



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

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

Carrera: Licenciatura en Ciencias Biológicas	Código de la carrera: 05
Carrera: Doctorado en Ciencias Biológicas	Código de la carrera: 55
	Código de la materia: 7-XXX

*Temas de Biología Celular Avanzado:
Biología Celular del RNA*

CARÁCTER:	[SI / NO]	PUNTAJE:
Curso obligatorio de licenciatura (plan 19)	NO	--
Curso optativo de licenciatura (plan 1984)	SI	--
Curso de postgrado	SI	3

Duración de la materia:	4 Semanas	Cuatrimestre en que dicta:	2d Cuatrimestre
Frecuencia en que se dicta:	Anualmente		

Horas de clases semanales:	Discriminado por:
	Teóricas 4
	Problemas 2
	Laboratorios 2
	Seminarios 4
Carga horaria semanal:	12
Carga horaria total cuatrimestral:	56

Asignaturas correlativas:	
Curso PG. Dirigido a:	Biólogos, químicos, biotecnol, bioquím. o carreras afines
Forma de Evaluación:	Seminarios, Exámenes finales escritos de laboratorio y de teóricos.

Profesor/a a cargo:	Graciela L. Boccaccio	
Firma:		
Aclaración:	G.L.Boccaccio	Fecha: 04/08- /2015.-

Curso de Post-grado

"Biología Celular del RNA"

Coordinadora: Graciela L. Boccaccio

Programa 2015

CONTENIDOS TEÓRICOS:

Módulo I: Introducción: Proteínas de unión a RNA: generalidades y mecanismos de interacción. Relevancia global de la regulación de y por RNAs: la red Enzima-Metabolito-RNA (*REM network*). El ER y el citoesqueleto como plataformas para el aparato traduccional.

Módulo II: *foci* de silenciamiento de RNA. Gránulos de Estrés y P-Bodies. Silenciamiento traduccional por estrés celular. Mecanismos moleculares: inactivación del aparato traduccional, rol de 5' tRNAs. Dinámica de gránulos de estrés y PBs: motores moleculares y mecanismos de agregación proteína-proteína. Dominios prion-like, secuencias repetitivas y de baja complejidad. El proteosoma y la autofagia en la regulación de *foci* de silenciamiento de RNAs.

Módulo III: Transporte subcelular de RNA y polaridad celular. Relevancia durante el desarrollo embrionario temprano. Polaridad neuronal: transporte de RNA a dendritas y axones. El transcriptoma sináptico. Modificaciones. Señales de reconocimiento. Exportación de RNAm por el poro nuclear y por *pathways* alternativos: evaginación de gránulos de RNA. Motores moleculares y adaptadores involucrados en el transporte de mRNA.

Módulo IV: Traducción localizada: relevancia en motilidad celular y en plasticidad sináptica. Mecanismos moleculares: Rol de RNAs pequeños no codificantes: BC-RNAs, miRNAs y piRNAs. Regulación por polyadenilación citoplasmática. Regulación de ARC mRNA: decaimiento disparado por traducción ectópica (*translation-dependent decay*). Autoagregación de RBPs regulatorias, CPEB y Pumilio.

Módulo V: Desregulación y patogénesis. FMRP y Síndrome de "Fragil X Mental Retardation". Agregación de proteínas de unión a RNA en neurodegeneración. RNA con repeticiones en patologías: toxicidad del RNA y traducción independiente de ATG (*RAN translation*).

Módulo VI:

Tópico especial I: estructura y dinámica de los ARN virales. Elementos de estructura secundaria. Relevancia en la replicación y traducción virales.

Tópico especial II: splicing y regulación por vías de regulación

Tópico especial III: Regulación post-transcripcional en tripanosomas

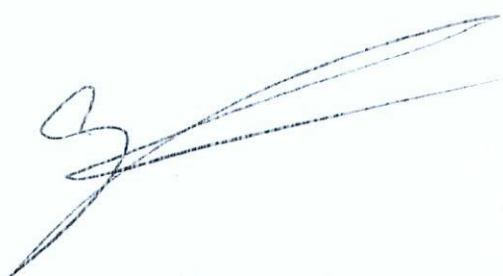
TRABAJO PRÁCTICO

-Microscopía confocal de PBs y SGs en células de mamífero, insecto y levaduras y en cortes de tejido. Knockdown por RNAi de componentes estructurales y catalíticos de PBs

-Análisis cuantitativo automatizado de imágenes mediante algoritmos de MATLAB.

SEMINARIOS:

Cada estudiante realizará una presentación oral (45 min) de un artículo indicado por los docentes y relacionado a los temas teóricos.



Bibliografía TBCA 2015-Biología Celular del ARN:

Clases teóricas y de seminarios

Modulo I:

- Ray et al. A compendium of RNA-binding motifs for decoding gene regulation. *Nature*. 2013;499(7457):172-7.
- Castello et al. RNA-binding proteins in Mendelian disease. *Trends Genet*. 2013 29(5):318-27.
- Castello et al. Insights into RNA biology from an atlas of mammalian mRNA-binding proteins. *Cell*. 2012 Jun 8;149(6):1393-406.
- Henize and Preiss. The REM phase of gene regulation. *Trends Biochem Sci*. 2010 35(8):423-6.
- Ascano et al. FMRP targets distinct mRNA sequence elements to regulate protein expression. *Nature*. 2012 492(7429):382-6.
- Jia et al., Reversible RNA adenosine methylation in biological regulation. *Trends Genet*. 2013 29(2):108-15.
- Squires et al., Widespread occurrence of 5-MeC in human coding and non-coding RNA. *NAR*, 2012 40: 5023-5033 (*paper a discutir*)

Modulo II:

- Franks TM, Lykke-Andersen J (2008) The control of mRNA decapping and P-body formation. *Mol Cell* 32 (5):605-615
- Buchan JR, Parker R (2009) Eukaryotic stress granules: the ins and outs of translation. *Mol Cell* 36 (6):932-941
- Bhattacharyya SN, Habermacher R, Martiny-Bar C, Closs EI, Filipowicz W (2006) Relief of microRNA-mediated translational repression in human cells subjected to stress. *Cell* 125 (6):1111-1124
- Thomas et al (2011) RNA granules: the good, the bad and the ugly. *Cell Signal* 23 (2):324-334.
- Kato M, et al (2012) Cell-free formation of RNA granules: low complexity sequence domains form dynamic fibers within hydrogels. *Cell* 149 (4):753-767.
- Han et al. Cell-free formation of RNA granules: bound RNAs identify features and components of cellular assemblies. *Cell*. 2012 May 11;149(4):768-79.
- Loschi et al. Dynein and kinesin regulate stress-granule and P-body dynamics. *J Cell Sci*. 2009 122:3973-82.
- Buchan JR, et al Eukaryotic Stress Granules Are Cleared by Autophagy and Cdc48/VCP Function. *Cell*. 2013 153(7):1461-74.
- Arribere et al. Reconsidering movement of eukaryotic mRNAs between polysomes and P bodies. *Mol Cell*. 2011 44(5):745-58.
- Ivanov et al. Angiogenin-induced tRNA fragments inhibit translation initiation. *Mol Cell*. 2011 43(4):613-23.
- Yang and Schimmel. Functional expansion of the tRNA world under stress. *Mol Cell*. 2011;43(4):500-2.

Modulo III:

- Lécuyer et al. Global analysis of mRNA localization reveals a prominent role in organizing cellular architecture and function. *Cell* (2007) 131: 174--187.
- Cajigas IJ, et al (2012) The local transcriptome in the synaptic neuropil revealed by deep sequencing and high-resolution imaging. *Neuron* 74 (3):453-466.
- Dix CI et al. Lissencephaly-1 promotes the recruitment of dynein and dynactin to transported mRNAs. *J Cell Biol*. 2013 ; 202(3):479-94.
- Speese SD, et al (2012) Nuclear envelope budding enables large ribonucleoprotein particle export during synaptic Wnt signaling. *Cell* 149 (4):832-846.
- Udagawa et al. (2012) Bidirectional control of mRNA translation and synaptic plasticity by the cytoplasmic polyadenylation complex. *Mol Cell* 47 (2):253-266.
- Huang YW et al (2012) Durni Regulation of miRNA Biogenesis Generates Target Specificity in Neurotrophin-Induced Protein Synthesis. *Cell* 148 (5):933-946.
- Giorgi C, et al (2007) The EJC factor eIF4Aiii modulates synaptic strength and neuronal protein expression. *Cell* 130 (1):179-191.
- Baez MV et al Smaug1 mRNA-silencing foci respond to NMDA and modulate synapse formation. *J Cell Biol* 2011 195 (7):1141-1157.
- Pascual M, et al Synaptic activity regulated mRNA-silencing foci for the fine tuning of local protein synthesis at the synapse. *Commun Integr Biol* (2012) 5 (4):388-392.
- Majumdar et al (2012) Critical role of amyloid-like oligomers of Drosophila Orb2 in the persistence of memory. *Cell* 148 (3):515-529

- Kruttner et al (2012) Drosophila CPEB Orb2A mediates memory independent of its RNA-binding domain. *Neuron* 76 (2):383-395.
- Salazar AM, (2010) Regulation of synaptic Pumilio function by an aggregation-prone domain. *J Neurosci* 30

Modulo V:

- Mori K et al: The C9orf72 GGGGCC repeat is translated into aggregating dipeptide-repeat proteins in FTL/ALS. *Science*. 2013 339(6125):1335-8.
- Reddy and Pearson RAN translation: fragile X in the running. *Neuron*. 2013 78(3):405-8.
- Ash et al. Unconventional translation of C9ORF72 GGGGCC expansion generates insoluble polypeptides specific to c9FTD/ALS. *Neuron*. 2013. 77(4):639-46.
- Todd et al. CGG repeat-associated translation mediates neurodegeneration in fragile X tremor ataxia syndrome. *Neuron*. 2013 78(3):440-55.

Módulo VI:

- Villordo SM and Gamarnik AV. Differential RNA sequence requirement for dengue virus replication in mosquito and Mammalian cells. *J Virol*. 2013 87(16):9365-72.
- Gebhard LG et al. Functional RNA elements in the dengue virus genome. *Viruses*. 2011 (9):1739-56.
- Iglesias NG and Gamarnik AV. Dynamic RNA structures in the dengue virus genome. *RNA Biol*. 2011 8(2):249-57.
- Villordo SM, et al A balance between circular and linear forms of the dengue virus genome is crucial for viral replication. *RNA*. 2010 16(12):2325-35.
- Samsa MM, et al. Dengue virus capsid protein usurps lipid droplets for viral particle formation. *PLoS Pathog*. 2009 Oct;5(10):e1000632.
- Filomatori et al. A 5' RNA element promotes dengue virus RNA synthesis on a circular genome. *Genes Dev*. 2006; 20(16):2238-49.
- De Gaudenzi JG, Carmona SJ, Agüero F, Frasch AC. Genome-wide analysis of 3'-untranslated regions supports the existence of post-transcriptional regulons controlling gene expression in trypanosomes. *PeerJ*. 2013 Jul 30;1:e118. doi: 10.7717/peerj.118. Print 2013. PubMed PMID: 23904995; PubMed Central PMCID: PMC3728762.
- De Gaudenzi JG, Noé G, Campo VA, Frasch AC, Cassola A. Gene expression regulation in trypanosomatids. *Essays Biochem*. 2011;51:31-46. doi: 10.1042/bse0510031. Review. PubMed PMID: 22023440.
- Jäger AV, De Gaudenzi JG, Cassola A, D'Orso I, Frasch AC. mRNA maturation by two-step trans-splicing/polyadenylation processing in trypanosomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(7):2035-42. Epub 2007 Jan 31. PubMed PMID: 17267594; PubMed Central PMCID: PMC1892994.
- De Gaudenzi J, Frasch AC, Clayton C. RNA-binding domain proteins in Kinetoplastids: a comparative analysis. *Eukaryot Cell*. 2005 Dec;4(12):2106-14. PubMed PMID: 16339728; PubMed Central PMCID: PMC1317496.
- Noé G, De Gaudenzi JG, Frasch AC. Functionally related transcripts have common RNA motifs for specific RNA-binding proteins in trypanosomes. *BMC Mol Biol*. 2008 Dec 8;9:107. doi: 10.1186/1471-2199-9-107. PubMed PMID: 19063746; PubMed Central PMCID: PMC2637893.
- Cassola A, De Gaudenzi JG, Frasch AC. Recruitment of mRNAs to cytoplasmic ribonucleoprotein granules in trypanosomes. *Mol Microbiol*. 2007 Aug;65(3):655-70. PubMed PMID: 17635187.
- D'Orso I, De Gaudenzi JG, Frasch AC. RNA-binding proteins and mRNA turnover in trypanosomes. *Trends Parasitol*. 2003 Apr;18(4):151-5. Review. PubMed PMID:12689640.
- Risso G, Pelisch F, Pozzi B, Mammi P, Blaustein M, Colman-Lerner A, Srebrow A. Modification of Akt by SUMO conjugation regulates alternative splicing and cell cycle. *Cell Cycle*. 2013 Oct 1;12(19):3165-74. doi: 10.4161/cc.26183. Epub 2013
- Blaustein M, Pérez-Munizaga D, Sánchez MA, Urrutia C, Grande A, Risso G, Srebrow A, Alfaro J, Colman-Lerner A. Modulation of the Akt pathway reveals a novel link with PERK/eIF2 α , which is relevant during hypoxia. *PLoS One*. 2013 Jul 29;8(7):e69668. doi: 10.1371/journal.pone.0069668. Print 2013.
- Pelisch F, Risso G, Srebrow A. RNA metabolism and ubiquitin/ubiquitin-like modifications collide. *Brief Funct Genomics*. 2013 Jan;12(1):66-71. doi: 10.1093/bfpg/els053. Epub 2012 Nov 22. Review. PubMed PMID: 23178477.
- Risso G, Pelisch F, Quaglino A, Pozzi B, Srebrow A. Regulating the regulators: serine/arginine-rich proteins under scrutiny. *JUBMB Life*. 2012 Oct;64(10):809-16. doi: 10.1002/iub.1075. Epub 2012 Sep 3. Review. PubMed PMID: 22941908.

- Pelisch F, Pozzi B, Risso G, Muñoz MJ, Srebrow A. DNA damage-induced heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K sumoylation regulates p53 transcriptional activation. *J Biol Chem*. 2012 Aug 31;287(36):30789-99. doi:10.1074/jbc.M112.390120. Epub 2012 Jul 23. PubMed PMID: 22825850;
- Pelisch F, Khauv D, Risso G, Stallings-Mann M, Blaustein M, Quadrana L, Radisky DC, Srebrow A. Involvement of hnRNP A1 in the matrix metalloprotease-3-dependent regulation of Rac1 pre-mRNA splicing. *J Cell Biochem*. 2012 Jul;113(7):2319-29. doi: 10.1002/jcb.24103. PubMed PMID: 22345078; PubMed Central PMCID: PMC3927408.
- Pelisch F, Gerez J, Druker J, Schor IE, Muñoz MJ, Risso G, Petrillo E, Westman BJ, Lamond AI, Arzt E, Srebrow A. The serine/arginine-rich protein SF2/ASF regulates protein sumoylation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Sep;107(37):16119-24. doi: 10.1073/pnas.1004653107.
- Blaustein M, Pelisch F, Srebrow A. Signals, pathways and splicing regulation. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(11):2031-48. Epub 2007 Apr 8. Review. PubMed PMID: 17507279.
- Blaustein M, Pelisch F, Tanos T, Muñoz MJ, Wengier D, Quadrana L, Sanford JR, Muschietti JP, Kornblihtt AR, Cáceres JF, Coso OA, Srebrow A. Concerted of nuclear and cytoplasmic activities of SR proteins by AKT. *Nat Struct Mol Biol*. 2005 Dec;12(12):1037-44. Epub 2005 Nov 20.
- Pelisch F, Blaustein M, Kornblihtt AR, Srebrow A. Cross-talk between signaling pathways regulates alternative splicing: a novel role for JNK. *J Biol Chem*. 2005 Jul 8;280(27):25461-9. Epub 2005 May 10

Trabajo Práctico:

- Perez-Pepe et al: BUHO: a MATLAB script for the study of stress granules and processing bodies by high-throughput image analysis. *PLoS One*. 2012;7(12):e51495.
- Kedersha N, et al. Real-time and quantitative imaging of mammalian stress granules and processing bodies. *Methods Enzymol*. 2008;448:521-52.
- Thomas MG, Luchelli L, Pascual M, Gottifredi V, Boccaccio GL. A monoclonal antibody against p53 cross-reacts with processing bodies. *PLoS One*.2012;7(5):e36447. doi: 10.1371/journal.pone.0036447. Epub 2012 May 10.



Universidad de Buenos Aires
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Referencia Expte. N° 490.327/2007

Buenos Aires, 28 SET 2015

VISTO:

la nota N° 1480 presentada por la Dra. Lidia Szczupak, Directora del Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular, mediante la cual eleva la información del curso de posgrado **Tópicos de biología celular avanzada: Biología celular del RNA**, que será dictado entre el 9 de noviembre y el 11 de diciembre de 2015, por la Dra. Graciela Lidia Boccaccio con la colaboración de Anabella Sebrow, Ezequiel Surace, Javier de Gaudenzi y Andrea Gamarnik,

CONSIDERANDO:

- lo actuado en la Comisión de Doctorado
- lo actuado por la Comisión de Postgrado,
- lo actuado por este cuerpo en Sesión Ordinaria realizada en el día de la fecha,
- en uso de las atribuciones que le confiere el Artículo N° 113° del Estatuto Universitario,

EL CONSEJO DIRECTIVO DE LA FACULTAD DE
CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
RESUELVE:

Artículo 1°: Autorizar el dictado del curso de posgrado **Tópicos de biología celular avanzada: Biología celular del RNA** de 56 horas de duración.

Artículo 2°: Aprobar el programa del curso de posgrado **Tópicos de biología celular avanzada: Biología celular del RNA** obrante a fs 148 – 151 del expediente de la referencia.

Artículo 3°: Aprobar un puntaje máximo de tres (3) puntos para la Carrera del Doctorado.

Artículo 4°: Comuníquese a la Dirección del Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular, y a la Biblioteca de la FCEN (con fotocopia del programa incluido fs 148-151). Comuníquese a la Dirección de Alumnos y a la Secretaría de Posgrado. Cumplido, archívese.

Resolución CD N°
S/P ga 22/09/2015

2301

Dr. PABLO J. PAZOS
Secretario Adjunto de Posgrado
FCEyN - UBA

Dr. LUIS M. BARAI DO VICTORICA
VICEDECANO