



Un cambio de rigidez modifica la función de los condensados de proteínas involucrados en el tacto

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

October 19, 2023

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

la forma de los objetos que nos rodean.

Al percibir cualquier estímulo, como por ejemplo cuando sentimos que algo está tocando nuestro cuerpo, estos se transforman en respuestas biológicas que nos ayudan a adaptarnos a entornos en constante cambio. La transformación de estas señales implica una variedad de procesos intracelulares y moleculares que ocurren dentro de las células, que nos permiten percibir y responder a los estímulos táctiles, convirtiendo efectivamente los estímulos físicos en actividad eléctrica.

La capacidad de las células para detectar y transmitir fuerzas mecánicas depende de que los complejos proteicos que se encuentran en estas vías de transmisión se ensamblen correctamente, así como de su localización y sus propiedades mecánicas. A menudo, estos grandes complejos de proteínas macromoleculares forman condensados líquidos en un proceso similar a la separación de fases.

Los condensados biomoleculares se encuentran en casi todas las células eucariotas y desempeñan un papel vital en múltiples procesos fisiopatológicos, lo que les convierte en un objetivo clínico prometedor. Debido a la naturaleza líquida de estos condensados biomoleculares, su papel en la mecanotransducción, que es el conjunto de mecanismos celulares que convierten un estímulo mecánico en actividad electroquímica, no está del todo claro. Aunque estudios previos ya han demostrado que los condensados pueden pasar de estado líquido a sólido con el tiempo, aun queda una pregunta por resolver: ¿pueden estos condensados, con diferentes propiedades materiales, tener diferentes funciones biológicas

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

Para abordar la cuestión, los [investigadores del ICFO](#) **Neus Sanfeliu, Frederic Catala, Iris Ruider, Montserrat Porta y Stefan Wieser**, liderados por el **Prof. Michael Krieg**, en colaboración 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 proteínas específicas pasan del estado líquido al sólido, permitiendo la estabilidad y transmisión de las fuerzas mecánicas.

El foco del estudio fue la proteína MEC-2, miembro de la familia de las estomatinas, que es esencial para la mecánica de la membrana y la modulación de la actividad del canal iónico. Sanfeliu y el equipo han descubierto que la proteína MEC-2 también forma condensados en las neuronas receptoras del tacto del gusano redondo *Caenorhabditis elegans*, un organismo modelo ampliamente utilizado para estudiar la estructura y función del sistema nervioso. En primer lugar, los investigadores crearon animales transgénicos que portaban una única copia de la proteína MEC-2 marcada con una etiqueta fluorescente. Combinando imágenes de fluorescencia en un microscopio confocal invertido y un método de microscopía de fluorescencia llamado FRAP, los investigadores identificaron dos grupos distintos de proteína dentro de las neuronas receptoras del tacto. Uno de los grupos era un conjunto líquido y

movil, situado cerca del cuerpo celular de las neuronas; y el segundo era una población madura, de aspecto sólido, situado en las neuritas distales. El equipo aplicó estímulos mecánicos en la pared del cuerpo del gusano usando un dispositivo híbrido microfluidico-neumático. Luego, mediante microscopía de fluorescencia FRET, una técnica utilizada para estudiar las interacciones moleculares, observaron que únicamente el segundo tipo de grupos maduros sostenía las fuerzas mecánicas durante el tacto.

Para analizar en detalle las propiedades de estos condensados de proteínas, los investigadores reprodujeron el proceso de condensación en el tubo de ensayo y realizaron experimentos de resonancia magnética nuclear, revelando los mecanismos moleculares que conducen a la condensación y regulan las propiedades mecánicas de los condensados.

Además, mediante el uso de una técnica llamada microrreología de pinzas ópticas, estudiaron cómo las propiedades mecánicas de los condensados de proteínas purificadas cambiaban con el tiempo.

El paso de líquido a sólido modifica la función de los condensados

Con la ayuda de una pantalla específica de neuronas, Sanfeliu y sus colegas identificaron que otra proteína, la UNC-89 de la superfamilia de las titinas, es la responsable de promover la maduración de la rigidez de los condensados de MEC-2 en vivo. Además, vieron que este cambio de la estructura de las proteínas modifica su función biológica, que cambia pasando de facilitar el transporte de la proteína a facilitar la integración y conversión de las señales mecánicas.

Estos hallazgos describen una nueva función biológica de la transición de fase líquida a sólida de las proteínas MEC-2, a la vez que dibujan un nuevo papel, previamente no identificado, para las proteínas UNC-89 en las neuronas.

Dadas las importantes funciones que desempeñan los condensados biológicos en diversos procesos fisiológicos y patológicos, una mejor comprensión de sus funciones podría 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 maduración de los condensados en la mecanotransducción", comenta el profesor del ICFO Michael Krieg, "y con buscar nuevas formas de investigar cómo los defectos en la condensación de proteínas influyen en el desarrollo de los trastornos neurológicos".

El profesor ICREA del IRB Barcelona Xavier Salvatella explica: *¿Se sabe desde hace algún tiempo que los cambios en las propiedades materiales de los condensados pueden ser perjudiciales y provocar enfermedades, pero este trabajo muestra cómo también pueden ser funcionales y regularse mediante interacciones proteína-proteína. Ha sido fantástico contribuir a este descubrimiento y esperamos seguir trabajando en esto junto con nuestros colegas del ICFO¿?*

. Los resultados de este estudio son una señal del éxito de la colaboración entre ambos grupos de investigación. Como concluye Krieg: "Esperamos seguir colaborando con el grupo de investigación de Salvatella en el IRB Barcelona, con la esperanza de encontrar nuevos resultados que puedan ayudarnos a comprender las propiedades mecánicas celulares a nivel molecular y de sistemas, para abordar problemas de salud y enfermedades".