

Aspectos generales

| | |
|--|---|
| Título: | Biología estructural de las membranas celulares |
| Programas de posgrado o planes de estudio en donde se ofertará adicionalmente: | Maestría y Doctorado en Ciencias Bioquímicas |
| Área del conocimiento: | Bioquímica, biofísica y biología estructural |
| Semestre: | 2025-1 |
| Modalidad: | Tópico selecto |
| Horario: | Martes de 16:00-19:15 h |
| No. sesiones: | 15 |
| Horas por sesión: | 3.3 |
| Total alumnos PDCB: | 10 |
| Total alumnos: | 20 |
| Videoconferencia: | No |
| Lugar donde se imparte: | Sede circuito escolar, Instituto de Investigaciones Biomédicas, aula por definir según número de estudiantes inscritos. |
| Informes: | hmiranda@iibiomedicas.unam.mx |

Métodos de evaluación

| MÉTODO | PORCENTAJE | NOTAS |
|---------------------------------------|------------|-------|
| PARTICIPACIÓN EN CLASE | 10% | |
| PRESENTACIÓN DE PROYECTO FINAL | 50% | |
| PRESENTACIONES DE AVANCES DE PROYECTO | 20% | |
| TAREAS | 20% | |

Contribución de este curso/tópico en la formación del alumnado del PDCB:

Los estudiantes aprenderán los principios de la fisicoquímica y biofísica de las membranas celulares, el transporte a través de éstas, así como de los fundamentos de las técnicas de estudio del plegamiento y estructura de las proteínas membranales. Simultáneamente a la adquisición de estos conceptos, los alumnos llevarán a cabo una parte fundamental del curso que es el desarrollo de un proyecto semestral que consistirá en la selección de una proteína membranal de su interés, cuya estructura irán analizando a través del uso de diversos programas y herramientas de acceso público: desde el análisis de secuencias, la predicción de estructuras secundarias, búsquedas de dominios conservados, el modelado 3D in silico utilizando herramientas clásicas como I-Tasser, Robetta o swiss-model, hasta técnicas de frontera mediante inteligencia artificial (AlphaFold). El alumno no tendrá que tener experiencia previa en el uso de estas herramientas, sino que durante su proyecto irá familiarizándose con ellas hasta poder manejarlas y aplicarlas. Al final del curso, los estudiantes serán capaces de elaborar un modelo estructural tridimensional de su proteína membranal a partir del análisis detallado de la secuencia de aminoácidos.

Profesor (a) responsable

| | |
|-----------|----------------------------------|
| Nombre: | Miranda Astudillo Héctor Vicente |
| Teléfono: | (55) 56231559 |
| Email: | hmiranda@iibiomedicas.unam.mx |

Profesores (as) participantes

| PARTICIPANTE | ENTIDAD O ADSCRIPCIÓN | SESIONES |
|--------------|-----------------------|----------|
|--------------|-----------------------|----------|

| | | |
|--|---|--|
| MIRANDA ASTUDILLO HÉCTOR VICENTE Responsable | Instituto de Investigaciones Biomédicas | 01 INTRODUCCIÓN 05 DETERGENTES 06 TECNICAS PARA EL ESTUDIO DE MEMBRANAS 07 TECNICAS PARA EL ESTUDIO DE MEMBRANAS (CONTINUACIÓN) 11 INTRODUCCION AL TRANSPORTE 12 FESTIVAL DEL TRANSPORTE 13 PREDICCIÓN DE ESTRUCTURAS DE PROTEÍNAS CON ALPHAFOLD |
| GAVILANES RUÍZ MARINA Integrante | Facultad de Química | 02 LOS LÍPIDOS DE LAS MEMBRANAS 04 HETEROGENEIDAD LATERAL EN LAS MEMBRANAS |
| GONZÁLEZ HALPHEN DIEGO Integrante | Instituto de Fisiología Celular | 09 HACES DE ALFA-HÉLICES 10 BARRILES BETA |
| MENDOZA MARTÍNEZ ARIANN ELIZABETH Integrante | Instituto de Fisiología Celular | 14 BIOGÉNESIS DE PROTEÍNAS DE MEMBRANA 15 BIOGÉNESIS DE PROTEÍNAS DE MEMBRANA (CONTINUACIÓN) |
| RODRÍGUEZ BOLAÑOS MÓNICA Integrante | Instituto de Fisiología Celular | 03 GENERALIDADES DE LAS PROTEINAS 08 PROTEÍNAS DE MEMBRANA |

Introducción

Las membranas biológicas tienen como principal función la compartimentalización de la célula, así como delimitar la interfaz entre la célula y su medio ambiente, permitiendo una comunicación dinámica, manteniendo la homeostasis celular y la transducción de energía metabólica. Interesantemente, las membranas biológicas son más complejas de lo que se pensaba a partir de lo propuesto en 1972 por Singer y Nicolson con su modelo del mosaico fluido. Estas estructuras celulares son una mezcla compleja de muchos tipos diversos de lípidos y proteínas, y su composición difiere entre dominios funcionalmente distintos. Es decir, son sistemas adaptables y dinámicos que cambian según las necesidades y demandas celulares, pudiendo modificar su fluidez, composición y grosor. Adicionalmente, las membranas pueden formar subsistemas o vesículas capaces de separarse de la membrana principal para transportar diversos metabolitos o simplemente para fusionarse con otras membranas. Se estima que del 20 al 30% de los marcos de lectura abiertos del genoma humano codifican para proteínas de membrana y que el 50% de todos los fármacos utilizados hoy en día tienen como blanco alguna proteína de la membrana o asociada a ésta. Sin embargo, la comprensión de las proteínas membranales a nivel molecular se encuentra aún retrasado con respecto al de las proteínas solubles, debido a las dificultades técnicas para obtener información estructural detallada. El número de nuevas proteínas membranales analizadas por métodos como cristalografía, resonancia magnética nuclear, criomicroscopía electrónica o mediante inteligencia artificial está revolucionando nuestro conocimiento de los principios que las gobiernan. Este curso abordará los aspectos más novedosos sobre las proteínas de membrana y su análisis desde el punto de vista estructural, abarcando desde los principios que rigen su plegamiento, las técnicas de frontera para su estudio, así como la predicción de su estructura a partir de secuencias mediante diversas aproximaciones incluyendo la inteligencia artificial.

Temario

6 de agosto (Dr. Héctor Miranda)

01 INTRODUCCIÓN

La ultraestructura de las membranas celulares, función de las membranas celulares, el agua y el efecto hidrofóbico.

MODELOS DE MEMBRANA

¿Qué es un modelo? Desarrollo histórico de los modelos de membrana, desde las monocapas de Langmuir, pasando por el modelo del mosaico fluido y las modificaciones actuales que se le han hecho a dicho modelo.

PROYECTO: Presentación del esquema general del desarrollo del proyecto, principales parámetros a considerar en las secuencias de las proteínas a estudiar.

13 de agosto (Dra. Marina Gavilanes)

02 LOS LÍPIDOS DE LAS MEMBRANAS

Glicerolípidos. Esfingolípidos. Esteroles. Terpenos.

PROPIEDADES MEMBRANALES CONFERIDAS POR SUS LÍPIDOS

Asimetría, estabilidad, composición, grosor, carga de superficie, plasticidad, permeabilidad, curvatura, mesomorfismo liotrópico.

20 de agosto (Dra. Mónica Rodríguez)

03 GENERALIDADES DE LAS PROTEINAS

Estructura y características de los aminoácidos. Niveles de estructuración de las proteínas y uniones químicas que las determinan: Estructuras primaria, secundaria, terciaria, cuaternaria. Características, representaciones gráficas.

27 de agosto (Dra. Marina Gavilanes)

04 HETEROGENEIDAD LATERAL EN LAS MEMBRANAS

Formación de nano y microdominios membranales. Modelos de no-difusión libre de componentes membranales. Sistemas modelo. Técnicas de estudio.

3 de septiembre (Dr. Héctor Miranda)

05 DETERGENTES

Tipos de detergentes, Solubilización de las membranas, Remoción de lípidos

MEMBRANAS MODELO

Membranas modelo, modelos de sistemas membranales: monocapas, bicapas planas, bicapas apoyadas, liposomas, micelas mixtas y bicelas, ampollas y nanodiscos.

PROYECTO: Discusión sobre las secuencias de aminoácidos elegidas para desarrollar el proyecto y el análisis de estructura secundaria.

10 de septiembre (Dr. Héctor Miranda)

06 TECNICAS PARA EL ESTUDIO DE MEMBRANAS

Técnicas espectroscópicas y de microscopía

17 de septiembre (Dr. Héctor Miranda)

07 TECNICAS PARA EL ESTUDIO DE MEMBRANAS (CONTINUACIÓN)

Cristalografía de las proteínas de membrana y resonancia magnética nuclear.

24 de septiembre (Dra. Mónica Rodríguez)

08 PROTEÍNAS DE MEMBRANA

Clasificación de las proteínas de membrana, proteínas anfitrópicas, proteínas y péptidos que se insertan en las membranas

1 de octubre (Dr. Diego González)

09 HACES DE ALFA-HÉLICES

Ejemplos de estructuras tridimensionales de proteínas de membrana

Haces de alfa hélices: bacteriorrodopsina y centros de reacción fotosintéticos.

Proteínas intrínsecas de membranas

8 de octubre (Dr. Diego González)

10 BARRILES BETA

Barriles beta: porinas y porinas específicas.

PROYECTO: Presentación y discusión de avances.

15 de octubre (Dr. Héctor Miranda)

11 INTRODUCCION AL TRANSPORTE

Impermeabilidad de la bicapa lipídica. Acarreadores, canales y bombas (estructura transmembranal. cinética, mecanismo). Energética del transporte: pasivo, facilitado, activo. Primario. Secundario. Transporte acoplado: uniporte, simporte, cotransporte, antiporte.

29 de octubre (Dr. Héctor Miranda)

12 FESTIVAL DEL TRANSPORTE

5 de noviembre (Dr. Héctor Miranda)

13 PREDICCIÓN DE ESTRUCTURAS DE PROTEÍNAS CON ALPHAFOLD

PROYECTO: Presentación y discusión de avances.

12 de noviembre (Dra. Ariann Mendoza)

14 BIOGÉNESIS DE PROTEÍNAS DE MEMBRANA

Biosíntesis de proteínas membranales y su ensamblaje en la membrana

19 de noviembre (Dra. Ariann Mendoza)

15 BIOGÉNESIS DE PROTEÍNAS DE MEMBRANA (CONTINUACIÓN)

Biosíntesis de proteínas membranales y su ensamblaje en la membrana

22 de noviembre (VIERNES)

FIN DE SEMESTRE Y ENTREGA DE PROYECTOS FINALES.

Bibliografía

ARTÍCULOS HISTÓRICOS

- Gorter E, Grendel F (1925) On bimolecular layers of lipoids on the chromocytes of the blood. J. Exp. Med. 41: 439-443
- Frye L.D. and Edidin M. (1970) The rapid intermixing of cell surface antigens after formation of mouse-human heterokaryons. J Cell Sci. 7: 319-335.
- Singer SJ, Nicolson GL. (1972) The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. Science 175: 720-731.
- Kyte J, Doolittle RF (1982) A Simple Method for Displaying the Hydrophobic Character of a Protein J. Mol. Biol. 157: 105-132.
- Eisenberg D, Weiss, RM, Terwilliger, TC (1982) The helical hydrophobic moment: a measure of the amphiphilicity of a helix. Nature 299: 371-374.
- Von Heijne G (1992) Membrane Protein Structure Prediction. Hydrophobicity Analysis and the Positive-inside Rule. J. Mol. Biol. 225: 487-494.
- Fadel A. Samatey, Chuanbo Xut, and Jean-Luc Popot (1995) On the distribution of amino acid residues in transmembrane α -helix bundles. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:4577-4581.

EJEMPLOS DE ARTÍCULOS RECIENTES

- Poveda J.A., Marcela Giudici A., Lourdes Renart M., Morales A., González-Ros J.M. (2017) Towards understanding the molecular basis of ion channel modulation by lipids: Mechanistic models and current paradigms. Biochim Biophys Acta.1859 (9 Pt B):1507-1516.
- Sezgin E., Levental I., Mayor S., Eggeling C. (2017) The mystery of membrane organization: composition, regulation and roles of lipid rafts. Nat Rev Mol

CellBiol.18(6):361-374.

- Youngjin Kim, Jue Chen (2018) Molecular structure of human P-glycoprotein in the ATP-bound, outward-facing conformation Science 359 (6378) 915-919.
- Jiho Yoo, Mengyu Wu, Ying Yin, Mark A. Herzik Jr., Gabriel C. Lander, Seok-Yong Lee (2018) Cryo-EM structure of a mitochondrial calcium uniporter Science 361 (6401)506-511
- Ying Yin¹, Mengyu Wu, Lejla Zubcevic, William F. Borschel, Gabriel C. Lander, Seok-Yong Lee (2018). Structure of the cold- and menthol-sensing ion channel TRPM8 Science 359 (6372) 237-241
- Samuel Itskanov, Eunyong Park (2019). Structure of the posttranslational Sec protein-translocation channel complex from yeast. Science 363 (6422) 84-87
- Levental I, Levental KR, Heberle FA (2020) Lipid Rafts: Controversies Resolved, Mysteries Remain. Trends Cell Biol. 30 (5) 341-353.
- Nwamba OC (2020) Membranes as the third genetic code. Mol Biol Rep. Apr 11. doi: 10.1007/s11033-020-05437-z.
- Bozelli JC Jr, Epand RM. (2020) Membrane Shape and the Regulation of Biological Processes. J Mol Biol. Apr 2. pii: S0022-2836 (20) 30263-1.
- Day KJ, Stachowiak JC. (2020) Biophysical forces in membrane bending and traffic. Curr Opin Cell Biol. 65:72-77.
- Bendre AD et al. (2021) Recent Insights into the Structure and Function of Mycobacterial Membrane Proteins Facilitated by Cryo-EM. J Membr Biol. 5:1–21.
- Bolla JR, Fiorentino F, Robinson CV (2021) Mass spectrometry informs the structure and dynamics of membrane proteins involved in lipid and drug transport. Curr Opin Struct Biol. 70:53-60.
- Vasilev F, Ezhova Y, Chun JT. Signaling Enzymes and Ion Channels Being Modulated by the Actin Cytoskeleton at the Plasma Membrane. Int J Mol Sci. 2021 Sep;22(19):10366.
- Johansen NT, Tidemand FG, Pedersen MC, Arleth L. Travel light: Essential packing for membrane proteins with an active lifestyle. Biochimie. 2022Aug;10:S0300-9084(22)001900.
- Levental I, Lyman E. Regulation of membrane protein structure and function by their lipid nano-environment. Nat Rev Mol Cell Biol. 2023 Feb;24(2):107-122.

Observaciones

El curso no da la opción de ser transmitido por videoconferencia, debido a que se realizan varios ejercicios y presentaciones en clase.