

Mecanotransducción: Cómo la célula percibe los estímulos

Díaz-Chiguer Dylan,* Rodríguez-Hernández Ana,** Buendía-Padilla Mónica,**
Reynoso-Ducoing Oliva,** Fernández-Retana Jorge,*** Ambrosio Javier.**

Resumen

La mecanotransducción es el proceso que tiene la célula de percibir su entorno y adaptarse a él mediante cambios en el citoesqueleto que son transmitidos hasta el núcleo, los cuales van desde un simple cambio en la forma celular hasta la expresión de nuevas proteínas. Procesos como la remodelación ósea, la presencia de hiperplasias o displasias asociadas a zonas de irritación constante o la pérdida de hueso de soporte dental debido a una oclusión traumática son ejemplos claros de este mecanismo. Este campo de estudio es relativamente nuevo y ha permitido establecer estas relaciones a través de investigaciones multidisciplinarias, pero todavía falta profundizar e integrar muchos elementos involucrados.

Palabras clave: Mecanotransducción, Citoesqueleto, Matriz Extracelular.

Abstract

Mechanotransduction is the cell process to sense and adapt to its environment through cytoskeleton changes that are being transduced until the nucleus, which may be since a simple cell shape variation until new protein expression. Events such as bone remodeling, presence of either hyperplasia or dysplasia due to irritation; lost of dental surrounding tissue associated to occlusal trauma are good examples of this mechanism. This reactive newer field study, has permit to establish those relationship thorough multidisciplinary researches, nevertheless is necessary to integrate several elements about this process.

Key Words: Mechanotransduction, Cytoskeleton, Extracellular Matrix.

*Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Departamento de Parasitología, IPN, México, DF 11340, México

**Facultad de Medicina, Departamento de Microbiología y Parasitología, UNAM, México, DF 04510, México

***Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Unidad de Biomedicina, UNAM, Tlalnepantla, Estado de México 54090, México

Correspondencia: Ana Rodríguez. e-mail: anroah@gmail.com

Recibido: Julio 2014 Aceptado: Marzo 2015

Introducción

La mecanotransducción es un proceso molecular dinámico que consiste en la transmisión o conversión de fuerzas mecánicas provenientes del medio en señales bioquímicas intracelulares, que producen una respuesta de adaptación celular al medio o bien, llegan hasta expresiones génicas, lo cual depende de las características de la fuerza. Procesos como la remodelación ósea¹ o la pérdida de hueso de soporte dental debido a una oclusión traumática asociado a un implante;² la presencia de hiperplasias o displasias asociadas a zonas de irritación constante; migración de células cancerígenas (metá-stasis),^{3,4} la interacción de las células endoteliales con el flujo sanguíneo⁵ son ejemplos claros de este mecanismo y conocerlo a fondo ayudará a mejorar los tratamientos para cada caso en particular.

Se ha logrado determinar que el proceso consiste en una serie de eventos consecutivos que inician con un estímulo mecánico en la superficie celular, que se distorsiona, se disipa al citoplasma y se propaga hasta el núcleo. Así, la fuerza pasa a través de la célula y actúa sobre los elementos celulares y sus interconexiones, es decir, hay un

prendido y apagado de actividades celulares que, de forma integrada, única y rápida (<1 milisegundo) permiten que la célula responda a estos estímulos físicos en un momento y condición específica. Una fuerza intensa aplicada por un tiempo suficiente puede romper uniones proteicas y producir cambios de conformación que pueden ser bioquímicamente detectados.⁶

Los procesos de mecanotransducción pueden ser: mecanoeléctricos y/o mecanoquímicos. Los mecanoeléctricos se dan cuando el estímulo llega a células con canales iónicos de voltaje activado y el estímulo pasa a través de la membrana. En los mecanoquímicos las fuerzas físicas son aplicadas a la superficie de células y activan receptores como integrinas y caderinas que proporcionan adhesión celular a la matriz extracelular (MEC) y/o entre células vecinas. Estos receptores de adhesión focal al igual que los canales iónicos están conectados al citoesqueleto, siendo este el actor principal en los procesos intracelulares mecanotransductivos, ya que puede actuar como sensor de las fuerzas físicas aplicadas a la célula o bien continúa con la transmisión; por lo que presenta una remodelación dinámica de sus

componentes permitiendo a su vez, mantener la arquitectura y biotensegridad celular (propiedad de integrar la tensión del citoesqueleto confiriéndole estabilidad a través de compresión y/o relajación); el cual se encarga de seguir propagando la señal hasta el núcleo.⁷

Etapas de la mecanotransducción.

El proceso de mecanotransducción se puede dividir para su estudio en mecanotransmisión, mecanosensación y mecanorespuesta, sin embargo todos los mecanismos se dan prácticamente al mismo tiempo dado la velocidad a la que ocurren. La mecanotransmisión es la propagación del estímulo ambiental a la célula a través de elementos mecanosensitivos. Los mecanosensores son los primeros elementos celulares que perciben las fuerzas y transducen las señales al interior celular siendo las proteínas integrales de membrana, proteínas que forman las uniones intercelulares, canales iónicos, proteínas de adhesión, integrinas, membrana celular e incluso el propio citoesqueleto, los elementos encargados de esta función. El citoesqueleto además, puede ser un mecanotransmisor cuando la célula responde a fuerzas lentas que llegan hasta el núcleo. La mecanorespuesta es la sumatoria de la intensidad, frecuencia, magnitud y duración de las fuerzas percibidas por la célula que pueden llevar hasta la regulación de genes o bien a sólo un reajuste en la forma o en la trayectoria celular. Y por lo tanto están directamente relacionadas con todo lo que implica la remodelación dinámica del citoesqueleto para estabilizar sus estructuras y resistir el estrés mecánico al que está sometida la célula.

Las células responden a estímulos mecánicos como la rigidez y/o viscoelasticidad de la MEC mediante el ajuste y reorganización de sus fibras de estrés, de esta forma los estímulos se convierten en una respuesta celular.⁶ Dupont y colaboradores, demostraron que existen factores transcripcionales que responden a la tensión del citoesqueleto, YAP y TAZ que están relacionados con eventos de señalización regulando la actividad transcripcional del núcleo asociada a la tensión ejercida sobre el citoesqueleto, particularmente en las fibras de estrés.⁸

Matriz extracelular y ambiente.

La MEC provee el microambiente físico en el cual las células viven, ésta proporciona un substrato para el anclaje de la célula como en el caso del desarrollo embrionario, en procesos de cicatrización y la migración celular. Además de esto, la MEC sirve como una vía de transmisión de señales del entorno a la célula, que influye en proliferación, diferenciación y muerte celular. Por otro lado, la composición de la MEC, su topografía y sus propiedades mecánicas, son determinantes en el crecimiento y desarrollo tanto de las células que crecen en el interior de la MEC como en la producción y remodelación de esta matriz por estas mismas células. Los cambios en la interacción MEC-integrina son la causa de cambios en la forma, la respuesta y el comportamiento de la célula. Esto se debe a que la forma de las células y la arquitectura tisular tridimensional determinan la función celular por la modulación de los patrones de señalización de las integrinas.⁹

Influencia de la MEC y el ambiente en el fenómeno de mecanotransducción.

La respuesta celular a las fuerzas mecánicas esta inherentemente acoplada a la organización del citoesqueleto y la adhesión de las células a la MEC.

Las características distintivas de los cuatro diferentes tipos de adhesiones célula-matriz (adhesiones focales, complejos focales, adhesiones fibrilares y adhesiones matriciales tridimensionales), sugieren que las fuerzas mecánicas juegan un papel central en su desarrollo. Las adhesiones focales aparecen a los pocos minutos de contacto con las MEC y los complejos focales requieren de la aplicación de un estrés mecánico para que aparezcan.

Las adhesiones fibrilares se originan desde las terminales proximales de los puntos focales de adhesión y las adhesiones matriciales tridimensionales sólo aparecen cuando las células están en contacto con fibras de MEC naturalmente ensamblada (Figura 1A, 1B). Este complejo sistema tiene como principal mecanismo

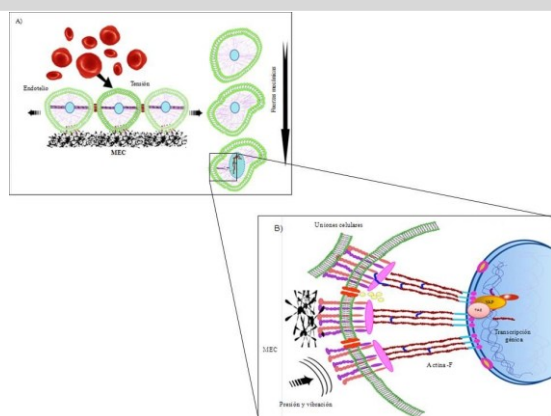


Figura 1. A) representación esquemática de las fuerzas que pueden actuar en la célula. B) La célula percibe estímulos a través de: Interacción célula-célula, entorno celular y MEC. La respuesta se presenta desde arreglos en el citoesqueleto, hasta cambios morfológicos, que pueden incluso producir expresión diferencial de proteínas.

la coordinación de las fuerzas mecánicas a través de los tejidos, ya sea externos o los producidos internamente.

El citoesqueleto.

El citoesqueleto es un conjunto de proteínas que forma una red tridimensional. En general: 1) organiza en tiempo y espacio el contenido celular, 2) comunica bioquímica y físicamente a la célula con su medio extracelular (su dinámica genera fuerzas coordinadas que le permiten responder a modificaciones ambientales) y 3) confiere forma y polaridad a la célula. Está conformado principalmente por tres tipos de polímeros: actina-F, Microtúbulos de tubulina (MTs) y Filamentos intermedios (FIs). Las subunidades de la actina-F y MTs forman polímeros intrínsecamente polares altamente dinámicos que, junto con sus motores moleculares, generan fuerzas de empuje y tracción. En cambio, los FIs son dinámicos en términos de intercambio de subunidades pero son más estables que los MTs y la actina-F.¹⁰

Los filamentos de actina o microfilamentos se forman a partir de la polimerización de monómeros de actina en filamentos helicoidales de 5-9 nm de diámetro.¹⁰

Los MTs están formados por 13 protofilamentos asociados paralelamente que adquieren la forma de un tubo hueco de 25 nm de diámetro exterior. Cada protofilamento es la alternación de subunidades de $\alpha\beta$ -tubulina. La mayoría de los MTs

emerge a partir del centrosoma, se extienden radialmente y “exploran” el citoplasma mediante inestabilidad dinámica (polimerización-despolimerización).¹¹ Los MTs son rígidos, rectos y su longitud de persistencia de 6000 μm (pueden alcanzar longitudes del largo de una célula animal casi linealmente).¹² Su gran longitud y polaridad permiten el transporte vesicular por los motores moleculares dineína (transporte hacia el extremo menos o centro celular) y cinesina (transporte hacia el extremo más o periferia celular).¹⁰

La actina-F es menos rígida que los MTs,^{12,13} curvada y su longitud de persistencia es de 15-18 μm .¹⁴ Los FIs son los menos rígidos, aparentan estar trenzados y son extremadamente difíciles de romper,^{10,12} su longitud de persistencia es de 1-2 μm .¹⁴

Los FIs (neurofilamentos, láminas nucleares, vimentinas y queratinas) tienen 10 nm de diámetro, son bioquímicamente mucho más heterogéneos y su expresión suele ser dependiente de tejido, sólo se encuentran en algunos metazoarios o no están presentes en algunos tipos celulares. A diferencia de la actina-F y los MTs, no son polares, no unen nucleótidos ni se asocian con motores moleculares.¹⁰ Pueden entrecruzarse entre ellos, con filamentos de actina o con microtúbulos mediante plectinas. Una propiedad mecánica que se ha medido *in vitro* en los filamentos del citoesqueleto es la longitud de persistencia, que es la medida de rigidez de un polímero, o en otras palabras, la longitud a la cual un filamento permanece recto. En las inmunofluorescencias los filamentos de actina aparecen rectos mientras que los microtúbulos están curvados, posiblemente esto se deba a que la tensión endereza los filamentos de actina y la compresión en los microtúbulos resulta en su encurvamiento.¹⁴ El citoesqueleto involucra, además, proteínas entrecruzadoras que fortalecen los filamentos individuales al unirse a lo largo, haciéndolos más gruesos, más estables, más rígidos y más viscoelásticos. Conforme la concentración de filamentos aumenta, éstos interfieren más entre sí, por eso se dice que los filamentos del citoesqueleto son viscoelásticos, ya que lentamente recuperan su forma original cuando la fuerza deja de actuar sobre ellos.

Influencia de la mecanotransducción en la organización del citoesqueleto.

Un ejemplo de la influencia de la MEC sobre el citoesqueleto es la deformación del núcleo, clara evidencia de la continuidad mecánica del eje matriz-citoesqueleto-núcleo. El núcleo varía en forma, tamaño, orientación y posición entre tipos celulares o en caso de tratarse del mismo tipo celular, entre sustratos. Si las células se cultivan en sustratos 3D presentan un núcleo esférico u ovoide, en cambio, si se encuentran sobre un sustrato 2D el núcleo adquiere forma de disco. Interesantemente, el núcleo es de 5 a 10 veces más rígido que el citoesqueleto citoplásmico por lo que los cambios morfológicos del núcleo no son exagerados.¹⁵

Moléculas mecanotransductoras.

La mecanotransducción es un fenómeno que ocurre jerárquicamente en todos los niveles de organización por lo que la aplicación de fuerzas locales puede llegar a producir rearrreglos globales.³ Así, las fuerzas aplicadas en la superficie celular se propagan en cuestión de milisegundos hasta el interior nuclear a través de la exposición de sitios críticos, cambios en la conformación, el posicionamiento o el movimiento (vibración) molecular. En esta propagación de fuerzas también participan proteínas accesorias del citoesqueleto entrecruzando los diferentes tipos de filamentos y participan en su dinámica, tal como las proteínas de la envoltura nuclear externa (nesprinas) e interna (SUN) que actúan como nodos de mecanotransducción.

Las nesprinas tienen un dominio citoplasmático que une a la actina-F, los Fis o los MTs, y un dominio que emerge en el espacio perinuclear y se une a las proteínas SUN, quien a su vez se une con las láminas nucleares. El conjunto de nesprinas, SUN y de lámina nucleares se conoce como el complejo LINC (por sus siglas en inglés, Linker of Nucleoskeleton and Cytoskeleton) que actúa sobre factores reguladores del material genético (por ejemplo, la lámina A une factores de transcripción) o elementos del citoesqueleto nuclear.⁷

Recientemente, se identificó a la filamina A (FLNA) de humano como un elemento esencial para la mecanotransducción.¹⁶ La FLNA es una proteína formada por dos subunidades idénticas cada una con un dominio amino terminal de unión a actina, las subunidades se asocian mediante su extremo carboxilo terminal. En conjunto, la actina y la FLNA forman geles o redes ortogonales tridimensionales. La FLNA se une, además a las GTPasas de la familia Rho Cdc42, RhoA y Rac1 (importantes reguladores de la polimerización de actina y de la actividad de la miosina) de forma constitutiva.¹⁷

Estrategias experimentales para el estudio de la mecanotransducción.

Debido a que la magnitud y las fuerzas que se distribuyen en la célula son a niveles moleculares, algunos grupos han desarrollado métodos para aplicar y medir la fuerza de las células que están constantemente empujando y tirando dentro de su microambiente. Se han desarrollado métodos que permiten la medición cuantitativa de fuerzas de tracción celular, otras metodologías se han usado para manipular fuerzas Célula-MEC mimetizando su microambiente. Las metodologías diseñadas han sido creadas meticulosamente y utilizan principios de bioingeniería y biofísica (Tabla 1). Dichas investigaciones han contribuido a la comprensión de los procesos mecánicos en ambientes tanto fisiológicos como patológicos.

La mecanotransducción es la transmisión o conversión de fuerzas mecánicas provenientes del medio en señales bioquímicas que producen una respuesta celular. El citoesqueleto es la estructura celular fundamental para percibir, transmitir y emitir una respuesta a los estímulos mecánicos; además mantiene la integridad tisular debido al balance de fuerzas entre la MEC. La importancia en el estudio de la dinámica del citoesqueleto y las fuerzas que influyen en el fenómeno de mecanotransducción repercutirá en el entendimiento y tratamiento de diversos procesos en áreas como: biología celular, ingeniería de biomateriales, desarrollo de procesos cancerosos, biología de patógenos e interacción con sus hospederos.

Tabla 1. Técnicas para el estudio de la mecanotransducción celular.

| Técnica de estudio | Descripción | Referencia |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Sustratos elásticos unidimensionales (1D) | Permiten aplicar una fuerza que distorsiona el soporte en dirección perpendicular a esta | Haga <i>et al.</i> , 2007, ¹⁸ |
| Uso de sustratos elásticos bidimensionales (2D) | Se aplica la fuerza en dos direcciones al mismo tiempo, éstos generan un campo de fuerza biaxial que da como resultado cambios de presión transmembranales y deformación de la membrana | le Digabel <i>et al.</i> , 2010 ¹⁹ |
| Matrices tridimensionales (3D) | Las células migran en una MEC 3D, con diferentes propiedades que permiten diferenciar señalización y otras funciones | Cukierman <i>et al.</i> , 2002 ²⁰ |
| Microscopía de fuerza de tracción | Microesferas con ligandos o anticuerpos específicos se incorporan en un hidrogel de poliacrilamida como marcadores, para el seguimiento de su deformación causada por las células | Delanoë-Ayari <i>et al.</i> , 2010 ²¹ |
| Pinzas o trampas ópticas | Láser dirigido con objetivos micrométricos (0.5-10 m de diámetro), los cuales pueden ser perlas recubiertas | Choquet <i>et al.</i> , 1997 ²² |
| Citometría de torsión magnética o pinzas magnéticas | Aplicación de campos magnéticos sobre la muestra para magnetizar las perlas. Al aumentar la magnitud, las perlas experimentan una fuerza de rotación | Wang e Ingber, 1995 ²³ |
| Aspiración con micropipetas | Presión subatmosférica para aspirar parcialmente a las células. La diferencia en la presión a través de la membrana celular se relaciona con su deformación | Hochmuth, 2000 ²⁴ |
| Microscopía de Fuerza Atómica (MFA) | Ensayos en medios líquidos que simulan condiciones fisiológicas y procesos biológicos a nivel celular e incluso molecular con una elevada sensibilidad y resolución espacial | Rotsch <i>et al.</i> , 1999 ²⁵ |
| Corte subcelular con láser | Rayo láser de pulsos cortos (femtosegundos) que permite separar los haces de fibras de estrés en células vivas, observando la retracción y remodelación compensatoria del citoesqueleto de actina, además de los cambios globales de la forma celular | Kumar <i>et al.</i> , 2006 ²⁶ |

Agradecimientos

Los autores desean manifestar su agradecimiento a los apoyos de DGAPA-UNAM (IN201510) y DGAPA IXTLI (IX200610). Dylan L. Díaz y Jorge Fernández son becarios CONACyT (32972 y 104639), Ana Rodríguez es becaria posdoctoral DGAPA-UNAM. Este escrito formó parte del tópico selecto de "Dinámica del citoesqueleto durante la invasión por patógenos" impartido en el Posgrado de Ciencias Biológicas de la UNAM.

Referencias Bibliográficas

- Duncan R, Turner C. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calcified Tissue International*. 1995; 57: 344-58.
- Stanford M, Schnieder B. Functional behaviour around dental implants. *Gerodontology*. 2004; 21 (2): 71-7.
- Donald I. Mechanobiology and diseases of mechanotransduction, *Annals of Medicine*. 2003; 35: 1-14.
- Calvo F, Nil E, Grande-Garcia A, Hooper S, Jenkins R, Chaudhry S, Harrington K, Williamson P, Moendarbary E, Charras G, Sahai E. Mechanotransduction and YAP-dependent matrix remodelling is required for the generation and maintenance of cancer-associated fibroblasts. *Nature Cell Biology*. 2003; 15: 637-46.
- Peter D. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiology Reviews*. 1995; 75(3): 519-60.
- Hoffman B, Grashoff C, Schwartz M. Dynamic molecular processes mediate cellular mechanotransduction. *Nature*. 2011; 475 (7356):316-323.
- Wang N, Tytell J, Ingber D. Mechanotransduction at a distance: mechanically coupling the extracellular matrix with the nucleus. *Molecular Cell Biology*. 2009; 1 (10): 75-82.
- Dupont S, Morsut L, Aragona M, Enzo E, Giulitti S, Cordenonsi M, Zanconato F, Le Digabel J, Forcato M, Bicciato S, Elvassore N, Piccolo S. Role of YAP/TAZ in mechanotransduction. *Nature*. 2011; 474 (7350):179-183.
- Boudeau N, Jones P. Extracellular matrix and integrin signaling: the shape of things to come", *Biochemical Journal*. 1999; 339:481-488.
- Lodish H, Berk A, Kaiser C, Krieger M, Scott M, Bretscher A, Ploegh H, Matsudaira P. *Molecular Cell Biology*, W. H. Freeman and Company, N.Y., U.S.A. 6a. ed. 2008.
- Luxton G, Gundersen G. Orientation and function of the nuclear-centrosomal axis during cell migration. *Current Opinion in Cell Biology*. 2011; 23 (5): 579-588.
- Fletcher D, Mullins R. Cell mechanics and the cytoskeleton, en *Nature*. 2010; 463 (7280): 485-492.
- Cross R, McAinsh A, Straube A. Mechanochemical cell biology. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2011; doi:10.1016/j.semcdb.2011.10.002.
- Kamm R, Mofrad M. Cytoskeletal mechanics: models and measurements. Mohammad R.K. Mofrad, Kamm R, Cambridge University Press. United Kingdom. 2006.
- Friedl P, Wolf K, Lammerding J. Nuclear mechanics during cell migration. *Current Opinion in Cell Biology*. 2011; 23 (1): 55-64.
- Ehrlicher A, Nakamura F, Hartwig J, Weitz D, Stossel T. Mechanical strain in actin networks regulates FilGAP and integrin binding to filamin A. *Nature*. 2011; 478 (7368):260-263.
- Stossel T, Condeelis J, Cooley L, Hartwig J, Noegel A, Schleicher M, Shapiro S. Filamins as integrators of cell mechanics and signaling. *Molecular Cell Biology*. 2001; 2 (2): 138-145.

18. Haga J, Li Y, Chien S. Molecular basis of the effects of mechanical stretch on vascular smooth muscle cells. *Journal of Biomechanics*. 2007; 40 (5): 947–60.
19. Digabel I, Ghibaudo J, Trichet L, Richert A, Ladoux B. Microfabricated substrates as a tool to study cell Mechanotransduction. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2010; 48: 965–976.
20. Cukierman E, Pankov R, Yamada K. Cell interactions with three-dimensional matrices. *Current Opinion in Cell Biology*. 2002; 14 (5): 633–9.
21. Delanoë-Ayari H, Rieu J, Sano M. 4D Traction Force Microscopy Reveals Asymmetric Cortical Forces in Migrating Dictyostelium Cells. *Physical Review Letters*. 2010; 105 (24): 248103-7.
22. Choquet D, Felsenfeld D, Sheetz M. Extracellular matrix rigidity causes strengthening of integrin-cytoskeleton linkages. *Cell*. 1997; 88: 39-48.
23. Wang N, Ingber D. Probing transmembrane mechanical coupling and cytomechanics using magnetic twisting cytometry. *Biochemistry and Cell Biology*. 1995; 73 (7-8): 327–335.
24. Hochmuth R. Micropipette aspiration of living cells. *Journal of Biomechanics*. 2000; 33 (1):15–22.
25. Rotsch C, Jacobson K, Radmacher M. Dimensional and mechanical dynamics of active and stable edges in motile fibroblasts investigated by using atomic force microscopy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999; 96: 921–926.
26. Kumar S, Maxwell I, Heisterkamp A, Polte T, Lele T, Salanga M, Mazur E, Ingber D. Viscoelastic retraction of single living stress fibers and its impact on cell shape, cytoskeletal organization, and extracellular matrix mechanics. *Biophysical Journal*. 2006; 90 (10):3762–73.