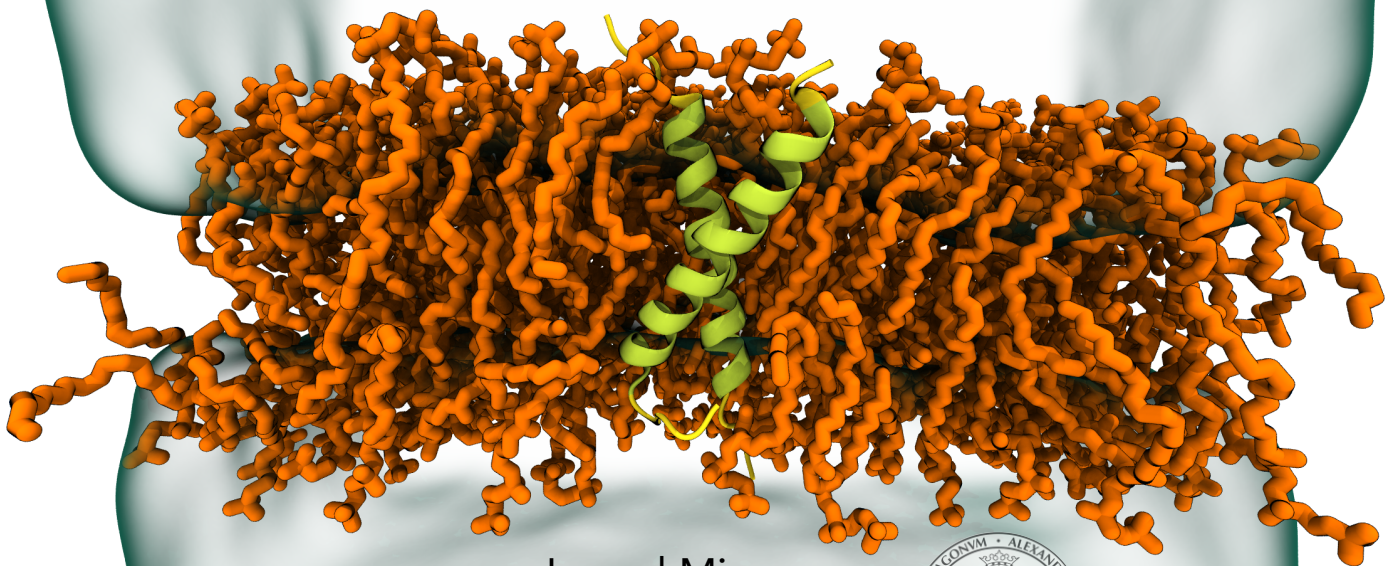


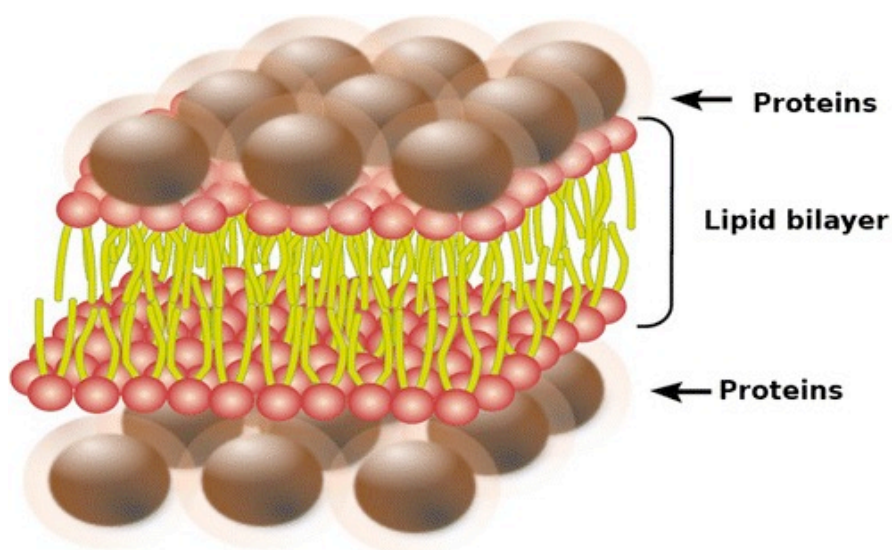
Més enllà dels lípids



Ismael Mingarro
MemProt Lab
Universitat de València



Abans de Singer i Nicolson



Model **Paucimolecular** proposat per Danielli & Davson, amb la bicapa lipídica coberta per proteïnes

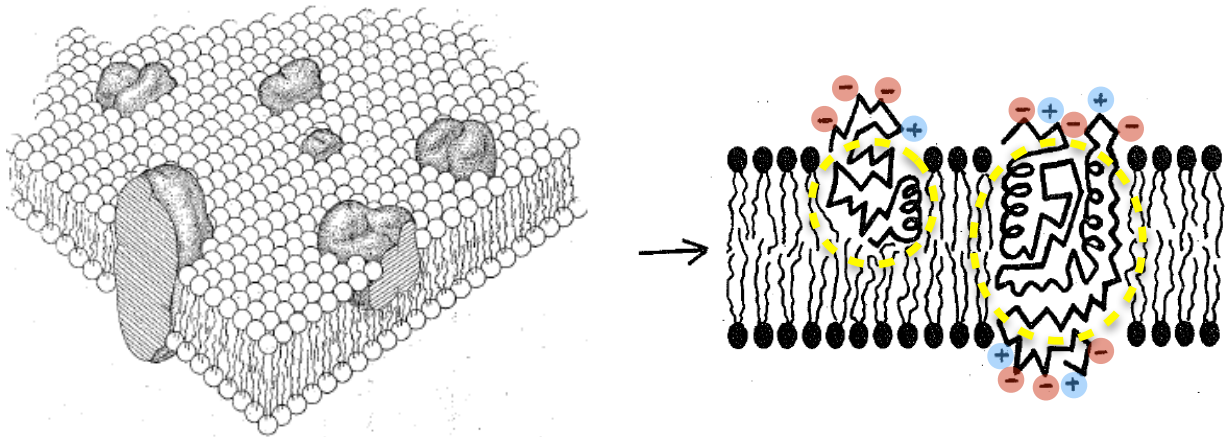
Danielli & Davson (1935) *J. Cell. Comp. Phys.* **5**(4):495-508

The Fluid Mosaic Model of the Structure of Cell Membranes

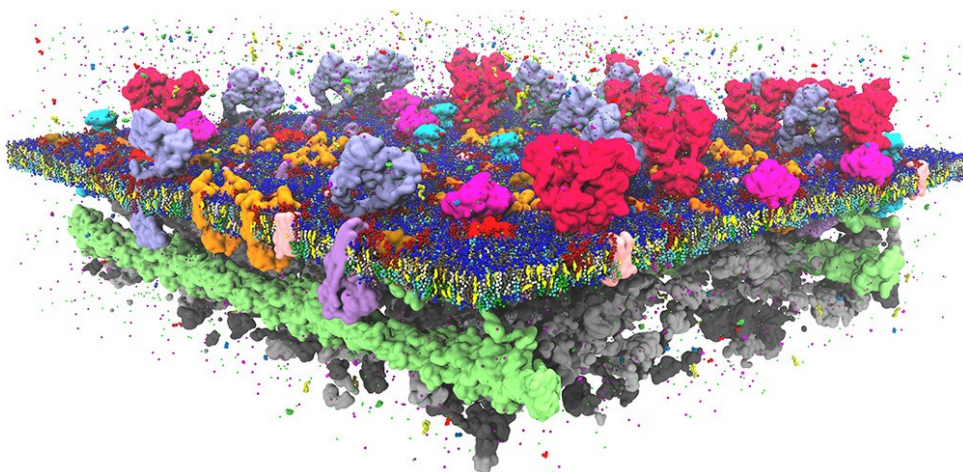
Cell membranes are viewed as two-dimensional solutions of oriented globular proteins and lipids.

S. J. Singer and Garth L. Nicolson

Science (1972) **75**, 720-31



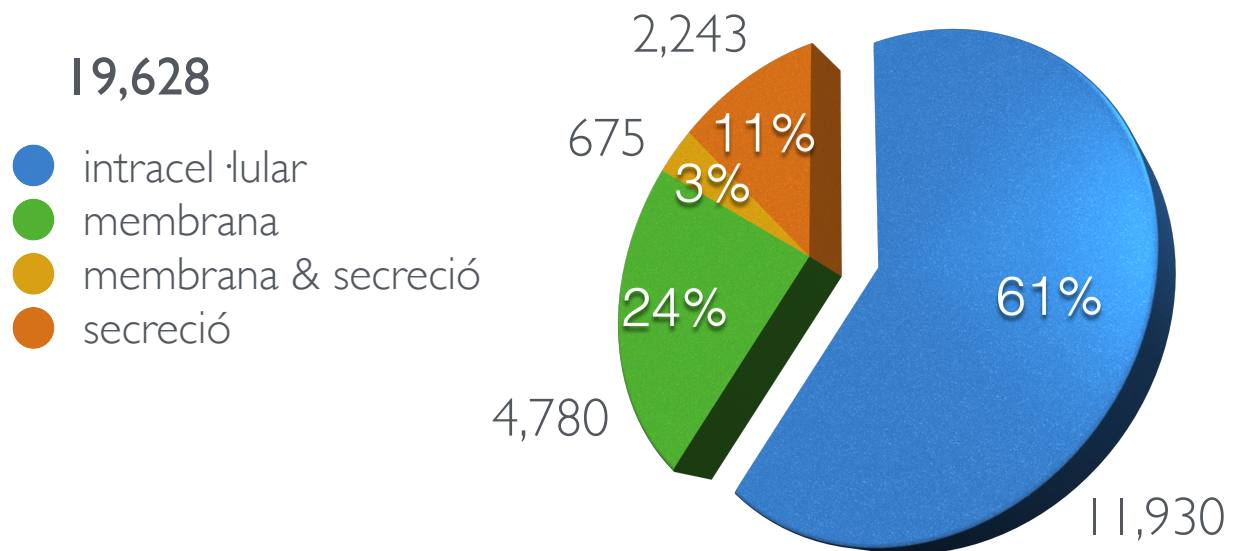
Complexitat de la membrana plasmàtica: Model 'actualitzat'



- 100s **lipids** diferents
- **atapeïda** (amb **proteïnes** integrals i perifèriques)
- elements del citoesquelet (filaments d'**actina**) ●
- el costat citoplasmàtic està ple de **proteïnes** ●
- **gradients** realístics de metabolits, ions, i pH

Marrink et al. (2019) *Chem. Rev.* **119**(9):6184-226

Proteïnes i membranes al genoma humà

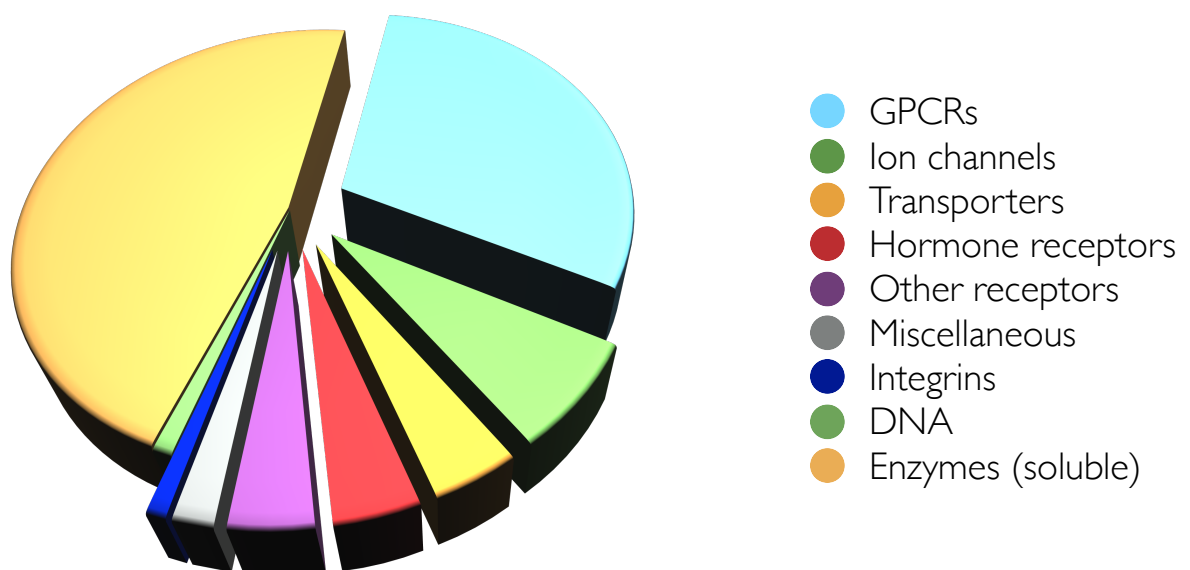


Uhlén et al. (2015) *Science* **347**:1260419

MatinalBiomembranes Nov. 2022

Ismael Mingarro, UV 6

>50% dels **fàrmacs** tenen com a diana una proteïna de membrana

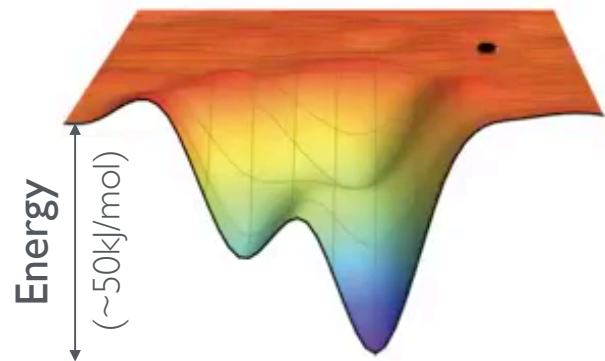
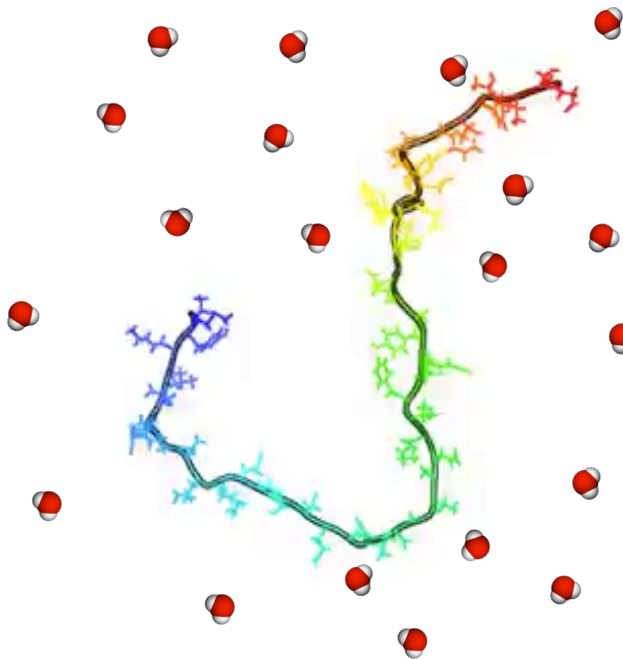


Hopkins & Groom (2002) *Nat. Rev. Drug Disc.* **1**:727

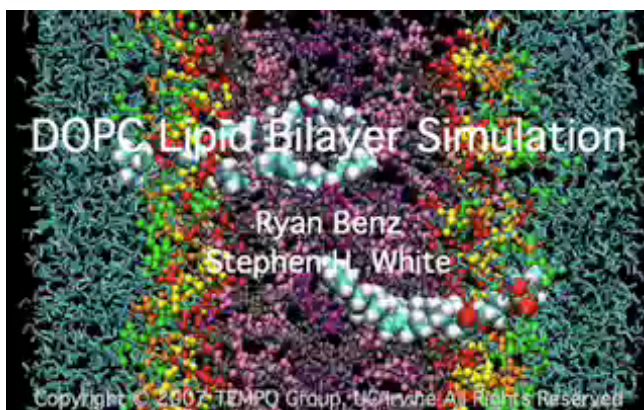
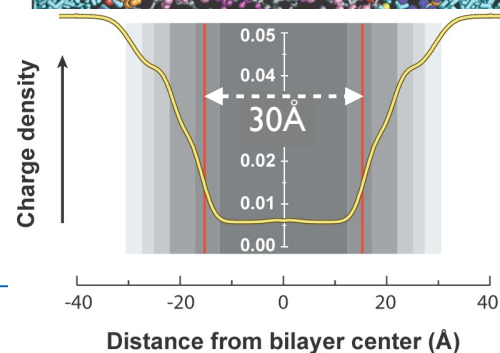
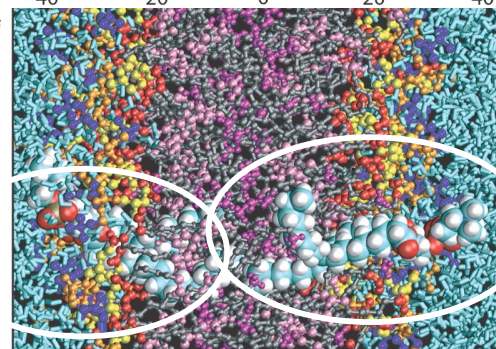
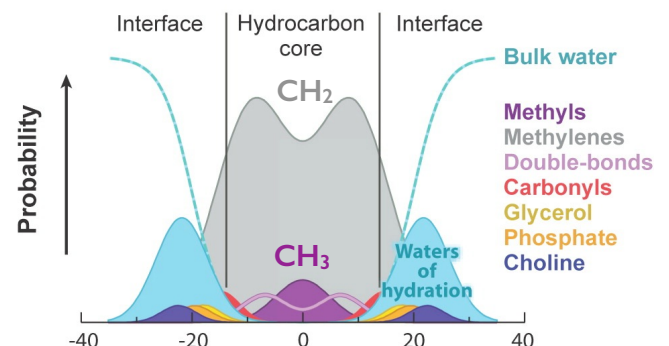
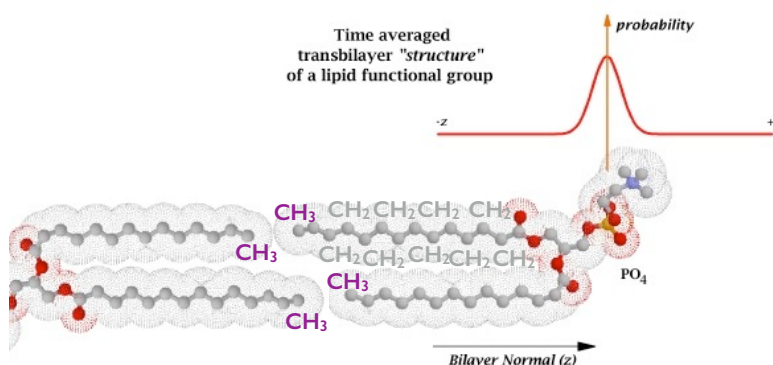
MatinalBiomembranes Nov. 2022

Ismael Mingarro, UV 7

El plegament de les proteïnes (solubles) està dirigit per l'efecte hidrofòbic



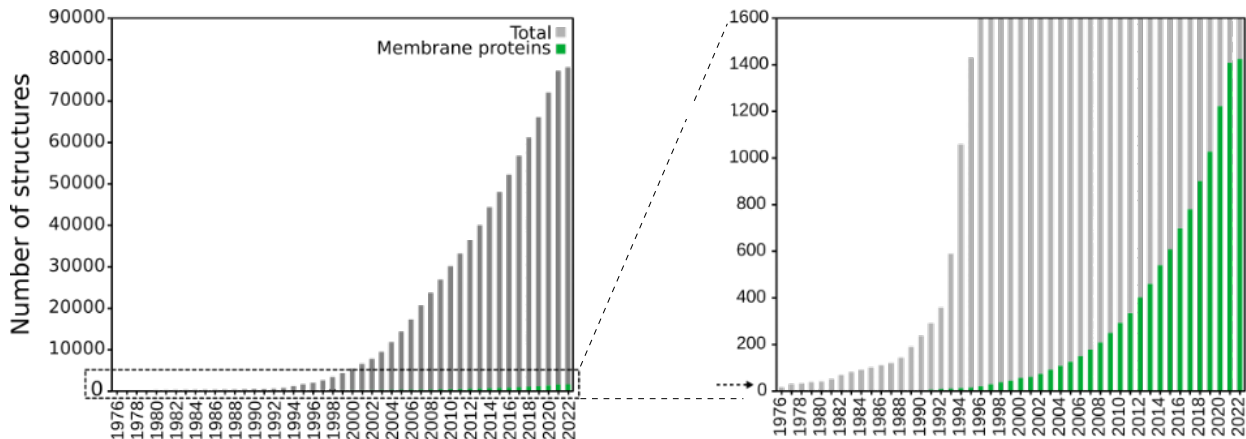
Estructura de la bicapa lipídica



Què sabem de l'estructura de les proteïnes de membrana?



RCSB **PDB**
PROTEIN DATA BANK

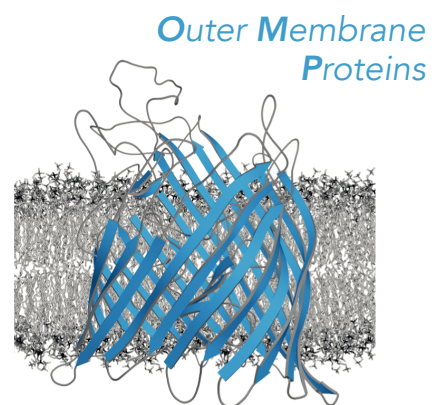
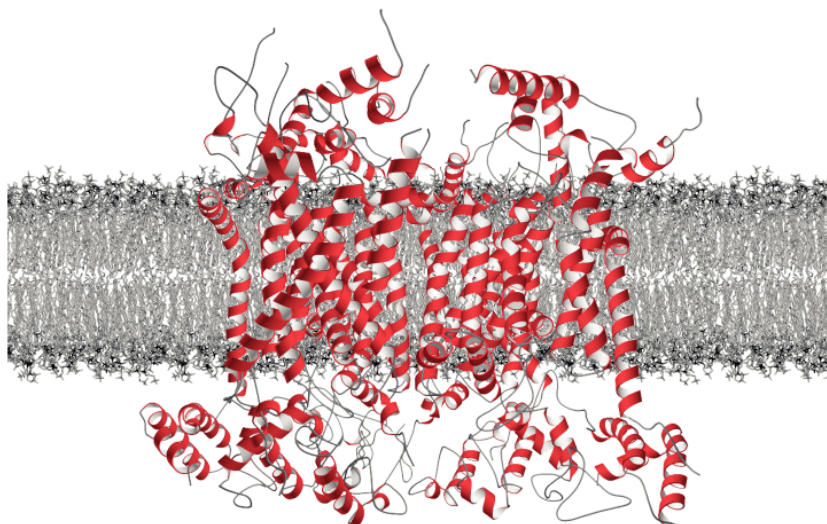


$n > 80.000$ estructures de proteïnes (úniques) amb resolució atòmica
 ~ 1.400 proteïnes de membrana ($<2\%$)

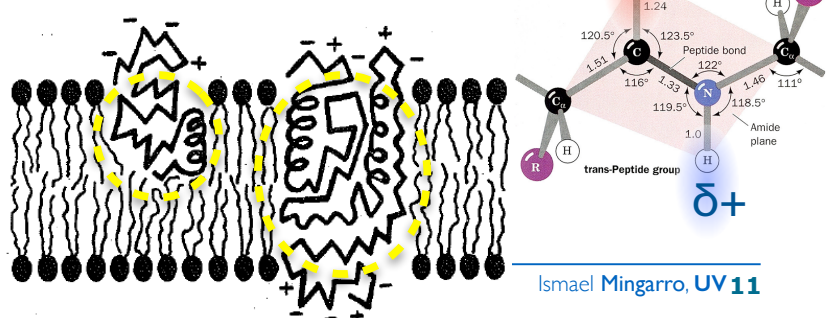
MatinalBiomembranes Nov. 2022

Ismael Mingarro, UV 10

Com són eixes estructures?



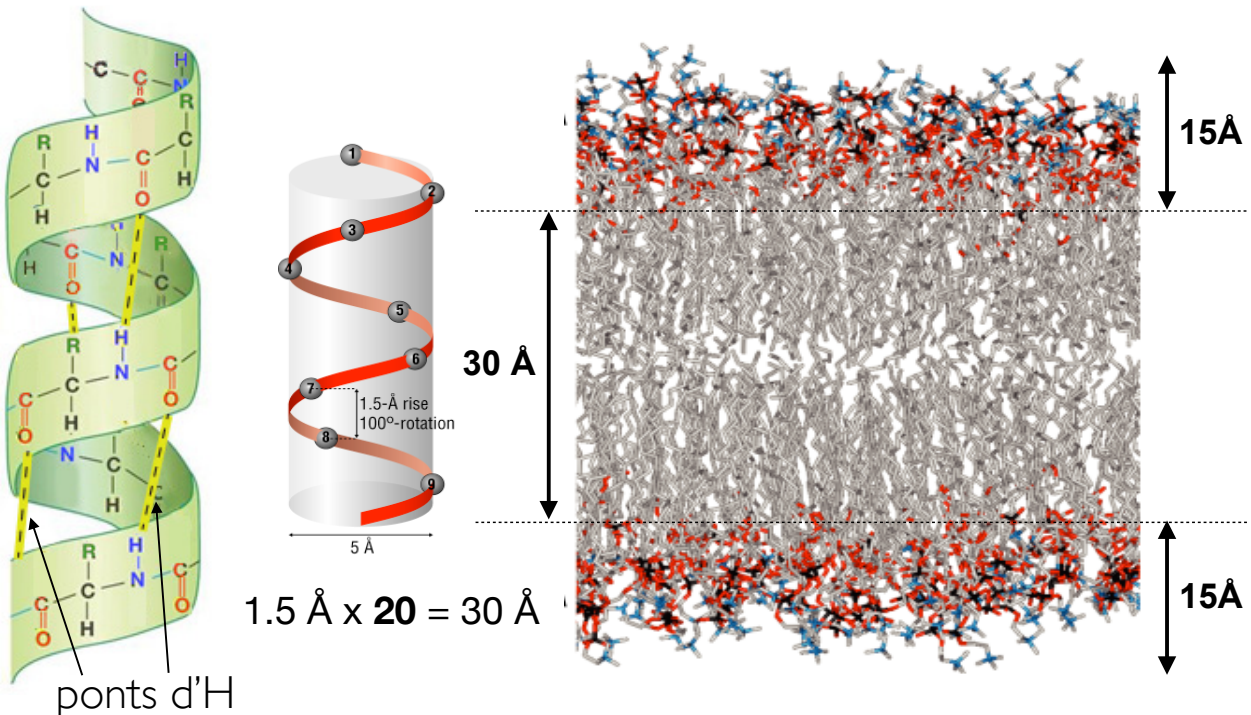
Com es pot travessar el nucli d'esquelet polipeptídic **polar** (N) amb la formació d'estructures **secundàries** regulars



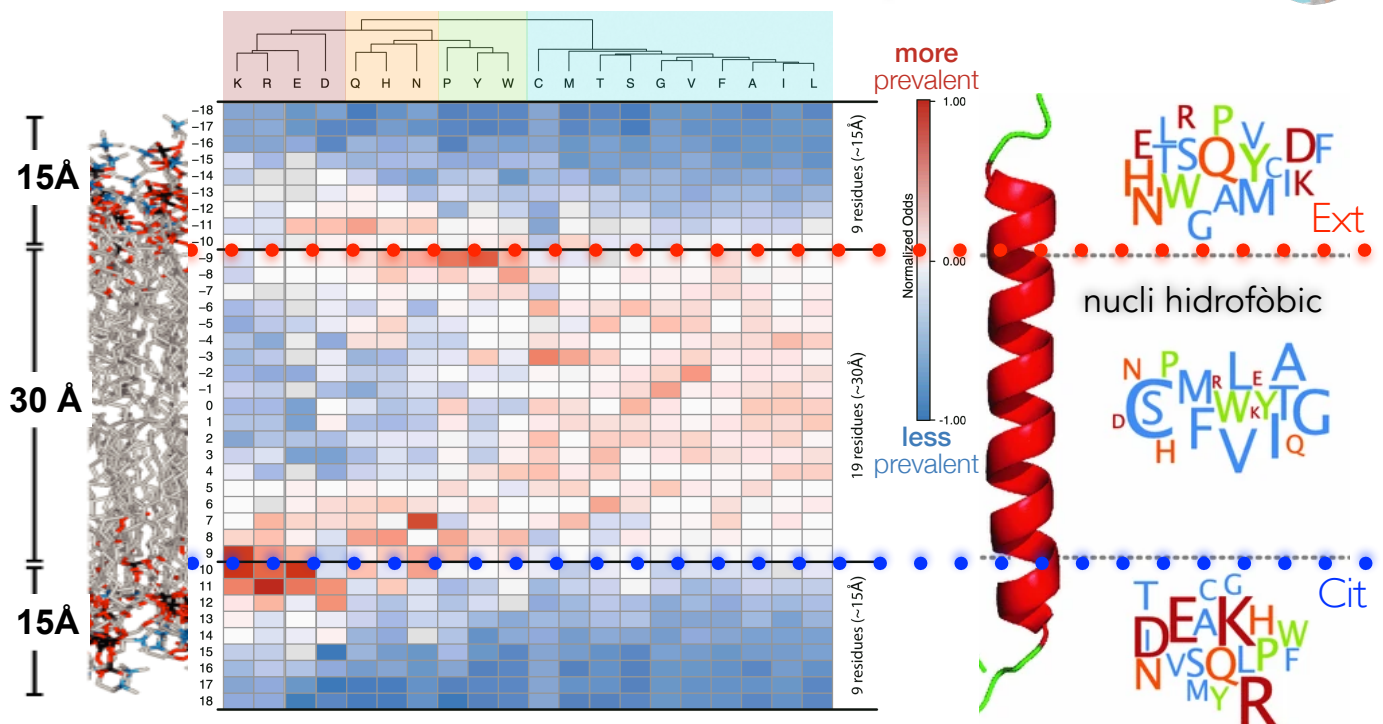
MatinalBiomembranes Nov. 2022

Ismael Mingarro, UV 11

Quants aminoàcids hidrofòbics formen una hèlix transmembrana?

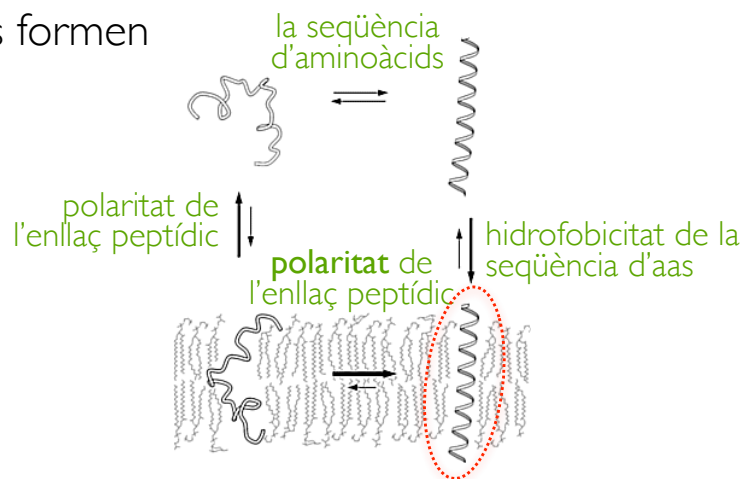


Distribució dels aminoàcids basada en les estructures de proteïnes

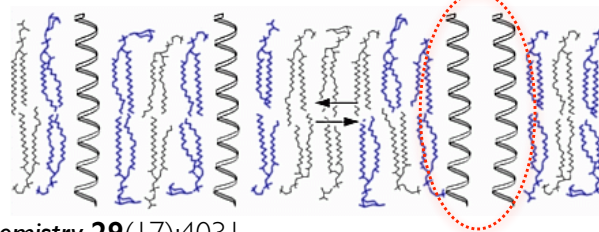


Model de **plegament** de proteïnes de membrana: dues etapes

1 Seqüències hidrofòbiques formen hèlixs- α transmembrana:



2 Associació lateral de les hèlixs- α transmembrana:



interaccions febles:

- van der Waals
- ponts d'hidrogen
- electrostàtiques
- ...

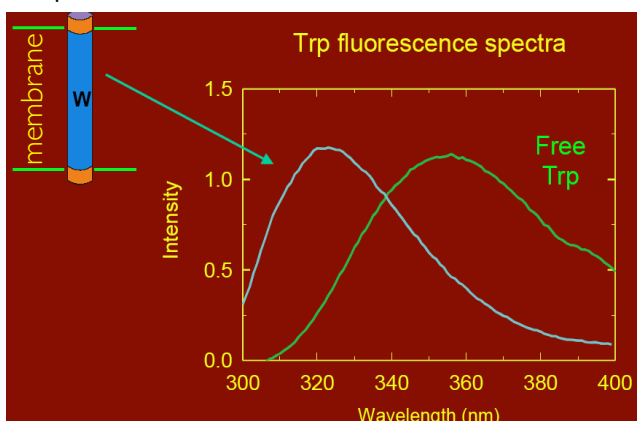
Popot & Engelman (1990) *Biochemistry* **29**(17):4031

MatinalBiomembranes Nov. 2022

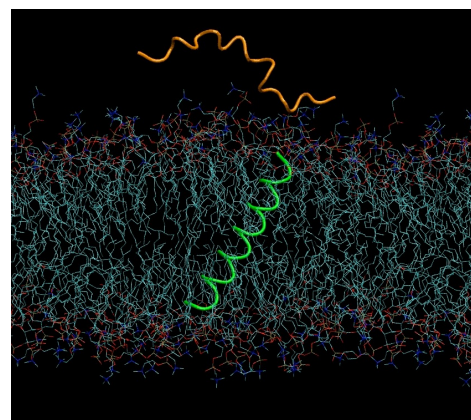
Ismael Mingarro, UV 14

Aproximacions experimentals: etapa I

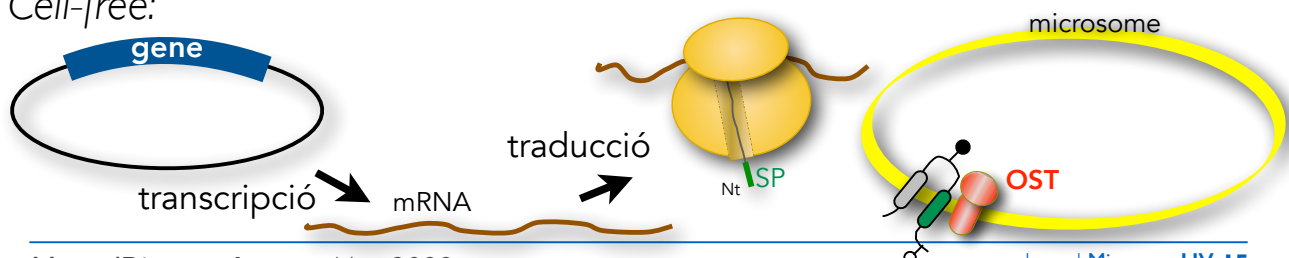
Pèptids sintètics:



Models computacionals:



Cell-free:

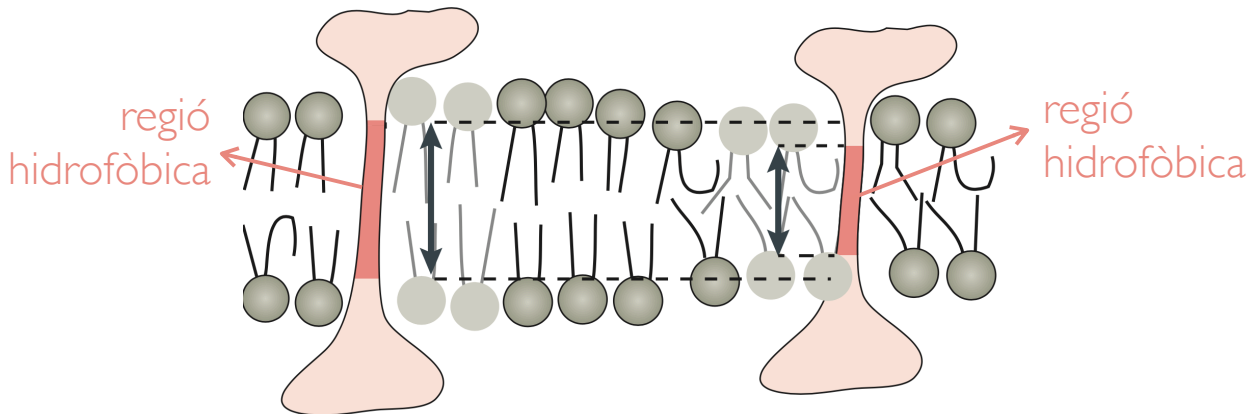


MatinalBiomembranes Nov. 2022

Ismael Mingarro, UV 15

Aproximacions experimentals: etapa I

Acoblament de les regions hidrofòbiques



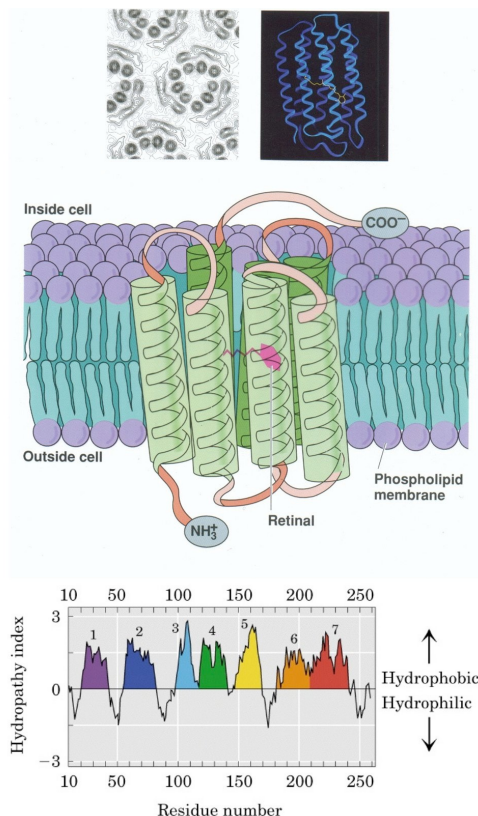
Harayama & Riezmann (2018) *Nat Rev. Mol. Cell Biol.* **19**:281

MatinalBiomembranes Nov. 2022

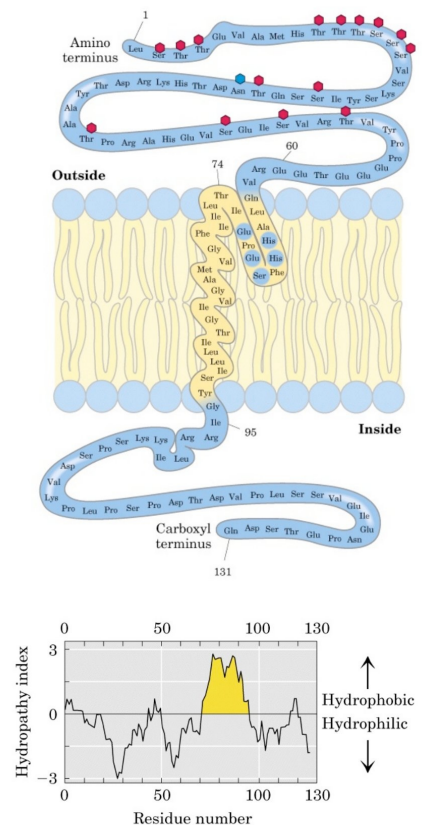
Ismael Mingarro, UV 16

Aproximacions experimentals: etapa 2

Bacteriorrodopsina



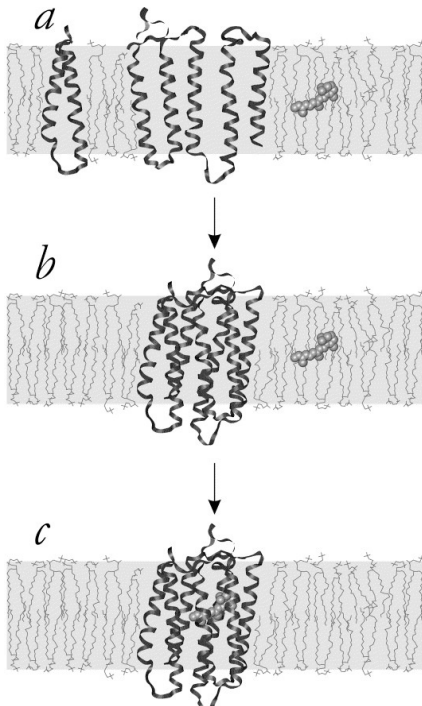
Glicoforina A



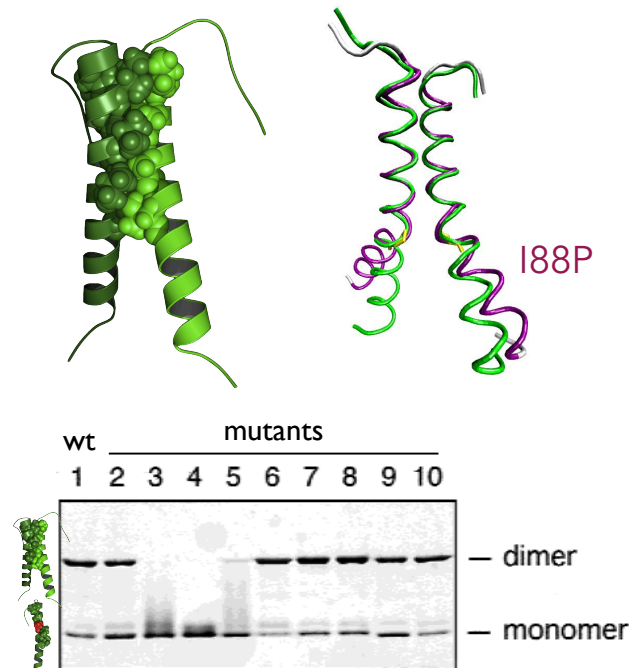
Aproximacions experimentals: etapa 2



Bacteriorrodopsina



Glicoforina A



Popot et al. (1987) *J. Mol. Biol.* **198**, 655

Orzáez et al. (2004) *J. Mol. Biol.* **335**, 631

MatinalBiomembranes Nov. 2022

Ismael Mingarro, UV 18

Aproximacions experimentals: etapa 2



DEPC (22:1)

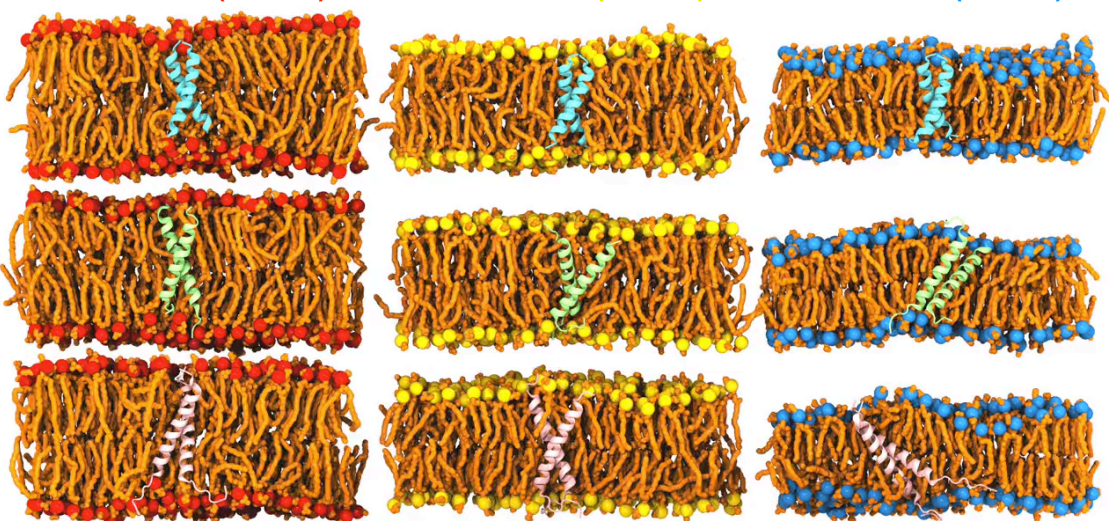
DOPC (18:1)

DLPC (12:0)

17Leu

23Leu

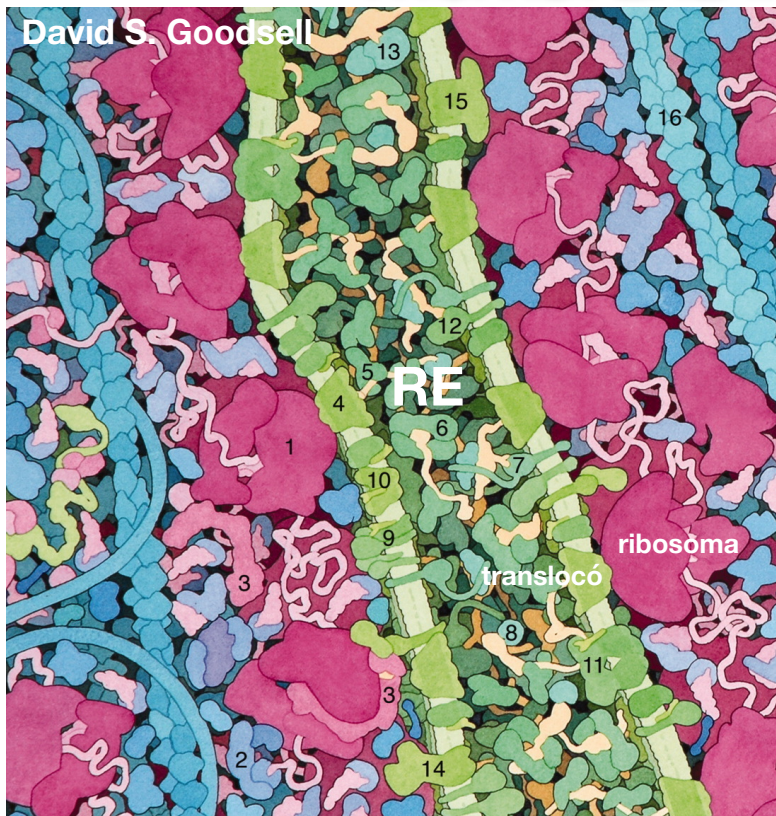
29Leu



Grau, et al. (2017) *Cell Stress* **1**:90-106

Matinal

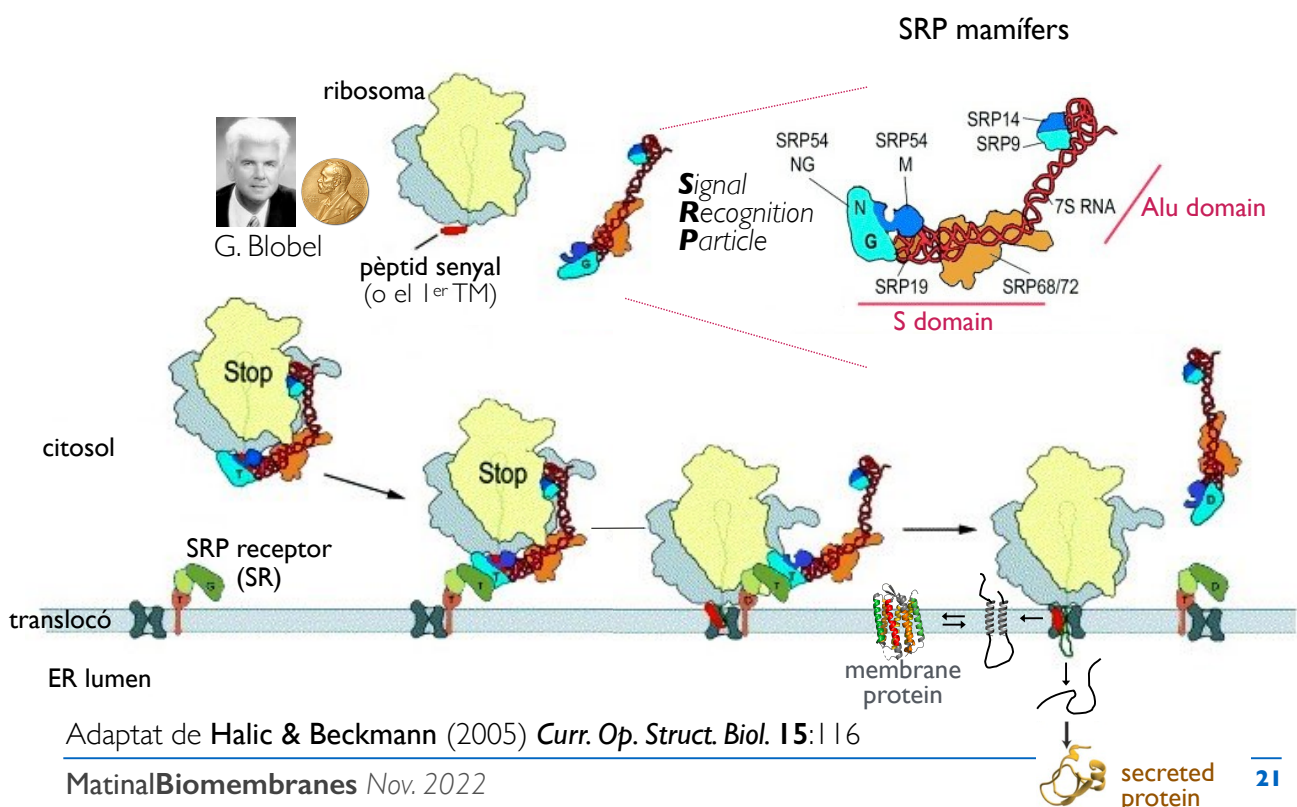
Plegament de proteïnes de membrana *in vivo*



- El **problema** del plegament *in vivo* de proteïnes de membrana:
 - La presència de **regions hidrofòbiques** exposades a l'entorn aquós del citoplasma
 - **Agregació** dels polipèptids i **degradació** per la maquinaria cel·lular
- Com ho solucionen les cèl·lules?
 - La inserció de les proteïnes a la membrana és **co-traduccional**
 - La translocació de les **proteïnes de secreció** també és co-traduccional

Ismael Mingarro, UV 20

Direccionament de proteïnes de membrana i de secreció



Estructura del translocó

van den Berg et al. (2004) *Nature* **427**, 36

vista lateral

citosol

Methanococcus jannaschii

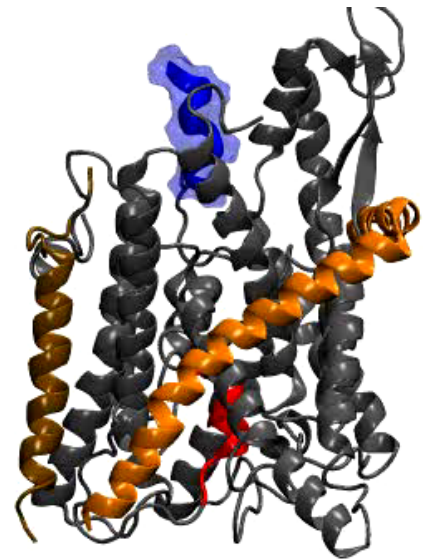
Sec Y
(Sec61 α)

lumen RE

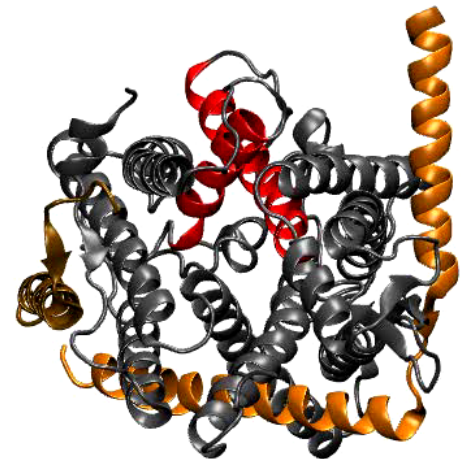
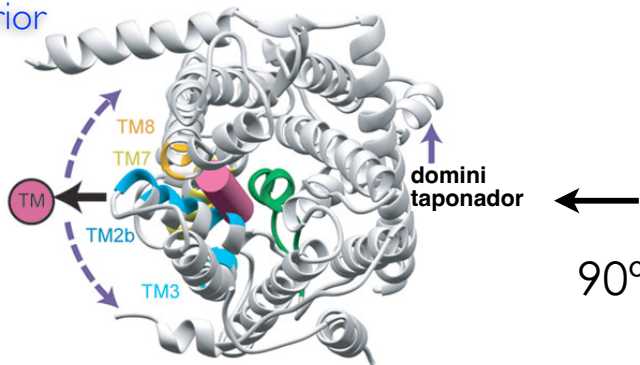
domini taponador

Anell
hidrofòbic

Sec E

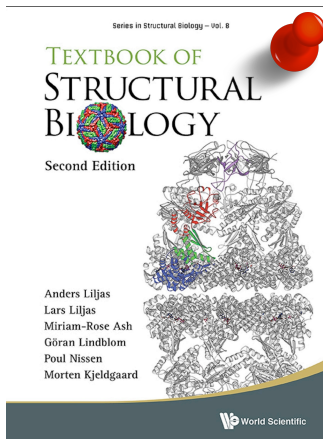


vista inferior



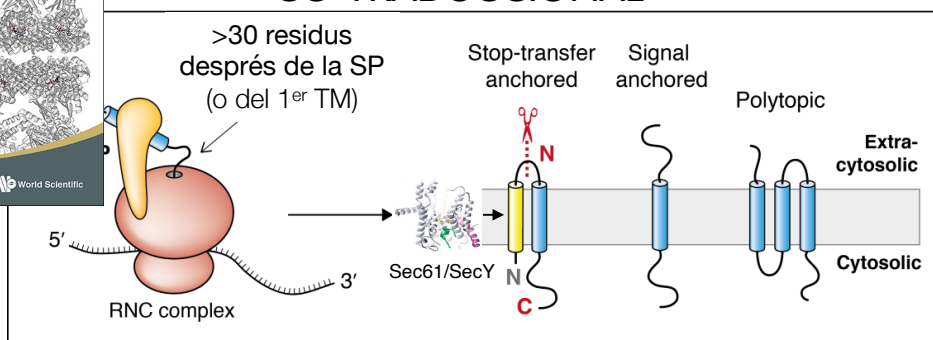
Gumbart & Schulten (2006) *Biophys. J.* **90**, 2356

MatinalBiomembranes Nov. 2022

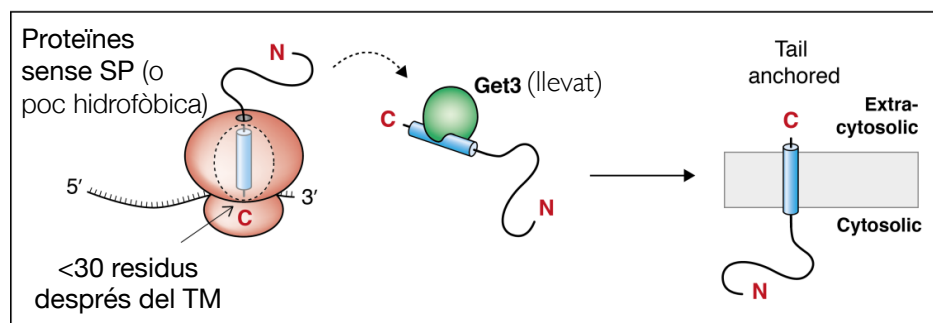


Dues rutes d'inserció: co- post-traduccion

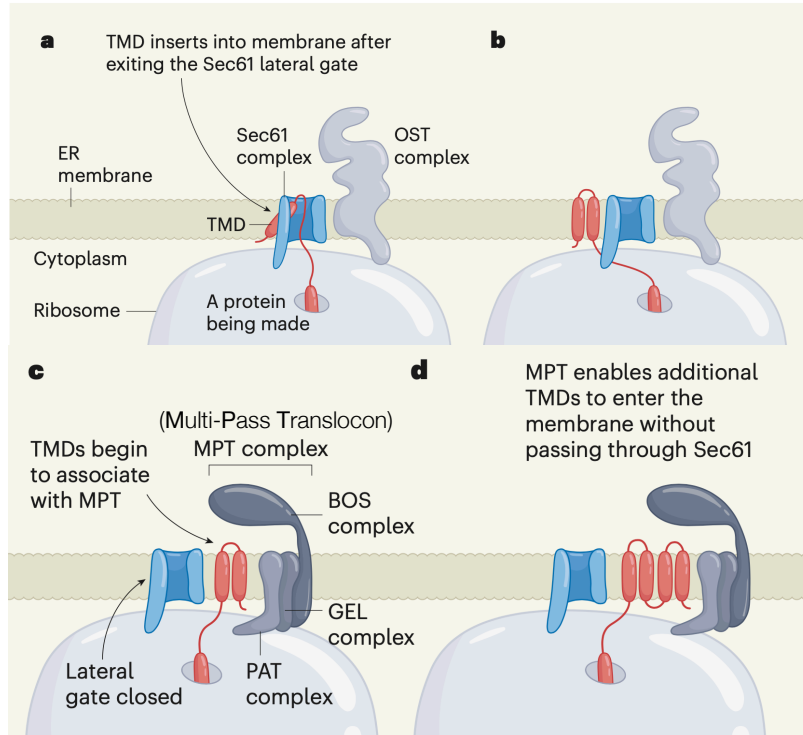
CO-TRADUCCIONAL



POST-TRADUCCIONAL



però... encara no ho sabem tot!



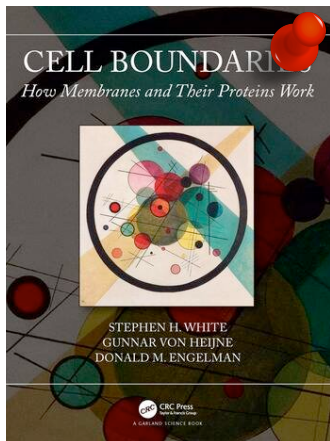
Becks (2022) *Nature* **611**, 40-1

Smalinskaitė et al. (2022) *Nature* **611**, 161-166

Sundaram et al. (2022) *Nature* **611**, 167-172

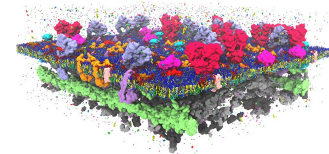
MatinalBiomembranes Nov. 2022

Ismael Mingarro, UV 24

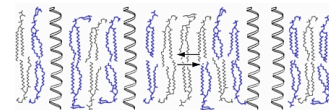


Per a emportar-se a l'aula...

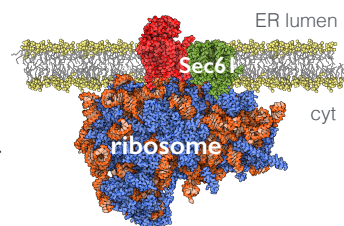
les proteïnes són molt abundants (i lípids molt diversos).



- ▶ El **plegament** de les proteïnes de membrana ocorre en **dues etapes**



- ▶ La síntesi de proteïnes de membrana (i de secreció) la realitzen **ribosomes units** al **RE**, majoritàriament de forma **co-traduccion**



MatinalBiomembranes Nov. 2022

Ismael Mingarro, UV 25