

# INGEBI-FCEyN-UBA

## BIOQUIMICA AVANZADA -REGULACION METABOLICA

DIRECTORA: DRA MIRTHA M. FLAWIA

### PROGRAMA TEORICO

- 1- Proteínas - Purificación.** Aminoácidos y polipéptidos. Estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria. Disociación. Monómeros y polímeros. Purificación de proteínas. Distintos tipos de resinas. Filtración por geles. Intercambio iónico. Ultracentrifugación. Parámetros moleculares e hidrodinámicos. Cromatografía de afinidad. Secuenciación de péptidos. Síntesis de péptidos. E.L.I.S.A.
- 2- Enzimas.** Cinética de Michaelis. Inhibidores competitivos y no competitivos. Sitios activos. Tipos de enzimas. Proteasas. Nucleasas. Lipasas, etc. Enzimas alostéricas. Plot de Hill. Modelos de Monod y Koshland, etc.
- 3- Membranas biológicas.** Estructura. Fosfolípidos. Modelos de membranas.
- 4- Receptores.** Cinética de interacción ligando - receptor. Receptores de membranas y acción hormonal. Relación entre binding y actividad biológica. Ensayos de binding a células y membranas. Cinética de interacción hormona-receptor. Análisis del steady state. Cooperatividad negativa versus heterogeneidad. Plot de Scatchard. Solubilización de receptores. Purificación. Parámetros moleculares e hidrodinámicos.
- 5- Receptor de insulina.** Generalidades. Ensayo y localización. Modificaciones enzimáticas. Cromatografía de afinidad. Purificación del receptor. Subunidades. Endocitosis. Función de los distintos polipéptidos. Proteínas quinasas de tirosina. Mecanismos de autofosforilación del receptor. Relación con los oncogenes y la transformación celular. Clonado molecular del receptor. Análisis de los diferentes dominios de la secuencia. Homología con factores de crecimiento. Acción de insulina en la transducción de señales.
- 6- Receptor alfa y beta adrenérgicos.** Farmacología. Agonistas y antagonistas. Activación de la Gs de adenilil ciclasa. Interacción receptor-enzima. Purificación. Topografía. Zonas transmembranas. Localización de los sitios de binding. Glicosilación. Fosforilación. Coupling con la adenilil ciclasa. Homología con receptores de rodopsina y muscarínicos. Clonado. Receptores híbridos.

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

U.B.A.



- 1.- **INSTITUTO: de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular -  
-INGEBI-**
- 2.- CARRERA de: a) Licenciaturas en Cs. Químicas y Cs. Biológicas  
b) Doctorado y/o Post-grado en Cs. Químicas y Cs. Biológicas
- 3.- 1er. Cuatrimestre de 1998.
- 4.- CODIGO DE CARRERA: 01 y 05.
- 5.- MATERIA: **BIOQUIMICA AVANZADA - REGULACION METABOLICA  
(Cód. 6076)**
- 6.- PUNTAJE PROPUESTO: 5 puntos.
- 7.- PLAN DE ESTUDIO Año 1982 (05).
- 8.- CARACTER DE LA MATERIA: Optativa
- 9.- DURACION: Un cuatrimestre.
- 10.- HORAS DE CLASES SEMANAL:
  - a) Teóricas: 8.
  - b) Problemas: 2.
  - c) Laboratorio: 40.
  - d) Seminarios: 2.
  - e) Teórico-problemas: -
  - f) Teórico-prácticas: -
  - g) TOTAL HORAS: 12.
- 11.- CARGA HORARIA TOTAL: 240.
- 12.- ASIGNATURAS CORRELATIVAS: Química Biológica.
- 13.- FORMA DE EVALUACION: Examen escrito.
- 14.- PROGRAMA ANALITICO:

APROBADO POR RESOLUCION

eD 620/98

A

- 7- Receptor de glucagón.** Caracterización. Solubilización. Purificación. Secuenciación.
- 8- Receptores de narcóticos.** Enkefalinas. Endorfinas. Tipos de receptores. Estructura. Segundos mensajeros. Inhibición de la adenilil ciclase. Mecanismos de analgesia. Relación con hormonas hipofisarias.
- 9- Receptores de acetil colina.** Muscarínicos y nicotínicos. Estructura y localización. Interacción lípidos-proteínas. Clonado. Zonas transmembranas. Fosforilación. Glicosilación. Unión del ligando. Cooperatividad entre los sitios. Formación del canal iónico. Interacción con la proteína Gi, etc.
- 10- Regulación de la acción hormonal. Nucleótidos cíclicos.** Adenilil ciclase. Localización. Características termodinámicas de la reacción. Acción de los nucleótidos sobre la actividad enzimática. Efecto del GTP, GTP análogos, toxinas y hormonas. Parámetros hidrodinámicos y moleculares. Tipos de adenilil ciclase; clonado, secuenciación, homologías. Genes quiméricos. Dominios catalíticos y regulatorios. Filogenia. Interacción con las proteínas G. Activadores e inhibidores. Estructura molecular de la enzima. Interacción con las proteínas G. Proteínas truncadas.
- 11- Toxina del cólera.** Receptores. GM1. Estructura de la toxina. Binding de las subunidades. Activación de la adenilil ciclase. Modelo del receptor móvil. Toxina pertussis. Estructura. Modo de acción. Interacción con subunidades inhibitorias.
- 12- Proteínas G.** Subunidades estimuladoras e inhibitorias (Gs-Gi). Subunidades. Criterios para caracterizar una proteína G. Funciones reguladas por G. Estructuras moleculares. Interacciones ligando-proteína G. Receptores-proteína G. Proteína G y efectores. Proteínas G y membranas. Modificaciones covalentes. ADP ribosilación. Actividad de GTPasa. Diferentes tipos de G (Gs, Gi, Go, Gp, etc.). Clonado molecular, zonas de homología de secuencias. Fusión de membranas. Reconstitución de sistemas. Liposomas. Proteínas G quiméricas. Estructura molecular de las proteínas G. Interacciones con receptores, efectores y subunidades.
- 13- Regulación del mecanismo de visión.** Receptor de rodopsina. Transducina. Fosfodiesterasa y guanilato ciclase. Interacción entre las distintas subunidades. Retinitis pigmentosa. Mutante rd. Proteínas quinasa de rodopsina. Mecanismos de desensibilización.
- 14- Proteína G y canales iónicos.** Apertura y cierre de canal K<sup>+</sup> y canal Ca<sup>++</sup>. Patch clamps. Receptores olfatorios y gustativos. Regulación. Caracterización y segundos mensajeros. PDE de AMP cíclico. Canales iónicos. Gust.
- 15- Guanilil ciclase.** Receptores y ligandos relacionados



**16- Regulación de la contracción muscular.** Proteínas del tejido muscular. Miosina. Actina. Tropomiosina. B. Sistema Troponinas. Papel del  $Ca^{++}$  en la contracción muscular ATPasa  $Ca^{++}$ . ATPasa de las cabezas de miosina. Modelos de contracción muscular. (Davis, Power stroke, etc.). Transmisión del impulso nervioso. Placa neuromuscular. Músculo liso. Proteínas quinasas y fosforilaciones.

**17- Segundos mensajeros del SNC.** Señales concertadas. Aprendizaje y memoria.

**18- Sistema del óxido nítrico.** El NO como segundo mensajero. Rol inmunológico. Interacción NO-GMP cíclico. Transducción de señales. Caracterización de la NOS. Guanilil ciclasa soluble.

**19- Genes ras.** Proteínas target. P21. GTPasa. Localización. Binding de GTP. Expresión de los genes ras en *Escherichia coli*. Mutantes. Relaciones con la adenilil ciclasa, crecimiento celular y fuentes de carbono. Clonado y secuenciación. Genes ras humanos. Proteínas small G.

**20- Adenilil ciclasa en eucariotes inferiores y procariotes.** Control por el AMP cíclico del crecimiento y la diferenciación. Proto y holociclasas. Adenilil ciclasa de *Neurospora crassa*, *Mucor rouxii*, *Trypanosoma cruzi*, etc. Reconstitución de sistemas: receptor G-C. Subunidades homólogas y heterólogas. Anticuerpos monoclonales. Evolución de los distintos componentes proteicos. Adenilil ciclasa de cianobacterias y rizobium. Purificación y caracterización.

**21- GDF** (globin derived factors). Novel sistema de activación de la adenilil ciclasa de *T. cruzi*. Efecto en la metaciclologénesis.

**22- Adenilil ciclasa de plantas superiores.** Localización. Purificación. Regulación por Ca y calmodulinas. Proteínas G. ADP ribosilación. Regulación por la luz. Guanilato ciclasas. Localización, caracterización y regulación por auxinas y citoquininas.

**23- Proteínas G en plantas.** Tipos de G. ADP ribosilación. Regulación por la luz.

**24- Señales transmembranas y defectos genéticos.**

**25- Regulación de los niveles de AMP cíclico.** Proteínas quinasas y fosfodiesterasas. Tipos de quinasas. Localización. Estructura. Separación. Titulación de las subunidades. Quinasas dependientes e independientes de AMP cíclico. Fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos.

**26- Regulación de las señales extracelulares.** Mecanismos asociados a  $Ca^{+2}$  y calmodulina. Calmodulina. Estructura y función. Activación de enzimas. Regulación de la concentración intracelular de  $Ca^{+2}$ . Hormonas que lo movilizan. Inhibidores del sistema Turnover de los fosfolípidos del inositol. Ciclo de los inositoles fosfato. Fosfolipasa C: tipos y función.

APROBADO POR RESOLUCION

CD 610/98

**27- Proteína quinasa C.** Rol como señal de superficie. Actividad promotora de tumores. Diacilglicerol. Respuesta celular. Esteres de forbol. MAP quinasa. Relación con otros moduladores de la transducción de señales. Proteínas quinasa que fosforilan tirosina. Sustratos. Interrelación del sistema quinasa de serina, tirosina y treonina. Receptores de factores de crecimiento. Fosfatasa de proteínas.

**28- Fosfatasa de proteínas.**

**29- Ciclo celular.** Regulación del crecimiento celular. Relación con factores de crecimiento. Sistema de fosfoinosítidos. Regulación del ciclo en ovocitos de *Xenopus*, levaduras y células de mamíferos. Ciclinas. Caracterización y participación en las distintas etapas del ciclo. Ubiquitinación de ciclinas. Sustratos de p34. Regulación del ciclo por Rb.

**30- Oncogenes.** Oncogenes ras, Src, P53, fos, jun, myc CREM-CREB. Mecanismos de transformación celular. Actividad transformante de insulina y factores de crecimiento.

**31- Regulación de la expresión de genes.** Animales transgénicos. Introducción de genes heterólogos en animales. Construcción de genes por fusión. Secuencias reguladoras. Promotores. Producción de ratones transgénicos por microinyección pronuclear. Metalotioneína. Integración de los genes heterólogos en el DNA cromosómico. Inducción de la expresión. Expresión en ratones transgénicos. Metilación de los nuevos genes. Transmisión hereditaria. Análisis de la expresión de genes en ratones transgénicos. Modelo de ratones transgénicos para el estudio de fisiopatologías humanas. Oncogénesis dirigida: expresión de oncogenes en ratones transgénicos y estudio del desarrollo de tumores. Ratones transgénicos y genes que participan en el desarrollo embrionario y en la diferenciación celular. Modelo de animales transgénicos para uso de la farmacología experimental: MDR, beta Adrenérgicos, anemias, hipercolesteronemias, epilepsia, hemofilia, etc.

**32- "Knock-out" de genes.** Células embrionarias totipotentes. Producción de ratones mutantes como modelo de estudio de enfermedades genéticas hereditarias. "Knock-in" de genes. "Knock-out" condicionales: espacial y temporal.

**33- Animales de granja transgénicos.** producción de proteínas recombinantes de interés económico en la leche de animales transgénicos. Producción de cerdos transgénicos: xenotransplantes. Clonado de animales de granja.



**34- Regulación de la expresión de genes en plantas.** *Agrobacterium tumefaciens*. Infección. Plásmido Ti. T-DNA. Genes vir. Regulación. Inducción. Siringonas y flavonoides. Proceso de transferencia. Octopinas, nopalinas. Genes marcadores. Genes quimeras. Promotores y expresión de genes heterólogos en plantas. Plantas transgénicas. Resistencia a plaguicidas, antibióticos e insectos. Clonado de genes. Genes regulados por fitocromos y luz.

**35- Regulación de la fijación de nitrógeno.** Simbiosis bacteria-leguminosa. Infección y nodulación. Propiedades y estructura del nódulo. Genes. Bacterioide. Nitrogenasas. Purificación. Cinética de la fijación. Subunidades. Genes que codifican los distintos polipéptidos. Operon nif. Genes regulatorios y estructurales. Glutamino sintetasa. Utilización del NH<sub>4</sub>. Inhibición por el O<sub>2</sub>. Regulación de la expresión de los genes nif. Mutantes. Genes Fix. Regulación. Interacción con genes Nif. Clonado y secuenciación.

## PROGRAMA PRACTICO

- Caracterización, purificación y regulación de adenilil ciclasas de eucariotes inferiores y superiores.
- Proteínas G: purificación y caracterización, actividad GTPasa, unión de GTP y ADP ribosilación.
- Reconstitución de sistemas heterólogos R-G-C.
- Transducción de señales en plantas.

## BIBLIOGRAFIA

- "Stimulation of *Trypanosoma cruzi* adenylyl cyclase by an  $\alpha$ D-globin fragment from *Triatoma hindgut*: Efect on differentiation of epimastigote to trypomastigote forms". Fraidenaich, D., Peña, C., Isola, E., Lammel, E., Coso, O., Diaz Añel, A., Pongor, S., Baralle, F., Torres, H.N. y Flawiá, M.M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**, 10140-10144 (1993).
- "The nitric oxide transduction pathway in *Trypanosoma cruzi*". Paveto, C., Pereira, C., Espinosa, J., Montagna, A., Farber, M., Esteva, M., Flawiá, M.M. y Torres, H.N. *J. Biol. Chem.* **270**, 16576-16579 (1995).
- "Structure and function of voltage-gated ion channels". Catterall, W.A. *Ann. Rev. Biochem.* **64**, 493-531 (1995).
- "PH domains: diverse sequences with a common fold recruit signaling molecules to the cell surface". Lemmon, M.A., Ferguson, K. y Schlessinger, J. *Cell* **85**, 621-624 (1996).

APROBADO POR RESOLUCION CD 610/98



- "TRP: Its role in phototransduction and store-operated  $Ca^{2+}$  entry". Friel, D. *Cell* **85**, 617-619 (1996).
- "Calcium spiking in plant root hairs responding to *Rhizobium* nodulation signals". Ehrhardt, D., Wais, R. y Long, S. *Cell* **85**, 673-681 (1996).
- "Effects of nod factors on alfalfa root hair  $Ca^{++}$  and  $H^{+}$  currents and cytoskeleton behavior". In advances in Molecular Genetics of plant-microbe interactions. Danies, M., Downie, J., y Osborne, A., eds., pp 107-114 (1994).
- "Structure and biosynthesis of *Rhizobium meliloti* lipo-oligosaccharide nodulation signals". Atkinson, E. PhD thesis, Stanford University, Stanford, California (1994).
- "Chemopreception of microbial signals in plant cells". Boller, T. *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* **46**, 189-214 (1995).
- "Cyclic GMP and calcium mediate phytochrome signal transduction". Bowler, C., Nauhaus, G., Yamagata, H. y Chua, N. *Cell* **77**, 73-81 (1994).
- "Calcium regulation in plant cells and its role in signaling". Bush, D. *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* **46**, 95-122 (1995).
- "Calcium signaling". Clapham, D. *Cell* **80**, 259-268 (1995).
- "Microscopic studies of cell divisions induced in alfalfa roots by *Rhizobium meliloti*". *Planta* **171**, 289-301 (1987).
- "Depolarization of alfalfa root hair membrane potential by *Rhizobium meliloti* Nod factors". Ehrhardt, D., Atkinson, E., y Long, S. *Science* **256**, 998-1000 (1992).
- "In vitro sulfotransferase activity of NodH, a nodulation protein of *Rhizobium meliloti* required for host-specific nodulation". Ehrhardt, D., Atkinson, E., Faul, K., Freedberg, D. Sutherland, D., Armstrong, R. y Long, S. *J. Bacteriol.* **117**, 6237-6245 (1995).
- "Rhizobium-plant signal exchange". Fisher, R. y Long, S. *Nature* **357**, 655-660 (1992).
- "A new generation of  $Ca^{2+}$  indicators with greatly improved fluorescence properties". Grynkiewicz, G., Poenie, M. y Tsien, R. *J. Biol. Chem.* **260**, 3440-3450 (1985).
- "Role of the differentiation of root epidermal cells in Nod factor (from *Rhizobium meliloti*)-induced root-hair depolarization of *Medicago sativa*". Kurkdjian, A. *Plant Physiol.* **107**, 783-790 (1995).
- "Structure of the IRS-1 PTB domain bound to the juxtamembrane region of the insulin receptor". Eck, M., Dhe-Paganon, S., Trub, T., Nolte, R., y Shoelson, S. *Cell* **85**, 695-705 (1996).

+



- "Human skeletal muscle insulin receptor substrate-1". Araki, E., Sun, X., Haag, B., Chuang, L., Zhang, Y., Yang-Feng, T., White, M. y Kahn, C. *Diabetes* **42**, 1041-1054 (1993).
- "A region in Shc distinct from the SH2 domain can bind tyrosine-phosphorylated growth factor receptors". Blaikie, P., Immanuel, D., Wu, J., Li, N., Yaknik, V., y Margolis, B. *J. Biol. Chem.* **269**, 32031-32034 (1994).
- "A phosphotyrosine interaction domain". Bork, P. y Margolis, B. *Cell* **80**, 693-694 (1995).
- "Recognition of a high-affinity phosphotyrosyl peptide by the Src homology-2 domain of p-56<sup>lck</sup>". Eck, M., Shoelson, S. y Harrison, S. *Nature* **362**, 87-91 (1993).
- "Crystal structure of the regulatory domains of the Src-family tyrosine kinase p56<sup>lck</sup>". Eck, M., Atwell, S., Shoelson, S. y Harrison, S. *Nature* **368**, 764-769 (1994).
- "Spatial constraints on the recognition of phosphoproteins by the tandem SH2 domains of the phosphatase SH-PTP2". Eck, M., Pluskey, S., Trub, T., Harrison, S. y Shoelson, S. *Nature* **379**, 277-280 (1996).
- "Interaction of insulin receptor substrate-2 with the insulin and IGF-1 receptors: evidence for two distinct phosphotyrosine-dependent interaction domains within IRS-2". He, W., Craparo, A., Zhu, Y., O'Neill, T., Wang, L., Pierce, J., y Gustafson, R. *J. Biol. Chem.* **271**, 11641-11645 (1996).
- "Crystal structure of the tyrosine kinase domain of the human insulin receptor". Hubbard, S., Wei, L., Ellis, L. y Hendrickson, W. *Nature* **372**, 746-754 (1994).
- "Crystal structure of the PI 3-kinase p85 amino-terminal SH2 domain and its phosphopeptide complexes". Nolte, R., Eck, M., Schlessinger, J., Shoelson, S., y Harrison, S. *Nat. Struct. Biol.* **3**, 364-373 (1996).
- "Pleiotropic insulin signals are engaged by multisite phosphorylation of IRS-1". Sun, X., Crimmins, D., Myers, M. Jr., Miralpeix, M. y White, M. *Mol. Cell. Biol.* **13**, 7418-7428 (1993).
- "Mutation of the insulin receptor at tyrosine 960 inhibits signal transmission but does not affect tyrosine kinase activity". White, M., Livingston, J., Backer, J., Lauris, V., Dull, T., Ullrich, A. y Kahn, C. *Cell* **54**, 641-649 (1998a).
- "Subregion- and cell type-restricted gene knockout in mouse brain". Tsien, J., Chen, D., Gerber, D., Tom, C., Mercer, E., Anderson, D., Mayford, M., Kandel, E. y Tonegawa, S. *Cell* **87**, 1317-1326 (1996).
- "Mice lacking p27<sup>kip1</sup> display increased body size, multiple organ hyperplasia, retinal dysplasia, and pituitary tumors". Nakayama, K., Ishida, N., Shirane, M., Inomata, A., Inoue, T., Shishido, N., Horii, I., Loh, D., y Nakayama, K. *Cell* **85**, 707-720 (1996).

X



- "Defective platelet activation in Gαq-deficient mice". Offermanns, S., Toombs, C., Hu, Y. y Simon, M. *Nature* **389**, 183-186 (1997).
- "Regulation of transcription by proteins that control the cell cycle". Dynlacht, B. *Nature* **389**, 149-152 (1997).
- "The retinoblastoma protein and cell cycle control". Weinberg, R. *Cell* **81**, 323-330 (1995).
- "Cyclin D1/Cdk4 regulates retinoblastoma protein-mediated cell cycle arrest by site-specific phosphorylation". Connell-Crowley, L., Harper, J. y Goodrich, D. *Mol. Biol. Cell.* **8**, 287-301 (1997).
- "A cyclin-dependent kinase-activating kinase (CAK) in budding yeast unrelated to vertebrate AK". Espinoza, F., Farrell, A., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P. y Morgan, D. *Science* **273**, 1714-1717 (1996).
- "A multivalent PDZ-domain protein assembles signalling complexes in a G-protein-coupled cascade". Tsunoda, S., Sierralta, J., Sun, Y., Bodner, R., Suzuki, E., Becker, A., Socolich, M. y Zuker, C. *Nature* **388**, 243-249 (1997).
- "SH2/SH3 signaling proteins". Schlessinger, J. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **4**, 25-30 (1994).
- "SH2 and SH3 domains in signal transduction". Pawson, T. *Adv. Cancer Res.* **64**, 87-110 (1994).
- "The plackstrin homology domain: an intriguing multifunctional protein module". Shaw, G. *Bioessays* **18**, 35-46 (1996).
- "The PTB domain: a new protein module implicated in signal transduction". van der Greer, P. y Pawson, T. *Trends Biochem. Sci.* **20**, 277-280 (1995).
- "The discs-large tumor suppressor gene of *Drosophila* encodes a guanylate kinase homolog localized at septate junctions". Woods, D. y Bryant, P. *Cell* **66**, 451-464 (1991).
- "Domain interaction between NMDA receptor subunits and the postsynaptic density protein PSD-95". Kornau, H., Schenker, L., Kennedy, M. y Seeburg, P. *Science* **269**, 1737-1740 (1995).
- "Inhibition of brain Gz GAP and other RGS proteins by palmitoylation of G protein α subunits". Tu, Y., Wang, J. y Ross, E. *Science* **278**, 1132-1135.
- "Expression cloning of GABAB receptors uncovers similarity to metabotropic glutamate receptors". Kaupmann, K., Huggel, K., Heid, J., Flor, P., Bischoff, S., Mickel, S., McMaster, G., Angst, C., Bittiger, H., Froestl, W. y Bettler B. *Nature* **386**, 239-246 (1997).
- "Activation of the ethylene gas response pathway in arabidopsis by the nuclear protein ethylene-insensitive3 and related proteins". Chao, Q., Rothenberg, M., Solano, R., Roman, G., Terzaghi, W. y Eckert, J. *Cell* **89**, 1133-1144 (1997).

A



- "Coassembly of TRP and TRPL produces a distinct store-operated conductance". Shawn Zu, X., Li, H., Guggino, W., y Montell, C. *Cell* **89**, 1155-1164 (1997).
- "Targeted inactivation of  $\alpha 2$  or  $\alpha 3$  disrupts activation of the cardiac muscarinic  $K^+$  channel,  $I_{K+ACh}$ , in intact cells". Sowell, M., Ye, C., Ricupero, D., Hansen, S., Quinn, S., Vassilev, P. y Mortensen, R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**, 7921-7926 (1997).
- "A cyanobacterial phytochrome two-component light sensory system". Yeh, K., Wu, S., Murphy, J. y Lagarias, J. *Science* **277**, 1505-1510 (1997).
- "Identification of an intramolecular interaction between small regions in type V adenylyl cyclase that influences stimulation of enzyme activity by  $G_s\alpha$ ". Scholich, K., Wittpoth, C., Barbier, A., Mullenix, J. y Patel, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**, 9602-9607 (1997).
- "Role of sensory-evoked NMDA plateau potentials in the initiation of locomotion". Viana Di Prisco, G., Pearlstein, E., Robitaille, R., Dubuc, R. *Science* **278**, 1122-1125 (1997).
- "Molecular basis of familial hypercholesterolaemia from structure of LDL receptor module". Fass, D., Blacklow, S., Kim, P., Berger, J. *Nature* **388**, 691-693 (1997).
- "Nonsense mutation at Tyr-4046 in the DNA-dependent protein kinase catalytic subunit of severe combined immune deficiency mice". Araki, R., Fujimori, A., Hamatani, K., Mita, K., Saito, T., Mori, M., Fukumura, R., Morimyo, M., Muto, M., Itoh, M., Tatsumi, K., y Abe, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**, 238-2443 (1997).
- "A defect in nurturing in mice lacking the immediate early gene *fosB*". Brown, J., Ye, H., Bronson, R., Dikkes, P., Greenberg, M. *Cell* **86**, 297-309 (1996).
- "Exon 1 of the HD gene with an expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice". Mangiarini, L., Sathasivam, K., Seller, M., Cozens, B., Harper, A., Hetherington, C., Lawton, M., Trotter, Y., Lehrach, H., Davies, S., y Bates, G. *Cell* **87**, 493-506 (1996).
- "Absence of opioid stress-induced analgesia in mice lacking  $\beta$ -endorphin by site-directed mutagenesis". Rubinstein, M., Mogil, J., Japón, M., Chan, E., Allen, R. y Low, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93**, 3995-4000 (1996).
- "Cardiac function in mice overexpressing the  $\beta$ -adrenergic receptor kinase or a  $\beta$ ARK inhibitor". Koch, W., Rockman, H., Samama, P., Hamilton, R., Bond, R., Milano, C., Lefkowitz, R. *Science* **268**, 1350-1353 (1995).
- "Reduction of morphine abstinence in mice with a mutation in the gene encoding CREB". Maldonado, R., Blendy, J., Tzavara, E., Gass, P., Roques, B., Hanoune, J., Schutz, G. *Science* **273**, 657-659 (1996).
- "Dopamine-deficient mice are severely hypoactive, adipsic, and aphagic". Zhou, Q. y Palmiter, R. *Cell* **83**, 1197-1209 (1995).



- "Enhanced growth of mice lacking the cyclin-dependent kinase inhibitor function of p27Kip1". Nikoyawa, H., Kineman, R., Manova-Todorova, K., Soares, V., Hoffman, E., Ono, M., Khanam, D., Hayday, A., Frohman, L y Koff, A. *Cell* **85**, 721-732 (1996).
- "A syndrome of multiorgan hyperplasia with features of gigantism, tumorigenesis, and female sterility in p27Kip1-deficient mice". Fero, M., Rivkin, M., Tasch, M., Porter, P., Carow, C., Firpo, E., Polyak, K., Tsai, L., Broudy, V., Perlmutter, R., Kaushansky, K. y Roberts, J. *Cell* **85**, 733-744 (1996).
- "Bcl-2: prolonging life in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis". Kostic, V., Jackson-Lewis, V., de Bilbao, F., Dubois-Dauphin, M., Przedborski, S. *Science* **277**, 559-562 (1997).
- "Genetic complexity and parkinson's disease". Scott, W., Stajich, J., Yamaoka, L., Sper, M., Vance, J., Roses, A. y Pericak-Vance, A. *Science* **277**, 387-390 (1997).
- "Anudder way of making lambs". Stewart, C. *Nature* **385**, 769-771 (1997).
- "Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells". Wilmut, I., Schnieke, A., McWhir, J., Kind, A. y Campbell, K. *Nature* **385**, 810-813 (1997).
- "Signaling vascular morphogenesis and maintenance". Hanahan, D. *Science* **277** 48-50 (1997).
- "Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis". Maisonpierre, P., Suri, C., Jones, P., Bartunkova, S., Wiegand, S., Radziejewski, C., Compton, D., McClain, J., Aldrich, T., Papadopoulos, N., Daly, T., Davis, S., Sato, T., Yancopoulos, G. *Science* **277**, 55-60 (1997).
- "The mouse that prompted a roar". Marshall, E. *Science* **277**, 24-25 (1997).
- "Mice lacking dopamine D4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine". Rubinstein, M., Phillips, T., Bunzow, J., Falzone, T., Dziewczapolski, G., Zhang, G., Fang, Y., Larson, J., McDougall, J., Chester, J., Saez, C., Pugsley, T., Gershanik, O., Low, M. y Grandy, D. *Cell* **90**, 991-1001 (1997).
- "Utrophin-Dystrophin-Deficient mice as a model for duchenne muscular dystrophy". Desconinck, A., Rafael, J., Skinner, J., Brown, S., Potter, A., Metzinger, L., Watt, D., Dickson, G., Tinsley, J. y Davies, K. *Cell* **90**, 717-727 (1997).
- "Skeletal and cardiac myopathies in mice lacking utrophin and dystrophin: a model for duchenne muscular dystrophy". Grady, A., Teng, H., Nichol, M., Cunningham, J., Wilkinson, R. y Sanes, J. *Cell* **90**, 729-738 (1997).
- "Transgenic knockout mice with exclusively human sickle hemoglobin and sickle cell disease". Paszty, C., Brion, C., Mancini, E., Witkowska, H., Stevens, M., Mohandas, N., Rubin, E. *Science* **278**, 876-878 (1997).
- "Knockout-transgenic mouse model of sickle cell disease". Ryan, T., Ciavatta, D., Townes, T. *Science* **278**, 873-875 (1997).

A



- "Calcium signaling". Clapham, D. *Cell* 80, 259-268 (1995).
- "Function and structure relationships in DNA polymerases". Joyce, C. y Steitz, T. *Annu. Rev. Biochem.* 63, 777-822 (1994).
- "A polymerase I palm in adenylyl cyclase?". Bryant, S., Madej, T., Janin, J., Liu, Y., Ruoho, A., Zhang, G., Hurley, J. *Nature* 388, 33-34 (1997).
- Zhang, G., Liu, Y., Ruoho, A. y Hurley, J. *Nature* 386, 247-253 (1997).
- Bernstein, F. et al. *J. Mol. Biol.* 112, 535-542 (1977).
- Beese, L., Derbyshire, V. y Steitz, T. *Science* 260, 352-355 (1993).
- Kim, Y. et al. *Nature* 376, 612-616 (1995).
- Eom, S., Wang, J. y Steitz, T. *Nature* 382, 278-281 (1996).
- "Structure of the adenylyl cyclase catalytic core". Zhang, G., Liu, Y., Ruoho, A. y Hurley, J. *Nature* 386, 247-253 (1997).
- "Structure of the IRS-1 PTB domain bound to the juxtamembrane region of the insulin receptor". Eck, M., Dhe-Paganon, S., Trub, T., Nolte, R., y Shoelson, S. *Cell* 85, 695-705 (1996).

**Dra. Mirtha M. Flawia**  
Profesor Titular  
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales  
U.B.A.