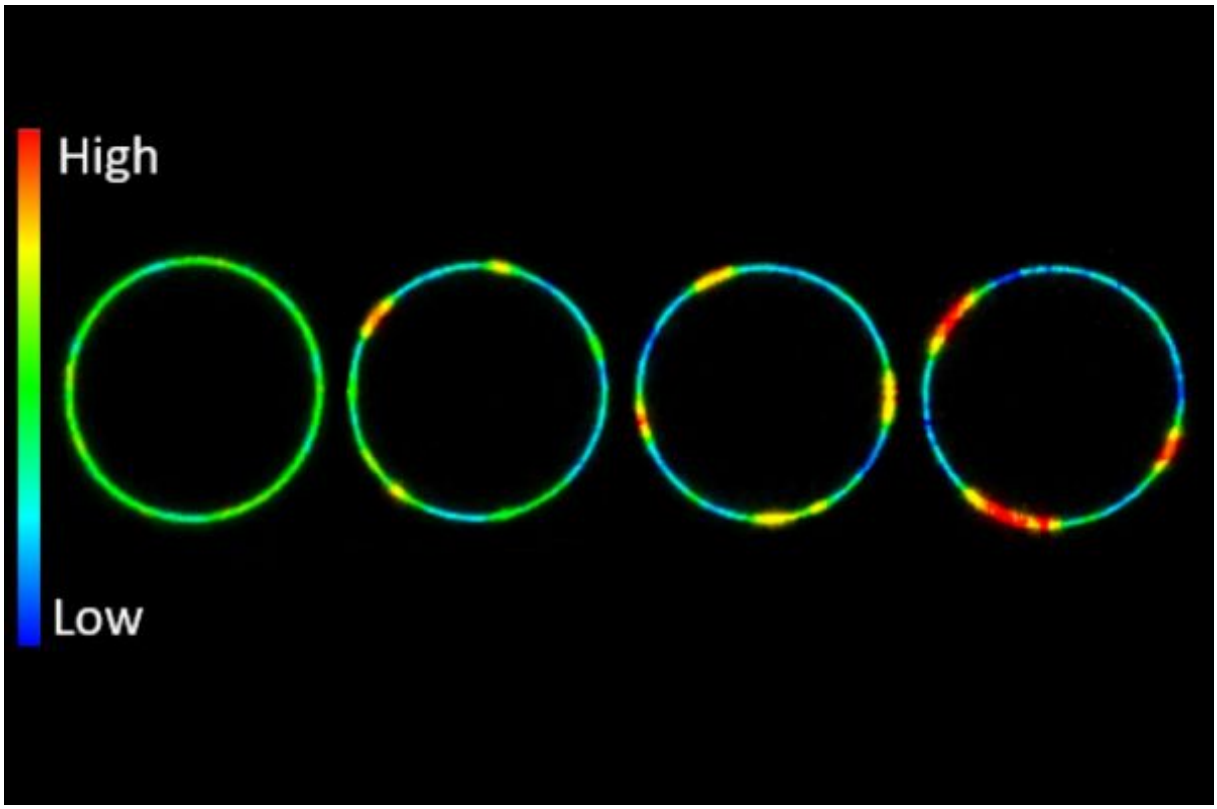


Desbloquejant la capacitat de manipular les propietats de les membranes mitjancant la llum

Investigadors de l'ICFO demostren una nova capacitat de la sonda fluorescent Flipper per alterar la composicio lipidica, l'ordre i la tensio de les membranes cel·lulars, la qual cosa obre la possibilita d'ajustar la funcio biologica de les proteines de membran mitjancant la llum.

September 06, 2024

En els darrers anys, molts investigadors han pres consciencia de la importancia de la tensio mecanica de les membranes cel·lulars en la regulacio del funcionament de les proteines Inicialment, pero, no existia cap tecnica que pogues mesurar localment la tensio de l membrana. Els cientifics no disposaven dels mitjans necessaris per descobrir el mecanism subjacent a aquest fenomen i, per tant, investigadors d'arreu del mon estaven ansiosos pe trobar una solucio que els permetes superar les barreres amb les quals es trobaven a l'hor d'estudiar la funcio de les proteines de membrana

Mes tard, l'any 2018, investigadors de Suissa van sintetitzar una potent sonda fluorescen anomenada Flipper, dissenyada per detectar i reportar la tensio de la membrana. Semblav ser tot allo que la comunitat cientifica havia estat buscant, aixi que tothom es va afanyar utilitzar-la. Pero l'euforia inicial no va durar gaire. Poc despres de la introduccio de Flipper diversos grups de recerca van notar alguns efectes negatius: despres d'aplicar Flipper duran uns minuts, les cel·lules comencaven a morir, posant punt i final als experiments de mane a abrupta. Resulta que la sonda era toxica per a les cel·lul s. Ara, els investigadors de l'ICFO, el **Dr. Joaquim Torra** i el **Dr. Felix Campelo**, dirigits per la **Professora ICREA Maria F. Garcia-Parajo**, han convertit aquesta aparent debilitat en una fortalesa. L'equip ha demostrat una **nova habilitat de Flipper** (anteriorment utilitzat exclusivament per mesurar la tensio de les membranes) **per alterar la composicio lipidica, l'ordre i la tensio de la membrana**. A mes, l'equip mostra que, utilitzant llum blava, es poden guiar proteines a regions especifiques de la membrana. Al mateix temps, han elucidat els mecanismes pels quals Flipper indueix tots aquests canvis. El descobriment ha estat publicat recentment a la revista Journal of the American Chemical Society.

Aquests son resultats importants en el camp, ja que la composicio i la disposicio dels lipids a les membranes cel·lulars influeixen dramaticament en la funcio de les proteines que esta incrustades en regions especifiques d'aquestes membranes. Aixi, en utilitzar llum pe manipular les propietats de les membranes,**l'equip ha obert la porta a la possibilitat d'ajustar la funcio biologica de les proteines de membrana en un futur proxim, un objectiu perseguit des de temps enca per molts investigadors arreu del mon**.

Predient la nova habilitat de Flipper

L'equip de l'ICFO va ser un d'aquells grups que va notar els efectes negatius de Flipper en termes de toxicitat mentre estudiaven la tensio de la membrana cel·lular. En particular aquest efecte va atreure l'atencio del Dr. Joaquim Torra, primer autor de l'article, quan el v observar en experiments anteriors. Pero ell, en lloc d'intentar eliminar-lo, va acollir l'obstacle La seva formacio en quimica li va permetre formular la hipotesi que la fototoxicitat de Flippe es devia a la formacio d'especies reactives d'oxigen, les quals son molt toxiques per a le cel·lules. Llavors, se li va ocorrer una idea que canviaria el rumb dels seus següents projec es de recerca: aquestes especies reaccionaven d'una manera molt especifica, modificant ls lipids insaturats circumdants en un proces anomenat hidroperoxidacio. Va int ir (correctament, tal com es va demostrar) que aquests lipids hidroperoxids podien augmen ar la tensio de la membrana, desencadenar la separacio de lipids en diferents regions dins d'e la i dirigir la distribucio de les proteines de membra

Posant la teoria en practica: la manipulacio de les propietats de la membrana ha estat aconseguida

Despres de la idea inicial de Torra, l'equip es va posar a treballar per assolir aquest ambicios

objectiu. Al final, van demostrar que, mitjancant una irradiacio controlada de llum blava (la longitud d'ona estandard utilitzada per excitar Flipper), la sonda podia, efectivament, induir i visualitzar simultaniament canvis en la tensio, la composicio lipidica i l'ordre de les proteines en membranes model i biologiques.

La ubicacio especifica de les proteines a la membrana juga un paper important en la regulacio de les seves interaccions amb altres components moleculars i les funcions que aquestes mateixes realitzen (per exemple, enviar senyals a la cel·lula perque aquesta dugui terme una accio especifica). Les implicacions d'aquest assoliment son, per tant, mol significatives

La professora ICREA Maria F. Garcia-Parajo il·lustra el concepte amb un exemple senzil : i¿½Una persona pot estar en diferents entorns. Per exemple, podries estar a casa eva assegut en un sofa envoltat de la teva familia, o a la feina envoltat dels teus compan s i davant d'un ordinador. Depenent de l'ambient en que estiguis, realitzaras una funcio difer nt. Ara imagina que puc canviar el teu entorn, transformant magicament la teva famili en companys i el sofa en una sala d'ordinadors. Aleshores, sentiries el canvi d'ambie t i automaticament canviaries la teva funcio. Aixo es exactament el que passa en biolo ia! L'entorn (la composicio lipidica, l'ordre i la tensio de la membrana) afecta i defineix la fu cio biologica de les proteines alli presents

¿½. L'equip ha trobat en Flipper un mitja per aconseguir precisament aixo, convertint-lo **una eina poderosa per visualitzar i manipular dinamicament l'heterogeneitat de la membrana (i, per tant, les seves propietats) amb alta precisio en l'espai i el temps**. Com a conseqüencia aquesta tecnica ofereix el potencial per estudiar la interrelacio entre les propietat biofisiques de la membrana i les funcions cel·lular

Perspectives futures: portar Flipper a les cel·lules vives

i¿½Estem molt emocionats amb aquests resultats i les perspectives de futur. De momen , hem entes el mode d'accio de Flipper en membranes model i en membranes extretes e cel·lules vives. Ara, el següent pas obvi es traslladar-ho a cel·lules vivesi¿½, com arteix Garcia-Parajo. L'equip esta treballant activament en aixo, pero primer han de tr bar la manera de superar la toxicitat inherent de Flipper per les cel·lules, el principal obst cle que impedeix seguir progressant en aquesta d

eccio. En el futur, sempre que Flipper funcioni en el context de cel·lules vives, podria ser possible utilitzar la sonda per a revertir disfuncionalitats mecaniques de les membranes, judant a tractar malalties associades amb la desregulacio de propietats mecaniques. i¿½P r exemple, hi ha certes proteines, anomenades integrines, que estan involucrades en 'adhesio i migracio de les cel·lules. S'ha demostrat que les propietats mecaniques de la membrana augmenten la nanoaglomeracio d'integrines i que aixo, al seu torn, pot potenciar la migracio de les cel·lules canceroses, la qual cosa contribueix al seu caracter metastati

i¿½, explica Garcia-Parajo. A la vista dels resultats obtinguts, ella preveu un escenari o timista: i¿½Si controlant la composicio de la membrana, a traves de la nostra tecnica, alterem l'aglomeracio d'integrines, aleshores podriem afectar les propietats m gratories de les cel·lules i fins i tot possiblement aturar la metastasi. Aquest es un somni que podria fer-se real

Referencia:

Joaquim Torra, Felix Campelo i Maria F. Garcia-Parajo. Journal of the American Chemical Society 2024 146 (34), 24114-24124. DOI: 10.102
Enllac a l'article: https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.4c08580