

## **CURSO DE POSGRADO “BIOFÍSICA MOLECULAR DE BIOMEMBRANAS”**

**Directora:** Natalia Wilke (contacto: natalia.wilke@unc.edu.ar)

**Codirectores:** María Laura Fanani y Rafael G. Oliveira

### **Profesores Invitados:**

Dr. Ernesto Ambroggio, Dr. Guillermo Montich, Dra. Ana Laura Villasuso y Dra. Vanesa Galassi.

**Institución organizadora:** DQBRC, Facultad de Ciencias Químicas, UNC.

### **Destinatarios de la actividad:**

Estudiantes de Doctorado y Maestría, egresados Bioquímicos, Médicos, Biólogos, Físicos y de áreas afines

### **Objetivos generales:**

Adquirir conocimientos básicos referidos a la estructura, dinámica y estabilidad de biomembranas.

Conocer los diferentes modelos biomiméticos de membranas, así como sus ventajas y desventajas.

Aprender las bases físicas de las metodologías más empleadas en el estudio de biomembranas.

Conocer el panorama actual del comportamiento y funcionamiento de membranas celulares.

**Modalidad:** El curso se dictará en dos modalidades.

Modalidad 1: 100% virtual con clases teóricas y seminarios de análisis de datos experimentales, resolución de ejercicios, y discusión trabajos científicos.

Cupo: 40 estudiantes

Modalidad 2: Las clases teóricas y seminarios de la Modalidad 1, y clases experimentales en el laboratorio.

Cupo: 9 estudiantes.

**Fecha:** del 9 de septiembre al 30 de octubre del 2024

### **Carga horaria:**

Modalidad 1: total 25 h (19 h teóricas y 6 h de actividades prácticas)

Modalidad 2: 40 h (19 h teóricas, 6 h actividades prácticas y 15 h de prácticos de laboratorio)

**Arancel:**

- Estudiantes de doctorado de la FCQ y de la UNC con cargo docente de la UNC (es HCA 02/09): \$ 0.00

- Otros estudiantes:

Modalidad 1: \$ 45000

Modalidad 2: \$ 64064

**Evaluación final:**

Exposición oral sobre interpretación de resultados experimentales de un trabajo científico. Análisis crítico del mismo.

**Horarios:**

Modalidad 1: dos clases sincrónicas semanales de 2,5 h de duración cada una (estimativo: lunes y miércoles de 16:30 a 19 h).

Modalidad 2: a lo indicado en la Modalidad 1 se sumarán tres días de parte práctica en el laboratorio, de 5 h cada día.

**Temario:**

Historia de las biomembranas: los diferentes modelos sugeridos a lo largo de los años. Estructuras autoagregadas de anfifilos. Termodinámica de autoagregación, Polimorfismo lipídico. Termodinámica de superficies. Estados de fase y transiciones en membranas lipídicas. Termodinámica de mezclas y diagramas de fases. Propiedades mecánicas de membranas lipídicas. Análisis estructural de bicapas lipídicas por técnicas de dispersión-difracción. Electrostatica superficial. Proteínas de membrana. Sondas fluorescentes en el estudio de biomembranas. Microscopía de fluorescencia. Extracción de lípidos en membranas naturales. Consideraciones especiales de acuerdo al tipo de organismo o tejido. Dinámica en la composición de lípidos. Cuantificación por espectrometría de masas. Análisis de los resultados, lipidómica y epi-lipidómica. Simulaciones computacionales de membranas lipídicas.

**Programa:****9 de septiembre**

Clase 1: Clase inaugural. Revisión histórica: los diferentes modelos de biomembranas sugeridos a lo largo de los años. Dra. Wilke

Clase 2: Termodinámica de autoagregación. Dra. Fanani

**11 de septiembre**

Clase 3: Polimorfismo lipídico. Dr. Oliveira

Clase 4: Termodinámica de superficies. Dra. Fanani

### **16 de septiembre**

Clase 5: Actividad práctica 1. Análisis de experimentos de monocapas de Langmuir y de Gibbs. Dra. Fanani

Clase 6: Estados de fase en membranas. Transiciones de fases. Dr. Oliveira.

### **18 de septiembre**

Clase 7: Termodinámica de mezclas y diagramas de fases. Dra. Fanani

Clase 8: Propiedades mecánicas de membranas lipídicas. Dra. N. Wilke

### **23 de septiembre**

Clase 9: Actividad práctica 2. Análisis de experimentos de difusión lateral, compresibilidad y miroviscosidad. Dra. N. Wilke

Clase 10: Análisis estructural de bicapas lipídicas por técnicas de dispersión-difracción. Dr. Oliveira

### **25 de septiembre**

Clase 11: Actividad práctica 3. Análisis estructural de membranas modelo por SAXS. Dr Oliveira.

Clase 12: Electroestática superficial. Dra. Wilke.

### **30 de septiembre**

Clase 13: Actividad práctica 4. Cálculos de potenciales eléctricos en membranas. Dra. Wilke.

Clase 14: Proteínas de membrana. Dr. Montich.

### **2 de octubre**

Clase 15: Sondas fluorescentes en el estudio de biomembranas. Microscopía de fluorescencia. Dr. Ambroggio.

Clase 16: Extracción de lípidos en membranas naturales. Consideraciones especiales de acuerdo al tipo de organismo o tejido. Cuantificación de los lípidos según su clase por espectrometría de masa. Dra. Villasuso

### **7 de octubre**

Clase 17: Lipidómica y epi-lipidómica. Técnicas para su estudio y análisis de resultados mediante plataformas virtuales. Dra. Villasuso.

Clase 18: Simulaciones computacionales de membranas lipídicas. Dra. Galassi

### **9 de octubre**

Clase 19: Actividad práctica 5. Simulaciones computacionales. Dra. Galassi.

Clase 20: Clase de cierre. Dra. Wilke.

### **14, 15 y 16 de octubre**

Actividades prácticas de laboratorio:

1. Preparación de GUVs y observación en el microscopio confocal. Dra. Wilke.

2. Preparación de LUVs y medidas de tamaño por DLS y de potencial zeta. Dra. Fanani.
3. Preparación de monocapas de Langmuir y observación por microscopía de ángulo de Brewster. Dr. Oliveira.

## **28 y 30 de octubre**

Examen.

## **Bibliografía**

### Libros y capítulos de libro:

Bagatolli, Luis A., and Ole G. Mouritsen. 2014. Vida Una Cuestion de Grasas. El Telégrafo. Ecuador

Baszkin, Adam, and Willem Norde. 2000. Physical Chemistry of Biological Interfaces. Marcel Dekker, Inc. Estados Unidos.

Heimburg, Thomas. 2007. Thermal Biophysics of Membranes. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA. Alemania.

Wilke, Natalia. 2014. "Lipid Monolayers at the Air - Water Interface : A Tool for Understanding Electrostatic Interactions and Rheology in Biomembranes." In Advances in Planar Lipid Bilayers and Liposomes, eds. Aleš Iglič and Chandrashekar V. Kulkarni. Academic Press, 51-81. Canadá.

Butt, H. J., Graf, K., & Kappl, M. 2006. Physics and chemistry of interfaces. John Wiley & Sons. Alemania.

Israelachvili, J. N. 1994. Intermolecular and surface forces. London: Academic press. PLYMORPHISM OF LIPID-WATER SYSTEMS, J.M. Seddon and R.H. Templer in STRUCTURE AND DYNAMIC OF MEMBRANES R. Lipowsky and E. Sackmann. Vol. 1A of HANDBOOK OF BIOLOGICAL PHYSICS, A.J. Hoff Ed. 1995 Elsevier . Holanda.

Allen, Michael P., and Dominic J. Tildesley. 2017. Computer simulation of liquids. Oxford university press. Inglaterra.

Frenkel, D., & Smit, B. 2002. Understanding molecular simulation: from algorithms to applications. Elsevier. Holanda.

### Trabajos de revisión en revistas científicas:

Nicolson, G. L. (2014). The Fluid—Mosaic Model of Membrane Structure: Still relevant to understanding the structure, function and dynamics of biological membranes after more than 40 years. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1838(6), 1451-1466.

Quinn, P. J., & Wolf, C. (2009). The liquid-ordered phase in membranes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1788(1), 33-46.

Mouritsen, O. G. (2010). The liquid-ordered state comes of age. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1798(7), 1286-1288.

Giner-Casares, J. J., Brezesinski, G., & Möhwald, H. (2014). Langmuir monolayers as unique physical models. *Current opinion in colloid & interface science*, 19(3), 176-182.

Dimova, R. (2019). Giant vesicles and their use in assays for assessing membrane phase state, curvature, mechanics, and electrical properties. *Annual review of biophysics*, 48(1), 93-119.

The monolayer technique: a potent tool for studying the interfacial properties of antimicrobial and membrane-lytic peptides and their interactions with lipid membranes. Maget-Dana, R., 1999. *Biochim. Biophys Acta* 1462, 109-40

Characterisation of phase transition in adsorbed monolayers at the air/water interface. D. Vollhardt, V.B. Fainerman *Advances in Colloid and Interface Science* 154 (2010) 1-19

Laio, A., & Parrinello, M. (2002). Escaping free-energy minima. *Proceedings of the national academy of sciences*, 99(20), 12562-12566.

Gurtovenko, A. A., & Vattulainen, I. (2009). Calculation of the electrostatic potential of lipid bilayers from molecular dynamics simulations: Methodological issues. *The Journal of chemical physics*, 130(21).

Marrink, S. J., Corradi, V., Souza, P. C., Ingolfsson, H. I., Tieleman, D. P., & Sansom, M. S. (2019). Computational modeling of realistic cell membranes. *Chemical reviews*, 119(9), 6184-6226.

Filipe, H. A., Moreno, M. J., & Loura, L. M. (2020). The secret lives of fluorescent membrane probes as revealed by molecular dynamics simulations. *Molecules*, 25(15), 3424.

Klymchenko, A. S. (2022). Fluorescent probes for lipid membranes: from the cell surface to organelles. *Accounts of Chemical Research*, 56(1), 1-12.

Collot, M., Pfister, S., & Klymchenko, A. S. (2022). Advanced functional fluorescent probes for cell plasma membranes. *Current Opinion in Chemical Biology*, 69, 102161.

Han, X., & Gross, R. W. (2022). The foundations and development of lipidomics. *Journal of lipid research*, 63(2).

Ni, Z., Wölk, M., Jukes, G., Mendivelso Espinosa, K., Ahrends, R., Aimo, L., ... & Fedorova, M. (2023). Guiding the choice of informatics software and tools for lipidomics research applications. *Nature methods*, 20(2), 193-204.

Züllig, T., Trötz Müller, M., & Köfeler, H. C. (2020). Lipidomics from sample preparation to data analysis: a primer. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 412, 2191-2209.

Renard, K., & Byrne, B. (2021). Insights into the role of membrane lipids in the structure, function and regulation of integral membrane proteins. *International journal of molecular sciences*, 22(16), 9026.

Young, J. W. (2023). Recent advances in membrane mimetics for membrane protein research. *Biochemical Society Transactions*, 51(3), 1405-1416.

Clarke, R. J. (2023). Electrostatic switch mechanisms of membrane protein trafficking and regulation. *Biophysical Reviews*, 15(6), 1967-1985.

Marsh, D. (2008). Protein modulation of lipids, and vice-versa, in membranes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1778(7-8), 1545-1575.

Jensen, M. Ø., & Mouritsen, O. G. (2004). Lipids do influence protein function—the hydrophobic matching hypothesis revisited. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1666(1-2), 205-226.

Cantor, R. S. (2002). Size distribution of barrel-stave aggregates of membrane peptides: influence of the bilayer lateral pressure profile. *Biophysical journal*, 82(5), 2520-2525.

Honerkamp-Smith, A. R., Veatch, S. L., & Keller, S. L. (2009). An introduction to critical points for biophysicists; observations of compositional heterogeneity in lipid membranes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1788(1), 53-63.