ASIGNATURA / COURSE TITLE

ORGANIZACIÓN Y CONTROL CELULAR II / CELL ORGANIZATION AND CONTROL II

1.1. Código / Course number

18226

1.2. Materia / Content area

Bioquímica y Biología Molecular / Biochemistry and Molecular Biology

1.3. Tipo / Course type

Formación obligatoria / Compulsory subject

1.4. Nivel / Course level

Grado / Bachelor (first cycle)

1.5. Curso / Year

3º / 3rd

1.6. Semestre / Semester

2º / 2nd (Spring semester)

1.7. Número de créditos / Credit allotment

6 créditos ECTS / 6 ECTS credits

1.8. Requisitos previos / Prerequisites

Es muy recomendable haber cursado las siguientes asignaturas:

18213 ESTRUCTURA DE MACROMOLÉCULAS
18215 FISIOLOGÍA I
18216 FUNCIÓN DE MACROMOLÉCULAS
18218 BIOMEMBRANAS, TRANSPORTE Y BIOENERGÉTICA
18220 FISIOLOGÍA II
18221 ORGANIZACIÓN Y CONTROL CELULAR I
18222 METABOLISMO Y SU REGULACIÓN

It is highly advisable to have completed the following subjects:
18213 Structure of Macromolecules
18215 Physiology I
18216 Function of Macromolecules
18218 Biomembranes, Transport and Bioenergetics
18220 Physiology II
18221 Cell Organization and Control I
18222 Metabolism and its regulation

El alumno debe poseer conocimientos básicos de Bioquímica, Citología e Histología, Fisiología, Metabolismo y tener un nivel de inglés suficiente para consultar bibliografía en este idioma
Students should have basic notions on Biochemistry, Cytology and Histology, Physiology and Metabolism, and a suitable level of English to read references in this language.

Esta asignatura se encuentra estrechamente relacionada con la asignatura ORGANIZACIÓN Y CONTROL CELULAR I (18221) y es muy recomendable cursar ambas en el mismo curso.
This subject is intimately related with the subject Cell Organization and Control I (18221) and it is highly advisable to take both subjects within the same course.

1.9. Requisitos mínimos de asistencia a las sesiones presenciales / Minimum attendance requirement

La asistencia es muy recomendable / Attendance is highly advisable. La asistencia a los seminarios y casos prácticos es obligatoria / Attendance to seminars and practical sessions is mandatory.

1.10. Datos del equipo docente / Faculty data

Docente/ Lecturer: Federico Mayor Menéndez, Coordinador
Departamento de de Biología Molecular/ Department of Molecular Biology
Facultad de Ciencias/ Faculty of Sciences
Despacho – C-10-512 (Ciencias) y lab 320 Módulo CBMSO / Office – C-10-512 (Sciences Building) and Lab 320 in CBMSO
Teléfono +34 91 196 4626 / Phone: +34 91 196 4626
Correo electrónico/Email: fmayor@cbm.uam.es or Federico.mayor@uam.es
Página web/Website:
http://www2.cbm.uam.es/mkfactory.esdomain/webs/CBMSO/plt_LineasInvestigacion.aspx?IdObjeto=36
Horario de atención al alumnado/Office hours: Previa petición via e-mail/ Previous appointment by e-mail

1.11. Objetivos del curso / Course objectives

El objetivo fundamental de esta asignatura, compartido con la asignatura ORGANIZACIÓN Y CONTROL CELULAR I (18221), es adquirir los conocimientos y habilidades necesarios para tener una visión integrada de las redes de interacciones moleculares en que se basa el funcionamiento celular y la relación entre los diferentes compartimentos celulares, con énfasis en los sistemas de comunicación intercelular y de señalización intracelular que regulan procesos celulares básicos (ciclo celular, proliferación, diferenciación, migración y adhesión celular, metabolismo y control de la expresión génica, transporte, estabilidad y recambio de macromoléculas y orgánulos),en la relación entre la complejidad de las interacciones moleculares celulares y el fenotipo de los organismos vivos (con un énfasis especial en el organismo humano) y en sus alteraciones en circunstancias patológicas.

The main objective of this course, shared with the subject Cell Organization and Control I (18221), is to acquire the knowledge and skills necessary to acquire an integrated vision of the molecular networks that underlie cell function and the relationships among cellular organelles, with emphasis in the intercellular and intracellular signal transduction systems in charge of the modulation of basic cellular processes (cell cycle, proliferation, differentiation, cell migration and adhesion, metabolism and gene expression, transport, stability and turnover of macromolecules and organelles), in the relationship between the complexity of the cell interactome and the phenotype of living organisms (particularly humans) and in alterations in pathological conditions.

1.12. Contenidos del programa / Course contents

Módulo I. Sistemas básicos de señalización celular

1.- La superfamilia de receptores con siete dominios transmembrana.

Mecanismos de activación y relevancia funcional de sus distintos dominios. Activación de proteínas G heterotriméricas. Subunidades Gα: subfamilias y efectores funcionales. Proteínas RGS como reguladoras de la señalización a través de proteínas G heterotriméricas Tipos y efectores de las subunidades ßγ. Principales relaciones estructura-función en las diversas subunidades. Nuevos conceptos: dimerización de receptores, GIPs (GPCR-interacting proteins). Papel de GRKs y arrestinas en la regulación, tráfico intracelular y señalización de receptores de siete dominios transmembrana. Concepto de proteína "scaffold".Interactoma de arrestinas y GRKs e implicaciones fisiopatológicas. Concepto de "biased signaling".

2.-Señalización mediada por AMP cíclico (AMPc).

Características moleculares y regulación de la actividad enzimática de las diversas isoformas de adenilil ciclasa. Homeostasis del AMPc: fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos. Proteínas efectoras de AMPc: canales iónicos, GEFs /EPAC y proteína quinasa A (PKA). Mecanismo de activación de PKA: subunidades catalíticas y reguladoras. Proteínas de anclaje de PKA y localización subcelular La PKA como quinasa multisustrato: implicaciones funcionales. Acciones a corto y a largo plazo. Regulación de la expresión génica mediada por AMPc: mecanismos moleculares. Ejemplos de procesos y funciones regulados por AMPc en tipos celulares específicos: vías metabólicas, sistema endocrino, contractilidad cardiaca, termogénesis, memoria y aprendizaje.

2.-Señalización mediada por calcio.

Homeostasis del calcio intracelular: proteínas secuestradoras, sensoras y transportadoras de calcio. Canales, transportadores y calcio-ATPasas en distintas membranas celulares. Modulación de las concentraciones intracelulares de calcio: entrada del exterior (canales regulados por voltaje, agonistas o segundos mensajeros) y salida de reservorios intracelulares (receptores de IP3 y de ryanodina). Proceso de liberación de calcio inducida por calcio (CICR). Fosfolipasas C de fosfoinosítidos y generación de inositol (1, 4, 5) trifosfato (IP3). Regulación diferencial por mensajeros extracelulares. Propagación y homeostasis de la señal intracelular del calcio: aspectos espacio-temporales. Sensores (calmodulina, troponina, proteínas S100, anexinas, sinaptogaminas, etc) y efectores (canales, Calmodulina quinasas, MLCK, calcineurina, etc.) de la señal del calcio. Ejemplos de procesos y funciones regulados por calcio en tipos celulares específicos: exocitosis, secreción, fagocitosis, vías metabólicas, contracción muscular, respuesta inmune, hipertrofia cardiaca, etc.

Clases de *seminario-practicas asociadas a los temas* 1 y 2 (en forma de discusiones y lectura de papers, elaboración de posters, news and views, demostraciones, pequeñas pruebas, etc.):
Procesos patológicos asociados a alteraciones de receptores acoplados a proteínas G y de proteínas G heterotriméricas. Métodos de investigación del interactoma celular: ejemplo de las nuevas funciones de GRKs y arrestinas. Aspectos espacio-temporales de la señalización mediada por cAMP y por calcio. Profundización en ejemplos de procesos y funciones regulados por AMPc o por calcio en tipos celulares específicos

3.-Mensajeros de origen lipídico.
Módulos de señalización relacionados con el metabolismo de fosfoinosítidos: PI3K, diacilglicerol/Proteína quinasa C. Papeles celulares de PIP2. Fosfolipasas C de fosfoinosítidos y generación de diacilglicerol. Regulación diferencial de

las distintas isoformas de proteína quinasa C (PKC). Múltiples dianas celulares de las PKC y función biológica. Fuentes alternativas de diacilglicerol: fosfolipasas D y generación de ácido fosfatídico. Fosfolipasas A2 y generación de otros mediadores lipídicos: ácido lisofosfatídico, factor de activación plaquetaria y eicosanoides. Módulos de señalización relacionadas con el metabolismo de la esfingomielina: ceramida y esfingingosina-1-fosfato.

4.- El módulo de señalización óxido nítrico (NO) /GMP cíclico y otros mensajeros de acción local.

Generación de por la actividad de diversas isoformas de NO-sintasa (NOS). Bioquímica del NO. Mecanismos de acción del NO: modulación de guanilato ciclasa soluble y producción de GMP cíclico (GMPc). Otras fuentes de GMPc: receptores con actividad guanilato ciclasa; ejemplo de los receptores del factor natriourético del atrio. Dianas intracelulares del GMPc: canales catiónicos y proteína quinasa G. Otros efectos del NO: nitrosilación de proteínas. Principales acciones fisiológicas del NO: plasticidad sináptica y neurotoxicidad en el sistema nervioso; acción vasodilatadora en el sistema cardiovascular; papel en la respuesta inmune. Mensajeros metabólicos: redox/hipoxia, ATP/AMP, NAD.

5. Transducción de señales por receptores de hormonas esteroideas y tiroideas.

La superfamilia de receptores endocelulares de hormonas esteroideas, tiroideas, vitamina D y ácido retinoico. Mecanismos generales de actuación: receptores citoplásmicos y receptores nucleares. Dominios estructurales y funcionales. Efectos transcripcionales activadores y silenciadores: posibles mecanismos implicados. Interacciones homo y heterodiméricas. Interacciones entre receptores de esteroides y otros factores de transcripción.

<u>Módulo II.- Ejemplos integrados específicos: Transducción de la señal de la insulina.</u>

6. Principales efectos de la insulina en diversos tipos celulares. Papel de proteínas IRS1 y del módulo de señalización PI3K/Akt/GSK3 en las acciones de la insulina. Mecanismos de control del tráfico celular de transportadores de glucosa. Interacción con otras vías de señalización. Resistencia a Insulina. Patologías asociadas.

Clases de *seminario-practicas asociadas a los temas* 3 a 6 (en forma de discusiones y lectura de papers, elaboración de posters, news and views, demostraciones, pequeñas pruebas, etc.):

Descubrimiento y acciones fisiológicas del NO. Diabetes, obesidad y síndrome metabólico.

Módulo III. Citoesqueleto, adhesión y motilidad celular

Citoesqueleto

7. Concepto de citoesqueleto y sus implicaciones multifuncionales en la celula. Estructura y organización molecular del citoesqueleto de actina. Factores reguladores de la nucleación y elongación de monómeros de actina. Anillos contráctiles. Contracción celular en células musculares y fuerzas de tensión en células no musculares. Regulación del citoesqueleto de actina y su papel en migración celular: fuerzas protusivas
Estructura y organización molecular de microtubulos. Modificaciones de tubulina y regulación de su ensamblaje. Dinamicidad y factores de inestabilidad de microtubulos.
Cuerpo basal y centriolos (MTOC): Redes primarias y secundarias de MTs. Otros centros organizadores en células no animales.
Proteínas asociadas y motores celulares. Estructura del cilio primario y su función en señalización celular. Función y ensamblaje de flagelos y cilios motiles. Microtubulos y su función en motilidad celular y spreading celular.
Filamentos intermedios: organización molecular y funciones.

Adhesión celular

8. Concepto de matriz extracelular y composición molecular. Receptores de integrinas y su papel en señalización y mecanotransducción.Organización de contactos focales y adhesiones focales y regulación de su reciclaje. Dinámica de adhesiones en migración celular. Estructuras adhesivas especializadas: podosomas, hemidesmosomas.
Adhesión célula-célula. Uniones oclusivas, uniones comunicantes, uniones adherentes. Características moleculares y función.

Migración celular

9. Conceptos de haptotaxis, quimiotaxis, quimoquinesis. Tipos de motilidad celular: movimiento ameboide blebby, ameboide pseudopodial, movimiento mesenquimal, locomoción colectiva, locomoción multicelular transmisiva y su relación con la adhesividad celular, el medio extracelular (rigidez , 2D vs 3D) y la proteolisis. Polarización estructural y de señalización en células móviles. Caracterización de estructuras subcelulares relacionadas con la motilidad: lamella, lemelipodia, pseudopodos, blebs, etc. Migración transendotelial Invasividad, invadopodias y migración metastática.

Clases de *seminario-practicas* asociadas a temas 7-9:
Discusión y lectura de ensayos o novedades sobre monitorización de migración y adhesión celular. Modelos de migración fisiológicos en condiciones de flujo, matrices 3D e in vivo (migración intravital).

Módulo IV. Ubiquitinación y regulación de estabilidad de complejos y proteínas

10.Tipos de ubiquitinación, mecanismos de ubiquitinación y destino de proteínas. Control adicional de la señalización y expresión génica

Módulo V. Transporte de macromoléculas y partículas

11. Conceptos de endocitosis y exocitosis. Endocitosis mediada por receptores y señales de internalización basal y estimulada. Diversificación de rutas endocíticas y adaptadores endocíticos: rutas dependientes de clatrina, de caveolina. Endosomas temparanos, tardios y de reciclaje, características moleculares y papel de las proteínas G monoméricas. Complejos SNARE y fusión de vesículas. Endosomas multivesiculares y complejos ESCRT. Mecanismos de exocitosis y exosomas. Sumoilación y transporte nuclear de macromoléculas.

Módulo VI. Recambio de organulos y autofagia.

12. Regulación y ensamblaje de autofagosomas. Funciones en homeostasis celular y en respuesta a estrés. Mantenimiento y control de calidad de orgánulos (mitofagia, etc) y "clearance" de complejos proteícos.
Clases de *seminario-practicas* asociadas a los temas 10 a 12: Patologías asociadas a "trafficking miss-sorting" y a alteraciones en autofagia.

Módulo VII. Control celular y cáncer

13. Características de las células tumorales y criterios de transformación neoplásica: Cambios metabólicos (efecto Warburg), alteraciones del citoesqueleto y la adhesión, cambios en la membrana celular (antígenos tumorales), cambios expresión génica (patrones de metilación), cambios en invasividad.
Causas de transformación celular en células humanas y murinas. Agentes químicos y víricos (virus DNA y RNA tumorales). Mecanismos de acción SV40, proteínas Polyoma T large y middle, factores E1A y E1B adenovirales, "viral hijack" de GPCRs
Origen mutacional y clonal de cánceres humanos. Transición epitelio-mesenquima y modelos alternativos. Abnormalidades cromosómicas: translocación Abl, myc, locus Ink4A, pérdida de Rb, etc. Proto-oncogenes,

oncogenes, supresores y oncomodificadores. Dualidad encogen-supresor durante la progresión tumoral (paradigma TGFbeta, p53-Mdm2).
Influencia del estroma en la progresión tumoral: Papel de los fibroblastos asociados al tumor, papel de células inmunes y la inflamación, papel de la vasculatura.

Clases de *seminario-practicas* asociadas a tema 13:
Interés clínico y farmacológico de los antígenos tumorales. Vías de administración de tratamientos anti-tumorales (aptámeros, nanopartículas, fototerapia, etc). Principales dianas anti-tumorales

1.13. Referencias de consulta / Course bibliography

No se seguirá un único libro de texto. Los siguientes libros y revisiones incluyen capítulos de interés para una visión general de diversos temas de la asignatura. Los profesores podrán recomendar algunas referencias bibliográficas complementarias a lo largo del curso / No single text will be used. The following books and reviews include chapters with relevant background information for several topics. Additional references may be suggested by the lecturers during the course

- “The Biology of Cancer (RA Weinberg, Garland Science (2007)
- “Bioquímica” L.Stryer et al. , Sexta edición, Reverté, 2007
- "Molecular Biology of the Cell" (B. Alberts y cols.), Fifth Edition, Garland Science (2007)
-“Molecular Cell Biology”, Lodish et al. Sixth Edition, Freeman (2008).
- "The Cell. A molecular Approach" (G.M. Cooper et al.) , Fifth edition, ASM Press-Sinauer, (2009).
- “Cell Biology” Pollard and Earnshaw, 2nd edition, Saunders, 2007.
- “Signal transduction and the control of gene expression”. Brivanlou AH, Darnell JE Jr. Science. 295(5556): 813-8 (2002)
- “Reading protein modifications with interaction domains” Seet BT et al. Nature Rev. Mol Cell Biol. 7, 473-483 (2006)
- BBA –Biomembranes 1768, Issue 4, April 2007. Different reviews on GPCR.
-“Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling”. Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL. Mol Cell Biol. 4(7):517-29 (2003)
-“Protein degradation: Ubiquitin and the Chemistry of life” MAYER RJ, CIECHANOVER A & RECHSTEINER M. (2005). Wiley-VCH
- “Hallmarks of Cancer: The Next Generation” Hanahan D and. Weinberg RA, Cell 144:646-674 (2011)
- Journal of Cell Science: Integrin Special Issue.122 (2) 2009

2. Métodos docentes / Teaching methodology

Actividades presenciales
En las clases magistrales impartidas al grupo completo, el profesor explicará con el apoyo de presentaciones los conceptos básicos de la asignatura siguiendo el orden marcado en el programa, favoreciendo la participación de los estudiantes mediante preguntas y ejemplos. Se facilitará el acceso a los contenidos de las presentaciones a través de Moodle.
Las clases de seminarios y casos prácticos se impartirán en grupos de no más de 40 alumnos y se dedicarán a temas concretos de interés para favorecer la participación y el debate. La información relativa a los temas a tratar en las sesiones de seminarios y análisis de casos prácticos estarán a disposición de los estudiantes con suficiente antelación. Estas sesiones podrán ser impartidas por los mismos profesores de la asignatura, por especialistas invitados o por los mismos estudiantes, que prepararán y expondrán los temas en equipos de 4-5 personas, sobre una base de referencias bibliográficas limitada y sugerida por los profesores. En estas clases podrán también efectuarse controles o pruebas breves de conocimiento para evaluar el grado de aprendizaje de la materia en distintos momentos del semestre.

Tutorías: en cualquier momento del semestre, los estudiantes podrán concertar tutorías presenciales mediante solicitud vía correo electrónico, para solucionar dudas y tratar temas puntuales.

3. Tiempo de trabajo del estudiante / Student workload

		Nº de horas	Porcentaje
Presencial	Clases teóricas	39h (26%)	56 horas (37,3 %)
	Seminarios y casos prácticos	9 h (6%)	
	Tutorías programadas a lo largo del semestre	2 h (1,3%)	
	Realización de controles y examen final	6 h (4 %)	
No presencial	Preparación de semnarios y casos prácticos	12 h (8%)	94 h (62,7%)
	Estudio semanal **(6h x 10 semanas)**	60 h (40%)	
	Preparación de controles y examen final	22 h (14,6%)	
Carga total de horas de trabajo: 25 horas x 6 ECTS		**150 h**	

4. Métodos de evaluación y porcentaje en la calificación final / Evaluation procedures and weight of components in the final grade

- Controles de progreso: Se realizarán 2 pruebas cortas de conocimiento, preferiblemente en formato de tipo test, para evaluar el grado de aprendizaje de la materia.
- Examen final: Se realizará un examen final escrito con una duración máxima de 4 horas una vez acabado el periodo de clases de la asignatura

Evaluación ordinaria:

1. Evaluación continuada:

El rendimiento de los alumnos en las actividades de evaluación continua será evaluado con hasta un 30% de la calificación final. Estas actividades serán:

- Controles de progreso: Se realizarán dos pruebas cortas de evaluación a lo largo del semestre al final de los bloques que constituyen el programa y preferiblemente mediante preguntas de tipo test, en las que se evaluará la comprensión y manejo de los conceptos básicos explicados en clase.
- Presentación de seminarios y resolución de casos prácticos: En las actividades de seminarios y casos prácticos podrán valorarse las entregas que se estipulen, el nivel de participación y su relevancia durante las actividades y la organización, claridad y contenidos de las exposiciones

2. Examen final:

- Examen final: Será una prueba escrita que podrá incluir preguntas cortas, preguntas de tipo test, desarrollos cortos de temas o resolución de problemas. Se realizará al término de las clases programadas e incluirá todos los contenidos del temario. Esta prueba evaluará el nivel de conocimiento alcanzado, su integración y la capacidad de utilizarlo en problemas reales. Para poder calificar la asignatura se exigirá un mínimo de una nota ponderada de 4 sobre 10 en el examen final, que supondrá el 70% de la calificación.

Evaluación extraordinaria:

La evaluación extraordinaria consistirá en una prueba escrita en el mismo formato que el examen final. La calificación final de la prueba escrita de esta evaluación extraordinaria supondrá un 70 % de la calificación final. Para el 30 % restante se utilizarán las calificaciones de las pruebas de evaluación continua obtenidas a lo largo del curso.

El estudiante que no realice la prueba escrita final será calificado como “no evaluado”.

5. Cronograma* / Course calendar

Semana Week	Contenido Contents	Horas presenciales Contact hours	Horas no presenciales Independent study time
1	Módulo/Module I (incluye seminarios/casos prácticos)/includes seminars/case analysis)	5	7
2	Módulo/Module I (incluye seminarios/casos prácticos)/includes seminars/case analysis)	4	7
3	Módulo/Module I (incluye seminarios/casos prácticos)/includes seminars/case analysis)	5	7
4	Módulo/Module I (incluye seminarios/casos prácticos)/includes seminars/case analysis)	5	7
5	Módulo/Module II (incluye seminarios/casos prácticos)/includes seminars/case analysis)	4- 5	7
6	--	--	--
7	--	--	--
8	Módulo/Module III (incluye seminarios/casos prácticos)/includes seminars/case analysis)	3	7
9	Módulo/Module III (incluye seminarios/casos prácticos)/includes seminars/case analysis)	4	7
10	Vacaciones/Break	-	-
11	Módulo/Module III (incluye seminarios/casos	3	7

Semana Week	Contenido Contents	Horas presenciales Contact hours	Horas no presenciales Independent study time
	prácticos)/includes seminars/case analysis)		
12	Módulo/Module I (incluye seminarios/casos prácticos)/includes seminars/case analysis)	4	7
13	Módulo/Module IV and V (incluye seminarios/casos prácticos)/includes seminars/case analysis)	5	7
14	Módulo/Module VI and VII (incluye seminarios/casos prácticos)/includes seminars/case analysis)	4- 5	7
15	Módulo/Module VII (incluye seminarios/casos prácticos)/includes seminars/case analysis)	2	7
	Tutorías /Tutorials	2	
	Controles y examen final/Controls and final exam	6	10
	Total	58	94

*Este cronograma tiene carácter orientativo y será revisado en el momento de conocer en detalle los horarios y distribución de las clases.