

Image not found

# El mapeig d'interaccions multimoleculares individuals proporciona nous coneixements sobre la captura viral

Investigadors han desenvolupat una nova i potent metodologia capaç de monitorar, a nivell individual i de manera simultània, diferents molècules en cel·lules vives. Aquest avanç tecnològic representa un gran pas endavant en el camp de les molècules individuals.

La tècnica ha permès descobrir interaccions individuals entre tres proteïnes i dos virus diferents, el VIH-1 i el SARS-CoV-2, que van resultar crucials per augmentar la seva captura. Aquests resultats suggereixen l'existència d'un mecanisme físic comú que millora la captura viral, el primer pas essencial que eventualment condueix a la infecció.

November 12, 2024

Quan un virus ens infecta, les cel·lules dendrítiques el detecten i el capturen. Posteriorment presenten el virus a altres cel·lules del sistema immunitari, que activen la resposta adequada per intentar frenar la infecció. Tanmateix, alguns virus, com el VIH, han après a aprofitar aquesta situació i utilitzen les cel·lules dendrítiques com a "cavalls de Troia" per propagar-se més profundament dins del cos. Un cop al seu interior, el VIH inhibeix la capacitat de les cel·lules dendrítiques per madurar i alertar el sistema immunitari, debilitant la resposta immune i podent derivar finalment en la S

DA. Entendre els esdeveniments moleculars primers que condueixen a la captura viral i l'entrada a les cel·lules és crucial per dissenyar vacunes efectives. Per esbrinar com un receptor de la membrana cel·lular s'uneix i captura un virus, és essencial obtenir informació a nivell de molècula individual. Tanmateix, les molècules rarament actuen de manera aïllada; la seva funció depèn de les interaccions amb altres molècules. Es poden imaginar com una societat, on el comportament individual depèn en gran mesura de les interaccions amb els altres. I et comportes de manera diferent quan interactues amb els teus pares, germans o el teu cap. I la majoria de vegades necessitem interactuar amb altres per fer millor la nostra feina, o simplement perquè no podem fer-la sols. <sup>1</sup>/<sub>2</sub>, explica Maria Garcia Parajo,

rofessora ICREA a l'ICFO. iExactament el mateix passa dins d'una cel·lula: les interaccions entre molècules individuals són a la base de la seva funció i poden millorar significativament com la du

a termei. Per tant, desenvolupar una eina capaç de rastrejar interaccions entre múltiples molècules en temps real, a nivell de molècula individual i en cel·lules vives, ha estat na prioritat en biofísica. Investiga el Dr. Nicolas Mateos, el Dr. Enric Gutierrez-Martinez, la Dra. Jessica Angulo-Capel, el Dr. Juan A. Torreno-Pina, liderats per la Professora ICREA Maria F. Garcia Parajo, juntament amb el King's College de Londres, han presentat recentment a ACS Nano una tècnica que satisfi aquestes condicions. L'equip ha desenvolupat una nova i potent metodologia a nivell de molècula individual, capaç de monitorar simultàniament diferents molècules etiquetades en cel·lules vives, i ha utilitzat aquesta informació per construir mapes espaciotemporals. **Aquests mapes rastregen la posició i les interaccions de diverses biopartícules de manera individual al llarg del temps**, fet que els enfocaments anteriors no podien resoldre.

Amb aquesta tècnica, els investigadors van capturar interaccions en temps real entre partícules virals individuals i tres proteïnes diferents a la membrana de cel·lules dendrítiques immadures vives. **Aquest mapeig va revelar una acció coordinada de les tres proteïnes, que va ser crucial per capturar dos virus diferents: VIH-1 i SARS-CoV-2.**

### **HiDenMaps multicolor per visualitzar interaccions moleculars**

Per estudiar les interaccions entre virus i receptors, així com el paper d'altres molècules individuals en temps real, l'equip va desenvolupar una tècnica de mapeig multimolecular anomenada Mapes d'Alta Densitat Multicolor (HiDenMaps, per les sigles en anglès). Per demostrar la seva utilitat, van estudiar el virus VIH-1 i les seves interaccions amb tres proteïnes (DC-SIGN, CD44 i galectina-9).

Els HiDenMaps es van crear etiquetant cada proteïna i el virus amb marcadors fluorescents. Quan s'il·lumina, cada marcador emet llum d'un color diferent, permetent als investigadors rastrejar les seves posicions amb precisió nanomètrica. Les dades de cada marcador es van combinar en una sola imatge, el HiDenMap. Posteriorment, els mapes individuals es van integrar en un únic mapa multicolor que encapsulava la distribució espacial i temporal de totes les molècules alhora. iEls mapes finals tenen quatre colors, un per a cada molècula. Això fa que i veurei on i quan coincideixen diverses d'elles sigui més fàcil, ajudant-nos a identificar les seves interaccionsi, assegura el Dr. Nicolas Mateos, autor principal de l'article i desenvolupador principal de la

### **Com les cel·lules dendrítiques capturen el VIH de manera eficient**

Els HiDenMaps, combinats amb eines quantitatives, van permetre als investigadors seguir les tres proteïnes i el virus en temps real, mostrant com les seves interaccions influeixen en la unió i captura viral. Per al VIH-1, van identificar quatre passos principals. Primer, les tres

proteïnes exploren l'entorn de manera coordinada, inspeccionant les mateixes regions o adjacents, com una patrulla cel·lular. Quan el virus arriba, es mes probable que s'uneixi e arees on les tres proteïnes s'acumulen en quantitats mes grans i, durant el contacte viral, le tres proteïnes es reagrupen mes estretament, reforcant encara mes la unio. Aquest nanoclusters milloren la interaccio entre el receptor viral (DC-SIGN) i el virus. I, finalment aquesta interaccio millorada augmenta la probabilitat de captura del virus, el pas inicial cap la infeccio de les cel·lules dendritique

. i¿½Vam descobrir que, tot i que DC-SIGN pot capturar el virus, necessita dos socis -CD 4 i galectina-9- per fer-ho de manera eficient¿½, explica el Dr. Mateos. i¿½Curiosamen , nomes quan DC-SIGN interactua simultaniament amb tots dos, la unio i captura dels viru es mes forta, mes estable i mes probable que condueixi a una infeccio¿½

### **HiDenMaps: una eina general per rastrejar interaccions multimoleculares**

El mateix proces es va observar per al SARS-CoV-2, el causant de la COVID-19. **Aixo suggereix un mecanisme potencialment generalitzat per a la captura viral en cel·lule dendritiques immadures, on les tres proteïnes juguen un paper central.** Segons la professora Garcia Parajo: i¿½Aixo te enormes implicacions per al desenvolupament de vacunes, ja q e prevenir les primeres etapes de la captura viral interrompent les interaccions entre DC-SIGN i els seus socis podria ser una estrategia mes efectiva que bloquejar unicament el recept r virali?

¿½. De manera mes general, els HiDenMaps multicolor podrien aplicar-se per estudiar quals vol interaccio multimolecular en cel·lules vives. A mes, combinar els HiDenMaps amb una ltra tecnica existent anomenada multiplexacio per frequencia podria augmentar el nom re de particules rastrejades. i¿½Idealment, una combinacio aixi resultaria en un HiDenMap mb tots els colors de l'arc de Sant Marti! El repte es que, de moment, la multiplexacio per fr quencia nomes s'ha aplicat en cel·lules fixes. Aplicar-la a cel·lules vives no es trivial, pero sens dubte no es impossible¿½, conclou la professora Garcia Parajo. Aquesta gran versalilit t converteix els HiDenMaps en un avenc tecnologic molt significatiu per al camp de es molecules

### **Referencia:**

Nicolas Mateos, Enric Gutierrez-Martinez, Jessica Angulo-Capel, Irene Carlon-Andres, Sergi Padilla-Parra, Maria F. Garcia-Parajo, and Juan A. Torreno-Pina. ACS Nano 2024 18 (42), 28881-28893

DOI: 10.1021/acsnano.4c09085

### **Agraiments:**

The research leading to these results has received funding from the European Commission H2020 Program under grant agreement ERC Adv788546 (NANO-MEMEC) (to M.F.G.-P.), ERC-2019-CoG-863869 (FUSION) (to S.P.-P.), The Chan-Zuckerberg Initiative *i*<sub>2</sub>Multicolor single molecule tracking with lifetime imaging *i*<sub>2</sub> (2023-321188 to S.P.-P.), Government of Spain (Severo Ochoa CEX2019-000910-S), State Research Agency (EI) (PID2020-113068RB-I00/10.13039/501100011033) (to M.F.G.-P.) and JdC-IJCI-2017-33160 (to J.A.T.-P.), Fundacio CELLEX (Barcelona), Fundacio Mir-Puig and the Generalitat de Catalunya through the CERCA program and AGAUR (Grant No. 2021 SGR01450 M.F.G.-P.). .M. acknowledges funding from the European Union H2020 under the Marie Skłodowska-Curie grant 754558-PREBIST. J.A. acknowledges funding from the European Union's Horizon 2020 under the Marie Skłodowska-Curie grant agreements No 847517.

Image not found

Il·lustració del procés de captura del HIV. Credit: Isabel Santa-Maria.