

Una innovadora tecnica de pinces optiques desco-breix nous indicadors de malalties en animals quan envelleixen

Un nou metode, basat en pinces optiques, permet mesurar la viscoelasticitat de materials biologics de manera mes senzilla i versatil. La tecnica ha informat, en un article de Nature Nanotechnology, de tres resultats nous al camp de la mecanobiologia, per exemple, que la viscoelasticitat dels teixits dins d'animals vius canvia amb l'edat.

January 02, 2025

Quan els materials se sotmeten a tensions mecaniques, poden deformar-se elasticament com cautxus solids o tendeixen a fluir com liquids viscosos. La branca de la fisica que estudia com responen els materials s'anomena reologia. Els materials biologics, pero, no son materials purament elastics ni viscosos: es diu que son viscoelastics. Aixo significa que les seves propietats viscoelastiques depenen de la velocitat a que es deformen (imagini's una massilla)

i les deformacions depenen de quant duren les tensions aplicades.
En biologia, els canvis en la viscoelasticitat poden provocar malalties greus, com el cancer. Per tant, coneixer la viscoelasticitat i altres propietats reologiques de mostres biologiques, com ara organuls intracel·lulars, cel·lules o teixits complets, es fonamental per comprendre n la funcio fisiologica. A banda dels coneixements fonamentals, aixo podria proporcion r beneficis practics, com podrien ser l'acceleracio del descobriment de farmacs o l diagnostic de malalties. A mes, les propietats reologiques dels materials quotidians s n importants per al processament d'aliments i la textura del xiclet, aixi com per a la pasta e dents i la lubricacio d'elements mecanics del cotx
. Investigadors de l'ICFO, el **Dr. Frederic Catala-Castro**, en **Santiago Ortiz-Vazquez**, la **Dra. Carmen Martinez-Fernandez**, en **Martin Fernandez-Campo**, la **Dra. Neus Sanfeliu-Cerdan**, liderats pel **Prof. Dr. Michael Krieg**, juntament amb el Dr. Paolo-Antonio Frigeri d'Impetux Optica i col·laboradors de multiples instituts (Centre de Regulacio Genomica, Institut d Recerca Biomedica i Universitat Pompeu Fabra), han desenvolupat un nou metode de pince optiques per caracteritzar propietats reologiques. Aquest enfocament, publicat aNature Nanotechnology i construit sobre la base de les tecniques anteriors, permet **mesures mes versatils i simplificades de les propietats reologiques de cel·lules, teixits i organuls**. Gracies a aquesta tecnica, l'equip ha demostrat, per primera vegada, com els diferents organuls de l'interior de les cel·lules mare en desenvolupament tenen propietats mecaniques diferents com l'edat influeix en la viscoelasticitat dels teixits de l'interior dels animals vius

Democratitzant la reologia basada en pinces optiques

Les pinces optiques son instruments cientifics que utilitzen un raig laser altament enfocat per subjectar i moure atoms, nanoparticules o particules de la mida d'una micra. Com el seu nom indica, son com a pinces fetes de llum i permeten manipular objectes microscopics de forma controlable. Curiosament, es poden utilitzar per palpar el mon a escala cel·lular, permeten estirar una membrana cel·lular, empenyer el nucli cel·lular, deformar un condensat de proteines o detectar com de rigid o fluid es el citoplas
a. Tot i ser particularment adequades per obtenir propietats de materials biologics, les antig es tecniques basades en pinces optiques destinades a l'estudi de la reologia s'enfronten a un problema practic: es necessaria una configuracio experimental complicada, incloent un sistema laser dual perfectament alineat que requereix un tecnic a temps complet. Aixo es prohibitiu per a la majoria dels laboratoris biologics. De fet, fins ara nomes uns qua ts centres de recerca a tot el mon han pogut emprar aquest tipus de tecnologia en els s us estud
s. Per capacitar a qualsevol investigador amb la voluntat de caracteritzar les propiet ts microreologiques d'una mostra, l'equip ha desenvolupat un metode de microreologia de pinces optiques de temps compartit (en resum, TimSOM, per les sigles en anglès). **El seu plantejament nomes requereix un unic laser, cosa que simplifica la complexitat de la**

configuracio i millora considerablement la versatilitat de la tecnica. "Al mateix temps, TimSOM va acompanyat d'un protocol pas a pas sobre com utilitzar-lo, que facilitara l'adopcio de la microreologia basada en pinces optiques als camps de la biologia molecular, cel·lular i del desenvolupament", comparteix el Professor de l'ICFO Michael Krieg

Pero l'estudi no nomes va presentar els aspectes practics de TimSOM, sino que tambe v demostrar la seva capacitat millorada per mesurar la tensio i la deformacio en mostre biologiques i, en conseqüencia, recuperar-ne les propietats reologiques. D'aquesta maner , els investigadors van revelar tres nous fenomen

Tres nous resultats per a la mecanobioliogia

En primer lloc, l'equip va centrar la seva atencio en un condensat de proteina, que se sap que pateix una transicio que depen de l'edat d'un estat liquid a un estat mes solid. En els darrers anys, aquesta transicio de fase ha despertat un gran interes, ja que esta relacionada amb malalties neurodegeneratives. Utilitzant TimSOM, els investigadors es van sorprendre en veure que la viscoelasticitat dins del condensat de proteina era substancialment mes gran que a la interficie despres de la maduracio, cosa que suggereix un potencial mecanisme del proces de maduracio.

Per demostrar TimSOM en cel·lules vives, l'equip va recorrer a cel·lules aillades d'embrio s de peix zebra en desenvolupament i fins i tot animals intactes. Van abordar la qüestio de si els diferents organuls cel·lulars tenen propietats mecaniques diferents quan s'anali zen directament des de l'interior. La tecnica TimSOM va obtenir amb exit informacio en aqu sta linia: quan l'equip va mesurar la interficie entre el nucli i el citoplasma (el material dins d la membrana cel·lular), van obtenir una viscoelasticitat molt mes gran en comparacio a b el citoplasma. A mes, els investigadors tambe van poder mesurar la reologia del nucleop asma (el contingut dins del nucli). Contrariament a les expectatives de tothom, va resultar qu era extremadament

tou. Encoratjats per aquests resultats, els investigadors van voler descobrir si la seva tecni a es podria aplicar a l'interior d'un animal viu. Van triar el Caenorhabditis elegans, una especie de cuc d'un mil·limetre de longitud, i van explorar la relacio entre la viscoelasticitat l'envelliment dels seus teixits intestinals. TimSOM va demostrar que **la viscoelasticitat canvia amb l'edat**, aixi com despres que es produeixin mutacions de l'embolcall nuclear que acceleren l'envelliment.

Una tecnica amb un unic laser: avantatges i reptes

Tots aquests exits van ser possibles gracies a l'esquema simplificat de la tecnica TimSOM, que nomes requeria un unic raig laser. El laser es va dividir en dues pinces optiques que van atrapar la particula sota estudi. Un aplicava una forca sobre ella (tensio) i l'altre detectava el consegüent desplacament (deformacio)

Passar de dos a un raig laser va reduir la complexitat de la instrumentacio, la despesa d

material i el temps de mesurament, entre d'altres avantatges. Segons el primer coauto
Frederic Catala-Castro: i¿½Com que utilitzem el mateix laser, les nostres mesures van
er facils de realitzar en diferents punts dins de les propies cel·lules vives, cosa que altra
ent seria notoriament dificil de dur a terme. En altres paraules, la trampa optica de l
ser individual es pot desplacar a qualsevol posicio del camp de visio, cosa que millor
la versatilitat espaciotemporal d'aquest metode
¿½. Tot i aixo, l'us d'un unic laser de temps compartit enfrontava un inconvenient prin
ipal. "Temps compartit vol dir que el mateix laser mesura la forca la meitat del temps i l
altra meitat mesura el desplacament de particules a causa d'aquesta forca", explica
l Dr. Paolo-Antonio Frigeri, ex-investigador d'Impetux Optics i coinventor de la tecnica.
Com a conseqüencia, les mesures de tensio i deformacio es feien de manera gairebe simu
tania, pero no exactament alhora. Per esquivar aquest obstacle, l'equip va desenvolupar
un nou marc teoric per obtenir els parametres viscoelastics i recuperar les dades que faltav
n dels mesuraments sense pro

Futures aplicacions en la caracteritzacio de materials i intuicions fonamentals en reologia

Havent resolt aquest problema principal i ates el potencial de TimSOM demostrat a traves dels nous resultats obtinguts, la tecnica esta llesta per aplicar-se a molts camps diferents relacionats amb la caracteritzacio de materials. Com que nomes es requereixen petits volums de mostra, **TimSOM es particularment util per quantificar les propietats reologiques de materials preciosos i rars. Per tant, es adequat per a aplicacions industrials** que necessiten caracteritzar emulsions, barreges, gotetes de proteines i altres liquids d'origen biologic, per exemple, en la industria de processament d'aliments, cosmetica o farmaceutica.

El professor Krieg, pero, encara esta mes entusiasmat amb el coneixement cientific fonamental que es podria revelar: i¿½Quina es l'energia que necessita una cel·lula er moure's? Com protegeix el nucli l'ADN i activa la transcripcio? Com es tradueix la deforma io d'un condensat de proteina mecanosensible en l'activacio d'una neurona? TimSOM ajud ra els cientifics del camp a obtenir una imatge de la mecanica biologica, un mapa de rigid sa d'un biomaterial. Amb sort, aixo ens podria permetre respondre finalment a aquestes i mol es altres preguntes plantejades des de fa molt de temps en reologiai

Referencia:

Frederic Catala-Castro, Santiago Ortiz-Vasquez, Carmen Martinez-Fernandez, Fabio Pezzano, Carla Garcia-Cabau, Martin Fernandez-Campo, Neus Sanfeliu-Cerdan, Senda Jimenez-Delgado, Xavier Salvatella, Verena Ruprecht, Paolo-Antonio Frigeri, Michael Krieg, Measuring age-dependent viscoelastic properties of organelles, cells and organisms via Time-Shared Optical Tweezer Microrheology, Nature Nanotechnology (2025).
DOI: 10.1038/s41565-024-01830-y

Acknowledgements:
MK acknowledges financial support from the ERC (MechanoSystems, 715243), Human Frontiers Science Program (RGP021/2023), MCIN/ AEI/10.13039/501100011033/ FEDER i¿? A way to make Europei¿½ (PID2021-123812OB-I00, CNS2022-135906), i¿½Severo Oc oai¿½ program for Centres of Excellence in R&D (CEX2019-000910-S), from Fundacio Privada Cellex, Fundacio Mir-Puig, and from Generalitat de Catalunya through the C RCA and Research program. V.R. acknowledges financial support from the Ministerio de C encia y Innovacion through the Plan Nacional (PID2020-117011GB- I00) and funding rom the European Union's Horizon EIC-ESMEA Pathfinder program (101046620, BR AKDANCE 101072123). XS acknowledges funding from AGAUR (2017 SGR 324) MINECO (BIO2015-70092-R and PID2019-110198RB-I00), and the European Research Council (CONCERT, contract number 648201). CGC acknowledges a graduate fellows ip from MINECO (PRE2018-084684). IRB Barcelona and ICFO are the recipient of a Seve o Ochoa Award of Excellence from MINECO (Government of Spain).