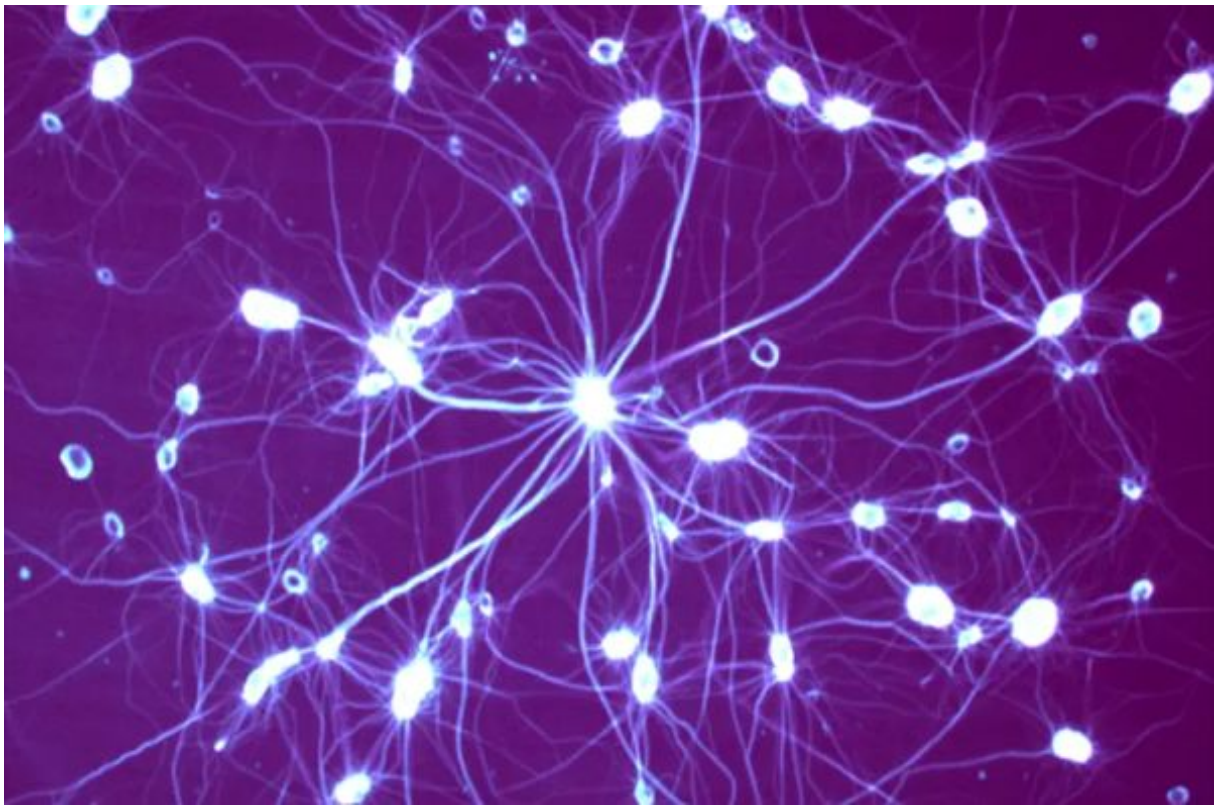


Un cambio de rigidez modifica la funcion de los condensados de proteinas involucrados en el tacto

Un equipo de investigadores describe en la revista Nature Cell Biology el mecanismo por el cual los condensados de la proteina MEC-2 de las neuronas receptoras del tacto pasan de estados fluidos a estados solidos, cambiando su funcion en la transmision de fuerzas mecanicas. Estos hallazgos abren el camino al desarrollo de terapias y tratamientos innovadores.

October 19, 2023

El tacto juega un papel fundamental en nuestro bienestar fisico, emocional y social. Desde una forma primaria de transmitir emociones hasta la integracion sensorial, es un factor crucial para lograr un desarrollo adecuado de las capacidades cognitivas, emocionales, sociales y conductuales, especialmente durante los primeros anos de vida. El tacto nos permite establecer conexiones con los demas, alivia el dolor y el estres y nos ayuda a comprender el mundo, brindandonos informacion esencial sobre la textura, la temperatura o

la forma de los objetos que nos rodean.
Al percibir cualquier estimulo, como por ejemplo cuando sentimos que algo esta tocando nuestro cuerpo, estos se transforman en respuestas biologicas que nos ayudan a adaptarnos a entornos en constante cambio. La transformacion de estas senales implica una variedad de procesos intracelulares y moleculares que ocurren dentro de las celulas, que nos permiten percibir y responder a los estimulos tactiles, convirtiendo efectivamente los estimulos fisicos en actividad electrica.
La capacidad de las celulas para detectar y transmitir fuerzas mecanicas depende de que los complejos proteicos que se encuentran en estas vias de transmision se ensamblen correctamente, asi como de su localizacion y sus propiedades mecanicas. A menudo, estos grandes complejos de proteinas macromoleculares forman condensados liquidos en un proceso similar a la separacion de fases.
Los condensados biomoleculares se encuentran en casi todas las celulas eucariotas y desempenan un papel vital en multiples procesos fisiopatologicos, lo que les convierte en un objetivo clinico prometedor. Debido a la naturaleza liquida de estos condensados biomoleculares, su papel en la mecanotransduccion, que es el conjunto de mecanismos celulares que convierten un estimulo mecanico en actividad electroquimica, no esta del todo claro. Aunque estudios previos ya han demostrado que los condensados pueden pasar de estado liquido a solido con el tiempo, aun queda una pregunta por resolver: ¿pueden esto condensados, con diferentes propiedades materiales, tener diferentes funciones biologicas

Examinando los condensados de proteina MEC-2 en las neuronas receptoras del tacto

Para abordar la cuestion, los investigadores del ICFO **Neus Sanfeliu**, **Frederic Catala**, **Iris Ruider**, **Montserrat Porta** y **Stefan Wieser**, liderados por el **Prof. Michael Krieg**, en colaboracion con los investigadores del IRB Barcelona **Borja Mateos**, **Carla Garcia**, **Maria Ribera** y **Adria Canals** liderados por el **Prof. ICREA Xavier Salvatella**, publica un estudio en la revista Nature Cell Biology identificando el mecanismo por el cual los condensados de proteinas especificas pasan del estado liquido al solido, permitiendo la estabilidad y transmision de las fuerzas mecanicas.
El foco del estudio fue la proteina MEC-2, miembro de la familia de las estomatinas, que es esencial para la mecanica de la membrana y la modulacion de la actividad del canal ionico. Sanfeliu y el equipo han descubierto que la proteina MEC-2 tambien forma condensados en las neuronas receptoras del tacto del gusano redondo Caenorhabditis elegans, un organismo modelo ampliamente utilizado para estudiar la estructura y funcion del sistema nervioso.
En primer lugar, los investigadores crearon animales transgenicos que portaban una unica copia de la proteina MEC-2 marcada con una etiqueta fluorescente. Combinando imagenes de fluorescencia en un microscopio confocal invertido y un metodo de microscopia de fluorescencia llamado FRAP, los investigadores identificaron dos grupos distintos de proteina dentro de las neuronas receptoras del tacto. Uno de los grupos era un conjunto liquido y

movil, situado cerca del cuerpo celular de las neuronas; y el segundo era una poblacion madura, de aspecto solido, situado en las neuritas distales. El equipo aplico estimulos mecanicos en la pared del cuerpo del gusano usando un dispositivo hibrido microfluidico-neumatico. Luego, mediante microscopia de fluorescencia FRET, una tecnica utilizada para estudiar las interacciones moleculares, observaron que unicamente el segundo tipo de grupos maduros sostenia las fuerzas mecanicas durante el tacto.
Para analizar en detalle las propiedades de estos condensados de proteinas, los investigadores reprodujeron el proceso de condensacion en el tubo de ensayo y realizaron experimentos de resonancia magnetica nuclear, revelando los mecanismos moleculares que conducen a la condensacion y regulan las propiedades mecanicas de los condensados. Ademas, mediante el uso de una tecnica llamada microrreologia de pinzas opticas, estudiaron como las propiedades mecanicas de los condensados de proteinas purificadas cambiaban con el tiempo.

El paso de liquido a solido modifica la funcion de los condensados
Con la ayuda de una pantalla especifica de neuronas, Sanfeliu y sus colegas identificaron que otra proteina, la UNC-89 de la superfamilia de las titinas, es la responsable de promover la maduracion de la rigidez de los condensados de MEC-2 en vivo. Ademas, vieron que este cambio de la estructura de las proteinas modifica su funcion biologica, que cambia pasando de facilitar el transporte de la proteina a facilitar la integracion y conversion de las senales mecanicas.
Estos hallazgos describen una nueva funcion biologica de la transicion de fase liquida a solida de las proteinas MEC-2, a la vez que dibujan un nuevo papel, previamente no identificado, para las proteinas UNC-89 en las neuronas.
Dadas las importantes funciones que desempenan los condensados biologicos en diversos procesos fisiologicos y patologicos, una mejor comprension de sus funciones podria abrir nuevas posibilidades para terapias y tratamientos innovadores, como aquellos dirigidos a comprender los detalles moleculares que gobiernan las transiciones de rigidez en la salud y la enfermedad.
"Estamos muy entusiasmados con el papel que juega la maduracion de los condensados en la mecanotransduccion", comenta el profesor del ICFO Michael Krieg, "y con buscar nuevas formas de investigar como los defectos en la condensacion de proteinas influyen en el desarrollo de los trastornos neurologicos".
El profesor ICREA del IRB Barcelona Xavier Salvatella explica: i¿½Se sabe desde hace algun tiempo que los cambios en las propiedades materiales de los condensados pueden ser perjudiciales y provocar enfermedades, pero este trabajo muestra como tambien pueden ser funcionales y regularse mediante interacciones proteina-proteina. Ha sido fantastico contribuir a este descubrimiento y esperamos seguir trabajando en esto junto con nuestros colegas del ICFOi¿?

. Los resultados de este estudio son una senal del exito de la colaboracion entre ambos grup s de investigacion. Como concluye Krieg:E'speramos seguir colaborando con el grupo de investigacion de Salvatella en el IRB Barcelona, con la esperanza de encontrar nuevos resultados que puedan ayudarnos a comprender las propiedades mecanicas celulares a nivel molecular y de sistemas, para abordar problemas de salud y enfermedades".