



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 composición lipídica, el orden y la tensión de las membranas celulares, lo que abre la posibilidad de ajustar la función biológica de las proteínas de membrana mediante la luz.

September 06, 2024

En los últimos años, muchos investigadores han tomado conciencia de la importancia de la tensión mecánica de las membranas celulares en la regulación del funcionamiento de las proteínas. Inicialmente, sin embargo, no existía una técnica que pudiera medir localmente la tensión de la membrana. A los científicos les faltaban medios para descubrir el mecanismo subyacente a este fenómeno y, por lo tanto, investigadores de todo el mundo estaban ansiosos por encontrar una solución que les permitiera superar las barreras con las que tropezaban a la hora de estudiar la función de las proteínas de membrana.

Más tarde, en 2018, investigadores de Suiza sintetizaron una potente sonda fluorescente llamada Flipper, diseñada para detectar y reportar la tensión de la membrana. Parecía ser todo aquello que la comunidad científica había estado buscando, así que todo el mundo se apresuró a utilizarla. Pero la euforia inicial no duró demasiado. Poco después de la introducción de Flipper, varios grupos de investigación notaron algunos efectos negativos: tras aplicar Flipper durante unos minutos, las células empezaban a morir, poniendo fin a los experimentos de manera abrupta. Resulta que la sonda era tóxica para las células. 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 tensión de las membranas) **para alterar la composición lipídica, el orden y la tensión de la membrana**. Además, el equipo muestra que, utilizando luz azul, se pueden guiar proteínas a regiones específicas 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 composición y la disposición de los lípidos en las membranas celulares influyen dramáticamente en la función de las proteínas que están incrustadas en regiones específicas de esas membranas. Así, al usar luz para manipular las propiedades de las membranas, **el equipo ha abierto la puerta a la posibilidad de ajustar la función biológica de las proteínas 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 notó los efectos negativos de Flipper en términos de toxicidad mientras estudiaban la tensión de la membrana celular. En particular, este efecto atrajo la atención del Dr. Joaquim Torra, primer autor del artículo, cuando lo observó en experimentos anteriores. Pero él, en lugar de tratar de intentar acabar con ello, acogió el obstáculo.

Su formación en química le permitió formular la hipótesis de que la fototoxicidad de Flipper se debía a la formación de especies reactivas de oxígeno, las cuales son muy tóxicas para las células. Luego, se le ocurrió una idea que cambiaría el rumbo de sus siguientes proyectos de investigación: estas especies reaccionaban de una manera muy específica, modificando los lípidos insaturados circundantes en un proceso llamado hidroperoxidación. Intuyó (correctamente, como se llegó a demostrar) que estos lípidos hidroperoxidos podían aumentar la tensión de la membrana, desencadenar la separación de lípidos en diferentes regiones dentro de ella y dirigir la ordenación de las proteínas de membrana.

Poniendo la teoría en práctica: la manipulación 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 irradiación controlada de luz azul (la longitud de onda estándar utilizada para excitar Flipper), la sonda podía, efectivamente, inducir y visualizar simultáneamente cambios en la tensión, la composición lipídica y el orden de las proteínas en membranas modelo y biológicas.

La ubicación específica de las proteínas en la membrana desempeña un papel importante en la regulación de sus interacciones con otros componentes moleculares y las funciones que estas mismas realizan (por ejemplo, enviar señales a la célula para que esta lleve a cabo una acción específica). Las implicaciones de este logro son, por tanto, muy significativas.

La profesora de ICREA María F. García-Parajo ilustra el concepto con un ejemplo sencillo:

¿Una persona puede estar en diferentes entornos. Por ejemplo, podrías estar en tu casa sentado en un sofá rodeado de tu familia, o en el trabajo rodeado de tus compañeros y frente a un ordenador. Dependiendo del ambiente en el que estés, realizarás una función diferente. Ahora imagina que puedes cambiar tu entorno, transformando mágicamente a tu familia y compañeros y el sofá en una sala de ordenadores. Entonces, sentirías el cambio de ambiente y automáticamente cambiarías tu función. ¡Esto es exactamente lo que sucede en biología! El entorno (la composición lipídica, el orden y la tensión de la membrana) afecta y define la función biológica de las proteínas allí presentes.

El equipo ha encontrado en Flipper un medio para lograr precisamente eso, convirtiéndolo en **una herramienta poderosa para visualizar y manipular dinámicamente la heterogeneidad de la membrana (y, por lo tanto, sus propiedades) con alta precisión en el espacio y el tiempo**. Como consecuencia, esta técnica ofrece el potencial para estudiar la interrelación entre las propiedades biofísicas de la membrana y las funciones celulares.

Perspectivas futuras: llevar Flipper a las células vivas

Estamos muy emocionados con estos resultados y las perspectivas para el futuro. Por el momento, hemos entendido el modo de acción de Flipper en membranas modelo y en membranas extraídas de células vivas. Ahora, el siguiente paso obvio es trasladarlo a células vivas. El equipo está trabajando activamente en ello, pero primero deben encontrar el modo de superar la toxicidad inherente de Flipper para las células, el principal obstáculo que impide continuar progresando en esta dirección.

En el futuro, siempre y cuando Flipper funcione en el contexto de células vivas, podría ser posible utilizar la sonda para revertir disfuncionalidades mecánicas de las membranas, ayudando a tratar enfermedades asociadas con la desregulación de propiedades mecánicas. Por ejemplo, hay ciertas proteínas, llamadas integrinas, que están involucradas en la adhesión y migración de las células. Se ha demostrado que las propiedades mecánicas

de la membrana aumentan la nanoaglomeración de integrinas y que esto, a su vez, puede potenciar la migración de las células cancerosas, lo que contribuye a su carácter metastásico, explica García-Parajo. A la vista de los resultados obtenidos, ella ve un escenario optimista: Si al controlar la composición de la membrana, utilizando nuestra técnica, alteramos la aglomeración de integrinas, entonces podríamos afectar las propiedades migratorias de las células e incluso posiblemente detener la metástasis. Este es un sueño que podría hacerse realidad algún día.

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 artículo: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.4c08580>