

### Aspectos generales

Título:	Biología estructural de las membranas celulares
Programas de posgrado o planes de estudio en donde se ofertará adicionalmente:	Doctorado en Ciencias Biomédicas Maestría y Doctorado en Ciencias Bioquímicas
Área del conocimiento:	Bioquímica, biofísica y biología estructural
Semestre:	2026-1
Modalidad:	Tópico selecto
Horario:	Martes de 16:00-19:30 h
No. sesiones:	14
Horas por sesión:	3.5
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:	Dr. Héctor Vicente Miranda Astudillo, hmiranda@iibiomedicas.unam.mx

### Métodos de evaluación

MÉTODO	PORCENTAJE	NOTAS
PARTICIPACIÓN EN CLASE	10%	
PRESENTACIONES DE AVANCES DE PROYECTO	20%	
PROYECTO FINAL	50%	
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 y MODELOS DE MEMBRANA 05 DETERGENTES y MEMBRANAS MODELO 06 TECNICAS PARA EL ESTUDIO DE MEMBRANAS 07 TECNICAS PARA EL ESTUDIO DE MEMBRANAS (CONTINUACIÓN) 11 INTRODUCCION AL TRANSPORTE y FESTIVAL DE TRANSPORTE 12 PREDICCIÓN DE ESTRUCTURAS DE PROTEÍNAS CON ALPHAFOLD

<b>GAVILANES RUÍZ MARINA</b> Integrante	Instituto de Química	02 LOS LÍPIDOS DE LAS MEMBRANAS y PROPIEDADES MEMBRANALES CONFERIDAS POR SUS LÍPIDOS 03 HETEROGENEIDAD LATERAL EN LAS MEMBRANAS
<b>GONZÁLEZ HALPHEN DIEGO</b> Integrante	Instituto de Fisiología Celular	09 HACES DE ALFA-HÉLICES 10 BARRILES BETA
<b>MENDOZA MARTÍNEZ ARIANN ELIZABETH</b> Integrante	Instituto de Fisiología Celular	13 BIOGÉNESIS DE PROTEÍNAS DE MEMBRANA 14 BIOGÉNESIS DE PROTEÍNAS DE MEMBRANA (CONTINUACIÓN)
<b>RICO LUNA ANAIZA</b> Integrante	Instituto de Investigaciones Biomédicas	04 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

12 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 la 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.

19 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.

26 de agosto (Dra. Marina Gavilanes)

### 03 HETEROGENEIDAD LATERAL EN LAS MEMBRANAS

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

2 de septiembre (M. en C. Anaiza Rico)

### 04 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.

9 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.

23 de septiembre (Dr. Héctor Miranda)

### 06 TÉCNICAS PARA EL ESTUDIO DE MEMBRANAS

Técnicas basadas en fluorescencia, resonancia magnética nuclear, cristalografía de proteínas.

30 de septiembre (Dr. Héctor Miranda)

07 TÉCNICAS PARA EL ESTUDIO DE MEMBRANAS (CONTINUACIÓN)

Microscopía de fuerza atómica, criomicroscopía electrónica, criotomografía in-situ, modelado a partir de mapas de densidad electrónica.

7 de octubre (M. en C. Anaiza Rico)

08 PROTEÍNAS DE MEMBRANA

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

14 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.

21 de octubre (Dr. Diego González)

10 BARRILES BETA

Barriles beta: porinas y porinas específicas. PROYECTO: Presentación y discusión de avances.

4 de noviembre (Dr. Héctor Miranda)

11 INTRODUCCION AL TRANSPORTE y FESTIVAL DEL 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. Exposiciones de artículos.

12 de noviembre (Dr. Héctor Miranda)

12 PREDICCIÓN DE ESTRUCTURAS DE PROTEÍNAS CON ALPHAFOLD

PROYECTO: Presentación y discusión de avances.

18 de noviembre (Dra. Ariann Mendoza)

13 BIOGÉNESIS DE PROTEÍNAS DE MEMBRANA

Biosíntesis de proteínas membranales y su ensamblaje en la membrana

25 de noviembre (Dra. Ariann Mendoza)

14 BIOGÉNESIS DE PROTEÍNAS DE MEMBRANA (CONTINUACIÓN)

Biosíntesis de proteínas membranales y su ensamblaje en la membrana

29 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  $\alpha$ -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 Cell Biol.* 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. El estudiante no requiere de un equipo de cómputo en particular, ni existe la necesidad de asistir con computadora a la clase, el desarrollo de las tareas y el proyecto lo puede realizar en cualquier equipo de cómputo disponible, en casa o laboratorio.

Criterios de evaluación:

Durante el curso se realizan cinco tareas secuenciales que familiarizan a los estudiantes con las herramientas necesarias para el desarrollo su proyecto final. El avance de cada tarea se supervisa, revisa y evalúa durante las sesiones marcadas con "PROYECTO"; cada estudiante realiza una presentación en PowerPoint sobre el contenido y desarrollo de cada tarea. El cumplimiento de lo indicado en cada una de las cinco tareas representa el 20% de la calificación, mientras que el desarrollo de la exposición oral de los avances de su proyecto (derivado de las tareas) representa otro 20%. La participación en clase representa el 10% de la calificación, y está fundamentada en el desarrollo de una discusión durante las sesiones, en un modelo pedagógico similar a la escuela activa, en donde la adquisición de nuevos conocimientos se basa en una exposición, y posterior discusión de los conceptos y fundamentos para el procesamiento y adquisición de estos.

La presentación final de su proyecto representa el 50%, ya que, para la consolidación del proyecto, es necesario el manejo de todas las herramientas revisadas en clase, las herramientas descritas en las tareas y en la búsqueda individual de información en bases de datos, el procesamiento de dicha información y la escritura de un reporte final en formato de artículo científico.