

# CITOGENETICA

## OBJETIVOS

La materia posee tres objetivos principales abocados a que el alumno: i) obtenga una visión generalizada de la estructura de los cromosomas eucarióticos y su vinculación con la expresión, continuidad y transmisión de los caracteres hereditarios; ii) interprete los principales mecanismos de cambios cromosómicos, sus consecuencias y los procesos que participan en la evolución cromosómica de los organismos; iii) comprenda la utilidad de la citogenética en los diversos campos de aplicación.

## PROGRAMA ANALÍTICO

### Unidad I Estructura, función y transmisión del cromosoma eucariota.

**Tema 1- Organización del material genético en el cromosoma eucariótico.** La citogenética en sus orígenes. Cromatina. Asociación entre ADN y proteínas histónicas y no histónicas. Niveles jerárquicos de plegamiento. Cromosoma. Organización del genoma. Eucromatina y Heterocromatina. Heterocromatina constitutiva y facultativa: caracterización citológica y molecular. Efectos y funciones. Características citogenéticas de genomas eucarióticos. Regiones cromosómicas. Centrómero. Telómero. Constricciones secundarias. Regiones organizadoras nucleolares. Cromosomas monocéntricos y holocinéticos.

**Tema 2- Composición del material genético en el cromosoma eucariótico.** Secuencias únicas codificantes y no codificantes (intrones, elementos regulatorios, espaciadores). Secuencias moderadamente repetidas codificantes (familias multigénicas) y no codificantes (microsatélites, minisatélites). Secuencias altamente repetidas (ADN satélite). Secuencias de ADN centroméricas y teloméricas. Proteínas centroméricas y cinetocóricas.

**Tema 3- Cariotipo.** Morfología, nomenclatura y categorías cromosómicas según posición del centrómero. Complemento cromosómico: longitud e índices centromérico y de relación de brazos. Cariotipo simétrico, asimétrico y bimodal. Índices de asimetría. Representación gráfica. Idiograma. Métodos de estudio citogenéticos Tinciones de diferenciación lineal de los cromosomas. Clasificación y patrones de bandas cromosómicas. Bandas G, Q, R, T, C, NOR, fluorescentes secuenciales. Su significado funcional y estructural.

**Tema 4- Citogenómica.** Citogenética molecular: principios y aplicaciones. Hibridación *in situ* fluorescente y variantes (*FISH*). Elaboración de mapas cromosómicos con secuencias de distinto origen; localización de secuencias particulares (transgenes, retrovirus, *EST*, etc.). Localización de secuencias de ADN mediante cebadores o *primers* (*PRINs*, *primed in situ labeling*). Marcaje cíclico

con *primers* (C-PRINs, *Cycling-Primed in situ labelling*). FISH multicolor. Hibridación *in situ* de genoma (GISH). Hibridación genómica comparada (CGH). Matrices de segmentos de ADN de secuencia conocida o *Microarrays* basados en CGH (*aCGH*). Análisis de afinidades genómicas intra e interespecíficas. Cariotipo Espectral. Microdissección cromosómica. Homeologías cromosómicas y conservación genómica. Mapas citogenético, cromosómico y citogenómico.

**Tema 5- Bases de la continuidad y transmisión de la información genética.** Ciclo celular y puntos de control en su regulación. Mitosis. Características de las fases. Huso acromático. Dinámica de los microtúbulos y proteínas motoras. Meiosis. Características de las fases. Apareamiento, sinapsis y recombinación. Complejo sinaptonémico. Entrecruzamiento, quiasma y recombinación genética. Modelo molecular de la recombinación. Meiosis aquiasmática y quiasmática. Meiosis pre y post-reduccional. Consecuencias genéticas de los procesos mitótico y meiótico.

**Tema 6- Cromosomas y Función Génica.** Endorreduplicación o endociclo. Amplificación génica en células somáticas. Mapas citogenéticos. Cartografía de genes. Cromosomas politénicos. Cromosomas plumulados. Estructura y función. Localización cromosómica de regiones transcripcionalmente activas en *puffs* de cromosomas politénicos y en bucles en cromosomas plumulados. Cromosomas sexuales o alosomas. Definición. Determinación cromosómica del sexo. Heterogamecia masculina y femenina. Propiedades citogenéticas de los alosomas. Heterocigosis estructural del sexo heterogamético. Aloclicia. Heterocromatinización. Supresión de la recombinación. Región diferencial y pseudoautosómica. Contenido génico. Compensación de dosis.

## Unidad II Mutación y Evolución cromosómica

**Tema 7- Mutaciones Cromosómicas Estructurales.** Mecanismos de inducción y tipos de reordenamientos estructurales. Deleciones y Duplicaciones. Las duplicaciones como mecanismos citogenéticos de evolución: familias multigénicas. Inversiones simples paracéntricas y pericéntricas e inversiones complejas. Translocaciones recíprocas simples y múltiples. Translocaciones en tándem. Reordenamientos Robertsonianos (fusión y fisión céntricas). Comportamiento mitótico y meiótico de las mutaciones. Detección de deleciones y translocaciones no balanceadas (CGH). Estabilidad estructural cromosómica: puntos calientes y fríos del genoma. Efectos de posición. Desequilibrio de ligamiento. Efectos fenotípicos. Impacto de las mutaciones estructurales en la regulación de la expresión génica.

**Tema 8- Mutaciones Cromosómicas Numéricas.** Aneuploidía. Tipos, origen e incidencia en animales y plantas. Comportamiento meiótico y fertilidad. Poliploidía. Clasificación de poliploides: autopoliploides estrictos e interraciales, alopoliploides segmentarios y típicos. Series poliploides. Poliploides dibásicos. Clasificación cromosómica y tinción diferencial (bandas C, Q y enzimas de restricción). Análisis meiótico en autopoliploides y alopoliploides. Origen de poliploides naturales y afinidades genómicas interespecíficas (GISH, FISH). Control del apareamiento. Genes tipo "Ph". Apareamiento cromosómico preferencial.

**Tema 9- Híbridos naturales y artificiales.** Detección por análisis cromosómico. Mecanismos de aislamiento reproductivo. Esterilidad génica o de desarrollo. Esterilidad segregacional o cromosómica (haplónica, diplónica). Hibridez estructural críptica. Análisis de apareamiento meiótico en híbridos diploides. Homología, homeología, alosindesis, autosindesis. Factores que afectan el apareamiento. Detección de introgresión y origen híbrido de poblaciones naturales (*GISH*).

**Tema 10- Evolución Cromosómica Intraespecífica.** Polimorfismos y Polítipismos. Patrones clinales de variación. Razas cromosómicas y zonas híbridas. Procesos evolutivos y factores que contribuyen a la variación. Tasa mutacional y establecimiento de una nueva variante cariotípica. Estructura poblacional, demografía, migración efectiva y deriva genética. Conducción meiótica. Recombinación y variabilidad genética. Expresión génica. Genes candidatos. Reordenamientos cromosómicos y eficacia biológica. Casos modelos.

**Tema 11- Evolución Cromosómica Interespecífica.** Tendencias en la evolución de los cariotipos. Ortoselección cariotípica. Niveles de conservación del genoma. Sintenia conservada. Segmento conservado. Orden de genes conservados. Evolución del tamaño del genoma. Enigma del valor "C". Variación y consecuencias evolutivas en el contenido y posición de ADN repetido y altamente repetido. Teoría del nucleotipo *vs* "ADN egoísta o parásito". Análisis evolutivo de la estructura cromosómica y genómica. Estasis evolutiva y bajos niveles de polimorfismos. Estabilidad cariotípica en linajes cromosómicos activos. Polimorfismos dentro de linajes cromosómicos activos. Epigenética y diversificación cromosómica. Cambio cromosómico y especiación. Cambios cromosómicos y aislamiento reproductivo. Especiación híbrida. Especiación híbrida recombinacional. Especiación por poliploidía. Casos modelos.

**Tema 12- Evolución de Cromosomas Sexuales.** Diversidad de sistemas cromosómicos de determinación del sexo. Sistemas de cromosomas sexuales atávicos y derivados en animales y plantas. Reordenamientos cromosómicos y diferenciación en cromosomas sexuales. Hibridación *in situ* de genoma (*GISH*), hibridación genómica comparada (CGH), Zoo *FISH* y pintado cromosómico en el análisis del grado de evolución y diferenciación molecular. Convergencias y Divergencias. Selección natural y selección sexual antagónica. Diferenciación cromosómica y divergencia genómica. Casos modelos.

### **Unidad III. Citogenética Aplicada**

**Tema 13- Citogenética y Conservación de la Biodiversidad.** Contribución en la resolución de incertidumbres taxonómicas. Caracterización poblacional. Zonas híbridas. Especies crípticas y Complejos de especies. Conservación *in situ*. Conocimiento del sistema genético a conservar. Conservación *ex situ*. Monitoreo citogenético en banco de semillas. Información complementaria en la definición de Unidades de Manejo y Unidades Evolutivamente Significativas. Ejemplos de casos en la naturaleza y su aplicación en estrategias de manejo.

**Tema 14- Citogenética y Monitoreo Genotóxico.** Genotoxicidad y distintos agentes. Daños genéticos: Mutagénesis, Carcinogénesis y Teratogénesis. Clastogénesis. Aneugénesis. Uso de

Ensayos de corto plazo (*STT*) en la evaluación genotóxica. Ensayos en eucariontes bajo diferentes diseños experimentales. Ensayos *in vitro* e *in vivo*. Ensayos epidemiológicos: Monitoreo de exposición accidental, terapéutica, laboral, por estilos de vida. Genotoxicidad en modelos animales y plantas. Diseño de baterías mínimas. Su interpretación.

**Tema 15- Citogenética y Mejoramiento Animal y Vegetal.** Complemento cromosómico de animales y plantas de producción. Variación cromosómica estructural con ventaja y desventaja productiva. Variación cromosómica, viabilidad, esterilidad, reducción de fertilidad. Poliploidía natural y artificial y caracteres de producción. Líneas de adición y sustitución en plantas. Diagnóstico precoz en individuos de cría. Mosaicismo. Quimerismo. Utilización de variables citogenéticas en un eficiente manejo de producción.

**Tema 16- Citogenética Humana y Cáncer.** Citogenética y Medicina humana. Carcinogénesis, genes y oncogenes. Síndromes y condiciones asociados a variaciones numéricas y estructurales. Ejemplos en cromosomas autosómicos y sexuales. Incidencia de variaciones cromosómicas y su asociación en neoplasias. Genoma y regiones lábiles o regiones blanco. Síndromes de Inestabilidad Cromosómica. Marcadores cromosómicos de valor diagnóstico y pronóstico. Terapéutica y neoplasias secundarias.

#### **BIBLIOGRAFIA PRINCIPAL**

Citogenética. 2017. Bressa M.J., Nieves M. & Mudry M.D. Editorial Académica Española. OmniScriptum AraPers GmbH. 289 pp. ISBN 978-3-8417-5419-6

Plant Cytogenetics. 2016. Singh R. 3º edición. CRC Press. 548 Pages. ISBN 978-1-4398-8418-8

The Principles of Clinical Cytogenetics. 2013. Gersen S.L. & Keagle M.B. 3º edición. Springer-Verlag.. 569 pp. ISBN 978-1-4419-1687-7 (print) / 978-1-4419-1688-4 (online). DOI 10.1007/978-1-4419-1688-4

Lewin Genes: Fundamentos Jocelyn Krebs, Elliot Goldstein, Stephen Kilpatrick.2012. Segunda edición, Editorial Panamericana, ISBN9786077743385.

Genética Humana. Fundamentos y Aplicaciones en Medicina. 2011. Solari A.J. 4º edición. Editorial Médica Panamericana. 556 pp. EAN 978-9-5006-0269-3

Chromosomes: Organization and Function. 2008. Sumner A.T. Blackwell Publishing. 287 pp. ISBN 978-0-6320-5407-7 (print) / 978-0-4706-9597-5 (online). DOI 10.1002/9780470695975

#### **BIBLIOGRAFIA OPTATIVA**

Cytogenetic Abnormalities: Chromosomal, FISH, and Microarray-Based Clinical Reporting and Interpretation of Result. 2014. Zneimer S.M. 1º Edición. John Wiley & Sons Inc. 664 pp. ISBN 978-1-1189-1249-2.

Protocols for Cytogenetic Mapping of Arthropod Genomes. 2014. Sharakhov I.V. CRC Press. 526 pp. ISBN 978-1-4665-9815-7.

Genética de Animales Domésticos. 2010. Giovambattista G. & Peral García P. ISBN: 978-950-555-378-5.

Genética Toxicológica. 2006. Mudry M. & Carballo M.A. De Los Cuatro Vientos. 700 pp. ISBN 978-987-564-563-9.

The Evolution of the Genome. 2004. Gregory T.R. Academic Press. 772 pp. ISBN-10 0123992257

Técnicas de cultivo celular. Curso Teórico-Práctico. 2010. Brocco M. & Mucci J. Instituto de Investigaciones Biotecnológicas, Instituto Tecnológico de Chascomús. Universidad Nacional de San Martín, Buenos Aires, Argentina.

Holocentric Chromosomes. 2013. Bureš P., Zedek F. & Marková M. En: Plant genome diversity, Volumen 2. Eds. Leitch I.J. et al. Springer-Verlag, Wien, 187-208 pp.

Polytene Chromosomes. 2009. Zhimulev I.F. & Koryakov D.E. En: Encyclopedia of Life Sciences (eLS). John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, 1-10 pp.