



## Desbloquejant la capacitat de manipular les propietats de les membranes mitjancament la llum

Investigadors de l'ICFO demostren una nova capacitat de la sonda fluorescent Flipper per alterar la composició lipídica, l'ordre i la tensió de les membranes cel·lulars, la qual cosa obre la possibilitat d'ajustar la funció biològica de les proteïnes de membrana mitjancament la llum.

September 06, 2024

En els darrers anys, molts investigadors han pres consciència de la importància de la tensió mecànica de les membranes cel·lulars en la regulació del funcionament de les proteïnes. Inicialment, però, no existia cap tècnica que pogués mesurar localment la tensió de la membrana. Els científics no disposaven dels mitjans necessaris per descobrir el mecanisme subjacent a aquest fenomen i, per tant, investigadors d'arreu del món estaven ansiosos per trobar una solució que els permetés superar les barreres amb les quals es trobaven a l'hora d'estudiar la funció de les proteïnes de membrana.

Mes tard, l'any 2018, investigadors de Suïssa van sintetitzar una potent sonda fluorescència anomenada Flipper, dissenyada per detectar i reportar la tensió de la membrana. Semblava ser tot allò que la comunitat científica havia estat buscant, així que tothom es va afanyar a utilitzar-la. Però l'euforia inicial no va durar gaire. Poc després de la introducció de Flipper diversos grups de recerca van notar alguns efectes negatius: després d'aplicar Flipper durant uns minuts, les cèl·lules començaven a morir, posant punt i final als experiments de manera abrupta. Resulta que la sonda era tòxica per a les cèl·lules.

Ara, els investigadors de l'ICFO, **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 tensió de les membranes) **per alterar la composició lipídica, l'ordre i la tensió de la membrana**. A més, l'equip mostra que, utilitzant llum blava, es poden dirigir proteïnes a regions específiques 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 són resultats importants en el camp, ja que la composició i la disposició dels lípids a les membranes cel·lulars influeixen dramàticament en la funció de les proteïnes que estan incrustades en regions específiques d'aquestes membranes. Així, en utilitzar llum per manipular les propietats de les membranes, **l'equip ha obert la porta a la possibilitat d'ajustar la funció biològica de les proteïnes de membrana en un futur proper, un objectiu perseguit des de temps ençà per molts investigadors arreu del món.**

### **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 tensió de la membrana cel·lular. En particular aquest efecte va atreure l'atenció del Dr. Joaquim Torra, primer autor de l'article, quan el va observar en experiments anteriors. Però ell, en lloc d'intentar eliminar-lo, va acollir l'obstacle. La seva formació en química li va permetre formular la hipòtesi que la fototoxicitat de Flipper es devia a la formació d'espècies reactives d'oxigen, les quals són molt tòxiques per a les cèl·lules. Llavors, se li va ocórrer una idea que canviaria el rumb dels seus següents projectes de recerca: aquestes espècies reaccionaven d'una manera molt específica, modificant els lípids insaturats circumdants en un procés anomenat hidroperoxidació. Va intentar (correctament, tal com es va demostrar) que aquests lípids hidroperòxids podien augmentar la tensió de la membrana, desencadenar la separació de lípids en diferents regions dins de la i dirigir la distribució de les proteïnes de membrana.

### **Posant la teoria en pràctica: la manipulació de les propietats de la membrana ha estat aconseguida**

Després de la idea inicial de Torra, l'equip es va posar a treballar per assolir aquest objectiu.

objectiu. Al final, van demostrar que, mitjançant una irradiació controlada de llum blava (la longitud d'ona estàndard utilitzada per excitar Flipper), la sonda podia, efectivament, induir i visualitzar simultàniament canvis en la tensió, la composició lipídica i l'ordre de les proteïnes en membranes model i biològiques.

La ubicació específica de les proteïnes a la membrana juga un paper important en la regulació de les seves interaccions amb altres components moleculars i les funcions que aquestes mateixes realitzen (per exemple, enviar senyals a la cel·lula perquè aquesta dugui terme una acció específica). Les implicacions d'aquest assoliment són, per tant, molt significatives

La professora ICREA Maria F. Garcia-Parajo il·lustra el concepte amb un exemple senzill: i½Una persona pot estar en diferents entorns. Per exemple, podries estar a casa seva assegut en un sofà envoltat de la teva família, o a la feina envoltat dels teus companys i davant d'un ordinador. Depenent de l'ambient en que estiguis, realitzaras una funció diferent. Ara imagina que puc canviar el teu entorn, transformant màgicament la teva família en companys i el sofà en una sala d'ordinadors. Aleshores, sentiries el canvi d'ambient i automàticament canviaries la teva funció. Això és exactament el que passa en biologia! L'entorn (la composició lipídica, l'ordre i la tensió de la membrana) afecta i defineix la funció biològica de les proteïnes allí presents

i½. L'equip ha trobat en Flipper un mitjà per aconseguir precisament això, convertint-la **en una eina poderosa per visualitzar i manipular dinàmicament l'heterogeneïtat de la membrana (i, per tant, les seves propietats) amb alta precisió en l'espai i el temps.** Com a conseqüència d'aquesta tècnica ofereix el potencial per estudiar la interrelació entre les propietats biofísiques de la membrana i les funcions cel·lular

### **Perspectives futures: portar Flipper a les cel·lules vives**

i½Estem molt emocionats amb aquests resultats i les perspectives de futur. De moment, hem entès el mode d'acció de Flipper en membranes model i en membranes extremes i cel·lules vives. Ara, el següent pas obvi és traslladar-ho a cel·lules vives i½, com arteix Garcia-Parajo. L'equip està treballant activament en això, però primer han de trobar la manera de superar la toxicitat inherent de Flipper per les cel·lules, el principal obstacle que impedeix seguir progressant en aquesta d

acció. En el futur, sempre que Flipper funcioni en el context de cel·lules vives, podria ser possible utilitzar la sonda per a revertir disfuncionalitats mecàniques de les membranes, ajudant a tractar malalties associades amb la desregulació de propietats mecàniques. i½Per exemple, hi ha certes proteïnes, anomenades integrines, que estan involucrades en l'adhesió i migració de les cel·lules. S'ha demostrat que les propietats mecàniques de la membrana augmenten la nanoaglomeració d'integrines i que això, al seu torn, pot potenciar la migració de les cel·lules canceroses, la qual cosa contribueix al seu caràcter metastàtic

i¿½, explica Garcia-Parajo. A la vista dels resultats obtinguts, ella preveu un escenari optimista: i¿½Si controlant la composicio de la membrana, a traves de la nostra tecnica, alterem l'aglomeracio d'integrines, aleshores podriem afectar les propietats migratories 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>