

Biología Celular 2021-2022

Introducción: La biología celular moderna es un cuerpo de conocimientos esencial en la cultura científica de los alumnos de maestría y doctorado. En este curso se pretende que el alumno aprenda y se apropie de dichos conocimientos crítica y científicamente, incorporando una perspectiva evolutiva y que incluya casos en los que dichos conocimientos se han aplicado para el mejoramiento de la salud humana, partiendo de fuentes de información confiables.

Coordinador: Dr. Rubén G. Contreras, lab. 3, Depto. de Fisiología, Biofísica y Neurociencias. Tel. 57473800 ext 5192. gerardo.contreras@fisio.cinvestrav.mx

Duración: 20 de septiembre de 2020 al 25 de febrero de 2021; lunes, miércoles y viernes. **Horario:** 1.5-2 h por clase entre las 10:00 h y 12:00 h (previo acuerdo con los profesores).

Profesores:

Dra. Liora Shoshani
Dra. Lorenza González-Mariscal Dr. José Antonio Arias
Dra. María Eugenia Mendoza Dr. Alejandro Zentella
Dr. Patricio Gariglio
Dr. José Segovia
Dr. Marcelino Cerejido
Dr. Arturo Becerra
Dr. Lius Felipe Jiménez
Dr. Rubén G. Contreras

Objetivos:

Aprender conceptos, teorías y conocimientos básicos de la biología celular moderna (*lectura y análisis del libro de texto*).

Aplicar los conocimientos adquiridos en actividades en clase (*ejercicios en clase usando técnicas de aprendizaje activo*).

Presentar, criticar y analizar datos experimentales recientes del campo de la Biología Celular (*leer, analizar, criticar y presentar artículos recientes del tema*).

Evaluación: Exámenes en línea, participación en clase, presentación de artículos, de acuerdo con los criterios que establezca cada profesor.

Temario

1. Tráfico de membranas y polaridad celular

- 1.1. **La vía secretora, organelos:** identificación proteínas de secreción, experimentos de pulso y caza par demostrar que la proteínas de secreción cruzan la membrana del retículo endoplásmico, evidencias del papel de la señal topogénica denominada "péptido señal" en la traslocación usando microsomas; maquinaria de lectura del péptido señal, la partícula reconocedora de la señal y su receptor, GTP; la translocación cotraduccional impulsada por la traducción, el traslocón; traslocación postraduccional impulsada por la hidrólisis del ATP, la peptidasa de la señal.
- 1.2. **Inserción de proteínas en el RE:** clases topológicas de proteínas, tipos I, II, III IV, anclada por la cola carboxilo o amino, anclada a glicoesfingolípidos; secuencias topogénicas de señal de paro de translocación, anclaje membranar y de cargas positivas; inserción de proteínas tipo I, papeles de las secuencias del péptido señal y de paro e inserción, el traslocón Sec61; inserción de proteínas tipos II y III, ausencia del péptido señal, secuencias de paro e inserción, secuencias cargadas positivamente; inserción por anclaje con la cola, independencia de la partícula reconocedora de la señal y su receptor, papel de Get3, Get1,2 y la hidrólisis de ATP; proteínas de múltiples dominios transmembranales; predicción de la topología de una proteína a partir de su secuencia.
- 1.3. **Modificaciones proteicas, plegamiento y control de calidad en el retículo endoplásmico:** glicosilación, biosíntesis del oligosacáridos N, la flipasa del dolicol, agregado de manosas y glucosas finales, transferencia del dolicol a una proteína naciente, papel de los carbohidratos en la estabilidad y plegamiento de la proteína; puentes disulfuro, rearrreglo de los puentes disulfuro por la disulfuro isomerasa; plegamiento, control del plegamiento por las chaperonas BiP, calreticulina, calnexina y peptidil-propil isomerasa; la respuesta a proteínas no plegadas, IrE, dislocación, OS-9, EDEM, p97 y ubiquitinación.
- 1.4. **Direccionamiento de proteínas al núcleo:** estructura del complejo del poro nuclear, transporte nuclear, importinas y Ran, exportinas dependientes e independientes de Ran.
- 1.5. **Vía secretora, del retículo endoplásmico al Golgi:** técnicas de estudio de la vía secretora, pulso y caza, mutantes termosensibles, mutantes de levadura, resistencia a glicosidasas; mecanismo de gemación de vesículas, papeles de las proteínas de cubierta clathrina, COPI y II, vSNARE y t-SNARE, proteínas que unen GTP Sar1 y ARF; mecanismos de fusión de vesículas, papeles de las proteínas VAMP, syntaxina, SNAP25, Rab y complejos SNARE; tráfico vesicular entre el retículo endoplásmico y el Gogi; tráfico de vesículas o maduración de cisternas.
- 1.6. **Vía endocítica:** mecanismos de endocitosis dependiente de dinamina, clathrina y caveolina; endocitosis mediada por receptor.

- 1.7. **Vía secretora, del Golgi al lisosoma:** Señales, sistema de endosomas, cuerpos multivesiculares y lisosoma, autofagia.
- 1.8. **Vía secretora, del Golgi a la membrana plasmática:** tráfico vesicular de la red transtubular del Golgi a la membrana plasmática; tráfico vesicular del Golgi al lisosoma; direccionamiento a la membrana plasmática, señales y mecanismos de polarización en levaduras, epitelios y neuronas.

2. Señalización intracelular

- 2.1. **Transducción de señales:** moléculas que actúan a distancia, unión a receptores de membrana, ocurrencia de cinasas y fosfatasas, interruptores de proteínas que unen GTP, segundos mensajeros; métodos para estudiar receptores de membrana, afinidad y constante de disociación, unión de ligando, amplificación, sensibilidad y número de receptores, purificación de receptores por afinidad, inmunoprecipitación y medida de la afinidad para estudiar las proteínas transductoras.
- 2.2. **Receptores acoplados a proteínas G:** estructura básica, intercambio de GTP por GDP, especificidad de proteínas G y sus GPCRs; proteínas G acopladas a receptores que regulan canales iónicos, receptor de acetilcolina acoplado a proteínas G que abre canales de K⁺, papel de la transducción en la contracción cardíaca, activación por luz de rodopsinas acopladas a proteínas G que abren canales iónicos, papel de la transducción de señales en la visión.
- 2.3. **Receptores acoplados a proteínas G que activan o inhiben a la adenilil ciclasa:** complejos ligando-receptor que activan a la adenilil ciclasa; cambios estructurales en la activación de la adenilil ciclasa; activación de PKA por AMPc, liberación de subunidades inhibitorias, papel en la regulación del metabolismo del glicógeno.
- 2.4. **Receptores acoplados a proteínas G que elevan la concentración de calcio citosólico:** PLC y sus segundos mensajeros; el complejo Ca²⁺/calmodulina; relajación del músculo liso vascular por óxido nítrico; regulación de la glicogenólisis.
- 2.5. **Receptores que activan cinasas de tirosinas:** tipos de cinasas asociadas a la transducción de señales, asociadas a receptores, citosólicas, liberadas por disociación de proteínas y liberadas por corte proteolítico; conservación evolutiva de las vías y diversidad de funciones; receptores con actividad cinasa intrínseca (RTKs) y extrínseca (JAK cinasa); dimerización y activación inducida por el ligando (HER1 y EGF, FGFR y FGF); receptores y ligandos de la familia el EGF; HER2 y el cancer de mama; citocinas y diferenciación de células sanguíneas; sitios de unión generados por fosforilación, JAK, IRS-1, STAT; papel de las fosfatasas en EpoR; retroalimentación negativa por proteínas SOCS.

- 2.6. **La vía Ras/MAP cinasa:** el interruptor GTPasa de los RTK y los receptores de citocinas; GEFs; la vía Ras de Drosophila; proteínas adaptadoras; las cascadas de cinasas y la MAP cinasa; cambio conformación asociado a la activación de la MAP cinasa; control de factores de transcripción por la MAP K, c-fos; la MAPk y las hormonas de apareamiento de la levadura haploide.
- 2.7. **Vías de los fosfoinosítidos:** activación de la fosfolipasa C; reclutamiento de la cinasa de fosfatidilinositol-3-fosfato y síntesis de fosfoinosítidos; activación de cinasas por fosfatidilinositol-3-fosfato; PKB y el factor de transcripción "Forkhead" (FOXO); Regulación negativa de la PI-3 cinasa por la fosfatasa PTEN.
- 2.8. **Receptores serina cinasas:** la subfamilia del receptor a factor de crecimiento transformante β ; asociación de las subunidades RI, RII y RIII y su fosforilación; activación de las proteínas Smad; acciones de Smad en el núcleo; papel de la delección de Smad4 en el cáncer; desensibilización por Smo y Ski.
- 2.9. **Vías controladas por ubiquitinación y corte de proteínas:** generalidades de las rutas WNT y ruta de Hedgehog; papel de la ruta Hedgehog en el cilio primario; la ruta NF- κ B, estructura dimérica de NF- κ B, inhibición por unión a I- κ B α , activación por poliubiquitinación y degradación de I- κ B α , unión de reguladores de la ruta a los sitios de poliubiquitinación; la ruta Notch/Delta, activación proteolítica del receptor por ADAM 10, activación de factores de transcripción por el fragmento intracelular del receptor, alteración de la ruta Notch en la enfermedad de Alzheimer; control de la poza de colesterol por factores de transcripción producidos por proteólisis extracelular de las proteínas de unión a los elementos reguladores de colesterol (SREBP).

3. Organización celular y Movimiento

- 3.1. **Microfilamentos:** actina globular y filamentosa; estructuras de actina, microvello, cortex, uniones, filopodios, lamelipodios, fibras de estrés, filamentos en la fagocitosis, filamentos de vesículas en movimiento, anillo contráctil; dinámica de la actina, fases, treadmilling, capping, mecanismos de ensamblaje de las estructuras de actina, nucleación por formina y ARP2/3, movimiento por polimerización de actina, papel de la actina en la endocitosis y el movimiento de vesículas, entrecruzamiento en las redes y haces de filamentos de actina, la actina en el citoesqueleto cortical.
- 3.2. **Miosina y motores mecanoquímicos de miosina:** estructura de miosinas, clases de miosinas, las miosinas como motores moleculares, contracción muscular, migración celular.
- 3.3. **Microtúbulos y filamentos intermedios:** estructura y organización de microtúbulos en fibroblastos, neuronas y epitelios, centros organizadores de

microtúbulos, dinámica de microtúbulos, kinesinas, dineínas, estructura y movimiento de flagelos y cilios, mitosis; estructura y organización de filamentos intermedios (citoqueratinas), clases de filamentos intermedios, dinámica de filamentos intermedios, papel en la migración.

4. Ciclo celular eucariótico

- 4.1. **Control ciclo celular:** visión panorámica del ciclo celular, fases que las constituyen G1, punto START, S, mitosis y sus fases, citocinesis; control por ciclinas y cinasas dependientes de ciclinas, orden y oscilaciones; organismos modelo, caracterización genética del ciclo celular en *Saccharomyces cerevisiae* y *Schizosaccaromyces pombe*, bioquímica del ciclo celular en *Xenopus laevis*, desarrollo y ciclo celular en *Drosophila melanogaster*; ventajas y desventajas del estudio del ciclo celular en células en cultivo, senescencia replicativa en células en cultivo, herramientas de estudio del ciclo celular (microscopía, FACS, mutaciones sensibles a la temperatura, restricción de nutrientes, inhibición de la replicación).
- 4.2. **Regulación de la actividad de las cinasas dependientes de ciclinas CDK:** clases de ciclinas y CDK (de fase G1/S, S,G1), estructura del dímero ciclina-CDK y ciclina CDKp; determinación de la actividad de CDK por las ciclinas; regulación de ciclinas por degradación proteica; el factor de transcripción E2F promueve la síntesis de ciclinas, las ubiquitin-protein ligasas de ciclinas (SCF, APC/C).
- 4.3. **Compromiso de entrada al ciclo celular y replicación del DNA:** punto de restricción, CDK y progresión del ciclo, G0, la proteína supresora tumoral Rb y el ciclo, Ciclina A y entrada a fase S, CDK1 y entrada a la mitosis.

5. Adhesión y comunicación celulares

- 5.1. **Generalidades sobre la adhesión:** diversidad de tejidos y tipos celulares; epitelio es el primer tejido diferenciado; las moléculas de adhesión celular, tipos de moléculas de adhesión celular, uniones homo y heterotípicas; modelo de generación de uniones adherentes; la matriz extracelular, componentes, variaciones entre distintos tejidos, papel de la matriz extracelular para mantener la integridad de las esponjas, papel en la diferenciación, el caso de la ramificación de la glándula salival, efectos devastadores de la supresión de proteínas de la matriz extracelular en el desarrollo.
- 5.2. **Uniones intercelulares, estructura y funciones:** la polaridad epitelial y uniones celulares de los epitelios, uniones de anclaje (uniones adherentes, desmosomas, hemidesmosomas, contactos focales), uniones oclusoras y uniones comunicantes; las cadherinas, estructura y variedad, participación en la formación de las uniones adherentes y desmosomas, las cateninas; participación de las cadherinas en la transición epitelio-mesénquima;

desmosomas, ultraestructura y composición molecular, las cadherineinas desmosomales, diferenciación en los queratinocitos; uniones estrechas, ultraestructura, composición molecular (claudinas, ocludina, tricelullina, ZO), importancia del transporte paracelular; uniones comunicantes, ultraestructura, comunicación intercelular, conexinas e inexas, proteínas asociadas de la familia MAGUK, regulación de la comunicación intercelular, sinápsis eléctricas, mecanismos de comunicación, el papel del calcio y el pH intracelulares. uniones comunicantes; alteraciones celulares en la hipomagnesemia hereditaria, pénfigo, sordera hereditaria y cataratas.

5.3. **Uniones a la matriz extracelular:** matriz extracelular, proteoglicanos (perlecan), colágenas formadoras de hojas y fibulares, laminina, fibronectina y nidogen; integrinas, activación y señalización intracelular; contactos focales y hemidesmosomas, ultraestructura, composición molecular y funciones; extravasación de leucocitos, hemidesmosomas; alteraciones celulares en la distrofia muscular.

6. Diferenciación y muerte celular

6.1. **Células troncales, diferenciación y mantenimiento de tejidos:** fertilización, la división del huevo y el primer evento de diferenciación, células troncales de la masa interna, factores que controlan la pluripotencia de las células troncales, reversión de la diferenciación, inducción de células troncales pluripotentes; origen de células troncales y diferenciadas; nichos de células troncales; células troncales germinales; células troncales de intestino, células nerviosas, glía y células sanguíneas, meristemas.

6.2. **Mecanismos de polaridad y división asimétrica:** jerarquía de la polaridad celular; tráfico polarizado en levaduras gemando; proteínas PAR, polaridad planar; división asimétrica de células troncales.

6.3. **Muerte celular programada:** apoptosis; vías apoptóticas conservadas evolutivamente; caspasas, neurotrofinas; apoptosis y la mitocondria; liberación de SMAC/DIABLO mitocondriales; factores tróficos que activan Bad; regulación de apoptosis en vertebrados disparada por estrés ambiental; TNF y activación de caspasas.

7. Cáncer

7.1. **Tumorigénesis:** el origen tumoral, relación con la metástasis y la proliferación, células troncales cancerosas, angiogénesis y mutaciones; el modelo "multi-hit"; diferencias entre las células normales y cancerosas, apariencia, metabolismo, aneuploidía.

7.2. **La base genética del cáncer:** tipos de mutaciones; mutaciones que producen ganancia de función y activación de protooncogenes para producir oncogenes, virus activadores de protooncogenes que producen oncogenes,

mutaciones de pérdida de función y supresores tumorales; cambios epigenéticos en el cáncer.

7.3. **Desregulación de la señalización intracelular:** modelos animales de cáncer, activación e inactivación Lox-Cre, regulación de promotores por el sistema "Tet-on" y "Tet-off", mutaciones que activan a receptores tirosina cinasa; activadores virales de receptores celulares; activación constitutiva de las vías Ras, Abl y Src; producción inapropiada de factores de transcripción cfos y myc; aberraciones, translocación cromosomal en el linfoma de Burkitt.

7.4. **Tratamiento del cáncer basado en la biología celular:** cáncer de mama, tamoxifén, anticuerpos contra Her/Neu, factor de crecimiento G-CSF, RNAi.

7.5. **Mutaciones en reguladores de puntos de control (Checkpoints):** mutaciones que causan pérdida del control en los puntos START, control de daño del DNA, entrada a la apoptosis, miRNAs.

7.6. **Carcinógenos y pérdida del sistema de reparación del DNA:** carcinógenos de acción directa e indirecta; benzopireno y p53; aflatoxinas; cánceres donde falla la reparación de mutaciones, rupturas dobles del DNA; falta de telomerasa e inmortalización.

7.7. **Oncología molecular:** avances en la epigenética del cáncer y miRNAs.

8. Evolución celular

8.1. **El origen de la teoría de la evolución:** ambiente cultural que propicia el descubrimiento de la evolución y de las teorías que la explican. Terapia basada en conocimientos de la evolución.

8.2. **Evolución de la vida en la tierra:** síntesis prebiótica, mundo del RNA; evolución divergente del LUCA, parálogos y ortólogos, divergencia genética, duplicación génica y divergencia genética, transferencia lateral de genes.

8.3. **Origen de los procariotes:** origen de las bacterias y arqueobacterias; la fotosíntesis y el aumento del oxígeno atmosférico.

8.4. **Origen de los eucariotes:** origen del citoesqueleto; origen y evolución de la mitocondria; origen de los sistemas membranosos internos, aparato de Golgi, retículo endoplásmico, núcleo y peroxisomas; origen del cloroplasto.

8.5. **Origen de los multicelulares:** evolución de la adhesión celular.

9. Núcleo celular

9.1. **Estructura nuclear:** ultra estructura del núcleo, ultra estructura de la cubierta nuclear, relación con el retículo endoplásmico; eucromatina y heterocromatina, relación con la transcripción; origen evolutivo del núcleo.

- 9.2. **Procesamiento alternativo:** procesamiento del Pre-mRNA eucariótico; regulación del procesamiento del Pre-mRNA; transporte del mRNA a través de la cubierta nuclear.
- 9.3. **Nucleolo:** ultra estructura y función del nucleolo; procesamiento de rRNA y tRNA; Pre-tRNAs como organizadores nucleolares.
- 9.4. **Regionalización del núcleo:** compartimentos nucleares, ultra estructura, funciones y relación con patologías.