



PROGRAMA DE LA ASIGNATURA GENÉTICA - 2006
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MUSEO

Organización del curso.

El curso estará dividido en una parte teórica, dictada en tres horas semanales y actividades complementarias, ambas no obligatorias y una parte de asistencia obligatoria consistente en clases prácticas (tres horas semanales) y seminarios (dos horas por mes). A saber:

- a) **Clases teóricas:** Las clases teóricas proveerán conceptos básicos, pero profundizarán en los aspectos menos dedicados en los libros de texto. Eso se debe a que la clase teórica, en mi opinión, no debe proveer información que se halla detallada en los textos corrientes, sino profundizar aspectos conceptuales y novedosos. Queda para el desarrollo de la parte práctica fijar información básica.
- b) **Trabajos Prácticos:** La genética básica se verá con más profundidad en las clases prácticas con la ayuda de problemas y trabajos experimentales. El estudiante estará en contacto permanente con el objeto de estudio y el instrumento para tal fin.
- c) **Seminarios:** cubrirán aspectos complementarios a los temas de los trabajos prácticos y tendrán un objetivo más integrador con las aplicaciones posibles de los conocimientos adquiridos y profundizarán técnicas nuevas en genética y genómica. Estarán basados principalmente en la interpretación y aplicación de trabajos científicos originales con el objeto de familiarizar al estudiante con literatura y bibliografía no tradicional.
- d) **Actividades complementarias:** Conferencias: dictadas por especialistas de la Facultad o de otras Instituciones que guarden relación con los contenidos desarrollados durante el curso. Su finalidad será acercar al estudiante a los profesionales que utilizan o desarrollan las técnicas y/o conocimientos mencionados durante el curso. Durarán una hora y se desarrollarán durante el horario de clases teóricas.

PROGRAMA DE CLASES TEÓRICAS

Introducción a la Genética. Variabilidad y continuidad de las características biológicas. Los genes como portadores de la información biológica. Genética: concepto y niveles de estudio. Tendencias históricas en la investigación genética. Fases de la historia de la genética. Genética y evolución: conceptos elementales para comprender el impacto de la genética en el desarrollo de la teoría evolutiva. De cómo Darwin encuentra a Mendel: el neodarwinismo. Genética y desarrollo: de cómo se encuentran Mendel y Haeckel. Genética y variabilidad morfológica de las especies e individuos.

I. HERENCIA: TRANSMISIÓN Y RECOMBINACIÓN (el equilibrio entre mantener caracteres y crear variabilidad)

- 1. Principios fundamentales de la herencia.** Ideas antiguas sobre la herencia. Descubrimiento de las leyes de la herencia: Experimentos de Mendel; dominancia y recesividad. Homocigosis y heterocigosis. Distinción entre fenotipo y genotipo. Cruzamiento prueba y segregación gamética. Probabilidad binomial y multinomial. El polihíbrido: formulación general. El test de Chi cuadrado aplicado al mendelismo. Variaciones de la dominancia. Alelismo múltiple, pruebas de alelismo. Interacción génica, epistasia. Pletotropía. Letales. Herencia ligada al sexo. Análisis de genealogías en el hombre: consejo genético. Interacción genotipo-ambiente: norma de reacción. Efecto del ambiente en la expresión génica: penetrancia, expresividad, fenocopias. Determinación genética del sexo en los animales: sistemas XX-XY, XX-X0, compuestos, haplodiploides. Autosomas y sexo. Determinación ambiental y por el desarrollo del sexo. Sexo en vegetales y hongos. Las hormonas y la diferenciación sexual.
- 2. La teoría cromosómica de la herencia.** Cromosomas virales: virus ADN y ARN. El cromosoma bacteriano; plásmidos y episomas. Organización en eucariontes: composición, estructura y modelos de organización de la cromatina. Morfología del cromosoma. El cariotipo. Eucromatina y heterocromatina. ADN extracromosómico en eucariontes; hipótesis endosimbionte. Descripción y significado genético de la mitosis y meiosis. Gametogénesis y fecundación: cantidad de ADN con respecto al ciclo celular. Recombinación genética e intercambio cromosómico: experimento de Creighton y McClintock. Segregación no independiente del dihíbrido; concepto de ligamiento; acoplamiento y repulsión. Frecuencia de sobrecruzamiento y fracción de recombinación. Prueba de la existencia del ligamiento y estimación de la fracción de recombinación. Sobrecruzamiento doble y múltiple. Concepto de mapa genético de recombinación. El problema de los tres puntos; Interferencia y coeficiente de coincidencia. Función de mapa. La recombinación del ADN. Conversión génica. Modelo de Holliday. Otros modelos. Sistemas enzimáticos de la recombinación. Análisis de tétradas en hongos. Mapas de recombinación mitótica: mosaicismo. Mapas de recombinación en *Drosophila melanogaster*. Mapas del genoma humano: hibridación de células somáticas.
- 3. Cambios del material genético: mutaciones.** Sustituciones: transiciones y



transversiones. Tautomería y análogos de base. Inversiones y transposiciones. Agentes mutagénicos. Tipos de mutaciones según sus efectos fenotípicos. Carácter preadaptativo de la mutación. Tasas de mutación espontánea. Mutación en los caracteres cuantitativos. Mutaciones sin sentido. Mutaciones silenciosas. Reversión: retromutación, mutaciones supresoras y mutaciones aumentadoras. Concepto molecular de locus, alelo y serie alélica. Sistemas genéticos de reparación, respuesta SOS. La mutación como base de la evolución. Mutagénesis dirigida: diseño racional de una mutagénesis para el descubrimiento de genes.

4. **Cambios en el material genético: cambios cromosómicos.** Cambios estructurales. Clasificación. Origen, detección, tipos, consecuencias genéticas y ejemplos de deleciones, duplicaciones, inversiones y translocaciones. Inversiones y translocaciones como supresoras de la recombinación: cromosomas balanceadores; sistemas de letales equilibrados. Importancia evolutiva de los cambios cromosómicos estructurales. Su uso en la elaboración de mapas. Cambios cromosómicos numéricos. Clasificación. Origen, detección, terminología, comportamiento citológico, consecuencias genéticas y ejemplos de los poliploides, haploides y aneuploides. Utilización de poliploides y haploides en la mejora genética de plantas. Importancia evolutiva de los cambios cromosómicos numéricos. Los aneuploides.
5. **Elementos de genética de procariontes.** Conjugación: experimento de Lederberg y Tatum. El factor F. Estirpes Hfr. Mapas genéticos de conjugación interrumpida. Sexducción: el factor F'. La transformación bacteriana: competencia de células receptoras; mapas por transformación. Ciclos lítico y lisogénico en fagos. Transducción generalizada; mapas genéticos por transducción. Transducción especializada: inserción y escisión del fago lambda. Recombinación en virus: fenotipos de virus y detección de mutantes. Recombinación tras infección mixta. Mapas genéticos en virus.
6. **Elementos genéticos transponibles.** Universalidad y diversidad de los elementos móviles. Transposones en procariontes; mecanismos de transposición. El elemento Mu. Elementos móviles en eucariontes: retrotransposones. Papel evolutivo de los elementos genéticos transponibles. Aplicaciones en Ingeniería Genética: mutagénesis por transposones. Elementos P en *Drosophila melanogaster*. Organismos transgénicos.
7. **Genética cuantitativa y genética de poblaciones.** La variación continua. Teoría de las líneas puras: variación genética y variación ambiental. Teoría de los factores polímeros: base mendeliana de la variación continua. Descripción y consideraciones generales sobre los caracteres métricos y los poligenes. Genética de poblaciones, equilibrio de Hardy Weimberg. Análisis de ligamiento con y sin recombinación en poblaciones. Análisis de individuos en poblaciones: SNPs, RAPDs, RFLPs, microsatélites. Deriva y flujo génico. Equilibrio de alelos neutros. Selección natural. Tipos.





II. REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA (las interacciones entre genes y la relación con el fenotipo)

8. **Regulación de la transmisión de la información génica: del ADN al ARN.** Transcripción. Mecanismos de transcripción. ARN polimerasas dirección y asimetría de la transcripción. Fases: iniciación, elongación y terminación. Regulación de la transcripción en procariontes y eucariontes. La utilización de la lactosa en *E. coli*: modelo del Operón. Sistemas enzimáticos inducibles y represibles. Sistemas de control negativo y positivo. El operón triptófano. La atenuación. Mecanismos de regulación en eucariontes. Promotores y reguladores. Factores de transcripción. La ARN polimerasa y las TBP. Enhancers. Mecanismos de activación y represión. Ejemplos. Regulación a nivel cromatínico. Silenciadores, aisladores, espaciadores. Factores de remodelación de la cromatina que afectan la transcripción. Metilación. Compensación de la dosis génica e inactivación cromosómica.
9. **Regulación de la transmisión de la información génica: del ARN a la proteína.** Regulación postranscripcional. Maduración del ARNm: splicing, capeado, poliadenilación, transporte núcleo-citoplásmico. Mecanismos de regulación de las diferentes etapas. Acoplamiento regulatorio de la transcripción y el splicing. Traducción: etapas y mecanismos. Factores de traducción y su regulación. Rol de las regiones no traducidas de un ARNm. Almacenamiento y degradación de los ARNm: enzimas involucradas y su regulación. Cuerpos P de levaduras y mamíferos. Reguladores no proteicos de la vida de un ARNm: microARNs. El fenómeno de interferencia del ARNm. siARN.
10. **Regulación génica y desarrollo: la genética del desarrollo.** Bases genéticas de la morfogénesis. Control temporal de la transcripción en fagos; regulación en cascada. Morfogénesis en virus. El virus del mosaico del tabaco. Forma y genética en eucariontes: las hipótesis de Seidel y Sander. La evidencia genética de Lewis. La mutagénesis de Nusslein-Volhard y Wieschaus en *Drosophila melanogaster*. Su ampliación a otros sistemas: ratón, pez cebra y *Arabidopsis*. Cómo la regulación entre los genes determina la morfología de un organismo. Similitudes y diferencias en la regulación génica en vertebrados, invertebrados y plantas. Redundancia génica y el reaseguro de la forma. Implicancias evolutivas. El ejemplo del gen Pax6. El concepto de homología a la luz de los experimentos de la genética y la biología molecular.

III. GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA

11. **Qué es un genoma.** Anatomía de un genoma. Genoma nuclear y genoma extranuclear. Genomas procariontes y eucariontes. Genomas de organismos modelo. Regiones codificantes y no codificantes. Elementos repetitivos en tandem, disperses. AND satélite, y microsátelite. Genoma, transcriptoma y proteoma como el conjunto del ADN, ARN y proteínas. Organización del genoma. Estructura lineal de un genoma. Estructura espacial: arquitectura del genoma eucarionte. Cromatina y estructuras supracromatínicas.



Territorios genómicos del núcleo. Métodos de estudio de la arquitectura genómica a nivel celular. Hibridación in situ de ácidos nucleicos y pintado de cromosomas.

- 12. Métodos de estudio del genoma.** Mapeo de genomas y anotación de secuencias genómicas. Comparación de mapas genéticos, físicos y genómicos. RFLP. SNP, FISH, STS. Generación de genotecas genómicas. Ensamblado de secuencias genómicas por secuenciación al azar. Ensamblado de secuencias genómicas por el método de clonado contiguo. El método de ensamblado de secuencias al azar de genomas completos. Ejemplos de cada uno de los métodos. Ensamblado final y anotación de genomas. Elementos de bioinformática. Anotación in silico de genes. Validación experimental de la anotación.
- 13. Genómica funcional y proteómica.** El transcriptoma. Estudio de la población de ARNm de la célula. Genotecas de ADNc. Genotecas diferenciales. *Differential display*. SAGE. Microarrays de ADN. Tipos. Metodología. Análisis estadístico de la expresión génica. Validación de los resultados de microarrays. El proteoma. Métodos de estudio. Espectrometría de masas. Métodos de separación de mezclas complejas de proteínas. Identificación de proteínas por espectrometría de masas y espectrometría de masas acoplada en tandem. Uso de microarrays de ADN para el estudio de la actividad de síntesis proteica del transcriptoma. Microarrays de proteínas. Estudio de las interacciones entre componentes celulares. Métodos genéticos (sistema del doble híbrido) y bioquímicos (purificación de complejos e identificación de componentes por espectrometría de masas). Métodos de estudio in vivo de los genomas. Uso de transposones y organismos transgénicos para la disrupción al azar de genes. Uso de la técnica de interferencia de ARN.
- 14. Bioinformática.** Introducción a la biología computacional. Uso de Internet como fuente de información. Informática y genómica: como explorar bases de datos. Alineamiento de secuencias. Similitud y similitud: distancias, dot plot. Alineamiento. Alineamiento "pairwise". Alineamiento global y local. Alineamiento múltiple de secuencias: algoritmos usuales. Búsqueda de similitudes y similitudes en bases de datos. FASTA, BLAST. Búsqueda de bases de datos basados por alineamiento. Análisis filogenético.



BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

(Sólo se mencionan algunos libros específicos. Cualquier libro de genética es aceptable para estudiar temas generales. La mayoría de las clases teóricas están mayoritariamente basadas en artículos de revisión recientes, que serán puestos a disposición de los estudiantes)

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P. (2002) *Molecular Biology of the Cell* 4ta Ed. Garland Publishing. Inc.

Avise, J.C. (1994) *Molecular markers, natural history and evolution*. Chapman Hall, N. York.

P. Baldi, G. Wesley, H. Wesley, G. Hatfield (2002). *DNA Microarrays and Gene Expression: From Experiments to Data Analysis and Modelling*. The press syndicate of the University of Cambridge,

S.M. Brown (2002) *Bioinformatics. A biologist's guide to Biocomputing and the internet*. Eaton Publishing.

Brown, T.A. (2002) *Genomes*. 2nd ed. BIOS Scientific Publishers.

C. R. Cantor, C. L. Smith (1999) . *Genomics: The Science and Technology Behind the Human Genome Project*. Wiley-Interscience.

Lewin, B. (2003) *Genes VIII*. Oxford University Press.

Lodish, H., Baltimore, D., Berk, A., Zipurski, S., Matsudaira, P., Darnell, J. (2004) *Molecular Cell Biology* 5ta Ed. Scientific American Books.



SISTEMA DE PROMOCIÓN

Durante el ciclo lectivo 2006, se seguirá un sistema de promoción el cual se aprobará con las siguientes exigencias:

- 1- Asistencia al 75% de las clases teóricas
- 2- Aprobación de dos parciales (5/8/2006 y 4/11/2006) con el 60% de respuestas correctas
- 3- Aprobación de los parciales de TP previo a la aprobación del parcial de promoción.

Los estudiantes que hayan aprobado los trabajos prácticos en años anteriores podrán incorporarse al sistema de promoción por este año exclusivamente.

FERIADOS QUE COINCIDEN CON LAS CLASES TEORICAS

Lunes 1º de mayo. Día del Trabajador (Inamovible). Ley.Nº 21.329

Lunes 21 de mayo. Semana de Mayo (el Jueves 25 de mayo es inamovible).

Lunes 19 de junio. Día de la bandera (Feriado del 20/6). Ley.Nº 24.445

Lunes 21 de agosto. Día de San Martín (Feriado del 17/08). Ley.Nº 24.445

Lunes 2 de octubre. (***) Gran Día del Perdón. Ley Nº 24.571

Lunes 16 de octubre. Día del encuentro de culturas (conocido como Día de la Raza) (Feriado del 12/10) Ley.Nº 23.555

Lunes 23 de octubre. (***) Culminación del Ayuno del Ramadán. Ley Nº 24.757

(***) La cátedra de Genética dictará teóricos aún en feriados religiosos, pero estos son optativos para los estudiantes, de acuerdo a la creencia de cada uno. **Las ausencias estarán justificadas dentro del sistema de promoción y se realizará una clase de consulta adicional en un día a convenir.**



PROGRAMA DE CLASES PRÁCTICAS

No se ha determinado aun con exactitud el numero de trabajo prácticos experimentales a realizar. Para ello se realizará en primer lugar una evaluación de las posibilidades de los laboratorios de la FCNyM y del personal existente en la cátedra. Se han enfocado los trabajos prácticos en el modelo de *Drosophila melanogaster* por ser fácil de criar y cumplir un ciclo de vida de dos semanas, que permite hacer experimentos a lo largo de varias semanas coordinadas..

En todos los casos cada una de las clases prácticas contarán con una breve introducción teórica y finalizará con una evaluación. Al finalizar el trabajo práctico el estudiante deberá preparar un informe conceptual a ser evaluado por los docentes. Se rendirán dos exámenes parciales de acuerdo al cronograma de trabajos prácticos adjunto. Tanto la guía de trabajos prácticos, información adicional, así como la bibliografía disponible se hará accesible a través de una pagina de web de la catedra y a través del CECN.

A continuación se detalla una serie de trabajos prácticos que cubrirían un mínimo de 22 unidades de trabajos prácticos de 3 horas cada una. El material será provisto mayormente por el Centro Regional de Estudios Genomicos para complementar el material existente en la FCNyM (material optico).

- Resolución de problemas elementales de genética.
- Metodos de estudio de *Drosophila melanogaster*. Cruce mono y dihibrido.
- Mapeo de genes en *Drosophila melanogaster*, generación de recombinantes y balanceo cromosómico. (se combina en varios prácticos con la realización de problemas)
- Preparación de cromosomas politénicos de *Drosophila melanogaster* usando cepas con diferentes cambios cromosómicos por tinción con orceína.
- Inducción de mutantes y reversion de mutagénesis en levaduras.
- Búsqueda y análisis de secuencias genómicas en bases de datos. BLAST. Manejo de programas de búsqueda y análisis. Uso de bases de datos. (En el aula de computación de la FCNyM)
- Preparación de plásmidos bacterianos y análisis de los mismos por mapeo de restricción. Construcción de un mapa de restricción de un plásmido.
- Regulación de la expresión génica en procariontes. Inducción de la expresión de beta-galactosidasa en *E. coli* por desrepresión del operón lac con análogos de galactosa. Análisis por actividad enzimática y por visualización de la enzima inducida por electroforesis en genes de poliacrilamida.



CRONOGRAMA DE TRABAJOS PRACTICOS 2006

COMISIONES:

- 1- MIERCOLES 14:00-17:00 (aula B8)
- 2- MIERCOLES 17:30-20:30 (aula B8)
- 3- JUEVES 9:00-12:00 (aula C4)
- 4- JUEVES 13:00-16:00 (aula A1)
- 5- JUEVES 17:00-20:00 (aula B4)

17 de abril. TP 1: nomenclatura genetica. Cria de *Drosophila melanogaster*

24 de abril. TP 2: observacion de salvajes y mutantes de *Drosophila melanogaster*.

1 de mayo. TP 3. Cruce monohíbrido (*ebony*) y dihíbrido (*ebony, vestigial*).

8 de mayo. TP 4. Problemas

15 de mayo. TP 5. Cruce monohíbrido y dihíbrido, fenotipo de F1. Cruce F1

22 de mayo. SEMANA DE MAYO

29 de mayo. TP 6. Preparación de cromosomas politénicos

5 de junio. TP 7. Cruce monohibrido y dihibrido. Analisis de F2.

12 de junio. TP 8. Cruces para recombinacion, (*yellow, forked*)

19 de junio. TP 9. Problemas de recombinación en procariontes

26 de junio. TP 10. Cruces de recombinación (F1). Problemas de recombinación

VACACIONES DE INVIERNO

17 de Julio. TP 11. Resultados de mapeo por recombinación. Análisis de F2

24 de Julio. 1^{er} Parcial

31 de Julio. TP 11. Mutagénesis en levaduras

Sabado 1^{er} Parcial 1^{er} recuperatorio

7 de agosto. TP 12: mutagénesis en levaduras analisis de datos y reversión
1^{er} Parcial 2^{do} recuperatorio



14 de agosto. TP 13. Análisis de datos de la mutagénesis: capacidad mutagénica

21 de agosto. TP 14. Inducción de la expresión genética en bacterias: el operón lac

28 de agosto. TP 15: Inducción de la expresión genética en bacterias: el operón lac

4 de septiembre. TP 16. Extracción de ADN genómico y plasmídico

11 de septiembre. TP 17. Análisis de ADN genómico y plasmídico por electroforesis

18 de septiembre. TP 17. SEMANA DEL ESTUDIANTE

25 de septiembre. TP 18. Bioinformática: análisis de secuencias en bases de datos

2 de octubre. TP 19. Problemas de genética de poblaciones

9 de octubre. TP 20. Variabilidad genética en poblaciones naturales

16 de octubre. TP 21. Problemas de genética cuantitativa

23 de octubre. TP 22. Seminario de literatura

30 de octubre. 2^{do} Parcial

6 de noviembre. 2^{do} Parcial 1^{er} recuperatorio

13 de noviembre. 2^{do} Parcial 2^{do} recuperatorio



PROGRAMA DE LA ASIGNATURA GENÉTICA - 2006
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MUSEO

PROGRAMA DE CLASES TEÓRICAS

Introducción a la Genética. Variabilidad y continuidad de las características biológicas. Los genes como portadores de la información biológica. Genética: concepto y niveles de estudio.

I. HERENCIA: TRANSMISIÓN Y RECOMBINACIÓN

(el equilibrio entre mantener caracteres y crear variabilidad)

1. Principios fundamentales de la herencia.
2. La teoría cromosómica de la herencia.
3. Cambios del material genético: mutaciones.
4. Cambios en el material genético: cambios cromosómicos.
5. Elementos de genética de procariontes.
6. Elementos genéticos transponibles.
7. Genética cuantitativa y genética de poblaciones.

II. REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

(las interacciones entre genes y la relación con el fenotipo)

8. Regulación de la transmisión de la información génica: del ADN al ARN.
9. Regulación de la transmisión de la información génica: del ARN a la proteína.
10. Regulación génica y desarrollo: la genética del desarrollo.

III. GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA

11. Qué es un genoma.
12. Métodos de estudio del genoma.
13. Genómica funcional y proteómica.
14. Bioinformática.