

Image not found

## 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

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 desempeña 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:

¿Una persona puede estar en diferentes entornos. Por ejemplo, podrias estar en tu casa sentado en un sofa rodeado de tu familia, o en el trabajo rodeado de tus companeros y frente a un ordenador. Dependiendo del ambiente en el que estes, realizaras una funcion diferente. Ahora imagina que puedo cambiar tu entorno, transformando magicamente a tu familia en companeros y el sofa en una sala de ordenadores. Entonces, sentirias el cambio de ambiente

e 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. 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>