



Propuesta de Trabajo Fin de Grado en Física

Tutor/a: *María José Gálvez Ruiz*

Departamento y Área de Conocimiento: Física Aplicada

Cotutor/a:

Departamento y Área de Conocimiento:

Título del Trabajo: ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN MOLÉCULAS BIOACTIVAS-MODELO DE MEMBRANA MEDIANTE LA TÉCNICA DE MONOCAPAS LANGMUIR

Tipología del Trabajo:

(Segun punto 3 de las Directrices del TFG aprobadas por Comisión Docente el 10/12/14)

(Marcar con X)

1. Revisión bibliográfica

2. Estudio de casos teórico-prácticos

3. Trabajos experimentales

4. Elaboración de nuevas prácticas de laboratorio

5. Elaboración de un proyecto

6. Trabajo relacionado con prácticas externas

X

Breve descripción del trabajo:

El TFG a realizar por la estudiante **María Pedrosa Bustos** durante el curso académico 2017- 2018 se enmarca en la línea de investigación sobre películas fluidas en las interfaces aire-agua y aceite-agua con aplicaciones biofísicas y en biomedicina que se desarrolla en el grupo de investigación de Física de Fluidos y Biocoloides del Departamento de Física Aplicada de la UGR, y más concretamente, en el marco del proyecto DISEÑO DE NANOCÁPSULAS INTELIGENTES DE ACEITE DE OLIVA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL: SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN FÍSICO-QUÍMICA Y DIGESTIÓN IN-VITRO, MAT2015-63644-C2-1-R. Los tratamientos actuales contra cáncer son ineficientes, tóxicos para las células sanas y no logran matar selectivamente las células cancerígenas ni las células madre cancerígenas (subpoblación responsable del inicio del cáncer, el crecimiento, la recidiva y resistencia a la quimioterapia).

El objetivo final del proyecto es la obtención de nanocápsulas inteligentes como sistemas vehículo en la administración oral de fármacos anticancerígenos. Uno de los aspectos claves en la eficacia de los fármacos anticáncer es la interacción de los mismos con la membrana celular. La técnica de monocapas Langmuir se utiliza desde sus inicios para simular membranas celulares con la finalidad de determinar los mecanismos que hay detrás de la acción fisiológica de moléculas biológicamente relevantes [1]. Así, monocapas de lípidos son consideradas modelos de la mitad de una membrana celular y son valiosas para caracterizar interacciones membrana-componente de relevancia biológica como las proteínas [2]. La ventaja de usar monocapas Langmuir incluye la posibilidad de un adecuado control de la composición y el empaquetamiento de la membrana a simular [3]. Muchos fármacos antitumorales activos en membranas se han estudiado con la técnica de monocapas con el propósito de verificar hipótesis sobre su modo de acción y/o comprender mejor su toxicidad y/o para seleccionar sus dianas moleculares. Este tipo de estudios son prácticamente imposibles de realizar en células vivas o en membranas aisladas ya que son estructuras complejas y sujetas a variaciones. En contraste, las monocapas Langmuir ofrecen la posibilidad de una verificación selectiva de la afinidad de un fármaco a un componente de membrana particular examinando sus mutuas interacciones. Con monocapas Langmuir se puede construir una membrana de interés o una de sus partes.

Objetivos planteados:

Los objetivos del trabajo a desarrollar por la estudiante mediante este TFG son:

- Conseguir que la estudiante adquiera formación en el campo de la Física de Fluidos y Biocoloides, concretamente en sistemas confinados en 2D como películas fluidas. Dicha formación requerirá conocimientos de metodologías experimentales, teóricas y de simulación.
- Estudiar interacciones entre componentes con interés en biomedicina y modelos de membrana mediante la técnica de monocapas Langmuir.
- Obtener resultados novedosos y poder publicar al menos un artículo de investigación en una revista JCR.



Metodología:

Se trata de una investigación básica donde se estudiarán las interacciones preferentes entre moléculas bioactivas y/o fármacos y modelos de membrana constituidos por monocapas Langmuir. La técnica consiste en la formación de monocapas, es decir, películas monomoleculares –del espesor de una molécula–, en la interfaz aire-agua. Interacciones entre distintos componentes activos superficialmente (moléculas anfifílicas) pueden estudiarse con la metodología tradicional Langmuir registrando isothermas presión superficial-área (π -A) –donde la presión superficial es la diferencia de tensión superficial de la superficie fluida sin monocapa, γ_0 , y de la tensión superficial con monocapa, γ , es decir, $\pi = \gamma_0 - \gamma$, y donde a menudo se utiliza el área molecular, $a = A/N$, donde N es el número de moléculas en la monocapa– durante la compresión y expansión de las películas mixtas conteniendo varios componentes en distintas proporciones. La gran ventaja de esta técnica es que a partir de medidas y análisis macroscópicos se puede obtener información a nivel molecular. Estos estudios se completarán con un análisis de la miscibilidad e interacciones intermoleculares de sistemas mixtos integrados por componentes lipídicos mayoritarios en las membranas de células cancerígenas y moléculas bioactivas y/o fármacos. Para ello se analizarán los parámetros: área molecular media (A_{12}), área de exceso de mezcla (A_{12Exc}), presión de colapso (π_c), compresibilidad de la película (Cs) o parámetros cuantitativos de interacción (el más frecuente la energía libre de Gibbs de exceso, ΔG_{Exc}). También se obtendrá información cuantitativa a través de ecuaciones de estado tipo virial [4-12]. Como modelo de membrana se utilizarán monocapas de Dipalmitoil Fosfatidil Colina (DPPC) con diferentes proporciones de Colesterol (CO) y Esfingomiélna (SM) y como moléculas bioactivas, los componentes superficiales de los nanotransportadores (Ácido hialurónico (HA), Álbúmina de Suero Humano (HSA), un marcador tumoral en células madre de cáncer de páncreas, CD44)[13, 14] y como fármacos paclitaxel [15] y un nuevo fármaco patentado por la UGR y la Fundación Medina, MDN-0090.

Bibliografía:

- [1] I. Langmuir. (1917) J. Am. Chem. Soc. 39:1848–1906.
- [2] H. Brockman. (1999) Curr. Opin. Struct. Biol. 9:438–443.
- [3] T.M. Nobre y col. (2015) Thin Solid Films 593:158-188.
- [4] M.J. Gálvez-Ruiz y col. (1992) Thin Solid Films 210/211: 127-130.
- [5] J. Sánchez-González y col. (1995) Prog Colloid Polym Sci 98:248-254
- [6] J. Sánchez-González y col. (1998) Colloid Polym Sci 276(3):239-246
- [7] M.J. Gálvez-Ruiz, K.S. Birdi. (1999) Colloid Polym Sci 277:1083-1087.
- [8] H. Abriouel y col. (2001) J Colloid Interf Sci 233:306-312.
- [9] J. Maldonado-Valderrama y col. (2008) Colloid Surf A: Physicochem Engin Aspects 323:116-122.
- [10] M. Wulff-Pérez y col. (2011) Food Hydrocolloids 25:677-686.
- [11] A. Torcello-Gómez y col. (2014) Adv Colloids Interf Sci 206:414-427.
- [12] T. del Castillo-Santaella y col. (2015) J Agricultural Food Chem 63(47):10333-10340.
- [13] Li C et al (2011) *Gastroenterology* 141:2218–2227 (e2215).
- [14] Wei X, et al (2013) *Bioconjugate Chemistry* 24:658–668.
- [15] Bisht S et al (2010) *Mol Cancer Ther.* 9:2255-2264.

A rellenar sólo en el caso que el alumno sea quien realice la propuesta de TFG

Alumno/a propuesto/a: **María Pedrosa Bustos**

Granada, 19 de mayo de 2017



Sello del Departamento