
Plan de Estudios de la Carrera de Doctorado en Biología Molecular y Biotecnología

Instituto de Investigaciones Biotecnológicas Universidad Nacional de San Martín

1. PRESENTACION:

El Instituto de Investigaciones Biotecnológicas fué creado por la Universidad Nacional de General San Martín (UNSAM) como base para la formación de recursos humanos y la concreción de proyectos de investigación científica básica y aplicada relacionados con la Biotecnología. La actividad docente que en él se realiza comprende el dictado de dos asignaturas correspondientes al Ciclo Básico del Bachillerato Universitario en Ciencias (BUC), Química IV (Biológica) y Microbiología General; de once asignaturas del Ciclo Superior del BUC con orientación en Biotecnología (Introducción a la Biotecnología, Genética Molecular, Bioquímica de Proteínas, Biología Celular, Inmunología Molecular, Biología Molecular del Desarrollo, Genética Humana, Métodos de Análisis Biomédicos, Biotecnología Animal, Biotecnología Vegetal y Biotecnología de Medicamentos y Alimentos); y la elaboración de la Tesis y dictado de los Cursos necesarios (variables según el tema de la Tesis) para la Licenciatura en Biotecnología. Las asignaturas Química IV y Microbiología General están siendo dictadas en el Primer Cuatrimestre de 1998, y el primero de los tres cuatrimestres del Ciclo Superior comenzará a dictarse en el segundo cuatrimestre de 1998. Con el propósito de completar la oferta educativa de la UNSAM en esta área se propone el presente plan de estudios de la **Carrera de Posgrado de Doctorado en Biología Molecular y Biotecnología**.

La razón de la denominación del Doctorado propuesto es que la Biología Molecular constituye la base conceptual y metodológica de la mayor parte de los aspectos modernos de la Biotecnología, y su inclusión en la denominación permitirá ampliar la oferta temática a los Doctorandos. En efecto, bajo esta denominación podrán incluirse desde estudios básicos de Biología Molecular hasta aspectos orientados y directamente aplicados (en tanto constituyan una verdadera innovación, teniendo en consecuencia la originalidad implícita en un tema de Tesis Doctoral), incluyendo también aspectos de la Biotecnología clásica, tales como fermentaciones industriales. Debe destacarse que en la mayoría de los emprendimientos de la Biotecnología moderna resulta muy difícil separar los elementos básicos de Biología Molecular de su aplicación Biotecnológica. Por ejemplo, la obtención de proteínas de interés médico o industrial por ingeniería genética, incluye necesariamente el estudio inicial básico de clonado, secuenciación y expresión de la proteína en cuestión.

Debe destacarse también que, pese a que el Instituto de Investigaciones Biotecnológicas de la UNSAM ha sido creado recientemente, los grupos de investigación que lo integran tienen amplia experiencia previa, adquirida en sus lugares de trabajo anteriores, en la dirección de Tesistas en temas directamente relacionados con la denominación propuesta para el presente Doctorado.

2. OBJETIVO GENERAL:

La Carrera de Doctorado en Biología Molecular y Biotecnología tiene por finalidad complementar y profundizar la formación científica de los Licenciados en Biotecnología y de otros egresados universitarios en el Área de las Ciencias Biológicas y Biomédicas capacitándolos para realizar trabajos originales de investigación en la frontera del conocimiento, que representen avances significativos y que contribuyan al enriquecimiento del campo de estas Ciencias, y sus aplicaciones Biotecnológicas.

3. DISEÑO Y ORGANIZACION CURRICULAR:

Las regulaciones correspondientes al Doctorado en Biología Molecular y Biotecnología se detallan en el Reglamento. A continuación, se presenta la estructura del plan de estudios a desarrollar en el doctorado.

3.1. IDENTIFICACION DEL PLAN DE ESTUDIOS.

3.1.1. Denominación: Doctorado en Biología Molecular y Biotecnología.

3.1.2. Duración: Aproximadamente 7 cuatrimestres.

3.1.3. Condiciones de Ingreso:

Para ingresar a la Carrera de Doctorado en Biología Molecular y Biotecnología, el postulante deberá cumplir con los siguientes requisitos:

- a. Acreditar título universitario de Licenciado en Biotecnología, Licenciado en Ciencias Biológicas, Licenciado en Ciencias Químicas, Bioquímico, Médico, Veterinario o Ingeniero Agrónomo. Excepcionalmente podrán admitirse graduados universitarios provenientes de otras carreras, que a través de una adecuada trayectoria académica, de investigación o profesional, pongan en evidencia, a juicio del Instituto de Investigaciones Biotecnológicas, su sólida formación en Biología Molecular y Biotecnología, afín con el tema de Tesis propuesto.
- b. Presentar solicitud de inscripción consignando datos personales; copia legalizada (anverso y reverso) del título universitario; certificado analítico y promedio de calificaciones de la Carrera.
- c. Proponer lugar de trabajo y Director de Tesis, acompañando su Curriculum Vitae. Deberá acompañarse nota de aceptación del Director de Tesis, prestando su conformidad al tema de Tesis y al plan de investigación propuesto, y del Director del lugar de trabajo propuesto.
- d. Rendir y aprobar un examen de admisión que abarcará tanto temas específicos como básicos de la formación de grado.
- e. Rendir y aprobar un examen de traducción del Inglés al Castellano, de un artículo científico del área, seleccionado a tal efecto.

La Comisión de Doctorado del Instituto de Investigaciones Biotecnológicas realizará en cada caso un análisis de la Currícula de grado del candidato. De considerarlo necesario, podrá exigir al doctorando el cursado y aprobación de una o más asignaturas, que permitan adecuarlo al nivel requerido para poder ingresar al Doctorado. Dichas asignaturas serán cursadas con carácter obligatorio y no formarán parte de la Carrera de Doctorado. De igual modo, cuando alguno de los requisitos mencionados en d) y/o e) se encuentren notoriamente satisfechos a su juicio, la Comisión podrá eximir al postulante de esa(s) exigencia(s).

La admisión será otorgada por el H. Consejo Directivo de la Escuela de Posgrado, cuyas resoluciones deberán ser notificadas fehacientemente al doctorando.

3.2. PERFIL DEL EGRESADO:

Al cabo de sus estudios, el doctorando habrá adquirido las siguientes competencias:

- ? un conocimiento sólido de materias de formación básica, a saber Química, Física, Matemática, Computación y Biología, y en particular, profundos conocimientos sobre las disciplinas estrechamente vinculadas a la Biotecnología, como Química Biológica, Biología Molecular, Biología Celular, Genética, Inmunología; Microbiología; Biotecnología Médica; Biotecnología Animal, Vegetal y de Medicamentos y Alimentos.
- ? una sólida formación en la investigación científico-tecnológica, adquirida a través del trabajo teórico- experimental necesario para la presentación de su Tesis Doctoral.
- ? aptitud para realizar estudios e investigaciones referidas a la Biología, a la Bioquímica, a la Biología Celular, a la Biología Molecular y a la Microbiología, y a sus aplicaciones Biotecnológicas.
- ? capacidad para interpretar, ejecutar, modificar y/o desarrollar metodologías de trabajo en el Area Biotecnológica, incluyendo la extracción, purificación, modificación y conservación de macromoléculas de importancia biológica, como proteínas y ácidos nucleicos; métodos generales de microbiología, incluyendo cultivo y modificación genética de microorganismos; cultivos de células animales y vegetales; manipulación de genes y obtención de organismos transgénicos.

- ? capacidad para organizar, dirigir y ejecutar las tareas del laboratorio biotecnológico, y diseñar la metodología de trabajo a utilizar.
- ? formación para la búsqueda bibliográfica de técnicas, procedimientos, patentes, etc., que lo habilitan para evaluar la prefactibilidad de proyectos, siendo competente para comprender, analizar y emitir juicios críticos sobre los trabajos científicos actuales en su área del conocimiento.
- ? capacidad para realizar tareas de asesoramiento y peritaje en aspectos de la Biología Molecular, la Biología Celular, la Microbiología, la Genética y la Bioquímica, en relación con sus aplicaciones biotecnológicas.
- ? posesión de una actitud crítica y flexible que le permita reconocer la necesidad de actualización permanente de los conocimientos científicos y tecnológicos, y trabajar en equipos interdisciplinarios.
- ? aptitud para la Docencia Universitaria y la Investigación Científica en el más alto nivel.

3.2.2. Título

Se otorgará el título de "Doctor en Biología Molecular y Biotecnología".

3.3. Diseño

La carrera comprende:

1. La aprobación de las asignaturas del área de formación metodológica obligatoria.
2. La aprobación de asignaturas complementarias del área de formación específica, vinculadas con el tema de Tesis.
3. La participación en seminarios de investigación.
4. La realización de un Taller de Investigación Guiada sobre el tema de Tesis.
5. La realización de una Tesis Doctoral.

3.3.1. Areas y asignaturas.

3.3.1.1. Asignaturas del Area de Formación Metodológica Obligatoria.

Esta área tiene como objeto incorporar conocimientos epistemológicos y metodológicos básicos para la formación en investigación, manejo bibliográfico actualizado, uso de bases de datos, conocimientos fundamentales sobre el tema de Tesis y la evolución de los mismos, comprender el código específico de la disciplina, necesarios para un eficaz desarrollo de la Carrera de Doctorado en Biología Molecular y Biotecnología.

Esta área está estructurada con cinco (5) asignaturas con carácter obligatorio: Introducción Histórica a la Filosofía de la Ciencia, Filosofía de la Ciencia, Trabajo de Formación I, II y III.

3.3.1.2. Asignaturas complementarias del Area de Formación Específica:

Tiene por objeto dotar al doctorando de una sólida formación científico-tecnológica en el área vinculada al tema de Tesis, que posibilitará la reflexión y aplicación de esos contenidos al proyecto de investigación.

Esta área está estructurada con asignaturas complementarias de entre las cuales cada doctorando elegirá las que integrarán la propuesta curricular, vinculada con su tema de Tesis. La propuesta curricular será elaborada por el candidato bajo la supervisión de su Director de Tesis, y deberá ser

aprobada por la Comisión de Doctorado del Instituto de Investigaciones Biotecnológicas.

3.3.1.3. Seminarios de investigación.

Los Seminarios consisten en sesiones periódicas de dos tipos: a) confrontación, análisis crítico y discusión de la literatura científica publicada recientemente en el contexto de las áreas afines al tema de la Tesis, con el objeto de lograr una visión más completa de los problemas de la investigación, sus metodologías y la evolución de las mismas en relación con los planteos teóricos. b) presentación y discusión de los resultados de los trabajos de investigación en marcha en el Instituto de Investigaciones Biotecnológicas, o de investigadores invitados pertenecientes a otras Instituciones, argentinas y del exterior. Cada doctorando presentará un Seminario de trabajo de investigación por cuatrimestre, lo que permitirá confrontar los avances efectuados en su tema de Tesis y evaluar su capacidad para exponerlos y fundamentarlos teóricamente.

Las sesiones se llevarán a cabo en el Instituto de Investigaciones Biotecnológicas, y contarán con la participación de Profesores, Directores de Tesis, invitados especiales y doctorandos.

3.3.1.4. Taller de Investigación Guiada sobre el tema de Tesis.

Es un espacio de producción intelectual cuya finalidad es establecer la pertinencia de los conocimientos teórico-prácticos y metodológicos, adquiridos por el doctorando, en relación con el desarrollo del trabajo experimental de la Tesis.

Desde el taller se apuntará a la presentación de informes de avance de la Tesis para su discusión y al análisis del cronograma curricular del expositor.

El taller de Tesis comenzará en el primer cuatrimestre y acompañará transversalmente el cursado de las asignaturas.

Las sesiones serán organizadas, supervisadas y evaluadas por la Comisión de Doctorado del Instituto de Investigaciones Biotecnológicas.

3.3.1.5. Tesis Doctoral.

La Carrera de Doctorado en Biología Molecular y Biotecnología de la Universidad Nacional de General San Martín concluye con la Tesis que consistirá en un trabajo de investigación original, estructurado sobre la base de una rigurosa metodología que permita superar la frontera del conocimiento actual en el tema correspondiente y que constituya un aporte significativo al avance de la disciplina.

La presentación de la Tesis nunca podrá realizarse antes de 18 meses desde la aprobación del plan de trabajo, por lo que se estima una labor nunca menor a las 2000 horas para su realización, ya que en esta área del conocimiento es habitual que los doctorandos dediquen al menos unas 30 horas semanales a esta labor.

Las normas de aprobación de temas de Tesis, presentación, evaluación, publicación y distribución de las mismas se detallan en el Reglamento de doctorado.

3.3.1.6. Asignación horaria y correlatividades

6.1. Area de Formación Metodológica Obligatoria:

Código	Asignatura				
6.1.1	Intro.Historica.a la Fil. de la Ciencia	Cuat	48	3	-
6.1.2	Filosofía de la Ciencia	Cuat	48	3	6.1.1.
6.1.3	Trab. de formación I	Cuat	64	4	-
6.1.4	Trab. de formación II.	Cuat	64	4	6.1.3
6.1.5	Trab. de formación III	Cuat	64	4	6.1.4.
6.1.6.	Seminarios I	Cuat	32	2	-
6.1.7	Seminarios II	Cuat	32	2	-

6.1.8	Seminarios III	Cuat	32	2	-
6.1.9	Seminarios IV	Cuat	32	2	-
6.1.10	Taller de Inv. guiada	Cuat	32	2	6.1.3, 6.1.4 6.1.5
6.1.11.	Asig. compl. form. esp.*		300		
6.1.12.	Tesis Doctoral		2000		

Presentación: Tener aprobadas todas las asignaturas.

Total horas 2748

6.2. Asignaturas complementarias del Area de Formación Específica:

El doctorando deberá proponer las asignaturas complementarias que integran el Area de Formación Específica, vinculadas al tema de Tesis propuesto, hasta cubrir TRESCIENTAS (300) horas.

Código	Asignatura				
6.2.1.	Parasitol. Mol. I	Cuat	6	96	-
6.2.2.	Parasitol. Mol. II	Cuat	4	64	6.2.1.
6.2.3.	Parasitol. Mol. III	Cuat	4	64	6.2.2.
6.2.4.	Proteinasas y sus Inh.	Cuat	4	64	-
6.2.5.	Quím. de proteínas	Cuat	6	96	-
6.2.6.	Identif. de ARN mens.	Cuat	4	64	-
6.2.7.	Mét. Est. Sec. Genomas	Cuat	4	64	-
6.2.8.	Ident. de Genes en Crom.	Cuat	4	64	-
6.2.9.	Biol.Mol.Des.Cort.Cereb.	Cuat	4	64	-
6.2.10.	Patol.Des.Sist. Nervioso	Cuat	4	64	-
6.2.11.	Colecc.Péptidos al azar	Cuat	4	64	-
6.2.12.	Evol.mol. gen. en Lab.	Cuat	4	64	-
6.2.13.	Mucinas en Biología	Cuat	6	96	-
6.2.14.	Bases datos Biol. Mol.	Cuat	4	64	-
6.2.15.	El ADN mitocondrial	Cuat	4	64	-
6.2.16.	Esc.Trab.Invest.Biol.	Cuat	2	32	-
6.2.17.	Bioq.Biol.Mol.Fij.Nitr.	Cuat	6	96	-
6.2.18.	Polisacáridos Bacter.	Cuat	5	80	-
6.2.19.	Vacunas vivas Vet.	Cuat	4	64	-
6.2.20.	Indent.Plant.Anim.Ind.	Cuat	4	64	-
6.2.21.	Biol.Mol.Diagnóstico	Cuat	4	64	-
6.2.22.	Mod.Post-trad.Prot.	Cuat	4	64	6.2.5.
6.2.23.	Biol.Mol.Inter.Micro.pl.	Cuat	4	64	-

3.4. CONTENIDOS MINIMOS DEL PROGRAMA DE ASIGNATURAS

3.4.1. Asignaturas obligatorias:

6.1.1. Introducción histórica a la Filosofía de la Ciencia:

El modelo antiguo: Génesis del pensamiento racional. Mito y logos. Platón: la aporía de la episteme. Eídos y aístesis. Aristóteles: el método inductivo - deductivo. Euclides y Arquímedes: el ideal de sistematización deductiva. El método aristotélico en el período medieval: Grosseteste, Roger Bacon, Duns Scot y Ockam. El modelo moderno: la Crisis del aristotelismo: Francis Bacon y Galileo Galilei. Descartes - Newton: el método axiomático. Locke, Leibniz, Hume y Kant: el impacto de la Nueva Ciencia en la Filosofía moderna en orden a una teoría del método científico. El modelo contemporáneo.

6.1.2. Filosofía de la Ciencia:

Hume: los problemas acerca de la posibilidad de un conocimiento necesario de la naturaleza. Kant: la nueva ciencia y los límites del conocimiento. El positivismo: Comte. La concepción "heredada" y los

problemas de la historicidad de la ciencia. Los factores genéticos en la concepción de la ciencia: a) la historia de la ciencia y las nociones de ruptura y obstáculo epistemológico (de Brunschvicg a Bachelard). b) la idea de crisis de las ciencias (Husserl). c) la dialéctica de las estructuras epistemológicas (Althuser). d) la concepción estructural (Stegmüller). e) la Epistemología genética (Piaget).

6.1.3. Trabajo de Formación I:

Esta asignatura consiste en el estudio y análisis crítico de los textos, referidos a los fundamentos de los procesos específicos concernientes al tema de Tesis propuesto por el doctorando y vinculados a áreas afines. Esta asignatura propone un análisis diacrónico del problema abordado. Su finalidad es aprender la metodología científica aplicada a la investigación de una determinada problemática, su desarrollo, aplicación y evolución a través del tiempo.

6.1.4. Trabajo de Formación II:

Esta asignatura consiste en el estudio y análisis crítico de la literatura científica publicada en los últimos años en relación con el tema de Tesis propuesto y propone un análisis sincrónico del problema en estudio. Su finalidad es colocar al doctorando en contacto con los últimos avances del conocimiento producidos en relación con el tema de Tesis propuesto, asegurando la originalidad del trabajo de investigación.

6.1.5. Trabajo de Formación III:

Esta asignatura consiste en el estudio y aprendizaje de técnicas ya sean experimentales o numéricas y a la formulación de modelos teóricos que se utilicen en el área del tema de Tesis elegida. Su finalidad es lograr que el doctorando adquiera las habilidades técnicas, y recursos auxiliares, pertenecientes a otras ramas de la Ciencia necesarias para llevar a cabo su investigación.

6.1.6. al 6.1.9. Seminarios de Investigación:

Sus temas serán variados, incluyendo seminarios sobre la marcha de investigaciones en el Instituto de Investigaciones Biotecnológicas, o de investigadores invitados de otras Instituciones, o seminarios de actualización bibliográfica.

6.1.10. Taller de Investigación guiada:

Su contenido estará estrictamente ligado al tema de la Tesis Doctoral.

3.4.2. Asignaturas complementarias del área de formación específica:

6.2.1. Parasitología Molecular I: Trypanosomátidos:

Introducción general sobre los parásitos más importantes del hombre y los animales domésticos. Protozoarios parásitos: Taxonomía. Trypanosomátidos. Ciclos biológicos. Estructura y composición química. Metabolismo: catabolismo de hidratos de carbono, aminoácidos y proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Interrelaciones de los metabolismos. Regulación metabólica. Taxonomía bioquímica. Quimioterapia de las enfermedades causadas por Trypanosomátidos.

6.2.2. Parasitología Molecular II: Otros Protozoarios parásitos:

Flagelados: *Giardia* y *Trichomonas*. Amebas: *Entamoeba histolytica* y *E. dispar*. Esporozoarios: *Plasmodium* spp., *Toxoplasma*, *Eimeria*, *Babesia*, *Theileria*. Ciclos biológicos. Estructura y composición química. Metabolismo de hidratos de carbono, aminoácidos y proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Taxonomía bioquímica. Quimioterapia de las enfermedades causadas por estos Protozoarios parásitos.

6.2.3. Parasitología Molecular III: Helmintos parásitos:

Introducción general. Posición taxonómica: Cestodes, Trematodes, Nematodes parásitos. Ciclos biológicos. Características estructurales. Tegumento y cutícula: estructura y funciones. El quiste

hidático. Metabolismo de los helmintos parásitos: hidratos de carbono, aminoácidos y proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Quimioterapia de las helmintiasis.

6.2.4. Proteinasa y sus inhibidores:

Peptidasas: exo y endopeptidasas. Clases y familias de proteinasas. Serina, cisteína, aspartil y metaloproteinasa: mecanismos de acción, inhibidores, incluyendo inhibidores proteicos fisiológicos. Ejemplos. Proteólisis intralisosomal y citoplasmática: las catepsinas, el proteasoma. Participación de proteinasas en la patogenia de enfermedades degenerativas e inflamatorias, y de enfermedades microbianas. Aplicaciones prácticas de las proteinasas y sus inhibidores en Bioquímica y Biotecnología.

6.2.5. Química de péptidos y proteínas:

Métodos modernos de separación y purificación de proteínas: cromatografía de afinidad, cromatografía líquida rápida de proteínas (FPLC). Proteólisis limitada química y enzimática: generación de péptidos y su purificación electroforética o por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Digestión de proteínas en geles de poliacrilamida. Secuenciación automática de péptidos por la reacción de Edman. Secuenciación de péptidos y determinación de pesos moleculares de proteínas por espectrometría de masa.

6.2.6. Identificación de moléculas de ARN mensajeros expresados diferencialmente:

Purificación, identificación y análisis de ARN mensajeros a partir de células eucariotes. Expresión diferencial de genes en células con un origen común. DD-PCR ("differential display-polymerase chain reaction"). Purificación de las bandas de ADN diferenciales. Análisis de representación diferencial (RDA, "representational difference analysis") a partir de ADNs complementarios. Construcción de colecciones de ADN complementarios. Análisis seriado de expresión genética (SAGE, "serial analysis of gene expression"). Secuenciación de los productos.

6.2.7. Métodos para el estudio y secuenciación de genomas:

Obtención de colecciones de genes en vectores cosmidos, YACs ("yeast artificial chromosomes") y BACs ("bacterial artificial chromosomes"). Purificación de ADNs recombinantes y caracterización de los insertos por enzimas de restricción. Construcción de colecciones ordenadas en placas de multipozos. Transferencia a filtros de nitrocelulosa. Construcción de mapas físicos de clones ordenados. Secuenciación manual y automática. Análisis de los resultados y comparación en bases de datos.

6.2.8. Identificación de genes en cromosomas:

Obtención de cromosomas de células eucarióticas e individualización por microscopía óptica. Identificación de genes en cromosomas por FISH ("fluorescence *in situ* hybridization"). PCR "*in situ*". Identificación de cromosomas por la técnica de electroforesis en campo pulsado (PFGE). Transferencia a filtros de nylon e hibridación con sondas de ADN marcadas.

6.2.9 Biología molecular del desarrollo de la corteza cerebral:

Formación del prosencéfalo, diencéfalo y telencéfalo en vertebrados. Corteza cerebral: zonas ventricular, intermedia, subplaca, placa cortical y marginal. Células de Cajal-Retzius y formación de las capas de neuronas I-VI. Migración de las neuronas corticales. Malformación "reeler". Identificación del gen reeler y caracterización y función de la proteína en el desarrollo cortical. Otras moléculas involucradas en la interacción celular: factores neurotróficos, moléculas de adhesión neuronales, moléculas de la matriz extracelular y ácido polisialílico.

6.2.10. Patologías relacionadas al mal desarrollo del sistema nervioso.

Esquizofrenia. Características clínicas. Factores genéticos. Identificación de genes involucrados por ligamiento familiar y por análisis de genes "candidatos". Análisis de los receptores para neurotransmisores: dopamina y glutamato. Alteraciones corticales macroscópicas y por tomografía de emisión de positrones. Anormalidades en el desarrollo cortical. Estudios de ligamiento familiar a gran escala. Estudios en gemelos idénticos. El futuro en la investigación básica en esquizofrenia.

6.2.11. Colecciones de péptidos generados al azar.

Construcción de colecciones de péptidos al azar. Utilización de oligonucleótidos sintéticos y fagos filamentosos. Proteínas de fagos filamentosos utilizables para la exposición de péptidos en superficie. Identificación de péptidos de interés y purificación. Secuenciación y análisis de datos. Otras colecciones de estructuras generadas al azar. Colecciones de polisacáridos. Colecciones de anticuerpos y su expresión en bacterias. Importancia en investigación médica y aplicación en Farmacología.

6.2.12. Evolución molecular generada en el laboratorio

Como evolucionan las proteínas. El concepto de exón como unidad funcional. Métodos de laboratorio. Mutagénesis por oligonucleótidos. Mutagénesis puntual dirigida y al azar. Utilización de bacterias defectivas en la actividad 3'-5' exonucleasa (bacterias mutagenizantes). Recombinación de exones "*in vitro*". Utilización de estas metodologías en la generación de enzimas con mayor actividad, o con nuevas actividades. Obtención de una galactosidasa a partir de una fucosidasa como ejemplo.

6.2.13 Mucinas en Biología:

Estructura de mucinas. Características del núcleo proteico. Organización de la familia de genes que lo codifican en eucariotes inferiores y superiores. Estructura de las cadenas de carbohidratos. Función de mucinas en eucariotes inferiores. Protección en superficie e interacción con receptores de la superficie de células de eucariotes superiores. Interacción con el sistema inmune del huésped. Función de las mucinas en organismos multicelulares. Protección de células epiteliales y función en la migración de leucocitos. Mucinas y selectinas.

6.2.14. Utilización de bases de datos en Biología Molecular:

Búsqueda de material bibliográfico en bases de datos. Internet. Selección de palabras claves y autores para temas de interés. Búsqueda de proteínas y ácidos nucleicos en bases de datos. Ingreso de la información y selección de los programas. Comparación de secuencias de proteínas y ácidos nucleicos. Selección de oligonucleótidos para técnicas de PCR y similares.

6.2.15. El ADN mitocondrial:

Estructura del ADN mitocondrial en eucariotes unicelulares y organismos superiores. ADN circular y lineal. Regiones codificantes y no codificantes. Organización y función del ADN kinetoplástico en tripanosomátidos. Utilización del ADN mitocondrial en estudios de evolución. Herencia del ADN mitocondrial. Enfermedades genéticas con origen en el ADN mitocondrial y su relación con el envejecimiento.

6.2.16. Como se escribe un trabajo de investigación en Biología:

Análisis crítico de los resultados y su originalidad. Selección de la revista a ser enviado de acuerdo a la importancia regional, nacional o internacional del tema y de los datos obtenidos. Importancia del título. Qué se debe incluir en introducción, materiales y métodos, resultados, discusión, bibliografía, agradecimientos y resumen. Diagramación de figuras y tablas. Carta de presentación del trabajo.

6.2.17. Bioquímica y Biología Molecular de la fijación biológica del nitrógeno:

Bioquímica de la nitrogenasa: el molibdeno y sus cofactores. Mecanismo de reacción para la reducción del nitrógeno atmosférico. El operón nitrógeno: funciones de los distintos genes *nif*. Diferencias entre fijación biológica de nitrógeno en vida libre y simbiótica. Mecanismo de su regulación. El efecto del oxígeno sobre la fijación biológica del nitrógeno. Simbiosis entre leguminosas y bacterias fijadoras del nitrógeno. Factores de nodulación: su estructura y función. Genes de la nodulación: su regulación. Simbiosis entre plantas no leguminosas y bacterias fijadoras del nitrógeno. Descripción y futuras aplicaciones. Biotecnología aplicada al mejoramiento de la fijación biológica del nitrógeno y la simbiosis. Aplicaciones de la ingeniería genética de plantas y bacterias y sus posibles usos para el mejoramiento de la simbiosis. Posibilidades futuras y limitaciones.

6.2.18. Polisacáridos bacterianos: estructura y funciones:

Polisacáridos estructurales: pared celular, exopolisacáridos, lipopolisacáridos, glucanos. Biosíntesis y genética de los polisacáridos estructurales. Mecanismos de biosíntesis: lípidos intermediarios. Regulación de la biosíntesis. Nucleótidos azúcares como dadores de restos glicosídicos. Organización de los genes que participan en la biosíntesis de exopolisacáridos. Exopolisacáridos en *Rhizobium*, plásmidos simbióticos, funciones de los genes *exo*. Glucanos cíclicos: su biosíntesis, mecanismo y genética. Proteína intermediaria, azúcares dadores. Funciones de los glucanos, lipopolisacáridos y exopolisacáridos. Polisacáridos no estructurales: glucógeno. Su biosíntesis y genética. Operón glucógeno: su regulación. Regulación alostérica de la ADPglucosa sintetasa. Mecanismo y su función en la regulación de la acumulación de glucógeno. Comparación del operón glucógeno en distintas especies bacterianas. El glucógeno como polisacárido de reserva. Bioquímica y genética de la ramificación del glucógeno: enzimas participantes. Función biológica.

6.2.19. Vacunas vivas de uso veterinario: *Brucella abortus* S-19 como modelo:

Caracterización y crecimiento de *Brucella abortus*. Identificación de promotores de genes para proteínas periplásmicas y de superficie. Construcción de vectores de expresión para *Brucella*. Transformación de *Brucella* por conjugación con *Escherichia coli*. Expresión de proteínas heterólogas en *Brucella*. Estudios de inmunogenicidad en un modelo de ratón. Utilización de marcadores para vacunas.

6.2.20. Identificación de plantas y animales individuales por técnicas de Biología Molecular:

Purificación de ADN a partir de plantas y de sangre de animales. Análisis por RFLP ("restriction fragment length polymorphisms") utilizando sondas específicas y secuencias repetitivas. Análisis de mini y microsátélites por PCR. Utilización de VNTR ("variable number of tandem repeats") en la identificación de individuos. Seguimiento de marcadores en el análisis de ligamiento familiar.

6.2.21. Aplicaciones de la Biología Molecular y de la Inmunología al diagnóstico de enfermedades humanas y de animales domésticos.

Identificación de microorganismos patógenos por ADN. Obtención de sondas especie-específicas. Análisis por PCR y RAPD ("Random amplified polymorphic DNA"). Utilización de anticuerpos monoclonales y policlonales. Detección de la respuesta de anticuerpos contra microorganismos patógenos: ELISA ("Enzyme-linked immunosorbent assay").

6.2.22. Modificación post-traducciona l de las proteínas:

Las etapas de la biosíntesis proteica y su regulación. Las modificaciones que puede sufrir la proteína naciente luego de completarse su traducción en los ribosomas: formación de puentes disulfuro, O y N-glicosilación, fosforilación, sulfatación, acetilación, prenilación, acilación, proteólisis limitada. Métodos para la determinación de modificaciones post-traduccionales. Funciones de estas modificaciones post-traduccionales en las proteínas maduras. Importancia biotecnológica de la obtención de las modificaciones post-traduccionales correctas.

6.2.23. Biología Molecular de la interacción de los microorganismos con las plantas.

Mecanismos de la resistencia de las plantas frente a patógenos. Genes de resistencia de las plantas. Relación gen a gen de Flor en la resistencia a patógenos. Genes de virulencia en bacterias. Elicitores: estructura química y mecanismo de acción. Reacción de hipersensibilidad: bases moleculares, genética, mecanismo de acción. Resistencia a hongos fitopatógenos. Resistencia a virus. Métodos de estudio de la interacción planta/microorganismos. "Differential display", genotecas diferenciales.

Modelos para la transformación de plantas (*Agrobacterium*, cañón génico). Plantas transgénicas y resistencia a enfermedades. mRNA antisense como método de inactivación génica.

Transducción de señales en las plantas: receptores extracelulares y receptores intracelulares: su participación en la resistencia. Genética y Biología Molecular de la transducción de señales.

3.5. REGIMEN DE ASISTENCIA Y EVALUACION:

Para mantener la regularidad en el Doctorado se deberá cumplimentar un 80 % de asistencia en cada

uno de los cursos, así como la aprobación de las evaluaciones que correspondan.

Por lo que se refiere a la Tesis Doctoral, el régimen de aprobación se halla descrito en el Reglamento.

Respecto de la evaluación y seguimiento del proceso y resultados, se reconocen las siguientes dimensiones de evaluación:

- a. del proceso de enseñanza - aprendizaje.
- b. de la adquisición de conocimientos y destrezas por parte de los doctorandos.
- c. del desempeño de los doctorandos en los momentos de reflexión y discusión grupal y en las actividades de aplicación de conocimientos.
- d. del producto elaborado en informes, seminarios y talleres.

Cada actividad académica será evaluada individualmente:

Area de Formación Metodológica:

La evaluación de las dos asignaturas relacionadas con Filosofía de la Ciencia la harán los Profesores a cargo del dictado de las mismas, según su propia modalidad. La supervisión, evaluación y aprobación de las asignaturas Trabajo de Formación I, II y III, por estar éstas directamente vinculadas con el tema de investigación propuesto, será realizada por el Director de Tesis en su carácter de dictante. Esto se hará mediante examen oral y/o escrito o mediante prácticas de laboratorio, según lo juzgue conveniente el Director de Tesis.

Area Complementaria de Formación Específica:

La evaluación y aprobación de las asignaturas correspondientes a esta área se hará en forma individual ante un tribunal examinador compuesto por tres Profesores o investigadores relacionados con el dictado de la asignatura o designados (si el dictado de la misma involucrara a menos de tres Profesores) por el Director Docente del Instituto de Investigaciones Biotecnológicas. Esta evaluación se hará mediante examen oral y/o escrito o mediante prácticas de laboratorio, según lo juzgue conveniente el Profesor a cargo de la asignatura. La confección de actas de exámenes se regirá por reglamentaciones equivalentes a las existentes para las carreras de grado dictadas en el Instituto de Investigaciones Biotecnológicas.

Seminarios:

La evaluación y aprobación de los Seminarios, por estar directamente vinculados con el tema de especialización, será realizada por el Director de Tesis y los Profesores del área, y será certificada por el Director Docente del Instituto de Investigaciones Biotecnológicas, mediante nota dirigida al Sr. Director de la Escuela de Posgrado.

Taller de Investigación Guiada sobre el tema de Tesis:

La evaluación y aprobación de los talleres de Tesis estará a cargo de la Comisión de Doctorado del Instituto de Investigaciones Biotecnológicas.

3.6. REGIMEN DE CORRELATIVIDADES

Las correlatividades se detallan en la Tabla de asignaturas y cargas horarias. Las asignaturas complementarias del Area de Formación Específica podrán cursarse en cualquier momento de la Carrera, sin necesidad de haber aprobado previamente las asignaturas obligatorias.

REGLAMENTO PARA EL OTORGAMIENTO DEL GRADO DE "DOCTOR EN BIOLOGIA MOLECULAR Y BIOTECNOLOGIA" DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE GENERAL SAN MARTIN, DENTRO DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOTECNOLOGICAS.

CAPITULO I - DEL GRADO A OTORGAR.

Artículo 1º

El grado de Doctor en Biología Molecular y Biotecnología será otorgado por la Universidad a quienes hayan cumplido con las exigencias que se establecen en la Ley Universitaria y en el presente Reglamento, en un todo de acuerdo con los requisitos de la Universidad.

CAPITULO II - DE LA COMISION DE DOCTORADO.

Artículo 2º.

El Instituto de Investigaciones Biotecnológicas atenderá los asuntos relacionados con el Doctorado a través de la Comisión de Doctorado, que estará constituida por tres miembros, uno de los cuales será el Director Docente del Instituto, quien la presidirá. Durarán dos años en sus funciones y podrán ser designados nuevamente. La designación la efectuará la Escuela de Posgrado, a propuesta de la Dirección del IIB. La Comisión de Doctorado velará por el cumplimiento del presente Reglamento, interactuando directamente con los alumnos de la carrera y los Directores de Tesis.

Artículo 3º

La Comisión de Doctorado tendrá las siguientes funciones:

- a) Recibirá las solicitudes de Admisión a la Carrera del Doctorado, estudiará los antecedentes del aspirante y fijará la fecha del Examen de Admisión, con arreglo a las disposiciones del presente Reglamento.
- b) Se constituirá en Jurado a los efectos del Examen de Admisión.
- c) Propondrá a la escuela de Posgrado, en base al resultado del Examen de Admisión, la aceptación del Aspirante en la carrera del Doctorado.
- d) Evaluará y aceptará el Plan de Tesis y el Director propuestos por el Doctorando.
- e) Aprobará el plan de Asignaturas Complementarias de Formación Específica propuesto por el Doctorando y su Director.
- f) Evaluará y aprobará los Informes periódicos de avance del trabajo presentados por el Doctorando.
- g) Elevará todas las actuaciones correspondientes a los incisos a - b y d - f a la Escuela de Posgrado.
- h) Propondrá a la Escuela de Posgrado la integración de los Jurados de Tesis Doctoral.
- i) Una vez aprobada la Tesis Doctoral, elevará las actuaciones del Jurado a la Escuela de Posgrado para la tramitación del correspondiente título de Doctor.
- j) Recomendará a la Escuela de Posgrado el rechazo de aspirantes mediante dictamen fundado.

CAPITULO III - DE LOS REQUISITOS PARA EL INGRESO AL DOCTORADO.

Artículo 4º

Para ingresar a la Carrera de Doctorado en Biología Molecular y Biotecnología, el postulante deberá cumplir con los siguientes requisitos:

- a) Acreditar título universitario de Licenciado en Biotecnología, Licenciado en Ciencias Biológicas, Licenciado en Ciencias Químicas, Bioquímico, Médico, Veterinario o Ingeniero Agrónomo. Excepcionalmente podrán admitirse graduados universitarios provenientes de otras carreras, que a través de una adecuada trayectoria académica, de investigación o profesional, pongan en evidencia, a juicio del Instituto de Investigaciones Biotecnológicas, su sólida formación en Biología Molecular y

Biotecnología, afín con el tema de Tesis propuesto.

b) Presentar solicitud de inscripción consignando datos personales; copia legalizada (anverso y reverso) del título universitario; certificado analítico y promedio de calificaciones de la Carrera.

c) Proponer lugar de trabajo y Director de Tesis, acompañando el Curriculum Vitae del mismo, para la evaluación de sus méritos académicos por parte del Instituto. Deberá acompañarse nota de aceptación del Director de Tesis, prestando su conformidad al tema de Tesis y al plan de investigación propuesto, y del Director del lugar de trabajo propuesto.

d) Rendir y aprobar un examen de admisión que abarcará tanto temas específicos como básicos de la formación de grado.

e) Rendir y aprobar un examen de traducción del Inglés al Castellano, de un artículo científico del área, seleccionado a tal efecto.

CAPITULO IV - DE LOS REQUISITOS DE LA CARRERA DE DOCTORADO.

Artículo 5º.

El doctorando deberá satisfacer los siguientes requisitos:

a) presentar a la Comisión de Doctorado para su aprobación el plan de asignaturas complementarias del Area de Formación Específica, por un mínimo de 300 horas, refrendado por su Director de Tesis.

b) cursar y aprobar todas las asignaturas obligatorias, y las asignaturas complementarias del Area de Formación Específica, por un mínimo de 300 horas.

c) presentar a la Comisión de Doctorado para su aprobación el tema y plan preliminar de su tesis Doctoral, refrendados por su Director de Tesis. La Comisión de Doctorado podrá requerir información adicional al Director de Tesis y opiniones a profesionales calificados, aún cuando no pertenecieran a la Universidad, sobre la propuesta del tema y plan de Tesis.

d) señalar en el plan preliminar de Tesis el laboratorio o planta donde ejecutará su trabajo experimental. Se admitirá que la realización del trabajo de investigación y/o parte del plan de asignaturas complementarias del Area de Formación Específica sean efectuados fuera del ámbito de la UNSAM, cuando así lo justifique el tema a desarrollar, previa autorización de la Escuela de Posgrado a propuesta de la Comisión de Doctorado.

e) requerir la expresa aceptación de la Comisión de Doctorado de cualquier modificación sustancial al plan de Tesis original o cambio del Director de Tesis originalmente propuesto.

f) participar en los Seminarios de Investigación del Instituto de Investigaciones Biotecnológicas, dictando al menos un seminario sobre su trabajo de investigación por cuatrimestre.

g) presentar cada año un informe por escrito avalado por su Director de Tesis, sobre la evolución del trabajo experimental.

h) realizar el trabajo detallado en el Plan de Tesis y aprobar la Tesis Doctoral.

CAPITULO V - DE LOS REQUISITOS DEL DIRECTOR DE TESIS.

Artículo 6º

Podrá actuar como Director de Tesis todo Profesor o Investigador de reconocida trayectoria en el área de la Biotecnología, que posea el título máximo en su especialidad. El Director de Tesis tendrá la responsabilidad de guiar y verificar el trabajo realizado por el doctorando.

CAPITULO VI - DE LOS REQUISITOS PARA LA ELABORACION, PRESENTACION, EVALUACION Y DISTRIBUCION DE LA TESIS.

Artículo 7º

Los temas de Tesis Doctoral podrán versar sobre alguno de los diferentes aspectos de la Biotecnología en su más amplia y general acepción. En su trabajo el doctorando deberá abordar un tema original, entendiéndose por tal un tema nuevo o generalizado cuya solución no haya sido publicada, o bien un perfeccionamiento significativo de soluciones, métodos o técnicas conocidas, o una aplicación de éstos a casos particulares especialmente importantes.

Artículo 8º

La Tesis Doctoral consistirá en un trabajo de investigación científica o tecnológica que signifique una real contribución al progreso del conocimiento en el campo de la Biología Molecular y la Biotecnología, y que acredite a su autor capacidad para realizar labor original. La simple exposición o coordinación de métodos o resultados ya publicados no será admitida como Tesis, a menos que aporte una reinterpretación de los mismos dando lugar a una teoría original. En ningún caso será admitido como Tesis un mero trabajo de recopilación.

Artículo 9º

La tesis podrá ser presentada una vez cumplidos los requisitos señalados anteriormente, y de haber realizado al menos una publicación en revista internacional con referato, admitiéndose a esos efectos manuscritos en prensa, con constancia fehaciente de aceptación.

Artículo 10º

Finalizado el trabajo de Tesis, el doctorando deberá entregar a la Comisión de Doctorado seis (6) ejemplares completos del trabajo de Tesis, refrendados por él y por su Director. Deberá entregar además, en duplicado, un informe final del Director de Tesis referente a la tarea cumplida por el Doctorando, y tres (3) ejemplares de las publicaciones efectuadas relacionadas al trabajo de Tesis.

Artículo 11º

El trabajo de Tesis contendrá la exposición de todos los aportes teóricos y experimentales efectuados por el doctorando, sustentados en la información contenida en figuras y/o tablas. Esta información deberá ser precedida por una Introducción que represente una puesta al día del tema objeto de la Tesis, y será seguida de una Discusión en la cual se deberán enfatizar los aportes novedosos efectuados, no admitiéndose como tal una simple repetición y recapitulación de los resultados obtenidos. La última sección será una lista de la Bibliografía consultada, la cual deberá estar debidamente actualizada.

Artículo 12º.

El Tribunal de Tesis estará constituido por tres (3) miembros titulares, que deberán ser Profesores Universitarios con título máximo o especialistas reconocidos en el tema de la Tesis, aunque no sean Profesores. Se designarán además dos (2) miembros suplentes, con iguales condiciones que los miembros titulares. Los miembros propuestos para el Tribunal dispondrán de un plazo de cinco (5) días hábiles a partir de recibida la comunicación de su designación para comunicar a la Escuela de Posgrado su aceptación. Las causales de recusación o impugnación a los miembros designados del Tribunal serán las del Reglamento para la designación de Profesores Regulares, y deberán ser resueltas por la Escuela de Posgrado. Integrarán además el Tribunal en carácter de consultores con voz pero sin voto el Director Docente del Instituto de Investigaciones Biotecnológicas y el Director de Tesis.

Artículo 13º.

Los coautores de publicaciones conjuntas con el Doctorando directamente vinculadas con la Tesis, así como personas que posean relación de parentesco con el mismo, no podrán integrar el Tribunal de Tesis.

Artículo 14º

El Tribunal de Tesis será propuesto por la Comisión de Doctorado a la Escuela de Posgrado, la cual efectuará su designación. En el caso de miembros del Tribunal que no sean Profesores de la UNSAM, deberá acompañarse su Curriculum vitae. La propuesta se efectuará dentro de los treinta (30) días de presentados los ejemplares del trabajo de Tesis.

Artículo 15º

Una vez designado el Tribunal, la designación será notificada a sus miembros y al Doctorando. El Doctorando podrá recusar a los miembros del Tribunal dentro de los cinco (5) días hábiles desde su notificación, con la debida fundamentación, por nota dirigida a la Escuela de Posgrado, la que se expedirá dentro de los diez (10) días hábiles, aceptando o rechazando la recusación.

Artículo 17º.

El Jurado evaluará el trabajo de Tesis en un plazo no superior a los treinta (30) días desde su designación. Cada miembro del Tribunal deberá remitir a la Comisión de Doctorado un dictamen individual por escrito, en el cual manifestará su opinión acerca de la calidad del trabajo de Tesis. Se tendrán especialmente en cuenta su originalidad, la importancia y repercusión de los resultados obtenidos, la adecuación y actualidad de la metodología empleada, la claridad y corrección de la presentación y la utilización y citación apropiadas de la bibliografía. Se prestará particular atención a la calidad de la o las publicaciones resultantes del trabajo de Tesis. Asimismo se especificará en el dictamen si el trabajo de Tesis debe ser a) aprobado; b) devuelto para efectuarle modificaciones (las que deberán explicitarse) o c) rechazado.

Artículo 18º

La Comisión de Doctorado tomará conocimiento de los dictámenes. Si la mayoría de los integrantes del Tribunal hubiera considerado que el trabajo de Tesis debe ser aceptado, la Comisión acordará con el Tribunal y el Doctorando la fecha en la cual se efectuará la defensa oral y pública de la Tesis, la cual deberá ser dada a publicidad con una antelación no menor de siete (7) días.

Artículo 19º

La defensa de la Tesis se llevará a cabo en presencia de la mayoría de los miembros del Tribunal, el cual podrá a) aprobarlo, con calificación Sobresaliente (10), Distinguido (9), Muy bueno (8), Bueno (6 y 7) o Aprobado (4 y 5); b) devolverlo al Doctorando para modificaciones, una vez efectuadas las cuales se fijará una nueva fecha de defensa oral de la Tesis; c) calificarlo como Insuficiente (1, 2 y 3), rechazando el trabajo presentado con dictamen fundado. Para llegar a la calificación final, el Jurado ponderará el desempeño del doctorando tomando en cuenta los siguientes aspectos: resultados de las asignaturas obligatorias y complementarias aprobadas; evaluación de los informes presentados; presentación, en forma y contenido, del trabajo de Tesis presentado, y la exposición oral efectuada.

Artículo 20º

La decisión del Tribunal se tomará por mayoría simple. En todos los casos, los dictámenes de mayoría y de minoría, si los hubiera, deberán asentarse en el Libro de Actas y estar refrendados por el Jurado, el Doctorando y el Director de Tesis.

Artículo 21º

De los seis ejemplares del trabajo de Tesis entregados por el doctorando, uno deberá ser depositado, luego de la aprobación de la Tesis, en la Biblioteca del IIB y otro en la Biblioteca Central de la UNSAM. Un ejemplar será devuelto al interesado con la constancia de su aprobación.

Artículo 22º

Cuando la Tesis Doctoral haya sido aprobada, a solicitud del doctorando, el Instituto de Investigaciones Biotecnológicas auspiciará ante la Universidad Nacional de General San Martín el otorgamiento del grado de "Doctor en Biología Molecular y Biotecnología".

Artículo 23º

El candidato cuya Tesis hubiera sido devuelta por el Tribunal para efectuarle modificaciones podrá presentarla nuevamente, incorporando todas y cada una de las modificaciones propuestas, dependiendo el tiempo de la nueva presentación sólo del tiempo que lleve efectuarlas.

Artículo 24º

El candidato cuya Tesis hubiera sido rechazada por el Tribunal podrá:

- a) presentar la misma Tesis rectificada, no antes de seis meses a partir de la fecha del rechazo.
- b) presentar una nueva Tesis, para lo cual deberá reiniciar el trámite completo, desde el Artículo 5º.

Si el rechazo se debiera a plagio o falsificación, el aspirante no podrá rectificar la Tesis presentada, ni presentar una nueva Tesis, ante el Instituto de Investigaciones Biotecnológicas.

Artículo 25º

En el caso en que la Tesis sea considerada aprobada, pero la prueba oral sea considerada insuficiente, no se requerirá la presentación de una nueva Tesis, pudiendo el doctorando presentarse otra vez a exponerla en un plazo no menor a los seis (6) meses. Un segundo aplazamiento obligará al aspirante a realizar una nueva Tesis, como en el caso del Artículo 23º b.

CAPITULO VII - DE LOS DERECHOS DE LAS PARTES.

Artículo 26º.

En el caso de incumplimiento de este Reglamento por parte del Doctorando, del Director, o de los miembros del Tribunal, las partes podrán recurrir en forma debidamente fundamentada a la Comisión de Doctorado. Las presentaciones producidas quedarán incorporadas al expediente respectivo. La Comisión de Doctorado mantendrá un registro de las actuaciones y las tendrá en cuenta como antecedente en las designaciones futuras de Directores de Tesis y miembros de Tribunales
