



Universidad de Buenos Aires
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Comisión de Carrera de Ciencias Biológicas

<http://cccbfcen.wixsite.com/cccb>

Int. Güiraldes 2620

Ciudad Universitaria - Pab. II, 4º Piso

CPA: C1428EHA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
 ARGENTINA.

☎: +54 11 4576-3349 / 5285-8665

I

Asignatura: GENÓMICA APLICADA

| | |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------|
| Carrera: Licenciatura en Ciencias Biológicas | Código de la carrera: 05 |
| | Código de la asignatura: |
| CARÁCTER: | Tache lo que no corresponde |
| Curso obligatorio de licenciatura (plan 2019) | NO/SI |
| Curso electivo/optativo de licenciatura (plan 2019) | Electivo/ Optativo |

| | |
|------------------------------------------------------------------|--------|
| Duración de la asignatura (en semanas) | 5 |
| Cuatrimestre(s) en que dicta (indicar cuatrimestre o verano): | verano |
| Frecuencia en que se dicta (cuatrimestral, anual, bianual, etc.) | anual |

| ACTIVIDAD | Horas semanales | Número de semanas | Horas totales |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|---------------|
| Teóricas | 10 | 6 | 60 |
| Problemas | 0 | 0 | 0 |
| Laboratorios | 10 | 6 | 60 |
| Seminarios | 5 | 6 | 30 |
| Teórico- prácticos o Teórico- problemas | | | |
| Si corresponde, especifique las horas de otras actividades (salidas de campo, etc.) | | | |
| Carga horaria semanal máxima | 25 | | |
| Carga horaria semanal mínima | 8 | | |
| Carga horaria total: | 160 | | |

| | |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Asignaturas correlativas: | <u>Biología Molecular o Genética Molecular</u> |
| Forma de Evaluación: | Parcial Domiciliario o Regular/ Resolución de un problema bioinformático basado en datos propios o provistos por los docentes/ Presentación de Seminario |
| | |

OBJETIVOS II

Enseñar los métodos y modos de razonamiento propios de la investigación genómica, aplicada tanto a resolver problemas de investigación científica como también tecnológica. Establecer la discusión crítica de resultados de las aplicaciones más relevantes en este campo.

Brindar ejemplos de hechos recientes relacionados con la Genómica que tengan impacto económico-social.

Estimular el pensamiento reflexivo acerca del estado del conocimiento en los temas de la materia.

Las teóricas ilustrarán cómo desde el conocimiento biológico se pueden diseñar experimentos para abordar la resolución de problemas o hipótesis e ilustrar diferentes formas de analizar estos datos. Las prácticas consistirán en ejercicios de computación que permitan a los participantes a aplicar métodos estadísticos para el análisis de los datos bajo la guía de los profesores y docentes auxiliares.

CONTENIDOS MÍNIMOS (ya aprobados Anexo IV Plan 2019)

Genómica estructural: mapeo físico de genomas, genotificado por secuenciación (GBS) y mapeo por asociación (GWAS), citogenómica (FISH y GISH). Secuenciación y resecuenciación de genomas (Sanger, NGS y posteriores). Bioinformática genómica. Metagenómica funcional y caracterización taxonómica de biodiversidad en ecosistemas. Genómica funcional (del genoma al fenoma): Transcriptómica, RNAseq y micromatrices. Metabolómica, interactómica y otras X-ómicas. Interpretación y relacionamiento de datos. Fenómica y genética cuantitativa relacionada. Biología de Sistemas. Aplicaciones.

PROGRAMA ANALÍTICO

1. MAPEO FISICO DE GENOMAS

Clonado molecular de genomas en cósmidos, cromosomas artificiales de bacterias (BACs) o de levaduras (YACs). Búsqueda de clones solapados o contigs. Programas bioinformáticos involucrados. Caracterización de clones genómicos: fingerprinting, sequence-tagged sites (STS), zoo-blotting, hibridación con EST (secuencias indicadoras expresadas, expressed-tagged sequences). Hibridación *in situ*: GISH y FISH, Electroforesis en Gel de agarosa bajo Campo Pulsado (PFGE), fusión de células somáticas humanas y de roedores, utilización de aneuploides y líneas con deleciones cromosómicas, selección de cromosomas activados por fluorescencia (*fluorescence-activated chromosome sorting*, FACS), caminado cromosómico y clonado posicional (chromosome walking y landing).

2. SECUENCIACION GENOMICA

Aspectos metodológicos de la secuenciación a gran escala, principios de funcionamiento de los secuenciadores automáticos, lectura e interpretación de los resultados, creación de bases

de datos y análisis informático de los mismos, principales programas informáticos. Secuenciación de primera, segunda y tercera generación. Envío de información a bancos de secuencias: obtención de número de entrada (*accession number*) y registro de la secuencia. Estadística y programas informáticos involucrados. GeneBank y utilización de recursos *via* INTERNET (Blast, Phred, Phrap) para validación, curado de secuencias y búsqueda de homologías y solapamientos con otras secuencias nucleotídicas ya ingresadas al banco.

3. PROYECTOS DE SECUENCIACION GENOMICA (MICROORGANISMOS)

Genomas virales: organización genómica de virus animales y vegetales. Metodologías de clonado, secuenciación y concepto de clon heterogéneo, variabilidad genética y teoría de las cuasiespecies. Proyectos de secuenciación de genomas bacterianos. *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucilla abortus*, etc. Proyectos de secuenciación de genomas eucarióticos: protozoos (*Babesia bovis*).

4. PROYECTOS DE SECUENCIACION GENOMICA (ORGANISMOS SUPERIORES)

El proyecto del genoma humano. Proyectos de secuenciación y mapeo de genomas vegetales y animales: *Arabidopsis thaliana*, arroz, tomate, girasol, el genoma de ratón y el genoma bovino.

5. BIOINFORMÁTICA

Utilización práctica de herramientas informáticas disponibles para el análisis de problemas clásicos y aplicados al análisis de datos de expresión génica (micromatrices), secuenciación (Sequencing Analysis v5.2), genotipificación y mapeo con marcadores moleculares SSR, SNP y AFLP (GeneMapper) y filogenia. Bioinformática genómica: GBS (genotyping by sequencing), metagenómica/diversidad genómico-taxonómica de microbiota, transcriptómica por RNAseq y biología de sistemas por MapMan

6. MAPEO COMPARATIVO Y SINTENIA EVOLUTIVA

Evolución de la organización genómica en taxones relacionados y conservación de los mapas genómicos: macro- y micro-sintenia. Utilización para caminado cromosómico saltando especies y aprovechamiento de genes ortólogos. Disección molecular de genomas: evolución poliploide genómica, origen tetraploide del maíz, hexaploide de las *Brassica*, etc.

7. EVALUACION DE RECURSOS GENETICOS Y DIVERSIDAD FUNCIONAL

Bancos de germoplasma y genotecas: conservación *in vivo*, *in vitro* e *in silico*, muestreo, evaluación de la diversidad genética y funcional. Búsqueda orientada de secuencias genómicas. Uso de mapas genéticos para la explotación y selección de genes. Estrategias para el enriquecimiento de marcadores en áreas específicas del genoma. Obtención de marcadores a partir de datos de sintenia.

8. METAGENÓMICA

Secuenciación directa de ADN en muestras complejas. El ejemplo de la caracterización de microorganismos del suelo. Taxonomía molecular. Confección de catálogos de diversidad genética. Descubrimiento de nuevos genes. Bioinformática relacionada.

9. GENOTIPIFICACIÓN POR SECUENCIACIÓN

Genómica de poblaciones incluidos el mapeo genético y de QTL, asociación y selección genómica y estudios filogeográficos. Aspectos metodológicos básicos. Análisis de datos.

10. GENÉTICA REVERSA, MUTÓMICA Y CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL DE GENES

Métodos de complementación funcional por transgénesis: expresión permanente o transitoria de construcciones genéticas por sobreexpresión, por reemplazo alélico involucrando *knock out* estructural o silenciamiento (*knock out* funcional) por ARN interferente o antisentido. Técnica de VIGS (*virus induced gene silencing*). Generación y análisis de mutantes de

inserción o de punto. El caso de la mutoteca de cebada. Técnicas de TILLinG (*targeted induced lesions in genomes*) y EcoTILLinG

11. TRANSCRIPTÓMICA

Construcción de clonotecas de EST (expressed sequence-tags), su secuenciación y curado bioinformático. El caso del girasol. Construcción de macro y micro matrices (chips) de ADNc y oligonucleótidos. Sus usos en estudios de genómica funcional. Métodos alternativos: SAGE. Bioinformática relacionada.

12. PROTEÓMICA

Generación de patrones de electroforesis bidimensional. Análisis de datos. Microsecuenciación de aminoácidos. Uso del MALDI-tof. Estudio de estructura de proteínas y su predicción bioinformática. El caso de los epítopes funcionales en inmunógenos.

13. METABOLÓMICA

Estudio y caracterización de metabolitos en muestras biológicas. Principios de cromatografía gaseosa, líquida aplicada y espectrometría de masa a la generación de perfiles metabólicos. Tipos de metabolitos detectados. Su informatización para la creación y uso de una base de datos. Aplicaciones prácticas.

14. FENÓMICA

Caracteres de distribución continua (“cuantitativos”) y su variación genética heredable. Aproximaciones experimentales genotipo-fenotipo como “common garden experiments” y otras. Informatización para la creación y uso de una base de datos. Aplicaciones en el mejoramiento.

15. INTERACTÓMICA, miRNA-ÓMICA y otras X-ÓMICAS

Interacciones de proteínas entre sí, proteínas con ácidos nucleicos y receptor-ligando. Técnicas inmunológicas (inmunoprecipitación), de doble híbrido en levaduras, bacterias y plantas. Exposición en fagos (*phage display*) y otras técnicas alternativas. Micromatrices de miRNAs y estudio de homeostasis de expresión de los mismos. Variaciones en la interacción hospedante-patógeno. Lipidómica, resistómica y otras X-ómicas.

16. BIOLOGÍA DE SISTEMAS

¿Qué es la biología de sistemas? El enfoque sistémico. Propiedades emergentes de los sistemas. Su integración con las aproximaciones genómicas y moleculares. Informática relacionada: construcción de modelos y constatación práctica de dichos modelos. Aproximaciones bioinformáticas.

BIBLIOGRAFIA III

Textos básicos

- *Genomics, gene expression and DNA arrays* 2000 David J. Lockhart & Elizabeth A. Winzeler Nature 405: 827-836 Se puede bajar de: <http://rcmi.rcm.upr.edu/research/lockhart.pdf>
- *Plant Genomics and Proteomics* 2004 Christopher A. Cullis, John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey.

Textos especializados (la cátedra dispone de copias electrónicas en pdf para la libre consulta por parte de los cursantes)

- *Analysing Gene Expression: A Handbook of Methods: Possibilities and Pitfalls* 2003 S. Lorkowski y P. Cullen, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- *Bioinformatique. Génomique et post-génomique* 2006 Frédéric Dardel y François Képès Translated into English by Noah Hardy John Wiley & Sons Ltd. The Atrium, Southern Gate, Chichester, England.

- *Computational And Statistical Approaches To Genomics*, 2 Ed 2006 Wei Zhang e Ilya Shmulevich, Springer Science+Business Media, Inc. New York.
- *DNA Microarrays* 2007 Ulrike A Nuber, Taylor & Francis Group, LLC, New York.
- *Functional Genomics: Methods and Protocols* en *Methods in Molecular Biology* vol. 224 M. J. Brownstein y A. Khodursky , Humana Press Inc., Totowa, NJ.
- *Genomics, Proteomics and Vaccines* 2004 Guido Grandi, John Wiley & Sons, Ltd. Hoboken, New Jersey.
- *Metabolomics* 2007 W. Weckwerth, en *Methods and Protocols Methods in Molecular Biology* vol. 358, Humana Press Inc., Totowa, NJ.
- *Microarray Data Analysis: Methods and Applications* 2007 M. J. Korenberg , en *Methods in Molecular Biology*, vol. 377, Humana Press Inc., Totowa, NJ.

| | | | |
|-------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Profesores/as a cargo: | | Hopp, Horacio Esteban | |
| Firmas | y |  | Fecha: 28/5/2018 |
| Aclaraciones | | Hopp, Horacio Esteban | |

ANEXO I

CONTENIDOS DESGLOSADOS ^{IV}

a) Clases de Problemas

No contemplados

b) Prácticos de Laboratorio

- Técnicas de *knock out* funcional por **RNA interferente** en transgénicas silenciadas de *Nicotiana benthamiana* y **VIGS**
- Interpretación de resultados de la aplicación de micromatrices (**chips** de ADN) a experimentos de infección de células con *Mycobacterium tuberculosis* (agente causante de la tuberculosis humana).
- Interpretación de resultados de electroforesis bidimensional (**proteómica**)
- Uso e interpretación de datos de **metabolómica** de tomate en un GC-MS-tof
- Técnica de **doble híbrido** en bacterias

c) Seminarios

Lectura, exposición y discusión por parte de alumnos y docentes de publicaciones originales recientes de revistas periódicas internacionales. Los trabajos serán seleccionados para ofrecer una visión actualizada de los últimos avances en la temática teórica del curso. Cada participante realiza una completa actualización de un tema específico sintetizada mediante al menos una exposición durante el desarrollo del curso y redactado como informe. Más específicamente, los cursantes se agruparán de a dos o de a tres para realizar una completa actualización de temas claves y específicos (*reviews* y las principales publicaciones que les sirven de base) del estado del arte en temas de genómica aplicada. Las revisiones serán seleccionadas por los docentes responsables y los cursantes podrán elegir, dentro de cierto margen, los temas de su interés para ponerse en contacto con el docente y preparar las exposiciones en forma acorde.

d) Teórico-Práctico o Teórico-Problemas

No contemplados

e) Salidas de campo/viajes^V.

Visita al centro de secuenciación de INDEAR en Rosario

ANEXO II Adjuntar un ejemplo del cronograma de la Materia, o de los cronogramas en caso de que tenga distintas formas (cuatrimestrales, verano, etc.) ^{VI}

Cronograma

Salvo indicación expresa, las clases son de 8.30 a 17 hs.

Jueves 1 de febrero: 10 hs Teórica de **secuenciación** + TP de secuenciación y NGS con visita al laboratorio UGB (equipo de Andrea Puebla). El TP se baja de esta página Web. Métodos de secuenciación genómica y bioinformática relacionada. TP de secuenciación (Andrea Puebla-Pablo Vera-Vero Nishi-Natalia Aguirre). Demostrativo: uso del robot y ABI, generación de resultados. Uso del secuenciador para análisis de fragmentos. Tipos de datos generados (interpretación, procesamiento x software).

Viernes 2: Se deja parte el día libre para que los graduados procedentes del interior o exterior puedan completar trámites en Postgrado y pagar aranceles en tesorería (la cual está cerrada en diciembre durante el período de inscripción). Los demás pueden venir para la conexión de portátiles a la máquina virtual (para correr Putty y Xming preinstalados) y otras máquinas virtuales a utilizar durante el curso.

Lunes 5: teórica de introducción a Linux/Shell

(<https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZGVmYXVsdGRvbWFpbXJz3JuYXNlcWludGF0Z2FjGd4OjRmYmNiYTUyMTgzY2NmNmJm>) y de R

(<https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZGVmYXVsdGRvbWFpbXJz3JuYXNlcWludGF0Z2FjGd4OjYzNGJjZmViNDZiMzZIY2Q>) y

(<https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZGVmYXVsdGRvbWFpbXJz3JuYXNlcWludGF0Z2FjGd4OjFjZDU1NDVhZWY1ZmFhYWQ>). A cargo de Sergio González y ayuda de Carla Filippi y Natalia Aguirre

Martes 6: Teórica (Marisa Farber) y práctica de secuenciación con los sistemas de tercera generación (tipo Nanopore), demostrativo de uso del MinION para secuenciación y práctica de ensamblaje de un borrador de genoma bacteriano. A cargo de Natalia Pin Viso.

Miércoles 7: Genotipificado por Secuenciación (GBS) (teórica con algún problema biológico como ejemplo y práctica). Uso de NGS para identificación de SNPs. Uso de SNPs (Carla Filippi y Natalia Aguirre). Ver: <https://sites.google.com/site/gbsgenomaplicada2017/>

Jueves 8: Uso de GBS/RAD para análisis de datos (Stack). La cuestión de disponibilidad (o no) de un genoma de referencia. ¿Cómo se trabaja en cada caso? Genotipificado de un cruzamiento genético (Carla Filippi y Natalia Aguirre).

Viernes 9: Continuación y análisis de resultados

Miércoles 14: Metagenómica: Teóricas de análisis de biodiversidad basados en genes ribosomales y funcionales (Eva Figuerola y Paola Talia). Práctica: análisis bioinformático de secuenciación a gran escala de amplicones, interpretación de un problema biológico con el programa USearch U-Parc (Eva Figuerola - Natalia Pin Viso)

Jueves 15: Teórica de Ensamblado de Genomas y Práctica (Eva Figuerola)

Viernes 16: Teórica y Práctica de Bioprospección de enzimas (Eva Figuerola)

Lunes 19: Teóricas de Metabolómica (Fernando Carrari), Fenómica (Esteban Hopp) y **Biología de Sistemas** (Luis de Haro).

Martes 20: Metabolómica y Biología de Sistemas. TP de Integración de datos ómicos (Luis de Haro y Soledad Lucero) Utilización del programa MapMan: integración de datos de transcriptómica y metabolómica

Miércoles 21: Teórica de transcriptómica (incluye RNASeq) en la FIL (Pablo Cerdán) Hasta las 14 hs.

Jueves 22: Instalación de programas en las portátiles. Taller de **RNAseq**: alineación, manipulación y visualización de datos, evaluación de la calidad de los datos, la expresión diferencial y el análisis estadístico, utilizando los programas Bowtie, Tophat y R/Bioconductor (Sergio González). Se seguirán los siguientes lineamientos: <https://sites.google.com/site/rnaseqgenomaplicada2017/>

Viernes 23: ¿Cómo se trabaja con datos crudos, mapeo de lecturas ("reads") usando un genoma de referencia? Manejo de los datos alineados: Uso de archivos SAM/BAM. (Máximo Rivarola y Sergio González). Manejo de los datos alineados: Normalización de datos, expresión diferencial, uso de codones. Almacenamiento y visualización de datos con la herramienta: ATGC (Máximo Rivarola y Sergio González).

26, 27 y 28: Seminarios

Sábado 3 de marzo: Examen Final (hasta las 13 hs)

Notas:

^I El contenido de este documento se ratificará o rectificará bianualmente

^{II} Objetivos: redactados en función de los aprendizajes buscados (no en función de lo que los docentes hacen para alcanzar esa meta). Por ejemplo, la redacción de cada objetivo debería comenzar con alguna frase como "Que los/as estudiantes sean capaces de... conozcan... comprendan..., etc."

Por favor evitar frases *imprecisas* (ej.; "Se hará énfasis en las distintas estrategias y en las distintas metodologías de estudio") o *incorrectas* (ej.; "El docente fomentará...")

Si un el objetivo es que el/la estudiante priorice el espíritu crítico sobre dogmas, entonces, debería estar redactado de ese modo, en términos de lo que debe lograr el/la estudiante. Si se incluyen estos objetivos cognitivos de largo plazo como el anterior deben ser coherentes con las actividades y evaluaciones que permitan alcanzar los mismos. Para la elaboración y/o

redacción de los objetivos puede consultar al CEFIEC a través de los emails: emeinardi@gmail.com o leomgalli@gmail.com

^{III} Bibliografía obligatoria. De manera optativa bibliografía sugerida para ampliar temas.

^{IV} De acuerdo a lo indicado en los ítems de “Actividad”: Títulos y muy breve descripción del tema a desarrollar, de 160 caracteres como máximo.

^V Máximo: 320 caracteres.

^{VI} Los cronogramas pueden ser enviado en cualquier formato.