



SANTA FE, 13 de agosto de 2015

VISTAS estas actuaciones en las que obra resolución C.D. Nº 741/15 de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas proponiendo la creación de la carrera de posgrado "Doctorado en Bioquímica y Biología Aplicada" y

CONSIDERANDO:

Que en la elaboración de la propuesta se han tenido en cuenta los lineamientos establecidos en el Reglamento de Cuarto Nivel y el instructivo para la presentación de carreras de Posgrado de la Universidad;

Que la citada carrera tiene como propósito formar graduados universitarios de más alto nivel académico, capacitándolos en la generación de conocimientos científicos originales tanto de naturaleza básica como aplicada en las áreas de la Bioquímica y Biología aplicada; mediante un programa sistemático de formación que integre una secuencia de cursos de alto nivel con una actividad simultánea de investigación inédita y creativa, requiriendo la realización de aportes personales y originales, en un marco de excelencia académica. Además, posibilitará a los estudiantiles enriquecer su formación de Cuarto Nivel con una experiencia intercultural e internacional,

Que a los fines de producir un estudio integral del Proyecto en base a criterios de pertinencia, relevancia y calidad, la Secretaría de Ciencia y Técnica ha requerido la intervención de dos evaluadores externos, que luego de su análisis y meritución concluyen dando su aceptación general a la carrera mencionada;

Que esta Casa de estudios ha suscripto un Convenio Marco con la Universidad Técnica de Dresde (Alemania) y ha presentado un Proyecto Semilla en el marco del Programa Binacional para el Fortalecimiento de Redes Interuniversitarias Argentino-Alemanas para la creación de un doctorado interinstitucional, de doble titulación, que articule las fortalezas en docencia e investigación de ambas instituciones en campos de conocimientos de interés mutuo, Bioquímica y Biología Aplicada, con el objetivo de formar graduados del más alto nivel académico en esta disciplina;

Que el artículo 39º incisos f) y x) del Estatuto, otorga atribuciones al Consejo Superior para la creación de carreras y la aprobación de planes de estudios propuestos por las Facultades;

Es Fotocopia Fiel de su Original

Prof. MARIA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

POR ELLO y teniendo en cuenta lo aconsejado por la Comisión de Ciencia y Técnica y de Extensión,

EL CONSEJO SUPERIOR

RESUELVE:

ARTÍCULO 1º.- Crear la carrera de posgrado interinstitucional "Doctorado en Bioquímica y Biología Aplicada" entre la Universidad Nacional del Litoral - Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas y la Universidad Técnica de Dresde (Alemania), cuyo Plan de Estudios, Reglamento de la carrera y del Comité Académico forman parte integrante de la presente.

ARTÍCULO 2º.- Inscríbase, comuníquese por Secretaría Administrativa, hágase saber en copia a la Dirección de Información y Estadística, a Diplomas y Legalizaciones y a la Secretaría de Relaciones Internacionales y pase a la Secretaría de Ciencia y Técnica a sus efectos.

RESOLUCIÓN C.S. N°: 329

  
Abog. PEDRO A. SANCHEZ IZQUIERDO  
SECRETARÍO GENERAL

  
Abog. MARÍA DE LOS MILAGROS BENNER  
SECRETARÍA ADMINISTRATIVA

  
Abog. ALBUR A. CANTARD  
RECTOR

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARÍA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



## UNIVERSIDAD NACIONAL DEL LITORAL

### DOCTORADO EN BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA APLICADA

#### I- FUNDAMENTACIÓN

##### I.1 - Antecedentes, importancia y pertinencia de la creación de la Carrera.

La **Technische Universität Dresden**, (TUD) es la Escuela Superior más grande de Dresde y la Universidad Técnica más grande de Alemania. Aunque la denominación Universidad Técnica de Dresde (TUD) existe sólo desde 1961, la historia de la universidad se remonta a 200 años atrás. Desde el 2012 pertenece al grupo de las 11 universidades técnicas más importantes de Alemania, clasificada como Universidad de Excelencia.

Con el lema "*El conocimiento construye puentes*", la TUD formuló desde 2003 su política académica y de cooperación para tender puentes entre el conocimiento, la economía y la sociedad. Además, dentro del "Exzellenzinitiative", programa que promueve la investigación de alto nivel y la mejora de las universidades alemanas e instituciones de investigación (programa popularizado a partir del concepto de "*Universidad de Elite*") se fomentan en la TUD dos "Exzellenzcluster" o clusters de excelencia (grupo que fomenta la investigación y cooperación a nivel mundial entre las entidades participantes): Centro para el Avance de Electrónica de Dresde (CFAED), y el Centro de Terapias Regenerativa de Dresde. Además, posee una escuela internacional de postgrado de excelencia o "Graduiertenschule" (escuela basada en el principio de la enseñanza sobresaliente para jóvenes estudiantes de doctorado).

La TUD tiene alrededor de 37.000 estudiantes, 4.400 miembros del personal financiados con fondos públicos - entre ellos más de 500 profesores - y aproximadamente 3.500 miembros del personal financiados con recursos externos, por lo que es en la actualidad la universidad más grande de Sajonia. Para la gestión central, cuenta con un rectorado compuesto por un rector y tres vicerrectores. Este rectorado tiene función representativa y académica.

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
MTE. MARIA TERESA TABORA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

Es una de las universidades alemanas que recibe más aportes de terceros para investigación. A modo de ejemplo podemos mencionar que en el año 2013 ha recibido un monto de subsidios que supera los 130 millones de euros. Además de los pilares típicos en investigación, posee campos con buenas prestaciones para la investigación provenientes especialmente de la Biotecnología.

La Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) apoya económicamente a la TUD a través de varios grupos de investigación especiales y un centro de investigación. En todos los casos la TUD colabora en distintas disciplinas junto con institutos de investigación del Fraunhofer-Gesellschaft, del Max-Planck-Gesellschaft y/o del Leibniz-Gemeinschaft.

La TUD cuenta con un departamento de educación internacional, para estudiantes extranjeros que deseen realizar sus estudios tanto de grado como de posgrado en dicha universidad (<http://tu-dresden.de/internacionales>). Desde su fundación en 2006, el DIGS-BB ofrece a sus estudiantes alemanes diversas formas de obtener experiencia en el extranjero a través de cursos o de prácticas. La universidad acoge a estudiantes extranjeros y ofrece ayuda en la construcción de relaciones entre los académicos y científicos locales y sus colegas de todo el mundo.

La TUD se estructura en catorce Facultades, las que se agrupan en 5 Escuelas:

- Escuela de Humanidades y Ciencias Sociales: Conformada por las Facultades de Educación, Leyes, Facultad de Arte, Humanidades y Ciencias sociales, Facultad de Lingüística, Literatura y Cultura y la Facultad de Economía y Negocios

- Escuela de Ingeniería: Formada por las Facultades de Ingeniería en computación y eléctrica, de Ciencias de la computación y de Ingeniería de Ciencias mecánicas.

- Escuela de Ingeniería Civil y del Medioambiente: Compuesta por las Facultades de Arquitectura, Ingeniería Civil, Ciencias del Medioambiente y Ciencias del tráfico y del transporte.

- Escuela de Medicina: representada por la Facultad de medicina Carl Gustav Carus.

Finalmente, nuestros socios en este proyecto, la Escuela de Ciencias:

Es Fotocopia Fiel de su original

Prof. MARÍA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

Integrada por la Facultad de Ciencias, que comprende los departamentos de Biología, Química, Matemática, Física y Psicología. La Facultad de Matemáticas y Ciencias Naturales es, con más de 5000 estudiantes, la facultad que cuenta con el mayor número de alumnos. Se divide en las especialidades de Matemáticas, Biología, Química, Física y Psicología. Cada especialidad engloba varios departamentos individuales en institutos. Para la especialidad de Biología se construyó un nuevo edificio, que fue concluido en 2006.

Dentro del Departamento de Biología se encuentran cinco institutos: Instituto de Botánica, Instituto de Genética, Instituto de Microbiología, Instituto de Zoología y el Instituto de Biotecnología. La Facultad de Ciencias, cuenta con facilidades para la educación y la investigación, las que se encuentran fuera del edificio central. Estas son:

- El CRTD (Centro para Terapias Regenerativas de Dresden, <http://www.crt-dresden.de/>). Este centro integra el clúster de excelencia de la TUD, cuyo objetivo es proveer de desarrollos y soluciones avanzadas para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, enfermedades óseas y cardiovasculares. Este centro provee la integración a nivel científico de más de 150 integrantes de distintas disciplinas (Medicina, Biología Molecular, Biología del Desarrollo, Investigación en células madre, Genómica, Proteómica y Bioinformática, entre otros).

- El BIOTEC (Centro de Biotecnología de la TU Dresden, [http://tu-dresden.de/die\\_tu\\_dresden/zentrale\\_einrichtungen/biotec](http://tu-dresden.de/die_tu_dresden/zentrale_einrichtungen/biotec); <http://www.biotec.tu-dresden.de/>). Se trata de un centro interdisciplinario único, enfocado a la investigación y la enseñanza en Bioingeniería Molecular, fundado en el año 2000. En la actualidad cuenta con 230 miembros, de más de 35 países. Ofrece excelentes facilidades y una importante infraestructura, así como el contacto e interconexión con diferentes compañías. Los investigadores que trabajan en el BIOTEC, son además profesores de la "Escuela Internacional de Dresden para la Biomedicina y la Bioingeniería (DIGS-BB) que forma estudiantes de Doctorado (PhD), dicta cursos de Master en Bioingeniería Molecular y Nano-biofísica y en diferentes disciplinas de interés para la TUD que involucran la biología, la física y la química.

Debido a la excelente reputación del título académico alemán " Dr. " y a la infraestructura de investigación basada en la financiación múltiple, Alemania atrae

Es Fotocopia Fiel de su Original

MARIA TERESA TABOERA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

cada año un número cada vez mayor de doctorandos. Aproximadamente unos 25.000 títulos de doctorado son otorgados por año por las universidades alemanas - muchos más que en cualquier otro país europeo.

Dresden International PhD Program (DIPP), gestiona y administra las siguientes dependencias:

1- Dresden Escuela Internacional de Posgrado de la Biomedicina y Bioingeniería (Dresden International Graduate School for Biomedicine and Bioengineering, DIGS-BB).

2- Escuela Internacional de Investigación Max Planck de Cultivo de Células y Biología de Sistemas (International Max Planck Research School for Cell Developmental and Systems Biology, IMPRS-CellDevoSys).

3- Grupos de formación en Investigación y Grupos de Formación en Investigación Integrados (Research Training Groups and Integrated Research Training Groups)

- Nano and Biotechnologies for Packaging of Electronic Systems.
- Mass, Spectrum, Symmetry
- Itinerant magnetism and superconductivity in intermetallic compounds
- QuantLA – Quantitative Logics and Automata
- Micro-, meso- and macroporous nonmetallic Materials: Fundamentals and Applications
- Hydrogel-Based Microsystems
- RoSi - Role-based Software Infrastructures for Continuous-Context-Sensitive Systems
- Integrated Research Training Group - Matrixengineering

Es Fotocopia Fiel de su Original

Prof. MARIA TERESA TABOAL  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

- Integrated Research Training Group - Textile-reinforced Composite Components for Function-integrating Multi-material Design in Complex Lightweight Applications
- Integrated Research Training Group - Volition and Cognitive Control: Mechanisms, Modulators, Dysfunctions

#### 4- Otros programas de doctorado estructurados

- Boysen-TUD Research Training Group
- Dresden Leibniz Graduate School (DLGS)
- Else-Kröner Promotionskolleg
- Endothelium in Health & Disease - International PhD Program Dresden
- European Graduate School in Addiction Research (ESADD)
- Helmholtz Interdisciplinary Graduate School for Environmental Research "HIGRADE"
- International Helmholtz Research School for Nanoelectronic Networks (IHRNANONET)
- International Max Planck Research School for Dynamical Processes in Atoms, Molecules and Solids (IMPRS-dynamics)
- Graduate Programme for the interreligious comparison of monastic cultures

#### 5- Programas de Doctorado con doble o titulaciones conjuntas

- Education & Technology
- European PhD Program in Computational Logic (EPCL)
- FONASO - Erasmus Mundus Joint Doctorate on "Forest and Nature for Society"
- IT4BI - Erasmus Mundus Joint Doctorate on Information Technologies for Business Intelligence
- Joint Doctoral Programme in "Integrated Management of Water, Soil and Waste"

En la **Universidad Nacional del Litoral** los objetivos de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas (FBCB) fueron definidos por Res. Consejo Directivo 140/80. Entre ellos podemos destacar como fundamentales la formación de recursos humanos, la capacitación y perfeccionamiento de sus propios

Es Fotocopia Fiel de su Original

Prof. MARIA TERESA ABCADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

docentes, la actualización de sus graduados, el servicio a la comunidad y la contribución al progreso de las Ciencias Biológicas y Bioquímicas a través de las actividades de docencia, investigación y vinculación con el medio.

En la actualidad la Institución cuenta con una importante oferta a nivel de carreras de posgrado, a saber:

- Doctorado en Ciencias Biológicas, acreditada "A" por Res. CONEAU N° 735/13
- Doctorado en Física, es una carrera compartida con la Facultad de Ingeniería Química (FIQ) y el Instituto de Física del Litoral (IFIS), acreditada "A" por Res. CONEAU N° 783/13; con sede administrativa en FBCB.
- Doctorado en Educación en Ciencias Experimentales, carrera compartida con la Facultad de Humanidades y Ciencias, con reconocimiento oficial y validez del título por Res del Ministerio de Educación N° 1842/13; con sede administrativa en FBCB.
- Maestría en Didáctica de las Ciencias Experimentales, acreditada "A" por Res. Min. Educ. 255/09.
- Maestría en Salud Ambiental acreditada "Bn" por Res. Min. Educación N° 676/09. Presentada para su re-acreditación en la 4ta Convocatoria de CONEAU en Ciencias de la Salud.
- Maestría en Física, es una carrera compartida con la Facultad de Ingeniería Química (FIQ) y el Instituto de Física del Litoral (IFIS), con reconocimiento y validez nacional del título; con sede administrativa en FBCB.
- Especialización en Bacteriología Clínica acreditada "A" por Res. Min. Educación 182/2010. Presentada para su re-acreditación en la 4ta Convocatoria de CONEAU en Ciencias de la Salud.
- Especialización en Vinculación y Gestión Tecnológica, carrera compartida entre las UUAAs de la UNL, acreditada "A" por Res. CONEAU N° 1173/14.

El Doctorado en Ciencias Biológicas (DCB), primera oferta formal de posgrado de la Facultad ha resultado un instrumento central para la formación y promoción académica de sus docentes e investigadores, así como también de docentes e investigadores de otras instituciones de la región. Los resultados

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARIA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

presentados en las tesis doctorales, y difundidos a través de publicaciones en revistas, libros y patentes, constituyen contribuciones efectivas al conocimiento en biología y bioquímica.

El Doctorado en Física, carrera compartida con la Facultad de Ingeniería Química (UNL) y el IFIS (UNL-CONICET), se propone como objetivo formar docentes e investigadores en una disciplina en la que la Universidad Nacional del Litoral presenta claras fortalezas a nivel de la constitución de sus grupos de investigación. Esta oferta académica no solo permite la formación de recursos humanos de la región sino que también es tomada por graduados de países latinoamericanos. Por Res. N° 204/12 el Consejo Superior, la UNL con las mismas sedes académicas, crea la carrera de Maestría en Física dirigida a profesionales de diferentes disciplinas con el fin de brindarles una formación superior integral adicional en el área de las Ciencias Físicas de manera que puedan integrarse con solvencia y creatividad en equipos interdisciplinarios tanto en la investigación científica como en la Enseñanza Superior.

En el año 1996 se crea la carrera de Maestría en Didáctica de las Ciencias Experimentales con el objeto de atender a la investigación educativa y a la formación docente en ciencias experimentales, aspectos cruciales para el mejoramiento de los procesos de enseñanza-aprendizaje. El impacto se extiende no solo a distintas UUAAs de la UNL sino también a otras instituciones universitarias del país, como así también a institutos terciarios de formación docente ya que actualmente a través de becas del PROFOR articula con el Instituto Nacional de Formación Docente (INFD). Sobre la base de los recursos humanos formados y por Res. CS N° 454/08 se crea, compartida con la Facultad de Humanidades y Ciencias de la UNL, la carrera de Doctorado en Educación en Ciencias Experimentales.

La Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas alberga a la Escuela Superior de Sanidad "Dr. Ramón Carrillo", ESS, una de las primeras escuelas de salud pública de la República Argentina y de Latinoamérica. La creación de la carrera de Maestría en Salud Ambiental tiene como objetivo la formación de profesionales capaces de comprender las complejas relaciones entre el ambiente y la salud humana, haciendo suya la responsabilidad que le cabe a las comunidades académicas en la formación de recursos humanos en el campo de la salud ambiental. La implementación de esta carrera brinda la posibilidad de

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
PROF. MARÍA TERESA TABOADA  
RES. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

perfeccionamiento a docentes y profesionales relacionados con la problemática como los que provienen del área de saneamiento ambiental, higiene y seguridad laboral, medicina, bioquímica, etc. La carrera tiene su sustento académico en líneas de investigación financiadas por organismos nacionales e internacionales en el campo de la Salud Ambiental que se desarrollan en el ámbito de la FBCB y ESS.

Por último, las carreras de especialización fueron creadas con el objeto de satisfacer las demandas de perfeccionamiento sistematizado de los graduados de esta Facultad, en campos de desarrollo profesional específicos, para los cuales se identificaron necesidades regionales no satisfechas. La carrera de Especialización en Bacteriología Clínica tiene como objetivo responder a una demanda concreta de formación de profesionales capaces de contribuir, mediante estudios microbiológicos, moleculares, epidemiológicos y de vigilancia, al control de las patologías infecciosas, brindando una pronta y satisfactoria respuesta bacteriológica asistencial cuando sea requerida.

En el año 2009 se creó, con el apoyo de la ANPCyT, la carrera de Especialización en Vinculación y Gestión Tecnológica con sede administrativa en la FBCB y compartida con otras UUAAs de la UNL. La misma tiene por objetivo formar profesionales con competencias relacionadas a la búsqueda, identificación, evaluación y selección de ideas de base tecnológica de alta potencialidad productiva.

Se formaliza en el año 2012, el Programa de Formación Continua para Bioquímicos. El desempeño de la profesión bioquímica está considerada una actividad con riesgos para la salud de los habitantes (Resolución 565/04 del MECT) y la formación continua es un deber y un derecho de los profesionales para afrontar la evolución de los conocimientos disciplinares y de la tecnología asociada. Se destaca que los cursos de este Programa otorgan puntos para la certificación bioquímica.

La carrera de Doctorado en Ciencias Biológicas (DCB), junto con otras políticas activas como la radicación de investigadores formados y la inversión en equipamiento científico-tecnológico, se constituyó como una de las herramientas claves para el desarrollo institucional aportando sustancialmente a la mejora del nivel de formación del cuerpo docente. En la actualidad alrededor del 70% de los integrantes del Cuerpo Académico son docentes de la FBCB y un número

Es Fotocopia Fiel de su Original

PHIL. MARIA TERESA TARCADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

importante han ingresado a la carrera de investigador científico de CONICET. Adicionalmente esta carrera ha resultado un ámbito adecuado de formación para docentes de otras Facultades de la UNL (Ingeniería Química, Cs. Veterinarias, Cs. Agrarias y Humanidades y Ciencias) y de la UNER, UNRC, UNJu, como así también de profesionales que se desempeñan en posiciones de jerarquía en Institutos dependientes de Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, Instituto de Tecnología Agropecuaria en sedes ubicadas en las provincias de Santa Fe y Buenos Aires y Ministerio de la Producción de la Pcia de Santa Fe.


Por otra parte, un número significativo de egresados del DCB se han insertado en la primera empresa de base tecnológica incubada en una Universidad Nacional, Zelltek SA (actualmente privada) desarrollando actividades de I+D, control de calidad y puesta en marcha de procesos biotecnológicos, etc. Estos profesionales continúan desarrollando actividades académicas en conjunto con uno de los grupos consolidados en esta área, el Laboratorio de Cultivos Celulares de FBCB.

A partir del año 2008 se ha impulsado la articulación de la Facultad con el CONICET creándose el Instituto de Agrobiotecnología del Litoral de doble dependencia UNL-CONICET. En el año 2013 otro grupo de egresados del DCB conforman con otros investigadores, el Instituto de Ciencias Veterinarias del Litoral también de doble dependencia UNL-CONICET y en el año 2014 se crea con RRHH propios, el Instituto de Salud y Ambiente del Litoral (UNL-CONICET).

Por lo expuesto se considera que el DCB se ha consolidado como una alternativa de alcance regional para la formación de cuarto nivel de académicos, investigadores y profesionales del campo de las Ciencias Biológicas. Por otra parte no puede dejar de señalarse el impacto que la formación ha generado en la evolución de la propia disciplina en la región, lo que puede demostrarse a través de la cantidad y calidad de las publicaciones científicas, patentes y desarrollos tecnológicos asociados a la realización de tesis doctorales y en las que participan tanto los integrantes del cuerpo académico como alumnos de posgrado.

A partir de estas políticas activas de formación de recursos humanos de Cuarto Nivel en la Facultad, se han consolidado grupos de investigación en líneas que eran áreas de vacancia en la FBCB y en la UNL y que hoy han logrado proyección a nivel nacional e internacional en subdisciplinas como Tecnología de

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARÍA TERESA TABORDA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

Cultivos Animales, Biotecnología Vegetal, Producción de Biofármacos, Endocrinología Molecular, Enzimología Molecular, Biofísica, Parasitología Molecular, Bioquímica de macromoléculas, Química Biológica y Nutrición, Péptidos bioactivos, Microbiología, entre otras.

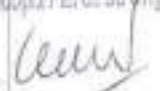
La formación de posgrado en sus tres niveles (Doctorados, Maestrías y Especializaciones) guarda una estrecha vinculación con las líneas de investigación que se llevan adelante en la Institución. Los proyectos cuentan principalmente con financiamiento de la propia Universidad, CONICET, ANPCyT (FONCYT, FONTAR y FORNASEC), de agencias internacionales y son dirigidos por los integrantes del Cuerpo Académico de las diferentes carreras. Los temas de trabajo se encuadran dentro de los objetivos de los proyectos y son financiados con estos recursos, de tal manera que los alumnos de posgrado se insertan adecuadamente en los equipos de investigación.

En relación con las actividades de desarrollo y transferencia de tecnología, éstas se encuentran concentradas en una menor cantidad de grupos que las de investigación y tienen que ver fundamentalmente con el campo de la Bioquímica y Biología aplicada.

La Institución tiene una activa política de Vinculación tanto con el ámbito académico-científico como así también con los sectores productivos. Así se han establecido Convenios de cooperación científica y tecnológica con unidades académicas de otras universidades de la región (Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNR, Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de la UNC, Facultad de Bioingeniería de la UNER, con la UNRC, UNSAM), así como también con Institutos de CONICET (INGAR, CADIC, CENPAT) y con la ANLIS (INEVH, INER), Sanatorio Adventista del Plata, entre otros. Esto ha permitido el intercambio entre docentes e investigadores y la posibilidad de que se desarrollen en esos ámbitos algunas tesis doctorales y de maestría.

Asimismo se han celebrado numerosos Convenios Marco y Específicos con Instituciones del exterior: en Alemania, GBF; en Francia, Institut Pasteur, Estados Unidos; España, USC, Univ. de Salamanca, Univ. de Almería, entre otros, que han resultado una herramienta útil para movildades e instancias de investigación tanto de los docentes del Cuerpo Académico como de tesistas de posgrado enriqueciendo así su formación con una experiencia intercultural.

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARÍA TERESA TABORDA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

A partir de estos antecedentes en el año 2014 se presenta un proyecto Semilla en el marco del Programa Binacional para el Fortalecimiento de Redes Interuniversitarias Argentino – Alemanas del CUA-DAHZ para la creación de un doctorado binacional.

El fortalecimiento de la educación superior mediante la doble titulación permitirá no solo la internacionalización de las propuestas posgrado de la FBCB sino la consolidación de la excelencia académica como la base sobre la cual se sustenta la educación pública. Desde ésta perspectiva, y tras la aprobación del Proyecto Semilla, es que se comienza a trabajar desde fines de 2014 para lograr la sincronización entre la Facultad de Bioquímica y Cs Biológicas de la UNL (Argentina) y la Facultad de Ciencias de la Universidad Técnica de Dresde (Alemania) en una oferta académica de posgrado que articule las fortalezas en docencia e investigación de ambas Instituciones en campos de conocimiento de interés mutuo: Bioquímica y Biología Aplicada.

Las movilizaciones de los docentes con un periodo de estancia en el cual dicten asignaturas en la institución de acogida, permitirá amalgamar los contenidos teóricos y prácticos. Esto redundará en una visión holística del sistema universitario.

En la FBCB-UNL la propuesta se plantea sobre la base del Doctorado en Ciencias Biológicas en tanto que en la FC-TUD la misma se sustenta en el Programa de Doctorado existente que otorga la titulación de la propuesta binacional. La realización de doctorados sándwich será la herramienta de asociación a corto plazo para favorecer la conexión académica.

La formación de investigadores a través del programa interinstitucional **"Doctorado en Bioquímica y Biología Aplicada"** permitirá la generación de nuevos conocimientos en esta área con el fin de mantener una propuesta académica de excelencia con actualización permanente de contenidos.

El proyecto de creación de este posgrado interinstitucional se encuentra respaldado por la relación previa entre docentes de la FBCB y el Departamento de Biología Celular y Molecular de la TUD. La inquietud de una doble titulación ya había sido planteada anteriormente aunque no se concretaba por la imposibilidad de garantizar la ayuda económica a los estudiantes que accedieran a esta opción, esto se subsana a partir del financiamiento que se garantizaría a través del Centro

Es Fotocopia Fiel de su Original

Prof. MARIA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

Universitario Argentino-Alemán (CUAA-DAHZ). Por otra parte en las misiones realizadas en sentido UNL-TUD se han analizado las colaboraciones futuras entre los grupos de investigación que avalan esta presentación.

## **I.2 - Relación con las Carreras de Grado.**

En la FBCB-UNL, son numerosos los estudiantes de grado, fundamentalmente de las carreras de Licenciatura en Biotecnología y Bioquímica que se vinculan con grupos de investigación de la FBCB con el fin de realizar sus tesis o trabajos finales de carrera y en los que posteriormente continúan su formación de posgrado. Esta continuidad formativa se ve reforzada en el hecho de que la mayoría del cuerpo docente de la carrera realiza docencia de grado y posgrado en la UNL.

Por otra parte, las Becas de Iniciación a la Investigación para estudiantes de grado de la UNL, las Becas CIN, las Becas para alumnos del Nuevo Banco de Santa Fe, son herramientas que posibilitan que los alumnos de grado puedan incorporarse a diferentes grupos de investigación. A su vez, la Facultad cuenta con un Sistema de Formación Extracurricular en Investigación que también promueve la inserción de estudiantes con vocación científica en las diferentes líneas de investigación que se desarrollan en la Institución. Se destaca que se presentan como directores de los becarios/capacitandos tanto docentes del cuerpo académico de las carreras de posgrado (fundamentalmente del DCB, MSA; EBC) como también becarios doctorales de UNL y/o CONICET y becarios posdoctorales de CONICET, propiciando que de esta manera se establezcan hacia el interior de los grupos, ámbitos de discusión y reflexión en las diferentes temáticas desarrolladas.

La investigación científica y, por ende, la ejecución de tesis doctorales en los laboratorios de la Facultad, es uno de los pilares de la renovación curricular de las carreras de grado y posgrado. Son muchos los ejemplos de creación de cursos optativos o electivos para las carreras de Bioquímica y Licenciatura en Biotecnología, la renovación de trabajos prácticos y la incorporación de actividades experimentales no estructuradas en las carreras de grado que han surgido asociados a la generación de conocimientos y a la introducción de nuevas temáticas de investigación.

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
POL. MARIA TERESA TAMBAY  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

Gran parte de la oferta académica de posgrado de la FBCB ha surgido y se vincula fuertemente con la carrera del Doctorado en Ciencias Biológicas, compartiendo en muchos casos docentes y líneas de investigación, tal es el caso del Doctorado en Física, la Maestría en Salud Ambiental y la Especialización en Bacteriología Clínica.

Por otra parte, no puede dejar de señalarse el impacto que esta interrelación ha generado en los estudiantes de grado y posgrado incrementando su formación y su capacidad para vincularse con otros grupos del país o del extranjero sino también en emprendimientos productivos en parques tecnológicos, de los cuales forma parte la Universidad.

La posibilidad de incluir en estos equipos de investigación alumnos de posgrado extranjeros, permitirá a los propios ampliar su formación integral en un marco de interculturalidad.

### **1.3- Otros antecedentes:**

Entre los vínculos preexistentes con Alemania se pueden mencionar:

#### Con el Departamento de Física:

El Dr. Alberto C. Rizzi, realizó una estancia post-Doctoral (2003-2004) en el Max Planck Institute for Bioinorganic Chemistry, Mülheim an der Ruhr, Germany, financiada por la Fundación Volkswagen (Alemania) en el marco del Proyecto: "Time-Resolved Thermodynamic Profile of Photoinduced Electron-Transfer Reactions. Model Systems in Solution and Chimeric Protein Systems".

Posteriormente realizó otra estancia de investigación (2006) en Max Planck Institute for Bioinorganic Chemistry, Mülheim an der Ruhr, en el grupo de la Prof. Dr. Silvia Braslavsky, financiada por el DAAD (Servicio Alemán de Intercambio Académico) dentro del proyecto: "Laser induced optoacoustic spectroscopy and photoinduced electron transfer reactions: study of the time-resolved thermodynamic profile in supermolecular triads" y fue invitado al seminario Max-Volmer-Laboratory for Biophysical Chemistry, Technische Universität Berlin.

Es Fidedigna Fiel de su Cargo

  
Prof. MARÍA TERESA TABORDA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

En el año 2012, realizó una colaboración en el Institute for Analytical and Inorganic Chemistry, University Friedrich-Schiller, Jena, Germany, en el grupo de investigación del Prof. Dr. Winfried Plass financiada por el DAAD en el Proyecto: "Magneto-structural relationship in hydrogen-bridged dinuclear copper(II) complexes".

Estos intercambios han dado lugar a publicaciones científicas conjuntas:

- 1. Conformational and photophysical studies on porphyrin-containing donor-bridge-acceptor compounds. Charge separation in micellar nanoreactors** V. Martínez-Junza, A. Rizzi, K. A. Jolliffe, N. J. Head, M. N. Paddon-Row, S. E. Braslavsky, *Physical Chemistry Chemical Physics*, **2005**, *7*, 4114-4125.
- 2. IUPAC Glossary of Terms used in Photochemistry**, 3rd. Ed., S. E. Braslavsky, A. C. Rizzi et al. *Pure & Applied Chemistry* **2007**, Vol. 79, No. 3, 293-465.
- 3. Entropic Changes Control the Charge Separation Process in Triads Mimicking Photosynthetic Charge Separation** A. C. Rizzi, M. van Gestel, P. A. Liddell, R. E. Palacios, G. F. Moore, G. Kodis, A. L. Moore, T. A. Moore, D. Gust, S. E. Braslavsky *Journal of Physical Chemistry A* **2008**, *112*, 4215-4223.
- 4. Flavodoxin Relaxes in Microseconds Upon Excitation of the Flavin Chromophore. Detection of a UV-Visible Silent Intermediate by Laser Photocalorimetry** Victor Martínez-Junza, Alberto C. Rizzi, Sharmini Alagaratnam, Toby D.M. Bell, Gerard W. Canters, and Silvia E. Braslavsky *Photochemistry and Photobiology*, **2009**, *85* (1), 107.

También presentaciones en encuentros científicos y congresos:

- 1. A carotene-porphyrin-fullerene triad as model for photoinduced electron transfer reactions.** A. C. Rizzi, S. E. Braslavsky, *Tetranational Symposium "Perspectives of Photochemistry in the New Millennium"*, Bad Gastein, Austria, march 2004.

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
MARIANA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

2. **Carotene-Porphyrin-Acceptor triads as models for photoinduced electron transfer reactions** A. C. Rizzi, M. van Gastel, A. Moore, T. Moore, D. Gust, S. E. Braslavsky, *Fachbeirat und Kuratorium 2004*, Max-Planck-Institut für Bioanorganische Chemie, Mülheim an der Ruhr, Germany, march 2004.
3. **Interactions between cationic electron donors and flavodoxin: a fluorescence and optoacoustic study**, T. D. M. Bell, V. Martínez-Junza, A. C. Rizzi, S. E. Braslavsky, S. Alagaratnam, G. W. Canters, *Fachbeirat und Kuratorium 2004*, Max-Planck-Institut für Bioanorganische Chemie, Mülheim an der Ruhr, Germany, march 2004.
4. **Laser-Induced Opto-Acoustic Spectroscopy on carotene-porphyrin-acceptor triads as model for photoinduced electron transfer reactions**. A. C. Rizzi, M. van Gastel, P. Liddell, R. Palacios, G. Kodis, A. L. Moore, T. A. Moore, D. Gust, S. E. Braslavsky, *XX IUPAC Symposium on Photochemistry*, Granada, Spain, july 2004.
5. **Thermodynamic Profile upon Excitation or Porphyrin containing Donor-Bridge -Acceptor Supramolecules as Nanoreactors** V. Martínez-Junza, A. Rizzi, S. E. Braslavsky, M. N. Paddon-Row *VII Congreso de Fotoquímica del Grupo de Fotoquímica de la Real Sociedad Española de Química*, Logroño, Spain, june 2005.

En el área de Biología Celular y Molecular:

La Dra. Elna Welchen fue beneficiada por una Beca DAAD para PhD: Programa DAAD para científicos (2009): "Assembly of the Oxidative Phosphorylation System". Prof. Dr. Hans Peter Braun. Abteilung Pflanzenproteomik, Institut für Pflanzengenetik, Leibniz Universität. Hannover en el Instituto de Proteómica de Plantas, Universidad de Leibniz siendo el Director del Lugar el Prof. Dr. Hans Peter Braun. Dando lugar a las siguientes producciones:

Publicaciones Científicas:

Welchen, E., Hildebrand, T., Lewejohann, D., Gonzalez, DH., Braun HP. (2012) Lack of cytochrome c in Arabidopsis decreases stability of Complex IV and modifies redox



///

metabolism without affecting Complexes I and III. *BBA Bioenergetics* 1817: 990-1001

Capitulo de Libro:

Welchen, E., Klodmann, J. and Braun HP. (2010) Biogenesis and supramolecular organization of mitochondrial membrane complexes in plants. In: "Plant mitochondria", Kempken, F. (ed), "Advances of Plant Biology" series, Springer, New York, 327-355

Congreso Internacional:

**International Congress on Plant Mitochondrial Biology – ICPMB (2011).** Reduced cytochrome c levels in Arabidopsis disrupt stability of complex IV without affecting complexes I and III. Welchen, Elna, Hildebrandt, Tatjana; Lewejohann, Dagmar; Gonzalez, Daniel and Braun, Hans Peter. Hohenroda, Germany; Mayo 14-19, 2011.

Mediante el Convenio de Cooperación CONICET-DFG DRESDEN, Alemania. TUD. IIAL-FBCB-UNL, Argentina. Convenio establecido entre el Dr. Daniel H. Gonzalez y la Dra. Iris Steinebrunner. Director del Lugar el Prof. Dr. Gerard Rödel, participando la Dra. Lucila García y la Dra. Elna Welchen como asistentes en el laboratorio en 2013. Como resultado de la estadía, la cooperación iniciada y los trabajos a que la misma dio lugar se destaca la siguiente producción científica.

Publicaciones:

Steinebrunner I, Gey U, Andres M, García L and Gonzalez DH. 2014. Divergent functions of the Arabidopsis mitochondrial SCO proteins: HCC1 is essential for COX activity while HCC2 is involved in the UV-B stress response. *Frontiers in plant science* 5:87.

Enviada:

Radin I, Mansilla N, Gey U and Steinebrunner I. 2015. Functional analysis of the putative metalochaperone COX11.

Otro Convenio de Cooperación ANPCyT –DAAD (2013-2014) permitió la estancia de varios investigadores en Dusseldorf, Alemania. Heinrich Heine Universitat, Grupo de Fisiología y Bioquímica de Plantas IIAL-FBCB-UNL, Argentina. Convenio

Es Fotocopia Fiel del Original



///

establecido entre Dr. Daniel H. González y la Dra. Verónica Maurino siendo el Director del Lugar Dr. Andreas Weber. Participaron la Dra. Elina Welchen, Lic. Lucila García, Dr. Daniel Gonzalez y el Lic. Natanael Mansilla. Como resultado de la estadía, la cooperación iniciada y los trabajos a que la misma dio lugar, se destaca la siguiente producción científica.

Publicaciones (en preparación):

*Role of Cytochrome c in the D-lactate metabolic pathway in Arabidopsis.*

Presentación a congreso internacional:

Welchen E.<sup>1</sup>, Racca S.<sup>1</sup>, Maurino VG. <sup>2</sup>, Gonzalez DH.<sup>1</sup>. (2015) Cytochrome c connects carbon metabolism with plant growth and developmental transitions. <sup>1</sup>Instituto de Agrobiotecnología del Litoral, Facultad de Bioquímica y Cs. Biológicas (CONICET-Universidad Nacional del Litoral), Santa Fe, Argentina. <sup>2</sup>Plant Molecular Physiology and Biotechnology Group, Heinrich-Heine-Universität, Universitätsstraße 1, and Cluster of Excellence on Plant Sciences (CEPLAS), 40225 Düsseldorf, Germany. International Congress on Plant Mitochondrial Biology – ICPMB (2015). May 19-25, Wroclaw, Poland.

## II- OBJETIVOS

### II.a- Objetivo general

El *Doctorado en Bioquímica y Biología Aplicada (DBBA)* tiene como propósito formar graduados universitarios del más alto nivel académico, capacitándolos en la generación de conocimientos científicos originales tanto de naturaleza básica como aplicada en las áreas de la *Bioquímica y Biología aplicada*, mediante un programa sistemático de formación que integre una secuencia de cursos de alto nivel con una actividad simultánea de investigación inédita y creativa, requiriendo la realización de aportes personales y originales, en un marco de excelencia académica. Además, posibilitará a los estudiantes enriquecer su formación de Cuarto Nivel con una experiencia intercultural e internacional.

Es Fotocopia Fiel del Original

PROF. MARIA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

## II. b- Objetivos específicos

Los alumnos de la carrera de Doctorado en Bioquímica y Biología Aplicada serán formados para:

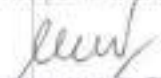
- Analizar, describir y comprender los mecanismos y procesos involucrados tanto a nivel básico como aplicado en el campo de la Bioquímica y Biología.
- Diseñar y ejecutar proyectos de investigación en el campo de la Bioquímica y Biología aplicada.
- Desarrollar y discutir las temáticas vinculadas a su investigación en un ámbito internacional e intercultural.
- Integrar equipos de trabajo multidisciplinarios que aborden problemáticas vinculadas a su campo de conocimiento.
- Comunicar a la comunidad científica y al público acerca de los hallazgos y avances en temáticas relacionadas a sus temas de investigación.
- Transferir en la medida de sus posibilidades los resultados de la investigación con vistas al desarrollo local, regional o nacional.
- Ampliar su formación integral en un marco de interculturalidad.

## II.c- Perfil del egresado

Un graduado del Doctorado en Bioquímica y Biología aplicada deberá ser capaz de:

- Resolver con solvencia, creatividad y juicio crítico problemas del campo de la Bioquímica y Biología aplicada
- Poseer un conocimiento detallado de los distintos aspectos relacionados a su área de investigación específica.
- Reconocer problemas sustantivos y formular preguntas para investigar en su área de trabajo
- Diseñar protocolos experimentales y conducir su propia investigación con principios éticos y teniendo en cuenta el cuidado del ambiente.
- Desempeñarse con solvencia y en forma autónoma en el laboratorio.
- Actualizarse con la bibliografía relacionada a su línea de investigación y con el área de la Ciencia en la que se desempeña, poniéndose al tanto de los

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARÍA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

conceptos y desarrollos más significativos.

- Comunicar en forma oral, escrita y audiovisual los avances en el estado del arte en el campo de la Bioquímica y Biología aplicada y, en particular, los resultados de su investigación.

### III - ORGANIZACIÓN DE LA CARRERA

#### III.a- Título:

El título académico que otorga la Universidad Nacional del Litoral a quienes hayan cumplimentado todos los requisitos del Doctorado en Bioquímica y Biología Aplicada es de "Doctor/a en Bioquímica y Biología Aplicada".

Por su parte, Bereich Mathematik und Naturwissenschaften des Technische Universität Dresden conferirá el grado académico de Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.).

Este título, correspondiente al grado de mayor jerarquía en la Universidad Nacional del Litoral (UNL) y en Technische Universität Dresden (TUD) tendrá valor académico, no habilitando para ejercicio profesional alguno.

#### III.b - Cuerpo Académico

El Cuerpo Académico (CA-DBBA) estará conformado por los Directores de la Carrera (en Argentina y Alemania), el Comité Académico (CA-DBBA), y el Cuerpo Docente (Directores y docentes de los cursos de formación superior y los Directores de Tesis de ambos países). Los aspectos científicos y académicos de la carrera así como su desenvolvimiento, estarán a cargo del CA-DBBA, cuyos objetivos, composición y funciones son establecidos en el Reglamento de dicho Comité (Anexo II).

Los integrantes del Cuerpo Académico deberán ser Doctores o poseer formación equivalente y deberán estar activos científicamente. Para acreditar idoneidad en su función se tomará en cuenta las publicaciones en revistas con arbitraje de circulación internacional y los antecedentes en formación de recursos humanos, especialmente de posgrado.

Es Fotocopia Fiel de su Original

PIOL. MARIA TERESA TABORDA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

### III.c- Sedes académicas y administrativas

El Doctorado en Bioquímica y Biología Aplicada (DBBA) es una carrera de posgrado interinstitucional de modalidad presencial con sedes académicas y administrativas en la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas (FBCB) de la UNL, Argentina y en Bereich Mathematik und Naturwissenschaften des Technische Universität Dresden (TUD), Alemania. La sede administrativa en Argentina es la FBCB-UNL.

### IV- PLAN DE ESTUDIOS

El Doctorado en Bioquímica y Biología Aplicada es una carrera interinstitucional con un plan de estudios personalizado de modalidad presencial.

Las actividades académicas están estructuradas en base a unidades de crédito académico (UCA). Una UCA equivale a 15 horas de actividades académicas supervisadas por docentes.

El ciclo completo de formación doctoral requerirá como mínimo un total de cien (100) unidades de crédito académico (UCAs), comprendiendo:

a. Cursos de Formación Superior, debiéndose cumplimentar con el cursado y la aprobación de los mismos por un mínimo de 195 h equivalentes a trece (13) UCAs. Los cursos deberán proporcionar una adecuada formación de posgrado, completando la formación previa del Doctorando.

Los alumnos deberán realizar estancias en la universidad contraparte; una estadía en TUD, para alumnos inscriptos en UNL o, en la UNL, para alumnos inscriptos en TUD, por un período de hasta 12 meses. Durante la misma deberán aprobar dos (2) de los cursos de formación superior y realizar actividades de investigación en el marco de su tesis.

b. Presentar en cada sede académica, UNL y TUD, un seminario sobre el trabajo de Tesis. El mismo otorgará en cada caso 1 UCA.

c. Aprobar un curso del idioma del otro país (alemán para estudiantes de habla hispana y español para estudiantes alemanes), que no otorgará unidades de crédito académico.

Es Fotocopia Fiel de su Original



///

d. Publicar algunos de los contenidos centrales de la Tesis en revistas periódicas de circulación internacional, de reconocido valor científico dentro de su área disciplinar y que realicen arbitraje experto de lo publicado. El trabajo deberá estar publicado o aceptado para su publicación como requisito previo para la presentación de la Tesis mencionada en el apartado 9.e.

e. La Tesis de Doctorado en Bioquímica y Biología Aplicada ha de constituir un trabajo de investigación creativo y original que implique un aporte efectivo al avance del conocimiento sobre el tema elegido. Por su defensa oral y aprobación se asignará un total de ochenta y cinco (85) UCAs.

**Cuadro síntesis del plan de estudios del Doc. en Bioquímica y Biología Aplicada**

REQUERIMIENTOS	CARGA HORARIA TOTAL	UNIDADES DE CRÉDITO ACADÉMICO (UCAS)
Cursos de Formación Superior	Mínimo de 195 h	Mínimo 13
Seminario de Tesis en UNL	---	1
Seminario de Tesis en TUD	---	1
Publicación de resultados de la investigación	acreditable	No corresponde
Curso de Idioma español o alemán según corresponda	acreditable	No corresponde
Tesis doctoral DBBA	---	85

A modo de ejemplo se citan a continuación algunos de los Cursos de Posgrado acreditables que pueden ser ofrecidos por ambas Instituciones:

En la FBCB-UNL:

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
P.M. MARIA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

## BIOTECNOLOGÍA APLICADA A LA TRANSFERENCIA Y EXPRESIÓN DE GENES RECOMBINANTES EN CÉLULAS ANIMALES

### 1- Objetivos del curso:

Desde la formulación de una hipótesis, hasta llegar a la demostración de la misma, el investigador debe transcurrir por una serie de ensayos concatenados debidamente diseñados. Una biotecnología dependiente de eventos de recombinación genética, no escapa a ese proceso de pensamiento. El diseño de vectores de expresión de secuencias transgénicas, las estrategias de incorporación o recombinación de tales secuencias, los métodos de análisis y los ensayos de actividad funcional tanto *in vitro* como *in vivo*, son acciones que demandan una permanente dedicación y creatividad. En los últimos cinco años, aproximadamente ocho mil ochocientos trabajos fueron publicados en revistas científicas internacionales indexadas conteniendo el término "*transgene expression*" como una de sus palabras claves. La producción de proteínas recombinantes como bioterapéuticos, las vacunas, la reprogramación celular y la terapia génica, entre otros, son áreas del conocimiento que hacen uso de cada una de las acciones mencionadas anteriormente.

Este curso, tiene como objetivo que el alumno de posgrado actualice su conocimiento relacionado con los mecanismos reguladores de la expresión de genes en células animales, las metodologías de transferencia de material genético, el diseño de vectores de expresión y estrategias de producción y purificación de los mismos. Asimismo, pretende que el alumno evalúe las ventajas y desventajas de cada uno de los sistemas tanto en forma teórica como práctica a partir de las clases magistrales, los talleres y las actividades de laboratorio.

Los tópicos a desarrollarse incluyen: modificaciones genéticas y caracterización de líneas celulares, sistemas de transferencia y expresión de genes, técnicas de cultivo celular, producción de células animales como modelo de estudio y como plataforma para producción de vacunas, productos bioterapéuticos y reemplazo de tejidos.

Las actividades prácticas comprenderán: cultivo de líneas celulares animales establecidas, purificación de células recombinantes, transferencia de material

Es Fotocopia Fiel de su Original

Prof. MARIA TERESA TABOYA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

genético utilizando vectores virales y plasmídicos, producción de vectores virales con fines terapéuticos, ensayos biológicos *in vitro* con células "reporters", monitoreo de los diferentes cultivos por citometría de flujo, microscopía de fluorescencia y autoanalizadores químicos.

## 2- Carga horaria total y distribución horaria de las actividades:

**Clases teóricas: 40 horas**

**Actividades prácticas: 40 horas**

**Curso completo: 80 horas (2 semanas con dedicación exclusiva).**

- Las clases teóricas y talleres se dictarán en el salón de usos múltiples del Laboratorio de Cultivos Celulares (FBCB-UNL) ubicado en el 4º Piso de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas (UNL) con domicilio en la Ciudad Universitaria de la ciudad de Santa Fe.

- Los trabajos prácticos se realizarán en el laboratorio de I.+D.+I. del Laboratorio de Cultivos Celulares (FBCB-UNL) ubicado en el 3º Piso de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas (UNL) con domicilio en la Ciudad Universitaria de la ciudad de Santa Fe.

## 3- Bibliografía del curso (indicando forma de acceso a la misma)

Los alumnos dispondrán en forma impresa de todas las presentaciones de las clases teóricas de los docentes durante el dictado de las mismas.

Se listan a continuación únicamente los libros que estarán disponibles durante el cursado en el Laboratorio de Cultivos Celulares (FBCB-UNL). No se incluyen los *papers*, que se entregarán para los seminarios:

- *Mammalian cell biotechnology in protein production* (1997) H. Hauser and R. Wagner (eds.), ISBN 3-11-013403-9, Walter de Gruyter, Berlin, Germany.
- *Animal Cell Technology: From Biopharmaceuticals to Gene Therapy* (2008) L. R. Castilho, A. M. Moraes, E. F. P. Augusto and M. Butler (eds.), ISBN 978-0-415-42304-5, Taylor and Francis Group, Abingdon, United Kingdom.

Es Fotocopia Fiel de su Original

Prof. MARIA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

- Papers sobre las distintas temáticas abordadas en el curso.

#### 4- Método de evaluación y promoción del curso

Para la promoción del curso completo será necesaria la asistencia a por lo menos el 80% tanto de las clases teóricas como de las clases prácticas y talleres así como también la aprobación de la evaluación final y del informe de trabajos prácticos.

La evaluación final del curso se realizará en forma escrita el día viernes 10 de octubre de 2014.

Se extenderán certificados de asistencia a las clases teóricas; para ello será necesaria la asistencia a por lo menos el 80% de las mismas.

#### 5- Programa analítico del curso

##### ASPECTOS TEÓRICOS (40 hs.)

###### **Biotecnología de células animales: desarrollo y aplicaciones**

*Breve reseña histórica del desarrollo de la tecnología de cultivos celulares. Descripción de las líneas celulares más comúnmente empleadas. Aplicaciones de los cultivos celulares: i) producción de células para reemplazo de tejidos y órganos (p. ej. producción de piel para trasplante de quemados); ii) producción de productos específicos, tales como virus (para vacunas virales de uso humano y veterinario) y moléculas bioactivas (proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, etc.); iii) otras aplicaciones, tales como valoración biológica de sustancias bioactivas, evaluaciones toxicológicas, evaluaciones infecciosas y evaluaciones nutricionales.*

###### **Regulación de la expresión de genes en células animales**

*Actualización de conceptos relacionados a los mecanismos reguladores de la expresión de genes. Factores trans actuantes y cis actuantes. Interacción proteína-ADN. Factores de transcripción generales, factores de transcripción específicos, inducibles. Estrategias de estudio y análisis.*

Es Fotocopia Fiel de su Original

PROF. MARIA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

### **Vectorología I y II**

*Desarrollo de vectores para la expresión de proteínas recombinantes. Construcción de vectores plasmídicos y vectores virales. Promotores celulares y virales. Secuencias cis actuantes, enhancers, UCOES, LCR, MAR. Secuencias de amplificación génica DHFR. Rol de las regiones 5'UTR y 3'UTR en la expresión génica. Intrones líderes. Secuencias consenso y complejos proteicos involucrados. Aplicación de las mismas en el desarrollo de vectores de expresión. Combinación de regiones promotoras y 5'UTR para el diseño de vectores optimizados para la expresión de proteínas en células animales. Silenciamiento génico. Mecanismos moleculares involucrados.*

### **Transferencia de material genético**

*Estrategias de transferencia de material genético, métodos físicos, químicos y biológicos, línea celular huésped, línea celular recombinante. Ventajas y desventajas. Protocolos de transferencia. Cultivos en adherencia, suspensión, baja y alta escala. Transfección. Transducción. Infección.*

### **Péptidos señales**

*Función, secuencias, dominios. Tipos de péptidos señales. Péptidos señales naturales, sintéticos. Estrategias de optimización.*

### **Inmortalización de líneas celulares**

*Background histórico. Cultivo primario vs. Línea celular establecida - Importancia de la generación de una línea celular establecida. Aspectos moleculares y fisiológicos involucrados en la inmortalización celular. Control de la senescencia celular. Tecnologías empleadas para la inmortalización de líneas celulares: TERT, oncogenes, virus. Ventajas y desventajas. Regulación de la expresión de genes involucrados en la proliferación celular - promotores inducibles. Caracterización de líneas celulares inmortalizadas.*

### **Células empaquetadoras y producción de LVs**

*Bases moleculares de los LVs. Desarrollo de LVs para el delivery de transgenes. Generación de LVs. Estabilidad. Cuantificación, ensayos de*

Es Fotocopia Fiel del Original

Prof. MARÍA CRISTINA TANGA  
SEC. ADM. DE  
CONSEJO SUPERIOR



///

*funcionalidad. Sistemas de producción de vectores lentivirales transientes o estables. Estrategias de escalado. Purificación. Estado del arte de vectores lentivirales para uso en investigación. Vectores autoinactivantes. Uso de vectores lentivirales in vitro e in vivo. Riesgos asociados y recomendaciones de bioseguridad.*

#### **Criopreservación y caracterización de bancos celulares**

*Fundamentos teóricos y prácticos sobre criopreservación de células. Métodos manuales y automatizados. Composición de mezclas criogénicas. Generación de bancos celulares maestros, bancos celulares de trabajo. Documentación y registro de análisis. Estudios de estabilidad. Bancos celulares para investigación y desarrollo versus bancos celulares para producción.*

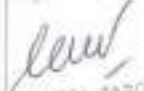
#### **Generación de líneas celulares reporteras**

*Diseño de estrategias para el desarrollo de líneas celulares reporteras (LCR). Genes reporteros: ventajas y limitaciones. Sistemas de lectura final para el análisis de las líneas reporteras. Metodología y protocolo para el desarrollo de las líneas celulares reporteras. Aplicaciones de las LCR. Desarrollo de ensayos de genes reporteros mediante el empleo de las líneas celulares reporteras. Ejemplos de desarrollo tecnológico de LCR.*

#### **Recombinación Homóloga (RH). Recombinación sitio específica (RSE).**

*Enzimas involucradas en el proceso de RSE: origen, clasificación y modo de acción. Estructura y función de los sitios de reconocimiento. Tecnología RMCE (Recombinase Mediated Cassette Exchange): introducción, etapas del procedimiento, ventajas y desventajas, aplicaciones. Targeting de genes mediante el empleo de nucleasas (Nuclease base gene targeting: NBGT) mediante rupturas de la doble hélice de ADN (Double strand breaks: DSBs): NHEJ (non homologous end joining) y HDR (homology-directed repair). Sistemas empleados actualmente para inducir NBGT: Meganucleasas, Zn finger nucleasas, TALEN y CRISPR/CAS9. Potencial terapéutico de estas tecnologías y perspectivas a futuro.*

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARÍA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

### **Citometría y microscopía de fluorescencia de células animales recombinantes**

*Fundamentos de ambas metodologías, tipos de fluoróforos. Cell sorting y sus aplicaciones para la selección de clones de interés (métodos directos, indirectos, cold capture, matrix affinity capture assay, etc), comparación de eficiencia con dilución límite. Caracterización de líneas recombinantes por citometría/microscopía, viabilidad, recuento absoluto, apoptosis, ciclo, productividad asociada a tamaño celular.*

### **Desarrollo de líneas celulares optimizadas**

*Estrategias para el desarrollo de líneas celulares optimizadas para la expresión de proteínas recombinantes: silenciamiento o sobre-expresión de genes que permitan la obtención de líneas celulares con características mejoradas. Clonado celular. Caracterización de los parámetros metabólicos y fisiológicos de las nuevas líneas y clones celulares. Depósito de la nueva línea o clon en bancos celulares.*

### **Producción de proteínas recombinantes bioterapéuticas en células animales. Investigación y desarrollo de productos**

*Modificaciones post-traduccionales. Síntesis de glicoproteínas en el retículo endoplásmico, procesamiento de los oligosacáridos en el retículo endoplásmico y en el complejo de Golgi. Efectos de la glicosilación sobre la bio-actividad (vía ocupación de sitios y vía alteración de la estructura primaria de oligosacáridos), sobre la farmacocinética y sobre la inmunogenicidad. Factores del cultivo que afectan la glicosilación de proteínas. Productos bioterapéuticos, complejidad. Producción de biosimilares. Aspectos regulatorios. Comparabilidad. Control de calidad de materia prima y producto*

### **Vacunas a ADN**

*Concepto. Mecanismos de acción. Ventajas y desventajas. Diseño: vectores, elementos que los constituyen, variantes. Formulación con adyuvantes y vehículos. Vías y métodos de administración. Seguridad. Ejemplos de aplicaciones.*

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARÍA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

### **Producción de vacunas virales recombinantes en células animales**

*Virus-like particles (VLPs)*: definición, características y aplicaciones. Sistemas de expresión heterólogos utilizados para su producción. Metodologías aplicadas a su caracterización y análisis. Antigenicidad e inmunogenicidad. VLPs aprobadas comercialmente como vacunas. VLPs quiméricas. Ejemplo de aplicación: VLPs para el virus de la rabia expresadas en células de mamífero y su evaluación como candidato vacunal

### **CLASES PRÁCTICAS y TALLERES (40 hs.)**

#### **Actividades:**

- Cultivar células de mamífero en condiciones de adherencia y suspensión: células CHO-K1, HEK293, Wish en escala de laboratorio en frascos T y erlenmeyers.
  - Transfectar en forma transiente células animales utilizando diferentes plásmidos de expresión. Transducir células animales con vectores lentivirales de tercera generación.
  - Recombinar mediante sistema RMCE transgenes GFP y RFP. Evaluar eficiencia por microscopía de fluorescencia.
  - Analizar por citometría de flujo células recombinantes. Separar poblaciones celulares mediante FACS.
  - Estudiar la actividad biológica de citoquinas producidas en forma recombinante mediante el uso de líneas celulares reporteras.
  - Talleres de presentación de casos de estudio y discusión de trabajos científicos.
- Sebastián Antuña: *"Transfección y mecanismos de selección"*
- Bernarda Ganen: *"Citometría de flujo usos y aplicaciones de FACS"*
- Laura Otero: *"Análisis de expresión de transgenes por PCR cuantitativa"*

Es Fotocopia Fiel de su Original

Prof. MARIA TERESA TABADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

## HERRAMIENTAS DE MICROBIOLOGÍA EN SALUD, AMBIENTE E INDUSTRIA. ASPECTOS BÁSICOS Y APLICADOS

### 1- Objetivos

- Actualizar los conocimientos sobre ciertos microorganismos de interés en la salud, ambiente e industria.
- Seleccionar y aplicar las técnicas fenotípicas adecuadas para la caracterización e identificación taxonómica de algunos grupos microbianos.
- Conocer los fundamentos y aplicar las técnicas empleadas para caracterizar molecularmente microorganismos.
- Seleccionar los métodos más adecuados para la preservación de los microorganismos a corto y largo plazo.
- Adquirir conocimientos y destrezas en el cultivo de microorganismos de interés industrial en dispositivos escalables.

### 2- Carga horaria total y distribución horaria de las actividades

La duración total será de 60 horas, distribuidas en 30 h de clases teóricas y 30h de actividades prácticas.

### 3- Programa del curso

#### CONCEPTOS TEÓRICOS

**Los microorganismos y sus ambientes naturales.** Células procariotas y eucariotas. Diversidad de los microorganismos.

**Microorganismos y ciclos de la materia.** Interacciones microbianas. Impacto de los microorganismos sobre las actividades humanas. Microorganismos de la biosfera. Los microorganismos y la agricultura. Biofertilizantes. Biocontroladores. Bacterias promotoras del crecimiento vegetal. Hongos fitopatógenos.

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARIA TERESA TABDAN  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

**Microorganismos y salud.** Microorganismos ambientales: patógenos re-emergentes.

**Biotecnología con microalgas:** Microalgas de interés tecnológico: energía, biorremediación, alimentos y fármacos. Nichos ecológicos, métodos de aislamiento y conservación. Herramientas moleculares aplicadas al mejoramiento de cepas. Tecnologías de cultivo.

**Importancia de la preservación de microorganismos.**

### ACTIVIDADES PRÁCTICAS

**Aislamiento y caracterización fenotípica de microorganismos presentes en biofertilizantes.** Especies de *Bacillus*. Identificación. Biocontroladores (ensayos de inhibición). *Azospirillum*, *Streptomyces*.

Bacilos Gram-negativos no fermentadores. *Pseudomonas aeruginosa*, *P. fluorescens*, *P. putida*, *Stenotrophomonas spp.*, *Burkholderia spp.*

**Caracterización fenotípica y molecular de hongos fitopatógenos.** Género *Cercospora*.

**Cultivos de microalgas.** Ensayos con microalgas oleaginosas: cultivos de *Chlorella sp.*, *Phaeodactylum tricomutum*, *Cryptocodinium cohnii*. Monitoreo de la evolución de biomasa, nutrientes y aceites. Ensayos con *Arthrospira sp.* (Spirulina). Desarrollo de cultivos en biorreactores.

#### 4- Bibliografía

- Basualdo, J.A.; Coto, C.E.; De Torres, R.A. (2006). Microbiología Biomédica. Editorial Atlante. Argentina.
- Correa, O.; Romero, A.; Soria, M.; Estrada, M. (2008). *Azospirillum brasilense*-plant genotype interactions modify Tomato response to bacterial diseases, and root and foliar microbial communities. En: *Azospirillum sp.*:

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
PROF. MARÍA TERESA TABOARA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR

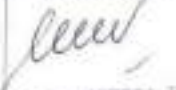


///

cell physiology, plant interactions and agronomic research in Argentina. Pp. 87- 95.

- Eriksen, N.T. (2008) The technology of microalgal culturing. *Biotechnol Lett* 30: 1525- 36.
- Espinosa-Victoria, D.; Hernández-Flores, L.; López-Reyes, L. (2006). Diversidad genética de *Azospirillum brasilense* en suelos cultivados con maíz con labranza convencional y de conservación. *TERRA Latinoamericana* 24: 215- 23.
- González, A.M.; Turino, L.N.; Latorre Rapela, M.G.; Lurá, M.C. (2008). *Cercospora kikuchii* aislada en la provincia de Santa Fe (Argentina): variabilidad genética y producción de cercosporina *in vitro*. *Rev Iberoam Micol*; 25: 237-241.
- Gordon, R.; Haynes, W.C.; Hor-Nay Pang, C. (1973). The genus *Bacillus*. *Agriculture Handbook*, 427. United State Department of Agriculture. USA.
- Lebeau, T.; Robert, J-M. (2003). Diatom cultivation and biotechnologically relevant products. Part I: cultivation at various scales. *Appl Microbiol Biotechnol* 60: 612- 23.
- Lebeau, T.; Robert, J-M. (2003). Diatom cultivation and biotechnologically relevant products. Part II: current and putative products. *Appl Microbiol Biotechnol* 60: 624- 32.
- Lurá, M.C.; Latorre Rapela, M.G.; Vaccari, M.C.; Maumary, R.; Soldano, A.; Mattio, M.C.; González, A.M. (2011). Genetic diversity of *Cercospora kikuchii* isolates from soybean cultured in Argentina as revealed by molecular markers and cercosporin production. *Mycopathologia* 171:361-371.
- Molano, A. (2004). Aislamiento de bacterias biofertilizantes (*Nitrobacter* spp., *Rhizobium* spp., *Azospirillum* spp.), para un sistema de compost tipo windrow. *Umbral Científico* 5: 25-32.
- Murray P.R.; Baron E.J.; Pfaller M.A.; Tenover F.C.; Tenover R.H. (1995).
- *Manual of Clinical Microbiology*. 6<sup>th</sup> ed. American Society for Microbiology, USA.
- Peña, H.; Reyes, I. (2007). Aislamiento y evaluación de bacterias fijadoras de nitrógeno y disolventes de fosfatos en la promoción del crecimiento de la

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARÍA TERESA TARDÓN  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

lechuga (*Lactuca sativa* L.). *Interciencia* 32 (8): 560- 65.

- Pulz, O.; Gross, W. (2004). Valuable products from biotechnology of microalgae. *Appl Microbiol Biotechnol* 65: 635- 48.
- Richmond, A. (2004). *Handbook of microalgal culture: biotechnology and applied phycology*. Blackwell Publishing (Oxford).
- Sambrook, J.; Fritsch, E.F.; Maniatis, T. (1989). *Molecular cloning: a laboratory manual*. 2<sup>ed</sup>. ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, USA.
- Scott, S.A.; Davey, M.P.; Dennis, J.S.; Horst, I.; Howe, C.J.; Lea-Smith, D.J.; Smith, A.G. (2010). Biodiesel from algae: challenges and prospects. *Curr Opin Biotechnol* 21: 277- 86.
- Servicio Bacteriología Especial. (2010). Identificación de Bacilos Gram Negativos No Fermentadores. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS -"Dr. Carlos G. Malbrán". Argentina.
- Soldano, A.; Vera Garate, V.; Vaccari, M.C.; Latorre Rapela, M.G.; Lurá, M.C.; González, A.M. (2010). Inhibición del crecimiento de *Cercospora kikuchii* por *Bacillus* spp. y efecto sobre la acumulación de cercosporina. *FABICIB* 14:97-106.
- Spolaore, P.; Joannis-Cassan, C.; Duran, E.; Isambert, A. (2006). Commercial application of microalgae. *J Biosci Bioeng* 101: 87- 96.
- Vieira Costa, J.A.; Greque de Moraes, M. (2011) The role of biochemical engineering in the production of biofuels from microalgae. *Bioresour Technol* 102: 2- 9.
- Vos, P.D.; Garrity, G.; Jones, D.; Krieg, N.R.; Ludwig, W.; Rainey, F.A.; Schleifer, K.H.; Whitman, W.B. (2009). *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. The Firmicutes*. Williams & Wilkins, USA.

##### 5- Método de evaluación

El curso se aprobará con el 80% de asistencia a clases y con una evaluación final escrita.

Es Fotorrota Fiel de su Original

  
Prof. MARIA TERESA TABOYA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

## METODOLOGÍAS BIOANALÍTICAS PARA LA CALIDAD DE AGROALIMENTOS

### 1- Objetivos del Curso

- Conocer las diferentes metodologías bioanalíticas que ayudan a controlar la calidad de los agroalimentos.
- Disponer de herramientas quimiométricas para el diseño y la validación de métodos de screening necesarios en el control de residuos y contaminantes.
- Comprender el concepto de un biosensor sus aplicaciones, limitaciones y propiedades.
- Adquirir habilidades frente a las nuevas tendencias y desafíos de la química bioanalítica para el control de calidad, especialmente en lo que respecta a biosensores y nanodispositivos.
- Adquirir prácticas en el laboratorio para la optimización, el funcionamiento y uso de métodos bioanalíticos.

### 2- Programa Analítico del Curso

**TEMA 1. IMPORTANCIA DE LA BIOANALÍTICA:** Uso de productos fitosanitarios y medicamentos veterinarios. Conceptos de seguridad alimentaria. Importancia de la calidad y trazabilidad en los alimentos. Sistema integrado de control de residuos. Evolución histórica de métodos bioanalíticos.

**TEMA 2. MATERIALES, HERRAMIENTAS Y TÉCNICAS PARA LA CONSTRUCCIÓN DE MÉTODOS BIOANALÍTICOS:** Materiales utilizados en el soporte, marcadores, biomoléculas. Elementos biológicos de reconocimiento: enzimas, células, tejidos, orgánulos subcelulares, anticuerpos, lectinas, ácidos nucleicos, aptámeros, ácidos nucleicos peptídicos. Métodos de inmovilización de biomoléculas: adsorción, entrapamiento, enlace covalente, etc.

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARÍA TERESA TABOAS  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

**TEMA 3. MÉTODOS DE SCREENING EN LA DETECCIÓN DE RESIDUOS DE ANTIBIÓTICOS:** Relevamiento de métodos más utilizados para la detección de antibióticos en leche. Métodos microbiológicos, receptores proteicos, enzimáticos, etc. Sistemas Microbiológicos Multiresiduos.

**TEMA 4. HERRAMIENTAS QUIMIOMÉTRICAS PARA LA OPTIMIZACIÓN DE METODOS DE SCREENING:** Modelo de respuesta dicotómica: El modelo de regresión logística múltiple. Métodos secuenciales: stepwise, forward y backward. Diseños exploratorios: factorial completo, factorial fraccionado, Plackett-Burman Diseños de optimización de métodos bioanalíticos: Box Wilson, Box Behnken, Matriz de Doehlert. Metodología de superficie de respuesta. Función deseabilidad. Aplicaciones a métodos de screening de respuesta dicotómica.

**TEMA 5. INTRODUCCIÓN SENSORES & BIOSENSORES:** Definiciones, fundamentos y principios de funcionamiento. Elementos de biorreconocimiento molecular (ERM). Clasificación biosensores catalíticos y de afinidad. Transductores o Sensores químicos. Características deseables para S&B, miniaturización. Condiciones operacionales, calibración, controles positivos y negativos.

**TEMA 6. SENSORES POTENCIOMÉTRICOS:** Potenciometría: electrodos ión selectivos (de membrana de vidrio y de membrana líquida – de estado sólido o cristalinos) e ISFET (ion selective field effect transistor) Aplicación: pH, Calcio y Potasio.

**TEMA 7. BIOSENSORES ENZIMÁTICOS ELECTROQUÍMICOS:** Biosensores para sustratos (analitos) Metabolitos como glucosa, etc. Biosensores para la detección de toxinas: inhibición enzimática.

**TEMA 8. TENDENCIA DE LA QUÍMICA ANALÍTICA – SENSORÍSTICA:** Arreglos de Sensores. Naríz y Lengua electrónica. Sensorística en combinación con técnicas quimiométricas. Acoplamiento de biosensores a sistemas FIA. Bionanotecnología. Sistemas analíticos integrados miniaturizados: MEMS (Micro Electro Mechanical



///

System); Lab on a chip o  $\mu$ TAS (Micro Total Analytical System). Comercialización.

**TEMA 9. BIOSENSORES DE AFINIDAD – GENOSENSORES:** Comportamiento electroquímico del ADN. Interacción entre ADN y analitos de bajo peso molecular. Inmovilización de ADN simple y doble cadena. Estrategias de detección. Marcadores de genesensores electroquímicos. Biosensor para la detección de genotóxicos. Biosensores para la detección de secuencias de ADN (Biosensor para la detección de hibridación). Componentes del genesensor. Aplicaciones.

**TEMA 10. BIOSENSORES DE AFINIDAD – INMUNOSENSORES:** Inmunosensores. Reacción antígeno-anticuerpo sobre superficies electrónicas. Inmovilización de anticuerpos. Inmunoensayos electroquímicos. Estrategias de detección. Marcadores de inmunoensayos electroquímicos. Componentes de los inmunosensores. Formatos de inmunosensores. Estrategias de preconcentración del analito y eliminación de la matriz de la muestra. Especificidad. Sensibilidad. Modelos matemáticos de ajuste de los datos biológicos. Aplicaciones.

**TEMA 11. VALIDACIÓN DE MÉTODOS BIOANALÍTICOS:** Propiedades de un método de screening: Selectividad, Capacidad de detección ( $CC\beta$ ), Repetibilidad, Robustez, etc. Validación interlaboratorio o colaborativas. Ejemplos prácticos.

### 3- Carga Horaria

El curso consiste en 30 horas (equivalente a dos créditos de doctorado y maestría) distribuidas en dos grupos: 20 horas de teoría y 10 horas de trabajos prácticos de laboratorio

### 4- Actividades Prácticas

TP1. Aplicación de diseños experimentales para la optimización de metodologías de screening.

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. NAYA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

TP2. Biosensores de afinidad – Genosensores

TP3. Determinación de propiedades de los métodos de screening: selectividad, sensibilidad, capacidad de detección.

## 5- Modalidad

Teórico-práctico

## 6- Bibliografía

### Libros

- Analytical Chemistry 1998, Edited by R. Kellner, JM Mermet, M. Otto, H.M. Widmer. Editorial Wiley - VCH.A John Wiley & Sons, Inc., Publication.
- Analytical Biochemistry 1998, 3° Ed. Edited by DH. Holme & H. Peck. Editorial Prentice Hall.
- Analytical Electrochemistry 2001, 2° Edition. Edited by J. Wang, Editorial Wiley - VCH.A John Wiley & Sons, Inc., Publication.
- Sample Preparation Techniques in Analytical Chemistry (Chemical analysis a series of monographs on analytical chemistry and its applications), VOLUME 162, 2003, Edited by J. D. Winefordner, Editorial Wiley Interscience.
- Methods in Enzymology 2004, Edited by JN. Abelson & MI Simon.
- Bioanalytical Chemistry 2004, Edited by SR. Mikkelsen & E. Cortón, Editorial Wiley Interscience 2004.
- The immunoassay handbook 2005, Third Edition. Edited by David Wild Chapter 15 Immunological biosensors. Authors: JK. Gimzewski, J. Reed, MA. Teitell and P. Gordon Malan. Editorial Elsevier BV.
- Enzymatic Reaction Mechanisms 2007, Edited by PA. Frey & AD. Hegeman. Editorial Oxford University Press.
- Biochemical Engineering and Biotechnology 2007, Author(s): Ghasem D. Najafpour. Editorial B.V. Elsevier.

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
DTS. MARIA TERESA RESOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

### Publicaciones

- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA). 1999. STAR Protocol. Screening test for Antibiotic Residues. Second step. Communication du laboratoire LMV/ ITC/PO5/12AN-V. Laboratoire d'étude et de recherches sur les médicaments vétérinaires et les désinfectants. Fougères, Francia.
- Alais C., 1985. Ciencia de la leche. Ed. Reverte. Barcelona.
- Althaus, R.; Berruga, M.; Montero, A.; Roca, M.; Molina, M. 2009. Evaluation of a Microbiological Multi-Residue System on the detection of antibacterial substances in ewe Milk. Anal. Chim. Acta. 632: 156-162.
- Althaus, R.; Molina, M.; Peris, C.; Torres, A.; Fernández, N. 2003. Accuracy of BRT and Delvotest Microbial inhibition test as affected by composition of ewe's milk. J. Food Prot. 66: 473-478.
- Althaus, R.; Molina, M.; Rodríguez, M.; Fernández, N. 2001a. Evaluation of the BRT method for detection of betalactams antibiotics in ewe milk. Milchwissenschaft. 56 (10): 568-572.
- Althaus, R.; Molina, M.; Rodríguez, M.; Fernández, N. 2001b. Detection limits of betalactams antibiotics in ewe milk by Penzym<sup>®</sup> enzymatic test. J. Food Prot. 64: 1844-1847.
- Althaus, R.; Peris, C.; Montero, A.; Torres, A.; Molina, P.; Fernandez, N. 2002. Detection limits of antimicrobial agents in ewe milk by Delvotest<sup>®</sup>. Milchwissenschaft. 57: 660-664.
- Althaus, R.; Roca, M.; Molina, M. 2008. Elaboración de posibles estrategias válidas para la detección de residuos de antimicrobianos en leche. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, Madrid. pp. 52.
- Beerens H. y Luquet F.M., 1989. Guía práctica para el análisis microbiológico de la leche y los productos lácteos. Ed. Acribia. Zaragoza. España.
- Beltrán, M.C.; Romero, T.; Nagel, O. G.; Althaus, R.L.; Molina, M.P. 2011. Effect of detergent residues in goat's milk on the response of screening methods for antibiotic detection. International Dairy Federation. 2011.
- Capitan-Vallvey, L.F.; Fernandez Ramos, M.D.; Alvarez de Cienfuegos-

Es Fotorroquia Fiel de su Criador

  
Prof. MARIA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

- Galvez, P. 2002. Optical test strip for calcium determination based on a neutral ionophore. *Analytica Chimica Acta*, 451(2): 231-241
- Chirizzi, D.; Malitesta, C. 2011. Potentiometric urea biosensor based on urease immobilized by an electrosynthesized poly(o-phenylenediamine) film with buffering capability. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 157(1): 211-215.
  - Código Alimentario Español (CAE). Leche y derivados. Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. España.
  - Croucha, E.; Cowella, D.; Hoskins, S.; Pittson, R.; Hart, J. 2005. A novel, disposable, screen-printed amperometric biosensor for glucose in serum fabricated using a water-based carbon ink. *Biosensors and Bioelectronics*, 21 (5): 712-718.
  - Decisión 2002/657/CEE del Consejo del 12 de Agosto de 2002 por la que se aplica la Directiva 96/23/CE del consejo en cuanto al funcionamiento de los métodos analíticos y la interpretación de los resultados. *Diario Oficial* n° L 73: 30-31.
  - Diserens, J.; Beck Henzelin, A.; Le Breton, M.; Savoy Perroud, M. 2005. Antibiotics in milk: Actual situation & compilation of commercial available screening methods for the detection of inhibitors/antibiotics residues in milk. Informe técnico: Quality & Safety Department, Nestlé Research Center. Lausanne, Switzerland. Pp. 186.
  - Eggensteina, C.; Borchardta, M.; Diekmanna, C.; Gründiga, B.; Dumschata, C.; Cammanna, K.; Knolla, M.; Spener, F. 1999. A disposable biosensor for urea determination in blood based on an ammonium-sensitive transducer. *Biosensors and Bioelectronics*. 14 (1): 33-41.
  - Fabre, J.; Moretain, J.; Ascher, F.; Brouillet, O.; Berthelot, X. 1995. Main causes of inhibitors in milk a survey in one thousand french dairy farms. 27-31. *In Residues of Antimicrobial Drugs and Other inhibitors in Milk*. IDF S. I. N° 9505. International Dairy Federation. Bruselas, Bélgica.
  - Federación Internacional de Lechería FIL-IDF, 1991 Detection and confirmation of inhibitors in milk and milk products. Bull N° 258. Ed FIL-IDF. Bruselas, Bélgica.

Es Fotocopia Fiel de su Original

MARIA TERESA TABADA  
S.E.C. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

- Federación Internacional De Lechería N°258/1991. "Detection and confirmation of inhibitors in milk and milk products". Bull FIL n° 258 International Dairy Federation. Bruselas, Bélgica
- Federación Internacional de Lechería, FIL-IDF, 1989. Modern Microbiological Methods for Dairy Products. S. I. N° 8901. Ed. FIL-IDF, Bruselas, Bélgica.
- Federación Internacional de Lechería, FIL-IDF, 1993. Analytical Quality Assurance and Good laboratory Practice in dairy laboratories. S.I. N° 9302. Ed. FIL-IDF. Bruselas, Bélgica.
- Federación Internacional de Lechería, FIL-IDF, 1997. Monograph on Residues and Contaminants in Milk and Milk Products. S. I. N° 9101. Ed. FIL-IDF. Bruselas, Bélgica.
- Fox P., 1985. Developpments in dairy chemistry. 4 Vol. Ed. Elsevier. Amsterdam. Holanda.
- Fulcrand, R.; Bancaud, A.; Escriba, C.; He, Q.; Charlot, S.; Boukabache, A.; Gue, A. M. 2011. On chip magnetic actuator for batch-mode dynamic manipulation of magnetic particles in compact lab-on-chip. Sensors and Actuators B: Chemical, 160 (1), (2011) 1520-1528.
- Gao, Q.; Guo, Y.; Zhang, W.; Qi, H.; Zhang, C. 2011. An amperometric glucose biosensor based on layer-by-layer GOx-SWCNT conjugate/redox polymer multilayer on a screen-printed carbon electrode. Sensors and Actuators B: Chemical, 153(1): 219-225.
- Garcia, C.; Júnior, L.; Netoc, G. 2003. Determination of potassium ions in pharmaceutical samples by FIA using a potentiometric electrode based on ionophore nonactin occluded in EVA membrane. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 31(1): 11-18. Hauck, T. S.; Giri, S.; Gao, Y. 2010. Nanotechnology diagnostics for infectious diseases prevalent in developing countries Advanced Drug Delivery Reviews. 62 (4-5): 438-448.
- Gaudin, V.; Fontaine, J.; Maris, P. 2001. Screening of penicillin residues in milk by a surface plasmon resonance-based biosensor assay: comparison of chemical and enzymatic sample pre-treatment. Analytica Chimica Acta, 436:191-198.
- Hongbin, Y.; Guangya, Z.; Fook Siong, C.; Shouhua, W.; Feiwen, L. 2009.

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARIA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

Novel polydimethylsiloxane (PDMS) based microchannel fabrication method for lab-on-a-chip application. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 137(2): 754-761.

- Hoshino, T.; Sekiguchi, S.; Mugeruma, H. 2012. Amperometric biosensor based on multilayer containing carbon nanotube, plasma-polymerized film, electron transfer mediator phenothiazine, and glucose dehydrogenase. *Bioelectrochemistry*, 84: 1-5.
- Hussein, L.; Rubenwolf, S.; von Stetten, F.; Urban, G.; Zengerle, R. Krueger, M.; Kerzenmacher, S. 2011. Urea potentiometric enzymatic biosensor based on charged biopolymers and electrodeposited polyaniline. *Biosensors and Bioelectronics*, 26 (10): 4139-4145
- IDF-FIL (International Dairy Federation). 2002. Guidance for the standardized description of microbial inhibitor test<sup>®</sup>. IDF-FIL, Bull N° 183. International Dairy Federation. Bruselas, Bélgica.
- Jang, A.; Zou, Z.; Lee, KK; Ahn, CH.; Bishop, PL. 2010. Potentiometric and voltammetric polymer lab chip sensors for determination of nitrate, pH and Cd (II) in water. *Talanta*, 83(1): 1-8.
- Jung, W.; Jang, A.; Bishop, P.L; Ahn, C.H. 2011. A polymer lab chip sensor with microfabricated planar silver electrode for continuous and on-site heavy metal measurement. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 155(1): 145-153
- Kumar Jhaa, S.; Topkarb, A.; D'Souza, S. 2008. Development of potentiometric urea biosensor based on urease immobilized in PVA-PAA composite matrix for estimation of blood urea nitrogen (BUN). *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*, 70(6): 1145-1150.
- Laube, T.; Kergaravat, S.V.; Fabiano, S.; Hernández, S.; Alegret, S.; Pividori, M.I. 2011. Towards food safety for celiacs patients: magneto immunosensor for gliadin detection in gluten-free foodstuff. *Biosensors and Bioelectronics* 27: 46 – 52.
- Lemo, A.; Liébana, S.; Campoy, S.; Fabiano, S.; García, M.I.; Soutullo, A.; Zumárraga, M.; Alegret, S.; Pividori, M.I. 2010. A novel strategy for screening-out raw milk contaminated with *Mycobacterium bovis* on dairy farms by double-tagging PCR and electrochemical genosensing.

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
PROF. MARÍA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

International Microbiology, 13: 91-97

- Lermo, A.; Fabiano, S.; Hernández, S.; Galve, R.; Marcob, M.-P.; Alegret, S.; Pividori, M.I. 2009. Immunoassay for folic acid detection in vitamin-fortified milk based on electrochemical magneto sensors. Biosensors and Bioelectronics 24: 2057 – 2063.
- Luquet F.M., 1991. Leche y productos lácteos 1. Vaca, oveja y cabra. Ed. Acribia. Zaragoza. España
- Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, MAPA, 1994. Métodos Oficiales de Análisis. Tomo IV: Leche, productos lácteos, carne y productos cárnicos, miel, toma de muestras. Ed. MAPA. Madrid. España.
- Ministerio de Medio Ambiente, Medio Rural y Marino, 2009. <http://www.mapa.es/es/ganaderia/ganaderia.htm>
- Molina, M.; Althaus, R.; Balasch, S.; Torres, A.; Peris, C.; Fernandez, N. 2003. Evaluation of screening test for detection of antimicrobial residues in ewe milk. J. Dairy Sci. 86: 1947-1952.
- Montero, A.; Althaus, R.; Molina, A.; Berruga, I.; Molina, M. 2005. Detection of antimicrobial agents by specific microbiological method (Eclipse 100) for ewe milk. Small Rum. Res. 57: 229-237.
- Nagel, O., Molina, P., Zapata, M.L., Basílico, J.C., Althaus, R. 2009. Robust experimental design for optimizing the microbial inhibitor test for penicillin detection in milk. Letter Microbiologic Applied. 48: 744-749.
- Nagel, O., Zapata, M.L., Basílico, J.C., Molina, P., Althaus, R. 2009. Effect of Chloramphenicol on a Bioassay Response for the Detection of Tetracycline Residues in Milk. Journal of Food Drug Analysis. 7 (1) : 36-42.
- NAGEL, O.G.; ZAPATA, M.L.; BASÍLICO, J.C.; MOLINA, M.P; ALTHAUS, R.L. 2010. Estudio del sinergismo entre sulfamidas en leche y trimetoprim en un bioensayo que utiliza *Geobacillus stearothermophilus*. Revista FAVE, Sección Ciencias Veterinarias. Editorial de la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional del Litoral (ISSN 1666-938X). 8(1): 68-79.
- Nagel, O.G.; Molina, M.P; Althaus, R.L. 2011. Optimization of bioassay for tetracycline detection in milk by means of chemometric techniques. Letters in

Es Fotocopia Fiel de su Original

Prof. MARIA TERESA TABORDA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

Applied Microbiology (ISSN 0266-8254). 52: 245-252.

- Nagel, O.G; Molina, M.P.; Althaus, R.L. 2011. Microbial system for identification of antibiotic residues in milk. J. Food and Drug Analysis (ISSN 1021-9498). 19(3): 369-375.
- Nagel, O.G; Molina, M.P.; Althaus, R.L. 2011. Use chemometric techniques to optimization of a specific bioassay for betalactams in milk. Letters in Applied Microbiology (ISSN 0266-8254). In press.
- Nagel, O.G.; Beltrán, M.C.; Molina, M.P.; Althaus, R.L. 2011. Novel microbiological system for antibiotic detection in ovine milk. Small Ruminat Research (ISSN: 0921-4488). In press.
- Nouws, J.; Van Egmond, H.; Shulders, I.; Loeffen, G.; Schouten, J.; Stegeman, H. 1999. A microbiological assay system for assessment of raw milk exceeding EU maximum residue level. Int. Dairy J. 9: 85-90.
- Real Decreto 1728/2007 de 21 de diciembre, por el que se establece la normativa básica de control que deben cumplir los operadores del sector lácteo y se modifica el 16. Real Decreto 217/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan la identificación y registro de los agentes, establecimientos y contenedores que intervienen en el sector lácteo, y el registro de los movimientos de la leche. BOE, 17 de enero de 2008, nº 15: 3508-3519.
- Real Decreto 217/2004, de 6 de febrero de 2004 por el que se regulan la identificación y registro de los agentes, establecimientos y contenedores que intervienen en el sector lácteo, y el registro de los movimientos de la leche cruda de vaca. BOE, 19 de febrero de 2004, nº 43.
- Reglamento 178/2002/CEE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 28 de enero de 2002, por el que se establecen los principios y los requisitos generales de la legislación alimentaria, se crea la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria y se fijan procedimientos relativos a la seguridad alimentaria. Diario Oficial nº L 31: 1-24.
- Reglamento 2377/90/CEE del Consejo, de 26 de junio de 1990, por el que se establece un procedimiento comunitario de fijación de los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal. Diario Oficial nº L 224: 1-8.

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARÍA TERESA PABADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

- Reglamento 852/2004/CEE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril de 2004, relativo a la higiene de los productos alimenticios. Diario Oficial nº L 139: 1-54.
- Reglamento 853/2004/CEE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril de 2004, por el que se establecen normas específicas de higiene de los alimentos de origen animal. Diario Oficial nº L 139: 55-205.
- Reglamento 854/2004/CEE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril de 2004, por el que se establecen normas específicas para la organización de controles oficiales de los productos de origen animal destinados al consumo humano. Diario Oficial nº L 139: 206-319.
- Reglamento 882/2004/CEE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril de 2004, sobre los controles oficiales efectuados para garantizar la verificación del cumplimiento de la legislación en materia de piensos y alimentos y la normativa sobre salud animal y bienestar de los animales. Diario Oficial nº L 165: 1-141.
- Roca, M.; Borrás, M.; Molina, M. 2007. Evaluación de la validez de la determinación-semicuantificación de antibióticos en la leche cruda de vaca por los métodos comercializados en España. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Madrid, España. pp. 106.
- Sahoo, S.K.; Parveen, S.; Panda, J.J. 2007. The present and future of nanotechnology in human health care. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 3(1): 20-31.
- Singh, M.; Verma, N.; Garg, A.; Redhu, N. 2008. Urea biosensors. Review Sensors and Actuators B: Chemical, 134(1): 345-351
- Szczepanska, P.; Walczaka, R.; Dziubana, J.; Jackowskab, M.; Kempistyb, B.; Jaskowskib, J.; Bargiel, S. 2009. Lab-on-chip quality classification of porcine/bovine oocytes. Procedia Chemistry, 1, (1): 341-344
- Tsai, C.; Kondo, F. 2001. Improved agar diffusion method for detecting residual antimicrobial agents. J. Food Prot. 64: 361-366.
- Veisseyre R., 1980. Lactología Técnica. Ed. Acribia. Zaragoza. España
- Verma, N.; Singh, M. 2003. A disposable microbial based biosensor for quality control in milk. Biosensors and Bioelectronics, 18 (10): 1219-1224.



///

- Xie, Q.; Zhao, Y.; Chen, X.; Liu, H.; Evans, D. 2011. Wensheng Yang Nanosheet-based titania microspheres with hollow core-shell structure encapsulating horseradish peroxidase for a mediator-free biosensor. *Biomaterials*, 32 (27): 6588-6594.
- Zorraquino, M. 2008. Investigación de campo sobre tratamientos antimicrobianos en vacuno de leche en procesos patológicos no mamíticos. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Madrid, España. pp. 8.
- Zorraquino, M.; Berruga, M.; Molina, M. 2007. Investigación de campo de los antibióticos (principio activo-formulación) utilizados en vacuno de leche en España y patología tratada. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Madrid, España. pp. 73.

## ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA PARAMAGNÉTICA ELECTRÓNICA (EPR). PRINCIPIOS BÁSICOS Y APLICACIONES

### 1- Objetivos del curso

El objetivo de este curso es presentar a los estudiantes graduados las posibilidades de aplicación de la resonancia paramagnética electrónica, partiendo de una revisión de los principios generales de esta espectroscopía. Esto les facilitará el seguimiento de la bibliografía actual en el tema y les permitirá diseñar experimentos que puedan brindarles información de los sistemas de su interés. El curso está orientado a estudiantes de doctorado que necesiten utilizar EPR como herramienta de trabajo. Se hará especial énfasis en la caracterización de sistemas biológicos, como ser metaloproteínas, biomembranas y sus sistemas modelo. Los trabajos prácticos tendrán como objetivo básico capacitar al alumno para operar en forma autónoma el espectrómetro de EPR.

### 2- Carga horaria total y distribución de las actividades

Curso Intensivo de 60 hs totales, a razón de 6 horas diarias durante 10 días hábiles (dos semanas). El curso consta de parte teórica, experimental y de resolución de problemas y simulaciones.

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
M. MARÍA TERESA TABOADA  
SECC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

### 3- Método de evaluación y promoción

Aprobación de los Trabajos Prácticos, Examen final.

### 4- Programa analítico del curso

- i. El fenómeno de Resonancia Magnética. Cuantificación del momento angular. Espines electrónicos. Absorción de energía e intensidad de la señal de resonancia. Equilibrio térmico y relajación espín-red. El experimento de EPR. Espectrómetro básico de EPR, diferentes frecuencias de trabajo. Diferencias entre técnicas de onda continua (CW) y técnicas de pulsos. Caracterización de un espectro de EPR: intensidad, factor  $g$ , ancho y forma de línea, estructura de multipletes. Efectos de condiciones instrumentales: modulación y potencia de microondas. Alcances de la técnica y tipos de sistemas que se pueden estudiar: muestras amorfas, poli- y monocristalinas, soluciones líquidas y congeladas. Tipo de información que se puede obtener en cada caso. Experimentos de doble resonancia.
- ii. Interacciones que afectan el espectro de EPR: interacción dipolar, hiperfina isotrópica y anisotrópica. Promediación por movimiento. La interacción hiperfina isotrópica con múltiples núcleos. Efectos de la interacción con un único conjunto de  $n$  protones equivalentes y con múltiples conjuntos de protones equivalentes. Análisis detallado de la interacción hiperfina isotrópica para espines  $I = \frac{1}{2}$  ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) y  $I = 1$  ( $^{14}\text{N}$ ). Acoplamientos hiperfinos con núcleos de espines  $I > \frac{1}{2}$ . Apariencia de los espectros, cálculo del factor  $g$ , determinación del parámetro de interacción hiperfina isotrópica  $a_i$ .
- iii. Anisotropía de la interacción Zeeman y de la interacción hiperfina. Tensores  $g$  y  $A$ . Principios básicos de simulación de espectros de muestras policristalinas o soluciones congeladas. Espectros de muestras en solución.
- iv. Fenómenos dinámicos. Colapso de líneas de EPR por interconversión.

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARIA TERESA TABORDA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

- Promediación de anisotropías por movimiento o por interacción de intercambio. Efectos de la interacción hiperfina promediada sobre el ancho de línea. Efectos de concentración.
- v. El fenómeno de relajación. Modelo general. Tiempo de relajación longitudinal y transversal. Ecuaciones de Bloch. Anchos de línea. Ensanchamiento homogéneo e inhomogéneo. Discusión de algunos métodos para evaluar tiempos de relajación Variación con temperatura del tiempo de relajación. Efectos de la relajación sobre un espectro de EPR. Saturación. Formas de línea.
- vi. Iones de metales de transición. Efectos del campo cristalino. Interacción espín-órbita. Splitting de campo cero. EPR de metales de transición con espines mayores que  $\frac{1}{2}$ . Análisis de algunos casos particulares. Co(II), Fe(II) y Fe(III), etc.
- vii. Interacciones magnéticas entre centros paramagnéticos. Sistemas con una única línea colapsada por intercambio. Sistemas con líneas parcialmente colapsadas por intercambio. La interacción de intercambio y la interacción dipolar. Sistemas con espines mayores que  $\frac{1}{2}$ . Sistemas díméricos. Espectros de dímeros. Casos de intercambio débil e intercambio fuerte.
- viii. Marcadores de espín (radicales nitróxido). Estructura molecular, anisotropía de g y de la interacción hiperfina con  $^{14}\text{N}$ . Espectro de marcador inmovilizado y sus modificaciones por movimiento. Espectro en líquidos isotrópicos de baja viscosidad. Efectos de la polaridad del medio. Cálculo del tiempo de correlación rotacional. Aplicaciones: fluidez de membranas, microviscosidad citoplasmática, marcación dirigida a sitios en proteínas.
- ix. La técnica de EPR aplicada al estudio de iones metálicos paramagnéticos en metaloproteínas. Metales más comunes encontrados en proteínas. Titulaciones redox mediante EPR. Cuantificación de metales mediante EPR. Análisis de espectros con varias señales superpuestas.

Es Fotocopia Fiel to su Original

  
Prof. MARÍA TERESA TABUADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

- x. Aplicaciones específicas de EPR a diversas líneas de investigación. Seminarios a cargo de investigadores de los nodos del PME 438 y otros especialistas invitados, a confirmar.

### Trabajos Prácticos y de laboratorio

Práctico 1. Principios de funcionamiento del espectrómetro y operación del equipo. Adquisición de espectros a temperatura ambiente.

Práctico 2. Variación de los espectros con la potencia de microondas, modulación, ganancia, frecuencia y fase de modulación. Selección de condiciones óptimas para la adquisición de espectros.

Práctico 3. Espectros isotrópicos, axiales y rómbicos. Sistemas paramagnéticos con distintos tipos de interacciones (espín-espín, hiperfina).

Práctico 4. Fenómenos dinámicos en EPR. Promediación de las anisotropías. Análisis de espectros con interacción hiperfina en muestras sólidas y/o solución congelada. Espectros en solución. Efectos de la viscosidad.

Práctico 5. Efectos de la temperatura. Uso de los distintos sistemas para control de temperatura en el espectrómetro.

Práctico 6. Uso de marcadores de espín solubles y de membrana.

Práctico 7. Efectos de la frecuencia de microondas. Experimentos en banda Q (34 GHz).

Práctico 8. Simulación de espectros simples. Obtención de los parámetros de EPR. Programas más comunes.

### 5- Bibliografía

- Weil JA, Bolton JR, Wertz JE, *Electronic Paramagnetic Resonance*, John Wiley & Sons, Inc, New York, 1994.
- C.P. Slichter: *Principles of Magnetic Resonance*, 3ª edición (Springer Verlag, 1990, reimpresión 1992)
- Bencini A, Gatteschi D, *EPR of Exchange Coupled Systems*, Springer-Verlag, Berlin, 1990.
- I.D. Campbell y R.A. Dwek, *Biological Spectroscopy*,

Es Fotocopia Fiel de su Original

Prof. MARÍA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

Benjamin/Cummings, Menlo Park, California (1984)

- Berliner LJ, Reuben J (editores), *Biological Magnetic Resonance*, Vol 8: *Spin Labeling, Theory and Applications*, Plenum Press, New York, 1989.
- Poole, C. , *Electron Spin Resonance. A comprehensive treatise on experimental techniques*. Dover Publications, New York, 1983.
- S. Stoll, A. Schweiger, *EasySpin, a comprehensive software package for spectral simulation and analysis in EPR*. J. Magn. Reson. 178, 42-55 (2006). Ver también [www.easyspin.org](http://www.easyspin.org).
- T. Rojo, Lezama L., Barandiarán J.M. *Espectroscopia de Resonancia Paramagnética Electrónica*, Servicio Editorial Universidad del País Vasco, Bilbao, 1993.
- Pilbrow, JR, *Transition Ion Electron Paramagnetic Resonance*, Clarendon Press, Oxford, 1990.
- Carrington, A.D. McLachlan, *Introduction to Magnetic Resonance*, Harper & Row, New York, 1967.
- Abragam A, Bleaney B, *Electron Paramagnetic Resonance of Transition Ions*, Clarendon Press, Oxford, 1970

Se utilizarán además otros trabajos específicos publicados en revistas científicas

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARIA TERESA TABADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

## MODELADO MOLECULAR 3D DE SISTEMAS DE INTERÉS BIOLÓGICO

### 1- Objetivos

1. Familiarizar a los alumnos con los fundamentos e implementaciones de los métodos teóricos que se emplean para modelar las propiedades de moléculas, macromoléculas y agregados moleculares mediante el uso de computadoras.

2. Entrenar a los alumnos en el empleo de métodos de modelado molecular basados en la descripción empírica de las interacciones intra- e intermoleculares ("ab-initio" o "de novo") para hallar conformaciones moleculares de menor energía, promedios estadísticos, propiedades termodinámicas.

3. Entrenar a los alumnos en el empleo de métodos de modelado molecular basados en *modelado comparativo* (similitud de secuencias y/o de plegamientos) para predecir las estructuras tridimensionales de macromoléculas, en particular de proteínas.

4. Brindar a los alumnos un panorama de los conceptos subyacentes a técnicas empleadas en el modelado de interacciones de proteínas con otras moléculas (por ejemplo, "docking" ligando-receptor, o redes de proteínas interactuantes).

### 2- Organización del curso

Se dictará en forma intensiva durante 2 semanas, antes del comienzo del 2do cuatrimestre de 2015 en FBCB, **del 27 de julio al 7 de agosto de 2015**. Se dictarán clases todos los días, de lunes a viernes, de mañana y tarde, tal que totalicen una carga de 7 hs/día. Las mismas se distribuirán entre clases teóricas y prácticas según el desarrollo del curso. El curso posee una importante proporción de trabajos prácticos de informática cuyo desarrollo se realizará en el Aula de Informática Compartida (FBCB-FICH-FCM), utilizando software de uso gratuito para el ámbito académico, utilizando el sistema operativo Linux. Asimismo los alumnos deberán resolver las Guías de Problemas sobre los diferentes contenidos desarrollados que se les asignen.

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARÍA TERESA TARRADA  
SECC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

### 3- Carga horaria total

70 hs, incluyendo los horarios de exámenes

### 4- Evaluación

Se tomarán 2 evaluaciones sobre los contenidos teóricos y problemas al finalizar cada una de las 2 partes principales en que se divide el curso (I: Métodos de Modelado *ab-initio*; y II: Métodos de Modelado *comparativo* aplicados a proteínas). Cada una de estas evaluaciones incide sobre la nota final en un 45%. Se debe reunir un mínimo de 50/100 puntos en cada una de estas evaluaciones para aprobar el curso. El 10% restante de la nota final viene dado por el promedio de la calificación de las preguntas puntuales al finalizar los trabajos prácticos y las asignaciones de ejercicios que se soliciten. El puntaje final deberá en total ser igual o superior a 60 puntos para aprobar el curso.

### 5- Programa analítico

#### I. Métodos de Modelado *ab-initio*

1. La aproximación del Campo de Fuerzas
  - a. De la estructura electrónica a las fuerzas interatómicas clásicas.
  - b. Interacciones enlazantes (ligadura química). Los "tipos de átomos".
  - c. Interacciones no-enlazantes. Fuerzas de dispersión y electrostáticas.
  - d. El concepto de transferibilidad de los parámetros del Campo de Fuerzas. La diversidad de Campos de Fuerzas.
2. Los posibles objetivos del modelado molecular: "Conformaciones de mínima energía"; "Evolución temporal: la Dinámica Molecular"; "Promedios estadísticos no temporales: Montecarlo".
3. Búsqueda de las conformaciones de menor Energía potencial.
  - a. Complejidad del problema: Métodos matemáticos de optimización

Es Fotocopia Fiel de su Original



///

- b. El método del gradiente.
- c. El método de la dirección conjugada al gradiente.
- d. Búsqueda conformacional.

#### 4. La evolución temporal de la molécula: Dinámica Molecular

- a. La ecuación de Newton aplicada.
- b. Resolución aproximada: discretización temporal. El algoritmo predictivo.
- c. Cómo trabajar en condiciones de Energía constante, Temperatura constante y otras variantes.
- d. Sistemas de tamaño macroscópico: la aproximación de las celdas periódicas.
- e. Aproximaciones para el tratamiento de las interacciones no-enlazantes: radios de corte, sumas de Ewald.
- f. Aproximaciones para alargar el tiempo simulado: restricciones sobre los grados de libertad.
- g. Cálculo de propiedades promedio.

## II. Métodos de Modelado *comparativo* aplicados a proteínas

### 1. Almacenamiento y organización de la información experimental sobre estructura de proteínas.

Bases de datos de proteínas, Protein Data Bank (PDB) y sus derivadas. Programas visualizadores de las estructuras de proteínas. Mapas de Ramachandran. Bases de Datos de organización estructural de proteínas: SCOP y CATH.

### 2. Alineamiento de secuencias

- a. Alineamiento de secuencias. Indels. Identidad y similitud de secuencias. Matrices de probabilidad de mutaciones. Homología. Alineamiento múltiple de secuencias.
- b. Métodos de alineamientos simples, (i) basados en programación dinámica: Needleman-Wünsch, Smith-Waterman; (ii) heurísticos: FASTA, BLAST, gapped-BLAST y PSI-BLAST.

Es Fotocopia Fiel de su Original



///

- c. Métodos de alineamientos múltiples de secuencias: ClustaW. Definición de perfiles. Cadenas Ocultas de Markov y Bases de Datos de perfiles.
  - d. Métodos de predicción de motivos estructurales y dominios funcionales a partir de la secuencia de una proteína.
3. Predicción de la estructura terciaria basada en homología de proteínas.
- a. Métodos de predicción de la estructura tipo "cuerpo rígido". Modelado del esqueleto peptídico en zonas conservadas y en loops. Modelado de las cadenas laterales. Servidor SWISS-MODEL.
  - b. Métodos que satisfacen restricciones espaciales: MODELLER. Inclusión de restricciones de propiedades fisicoquímicas.
4. Predicción de la estructura terciaria basada en métodos de fold-recognition: Método de threading. Similitud estructural. Selección de las proteínas modelo. Modelado de fragmentos y armado del modelo final. Servidores y metaservidores académicos en Internet: mGenThreader, I-TASSER, y otros.
5. Análisis de la calidad de los modelos tridimensionales obtenidos: Detección de posibles problemas estéricos: Mapa de Ramachandran. Detección de distancias, ángulos de enlace y ángulos diedros anómalos: programas What If y PROCHECK. Detección de zonas de plegamiento problemático: QMEAN, VERIFY-3D, entre otros. Performance de diferentes predictores de estructura terciaria en CASP.
6. Refinamiento de los modelos:
- Corrección de errores en el alineamiento. Nueva búsqueda de homólogos utilizando métodos secuencia-perfil, perfil-secuencia y perfil-perfil. Dinámica Molecular con restricciones.
7. Predicción de interacciones moleculares y docking:
- Predicción de interacciones moleculares a partir de la estructura 3D: interacciones proteína-ligando, proteína-DNA, proteína-RNA y proteína-proteína. Predicciones, basadas en la estructura, de sitios activos de enzimas.

Es Fotocopia Fiel de su Original



///

Predicción de complejos macromoleculares por docking. Programa Autodock.  
Performance de las predicciones en competencias CAPRI.

8. Introducción a redes de proteínas interactuantes.

Bases de Datos de proteínas interactuantes (de multiorganismos y específicas del ser humano). Software de visualización de redes. Noción de interactomas y su representación por grafos. Integración de las predicciones de estructura, de función y de interacciones, obtenidas para proteínas.

#### 6- Bibliografía

- "Molecular Modelling. Principles and Applications. Second Edition", A.R. Leach, Prentice Hall, 2nd edition, 2001. (B-FBCB y B-P)
- "Simulación mediante Dinámica Molecular", J. Raúl Grigera, Editorial IFLP - La Plata, 2008. (B-P)
- "Understanding Molecular Simulation. From Algorithms to Applications", D. Frenkel and B. Smit, Academic Press, 1996. (B-FBCB y B-P)
- "Molecular Modelling for Beginners", A. Hinchliffe, Wiley, 2003. (B-FBCB y B-P)
- "Molecular Modeling and Simulation: An Interdisciplinary Guide", T. Schlick, Springer, 2nd edition, 2010. (B-P)
- "Intermolecular and Surface Forces", J.N. Israelachvili, Academic Press, 3rd edition, 2011. (B-P)
- "Essential Bioinformatics", J. Xiong, Cambridge University Press, 2006. (B-P)
- "Introducción a la Bioinformática", T.K. Altwood y D.J. Parry-Smith, Prentice Hall, 2002. (B-FBCB y B-P)
- "Introduction to Bioinformatics", A.M. Lesk, Oxford, 3rd edition, 2008. (B-P)
- "Protein Structure Prediction. Concepts and Applications", A. Tramontano, Wiley- VCH, 2006. (B-P)

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARIA TERESA TANCADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

- "Prediction of Protein Structures, Functions and Interactions", J.M. Bujnicki (editor), Wiley, 2009. (B-P)
- "Structural Bioinformatics", J. Gu and P.E. Bourne (editores), Wiley-Blackwell, 2nd edition, 2009. (B-P)
- "Molecular Modelling. Basic Principles and Applications. Second Edition", H.-D. Höltje, W. Sippl, D. Rognan and G. Folkers, Wiley-VCH, 2003. (B-FBCB y B-P)
- "The ten most wanted solutions in Protein Bioinformatics", A. Tramontano, Chapman and Hall, 2005. (B-P)

Además de trabajos publicados en revistas científicas especializadas.

*B-FBCB: Disponible en la Biblioteca de FBCB.*

*B-P: Disponible en las Bibliotecas Personales de los profesores.*

## TECNOLOGÍA DE CULTIVO DE CÉLULAS ANIMALES

### • Programa Analítico

#### ASPECTOS TEÓRICOS (40 hs.)

##### **Tecnología de células de mamífero: desarrollo y aplicaciones**

Breve reseña histórica del desarrollo de la tecnología de cultivos celulares. Descripción de las líneas celulares más comúnmente empleadas. Aplicaciones de los cultivos celulares: i) producción de células para reemplazo de tejidos y órganos (p. ej. producción de piel para trasplante de quemados); ii) producción de productos específicos, tales como virus (para vacunas virales de uso humano y veterinario) y moléculas bioactivas (proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, etc.); iii) otras aplicaciones, tales como valoración biológica de sustancias bioactivas, evaluaciones toxicológicas, evaluaciones infecciosas y evaluaciones nutricionales.

Es Fideicomiso Fiel de su Cargo

  
PROF. MARÍA TERESA TABORDA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

### **Características y crecimiento de cultivos celulares**

Concepto de cultivo primario, línea celular, clon. Cultivos adherentes y en suspensión. Mantenimiento y almacenamiento de células. Bancos de Células. Características morfológicas. Ciclo celular. Cinética de crecimiento. Tiempo de duplicación. Apoptosis. Necrosis.

### **Metabolismo de las líneas celulares continuas de mamíferos**

Fuentes de carbono y energía: metabolismo de glucosa, fructosa, manosa, galactosa, glutamina en cultivos celulares. Comparación con otros tipos celulares. Subproductos tóxicos: ácido láctico y amonio. Síntesis de precursores de la glicosilación. Estrategias metabólicas: acciones sobre el entorno celular, sobre el proceso de cultivo y sobre la célula. Ingeniería metabólica.

### **Requerimientos nutricionales de los cultivos celulares. Monitoreo de cultivos. Contaminantes de cultivos**

Requerimientos: Componentes físico-químicos (soporte o sustrato, temperatura, presión de O<sub>2</sub>, presión de CO<sub>2</sub>, pH, osmolaridad, sensibilidad mecánica, viscosidad, tensión superficial y formación de espuma, humedad del incubador, potencial redox); fuentes nutritivas (energía, carbono, nitrógeno, vitaminas, minerales); aditivos (indicador de pH, antibióticos, antiespumantes, suero, hormonas, lípidos, proteínas específicas); clasificación de medios de cultivos. Monitoreo: variables medidas on-line y off-line; determinación de la concentración de células viables y totales; de la viabilidad y nivel de enzimas deshidrogenadas; de la concentración de nutrientes (hexosas, aminoácidos, nucleótidos) y de catabolitos (lactato, amonio); determinación de proteínas y concentración de producto recombinante de interés; cálculo de la velocidad de transferencia de oxígeno. Estimación de los parámetros específicos del cultivo. Contaminantes: físicos (temperatura, presencia de burbujas, evaporación, exposición a la luz, vibraciones, superficie desnivelada, ruido); químicos (endotoxinas, iones metálicos, plasticatos, leachables de las membranas filtrantes); biológicos (bacterias, levaduras, hongos, micoplasma, virus, protozoos, artrópodos) y contaminación cruzada con otras líneas celulares.



///

### **Expresión y transferencia de genes heterólogos en células animales**

Gen de interés, vector de expresión, métodos de transferencia (físicos, químicos y biológicos), línea celular huésped, línea celular recombinante, optimización de crecimiento, metabolismo y productividad.

### **Glicosilación de proteínas recombinantes**

Estructuras de oligosacáridos presentes en glicoproteínas. Enlaces O- y N-glicosídicos. Síntesis de glicoproteínas en el retículo endoplásmico, procesamiento de los oligosacáridos en el retículo endoplásmico y en el complejo de Golgi. Efectos de la glicosilación sobre la bio-actividad (vía ocupación de sitios y vía alteración de la estructura primaria de oligosacáridos), sobre la farmacocinética y sobre la inmunogenicidad. Factores del cultivo que afectan la glicosilación.

### **Escalamiento de cultivos en biorreactores**

Características de un sistema de producción en gran escala. Clasificación de reactores (reactores tipo tanque agitado, reactores en columna, reactores de membrana, otros). Modos de operación (batch, fed-batch, quimiostato, perfusión). Cultivos adherentes y en suspensión en reactores. Dispositivos de perfusión.

### **Modelos de crecimiento y formación de productos**

Etapas de construcción de un modelo matemático (formulación de ecuaciones cinéticas, establecimiento de balances de masa, ajuste de parámetros, validación del modelo). Modelos no estructurados y no segregados. Modelos estructurados y no segregados. Modelos no estructurados y segregados.

## **CLASES PRÁCTICAS y TALLERES (40 hs.)**

### **Actividades:**

- Cultivar células de mamífero en condiciones de adherencia y suspensión; células CHO productoras de interferón- $\alpha 2b$  humano recombinante (rhIFN- $\alpha 2b$ ) e hibridomas productores de anticuerpos monoclonales (mAb) anti-rhIFN- $\alpha 2b$  en escala de laboratorio en frascos T, en frascos tipo spinner y en un biorreactor de agitación con perfusión.



///

- Monitorear diferentes condiciones de cultivo a través de los siguientes parámetros: concentración celular, concentración de nutrientes y catabolitos, producción de proteínas recombinantes y anticuerpos monoclonales. Determinación de biomasa por seco seco y de la composición elemental de las células.
- Obtener los parámetros específicos que caracterizan el crecimiento de cultivos en las condiciones estudiadas. Modelado de un cultivo de hibridomas.
- Ensayos de valoración biológica in vitro de interferón- $\alpha$ 2b humano recombinante.
- Talleres de presentación de casos de estudio y discusión de trabajos científicos.
  - Ignacio Amadeo: "Recuperación y procesamiento de productos generados en células animales"
  - Natalia Ceaglio: "Desarrollo y validación de bioensayos usando cultivos celulares"
  - Marina Etcheverrigaray: "Control de calidad de proteínas recombinantes de uso terapéutico"
  - Guillermina Forno: "Biosimilares"

## REGULACION FISIOLÓGICA, HORMONAL Y MOLECULAR DEL METABOLISMO DE HIDRATOS DE CARBONO, LÍPIDOS Y SU INTERRELACION CON EL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS

### 1- OBJETIVOS DEL CURSO

El objetivo es brindar al alumno una formación integral en el campo del metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y aminoácidos desde la perspectiva teórica, metodológica y técnica.

Es Fotocopia Fiel de su Original



///

## 2- CARGA HORARIA TOTAL Y DISTRIBUCION HORARIA DE LAS ACTIVIDADES

Total: 70 horas

Teoría- conferencias y seminarios: 20 horas

Teoría Prácticos: 30 horas

Taller: 20 horas

## 3- PROGRAMA ANALITICO

Transporte celular de hidratos de carbono: función de las proteínas transportadoras GLUT. Regulación nutricional molecular. Glicólisis, neoglucogénesis, metabolismo de las o pentosas: regulación fisiológica y molecular. Síntesis y degradación de glucógeno: regulación fisiológica y molecular. Secreción y acción de la insulina, glucagon y somatostatina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono: Regulación fisiológica y molecular. Rol de los factores de transcripción ChreBP. Interrelación del metabolismo de los hidratos de carbono y el ciclo de Krebs.

Metabolismo de las lipoproteínas: regulación fisiológica y molecular. Biosíntesis y oxidación de ácidos grasos: regulación fisiológica y molecular, interrelación de nutrientes. Regulación fisiológica y molecular de la síntesis de triglicéridos, rol del tejido adiposo. Metabolismo del colesterol: regulación fisiológica y molecular. Metabolismo del colesterol: regulación fisiológica y molecular. Metabolismo de los ácidos grasos polinosaturados. Regulación de la expresión génica en tejido lipogénicos. Rol de los factores de transcripción PPARalfa, SREBP-1c y LxR.

Visión general del metabolismo de los aminoácidos con mayor interés biológico. Su interrelación con el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos.

## 4- TALLERES

Formulación de un proyecto de investigación de un tema prefijado y su defensa. Se establecerán horarios de consulta.

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARIA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

## 5- TRABAJOS PRACTICOS

Aislamiento y determinación de la enzima Lipoproteína Lipasa (reguladora del metabolismo de las lipoproteínas) en el tejido adiposo.

Aislamiento celular: aislamiento de células beta pancreáticas.

## 6- BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA PARA EL DESARROLLO DE LOS TRABAJOS PRACTICOS

- Chicco A, D'Alessandro MWE; Karabatas L, Pastorale C, Basabe JC, Lombardo YB. Muscle lipid metabolism and insulin secretion in a nutritional model of insulin resistance. J of Nutrition 133:127-133 (2003).
- Pighin D, Karabatas L, Rossi A, Chicco A, Basabe JC, Lombardo YB. Fish oil affects pancreatic fat storage, pyruvate dehydrogenase complex activity and insulin secretion in rats fed a sucrose-rich diet. J Nutrition 133: 4095-4101 (2003).
- Rossi AS, Lombardo YB, Lacorte JM, Chicco A, Rouault C, Slama G, Rizkalla SW. Dietary fish oil positively regulates plasma leptin and adiponectin levels in sucrose-fed, insulin resistant rats. Am J Physiol Reg Integr Comp Physiol 289: 486-494 (2005).
- Pighin D., Karabatas L., Pastorale C., Dascal E., Carbone C., Chicco A., Lombardo Y.B., Basabe J.C. - J. Applied Physiology 98:1064-1069 (2005).
- Fortino MA, Lombardo YB, Chicco A. The reduction of dietary sucrose improves dislipidemia, adiposity and insulin secretion in an insulin resistant model. Nutrition 23:489-497 (2007).
- Protein purification protocols. Methods in Molecular Biology Vol 59. Editor: Shawn Dooman 1996. Department of Life Sciences, University of East London, UK.

Es Fotocopia Fiel de su Original

PROF. MARIA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DE  
CONSEJO SUPERIOR



///

## 7- BIBLIOGRAFIA

- Publicaciones periódicas: Material disponible en el Departamento de Ciencias Biológicas: FASEB Journal, The Journal of Nutrition, Metabolism Clinical and experimental, American Journal of Physiology.
- Como libros de consulta para refrescar conocimientos de la formación previa del alumno:  
Bioquímica. Sexta edición. J.M.Berg, J.L.Tymoczki, L. Stryer (2007)  
Bioquímica: Harper Manual Moderno 16º Edición  
Bioquímica. Tercera edición. C.K. Mathews, K.E. van Holm, K.G. Ahren (2006).  
Fundamentos de Bioquímica. Segunda edición. D.Voet, J.Voet, C.M.Pratt (2007).

## ANÁLISIS, DISEÑO Y OPTIMIZACIÓN DE REACTORES BIOLÓGICOS PARA DIFERENTES APLICACIONES BIOTECNOLÓGICAS

### 1- Objetivos del Curso

El presente curso de postgrado pretende abarcar, de una forma integrada, sistemática y coherente, temáticas vinculadas con el análisis, diseño y optimización de reactores biológicos empleados en diferentes procesos de la industria biotecnológica. Se partirá de cero (con la profundidad de un curso de posgrado) algunos conceptos básicos del estudio de reactores biológicos. Sin embargo, el énfasis estará puesto en las aplicaciones concretas de ciertos tipos de biorreactores: foto-biorreactores, reactores de esterilización, enzimáticos y de fermentación en estado sólido.

Es Fotocopia Fiel de su Original. Son objetivos del curso:

- Adquirir y aplicar conocimientos científicos y tecnológicos que permitan resolver situaciones problemáticas que involucren aspectos vinculados con el crecimiento de microorganismos en biorreactores y la producción de metabolitos.



///

- Desarrollar en el alumnado habilidades en la resolución de problemas de bioprocesos a través de su conceptualización, su representación con ecuaciones matemáticas, resolución y finalmente interpretación y análisis de resultados.

## 2- Carga horaria total y distribución horaria de las actividades

80 horas totales: 48 hs teórico-prácticas, 18 hs de prácticas (laboratorio y gabinete computacional) y 14 hs (estudio independiente y evaluación)

## 3- Programa analítico del Curso

### Clases teórico-prácticas:

#### **ASPECTOS ESTEQUIOMÉTRICOS Y ENERGÉTICOS DEL METABOLISMO Y DEL CRECIMIENTO CELULAR**

Estequiometría del crecimiento celular y formación de productos. Sustratos, producción de biomasa y de productos primarios y secundarios. Compuestos estequiométricamente limitantes. Compuestos limitantes del crecimiento. Factores de rendimiento. Balances elementales para el crecimiento. Grados de reductancia. Energética de los procesos metabólicos. Estimación de la generación de calor y del rendimiento energético de procesos metabólicos. Estimación del calor en procesos biológicos mediante el uso de grados de reductancia.

#### **ASPECTOS CINÉTICOS DEL METABOLISMO Y DEL CRECIMIENTO CELULAR**

Cinética de formación de biomasa y productos. Balances de masa y energía en procesos biotecnológicos. Relevancia de los aspectos estequiométricos, energéticos y cinéticos en el diseño de biorreactores. Velocidad específica de formación de biomasa. Modelos cinéticos no estructurados. Modelos cinéticos estructurados. Modelos simples de compartimentalización. Cinética de formación de

Es Fotocopia Fiel de su Original



///

productos. Modelos no estructurados para la formación de productos.

### **BIORREACTORES IDEALES**

Reactores Discontinuos y Continuos. Reactores ideales. Reactor tanque agitado ideal: operación en modos discontinuo y continuo. Hipótesis simplificadoras más comunes. Reactores semi-discontinuos ("semi-batch") con alimentación continua. Reactores continuos. Tiempo de residencia y tasa de dilución. El modelo de reactor ideal con flujo pistón. Balances de materia por componente.

Reactores Tanque Agitados en Estado Estacionario. Condición necesaria para la existencia de un estado estacionario para el caso de cinéticas no estructuradas. Condiciones de "lavado" ("wash-out") de un reactor continuo perfectamente agitado. Relación entre velocidad de formación de biomasa y consumo de sustrato limitante. Condiciones de máxima producción y de máximo rendimiento. La estabilidad del estado estacionario en reactores continuos. Quimiostato de Monod. Su aplicación para la determinación de parámetros cinéticos. Métodos de ajuste de parámetros.

### **BIORREACTORES REALES**

Reactores reales. Distribuciones de tiempos de residencia. Técnicas no invasivas: uso de trazadores. Diagnóstico de condiciones de mezclado deficiente en reactores agitados. Detección de corrientes de "by-pass", zonas estancas, etc.

Secuencia de reactores tanque perfectamente agitados. El reactor tubular de flujo pistón como caso límite. Reactor tubular con dispersión axial. Su simulación mediante una secuencia finita de reactores tanque perfectamente agitados. Coeficiente de dispersión axial y número de Peclet. Simulación de reactores no-ideales en base a reactores ideales combinados en diferentes arreglos.

### **FENÓMENOS DE TRANSPORTE EN REACTORES BIOTECNOLÓGICOS.**

Etapas y etapas limitantes. Coeficientes de transferencia de materia en sistemas gas-líquido. Área interfacial específica. Coeficiente global de transferencia de materia. Modelos teóricos para la estimación del coeficiente de transferencia en

Es Fotocopia Fide de su Original

Prof. NARIK SABOATA  
DE ALUM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

la fase líquida. Estimación del área interfacial gas-líquido. Su relación con el tamaño de burbuja. Fenómenos intervinientes: formación, ruptura y coalescencia de las burbujas. Correlaciones empíricas y semi-empíricas para la estimación del kLa. Correlaciones en base a grupos adimensionales. Determinación de las necesidades de aireación estándar en reactores biológicos. Potencias de mezclado mínimas y máximas en biorreactores.

### **APLICACIONES BIOTECNOLÓGICAS:**

#### **FOTO-BIORREACTORES (FBRs)**

Microalgas como sistemas modelo para el análisis y diseño de FBRs: Características biológicas de las algas microscópicas. Biodiversidad. Metabolismo y nutrición. Diferentes factores que influyen sobre el cultivo: temperatura, cantidad y calidad de luz. La radiación como sustrato: Su importancia en el diseño de Reactores. Relación entre Velocidad de Crecimiento y Radiación. La Radiación como un Continuo: Definición de Energía Radiativa, Intensidad de Radiación, Flujo Radiativo, Densidad de Energía Radiante, velocidad de absorción de energía radiante. Absorción y Dispersión de Radiación: In-scattering, Out-scattering, la Función de Fase. La Ecuación de Transferencia de Energía Radiante (RTE). Simulación del Campo Radiante por el método Monte Carlo. Aplicaciones (bio)tecnológicas de las microalgas: Producción de biomasa y de metabolitos secundarios. Géneros y especies de mayor trascendencia económica. Microalgas en nutrición humana y animal, acuicultura, biofertilizantes, producción de biodiesel, hidrógeno y metano. Bio-remediación. Aplicaciones biotecnológicas de microalgas modificadas genéticamente.

Análisis de Foto-biorreactores (FBRs). Diferentes configuraciones de FBRs. Aspectos energéticos y cinéticos: Modelos cinéticos de crecimiento de la biomasa algal y formación de productos intracelulares para microalgas. Análisis matemático de las ecuaciones cinéticas. Parámetros cinéticos característicos. Fenómenos de transporte en FBRs: Suministro de dióxido de carbono y remoción de oxígeno.

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Dña. MARÍA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

## REACTORES DE ESTERILIZACIÓN

Muerte térmica de microorganismos. Su cinética. Su tratamiento probabilístico. Distribución de rangos de vida. Rango de vida promedio de un grupo de esporos. Esterilización discontinua. Sus etapas. Ecuaciones de los perfiles temperatura-tiempo en reactores de esterilización discontinua: calefacción indirecta con vapor, calefacción directa por inyección de vapor, etc. Ejemplos de cálculo. Esterilización continua. Ventajas y desventajas respecto de la discontinua. Calefacción directa e indirecta. Reactores de esterilización tubulares. Tiempos de residencia. Diseño y simulación en base a modelos de dispersión. Ejemplos de cálculo.

## BIORREACTORES ENZIMÁTICOS

Breve revisión de conceptos fundamentales de cinética enzimática. Derivación de expresiones cinéticas a partir de diferentes mecanismos e hipótesis simplificadoras: etapa determinante y estado estacionario.

Enzimas inmovilizadas. Interferencia de los procesos de transferencia de materia (difusión) con la velocidad de reacción enzimática. Caso de las enzimas inmovilizadas en placas porosas. El número de Damköhler. Factor de efectividad.

Difusión y reacción enzimática en el interior de matrices porosas esféricas. Módulo de Thiele. El factor de efectividad y el módulo de Thiele.

## REACTORES PARA FERMENTACIÓN EN ESTADO SÓLIDO

Introducción. Historia del bioproceso de fermentación en estado sólido. Microorganismos comúnmente utilizados. Sustratos: características y composición. Reactores: análisis, modos de operación y scaling up. Modelado. Controles del proceso. Ventajas y desventajas. Ejemplos de aplicación.

### Clases de trabajos prácticos:

Se propone la realización de actividades prácticas de laboratorio y en gabinete informático.

Es Fideicomiso Fiel de su Cargo.

  
PROF. MARÍA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

Las actividades de laboratorio consisten en la realización de cultivos de microalgas en un FBR escala laboratorio. Durante el transcurso de las corridas experimentales se efectuarán periódicamente tomas de muestra para realizar determinaciones experimentales con el fin de obtener la información necesaria para analizar la influencia de distintos factores fisicoquímicos (calidad y cantidad de luz, nitrógeno, temperatura, entre otros) sobre el crecimiento de los cultivos y la formación de productos.

La secuencia de trabajo incluye:

- Montaje de dispositivos de cultivo (foto-biorreactores) escala laboratorio. Inoculación. Metodologías y técnicas analíticas para el seguimiento del avance de la reacción en las corridas experimentales.

- Verificación del régimen de mezclado en los reactores operados en forma semi-continua mediante técnicas de determinación de tiempos de residencia con trazadores inertes.

- Determinación de los parámetros que afectan la transferencia de materia en la interfase gas-líquido. Determinación del parámetro  $k_L a$  para el  $CO_2$  y el  $O_2$ .

- Modelado fisicoquímico de los medios de cultivo para el crecimiento de algas unicelulares de agua dulce (incluye actividades en gabinete informático).

- Modelado del campo radiante en el interior del reactor (medio participativo con absorción y dispersión). Incluye actividades en gabinete informático.

- Modelado matemático de las reacciones de propagación celular de las microalgas y de producción de metabolitos de interés.

#### 4- Bibliografía del curso (indicando forma de acceso a la misma)

Toda la Bibliografía está disponible en la Biblioteca Centralizada "Ezio Emiliani" y/o en la Cátedra de Operaciones y Procesos Biotecnológicos (FBCB-UNL).

- Bailey, J.E., Ollis, D.F. 1986. "Biochemical Engineering Fundamentals", McGraw Hill Chemical Engineering Series; McGraw Hill Publishing Company; New York.
- Nielsen, J., Villadsen J. 1994. "Bioreaction Engineering Principles", Plenum Press, New York.

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
D<sup>CA</sup> MARIA TERESA TABOADA  
SEC. ACM, D.C.  
CONSEJO SUPERIOR



///

- Doran, P. 1995. "Bioprocess Engineering Principles". San Diego, CA. Academic Press.
- Dunn, I.J., Heinzle, E., Ingham, J., Prenosil, J.E. 1992. "Biological Reaction Engineering", VCH, Weinheim.
- Winkler, M.A. (Ed.) 1990. "Chemical Engineering Problems in Biotechnology". Elsevier Applied Science for SCI (Society of Chemical Industry), London.
- Levenspiel, O. 1972. "Chemical Reaction Engineering", John Wiley & Sons, Inc., New York.
- Vogel, H. C. 1983. "Fermentation and Biochemical Engineering Handbook"; Principles, Process Design and Equipment, Noyes Publications, Park Ridge, New Jersey.
- Millis, N. F., Humphrey, A. E., Aiba, S. 1973. "Biochemical Engineering", Academic Press, New York.
- Flickinger, M. C., Drew, S.W. "Encyclopedia of Bioprocess Technology: Fermentation, Biocatalysis". 1999. John Wiley & Sons, Inc.
- Najafpour, G.D. "Biochemical Engineering and Biotechnology". 2007. Elsevier.
- Stephanopoulos, G. N., Aristidou, A. A., & Nielsen, J. 1998. "Metabolic engineering: Principles and methodology". San Diego, CA. Academic Press.
- Belter P.A., Cussler E.L., Hu Wei-Shou. 1988. "Bioseparations. Downstream Processing for Biotechnology". Editorial: John Wiley & Sons, New York (USA).
- Harrison R.G., Todd P., Rudge S.R. 2002. "Bioseparations Science and Engineering". Editorial: Oxford University Press.
- Bird RB, Stewart WE, Lightfoot EN. 1960. "Fenómenos de transporte". Editorial: Reverté S.A.
- Subramanian G. (Ed.). 1998. "Bioseparation and Bioprocessing, Vol. 1. Biochromatography, Membrane Separations, Modeling, Validation". Editorial: Wiley-VCH
- Subramanian G. (Ed.). 1998. "Bioseparation and Bioprocessing, Vol. 2. Processing, Quality and Characterization, Economics, Safety and Hygiene".

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARÍA TERESA TABOAC  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

Editorial: Wiley-VCH

- "Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry". Wiley-VCH, New York (USA).
- Andersen R.A. Algal Culturing Techniques. Elsevier Academic Press. 2005
- Atlas R.M. Handbook of Media for Environmental Microbiology. Second Edition. Taylor & Francis Group. 2005.
- Aris, R. Introduction to the Analysis of Chemical Reactors. Prentice-Hall, INC. 1965.
- Brodie J., Lewis J. Unravelling the algae: the past, present, and future of algal systematics. CRC Press. Taylor & Francis Group. 2007.
- Carberry J.J. y A. Varma (eds.). Chemical Reactor and Reactor Engineering, Marcel Dekker Inc., 1987.
- Dey P.M., Harborne J.B. Plant Biochemistry. Academic Press. 1997.
- Froment G.F. y K.B. Bischoff. Chemical Reactor Analysis and Design. J. Wiley & Sons, 2nd edition, 1990.
- Heldt H.W, Heldt F. Plant Biochemistry. Elsevier Academic Press. 2005.
- Lee R.E. Phycology. Fourth edition. USA Cambridge University Press. 2008.
- Nielsen J. and Villadsen J. Bioreaction Engineering Principles, Plenum Press, New York, 1994.
- Özişik, M. N. Radiative Transfer and interactions with conduction and convection; Wiley. New York, 1973.
- Reitz, John R. y Milford, Frederick J.. Foundations of Electromagnetic Theory. Addison-Wesley Publishing Company, Inc. 1960.
- Richmond A. Handbook of Microalgal Culture: Biotechnology and Applied Phycology. Blackwell Science Ltd. 2004.
- Siegel, R.; Howell, J. R. Thermal radiation heat transfer, 4th ed.; Hemisphere Publishing Corp. Bristol, PA, 2002.

Artículos científicos de revistas tales como: Journal of Biotechnology, Biochemical Engineering Journal, AIChE Journal, Chemical Engineering Journal, Chemical Engineering Science, Biotechnology Journal, Biotechnology and Bioprocess Engineering, Biotechnology and Bioengineering, Applied Microbiology and Biotechnology, Biotechnology Progress, Bioseparation, entre otras.

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARÍA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

## DISEÑO DE VACUNAS EXPERIMENTALES PARA EL CONTROL DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

### 1- **Objetivos del Curso: enunciados con amplitud suficiente como para brindar una idea exacta del contenido del mismo.**

El conocimiento del sistema inmune de animales y humanos, la biología de los agentes infecciosos así como la interrelación entre estas dos entidades, han presentado en los últimos años innumerables avances. A su vez nuevas herramientas surgidas de distintos campos como la bioinformática o la caracterización molecular mediante métodos de precisión como espectroscopia de masas por ejemplo, han permitido un salto cualitativo en el desarrollo de vacunas en la última década. Se presentarán en este curso diferentes estrategias y herramientas basadas en los avances mencionados. El curso consistirá en clases teóricas de introducción y actualización del tema. Además se realizarán trabajos prácticos en donde se llevarán a cabo metodologías para la selección de inmunógenos, formulación mediante liposomas y evaluación de las respuestas inmunes obtenidas en un modelo murino.

### 2- **Carga horaria total y distribución horaria de las actividades**

Total 62 horas

Días	9 a 13 hs	14 a 17 hs
06/09/2011	Teoría	
13/09/2011	Teoría	
20/09/2011	Teoría	
27/09/2011	Teoría	
04/10/2011	Teoría	TP Nº 1
11/10/2011	Teoría	TP Nº 2 Primera Parte
18/10/2011	Teoría	TP Nº 2 Segunda Parte
25/10/2011	Teoría	TP Nº3 Primera Parte
01/11/2011	Teoría	TP Nº3 Segunda Parte
08/11/2011	Teoría	TP Nº 3 tercera Parte
15/11/2011	Teoría	
22/11/2011	Teoría	
29/11/2011	Teoría	

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
PRIMICIA TERESA TABARCA  
S.E.C. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

### 3- Programa analítico del Curso

#### I. Introducción:

Presentación de las estrategias clásicas y tendencias actuales para el desarrollo de vacunas. Análisis de paradigmas en las estrategias de inmunomodulación: Búsqueda de una respuesta que simule la natural pero sea segura vs búsqueda de respuestas diferentes a las naturales.

#### II. Estrategias generales para la obtención de vacunas

II.1. Vacunas inactivadas, atenuadas y modificadas: métodos clásicos. Atenuación por técnicas de ingeniería genética: recombinación genética, mutagénesis dirigida, delección. Controles de atenuación e inactivación. Vectores virales (retrovirus, lentivirus, adenovirus) y bacterianos (bacterias lácticas, probióticos, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* spp., BCG).

II.2. Vacunas a subunidades: proteínas purificadas, proteínas recombinantes, polisacáridos, VLP, toxoides, péptidos sintéticos.

II.3. Inmunización génica. Fundamentos. Diseño de vectores. Vacunas en fase de estudio clínico.

#### III. Selección de epítopes candidatos a inmunógenos

III.1. Epítopes inmunodominantes y subdominantes. Estrategias para la selección de epítopes candidatos a inmunógenos. Criterios experimentales empíricos y basados en los conocimientos actuales de la respuesta inmune frente a cada infección particular. Selección de inmunógenos: screening de antígenos

III.2. Vacunología reversa. Utilización de base de datos. Análisis de genomas, Algoritmos de predicción de antigenicidad, Algoritmos de predicción de capacidad de unión a moléculas del CMH.

#### IV. Sistemas de administración

IV.1. Adyuvantes: Inmunidad innata: receptores celulares, PAMP. Inmunidad de mucosas. Tipos de adyuvantes: inmunoestimuladores (derivados bacterianos, citoquinas, secuencias CpG, agonistas de receptores), proteínas carrier, geles.



///

VI.2 Vehículos: proteínas carrier, liposomas, ISCOMs, geles.

VI.3. Utilización de Células Dendríticas como estrategia de inmunomodulación para formular vacunas. Aplicación de células dendríticas tratadas con antígenos de Fasciola hepática y ligandos para receptores Toll en la modulación de respuestas inmunoprotectivas o anti-inflamatorias.

#### V. Evaluaciones de inmunógenos y vacunas

V.1. Evaluación de las respuestas obtenidas con vacunas experimentales:

V.I.a Evaluación de la proliferación de linfocitos en respuesta a antígenos específicos.

V.I.b. . Evaluación de citoquinas en respuesta a antígenos específicos utilizando ELISPOT, ELISA en sobrendante de cultivo e inmunohistoquímica.

V.I.c Evaluación de citoquinas en respuesta a antígenos específicos utilizando RT-PCR convencional y/o real time.

V.I.d. Evaluación de subpoblaciones celulares, citoquinas y marcadores de activación en respuesta a antígenos específicos utilizando citometría

V.I.e. Evaluación funcional de respuestas humorales mediante el uso de cultivo de células

V.II. Evaluación de la eficacia de vacunas veterinarias

#### VI. Aplicación de vacunas a diferentes entidades

Desarrollo de distintos enfoques por distintos autores tendientes a obtener vacunas para agentes infecciosos representativos de infecciones virales, bacterianas o parasitarias.

-Desarrollo de vacunas para estreptococos uberis

-Mutante auxótrofa de Staphylococcus aureus como potencial herramienta inmunoproláctica en la portación nasal

-Vacunas para el control de la poliomeilitis y utilización de Virus oncolíticos para la inmunomodulación

- Desarrollo de vacunas para Bordetella pertussis

-En búsqueda de vacunas protectivas frente a infecciones causadas por protozoarios.

Es Fidejura Fiel de su Digno...

  
PROF. MARÍA TERESA TARGUI  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

-Desarrollo de una vacuna recombinante contra Fasciola hepática en rumiantes: avances y perspectivas.

### TRABAJOS PRACTICOS

TPN 1: Presentación de herramientas de bioinformática para familiarizar al alumno con bases de datos de epítopes y programas de predicción de epítopes B y T.

TPN2: Desarrollo de un TP en el que se prepararán liposomas y se realizará un protocolo de inmunización con proteínas recombinantes formulando las proteínas recombinantes con liposomas.

TPN 3: Evaluación de las respuestas celulares obtenidas mediante el protocolo de inmunización.

### 4- Bibliografía del curso

#### LIBROS

- Abbas A.K. (2008) Inmunología Celular y Molecular. Ed. Elsevier. Barcelona
- Fairborn L. (2005) Inmunología. Ed. Panamericana.
- Janeway, Charles A.; Travers, Paul; Walport, Mark; Shlomchik, Mark. (2005) Immunobiology 6th ed. Garland Science. New York and London.
- Sambrook, J.; Fritsch, E.; Maniatis, T. (1989). Molecular cloning: a laboratory manual, 2nd. Ed. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York.

#### PUBLICACIONES PERIÓDICAS

- Aguilar Rubido, Julio C y Leal Angulo, María de Jesús. (2000) Adyuvantes vacunales: estado actual y nuevas tendencias. BA,17(3): 147-160.
- Baldi P, Brunak S, Chauvin Y, Andersen CA, Nielsen H. (2000 ) Assessing the accuracy of prediction algorithms for classification: an overview. Bioinformatics. 16(5):412-24
- Criado MT, Sánchez S, Ferreirós CM .Classic vaccinology and advances in

Es Fotocopia Fiel de su Original

Prof. MARIA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

- vaccine design. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008 Nov;26(9):564-72
- Drug Discov Today. 2003 May 15;8(10):459-64.
  - Ertl, P. F. and L. L. Thomsen (2003). "Technical issues in construction of nucleic acid vaccines." *Methods* 31: 199-206.
  - Hansson M, Nygren PA, Stahl S. (2000) Design and production of recombinant subunit vaccines. *Biotechnol Appl Biochem*, 32 (2):95-107.
  - Kersten, G. F. A. and D. J. A. Crommelin (2003). "Liposomes and ISCOMs." *Vaccine* 21: 915-920
  - Liljeqvist Sissela, Stahl Stefan. (1999) Production of recombinant subunit vaccines: protein immunogens, live delivery systems and nucleic acid vaccines. *Journal of Biotechnology*, 73: 1-33.
  - Lindblad EB. (2004). Aluminium adjuvants--in retrospect and prospect. *Vaccine*, 9;22(27-28):3658-68.
  - Lundegaard C, Lund O, Kesmir C, Brunak S, Nielsen M. (2007) Modeling the adaptive immune system: predictions and simulations. *Bioinformatics*. 23(24):3265-75.
  - McSparron H, Blythe MJ, Zygouri C, Doytchinova IA, Flower DR. (2003) JenPep: a novel computational information resource for immunobiology and vaccinology. *J Chem Inf Comput Sci*. 43(4):1276-87.
  - Mora M, Veggi D, Santini L, Pizza M, Rappuoli R. (2003) Reverse vaccinology. *Drug Discov Today*. 8(10):459-64.
  - Mora M, Veggi D, Santini L, Pizza M, Rappuoli R. Reverse vaccinology.
  - Pashine, A., N. M. Vallante, et al. (2005). "Targeting the innate immune response with improved vaccine adjuvants." *Nature Medicine* 11(4): S63-S68.
  - Perrie Y, Mohammed AR, Kirby DJ, McNeil SE, Bramwell VW. Vaccine adjuvant systems: Enhancing the efficacy of sub-unit protein antigens. *Int J Pharm*. 2008. En Prensa. doi:10.1016/j.ijpharm.2008.04.036
  - Plotkin, S. A. (2005). "Vaccines: past, present and future." *Nature Medicine* 11(4): S5-S11.
  - Reytrat JM, Pelicic V, Gicquel B, Rappuoli R. (1998) Counterselectable Markers: Untapped Tools for Bacterial Genetics and Pathogenesis *Infection*

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
P. MARIA TERESA TABOADA  
S.C. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

and Immunity 66(9): 4011-4017

- Rosenthal, K. S. and D. H. Zimmerman (2006). "Vaccines: All Things Considered." *Clinical and Vaccine Immunology* 13(8): 821-829.
- Sette A, Fikes J. (2003) Epitope-based vaccines: an update on epitope identification, vaccine design and delivery. *Curr Opin Immunol*, 15(4):461-70.
- Sette A, Fikes J. Epitope-based vaccines: an update on epitope identification, vaccine design and delivery. *Curr Opin Immunol*, 2003 Aug;15(4):461-70.
- Sjölander, A., J. C. Cox, et al. (1998). "ISCOMs: an adjuvant with multiple functions." *Journal of Leukocyte Biology* 64: 713-723.
- Soo Kie Kima, Govindaswami Ragupathia, Cristina Mussellia, Sun-Ju Choib, Yoon Sun Parkc, Philip O. Livingstona,\* Comparison of the effect of different immunological adjuvants on the antibody and T-cell response to immunization with MUC1-KLH and GD3-KLH conjugate cancer vaccines *Vaccine* 18 (2000) 597±603
- Thalhamer J, Leitner W, Hammerl P, Brtko J. (2001) Designing immune responses with genetic immunization and immunostimulatory DNA sequences. *Endocr Regul*, 35(3):143-66.

En la Facultad de Ciencias de TUD:

- Microscopia Electrónica de Barrido. Carga horaria: 45 h
- Análisis de interacciones de proteína. Carga horaria: 45 h
- Enzimas microbianas en biotecnología y biocatálisis: Carga horaria: 45 h
- Microscopia electrónica de sistemas genético: Carga horaria: 45 h
- Papel de los lípidos en el desarrollo y el ciclo de vida de un organismo modelo: Carga horaria: 45 h

Los cursos que ofrece la TUD se encuentran como parte de la currícula de Posgrado.

Para mayor información ver:

[http://tudresden.de/die\\_tu\\_dresden/fakultaeten/fakultaet\\_mathematik\\_und\\_naturwissenschaften/fachrichtung\\_biologie/studium/die\\_tu\\_dresden/fakultaeten/fakultaet\\_ma](http://tudresden.de/die_tu_dresden/fakultaeten/fakultaet_mathematik_und_naturwissenschaften/fachrichtung_biologie/studium/die_tu_dresden/fakultaeten/fakultaet_ma)

Es Fotocopia Fiel de su Original

Prof. MARI TERESA TABOADA  
D.E.C. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

thematik\_und\_naturwissenschaften/fachrichtung\_biologie/studium/

#### **IV.b- Requisitos de aprobación y acreditación de los Cursos de Formación Superior**

Los Cursos de Posgrado realizados por el doctorando deberán ser presenciales y serán acreditados si cumplen con los requisitos previstos en los Artículos 17 y 18 del Reglamento de la Carrera.

#### **IV.c- Metodología de cursado, permanencia de alumnos y duración de la carrera**

El Doctorado en Bioquímica y Biología Aplicada es una carrera interinstitucional, presencial con una duración máxima de cuatro (4) años, los que serán contabilizados a partir de la admisión del postulante. Cualquier solicitud de prórroga para la presentación de la Tesis deberá incluir el pedido de readmisión y contar con el aval fundamentado de los miembros del Comité Asesor de Tesis, será como máximo de un (1) año y deberá ser resuelta por el CD de la FBCB-UNL.

Serán condiciones de Baja de la Carrera:

i. El incumplimiento en la reinscripción anual en el Sistema de Alumnado de Posgrado en la UNL.

ii. La calificación como "No aceptable" en dos (2) informes anuales.

iii. Incumplimiento de la aprobación del curso de idioma impartido en la universidad extranjera.

iv. El vencimiento del plazo máximo de duración de la carrera, de cuatro (4) años. Ante una solicitud debidamente justificada del doctorando con el aval de su equipo de dirección, el CA-DBBA, podrá recomendar al CD el otorgamiento de un plazo adicional, el que no deberá superar un (1) año.

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
PROF. MARIA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

#### **IV.d- Mecanismos de orientación y supervisión de los alumnos**

Una vez aceptada la solicitud de inscripción del postulante, el CA-DBBA le designará un Comité Asesor de Tesis que estará conformado por al menos cuatro (4) docentes-investigadores, dos de los cuales serán los Directores de Tesis, uno en cada Institución (Argentina y Alemania); los miembros restantes podrán ser docentes-investigadores con experiencia en el tema de trabajo pertenecientes a cualquiera de las dos Instituciones involucradas en la Carrera, TUD y UNL, o de otra Institución que acredite prestigio académico.

Este Comité estará encargado del seguimiento del alumno durante el Trabajo de Tesis, orientándolo para que su labor alcance la necesaria jerarquía científica para lo cual será el responsable de la evaluación de los Informes Anuales presentados según lo previsto en el Artículo 10 del Reglamento de la carrera y, finalmente, autorizará o no la presentación final del manuscrito de Tesis.

#### **IV.e- Características del Trabajo Final (Tesis de Doctorado) y forma de evaluación**

Una vez que el postulante haya cumplido con los requisitos previstos en el Artículo 9 incisos a, b, c y d del Reglamento de la carrera y concluido el trabajo de investigación, el Comité Asesor de Tesis aconsejará al aspirante la redacción del manuscrito de Tesis, el mismo será evaluado por un jurado experto. Ver Artículos 20, 21, 22, 23 y 24 del Reglamento de la carrera.

#### **V- REGLAMENTOS**

**V.a- Reglamento del DBBA: Ver ANEXO I**

**V.b- Reglamento del Comité Académico del DBBA: Ver ANEXO II**

Es Fideicomiso Fiel de su Original

  
Prof. MARÍA TERESA TABORDA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

## **VI- REQUISITOS DE INGRESO**

Podrán solicitar la inscripción como aspirantes aquellas personas que posean Título Universitario de Bioquímico/a, Licenciado/a en Biotecnología, u otro título afín a la temática de la carrera, otorgado por Universidades reconocidas por la autoridad competente y los graduados en Ciencias Naturales de Universidades Alemanas habiendo cumplido la formación de Master en éstas áreas del conocimiento.

La presentación de la solicitud de inscripción en la UNL deberá ajustarse a lo previsto en el Artículo 5 del Reglamento de la Carrera. Para su inscripción en la TUD, el aspirante deberá cumplimentar los requisitos que ésta especifique.

## **VII- FINANCIAMIENTO, INFRAESTRUCTURA Y EQUIPAMIENTO DISPONIBLE PARA LA CARRERA:**

### **VII.a- Financiamiento:**

Se prevé financiamiento para las movilidades de alumnos y docentes en el marco de la Convocatoria de CUA-DAHZ. También se estima que podrá concursarse en convocatorias ad hoc por subsidios destinados a proyectos de investigación en los cuales se enmarcaran las tesis.

### **VII.b- Disponibilidad de aulas, laboratorios, u otro.**

Las Facultades de Bioquímica y Cs. Biológicas de la UNL y la Facultad de Ciencias de la TUD, sedes académicas de la Carrera, ponen a disposición de la misma su infraestructura edilicia y equipamiento.

En la FBCB se dispone de 3 aulas destinadas preferentemente al dictado de los cursos de posgrado, el Aula Vigil, el Aula Marcipar y el Aula N°2.4. Las mismas están provistas de medios audiovisuales modernos.

Las inversiones en infraestructura y equipamiento que realiza la Institución son dirigidas a mejorar la oferta académica tanto para el grado como el posgrado. Los espacios de laboratorio y equipamiento destinado a investigación pueden ser asignados con preferencia, pero no con exclusividad, a las actividades del posgrado. En dichos ámbitos también desarrollan actividades estudiantes de grado,

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARIA TERESA TAGADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

que realizan pasantías, tesinas, becas de iniciación a la investigación científica. Se considera que se cuenta con espacios físicos y equipamiento científico-tecnológico moderno y acorde para la realización de investigaciones en el campo disciplinar del Doctorado.

La FBCB concursa permanentemente por fondos destinados a mejorar la oferta de equipamiento e infraestructura tanto a nivel local con regional. Se tiene acceso a la Biblioteca Digital del MinCyT y otras bases de datos. Se continuará con las inversiones para la ampliación y mantenimiento de la red informática que se encuentra conectada a Internet e Internet 2.

Durante el año 2014 se concretó la construcción de un droguero central y depósito de residuos químicos, radiactivos y patológicos en un predio adyacente al edificio de la FBCB en Ciudad Universitaria.

#### **VII.c- Matrícula y posibilidad de becas**

Las Instituciones se comprometen a no cobrar matrículas a los estudiantes. Ver Artículo 14 del Reglamento de la carrera y Convenio Específico entre la UNL y TUD.

Por otra parte, es deseable que los postulantes argentinos apliquen a becas de posgrado de instituciones de Educación Superior como la UNL, CONICET o de la Agencia de Promoción Científica y Tecnológica para su manutención.

Asimismo, los postulantes alemanes podrán aplicar a sistemas de becas según las posibilidades del sistema científico europeo.



## ANEXO I

### PROGRAMA DE POSGRADO DOCTORADO EN BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA APLICADA

#### REGLAMENTO

#### OBJETIVO

##### Artículo 1:

El presente Programa de Doctorado Interinstitucional tiene como propósito formar graduados universitarios del más alto nivel académico, capacitándolos en la generación de conocimientos científicos originales en las áreas de Bioquímica y Biología Aplicada mediante un programa sistemático de formación que integre una secuencia de cursos de alto nivel con una actividad simultánea de investigación inédita y creativa, requiriendo la realización de aportes personales y originales, en un marco de excelencia académica. Además, posibilitará a los estudiantes enriquecer su formación de Cuarto Nivel con una experiencia intercultural e internacional.

#### DE LA ORGANIZACIÓN GENERAL

##### Artículo 2:

La Carrera de Doctorado en Bioquímica y Biología Aplicada (DBBA) es una carrera de posgrado interinstitucional, de modalidad presencial, cuyas sedes académicas son la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional del Litoral (FBCB-UNL), Argentina y Bereich Mathematik und Naturwissenschaften (Facultad de Ciencias) des Technische Universität Dresden (TUD). La sede administrativa en Argentina es la FBCB-UNL.

El DBBA consta de un plan de estudios personalizado, integrado por cursos de formación superior, seminarios sobre el trabajo de investigación y la ejecución de una Tesis Doctoral, donde deberán reflejarse los aportes originales

Es Fotocopia Fiel de su Original

Prof. MARIA TERESA TABCADA  
S.E.C. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

logrados a través del trabajo de investigación realizado bajo la tutela de un equipo de dirección constituido por investigadores de ambas Instituciones.

El Cuerpo Académico de la Carrera estará conformado por los Directores (en Argentina y Alemania), el Comité Académico (CA-DBBA), y el Cuerpo Docente (Directores y docentes de los cursos de formación superior y los Directores de Tesis de ambos países).

Los aspectos científicos y académicos de la carrera así como su desenvolvimiento, estarán a cargo del CA-DBBA, cuyos objetivos, composición y funciones son establecidos en el Reglamento de dicho Comité (Anexo III). Este asesorará a los órganos de gobierno de ambas Instituciones quienes tendrán a su cargo los aspectos resolutivos. El Consejo Directivo de la FBCB, tendrá a su cargo la toma de decisiones académico administrativas de la carrera con sede argentina.

### **DEL TÍTULO ACADÉMICO Y SUS ALCANCES**

#### **Artículo 3:**

El título académico que otorga la Universidad Nacional del Litoral a quienes hayan cumplimentado todos los requisitos de la Carrera de Doctorado en Bioquímica y Biología Aplicada es de "Doctor/a en Bioquímica y Biología Aplicada".

La Bereich Mathematik und Naturwissenschaften des Technische Universität Dresden conferirá el grado académico de Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.).

Estos títulos, correspondientes a los grados de mayor jerarquía en la Universidad Nacional del Litoral (UNL) y en la Technische Universität Dresden (TUD) tendrán valor académico, no habilitando para ejercicio profesional alguno.

### **DE LOS REQUISITOS, MECANISMOS DE INSCRIPCIÓN Y ADMISIÓN A LA CARRERA**

#### **Artículo 4:**

Podrán solicitar la inscripción como aspirantes aquellas personas que posean título universitario de Bioquímico/a, Licenciado/a en Biotecnología, u

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Pta. MARIA TERESA TARCOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

otro título afín a la temática de la carrera, otorgado por universidades argentinas reconocidas por la autoridad competente y los graduados en Ciencias Naturales de Universidades Alemanas habiendo cumplido la formación de Master en éstas áreas del conocimiento.

**Artículo 5:**

La solicitud de inscripción a la carrera en la UNL se hará por nota dirigida al Decano de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, y dará lugar a la apertura de un expediente en el que se asentarán todas las actuaciones a que dé lugar la aplicación del presente Reglamento. La solicitud deberá acompañarse de:

- 5.a. *Curriculum vitae* del postulante, el que tendrá carácter de Declaración Jurada.
- 5.b. El aspirante deberá presentar certificado analítico de la carrera grado en el que conste promedio mayor que 7 (siete) correspondiente a la escala de calificaciones de la UNL.
- 5.c. Copia legalizada del título de grado universitario, adjuntando una copia del certificado analítico de estudios para egresados de UU argentinas. Los aspirantes provenientes de universidades extranjeras deberán presentar el plan de estudios analítico sobre cuya base fue otorgado el título. En este caso, la documentación que acredite el título de grado y máster universitario deberá estar legalizada en el país de origen por la autoridad educativa correspondiente, Ministerio de Educación o similar, el Consulado Argentino en ese país o se colocará la Apostilla de La Haya.
- 5.d. Una breve reseña y antecedentes en el área temática en que se desarrollará el trabajo de tesis (en castellano y en inglés) presentado simultáneamente en papel y en soporte electrónico, que deberá contener la siguiente información:
  - i. Título
  - ii. Breve descripción del aporte original proyectado
  - iii. Lugares de trabajo, facilidades disponibles y fuentes de financiamiento.

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARÍA TERESA TASCADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

- 5.e. La solicitud será avalada por quienes el candidato a Doctorando propone como Directores de Tesis (argentino y alemán). Este aval supondrá el compromiso, por parte de los candidatos a Directores, de asumir las obligaciones propias de la tutela académica y, en especial, de los términos y obligaciones que impone el presente Reglamento.
- 5.f. *Currículum vitae* de los candidatos a Directores de Tesis. La información consignada en el mismo tendrá carácter de Declaración Jurada.
- 5.g. Certificación sobre nivel de conocimiento de idioma inglés.

La inscripción del aspirante en la TUD, implica que el interesado deberá cumplimentar los requisitos que esta institución especifique.

**Artículo 6:**

El CA-DBBA considerará la documentación presentada en la solicitud de inscripción, evaluará los antecedentes del aspirante argentino y, de ser necesario, lo entrevistará.

En un plazo máximo de 60 días hábiles de efectuada la presentación, el CA-DBBA deberá efectuar una propuesta de:

1. Aceptación,
2. Aceptación condicionada a la aprobación de exámenes y/o cursos de nivelación.
3. Rechazo fundado.

Una vez aceptada la solicitud de inscripción, el CA-DBBA le designará un Comité Asesor de Tesis (CAT) de acuerdo al Artículo 11 del presente Reglamento.

Si la inscripción del aspirante fuera rechazada, éste podrá volver a presentarse revirtiendo los aspectos observados y que fueran causales del rechazo.

**Artículo 7:**

Una vez efectivizada la inscripción, en un plazo máximo de seis meses, el postulante deberá presentar el plan de tesis definitivo que deberá contemplar los siguientes aspectos:

- i. Título

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
PROF. MARIA TERESA TARCA  
SEC. ADM. DE  
CONSEJO SUPERIOR



///

- ii. Introducción
- iii. Objetivos
- iv. Breve descripción del aporte original proyectado
- v. Metodología y cronograma
- vi. Lugar de trabajo, facilidades disponibles, fuentes de financiamiento y dedicación del postulante

Además deberán diferenciarse las actividades a llevar a cabo en cada país. El CA-DBBA analizará la presentación y recomendará a las autoridades de la FBCB la admisión definitiva del candidato.

#### **DEL RÉGIMEN ACADÉMICO Y PLAN DE ESTUDIOS**

##### **Artículo 8:**

El Doctorado Interinstitucional en Bioquímica y Biología Aplicada es una carrera con un plan de estudios personalizado de modalidad presencial. Comprende la aprobación de Cursos de Formación Superior, la presentación de un seminario en cada una de las sedes académicas de la carrera, TUD y UNL, y la realización de una Tesis Doctoral bajo la tutela de un equipo de dirección conformado de acuerdo con lo previsto en el Artículo 12.

##### **Artículo 9:**

Las actividades académicas están estructuradas en base a unidades de crédito académico (UCA). Una UCA equivale a 15 horas de actividades académicas supervisadas por docentes.

El ciclo completo de formación doctoral requerirá como mínimo de cien (100) unidades de crédito académico (UCAs), comprendiendo:

- 9.a. Cursos de Formación Superior, debiéndose cumplimentar con el cursado y la aprobación de los mismos por un mínimo de 195 h equivalentes a trece (13) UCAs. Los cursos deberán proporcionar una adecuada formación de posgrado, completando la formación previa del Doctorando. El alumno deberá realizar una estadía en TUD, para alumnos inscriptos en UNL o, en la UNL, para alumnos inscriptos en TUD, por un período de hasta 12 meses. Durante la misma deberá aprobar al menos uno (1) de

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARÍA TERESA TRABADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

- los cursos de formación superior y realizar actividades de investigación en el marco de su tesis.
- 9.b. Presentar en cada sede, UNL y TUD, un seminario sobre el trabajo de Tesis. El mismo otorgará en cada caso una (1) UCA.
  - 9.c. Aprobar un curso del idioma del otro país (alemán para estudiantes de habla hispana y español para estudiantes alemanes), que no otorgará unidades de crédito académico.
  - 9.d. Publicar algunos de los contenidos centrales de la Tesis en revistas periódicas de circulación internacional, de reconocido valor científico dentro de su área disciplinar y que realicen arbitraje experto de lo publicado. El trabajo deberá estar publicado o aceptado para su publicación como requisito previo para la presentación de la Tesis mencionada en el apartado 9.e.
  - 9.e. La Tesis de Doctorado Interinstitucional en Bioquímica y Biología Aplicada ha de constituir un trabajo de investigación creativo y original que implique un aporte efectivo al avance del conocimiento sobre el tema elegido. Por su defensa oral y aprobación se asignará un total de ochenta y cinco (85) UCAs.

#### Artículo 10:

En el mes de marzo de cada año, el Doctorando presentará en la Dirección de Posgrado de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, para consideración del CA-DBBA, un informe anual de sus actividades en la carrera, por escrito y en formato electrónico en el que debe constar:

1. Título del Trabajo de Tesis, nombre y apellido del doctorando, directores y fecha de admisión a la carrera.
2. Nómima de cursos de posgrado aprobados para los que solicita acreditación.

En el caso de cursos que no fueran dictados en la Facultad, deberá proveer la información que se requiere en el Art.17 para su acreditación.

3. Listado de Publicaciones y/o Presentaciones a Congresos, adjuntando las correspondientes constancias.

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARIA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

4. Realización de estancias en otros Centros de investigación del país o del extranjero indicando brevemente las actividades realizadas y si las mismas han dado lugar a producciones conjuntas.

5. Estado de avance del trabajo de tesis. Este Informe debe las hipótesis de trabajo y objetivos, seguido de una descripción de la metodología, los resultados y conclusiones preliminares. Debe especificar el grado de avance y completarse con una planificación de las actividades a desarrollar en el año que se inicia.

#### **Artículo 11:**

La Carrera de Doctorado en Bioquímica y Biología Aplicada tendrá una duración máxima de cuatro (4) años, los que serán contabilizados a partir de la admisión del postulante.

Cualquier solicitud de prórroga para la presentación de la Tesis deberá incluir el pedido de readmisión y contar con el aval fundamentado de los miembros del CAT. Este trámite será resuelto por el Consejo Directivo de la FBCB, con el asesoramiento del CA-DBBA.

#### **DE LOS REQUISITOS QUE DEBEN CUMPLIR Y FUNCIONES DE LOS DIRECTORES DE TESIS**

#### **Artículo 12:**

Los Directores de Tesis deberán ser Profesores (Titular, Asociado o Adjunto) y/o Investigadores de Organismos de Ciencia y Tecnología con una sólida formación en la especialidad elegida, con título académico máximo, y acreditar idoneidad en su función a través de publicaciones en revistas con arbitraje de circulación internacional y antecedentes en formación de RRHH, especialmente de posgrado. Deberán cumplir además con todos los requisitos exigidos por el Reglamento General de IV Nivel de la UNL.

Además, son funciones específicas de los Directores:

1. Elaborar el plan de tesis con el alumno.
2. Proponer el plan de Estudios (cursos) que consideren convenientes para la preparación más adecuada del alumno.

Es Fotocopia Fiel de su Original

Prof. MARIA TERESA TABACADA  
D.C. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

3. Proveer los medios materiales necesarios para desarrollar el trabajo de investigación.

**Artículo 13:**

Mediante informe fundado presentado por escrito, el/los Directores de Tesis, podrán renunciar a su función. En este caso el alumno deberá solicitar la designación de otro/s Director/es. El tesista, por su parte, podrá solicitar el cambio de Director justificando debidamente su pedido. Todos estos trámites serán considerados por el CA-DBBA, quien asesorará al respecto al Consejo Directivo de la FBCB.

Si el/los Director/es de Tesis abandonaran la UNL definitivamente, el Consejo Directivo de la FBCB podrá autorizar el cambio de lugar de trabajo del candidato, o la continuación del mismo en la UNL bajo otra dirección.

**Artículo 14: Matrícula**

El candidato se matriculará en ambas universidades. Durante el período de estudio en la Universidad de Intercambio no se pagarán tasas académicas correspondientes a matrícula del programa. El postulante será responsable de su sustento en el desarrollo de su carrera, quedando las Universidades exentas de cualquier obligación económica con el alumno.

**DE LOS REQUISITOS DE PERMANENCIA COMO ALUMNO DE LA CARRERA**

**Artículo 15:**

**15.a. Serán condiciones de Baja de la Carrera:**

- i. El incumplimiento en la reinscripción anual en el Sistema de Alumnado de Posgrado en la UNL.
- ii. La calificación como "No aceptable" en dos (2) informes anuales.
- iii. Incumplimiento de la aprobación del curso de idioma impartido en la universidad extranjera.
- iv. El vencimiento del plazo máximo de duración de la carrera, de cuatro (4) años. Ante una solicitud debidamente justificada del

Es Fidejussor Fiel de su Origen

  
Prof. MARIA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

doctorando con el aval de su equipo de dirección y el del CAT; el CA-DBBA, podrá recomendar al CD el otorgamiento de un plazo adicional, el que no deberá superar un (1) año.

- 15.b.** Quien haya perdido su condición de Doctorando por alguna de las causales previstas en este Reglamento, podrá pedir su readmisión a esta carrera por una única vez fundamentando la solicitud con el aval de los directores. El CA-DBBA asesorará al CD de la FBCB al respecto.

#### **DEL COMITÉ ASESOR DE TESIS**

##### **Artículo 16:**

El Comité Asesor de Tesis (CAT) de cada alumno estará conformado por al menos cuatro (4) docentes-investigadores, dos de los cuales serán los Directores de Tesis, uno en cada Institución (Argentina y Alemania); los miembros restantes podrán ser docentes-investigadores con experiencia en el tema de trabajo pertenecientes a cualquiera de las dos Instituciones involucradas en la Carrera, TUD y UNL, o de otra Institución que acredite prestigio académico.

Este Comité estará encargado del seguimiento del alumno durante el Trabajo de Tesis, orientándolo para que su labor alcance la necesaria jerarquía científica para lo cual será el responsable de la evaluación de los Informes Anuales presentados y, finalmente, autorizará o no la presentación final del manuscrito de Tesis.

#### **DE LOS CURSOS DICTADOS EN EL ÁMBITO DE LA UNL**

##### **Artículo 17:**

Los Cursos de Posgrado realizados por el Doctorando serán acreditados si cumplen los siguientes requisitos:

- 17.a.** Pertenecer al Plan de Formación del Doctorando, por lo que deberán estar avalados por ambos Directores de Tesis (argentino y alemán).
- 17.b.** Ser aprobados por el Consejo Directivo de la FBCB como curso del programa de posgrado de Doctorado.

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
FUND. MARIA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

Los Cursos de Posgrado desarrollados en otras Facultades de la Universidad Nacional del Litoral o en otras Universidades e Institutos del país o del exterior podrán ser acreditados por el CA-DBBA. Para ello, el Doctorando deberá informar el programa, CV del Director del curso, carga horaria, sistema de evaluación, lugar de desarrollo, certificando si el mismo pertenece a la currícula de una carrera de doctorado acreditada.

El CA-DBBA asignará las UCAs correspondientes teniendo en cuenta los siguientes criterios:

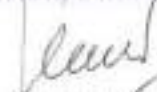
- una (1) UCA equivale a 15 horas de actividad académica.
- a los cursos de carga horaria inferior a 30 horas no se le asignarán créditos.
- el máximo de UCAs a asignar a un curso será de cuatro (4), aunque el mismo tenga carga horaria superior a 60 horas.
- Haber sido aprobado y calificado según la escala vigente en la UNL.

Los cursos se podrán ofrecer en idioma español o en inglés. Si el dictado es en idioma español, los profesores deberán facilitar a los alumnos extranjeros material en inglés y los exámenes se deberán tomar en inglés.

#### **Artículo 18:**

El doctorando podrá solicitar el reconocimiento y el otorgamiento de créditos académicos para cursos de posgrado que haya aprobado con anterioridad a su inscripción, hayan sido estos dictados en la UNL o en otras Instituciones de reconocido prestigio académico. Los cursos podrán ser reconocidos únicamente si poseen afinidad con el tema de tesis y son avalados por los Directores. El CA-DBBA propondrá al Consejo Directivo de la FBCB la aceptación o no de la solicitud y, en caso favorable, el número de créditos académicos a reconocer en total no podrá ser mayor a cuatro (4). Únicamente se considerarán aquellos cursos de posgrado aprobados dentro de los dos (2) años anteriores a la fecha de admisión a la carrera.

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARÍA TERESA TABORDA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

## DE LOS LUGARES DE REALIZACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS

### Artículo 19:

Para los aspirantes que se inscriban en la FBCB, el lugar de realización puede ser todo ámbito de investigación de la UNL que a juicio del CA-DBBA permita la realización del trabajo de Tesis. Del plazo máximo de duración de la carrera al menos, un período mínimo de 12 meses, deberá realizarse en la TUD y viceversa.

## DE LOS REQUISITOS QUE DEBE CUMPLIR LA TESIS

### Artículo 20:

Concluido el trabajo de investigación, el CAT aconsejará al doctorando la redacción del manuscrito de Tesis.

El desarrollo del manuscrito de Tesis deberá ser completo y comprenderá:

1. Resumen de no más de 600 palabras y no menos de 400; en los idiomas: español, inglés y alemán.
2. Hipótesis, Objetivos generales y específicos de la Tesis.
3. Exposición de los hechos relacionados con la misma y estado del arte
4. Metodología empleada para alcanzar los objetivos propuestos.
5. Resultados alcanzados
6. Crítica de los resultados alcanzados y de las opiniones divergentes
7. Conclusiones
8. Bibliografía consultada citada de acuerdo a normas internacionales, por ejemplo Elsevier

Si fuera necesario, y a los efectos de lograr una mejor comprensión del manuscrito, podrá adoptarse otra organización, como por ejemplo en capítulos. En cada sección se desarrollará el respectivo contenido, teniendo en cuenta que la necesidad de concisión no debe llevar a la omisión de detalles importantes para determinar la autoría de lo expuesto. En el caso de optar por

Es Fotocopia Fiel de su Original

Prof. MARÍA TERESA TABOCCA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

una organización en capítulos, se deberá incluir una conclusión general del trabajo de Tesis

**Artículo 21:**

La Tesis deberá estar escrita con los siguientes lineamientos generales:

1. Carátula con las siguientes leyendas:

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL LITORAL  
FACULTAD DE BIOQUÍMICA Y CIENCIAS BIOLÓGICAS

TECHNISCHE UNIVERSITÄT DRESDEN  
BEREICH MATHEMATIK UND NATURWISSENSCHAFTEN

Tesis presentada como parte de los requisitos de la UNL, para la obtención del Grado Académico de:

DOCTOR/A EN BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA APLICADA  
DOCTOR RERUM NATURALIUM

Título de la Tesis:.....

Lugares de realización: .....

Nombre y apellido del autor:.....

Nombre y apellido del Director de Tesis argentino: .....

Nombre y apellido del Director de Tesis alemán: .....

Año de presentación: .....

2. Agradecimientos

3. Índice de contenidos. No deberá incluirse Índice de tablas y figuras.

4. Contenido de acuerdo a lo establecido en el Artículo 20, impreso en papel tamaño IRAM A-4, escrito con suficiente margen para facilitar su ulterior encuadernación. Interlineado 1,5. Se aceptarán impresiones a doble faz en papel de calidad igual o superior a 80 g.

Es Fotocopia Fiel de su Original

Prof. MARÍA TERESA TARCOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

## DE LA EVALUACIÓN DE LA TESIS

### Artículo 22:

Una vez que el Comité Asesor de Tesis haya aceptado la versión final del manuscrito de Tesis y el alumno haya cumplido con todos los requisitos previstos en el Artículo 9 inc. a, b, c y d, el Tesista podrá solicitar al Decano con el aval de sus directores, la constitución del jurado que entenderá en la evaluación de la Tesis doctoral.

El CA-DBBA propondrá los miembros del Jurado al Consejo Directivo de la FBCB.

Dicho Jurado deberá estar integrado por tres miembros en calidad de Titulares y dos Suplentes. En todos los casos deberán ser profesores y/o investigadores de reconocido prestigio en la especialidad de la Tesis y deberán cumplir con las mismas exigencias establecidas para los Directores de Tesis.

Dentro de los miembros titulares del jurado, se encontrarán los miembros del Comité de Asesor de Tesis que no hayan sido Directores de la tesis, más un miembro externo a las dos universidades. Al menos uno de los miembros titulares deberá ser de la TUD.

El aspirante entregará una copia del manuscrito de Tesis en la Dirección de Posgrado de la FBCB quien la pondrá a consideración del CA-DBBA. Este realizará una revisión de los aspectos formales del ejemplar y realizará las recomendaciones que estime convenientes. Cuando el manuscrito cumpla con los requerimientos de este Reglamento, el CA-DBBA a través de la Dirección de Posgrado de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas lo enviará al Jurado.

### Artículo 23:

23. Cada uno de los miembros del Jurado deberá emitir un dictamen fundado, individual y por escrito, sobre el manuscrito de Tesis, en el que deberá expresar si, a su juicio, el manuscrito debe ser:

- **Aceptado sin modificaciones:**

Se recomienda pasar a la instancia de la defensa oral y pública.

Es Fiel Copia del Original

  
PRO. MARÍA TERESA TARCONDÁ  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

- **Aceptado para su defensa con cambios menores:**

Significa que las correcciones sugeridas son menores, pero deben ser contestadas e incluidas en el manuscrito de Tesis doctoral como requisito previo al acto de defensa oral y público o al otorgamiento del título, quedando a criterio del CA-DBBA esta decisión.

- **Devuelto para correcciones:**

Significa que las correcciones que se deben realizar implican observaciones sustanciales en el contenido del trabajo de Tesis Doctoral. Todas ellas deben ser contestadas e incluidas en el manuscrito de la Tesis doctoral. Las respuestas a estas observaciones sustanciales y/o sus correspondientes modificaciones en el manuscrito serán enviadas al jurado para su revaluación, como requisito previo al acto de defensa oral y público.

- **Rechazado:**

Significa que el manuscrito no está en condiciones de ser aprobado, que existen inconvenientes en el planteo del trabajo en cuanto a su originalidad, metodología empleada, discusión y/o conclusiones.

El Doctorando deberá responder por escrito a las observaciones realizadas por cada miembro del Jurado.

- 23.b. Los miembros del Jurado tendrán un plazo de treinta (30) días hábiles para emitir su dictamen, el que podrá ser prorrogado por un segundo término de treinta (30) días hábiles. Vencidos estos plazos, se requerirá la devolución del manuscrito a quien esté en mora, y se solicitará al Consejo Directivo que deje sin efecto su designación, designando al reemplazante.
- 23.c. Todo dictamen no fundado será devuelto por el CA-DBBA al miembro del Jurado respectivo, quien tendrá un plazo de quince (15) días para fundamentarlo. Vencido este plazo, se le requerirá la devolución del manuscrito, y se solicitará al Consejo Directivo que deje sin efecto su designación, designando a un reemplazante.
- 23.d. Si el Jurado rechazara el manuscrito presentado, el Doctorando tendrá la opción de presentar un nuevo manuscrito antes de un (1) año, el que será evaluado como establecen los incisos precedentes. Si este nuevo

Es Fotocopia Fiel do el Original

  
PROF. MARÍA TERESA TABUADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

manuscrito no fuera presentado en término, o si fuera nuevamente rechazado por el Jurado, el Doctorando perderá su condición de tal.

**Artículo 24:** Presentación oral del Trabajo de Tesis

- 24.a.** Cuando el Trabajo escrito de Tesis resulte aceptado por todos los miembros del Jurado, el CA-DBBA solicitará al Decano que establezca la fecha para que el Doctorando lo defienda en sesión pública. Luego de una exposición libre de no más de cuarenta y cinco minutos por parte del Doctorando, el Jurado deberá promover un debate sobre el contenido de la Tesis. Este debate constará de dos partes: en la primera, podrán participar sólo el Doctorando y los integrantes del Jurado. Habiendo demostrado el Doctorando su capacidad para responder al interrogatorio del Jurado, en la segunda parte se abrirá el debate al resto del público presente, incluyendo a los Directores.
- 24.b.** Terminada la defensa oral de la Tesis, el Jurado labrará y refrendará un Acta con el correspondiente dictamen. En la misma, que será leída por uno de los miembros del Jurado, constará la calificación obtenida tanto por el manuscrito como su defensa oral sobre la base de la escala de calificaciones vigente en el ámbito de la Universidad Nacional del Litoral.
- 24.c.** Si la mayoría del Jurado desaprobare la defensa oral, se pasará a un cuarto intermedio dentro de los treinta (30) días posteriores para reiterar la defensa.
- 24.d.** El Consejo Directivo considerará el dictamen del Jurado, previa intervención del CA-DBBA, y en caso de aprobarlo, otorgará el título de Doctor/a en Bioquímica y Biología Aplicada y procederá a autorizar la gestión del diploma correspondiente. Paralelamente se comunicará este acto a la TUD quienes deberán solicitar ante los órganos correspondientes el otorgamiento del título de Doctor rerum naturalium.
- 24.e.** Las opiniones vertidas por el Doctorando, antes o después de la aprobación de la Tesis son de su exclusiva responsabilidad y no comprometen a las Universidades, ni a sus Institutos, ni al Jurado.

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Dña. MARIA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

### **Artículo 25: Ejemplares del Trabajo definitivo de Tesis**

Luego de la defensa oral de la Tesis, el Doctorando deberá entregar a la FBCB dos (2) ejemplares del Trabajo escrito de Tesis en su versión final. La Facultad devolverá al Doctorando un (1) ejemplar, en el que constará la aprobación, citando el número de la Resolución del Consejo Directivo correspondiente y la nómina de los integrantes del Jurado. El otro ejemplar será entregado a la Biblioteca de la Facultad.

Los ejemplares de Tesis presentados, aprobados o no, pertenecerán a la Facultad.

Por otra parte y, en cumplimiento de lo previsto al respecto en el Reglamento del Cuarto Nivel de la UNL, los autores deberán hacer entrega de la versión digital de la Tesis a la Dirección de la Biblioteca Electrónica de la Universidad Nacional del Litoral, de acuerdo con los mecanismos que se establezcan a sus efectos.

Asimismo deberán cumplimentar los requisitos que establezca al respecto la TUD para el otorgamiento del título.

### **DE LA PROTECCIÓN DEL TEMA DE INVESTIGACIÓN**

#### **Artículo 26:**

La protección del tema de tesis así como la publicación, la explotación y la protección de los resultados de investigación obtenidos de los trabajos de investigación del doctorando en las dos instituciones, estará sujeta a la reglamentación en vigor en los dos países.

### **DISPOSICIONES GENERALES**

#### **Artículo 27:**

Toda situación no contemplada en este Reglamento será considerada por el CA-DBBA, de acuerdo al Reglamento General de IV Nivel de la UNL y los acuerdos firmados con la TECHNISCHE UNIVERSITÄT DRESDEN, el cual sugerirá las medidas a tomar al Consejo Directivo de la FBCB, el cual resolverá sobre la misma.

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARÍA TERESA TABORDA  
REG. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

## ANEXO II

### REGLAMENTO DEL COMITÉ ACADÉMICO

#### DOCTORADO EN BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA APLICADA (CA-DBBA)

##### **Artículo 1: Objetivos**

El Comité Académico del Doctorado Interinstitucional en Bioquímica y Biología Aplicada (CA-DBBA) tendrá por misión asesorar al Consejo Directivo de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas y a los órganos resolutivos de la TUD en todo lo que se refiere a la continuidad, nivel científico y académico de la carrera, de acuerdo con las reglamentaciones vigentes.

##### **Artículo 2: Integración del CA-DBBA**

El CA-DBBA estará integrado por seis (6) miembros. Los mismos deberán poseer el grado académico de Doctor y pertenecer al Cuerpo Académico de la Carrera. Tres (3) de ellos pertenecerán a la FBCB-UNL y tres (3) deberán pertenecer a la FC-TUD.

El Director de la Carrera en la UNL deberá ser miembro del CA-DBBA y actuará como Coordinador siendo el nexo con la Dirección de Posgrado de la FBCB.

##### **Artículo 3: Designación de los miembros del CA-DBBA**

Los seis (6) integrantes del CA serán designados por el Consejo Directivo a propuesta del Decano.

El Director de la carrera en la UNL actuará en la organización, coordinación y gestión académica de la misma. Los miembros del CA-DBBA durarán cuatro (4) años en sus funciones y podrán ser designados nuevamente.

##### **Artículo 4: Funcionamiento del CA-DBBA**

El CA-DBBA funcionará ininterrumpidamente durante el año académico y será convocado por el Coordinador. El quórum para el funcionamiento es de

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
PROF. MARIA TERESA TABOADA  
SEC. ADM. OFA  
CONSEJO SUPERIOR



///

cuatro (4) miembros. Las decisiones se aprueban por mayoría simple. En caso de empate, la decisión quedará a cargo del Director de la Carrera.

#### **Artículo 5: Funciones del CA-DBBA**

Son funciones del CA-DBBA las siguientes:

- 5.a. Velar por el adecuado cumplimiento del presente Reglamento.
- 5.b. Asesorar al Consejo Directivo de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas en lo relativo a la admisión, seguimiento y egreso de los alumnos de la carrera de Doctorado Interinstitucional en Bioquímica y Biología Aplicada.
- 5.c. Proponer al Consejo Directivo la aprobación de propuestas de cursos de posgrado como parte de la oferta curricular de la Carrera.
- 5.d. Sugerir al Consejo Directivo la designación de los docentes/investigadores que actuarán como directores y docentes de los cursos de Doctorado y de los Directores de Tesis.
- 5.e. Sugerir al Consejo Directivo la constitución del Jurado de Tesis.
- 5.f. Emitir informes y dictámenes que le requiera el Decano, el Consejo Directivo o la autoridad competente, para adoptar decisiones en cada caso.
- 5.g. Tendrá a su cargo, con la colaboración de la Dirección de Posgrado, los procesos de evaluación y acreditación de la Carrera ante los organismos competentes.

#### **Artículo 6: Atribuciones del CA-DBBA**

Son atribuciones del CA-DBBA:

- 6.a. Mantener una entrevista inicial con cada aspirante al Doctorado, evaluando las características personales, el nivel de formación e información científica, sus objetivos personales, y todo otro antecedente que contribuya a adquirir una información fundada sobre sus reales posibilidades para cumplir las exigencias de la carrera, en el marco de los fines propuestos por la Universidad. La entrevista tendrá también como objeto informar al aspirante acerca de las características de la carrera y los requisitos para acceder al título. Si lo considerara adecuado, el CA-

Es Fotocopia Fiel de su Original

  
Prof. MARIA TERESA TABANCA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR



///

- DBBA podrá delegar la realización de la entrevista en el Director argentino de la carrera.
- 6.b. Requerir de los alumnos de la carrera, a través del Coordinador, la presentación de informes y antecedentes, en los plazos reglamentarios y bajo apercibimiento de solicitar la aplicación de sanciones en caso de incumplimiento.



Abog. PEDRO S. SANCHEZ GUERRERO  
SECRETARIO GENERAL




Abog. MARIA DE LOS MILAGROS BENIER  
SECRETARIA ADMINISTRATIVA



Abog. ALBOR A. CANTARD  
RECTOR

Es Fotocopia Fiel de su Original



Prof. MARIA TERESA TRIGGADA  
SEC. ADM. DEL  
CONSEJO SUPERIOR