

Image not found

Una innovadora tecnica de pinces optiques desco-breix nous indicadores de malalties en animals quan envelleixen

Un nou metode, basat en pinces optiques, permet mesurar la viscoelasticitat de materials biologics de manera mes senzilla i versatil. La tecnica ha informat, en un article de Nature Nanotechnology, de tres resultats nous al camp de la mecanobiologia, per exemple, que la viscoelasticitat dels teixits dins d'animals vius canvia amb l'edat.

January 02, 2025

Quan els materials se sotmeten a tensions mecaniques, poden deformar-se elasticament com cautxus solids o tendeixen a fluir com liquids viscosos. La branca de la fisica que estudia com responen els materials s'anomena reologia. Els materials biologics, pero, no son materials purament elastics ni viscosos: es diu que son viscoelastics. Això significa que les seves propietats viscoelastiques depenen de la velocitat a que es deformen (imagini's una massilla) i les deformacions depenen de quant duren les tensions aplicades.

En biologia, els canvis en la viscoelasticitat poden provocar malalties greus, com el cancer. Per tant, coneixer la viscoelasticitat i altres propietats reologiques de mostres biologiques, com ara organuls intracel·lulars, cel·lules o teixits complets, es fonamental per comprendre la funcio fisiologica. A banda dels coneixements fonamentals, això podria proporcionar beneficis practics, com podrien ser l'acceleracio del descobriment de farmacs o el diagnostic de malalties. A mes, les propietats reologiques dels materials quotidians son importants per al processament d'aliments i la textura del xiclet, aixi com per a la pasta de dents i la lubricacio d'elements mecanics del cotxe.

Investigadors de l'ICFO, **Dr. Frederic Catala-Castro**, en **Santiago Ortiz-Vazquez**, la **Dra. Carmen Martinez-Fernandez**, en **Martin Fernandez-Campo**, la **Dra. Neus Sanfeliu-Cerdan**, liderats pel **Prof. Dr. Michael Krieg**, juntament amb el Dr. Paolo-Antonio Frigeri d'Impetux Optica i col·laboradors de multiples instituts (Centre de Regulacio Genomica, Institut de Recerca Biomedica i Universitat Pompeu Fabra), han desenvolupat un nou metode de pinces optiques per caracteritzar propietats reologiques. Aquest enfocament, publicat a Nature Nanotechnology i construït sobre la base de les tecnicas anteriors, permet **mesures mes**

versatils i simplificades de les propietats reològiques de cel·lules, teixits i òrgans. Gràcies a aquesta tècnica, l'equip ha demostrat, per primera vegada, com els diferents òrgans de l'interior de les cel·lules mare en desenvolupament tenen propietats mecàniques diferents com l'edat influeix en la viscoelasticitat dels teixits de l'interior dels animals vius

Democratitzant la reologia basada en pinces òptiques

Les pinces òptiques són instruments científics que utilitzen un raig laser altament enfocat per subjectar i moure àtoms, nanopartícules o partícules de la mida d'una micra. Com el seu nom indica, són com a pinces fetes de llum i permeten manipular objectes microscòpics de forma controlable. Curiosament, es poden utilitzar per palpar el món a escala cel·lular, permeten estirar una membrana cel·lular, empenyer el nucli cel·lular, deformar un condensat de proteïnes o detectar com de rígid o fluid és el citoplasma

a. Tot i ser particularment adequades per obtenir propietats de materials biològics, les antigues tècniques basades en pinces òptiques destinades a l'estudi de la reologia s'enfronten a un problema pràctic: es necessita una configuració experimental complicada, incloent un sistema laser dual perfectament alineat que requereix un tècnic a temps complet. Això és prohibitiu per a la majoria dels laboratoris biològics. De fet, fins ara només uns quants centres de recerca a tot el món han pogut emprar aquest tipus de tecnologia en els seus estudis

s. Per capacitar a qualsevol investigador amb la voluntat de caracteritzar les propietats microreològiques d'una mostra, l'equip ha desenvolupat un mètode de microreologia de pinces òptiques de temps compartit (en resum, TimSOM, per les sigles en anglès). **seu plantejament només requereix un únic laser, cosa que simplifica la complexitat de la configuració i millora considerablement la versatilitat de la tècnica.** "Al mateix temps, TimSOM va acompanyat d'un protocol pas a pas sobre com utilitzar-lo, que facilitarà l'adopció de la microreologia basada en pinces òptiques als camps de la biologia molecular, cel·lular i del desenvolupament", comparteix el Professor de l'ICFO Michael Krieg

Pero l'estudi no només va presentar els aspectes pràctics de TimSOM, sinó que també va demostrar la seva capacitat millorada per mesurar la tensió i la deformació en mostres biològiques i, en conseqüència, recuperar-ne les propietats reològiques. D'aquesta manera, els investigadors van revelar tres nous fenòmens

Tres nous resultats per a la mecanobiologia

En primer lloc, l'equip va centrar la seva atenció en un condensat de proteïna, que se sap que pateix una transició que depèn de l'edat d'un estat líquid a un estat més sòlid. En els darrers anys, aquesta transició de fase ha despertat un gran interès, ja que està relacionada amb malalties neurodegeneratives. Utilitzant TimSOM, els investigadors es van sorprendre en veure que la viscoelasticitat dins del condensat de proteïna era substancialment més gran que a la interfície després de la maduració, cosa que suggereix un potencial mecanisme del

proces de maduració.

Per demostrar TimSOM en cel·lules vives, l'equip va recórrer a cel·lules aïllades d'embrió de peix zebra en desenvolupament i fins i tot animals intactes. Van abordar la qüestió de si els diferents òrgans cel·lulars tenen propietats mecàniques diferents quan s'anàlizen directament des de l'interior. La tècnica TimSOM va obtenir amb èxit informació en aquesta línia: quan l'equip va mesurar la interfície entre el nucli i el citoplasma (el material dins de la membrana cel·lular), van obtenir una viscoelasticitat molt més gran en comparació amb el citoplasma. A més, els investigadors també van poder mesurar la reologia del nucleoplasma (el contingut dins del nucli). Contràriament a les expectatives de tothom, va resultar que era extremadament

tou. Encoratjats per aquests resultats, els investigadors van voler descobrir si la seva tècnica es podria aplicar a l'interior d'un animal viu. Van triar *Caenorhabditis elegans*, una espècie de cuc d'un mil·límetre de longitud, i van explorar la relació entre la viscoelasticitat i l'envelliment dels seus teixits intestinals. TimSOM va demostrar que **la viscoelasticitat canvia amb l'edat**, així com després que es produeixin mutacions de l'embolcall nuclear que acceleren l'envelliment.

Una tècnica amb un únic laser: avantatges i reptes

Tots aquests èxits van ser possibles gràcies a l'esquema simplificat de la tècnica TimSOM, que només requeria un únic raig laser. El laser es va dividir en dues pinces òptiques que van atrapar la partícula sota estudi. Un aplicava una força sobre ella (tensió) i l'altre detectava el consegüent desplaçament (deformació)

Passar de dos a un raig laser va reduir la complexitat de la instrumentació, la despesa de material i el temps de mesurament, entre d'altres avantatges. Segons el primer coautor Frederic Català-Castro: *«Com que utilitzem el mateix laser, les nostres mesures van ser fàcils de realitzar en diferents punts dins de les pròpies cel·lules vives, cosa que altrament seria notoriament difícil de dur a terme. En altres paraules, la trampa òptica de l'èsser individual es pot desplaçar a qualsevol posició del camp de visió, cosa que millora la versatilitat espaciotemporal d'aquest mètode*

». Tot i això, l'ús d'un únic laser de temps compartit enfrontava un inconvenient principal. "Temps compartit vol dir que el mateix laser mesura la força la meitat del temps i l'altra meitat mesura el desplaçament de partícules a causa d'aquesta força", explica el Dr. Paolo-Antonio Frigeri, ex-investigador d'Impetux Optics i coinventor de la tècnica. Com a conseqüència, les mesures de tensió i deformació es feien de manera gairebé simultània, però no exactament alhora. Per esquivar aquest obstacle, l'equip va desenvolupar un nou marc teòric per obtenir els paràmetres viscoelàstics i recuperar les dades que faltaven dels mesuraments sense pro

Futures aplicacions en la caracterització de materials i intuïcions fonamentals en reologia

Havent resolt aquest problema principal i ates el potencial de TimSOM demostrat a través dels nous resultats obtinguts, la tècnica està llesta per aplicar-se a molts camps diferents relacionats amb la caracterització de materials. Com que només es requereixen petits volums de mostra, **TimSOM es particularment útil per quantificar les propietats reològiques de materials preciosos i rars. Per tant, es adequat per a aplicacions industrials** que necessiten caracteritzar emulsions, barreges, gotetes de proteïnes i altres líquids d'origen biològic, per exemple, en la indústria de processament d'aliments, cosmètica o farmacèutica.

El professor Krieg, però, encara està més entusiasmat amb el coneixement científic fonamental que es podria revelar: ¿Quina és l'energia que necessita una cel·lula per moure's? Com protegeix el nucli l'ADN i activa la transcripció? Com es tradueix la deformació d'un condensat de proteïna mecanosensible en l'activació d'una neurona? TimSOM ajudarà els científics del camp a obtenir una imatge de la mecànica biològica, un mapa de rigidesa d'un biomaterial. Amb sort, això ens podria permetre respondre finalment a aquestes i moltes altres preguntes plantejades des de fa molt de temps en reologia.

Referencia:

Frederic Catala-Castro, Santiago Ortiz-Vasquez, Carmen Martínez-Fernández, Fabio Pezzano, Carla García-Cabau, Martín Fernández-Campo, Neus Sanfeliu-Cerdan, Senda Jiménez-Delgado, Xavier Salvatella, Verena Ruprecht, Paolo-Antonio Frigeri, Michael Krieg, Measuring age-dependent viscoelastic properties of organelles, cells and organisms via Time-Shared Optical Tweezer Microrheology, *Nature Nanotechnology* (2025).
DOI: 10.1038/s41565-024-01830-y

Acknowledgements:

MK acknowledges financial support from the ERC (MechanoSystems, 715243), Human Frontiers Science Program (RGP021/2023), MCIN/AEI/10.13039/501100011033/FEDER ¿? A way to make Europe ¿? (PID2021-123812OB-I00, CNS2022-135906), ¿? Severo Ochoa ¿? program for Centres of Excellence in R&D (CEX2019-000910-S), from Fundació Privada Cellex, Fundació Mir-Puig, and from Generalitat de Catalunya through the CREA and Research program. V.R. acknowledges financial support from the Ministerio de Ciencia y Innovación through the Plan Nacional (PID2020-117011GB-I00) and funding from the European Union's Horizon EIC-ESMEA Pathfinder program (101046620, BR AKDANCE 101072123). XS acknowledges funding from AGAUR (2017 SGR 324) MINECO (BIO2015-70092-R and PID2019-110198RB-I00), and the European Research Council (CONCERT, contract number 648201). CGC acknowledges a graduate fellowship from MINECO (PRE2018-084684). IRB Barcelona and ICFO are the recipient of a Severo Ochoa Award of Excellence from MINECO (Government of Spain).