



Universidad de Buenos Aires
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Departamento de Ciencias Biológicas

BIO 2015
34

Int. Güiraldes 2620
Ciudad Universitaria - Pab. II, 4º Piso
CP:1428 Nuñez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Argentina
Web: <http://www.bq.fcen.uba.ar>

Carrera: Licenciatura en Ciencias Biológicas
Carrera: Doctorado en Ciencias Biológicas

Código de la carrera: 05

Código de la carrera: 55

Código de la materia:

INTRODUCCIÓN a la GENÉTICA MOLECULAR

CARÁCTER:	[SI / NO]	PUNTAJE:
Curso obligatorio de licenciatura (plan 1984)	NO	
Curso optativo de licenciatura (plan 1984)	NO	
Curso de postgrado	SI	5

Duración de la materia: 7 semanas.	Cuatrimestre en que se dicta: primero y segundo
Frecuencia en que se dicta: 2 veces al año	

Horas de clases:	Hs.
Teóricas	9
Problemas	4
Laboratorios	4
Seminarios	0
Carga horaria semanal:	17
Carga horaria total cuatrimestral:	119

Asignaturas correlativas:	Ser graduado de Agronomía, Ciencias Químicas, Bioquímica, Medicina, Biotecnología o carreras afines que estén desarrollando tareas (o tengan posibilidades de hacerlo) en el área de la genética molecular. Los postulantes deberán tener conocimientos básicos de biología molecular, así como estar familiarizados con la lectura y análisis de publicaciones internacionales en idioma inglés.
---------------------------	---

Forma de Evaluación:	Parcialitos de laboratorio, Informe bioinformático, Concepto y Parcial teórico-práctico (existe un régimen de promoción). Final (en caso de no promocionar).
----------------------	--

Profesor/a a cargo:	Dr. H. Esteban Hopp, Dr. Pablo Cerdán, Dr. Flavio de Souza	
Firma:		
Aclaración:	Dr. H. Esteban Hopp	Fecha: 10 / 08 / 2015

Curso o Seminario de Postgrado y/o Doctorado



CARRERA: CURSO de POSTGRADO válido para DOCTORADO de varias carreras

Nombre del curso: INTRODUCCIÓN A LA GENÉTICA MOLECULAR

Responsable: Dres. H. Esteban Hopp, Pablo Cerdán y Flávio de Souza

En caso de que el responsable del Curso no sea Docente de esta Facultad, deberá adjuntarse su currículo vitae y una nota solicitando la autorización.

Docentes que colaboran en el dictado del curso.

Adjuntar listado con nombre, apellido y cargo docente (currículo si no son docentes de la Facultad).

Docentes auxiliares del FBMC (área Biotecnología) asignados cada cuatrimestre a Genética I.

Dirigido a: Lic. en Cs. Químicas, Biotecnología, Ing. Agrónomos, Veterinarios, Médicos y carreras afines

Fecha de iniciación: 5/10/2015 **Fecha de finalización:** 29/11/2015 (incluyendo parciales pero no recuperatorios)

En ambos casos consignar día y mes, aún cuando sea tentativo.

Modalidad horaria: Teóricas Lunes, Miércoles y Viernes de 9 a 12 hs

Trabajos Prácticos y Laboratorio: Martes y Jueves de 9 a 13 hs o de 17 a 21 hs

Cantidad de horas totales: 119 **Cantidad de horas semanales:** 17

- a) Horas semanales de clases teóricas: 9
- b) Horas semanales de laboratorio: 4
- c) Horas semanales de Problemas: 4

Nº de alumnos mínimo: 1 **Nº de alumnos máximo:** 30

En caso de número máximo, indicar prioridades de ingreso o método de selección.

Tema de trabajo de tesis, trabajo o servicio afín a la temática del curso. Conocimientos de inglés.

Forma de evaluación: Un Parcial, Informes y Final Integratorio (en caso de no promocionar).

Puntaje para doctorado: 5 PUNTOS

Justificar si difiere de las pautas aconsejadas por la Comisión de Investigación, Publicaciones y Postgrado.

Arancel (Justificar): No tendrán arancel los que se encuentren cursando alguna carrera del Doctorado en la FCEyN-UBA, ni docentes auxiliares de la misma. **20 módulos** para doctorandos de Universidades Nacionales, 800 para doctorandos de universidades extranjeras y 1500 para participantes de empresas.

El arancel se utilizará para solventar los gastos de los trabajos prácticos de la materia.

Modalidad de pago: La que establece la Facultad.

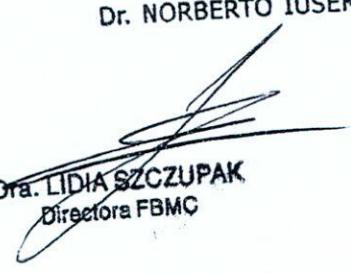
Nº de aprobación de programa:

Si aún no fue aprobado poner "nuevo".

Comisión que evaluó el curso:


Dr. NORBERTO IUSEM

Vº Bº del Departamento.


Dra. LIDIA SZCZUPAK
Directora FBMC

Objetivos

Esta materia coincide con el dictado de la segunda parte de Genética I para Biólogos (<http://server.ege.fcen.uba.ar/genetica>) en la que se dictan los contenidos de Genética Molecular y Aplicados. La misma está pensada como materia de postgrado para graduados de carreras que no han tenido genética molecular en su *curriculum* (como los doctorados en Química, Matemática, Veterinaria, Bioquímica, Agronomía, etc.) o para otros que la tuvieron hace mucho tiempo y requieren actualización. Su objetivo es reforzar los conocimientos moleculares para poder cursar otras materias que los dan por establecidos fundamentos de genética molecular como por ejemplo Genómica, Fitotopatología Molecular, Ingeniería Genética, Genética Molecular y otras. *No se admitirán alumnos egresados de la Licenciatura en Ciencias Biológicas de la UBA con menos de 5 años de recibidos porque se considera que ya vieron estos temas cuando cursaron Genética I.*

Docentes Responsables

Dr. Esteban Hopp, Dr. Pablo Cerdán, Dr. Flavio de Souza

Organización de la materia

La materia consta de clases de:

- 1) recapitulación de temas teóricos,
- 2) Prácticas de discusión y resolución de problemas y
- 3) TP de laboratorio.

Las clases de laboratorio y prácticas de discusión y resolución de problemas son obligatorias y lo que se evalúa es que el estudiante llegue a manejar los conceptos básicos detrás de las herramientas genéticas necesarias para la interpretación, análisis crítico y resolución de los problemas que reflejan experimentos científicos históricos y críticos del campo de la Genética.

PROGRAMA ANALITICO:

1. Organización de los genes.

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

2. 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 cromáticos. El nucleosoma, modificaciones post-traduccionales de las histonas y su rol en la expresión génica. Remodelamiento de cromatina. Regulación transcripcional: interacción ARN polimerasa-promotor. Factores basales de transcripción. El complejo Mediator. Factores de transcripción, operadores, represores. Tipos de factores de transcripción. Técnicas para estudiar factores de transcripción. Comparación del operón bacteriano y los sistemas eucarióticos. Controles postranscripcionales: adición del CAP, procesamiento normal y alternativo del ARN, tanto en *cis* y en *trans*, terminación de la transcripción, poliadenilación, transporte del mRNA. Control de calidad, NMD. Casos específicos: Edición del ARN, frameshifting. Control de la expresión por microRNAs. Controles postraduccionales: procesamiento de poliproteínas. Ribozimas, ribointerruptores y adaptámeros, viroides.

3. Epigenética y Epigenómica

Epigenética: definiciones e importancia. Metilación del ADN, tipos de metilación, islas CpG. Metilación y replicación del ADN: tipos de metilasas de ADN. Enzimas modificadoras de la cromatina: Acetilasas, deacetilasas, metilasas, desmetilasas, kinasas y fosfatasas. Relación entre la metilación del ADN y las modificaciones postraduccionales de las histonas. El efecto variegado en la mosca: su aporte al conocimiento de la epigenética. Silenciamiento génico transcripcional y postranscripcional (ARN interferente). miRNAs y siRNAs. Fenómenos de compensación de dosis: su naturaleza epigenética. Inactivación del cromosoma X en mamíferos: el rol de los RNAs pequeños y la cromatina. Impronta (*imprinting*) genética, su relación con la metilación del ADN y con enfermedades humanas. Los priones como fenómeno epigenético.

4. Mapeo físico y análisis genómico.

Análisis genómico. Vectores de clonado en proyectos genómicos Método "shotgun dirigido" y de "contig de clones". La importancia de los mapas genéticos y mapas físicos en los proyectos genomas de eucariontes. Integración de mapas genéticos y mapas físicos- 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. Mapeos comparativos, demostración y uso de sintenias evolutivas y clonados posicionales asistidos por marcadores. Comparación entre el clonado posicional en la era pre-genómica y post-genómica. Secuenciadores de segunda generación, su importancia en los mapeos por asociación y en metagenómica.

5. Del Genoma al Fenoma

¿Qué significa transcriptómica? El origen de los Chips o micromatrices de DNA. Distintas tecnologías para la confeción de micromatrices. Uso de uno o dos colores. Rudimentos del análisis de los datos de micromatrices. Otras aplicaciones de las micromatrices: estudios DNA-proteína y RNA-proteína a escala global (Chip-Chip) Micromatrices de SNPs, su uso en mapeos de asociación. RNAseq: su empleo en la cuantificación de mensajeros y en el estudio del procesamiento del ARN. Comparación entre RNAseq y micromatrices. Proteómica: geles bidimensionales, análisis de perfiles en MALDI-TOF y otros. Metabolómica: análisis de perfiles mediante GC-MS. Bioinformática relacionada. Definiciones de fenómica y fenotipificado a escala. Cómo se relaciona el fenotipo (fenoma) con el genotipo (genoma) mediante algoritmos bioinformáticos. Aproximaciones basadas en la caracterización de marcadores moleculares homogéneamente distribuidos en el genoma.

6. Genética del Desarrollo.

Aspectos fundamentales en la Genética del desarrollo. Totipotencialidad celular. Destino celular (especificación y determinación) versus diferenciación. Genes que controlan genes: Genes "maestros" y "cascadas" de control. La lógica de la construcción de un plan corporal en animales. Desarrollo temprano en *Drosophila*. Decisiones simples. Línea somática versus germinal. Decisiones múltiples. Establecimiento del eje antero-posterior y dorso ventral en el embrión. 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 en el establecimiento de patrones entre moscas y vertebrados. Genética del desarrollo en plantas. Genes MAD.

7. Desregulación patológica de la expresión genética: genética del cáncer.

Genética del cáncer como ejemplo de integración de conocimientos de la materia. Definición fenotípica. Tipos de cáncer y nomenclatura. ¿Cuántas mutaciones se requieren y en qué orden aparecen? Origen clonal de las células neoplásicas. Tipos de mutaciones distintivas (translocaciones recíprocas, mutaciones puntuales). Diferencia entre mutaciones conductoras y pasajeras. Firma genética de un cáncer. Oncogenes y transducción de señales. Supresores. Promotores. Teorías: genética, infecciosa (viral), hereditaria, ambiental, angiogenética (inflamatoria). Epigenética y cáncer. Apoptosis y cáncer. Células troncales malignas. Factores ambientales. El caso del cigarrillo. Cáncer y biología de sistemas. Detección de carcinógenos: Mutamouse® y BigBlue®. Terapias.

8. Bioinformática y Genética de Sistemas

Subdisciplinas bioinformáticas: desarrollo de algoritmos y estadísticos, análisis e interpretación de datos, desarrollo de herramientas. Bases de datos: tipos de datos, su codificación, claves primarias y secundarias, índices y búsquedas indexadas: PubMed, Entrez, SRS, Blast. Recuperación y almacenamiento de secuencias específicas. Genome browser. Bases de datos primarias y secundarias: RefSeq (GenBank) y Unigene en NCBI. Anotación, alineamiento y comparación local y global. Matrices de sustitución. Blast2Go. Galaxy. Definición de sistema. Propiedades emergentes. ¿Puede un biólogo reparar una radio? Aproximaciones experimentales. Aproximación sistemática y operón lactosa. Método inductivo (*top down*) versus método deductivo (*bottom up*). Cómo interpretar y combinar datos resultantes de las X-ómicas. Métodos de agrupamiento: uso de redes neuronales.

9. Genotipificación molecular.

Concepto de marcador genético y su uso. Clases de marcadores genéticos fenotípicos (morfológicos y bioquímicos) y genotípicos o moleculares. Marcadores dominantes y codominantes. 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 microsatélites, AFLP, RAPD, STS, SNP (TaqMan, VeraCode-Illumina). Resecuenciación genómica. Sus bases genéticas y moleculares, modo de detección y comparación de ventajas y desventajas. Sistematización de resultados en matrices de datos. Genética forense. Diagnóstico genético.

10. 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. Cocción con *Agrobacterium tumefaciens*, cañón de microproyectiles, lipo-

somas, infección con virus recombinantes y electroporación. Genes marcadores selectivos y genes indicadores (reporteros). Biología Sintética.

11. Mejoramiento Genético.

Domesticación de plantas y animales. Importancia de la diversidad genética en agricultura: su caracterización y cuantificación utilizando marcadores moleculares. Vavilov: centros de origen de las especies cultivadas y bancos de germofloración. Objetivos del mejoramiento genético. Selección artificial. Mejoramiento convencional. Ejemplo: método genético. Haploides duplicados por cultivo de anteras. Mejoramiento asistido por marcadores moleculares. Ventajas y desventajas. Retrocruza asistida (conversión). Piramidación. Selección genómica.

12. Aplicaciones genéticas a la salud humana.

Terapia génica. Objetivos, estrategias y aplicaciones (enfermedades hereditarias, adquiridas -i.e. degenerativas-, medicina preventiva -i.e. vacunas-, mejoramiento). El caso del cáncer. Adición génica. Corrección (reparación). Vías de administración. Vectores virales y no virales. Bioética relacionada. Vacunas recombinantes. Nutracéuticos y nutrigenómica.

13. Genética y ambiente

Genómica ambiental o metagenómica. Bioremediación. Plantas transgénicas con resistencia a estreses bióticos y abióticos. Resistencia a herbicidas. Apilamiento de eventos. Eventos de segunda y tercera generación. Regulación internacional (protocolo de Cartagena) y argentina (CONABIA) de la liberación ambiental de organismos genéticamente modificados (OGM). Impacto ambiental de los OGMs. Transferencia de transgenes entre especies relacionadas y evaluación de sus consecuencias ambientales. El caso Bt. Manejo poblacional artificial de las frecuencias alélicas de genes de resistencia: el uso de los refugios. Bioética relacionada.

Programa de Laboratorio

Bioinformática y genómica: Utilización del BioEdit para la edición de secuencias nucleotídicas y el Blast para alineamientos locales.

Genética molecular de poblaciones humanas: Extracción de ADN y PCR para el análisis de marcadores moleculares (microsatélites).

Obtención de plantas transgénicas estables y transitorias: mediante inmersión floral (floral dip) en *Arabidopsis thaliana* y agroinfiltración en *Nicotiana benthamiana*.

Bibliografía recomendada

Para los temas más clásicos (leyes de Mendel, mapeo, herencia ligada al sexo, alteraciones cromosómicas) cuanto más viejos los libros mejor, como los de

- Strickberger (Strickberger, M. W. 1988. Genética 3^a edición. Omega, Barcelona)
- Tamarín, R. A. 1996. Principios de Genética. Reverté, Barcelona)
- Lacadena, J.R. 1999 Genética General: Conceptos fundamentales. Editorial Síntesis S.A., Madrid, 623 pp
- y muchos otros que se pueden conseguir fácilmente en la biblioteca de la facultad).

Para los temas moleculares, suele ser más conveniente apelar a libros que no son de genética general (es el caso del Alberts utilizado en IBMC, que va por su 5ta Edición y cuya 4ta edición puede consultarse gratuitamente on line en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=mboc4.TOC&depth=2> colocando la palabra que se quiere consultar (en inglés) se tiene acceso a todo el texto del libro referente a ese ítem. Se lo recomienda para la parte de regulación y otros tópicos moleculares o del Lewin, que también se consigue traducido al español y editado por McGraw-Hill).

Molecular Biology of the Gene, Sixth Edition 2008 • 841 pp. ISBN 978-080539592-1 de James D. Watson, Cold Spring Harbor Laboratory, New York; Tania A. Baker, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge; Stephen P. Bell, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge; Alexander Gann, Cold Spring Harbor Laboratory, New York; Michael Levine, University of California, Berkeley; Richard Losick, Harvard University, Cambridge, Massachusetts

o la traducción de la 5ta edición de la Editorial Médica Panamericana. Por ejemplo, el capítulo de Regulación de la expresión génica está muy bien explicado.

Además, en un campo de rápida evolución como es éste, los libros caen en obsolescencia rápida por lo que es importante consultar las ediciones más recientes.

Para la parte de Ingeniería Genética se recomienda muy particularmente la 3^o edición del Recombinant DNA (del cual aprendió el profesor de esta materia) y que ahora tiene el título Genes and genomes, a short course (Watson, J.D.; A. Caudy, R. Myers y J. Witkowski). 2007 WH Freeman & Company y Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Para la parte de genómica es muy recomendable el Genomes 3 3a Edición. Brown, T.A. 2006. Editorial: Garland Science. Versión libre de la edición anterior. Traducido por la Editorial Médica Panamericana.

Para las partes más aplicadas y muchos otros temas moleculares se recomienda:

Biología y Mejoramiento Vegetal II (2010), Editado por Gabriela Levitus, Viviana Echenique, Clara Rubinstein. Esteban Hopp y Luis Mroginski. Ediciones INTA y Argenbio. Se puede bajar libremente de: <http://intainforma.inta.gov.ar/?cat=346> (el libro entero) o más directo en: https://docs.google.com/viewer?url=http%3A%2F%2Fintainforma.inta.gov.ar%2Fwp-content%2Fuploads%2F2010%2F09%2Fbio_WEB.pdf

Para bajarlo en partes: <http://www.argenbio.org/index.php?action=biblioteca&opt=8&view=1...> Recomendable para las secciones que no están bien en otros libros de texto, particularmente: Repaso de Biología Molecular, Marcadores Moleculares, Genómica, Bioinformática, Transformación Genética de Plantas, Mutagénesis inducida.

También está la primera edición: Echenique V. Rubinstein C. Mroginski L. (editores) 2004 ISBN 987-521-138-9. Ediciones INTA, Argentina. Varios autores (entre los que se incluyen algunos de esta cátedra): Biología y Mejoramiento Vegetal. Ediciones Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria. Se puede bajar libremente de <http://www.inta.gov.ar/ediciones/2004/biotec/biotec.htm>

En referencia a libros generales de genética (con las advertencias que ya se efectuaron arriba) pueden resultar útiles los siguientes libros:

Introduction to Genetic Analysis. Griffiths, A. J. F., Wessler, S. R., Carroll, S. B. y- Doebley, J. 2012. Editorial W. H. Freeman. Hay ejemplares en la biblioteca. Es el texto que mejor cubre la mayoría de los contenidos de la materia. Se lo puede consultar la penúltima edición en la editorial http://bcs.whfreeman.com/iga8e/bcs-pages/welcome_10.html o bajar el pdf en esta misma página (en inglés). La última edición en castellano es la 7^a Edición. McGraw-Hill. Interamericana. España.

Genetics. From Genes to Genomes 3^a Edición L. Hartwell, L. Hood, M. Goldberg, A. Reynolds, L. Silver y R. Veres. 2008. Editorial Mac Graw Hill.

Otros vínculos:

- Saladrigas, Verónica y otros autores: Diccionario inglés español de términos científicos que trae, además, explicación de muchos conceptos básicos de genética. Es decir, es útil no sólo para los que leen textos en inglés, sino también para estudiar: <http://www.biorom.uma.es/contenido/Glosario/index.html>
- En el sitio <http://www.nature.com/focus/rnai/animations/index.html> se puede ver (o bajar) una animación sobre el tema de iRNA
- Handbook: Help Me Understand Genetics <http://ghr.nlm.nih.gov/info=understandGenetics>