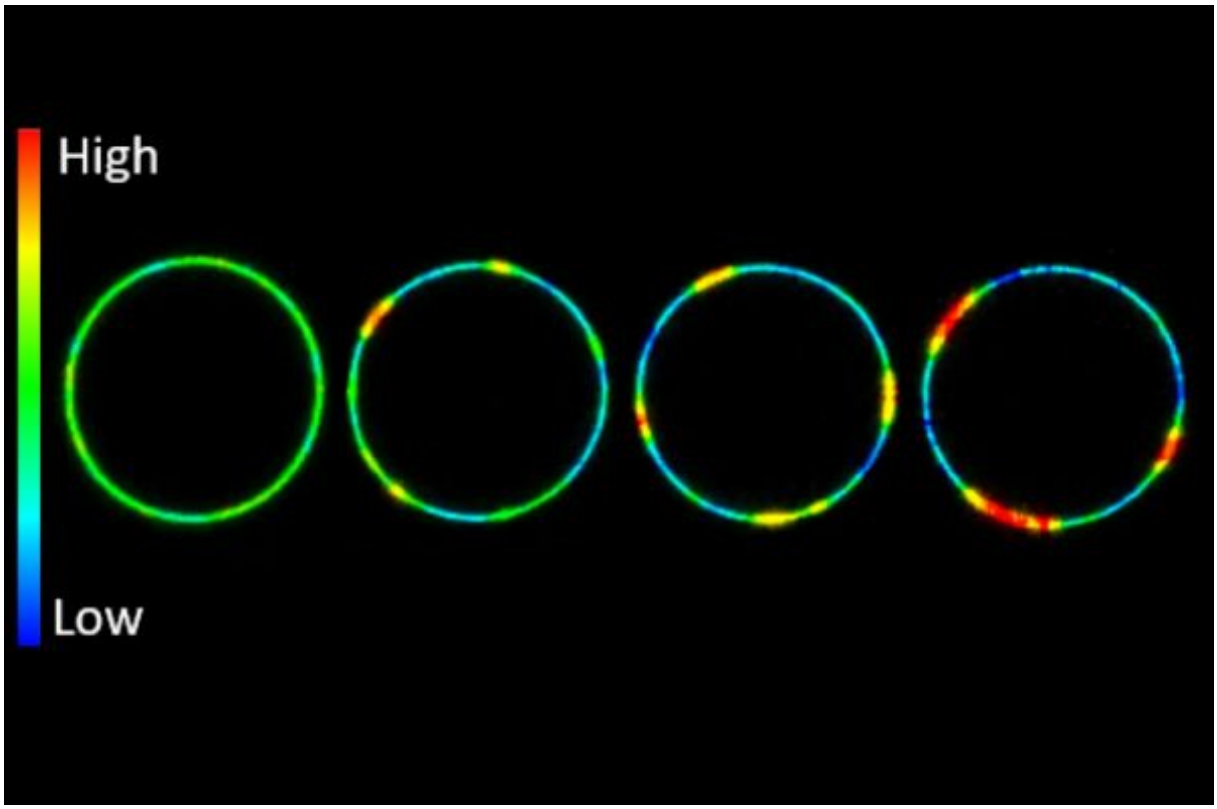


Desbloqueando la capacidad de manipular las propiedades de las membranas mediante la luz

Investigadores de ICFO demuestran una nueva habilidad de la sonda fluorescente Flipper para alterar la composicion lipidica, el orden y la tension de las membranas celulares, lo que abre la posibilidad de ajustar la funcion biologica de las proteinas de membrana mediante la luz.

September 06, 2024

En los ultimos anos, muchos investigadores han tomado conciencia de la importancia de la tension mecanica de las membranas celulares en la regulacion del funcionamiento de las proteinas. Inicialmente, sin embargo, no existia una tecnica que pudiera medir localmente la tension de la membrana. A los cientificos les faltaban medios para descubrir el mecanismo subyacente a este fenomeno y, por lo tanto, investigadores de todo el mundo estaban ansiosos por encontrar una solucion que les permitiera superar las barreras con las que tropezaban a la hora de estudiar la funcion de las proteinas de membrana.

Mas tarde, en 2018, investigadores de Suiza sintetizaron una potente sonda fluorescente llamada Flipper, disenada para detectar y reportar la tension de la membrana. Parecia ser todo aquello que la comunidad cientifica habia estado buscando, asi que todo el mundo se apresuro a utilizarla. Pero la euforia inicial no duro demasiado. Poco despues de la introduccion de Flipper, varios grupos de investigacion notaron algunos efectos negativos: tras aplicar Flipper durante unos minutos, las celulas empezaban a morir, poniendo fin a los experimentos de manera abrupta. Resulta que la sonda era toxica para las celulas.
Ahora, los investigadores de ICFO, el **Dr. Joaquim Torra** y el **Dr. Felix Campelo**, dirigidos por la **Profesora ICREA Maria F. Garcia-Parajo**, han convertido esta aparente debilidad en una fortaleza. El equipo ha demostrado una **nueva habilidad de Flipper** (anteriormente utilizado exclusivamente para medir la tension de las membranas) **para alterar la composicion lipidica, el orden y la tension de la membrana**. Ademas, el equipo muestra que, utilizando luz azul, se pueden guiar proteinas a regiones especificas de la membrana. Al mismo tiempo, han elucidado los mecanismos por los cuales Flipper induce todos estos cambios. El descubrimiento ha sido publicado recientemente en la revista Journal of the American Chemical Society.
Estos hallazgos son resultados importantes en el campo, ya que la composicion y la disposicion de los lipidos en las membranas celulares influyen dramaticamente en la funcion de las proteinas que estan incrustadas en regiones especificas de esas membranas. Asi, al usar luz para manipular las propiedades de las membranas, **el equipo ha abierto la puerta a la posibilidad de ajustar la funcion biologica de las proteinas de membrana en el futuro cercano, un objetivo perseguido desde hace tiempo por muchos investigadores en el mundo**.

Prediciendo la nueva habilidad de Flipper
El equipo del ICFO fue uno de esos grupos que noto los efectos negativos de Flipper en terminos de toxicidad mientras estudiaban la tension de la membrana celular. En particular, este efecto atrajo la atencion del Dr. Joaquim Torra, primer autor del articulo, cuando lo observo en experimentos anteriores. Pero el, en lugar de tratar de intentar acabar con ello, acogio el obstaculo.

Su formacion en quimica le permitio formular la hipotesis de que la fototoxicidad de Flipper se debia a la formacion de especies reactivas de oxigeno, las cuales son muy toxicas para las celulas. Luego, se le ocurrio una idea que cambiaria el rumbo de sus siguientes proyectos de investigacion: estas especies reaccionaban de una manera muy especifica, modificando los lipidos insaturados circundantes en un proceso llamado hidroperoxidacion. Intuyo (correctamente, como se llego a demostrar) que estos lipidos hidroperoxidos podian aumentar la tension de la membrana, desencadenar la separacion de lipidos en diferentes regiones dentro de ella y dirigir la ordenacion de las proteinas de membrana.

Poniendo la teoria en practica: la manipulacion de las propiedades de la membrana ha sido lograda

Tras la idea inicial de Torra, el equipo se puso a trabajar para alcanzar este ambicioso objetivo. Al final, demostraron que, mediante una irradiacion controlada de luz azul (la longitud de onda estandar utilizada para excitar Flipper), la sonda podia, efectivamente, inducir y visualizar simultaneamente cambios en la tension, la composicion lipidica y el orden de las proteinas en membranas modelo y biologicas.

La ubicacion especifica de las proteinas en la membrana desempena un papel importante en la regulacion de sus interacciones con otros componentes moleculares y las funciones que estas mismas realizan (por ejemplo, enviar senales a la celula para que esta lleve a cabo una accion especifica). Las implicaciones de este logro son, por tanto, muy significativas.

La profesora de ICREA Maria F. Garcia-Parajo ilustra el concepto con un ejemplo sencillo: i¿½Una persona puede estar en diferentes entornos. Por ejemplo, podrias estar en tu ca a sentado en un sofa rodeado de tu familia, o en el trabajo rodeado de tus companeros y fren e a un ordenador. Dependiendo del ambiente en el que estes, realizaras una funcion diferent . Ahora imagina que puedo cambiar tu entorno, transformando magicamente a tu familia n companeros y el sofa en una sala de ordenadores. Entonces, sentirias el cambio de ambien e y automaticamente cambiarias tu funcion. ¡Esto es exactamente lo que sucede en biologia! El entorno (la composicion lipidica, el orden y la tension de la membrana) afecta y define la funcion biologica de las proteinas alli presentesi ?½. El equipo ha encontrado en Flipper un medio para lograr precisamente eso, convirtie dolo en **una herramienta poderosa para visualizar y manipular dinamicamente la heterogeneidad de la membrana (y, por lo tanto, sus propiedades) con alta precision en el espacio y el tiempo** . Como consecuencia, esta tecnica ofrece el potencial para estudiar la interrelacion entre las propiedades biofisicas de la membrana y las funciones celulares.

Perspectivas futuras: llevar Flipper a las celulas vivas

i¿½Estamos muy emocionados con estos resultados y las perspectivas para el futuro. Por l momento, hemos entendido el modo de accion de Flipper en membranas modelo y n membranas extraidas de celulas vivas. Ahora, el siguiente paso obvio es trasladarlo a celul s vivasi¿½, comparte Garcia-Parajo. El equipo esta trabajando activamente en ello, ero primero deben encontrar el modo de superar la toxicidad inherente de Flipper para las celulas, el principal obstaculo que impide continuar progresando en esta direcc

n. En el futuro, siempre y cuando Flipper funcione en el contexto de celulas vivas, podria ser posible utilizar la sonda para revertir disfuncionalidades mecanicas de las membra as, ayudando a tratar enfermedades asociadas con la desregulacion de propiedades mecani as. i¿½Por ejemplo, hay ciertas proteinas, llamadas integrinas, que estan involucradas en la adhesion y migracion de las celulas. Se ha demostrado que las propiedades mecanicas

de la membrana aumentan la nanoaglomeracion de integrinas y que esto, a su vez, puede potenciar la migracion de las celulas cancerosas, lo que contribuye a su ca acter metastasicoi¿½, explica Garcia-Parajo. A la vista de los resultados obtenidos, ella reve un escenario optimista: i¿½Si al controlar la composicion de la membrana, utilizan o nuestra tecnica, alteramos la aglomeracion de integrinas, entonces podriamos a ectar las propiedades migratorias de las celulas e incluso posiblemente detener la metastasi . Este es un sueno que podria hacerse realidad alg

Referencia:

Joaquim Torra, Felix Campelo y Maria F. Garcia-Parajo. Journal of the American Chemical Society 2024 146 (34), 24114-24124. DOI: 10.1021/jacs.4c08580
Enlace al articulo: https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.4c08580