosoma de macrófagos. Estrategias de selección *in vivo* para el clonado de genes de virulencia, p. ej. IVET (*in vivo expression technology*) y STTM (*signature-tagged trasposon mutagenesis*).

#### **Unidad 6. “Genómica”. Proyectos “genoma”**

Proyectos “genoma” en organismos modelo en Genética: procariotas, levaduras, *A. thaliana*, *D. Melanogaster*, *C. elegans*. Megaproyectos “Genoma Humano”. con financiamiento público y privado. Diferentes estrategias utilizadas para su logro. Secuenciamiento *shotgun* y por previo mapeo. Procesamiento bioinformático de los datos resultantes. Beneficios esperados. Consideraciones sobre ética. Genómica funcional: la posibilidad de descubrir la función de muchos genes a la vez. *Microarrays* de DNA para análisis de expresión en escala genómica (transcriptomas). Utilidad en estudios de cronobiología y desarrollo. “Genómica” y “proteómica”.

#### **Unidad 7. El genoma humano. Genética Humana**

Distintos niveles de estudio. Mapas genéticos. Mapas físicos. Análisis de secuencias. Regiones repetitivas. Secuencias “Alu”. Implicancias evolutivas. ¿Resabios de eventos de transposición? *Human Genome Databases*. Búsquedas en INTERNET. Base de datos *Medline*. Estrategias para la búsqueda de genes responsables de enfermedades hereditarias. Tipos de herencia de enfermedades humanas. Causas: mutaciones dominantes, dominantes negativas y recesivas. Análisis de ligamiento. *LOD score*. Clonado posicional *in silico* aprovechando resultados de Proyectos Genoma. Métodos para el diagnóstico molecular de mutaciones. SSCP (*single strand conformation polymorphism*) y ASO (oligonucleótidos específicos de alelo)

#### **Unidad 8. Aplicaciones de Bioinformática**

Búsqueda en bases de datos de *abstracts* (Pubmed) y de secuencias de ácidos nucleicos y proteínas. Sitio web <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. Programa BLAST. *Displays* informáticos ordenados por cromosoma, disponibles a partir de los últimos resultados de los distintos proyectos Genoma. Ejemplos de *displays* de genomas de *Arabidopsis* y Humano.

#### **Unidad 9. Arquitectura del DNA en eucariotas. Cromatina**

Estructura del nucleosoma. Niveles de empaquetamiento. Relación con etapas del ciclo celular. “Nuevos” factores proteicos reguladores de la transcripción. Acetilinasas y desacetilasas de histonas. Complejos remodeladores dependientes de ATP. Relación entre metilación de DNA o histonas, grado de heterocromatinización y nivel de expresión.. Métodos *in vivo* e *in vitro* para identificar regiones genómicas hipersensibles y resistentes a nucleasas. Inmunoprecipitación de cromatina (ChIP). Identificación de genes *target* de factores de transcripción conocidos.

#### **Unidad 10. Modificaciones epigenéticas. Imprinting (Impronta genómica)**

DNA metil transferasas de novo y de mantenimiento. Herencia de la expresión de genes sujetos a *imprinting*. Ejemplos de enfermedades humanas influidas: síndromes de Prader-Willi y Angelman. Consecuencias en el tipo de herencia. Mecanismos postulados p. ej.

metilación en gametas. Centros responsables de *imprinting* en el genoma de mamíferos. Inactivación del cromosoma X.

**Unidad 11. Los genes que gobiernan la transducción de señales del ciclo celular en animales. Control y descontrol. Oncogenes y cáncer.**

Genes que rigen el ciclo celular. Control y descontrol. Oncogenes y cáncer. Teorías de carcinogénesis. Teoría mutacional. Mutaciones supuestamente desencadenantes. Retrovirus con oncogenes. Ejemplos paradigmáticos de genes supresores de tumores: Rb y p53. Concepto de “inestabilidad genómica”; ¿causa o consecuencia?. Pérdida de heterocigosidad (LOH). Tumorigénesis vs. apoptosis. Genes y mutaciones asociados a procesos de metástasis. Factores de crecimiento tumoral. Angiogénesis y anti-angiogénesis. Buscando receptores específicos en células tumorales y en estructuras de su vascularización.

**Unidad 12. Envejecimiento a nivel molecular, celular y orgánico**

Radicales libres. Anión superóxido. Superóxido dismutasa. ¿Se puede detener el envejecimiento? ¿Tiene sentido la búsqueda del elixir de la juventud eterna? Anti-oxidantes. Senescencia a nivel celular. Observaciones de Hayflick. Acortamiento de telómeros. Trabajos de Thomas Cech. Clonado de los genes de telomerasa. Hipótesis del rol de la telomerasa en el envejecimiento. Relación entre niveles de expresión de telomerasa y fenotipos tumorales. Individuos *knock-out* para telomerasa y clonados por transferencia nuclear. Mecanismos propuestos de senescencia y muerte celular resultantes del acortamiento telomérico: respuesta a “daño” en el DNA.

**Unidad 13. Terapia génica**

Últimos avances en terapia génica en humanos. *In vivo* y *ex vivo*. Vectores virales y no virales. Manipulación de su tropismo (“pseudotyping”). Generación de partículas infectivas defectivas en su replicación usadas como vectores. Vectores basados en HIV. Estabilidad de los genes transducidos. Estrategias “anti-sense”. Diseñando ribozimas como genes terapéuticos. Ejemplos clínicos de casos exitosos.

**Unidad 14. Modelos para el estudio de la regulación de la expresión genética en plantas. Genes de estrés**

Genes de estrés abiótico y biótico. Transducción de señales. Características comunes en las proteínas codificadas. Genes que confieren resistencias naturales a patógenos. Genes PR y *avr*; su co-evolución. “Hipersensibilidad” localizada. Respuesta adquirida sistémica. Mediadores químicos. Estrategias de clonado.

**Unidad 15. Genes involucrados en la reproducción vegetal. Auto-incompatibilidad sexual gametofítica y esporofítica**

Especies auto-compatibles y auto-incompatibles a lo largo de la Evolución. Causas que determinan rechazo del propio polen en plantas auto-incompatibles. “Alelos” “S” que se expresan en las estructuras reproductivas masculinas y femeninas. Genes involucrados. Últimos avances. Modelos viejos y recientes.

**Unidad 16. Plantas transgénicas. Logros biotecnológicos**

Plantas resistentes a plagas, herbicidas y metales pesados. Estrategias para modificar rutas metabólicas en plantas transgénicas. Elección apropiada de los transgenes y su vía de

introducción. Ejemplos en maduración de frutos; pigmentación y durabilidad floral; composición de ácidos grasos en aceites de oleaginosas; partición de carbono.

**Unidad 17. Silenciamiento génico**

Silenciamiento génico transcripcional (TGS) y post-transcripcional (PTGS). ¿Inmunidad a nivel de ácidos nucleicos contra “invasión” de transgenes y virus y contra hiper-actividad de transposones? Interferencia por RNA (RNAi) en hongos, plantas, *C. elegans*, y *D. Melanogaster*. Últimos avances del fenómeno en mamíferos. Modelos de mecanismos. Aprovechamiento del fenómeno como método de silenciamiento transitorio para descubrir función o interacciones génicas. Micro RNAs.