

ASIGNATURA / COURSE TITLE

Mecanismos moleculares del tráfico y la compartmentalización intracelular (BDC10)/ Molecular mechanisms of trafficking and intracellular compartmentation (BDC10)

1.1. Código / Course number

32852

1.2. Materia / Content area

Biología molecular y celular/[Molecular and cell biology](#).

1.3. Tipo / Course type

Optativa/ Optional

1.4. Nivel / Course level

Master

1.5. Curso/ Year

Primero/ [First](#)

1.6. Semestre / Semester

Primero/ [First](#), November/December

1.7. Número de créditos / Credit allotment

Tres/[Three](#)

1.8. Requisitos previos / Prerequisites

Conocimientos Biología Molecular (nivel grado)
[Concepts of Molecular Biology \(graduate level\)](#)



Asignatura: Mecanismos moleculares del tráfico y la compartmentalización intracelular
Código: 32852
Centro: Facultad de Ciencias
Titulación: Máster en Biomoléculas y Dinámica Celular
Nivel: Máster
Tipo: Optativa
Nº de créditos: 3 ECTS

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

1.10. Datos del equipo docente / **Faculty data**

Docente(s) / Francisco Zafra Gómez
Departamento de / Biología Molecular
Facultad / Ciencias
Despacho - Módulo / 303.2 CBMSO
Teléfono / [Phone](#): 911964630
Correo electrónico/[Email](#): fzafra@cbm.uam.es
Página web/[Website](#):

Horario de atención al alumnado/[Office hours](#):

Docente(s) /
Departamento de /
Facultad /
Despacho - Módulo /
Teléfono / [Phone](#):
Correo electrónico/[Email](#):
Página web/[Website](#):

Horario de atención al alumnado/[Office hours](#):

1.11. Objetivos del curso / **Course objectives**

Aprendizaje de los mecanismos moleculares que gobiernan los procesos de tráfico intracelular en células eucarióticas. Aprendizaje de los mecanismos moleculares que controlan la degradación de proteínas tanto en situaciones fisiológicas como patológicas. Aprendizaje de la metodología utilizada en los estudios de tráfico y degradación de proteínas. Además, se pretende que el estudiante adquiera destreza en el análisis crítico de la literatura científica, a través de talleres de discusión de artículos y experimentos relacionados con el módulo. / [Learning of the molecular mechanisms that control the processes of intracellular trafficking in eukaryotic cells. Learning the molecular mechanisms that control the processes of protein degradation in physiological and pathological situations. Learning of the methods used in studies of protein traffic and degradation. In addition, the student should acquire skills in the critical analysis of the scientific literature through discussion workshops of articles and experiments related to the module.](#)

Para la adquisición de estas competencias se identifican las siguientes competencias generales (CG), básicas (CB) y transversales (CT):

- CG1 - Adquirir un espíritu científico de razonamiento crítico y autocrítico.
- CG2 - Capacidad para diseñar un proyecto de investigación innovador en el área de la Biología Molecular y Celular.
- CG3 - Capacidad para seleccionar técnicas y metodologías adecuadas para resolver un problema experimental en el área de la Biología Molecular y Celular.
- CG4 - Adquirir un conocimiento profundo de temas de vanguardia en el área de la Biología Molecular y Celular que permita enfrentar nuevos retos y desafíos científicos.
- CG5 - Capacidad para buscar, analizar y gestionar información científica en el área de la Biología Molecular y Celular.
- CG6 - Desarrollar las destrezas y habilidades para realizar un trabajo experimental en un laboratorio en el ámbito de la Biología Molecular y Celular.
- CB6 - Poseer y comprender conocimientos que aporten una base u oportunidad de ser originales en el desarrollo y/o aplicación de ideas, a menudo en un contexto de investigación
- CB7 - Que los estudiantes sepan aplicar los conocimientos adquiridos y su capacidad de resolución de problemas en entornos nuevos o poco conocidos dentro de contextos más amplios (o multidisciplinares) relacionados con su área de estudio
- CB8 - Que los estudiantes sean capaces de integrar conocimientos y enfrentarse a la complejidad de formular juicios a partir de una información que, siendo incompleta o limitada, incluya reflexiones sobre las responsabilidades sociales y éticas vinculadas a la aplicación de sus conocimientos y juicios
- CB9 - Que los estudiantes sepan comunicar sus conclusiones y los conocimientos y razones últimas que las sustentan a públicos especializados y no especializados de un modo claro y sin ambigüedades
- CB10 - Que los estudiantes posean las habilidades de aprendizaje que les permitan continuar estudiando de un modo que habrá de ser en gran medida autodirigido o autónomo.
- CT1 - Capacidad para entender y saber aplicar los principios del método científico
- CT3 - Adquirir un compromiso ético y una sensibilización acusada por la deontología profesional.
- CT5 - Capacidad para trabajar en equipo de forma colaborativa y con responsabilidad compartida.
- CT6 - Capacidad para utilizar herramientas informáticas básicas en la búsqueda y tratamiento de información científica.

CT8 - Capacidad para comunicar y debatir resultados e interpretaciones científicas de forma clara y eficaz.

CT9 - Saber reconocer la necesidad de mejora personal continua y las oportunidades para conseguirlo.

CT10 - Capacidad de generar nuevas ideas y de fomentar la creatividad, la iniciativa y el espíritu emprendedor.

To acquire these skills the following general competencies (CG), specific (EC) and transverse (CT) are identified:

CG1 - Acquire a scientific spirit and self-critical reasoning.

CG2 - Ability to design an innovative research project in the area of Molecular and Cellular Biology.

CG3 - Ability to select appropriate techniques and solving an experimental problem in the area of Molecular and Cellular Biology methodologies.

CG4 - Gain a deep understanding of cutting-edge issues in the area of Molecular and Cell Biology that allows to face new challenges and scientific challenges.

CG5 - Ability to search, analyze and manage scientific information in the field of Molecular and Cellular Biology.

CG6 - Develop the skills and abilities to perform experimental work in a laboratory in the field of Molecular and Cellular Biology.

CB6 - knowledge and understanding that provide a basis or opportunity for originality in developing and / or applying ideas, often in a research context

CB7 - That the students can apply their knowledge and their ability to solve problems in new or unfamiliar environments within broader (or multidisciplinary) contexts related to their field of study

CB8 - That students are able to integrate knowledge and handle complexity, and formulate judgments based on information that was incomplete or limited, includes reflections on social and ethical responsibilities linked to the application of their knowledge and judgments

CB9 - That students can communicate their conclusions and the knowledge and rationale underpinning to specialists and non-specialists in a clear and unambiguous manner.

CB10 - Students must possess the learning skills that enable them to continue studying in a way that will be largely self-directed or autonomous.

CT1 - Ability to understand and know how to apply the principles of the scientific method

CT3 - Acquire an ethical commitment and awareness accused by professional ethics.

CT5 - Ability to work together collaboratively and shared responsibility.

CT6 - Ability to use basic tools in the search and treatment of scientific information.

CT8 - Ability to communicate and discuss scientific results and interpretations clearly and effectively.

CT9 - To recognize the need for continuous self-improvement and opportunities to achieve this.

CT10 - Ability to generate new ideas and fostering creativity, initiative and entrepreneurship.

1.12. Contenidos del programa / Course contents

1. Introducción.

Conceptos generales y terminología (exportación, importación, excreción, secreción, inserción, transporte, difusión, traslocación, sorting). Transporte intra y extracelular. Compartimentos celulares, diferencias entre procariotas y eucariotas. Estructuras membranosas celulares: membrana plasmática, nuclear, RE, Golgi, lisosomas, peroxisomas, mitocondrias, cloroplastos.

2. Generación y mantenimiento de la compartmentación y polaridad celular en eucariotas.

Proteínas motor/guías del citoesqueleto. Movimiento direccional en el citoplasma. Motores de miosina y fibras de actina. Motores de dineína y kinesina y microtúbulos. Proteínas andamiaje. Contactos célula-célula. Desmosomas. Uniones estrechas.

3. Métodos usados para estudiar el tráfico y la dinámica de proteínas en células eucarióticas.

Técnicas bioquímicas (biotinilación, pulso/caza, glicosilación). Técnicas de imagen (FRAP, fotoactivación, fluorescence correlation spectroscopy)

4. Translocación de proteínas de membrana en el RE.

Las Proteínas integrales de membrana se insertan primero en el RE. Los ribosomas se unen al RE por la particular de reconocimiento de señal (SRP). SRP interacciona con el RE a través de receptor de SRP. Aproximación del ribosoma al canal de translocación. Asociación del péptido señal con el canal de translocación. Corte del peptido señal La translocación se detiene mediante señales de parada hidrofóbicas, generando proteínas transmembrana.

5. Transporte de proteínas de membrana a la membrana plasmática

La vía secretora (RE → cis Golgi network → Golgi cisternae → trans Golgi network → membrana plasmática). Maturación secuencial de proteínas a lo largo de la vía. Vías retrógradas

6. Reacciones en el lumen del RE.

Modificación de proteínas en el lumen del RE. Glicosilación Formación de puentes disulfuro. Plegamiento por chaperonas moleculares y control de calidad. Oligomerización

7. Transporte vesicular.

Vesículas transportadoras. Formación de vesículas y selección del cargo. Función de COPI, COPII, SNARE, NSF y SNAPs. Rab GTPasas como coordinadoras del tráfico vesicular. Direccionamiento y fusión de membranas.

8. Vías de endocitosis.

Endocitosis dependiente de clatrina. Endocitosis independiente de clatrina. Fagocitosis. Macropinocitosis. Mecanismos moleculares de fusión de membranas en las vías endocíticas. Lisosomas y otros compartimentos tardíos en las vías endocíticas. Sorting y señales de sorting en la vía endocítica. Reciclaje de vesículas sinápticas. Endocitosis en la entrada de patógenos. Endocitosis y señalización.

9. Importación de proteínas a la mitocondria.

Señales de direccionamiento mitocondrial. Vía de la presecuencia y acoplamiento a la translocasa. Vía de transporte a la membrana interna. Papel de los complejos TIM23 y TOM. Regulación de la importación por el estado Redox. Vías de importación a la membrana

10. Coordinación del sorting, direccionamiento y distribución de proteínas en células polarizadas. Polaridad Celular: modelo de la célula epitelial. Superficies apical y basolateral, componentes. Mecanismos de polaridad epitelial. Señales de sorting apicales y basolaterales. Maquinaria especializada de transporte apical y basolateral. Modelos 3D en el estudio de polaridad y tráfico polarizado. Defectos de tráfico asociado a enfermedades: Cancer. Papel del tráfico de proteínas en el mantenimiento de la polaridad en neuronas.

11. Trafico receptores en procesos de aprendizaje y memoria.

12. Degradación de proteínas

Clasificación de proteasas. Significado biológico de la proteólisis y evolución de las actividades proteolíticas. Especificidades de corte y actividad catalítica. Concepto de zimógeno. Pro-dominios de inhibición, inhibidores naturales. Sistema de la Calpaina. Caspasas. Metaloproteasas. Degradación lisosomal y cathepsinas.

13. Autofagia: mecanismos moleculares y celulares, modelos y herramientas. Autofagia y la enfermedad (cáncer, enfermedades neurodegenerativas, infección, obesidad, enfermedad de Crohn, pancreatitis).

Autofagia y envejecimiento. La regulación de la autofagia como diana terapéutica.

14. El sistema ubiquitina-proteasoma.

La unión de ubiquitina a proteínas sustrato requiere múltiples enzimas. Reconocimiento de sustratos por el sistema ubiquitin-ligasa. Degradación de proteínas por el proteasoma. Las proteínas de membrana se degradan por múltiples mecanismos. Retrotranslocación proteínas desde el retículo endoplásmico al citoplasma. **El sistema ubiquitina-proteasoma en enfermedades humanas.**

1. INTRACELLULAR TRANSPORT

1.1. Introduction.

General concepts and nomenclature (export, import, excretion, secretion, insertion, transport, diffusion, translocation, sorting). Intra and extracellular transport. Cellular compartments. Comparison between prokaryotes and eukaryotes. Membrane structures: plasma membrane, nuclear membrane, ER, Golgi, lysosomes, peroxisomes, mitochondria, chloroplasts. Channels (transporters, translocons, pores, portals). Energy requirements. Topology of membrane proteins. Specialized cells.

2. Generation and maintenance of cell polarity and compartmentalization in eukaryotes.

Motor Proteins / Guides cytoskeleton. Directional movement in the cytoplasm. Engines of myosin and actin fibers. Dynein and kinesin motors and microtubules. Scaffolding proteins. Cell-cell contacts. Desmosomes. Tight junctions. Cytoarchitecture and signaling.

3. Methods used to study the dynamics of traffic and proteins in eukaryotic cells.

Biochemical techniques (biotinylation, pulse / chase, glycosylation). Imaging techniques (FRAP, photoactivation, fluorescence correlation spectroscopy)

4. Translocation of proteins in the ER membrane.

The integral membrane proteins are first inserted in the RE. Ribosomes bind to the ER by the particular recognition signal (SRP). ER interacts with SRP through SRP receptor. Approximation of the ribosome to the translocation channel. Association with the channel signal peptide translocation. The signal peptide cleavage by translocation stops hydrophobic stop signals, generating transmembrane proteins.

5. Reactions in the ER lumen.

Modification of proteins in the lumen of RE. Glycosylation. Disulfide bond formation. Folding by molecular chaperones and quality control. Oligomerization.

6. Membrane transport proteins to the plasma membrane.

The secretory pathway (RE → cis Golgi network → trans Golgi cisternae → Golgi network → plasma membrane). Sequential protein maturation along the pathway. Retrograde pathways.

7. Vesicular transport.

Carrier vesicles. Vesicle formation and cargo selection. Function COPI, COPII, SNARE, NSF and SNAPs. Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic. Addressing and membrane fusion.

8. Endocytosis pathways.

Clathrin-dependent endocytosis. Clathrin-independent endocytosis. Phagocytosis. Macropinocytosis. Molecular mechanisms of membrane fusion in endocytic pathways. Lysosomes and other compartments endocytic tract late. Sorting and sorting signals in the endocytic pathway. Recycling of synaptic vesicles. Endocytosis in the entry of pathogens. Endocytosis and signaling.

9. Protein import to mitochondria.

Mitochondrial Targeting Signals. Presequence Pathway and Translocase Coupling. The Carrier Pathway to the Inner Membrane. Role of TIM23 and TOM complexes. Redox-Regulated Import. Multiple Pathways to the Outer Membrane.

10. Coordination of sorting, targeting and distribution of proteins in polarized cells.

Cell Polarity: epithelial cell model. Apical and basolateral surfaces, components. Mechanisms of epithelial polarity. Signals of apical and basolateral sorting. Machinery specialized in apical and basolateral transport. 3D models in the study of polarity and polarized trafficking. Trafficking defects associated diseases: Cancer. Protein trafficking role in maintaining polarity neurons. seminar

11. Receptor traffic in learning and memory processes.

12. Protein degradation.

Classification of proteases. Biological significance of proteolysis and evolution of proteases. Specificity of proteases. Zymogens Inhibitory prodomains and natural inhibitors. The calpain system. Caspases. Metalloproteases. Lysosomal degradation and cathepsins.

13. Autophagy: molecular and cellular mechanisms, models and tools.
Autophagy and disease (cancer, neurodegenerative diseases, infection, obesity, Crohn's disease, pancreatitis). Autophagy and aging. Innate and adaptive immunity. Autophagy regulation as a therapeutic target.

14. The ubiquitin-proteasome system

Ubiquitin attachment to substrates requires multiple enzymes. Substrate recognition in the ubiquitin-ligation system. Degradation of proteins by the proteasome. Membrane proteins are degraded by several mechanisms. Retrotranslocation from the endoplasmic reticulum back into the cytoplasm allows degradation of short-lived ER proteins. **The ubiquitin-proteasome system in human diseases.**

1.13. Referencias de consulta / Course bibliography

General bibliography

Tráfico de proteínas

Ang SF, Fölsch H. The role of secretory and endocytic pathways in the maintenance of cell polarity. *Essays Biochem.* 2012;53:29-39.

Apodaca G, Gallo LI, Bryant DM. Role of membrane traffic in the generation of epithelial cell asymmetry. *Nat Cell Biol.* 2012 Dec;14(12):1235-43.

Bórquez DA, González-Billault C. Regulation of cell polarity by controlled proteolytic systems. *Biol Res.* 2011;44(1):35-41.

Buss F, Spudich G, Kendrick-Jones J. Myosin VI: cellular functions and motor properties. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2004;20:649-76

Cao X, Surma MA, Simons K. Polarized sorting and trafficking in epithelial cells. *Cell Res.* 2012 May;22(5):793-805.

Campelo F, Malhotra V. Membrane fission: the biogenesis of transport carriers. *Annu Rev Biochem.* 2012;81:407-27.

Glick BS, Nakano A. Membrane traffic within the Golgi apparatus. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2009;25:113-32.

Goldstein LS, Yang Z. Microtubule-based transport systems in neurons: the roles of kinesins and dyneins. *Annu Rev Neurosci.* 2000;23:39-71.

Husnjak K, Dikic I. Ubiquitin-binding proteins: decoders of ubiquitin-mediated cellular functions. *Annu Rev Biochem.* 2012;81:291-322.

Hutt DM, Powers ET, Balch WE. The proteostasis boundary in misfolding diseases of membrane traffic. *FEBS Lett.* 2009 Aug 20;583(16):2639-46

Kapitein LC, Hoogenraad CC. Which way to go? Cytoskeletal organization and polarized transport in neurons. *Mol Cell Neurosci.* 2011 Jan;46(1):9-20.

Kennedy MJ, Ehlers MD. Organelles and trafficking machinery for postsynaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:325-62.

Lasiecka ZM, Winckler B. Mechanisms of polarized membrane trafficking in neurons -- focusing in on endosomes. *Mol Cell Neurosci.* 2011 Dec;48(4):278-87.

Mayer A. Membrane fusion in eukaryotic cells. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2002;18:289-314.

Mizuno-Yamasaki E, Rivera-Molina F, Novick P. GTPase networks in membrane traffic. *Annu Rev Biochem.* 2012;81:637-59.

Mooren OL, Galletta BJ, Cooper JA. Roles for actin assembly in endocytosis. *Annu Rev Biochem.* 2012;81:661-86.

Pfeffer SR. Unsolved mysteries in membrane traffic. *Annu Rev Biochem.* 2007;76:629-45. Review. PubMed PMID: 17263661.

Rajendran L, Annaert W. Membrane trafficking pathways in Alzheimer's disease. *Traffic.* 2012 Jun;13(6):759-70.

Rolls MM. Neuronal polarity in Drosophila: sorting out axons and dendrites. *Dev Neurobiol.* 2011 Jun;71(6):419-29.

Schwarz LA, Patrick GN. Ubiquitin-dependent endocytosis, trafficking and turnover of neuronal membrane proteins. *Mol Cell Neurosci.* 2012 Mar;49(3):387-93.

van der Sluijs P, Hoogenraad CC. New insights in endosomal dynamics and AMPA receptor trafficking. *Semin Cell Dev Biol.* 2011 Jul;22(5):499-505. doi:

Wang D, Chan CC, Cherry S, Hiesinger PR. Membrane trafficking in neuronal maintenance and degeneration. *Cell Mol Life Sci.* 2012

Weidberg H, Shvets E, Elazar Z. Biogenesis and cargo selectivity of autophagosomes. *Annu Rev Biochem.* 2011 Jun 7;80:125-56.

Yu IM, Hughson FM. Tethering factors as organizers of intracellular vesicular traffic. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2010;26:137-56.

Degradación de proteínas

Chacinska A, Koehler CM, Milenkovic D, Lithgow T, Pfanner N. Importing mitochondrial proteins: machineries and mechanisms. *Cell.* 2009 Aug 21;138(4):628-44.

Crawford ED, Wells JA. Caspase substrates and cellular remodeling. *Annu Rev Biochem.* 2011 Jun 7;80:1055-87.

De Strooper B, Annaert W. Novel research horizons for presenilins and γ -secretases in cell biology and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2010;26:235-60.

DiAntonio A, Hicke L. Ubiquitin-dependent regulation of the synapse. *Annu Rev Neurosci.* 2004;27:223-46.

Doherty GJ, McMahon HT. Mechanisms of endocytosis. *Annu Rev Biochem.* 2009;78:857-902.

Earnshaw WC, Martins LM, Kaufmann SH. Mammalian caspases: structure, activation, substrates, and functions during apoptosis. *Annu Rev Biochem.* 1999;68:383-424.

Finley D. Recognition and processing of ubiquitin-protein conjugates by the proteasome. *Annu Rev Biochem.* 2009;78:477-513

Geng F, Wenzel S, Tansey WP. Ubiquitin and proteasomes in transcription. *Annu Rev Biochem.* 2012;81:177-201.

Hershko A, Ciechanover A. The ubiquitin system. *Annu Rev Biochem.* 1998;67:425-79.

Nijhawan D, Honarpour N, Wang X. Apoptosis in neural development and disease. *Annu Rev Neurosci.* 2000;23:73-87.

O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci.* 2011;34:185-204.

Römisch K. Endoplasmic reticulum-associated degradation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2005;21:435-56.

Selkoe D, Kopan R. Notch and Presenilin: regulated intramembrane proteolysis links development and degeneration. *Annu Rev Neurosci.* 2003;26:565-97.

Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001;17:463-516.

Szabo R, Bugge TH. Membrane-anchored serine proteases in vertebrate cell and developmental biology. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2011;27:213-35.

Trombetta ES, Parodi AJ. Quality control and protein folding in the secretory pathway. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2003;19:649-76.

2. Métodos docentes / Teaching methodology

El curso tendrá una duración de aproximadamente 3 semanas que se desarrollarán de Lunes a Viernes. Durante el curso se alternarán las sesiones

de clases magistrales con las sesiones o talleres de discusión de un artículos/supuestos sobre metodología/experimentos. Se realizaran 12 sesiones de una hora y media de clase para la Introducción del curso y las presentaciones teóricas $1,50 \times 12 = 18$ horas. 2.-Se dedicaran 6 sesiones de 1,5 horas a talleres de discusión de artículos y experimentos relacionados con el módulo ($1,5 \times 6 = 9$ horas). / The course will last approximately 3 weeks and the sessions will be held from Monday to Friday. Lectures will be alternated with discussion sessions or workshops on articles/experiments/presentations that will be led by a professor. 1. There will be 12 classes of 1.5 hours for the Introduction of the course and the theoretical presentations $1.5 \times 12 = 18$ hours. 2. Six sessions of 1.5 hours will be dedicated to discussion workshops on articles and experiments related to the module ($1.5 \times 6 = 9$ hours).

3. Tiempo de trabajo del estudiante / Student workload

| | | Nº de horas | Porcentaje |
|---------------|---------------------------------|-------------|------------|
| Presencial | Clases teóricas | 18 | 37 |
| | Taller de discusión | 9 | |
| | Realización del examen final | 1 | |
| | Tutorías | 2 | 3 |
| No presencial | Estudio semanal | 15 | 60 |
| | Preparación taller | 15 | |
| | Preparación del examen | 15 | |
| | Carga total de horas de trabajo | 75 | |

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

Evaluación de la participación y comprensión crítica de los artículos/experimentos que se discuten en los talleres de discusión (60%), y examen (40%).

Evaluation of debate participation and critical understanding of the articles/experiments that are discussed in the workshops (60%), and exam

(40%).

La asistencia es obligatoria. Cualquier ausencia ha de estar suficientemente justificada. **Attendance is compulsory. Any absence must be properly justified.**

4. Cronograma* / Course calendar

*Este cronograma tiene carácter orientativo.