**PROGRAMA DE DOCTORADO**

**BIOLOGIA MOLECULAR, CELULAR Y NEUROCIENCIA**

**CURSO TRONCAL 2017**

**Horas Presenciales/semana:** **9**

**Número de sesiones presenciales: 45 (135 horas presenciales)**

**Horario**

Martes: 9:00-12:00

Miércoles: 9:00-12:00

Jueves: 9:00-12:00

**Lugar**

Sala Mitzy Canessa, 1er piso edificio Biología-Milenio.

**Evaluación**

Promedio de Pruebas: 75%

Promedio Seminarios: 25%

**Requisitos asistencia**

Clases 80%

Seminarios 100%

**Coordinador general:** Dr. Juan Bacigalupo, bacigalu@uchile.cl

**Coordinadores de módulo:**

Dr. Alvaro Glavic, [alglavic@uchile.cl](mailto:alglavic@uchile.cl)

Dra. Victoria Guixé [vguixe@uchile.cl](mailto:vguixe@uchile.cl)

Dra. Ana Preller, [apreller@uchile.cl](mailto:apreller@uchile.cl)

Dra. Lorena Norambuena, [lnorambuena@uchile.cl](mailto:lnorambuena@uchile.cl)

Dra. Cecilia Vergara, cvergara@uchile.cl

Dr. Juan Fernandez, [jfernand@uchile.cl](mailto:vpalma@uchile.cl)

**Coordinador de Talleres:**

Dr. Alejadro Roth, alejroth@uchile.cl

**Descripción del curso**

El Curso Troncal es una actividad obligatoria para los estudiantes del Programa de Doctorado en Biología Molecular Celular y Neurociencia (BMCN). Este curso tiene por objeto entregar a los estudiantes una visión integrada de los conceptos básicos de una variedad de temas fundamentales en la biología moderna. El curso cubre diferentes niveles de organización, parte con conceptos de estructura y finaliza con funciones asociadas al Sistema nervioso y el desarrollo embrionario. Al nivel celular también cubre algunos aspectos que son particulares de plantas.

La filosofía detrás del curso es poner un énfasis especial en los conceptos básicos que sustentan el conocimiento actual en los diferentes campos de la biología experimental y teórica, entregando tanto su fundamentación conceptual como experimental de una manera integrada. Queremos que nuestros estudiantes adquieran el conocimiento y manejo de las herramientas necesarias para que puedan acceder a una vasta gama de los conocimientos más recientes en cada una de las áreas cubiertas por el curso. De este modo pretendemos que queden capacitados para buscar preguntas y abordar los problemas biológicos desde una perspectiva amplia y multidisciplinaria.

El conocimiento y los conceptos adquiridos en este curso debieran ser la piedra angular para poder profundizar en temas específicos que sean del interés de los estudiantes del Programa BMCN. Así, este curso pasa a ser una actividad que sustenta de manera transversal áreas como Neurociencia, Biología Celular, Biología Estructural, Fisiología Celular, Biofísica, Biología del Desarrollo y Biología Vegetal.

Siendo éste un curso formativo y de carácter avanzado, la participación de los estudiantes en todas las actividades es considerada fundamental. Por este motivo dicha participación llevará una nota que reflejará la actitud de los alumnos como protagonistas activos y críticos de los conocimientos expuestos. Los estudiantes deberán prepararse con anterioridad para las clases y seminarios, para lo cual se les entregará o indicará el material de libros de texto o revisiones bibliográficas pertinentes.

**Módulos del curso**

Módulo 1: Núcleo; Organización del DNA y Expresión Génica (4 Sesiones, 1 Seminario)

Módulo 2: Biología Estructural (6 Sesiones, 1 Seminario)

Módulo 3: Regulación Metabólica y Transducción de Señales (5 Sesiones, 1 Seminario)

Módulo 4. Biología Celular (5 Sesiones, 1 Seminario)

Módulo 5: Sistema Nervioso (5 Sesiones, 1 Seminario)

Módulo 6: Desarrollo de Organismos Multicelulares (4 Sesiones, 1 Seminario)

**Lecturas para clases y seminarios.**

Al menos una semana antes de cada clase los alumnos recibirán dos artículos de revisión y/o capítulos de libro de cada clase para que se preparen con anticipación para las clases presenciales.

Los artículos para ser discutidos en los seminarios (2 por sesión) serán enviados por el coordinador general a lo menos con una semana de anticipación y serán presentados por los alumnos. **Todos** los alumnos deberán haber revisado **los dos** trabajos y participar en las sesiones de discusión. Dicha participación será evaluada por los profesores presentes en escala de 1 a 7, y constituirá el 50% de la nota. Además, habrá una prueba de 10 minuto al principio de la sesión acerca del contenido de los trabajos a discutir, lo cual ponderará el otro 50% de la nota del seminario.

**Papel del coordinador(a) del curso:**

Coordinación general se preocupará de la preparación del programa del curso, supervisión de la marcha y enlace de los diferentes módulos, presenciar las clases, llevar el registro de las calificaciones de las pruebas, seminarios y nota final del curso. También tendrá el rol de interlocutor directo con los alumnos para posibles inquietudes y dificultades que pudiesen tener en relación al curso.

**Papel del coordinador de módulo:** pruebas y envío de los artículos de estudio y Encargarse de que las temáticas de clases se enlacen entre sí. El coordinador asistirá a todas las sesiones del módulo. Se encargará de que las clases sean subidas a tiempo al sitio del curso en U-Cursos. Se encargará de la prueba correspondiente a su módulo: confeccionar la prueba, repartírsela a los alumnos en la fecha indicada, reunir las pruebas corregidas con anterioridad a la sesión en que se discutirá la prueba con los estudiantes.

**Responsabilidades de los profesores:**

Deberán ceñirse en sus clases a los contenidos indicados en el programa. Entregarán con la debida anticipación algún artículo de revisión para que los estudiantes puedan leer antes de la clase y una lista de referencias. Deberán subir la clase a U-cursos sin tardanza y entregar con anticipación las preguntas de la prueba al coordinador del módulo, corregir las pruebas en un plazo no mayor a una semana. Deberán dirigir el seminario correspondiente y reunir las notas que puso cada profesor que haya estado presente.

**PROGRAMA DE ACTIVIDADES**

**Reunión de organización Miércoles 15 de Marzo (12:00 h).** **Introducción al curso:** Coordinador general del curso.

**MÓDULO 1. NÚCLEO: ORGANIZACIÓN DEL DNA Y EXPRESIÓN GÉNICA.** Coordinador del módulo:Dr. Álvaro Glavic

**Jueves 16 de Marzo** - Sesión 1: **Regulación transcripcional.** Dr. Miguel Allende. La mecánica basal de la transcripción en eucariontes, la integración de múltiples factores sobre el promotor y la RNA Polimerasa II. La activación transcripcional requiere eventos secuenciales coordinados en el tiempo. Modelos de activación y técnicas de análisis de la expresión génica in vivo. Coordinación de la transcripción con procesamientos subsecuentes del mRNA.

**Martes 21 Marzo** - Sesión 2: **Procesamiento del mRNA.** Dr. Miguel Allende.Los tipos de procesamiento y las proteínas que los regulan. El procesamiento alternativo (*splicing*) y la generación de la diversidad proteica. Regulación del *splicing*: paralelos y diferencias con regulación transcripcional.

**Miércoles 22 Marzo** - Sesión 3: **Estructura del núcleo y de la cromatina. RNAs no codificantes.** Dr. Alvaro Glavic.Organización de la cromatina interfásica y mitótica. Cromosomas politénicos y plumeados. Poros nucleares y transporte núcleo-citoplasma. Factorías de replicación y transcripción. RNAs no-codificantes. Meta-expresión del genoma humano y de regiones intergénicas. MicroRNAs, siRNAs, ncRNA largos y aptámeros. Ejemplos sobre función y roles regulatorios.

**Jueves 23 Marzo** - Sesión 4: **Modificaciones Epigenéticas, Genómica y análisis ómicos.** Dr. Martín Montecinos y Dr. Miguel Allende.Variantes de histonas y sus modificaciones posttraduccionales, codigo epigenético. Ejemplos de mecanismo de regulación de la expresión génica mediado por cambios epigenéticos. Métodos de secuenciación de alto rendimiento y estudios ómicos de expresión génica.

**MÓDULO 2. BIOLOGIA ESTRUCTURAL.**

Coordinadora del Módulo: **Dra. Victoria Guixé.**

**Martes 28 Marzo** - Sesión 5: **Estructura de las proteínas.** Dr. Jorge Babul.Estabilización e interacciones responsables. Estructura y función de las proteínas. Plegamiento; importancia y problemas por resolver. Estabilidad de las proteínas. Interacciones “hidrofóbicas” y. entropía conformacional. Estado desplegado y plegado. Niveles de organización. Interacciones responsables de la mantención de la estructura nativa. Energía libre de transferencia. Superficie accesible al solvente.

**Miércoles 29 Marzo -** Sesión 6 **Seminario Módulo 1**

**Jueves 30 Marzo** – **Prueba 1 (Sesiones 1-4, 6)**

**Martes 4 Abril** - Sesión 7: **Estructura de proteínas. Estabilización e interacciones responsables.** Dr. Jorge Babul. Niveles de organización. Motivos estructurales, dominios, subunidades. Interacciones responsables de la mantención de la estructura nativa. Aspectos termodinámicos. Energía libre de transferencia. Superficie accesible al solvente.

**Miércoles 5 Abril** - Sesión 8: **Estructura tridimensional, del nivel atómico al morfológico.** Dr. Ricardo Cabrera. ¿Qué es un dominio de proteína? Adquisición de la forma. Sistemas de clasificación de dominios. Evolución en familias y Superfamilias. Cristalografía de Rayos X. Solubilidad y cristalización y difracción. Densidad electrónica y validación de la estructura final. Dispersión de Rayos-X (SAXS) y dispersión dinámica de luz (DLS). Estudios de cambios en la estructura terciaria y cuaternaria de la proteína en solución.

**Jueves 6 Abril** - Sesión 9a: **Estructura de proteínas de membrana.**

**Jueves 6 Abril** - Sesión 9b: **Metodologías para el estudio de estructura de proteínas.**

**Martes 11 Abril** -Sesión 10: **Discusión prueba 1. Taller 1**

**Miércoles 12 Abril** - Sesión 11a: **Técnicas de visualización y manipulación de moléculas individuales**. Dr. Christian Wilson. Conceptos generales, definiciones de términos, historia y estado del arte de la manipulación y visualización de moléculas individuales. Revisión de diferentes técnicas de manipulación, microscopía de fuerza atómica, pinzas ópticas, pinzas magnéticas, técnicas híbridas, etc. Ejemplos de estudios realizados en proteínas a nivel de moléculas individuales.

**Jueves 13 de Abril** – Sesión 11b: **Bases estructurales del control de la actividad enzimática.** Cooperatividad e interacción entre subunidades, unión de ligandos, cambios conformacionales inducidos por ligandos, modelos que explican la cooperatividad

**Martes 18 Abril** - Sesión 12: **Alosterismo.** Dra. Victoria Guixé. Se ilustrará el camino histórico para entender este concepto, los mecanismos que lo generan, el descubrimiento e identificación de sitios alostéricos, así como las visiones actuales de este fenómeno. Ensambles conformacionales. Alosterismo en diseño de interruptores moleculares y drogas. Evolución de enzimas y de especificidad de ligandos.

**Miércoles 19 Abril** - Sesión 13: **Seminario Módulo 2**

**MÓDULO 3. TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES Y REGULACIÓN METABÓLICA.** Coordinadora del Módulo:Dra. Ana Preller.

**Jueves 20 Abril** - Sesión 14: **Transducción de señales I.** Dr. Elías Utreras. Principios generales de comunicación celular. Principales familias de receptores proteicos de superficie celular e intracelular. Vías de señalización intracelular y proteínas efectoras. Familia de proteínas quinasas y fosfatasas.

**Martes 25 Abril: Prueba 2 Sesiones 5, 7-9, 11-13**

**Miércoles 26 Abril** - Sesión 15: **Transducción de señales II.** Dr. Juan Bacigalupo. Tipos de receptores de membrana. Receptores acoplados a proteína G. Tipos de P-G y sus propiedades. Nucleótidos cíclicos: ciclasas, PDEs y quinasas A y G. Mensajeros lipídicos, ciclo de los fosfoinosítidos. Fosfolipasa C, diacylglicerol, PKC. IP3, receptor-IP3, receptor de  ryanodina. Calcio, homeostasis de Ca2+, medición de cambios de Ca2+, compuestos enjaulados, fuentes y sumideros de Ca2+, almacenes de Ca2+,  transportadores de Ca2+, liberación de Ca2+ inducida por Ca2+, SOC, ondas de Ca2+, microdominios de Ca2+. Oxido nítrico, NOS. Segundos mensajeros.

**Jueves 27 Abril** - Sesión 16: **Análisis matemático de sistemas metabólicos y Systems** **Biology.** Dr. Juan Carlos Letelier. Esta clase introduce a los alumnos a las técnicas teóricas para analizar redes metabólicas desde el punto de vista de lo que se llama “Systems Biology”.  Además se introducirán nociones fundamentales sobre flujos metabólicos y los llamados teoremas de análisis del control metabólico (MCA, metabolic control analysis).

**Martes 2 Mayo** - Sesión 17: **Organización y regulación de las vías metabólicas.** Dra. Ana Preller. Organización de vías metabólicas. Complejos multienzimáticos. Canalización de sustratos. Mecanismos de regulación del flujo en vías metabólicas: aproximación clásica (enzima limitante o marcapaso) versus aproximación sistémica. Postulados del análisis del control metabólico. Medición de flujos y cálculo del coeficiente de control del flujo de enzimas en vías metabólicas *in vivo*.

**Miércoles 3 Mayo** Sesión 18 **discusión Prueba 2; Taller 2**

Jueves 4 Mayo - Sesión 19: **Estudios de flujos metabólicos.** Dr. Ricardo Cabrera. Redes y reconstrucción metabólica. La matriz estequiométrica, una representación matemática del metabolismo. Modelos metabólicos de organismos: Energía de mantención y biomasa. Análisis de Balance de Flujos: el espacio de flujos posibles en condiciones de

**MÓDULO 4. BIOLOGÍA CELULAR.**

Coordinadora de módulo: **Dra. Lorena Norambuena**

**Martes 9 Mayo** - Sesión 20: **Organelos I.** Dr. M. Handford. Importación de proteínas a los cloroplastos y mitocondrias. Redes de mitocondrias y cloroplastos, y su asociación con otros organelos. Coordinación de expresión génica entre genomas organelar y nuclear. Transferencia de ADN intergenómico.

**Miércoles 10 Mayo** - Sesión 21: **Seminario Módulo 3.**

Jueves 11 Mayo **– Prueba 3 (sesiones 14-17, 19, 21).**

**Martes 16 Mayo** - Sesión 22: **Citoesqueleto, aspectos estructurales I**. Dr. Juan Fernández. Organización general: microtúbulos, filamentos de actina, filamentos intermedios y septinas. Arquitectura celular, polaridad y citoesqueleto. Propiedades dinámicas: inestabilidad dinámica, *treadmilling* y desplazamiento espacial. Papel de proteínas asociadas al citoesqueleto y efecto de drogas. Centros de nucleación y sinergia entre sus componentes. Cambios de forma celular y la transición epitelio/mesenquima. Movimiento celular y organización del lamelipodio, seudopodio e invadopodio. Nucleación de filamentos de actina y ensamblaje de una maquinaria contráctil durante el movimiento celular. Formación de cometas de actina y movimiento de organelos y patógenos. Movimiento de cilios y flagelos.

**MIércoles 17 Mayo** - Sesión 23a: **Citoesqueleto, aspectos funcionales II.** Dr. Christian González. Elementos regulatorios de la polimerización del citoesqueleto. Microtúbulos: La estabilización de los microtúbulos se regula en diferentes niveles (tipo de tubulina, modificaciones post-traduccionales, proteínas asociadas a microtúbulos). Aspectos fisiológicos y patológicos asociados a los microtúbulos. Microfilamentos de actina: Los microfilamentos de actina polimerizan dependientes de la actividad de proteínas G monoméricas. La estabilidad de los filamentos de actina depende estabilizadores/desestabilizadores. Aspectos fisiológicos y patológicos asociados a los microfilamentos de actina .Filamentos intermedios. Los filamentos intermedios son heterogéneos. Posee propiedades estructurales diferenciales respecto de microtúbulos y microfilamentos de actina. Sus funciones son reguladas post-traduccionalmente. Aspectos fisiológicos y patológicos asociados a los filamentos intermedios.

**MIércoles 17 Mayo** - Sesión 23b: **Aspectos celulares y moleculares del transporte citoplasmático.** Dr. Christian González.Arquitectura celular: cito esqueleto y motores moleculares. Estructura de los motores y su interacción con el citoesqueleto y las cargas a transportar. Análisis de modelos celulares: célula pigmentaria, neurona, ovocitos, levaduras, células secretoras y células en división, células infectadas con patógenos.

**Jueves 18 Mayo** - Sesión 24: **Discusión prueba 3. Taller 3.**

**Martes 23 Mayo** - Sesión 25: **Retículo endoplasmático y Síntesis de proteínas.** Dr. Alejandro Roth. Estructura y organización del Retículo endoplásmico. Síntesis de Proteínas y segregación a la ruta secretoria. Péptido Señal y maquinaria de Translocación. Dominios de transmembrana, plegamiento y topología de proteínas sintetizadas en asociación al RER. Chaperonas. Pasos iniciales de la Glicosilación.

**Miércoles 24 Mayo** - Sesión 26: **Ruta Secretoria: Aparato de Golgi. Conceptos de *sorting* y *targeting*.** Dra. Lorena Norambuena.Estructura y función del aparato de Golgi. Glicosilación de Proteínas. Formación, transporte, reconocimiento y fusión de vesículas.

**Jueves 25 Mayo** - Sesión 27: **Endocitosis.** Dr. Marco Tulio Nuñez.La endocitosis mediada por receptor es un proceso necesario para satisfacer una variedad de funciones celulares como son la incorporación de nutrientes, la eliminación de proteínas de la circulación, la transmisión materno-infantil de inmunidad y la comunicación intercelular. Subyacente al correcto funcionamiento del proceso de endocitosis mediada por receptor hay una variedad de procesos. Entre estos se destacan los procesos de atrapamiento de proteínas en pozos cubiertos de la membrana plasmática (clatrina, AP2, sinaptotagmina, PIP2), procesos de fusión y fisión de membranas (dinamina, anexinas), procesos de ensamblaje y desensamblaje de la cubierta de clatrina (hsc70, auxilina), movimientos iónicos relacionados con la acidificación de las vesículas endocíticas (H-pump, canales de cloruro), procesos moleculares involucrados en la selección de cargo de las vesículas y procesos de destinación vesicular (rab 4, rab5, rab 7, rab 11).

**MÓDULO 5. SISTEMA NERVIOSO.**

Coordinadora de módulo: **Dra. Cecilia Vergara**

**Martes 30 Mayo** - Sesión 30: **Anatomía del Sistema nervioso.** Dr. Jorge Mpodozis. El Sistema nervioso de vertebrados: naturaleza segmentada y polaridad rostro caudal. Estructura de un segmento medular. Nervios raquídeos. Dimensiones somática, visceral, sensorial y motora. La medula espinal y el concepto de neuropila. Neuronas, glias y sinapsis como elementos estructurales. El concepto de relación senso-motora.

**Miércoles 31 Mayo** - Sesión 31: **Seminario Módulo 4**

**Jueves 1 Junio – Prueba 4 (sesiones 22, 23, 25-27, 31).**

**Martes 6 Junio** - Sesión 32: **Principios de electrofisiología**. Dr. Julio Alcayaga. Transporte de iones a través de las membranas biológicas: canales de iones, transportadores y bombas. El potencial de reposo celular. Circuito equivalente de la membrana y ecuación del cable. Canales dependientes del potencial y el potencial de acción. Propagación del potencial de acción. Diversidad de propiedades electrofisiológicas de las neuronas.

**Miércoles 7 Junio** - Sesión 33: **Interface Sistema Nervioso-Ambiente: Receptores Sensoriales.** Dr. Juan Bacigalupo.Transducción sensorial, conceptos generales y ejemplos. Propiedades fundamentales de las células sensoriales: órganos receptores, potencial de receptor, codificación de los estímulos sensoriales, tipos celulares, mecanismos de transducción sensorial y sus componentes moleculares, adaptación al estímulo, sensibilidad vs ruido.

**Jueves 8 Junio** - Sesión 34: **Comunicación sináptica.** Dra. Cecilia Vergara. Fisiología de la sinapsis química y eléctrica. Sinapsis excitatorias e inhibitorias. Sinapsis neuromuscular y sinapsis centrales. Liberación cuántica de neurotransmisores. Receptores ionotrópicos y metabotrópicos. Integración temporal y espacial de inputs sinápticos. Propiedades activas de las dendritas

**Martes 13 Junio** - Sesión 35: **Plasticidad sináptica y memoria.** Dra. Magdalena Sanhueza. Modificación de la efectividad sináptica (plasticidad). Modelos en invertebrados y vertebrados. Mecanismos de corta (mseg a minutos) y larga duración (horas a meses). Potenciación y depresión de larga duración (LTP y LTD). El receptor de NMDA, calcio calmodulina quinasa II (CAMKII). Inserción-remoción de receptores sinápticos dependiente de actividad. Plasticidad estructural. Síntesis de proteínas en dendritas.

**Miércoles 14 Junio** - Sesión 36: **Discusión prueba 4. Taller 4.**

MÓDULO 6: Desarrollo de Organismos Multicelulares

Coordinador de módulo: Dr. Juan Fernández

**Jueves 15 Junio** - Sesión 37. **Características del desarrollo temprano de organismos multicelulares.** Dr. Juan Fernández. Gametogénesis (con énfasis en la acumulación y posicionamiento de transcriptos maternos), activación y fecundación. clivaje, blastulación y transición de la blástula intermedia. Papel de los transcriptos maternos en la regulación del desarrollo temprano (mutantes de efecto materno).

**Martes 20 Junio** - Sesión 38. **Seminario Módulo 5**

**Miércoles 21 Junio** – **Prueba 5 (Sesiones 30, 32-35, 38)**

**Jueves 22 Julio** - Sesión 39: **Embriogénesis, inducción morfogenética y establecimiento de ejes en vertebrados**. Dra. Verónica Palma. Mecanismos generales del desarrollo embrionario en vertebrados: clivaje, blastulación, gastrulación, neurulación. Segmentación, establecimiento de ejes y formación de patrones morfogenéticos. Señalización en sistemas embrionarios, en particular papel de Factores paracrinos (Wnt, BMP, FGF y Shh) en cuanto a su participación en la inducción morfogenética de tejido mesenquimático y del neuroectoderma-sistema nervioso.

**Martes 27 Junio** - Sesión 40: **Bases celulares y moleculares de procesos morfogenéticos.** Dr. Alvaro Glavic. Migración celular individual y colectiva, procesos de extensión y convergencia, adhesión célula-célula y con el sustrato, papel del citoesqueleto de actina y el tráfico de membranas durante la morfogénesis.

**Miércoles 28 Junio** - Sesión 41a: **Embriogénesis en Plantas.** Dra. Claudia Stange. Se revisará el proceso morfológico de los estadios embriogénicos de plantas y los factores reguladores que influyen en su correcto desarrollo. También se entregará información sobre estrategias moleculares que permiten la identificación de factores reguladores y los principales modelos de estudio utilizados

**Miércoles 28 Junio** - Sesión 41b: **Evolución del Desarrollo.** Dr. Alexander Vargas. Orígenes históricos de la integración de evolución y desarrollo: Darwin. Ley biogenética fundamental de Haeckel, identificación embriológica de homologías (Gegenbaur). El concepto de homología en la era molecular. Coherencia entre información molecular y registro fósil. Noción de “homología profunda”: Semejanzas de los procesos moleculares detrás de planes corporales originados hacia el cámbrico (eje dorso-ventral, segmentación, identidad de segmentos a lo largo del eje antero-posterior).

**Jueves 29 Junio** - Sesión 42: **Seminario Módulo 6**

**Martes 4 Julio** - Sesión 43: **Discusión prueba 5. Taller 5.**

**Miércoles 5 Julio** – **Prueba 6 Sesiones 37, 39-42.**

**Jueves 6 Julio** – Sesión 44: **Taller 6; Taller 7.**

**Martes 11 Julio** – Sesión 45: **Discusión prueba 6. Taller 8.**