

“Mecanotransducción del citoesqueleto: preguntas de movimiento relacionadas a la interacción apoyo/sustrato”

“Mechanotransduction of the cytoskeleton: movement questions related to the support/substrate interaction”

Paul Medina-González^{1,2,a}

¹Departamento de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica del Maule, Avenida San Miguel 3605, 3480112, Talca, Chile.

²Programa de Doctorado en Ciencias Veterinarias, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile, Los Laureles 5090000, Valdivia, Chile.

^aFinanciamiento a través del programa de Becas Chile para programas de Doctorado Nacional, dependiente de la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica – Programa de Formación de Capital Humano Avanzado (2017-Folio 21171271).

Título Abreviado: Mecanotransducción del citoesqueleto, preguntas del movimiento

Información del Artículo

Recepción: 20 de Abril de 2019

Aceptación: 4 de Julio de 2019

RESUMEN

La locomoción de animales es un hito motor, ya que permite desarrollar tareas tales como la captura de alimentos, protección ante amenazas y rituales de reproducción. La expresión del movimiento animal depende de la relación que tiene con el ambiente. Cada ciclo rítmico de locomoción presenta fases de apoyo, durante las cuales inherentemente debe existir un contacto con el suelo, el cual presenta particularidades espacio-temporales las que se integran en un complejo de estructura-función-ambiente denominado interacción apoyo/sustrato (IAS). Si bien se ha descrito en la literatura que la mecanotransducción (MCTN) sería la mejor explicación para el comportamiento locomotor adaptativo durante la fase de apoyo de los miembros sobre la superficie. Además el principal mecanismo de acción sería a través del citoesqueleto (CE). Aun es desconocido el comportamiento biomecánico de los filamentos del CE de fibras musculares vinculadas con la IAS en modelos específicos de intervención para el estímulo mecánico. El presente trabajo tiene el propósito de revisar mecanismos involucrados en la IAS, considerando para esto el análisis desde el sistema, con especial énfasis en los niveles celular y molecular. Se espera resumir evidencia acerca de la respuesta en la arquitectura y biomecánica del CE de mamíferos según el incremento de la carga de peso y la dirección de los vectores de fuerza ante cada paso (concepto biomecánico anisotropía), para justificar y proyectar nuevas interrogantes en Kinesiología utilizando las herramientas y tecnología de la biología celular.

Palabras clave: mecanotransducción; dinámica del citoesqueleto; movimiento; locomoción; superficie de apoyo.

ABSTRACT

Animal locomotion is a motor milestone since it allows to develop tasks such as food capture, protection against threats and reproduction rituals. animal movement expression depends on the relationship it has with the environment. Each rhythmic cycle of locomotion presents support phases, during which there must inherently be ground contact, which has spatiotemporal particularities that integrated into a structure-function-environment complex called substrate-support interaction (SSI). While it has been described in the literature that the mechanotransduction (MCTN) would be the best explanation for an adaptive locomotor behavior during the support phase of the limbs on the surface. Also, the main mechanism of action would be through the cytoskeleton (CS). It's still unknown the biomechanical behavior of CS filaments of muscle fibers linked to the SSI in specific intervention models for mechanical stimulation. The present work has the purpose of reviewing the mechanisms involved in the SSI, taking in consideration the analysis from the whole system with special emphasis at cellular and molecular levels. It is expected to summarize evidence regarding the response in the architecture and biomechanics of the CS of mammals according to the increase of the weight load and the direction of the vectors at each step (anisotropy), to then justify and project new questions in Kinesiology using cellular biology tools and technology.

Key words: mechanotransduction; cytoskeleton dynamics; movement; locomotion; support surface.

Abreviaturas

CE: citoesqueleto; FI: filamentos intermedios; IAS: interacción Apoyo/Sustrato; MCTN: mecanotransducción; MEC: matriz extracelular; MF: microfilamentos; MT: microtúbulos.

Introducción

Vida, movimiento y ambiente.

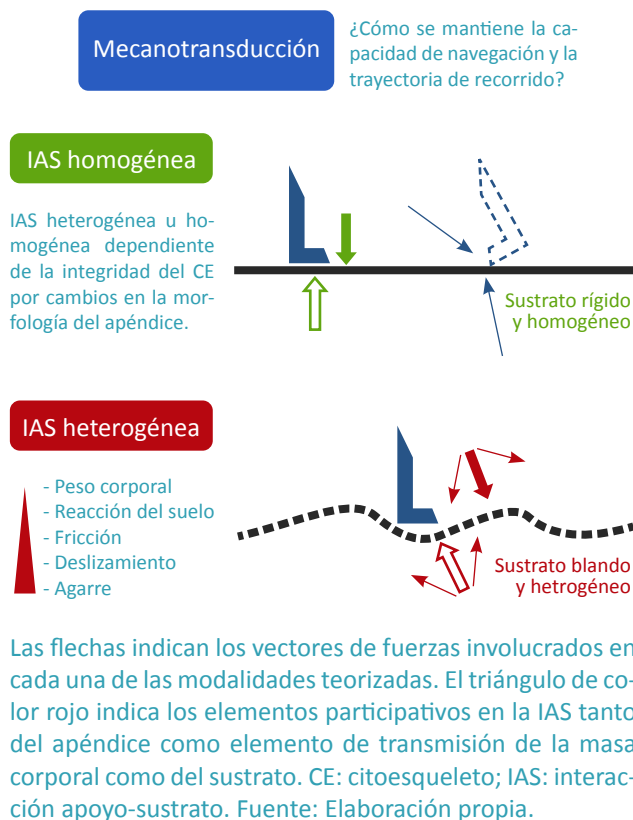
Se han descrito como factores fundamentales para estimar la vida a pilares de naturaleza termodinámica¹ y a procesos asociativos². De estos dos elementos de análisis se traducen características distintivas tales como la *Programación* mediante el código genético; la *Improvisación* de la que se desprende la evolución del fenotipo condicionado por el ambiente; la *Compartimentalización* con el propósito de especializar funciones dentro del sistema; el *Metabolismo* para transformar energía y dar sustento a la vida; la *Regeneración*, para contrarrestar las pérdidas termodinámicas inevitablemente asociadas al metabolismo; la capacidad de *Reproducción*, con la intención de perpetuar la especie en el tiempo; el *Crecimiento*, el cual también se adapta al entorno y recursos de alimentación disponibles; la *Segregación* (seclusión), en referencia a la necesidad de especificar la acción de vías metabólicas frente a otras; la *Homeostasis* o regulación interna ante los estímulos del medio y el *Movimiento*, el cual está relacionado con las caracterizaciones predecesoras en diferentes escalas de organización biológica^{3,4} y niveles de complejidad⁵.

Considerando al movimiento como una característica fundamental de la vida y funcionalidad en el Reino Animal, existe una variada gama de intereses desde la pionera e histórica caracterización según los principios de la mecánica clásica propuesta por Borelli⁶, hasta esfuerzos multidisciplinarios para explicar su comportamiento tanto en humanos⁷ como en otras taxas⁸. En este sentido, la capacidad de locomoción en seres vivos tiene el propósito de garantizar la expresión efectiva de la reproducción, además de las estrategias de protección y alimentación^{8,9}. El traslado desde un lugar a otro presenta diferentes modalidades en el Reino Animal, las cuales han evolucionado filogenéticamente dados los continuos cambios en los hábitats, siendo el ejemplo más relevante la transición de la vida desde ambientes acuáticos a terrestres^{10,11}. Además se

expresan cambios ontogenéticos explicados por la maduración de las cualidades motoras y modificaciones fenotípicas agudas^{12,13} desencadenadas por la variabilidad acelerada de los contextos ecológicos.

En este escenario, el paradigma el movimiento ecológico propuesto por Nathan *et al.*⁹ mediante un enfoque mecanicista establece que el desplazamiento y la trayectoria del movimiento efectuado durante la locomoción se debe analizar en relación a las características del ambiente según la dinámica de factores externos, definidos como una serie de condiciones ambientales bióticas y abióticas que afectan al movimiento de un individuo determinado. Además se deben considerar elementos de análisis propios del individuo tales como la dinámica del estado interno, la que responde en primera instancia a la interrogante de ¿por qué moverse?, considerando preferentemente la necesidad de un ser vivo de alimentarse, reproducirse y protegerse^{8,14}. Esta interrelación de factores tiene su traducción en un movimiento particular y específico que depende en su ejecución de la capacidad de navegación o ¿hacia dónde moverse? y la capacidad de movimiento que da cuenta de ¿cómo moverse? Al respecto, la locomoción animal se define como un ciclo de movimiento que presentan una interacción compleja entre sistemas sensoriales y el procesamiento de la información sensorial para el desarrollo de patrones motores, dinámica musculoesquelética y la interacción de las extremidades (apéndices corporales) con el ambiente¹⁴. Es en este contexto que cobra relevancia la interacción entre la extremidad del animal y la superficie de contacto, lo cual podemos definir como una interacción de apoyo y sustrato (IAS). A modo de ejemplificación, Mazouchova *et al.*¹⁵ evaluaron esta interacción mediante el análisis de la locomoción sobre sustratos granulares (ej: arena), lo cuales presentan propiedades físicas que dependen de las fuerzas que experimenta. Encontraron que la locomoción de tortugas marinas (*Caretta caretta*) es igualmente eficaz en arena versus una superficie sólida y lisa, ya que en el primer caso la aleta es capaz de compactar la arena suelta para permitir el movimiento. Por tanto, existe una interacción dinámica entre el sustrato y el comportamiento motor de apéndices (en este caso las aletas de la tortuga). Estos resultados permiten especular acerca de una interacción dinámica, la cual sería compensatoria para mantener dentro de ciertos rangos de adaptabilidad a la capacidad de navegación de la locomoción (figura 1).

Figura 1: Modelo de IAS para la adaptabilidad de la locomoción.



Movimiento y Mecanotransducción para la IAS

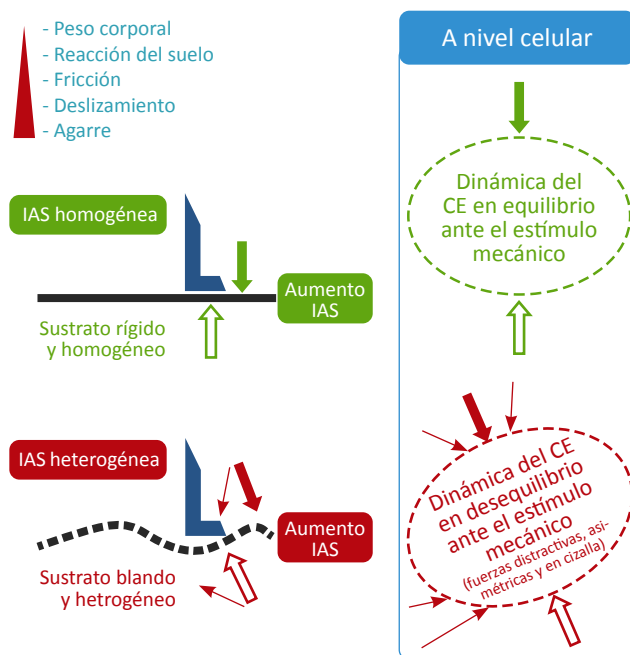
En relación al esquema de la figura 1, se ha demostrado ampliamente que el cambio en la capacidad de movimiento para mantener la capacidad de navegación se puede explicar en parte por las características plásticas del tejido muscular, el cual depende en su expresión de aferencias sensoriales¹⁶. Al respecto en el contexto de confirmar esta aseveración, se ha demostrado en modelos de transición desde ambientes acuáticos hacia la tierra, que la musculatura axial de peces pulmonados presentan una activación electromiográfica diferente, siendo de predominancia craneal en sustrato terrestre versus una activación caudal en sustratos de solución viscosa y agua¹⁷. No obstante lo anterior, se requiere de “algo más” debido a que a nivel macro-anatómico no existen cambios conformacionales evidentes en las aletas, los cuales serían fundamentales para “transmitir” efectivamente la fuerza generada por el reclutamiento y el cambio adaptativo en la sincronización muscular. En este escenario Aiello *et al.*¹⁸, realizaron un análisis morfológico y biomecánico de las aletas pectorales pertenecientes a 2 líneas evolutivas de peces, a saber *Scarus taeniopterus* (aleta rígida) y *Cheilinus fasciatus* (aleta flexible), encontraron mediante registros neuro-

musculares para el motor primario de las aletas que se necesita una contracción muscular 3 veces mayor para provocar una respuesta en la aleta pectoral flexible en comparación a la rígida. El mecanismo explicativo de estos resultados se podría vincular con la mecanotransducción (MCTN) que se define como la traducción de señales celulares en respuesta a estímulos mecánicos¹⁹. Además, considerando que estas señales externas dadas por el sustrato son reguladas por la aleta tanto en su morfología como en las propiedades biomecánicas de viscoelasticidad y anisotropía es que se puede pensar que esta respuesta es a través del CE. Cabe destacar, que el detalle de este mecanismo explicativo actualmente se encuentra escasamente estudiado en modelos de locomoción de vertebrados terrestres.

Considerando la reflexión anterior, Schilder²⁰ presenta un artículo de comentario en el contexto de que los diseños musculoesqueléticos están restringidos por la variación del peso corporal mediante un mecanismo de tensegridad (integridad tensional del CE y MEC) y MCTN. En primer término, el autor hace referencia a que un estímulo mecánico, en este caso la variación del peso corporal tiene como resultado un mecanismo de regulación génica mediante *splicing* alternativo de Troponina T que permite variar el diseño y las propiedades mecánicas del músculo. Del mismo modo en relación a la MCTN, las fuerzas mecánicas externas dadas por el movimiento corporal pueden alterar la integridad tensional celular, deformando la estructura la cual se puede reordenar, retroceder o remodelar. Por tanto, la integridad tensional del CE celular pueden actuar como mecanosensores, cuyos valores (o estados de tensión o compresión) y el contexto celular determinan el nivel de ajustes realizados al diseño y función celular. En este escenario, dentro de la información disponible para el análisis de características cinemáticas de la locomoción de mamíferos, Lovegrove²¹ ha reportado que la máxima velocidad de carrera es directamente proporcional a la masa corporal en animales con patrón de locomoción digitígrado (apoyo en los dedos de las patas, por ejemplo un perro) y plantígrado (apoyo completo de la planta del pie, por ejemplo el humano). Sin embargo en el caso de los ungulados (apoyo en el extremo de los dedos terminando en pezuña), la relación es inversa. Ante esta evidencia macroscópica emerge la duda razonable acerca de si la biomecánica del CE presenta un comportamiento particular para cada patrón de locomoción o en su defecto la masa corporal explicaría su diferencia (figura 2). Cabe destacar que esta interrogante se aplica especialmente a diferen-

tes características culturales y geográficas en humanos, dado el contexto de transmisión de fuerza por las diferentes formas de calzado, sistemas de asistencia en disfunciones del movimiento y las características de las superficies de apoyo, dado por niveles de regularidad y pendiente del plano de ejecución del movimiento.

Figura 2: Modelo de la dinámica del CE para la IAS a nivel celular.



Las modificaciones en el apoyo y en el sustrato se traducen en cambios en los estímulos mecánicos que reciben el CE y la MEC a nivel celular. El triángulo de color rojo indica los cambios o perturbaciones de los elementos participativos en la IAS tanto del apéndice como elemento de transmisión de la masa corporal como del sustrato. Bajo esta conceptualización, la dinámica del citoesqueleto es dependiente de las características del apéndice (miembros) así como del sustrato (superficie del apoyo). CE: citoesqueleto; IAS: interacción apoyo-sustrato; MEC: matriz extracelular. Fuente: Elaboración propia.

Mecanotransducción asociada a la biomecánica del citoesqueleto

La correcta función de las células depende de su organización en el espacio y la interacción con el ambiente. Una característica particular es la capacidad de cambiar de forma y moverse de un lugar a otro mediante el reordenamiento de sus componentes internos para adaptarse a los cambios circunstanciales del entorno. Se ha establecido que estas funciones mecánicas y espaciales dependen de un sistema de filamentos denominado CE²². Este es considerado como una red dinámica

tridimensional²³ y su función varía dependiendo del comportamiento de 3 familias de proteínas, las cuales se ensamblan en forma de 3 tipos de filamentos, saber: microfilamentos (MF), filamentos intermedios (FI) y microtúbulos (MT) que presentan características particulares en relación a sus propiedades mecánicas, dinámica y rol biológico²⁴. Uno de los mecanismos de regulación de la función del CE depende de señales externas que pueden ser factores solubles, interacción con otras células y de la matriz extracelular²³, las cuales estimulan receptores ubicados en la membrana celular para posteriormente desencadenar mediante vías de transducción de señales, una respuesta del CE ya sea para organizar y movilizar organelos como también para desencadenar una respuesta adaptativa en la forma, movimiento y contracción celular²⁴.

Considerando la estrecha relación con la red de actinmiosina en la musculatura cardíaca y esquelética, recientes estudios han explorado el rol en la MCTN para las proteínas septina y titina. Las septinas son consideradas como componentes no convencionales del CE dada su apariencia filamentosa, así como sus asociaciones con la membrana, actina y miosina. Su rol en mecanobiología es aun teórico y se infiere por la regulación de vías de señalización canónicas de MCTN. La unión de septinas tanto a la red de actomiosina como a la membrana plasmática ha sido localizada en regiones específicas de curvatura celular, por lo que ayudarían a la dinámica y adaptación de la forma celular ante cargas mecánicas²⁵.

Titina es una proteína altamente modular, con una extensión de más de 1 μm compuesta principalmente por dominios de inmunoglobulina, similares a fibronectina y regiones elásticas. Otorga funciones en la sarcómera de regulador molecular para el ensamblaje, principal fuente de elasticidad pasiva y centro para la transducción de señales. Esta proteína ha sido ampliamente estudiada como parte integral de la red dinámica entre actina, filamentos intermedios y microtúbulos. Al respecto se ha establecido su rol en la motilidad y transporte intracelular²⁶, así como en los ciclos de contracción y relajación muscular²⁷. En el contexto de mecanobiología, titina contribuye a la deformación y *compliance* de los filamentos gruesos de la sarcómera tanto en activación como en alargamiento para almacenar y liberar energía mediante sus propiedades de plegamiento²⁸, además de ser un regulador del *stiffness* según modificaciones postraduccionales moduladas por estímulos mecánicos²⁹. Según Holt³⁰ esta respuesta reguladora de

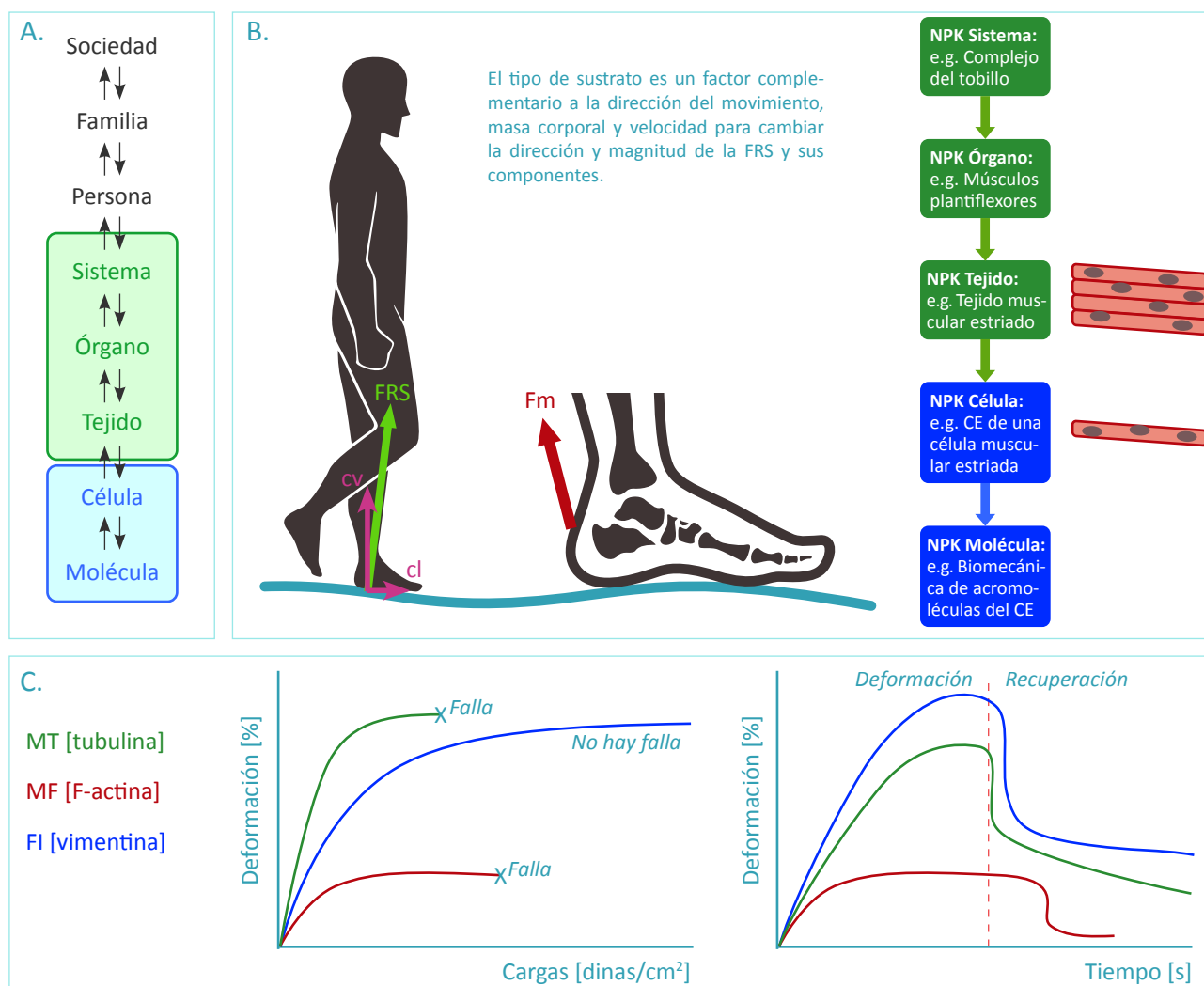
titina contribuiría a la estabilidad locomotora, permitiendo el desarrollo de fuerza muscular específica ante las demandas ambientales y específicamente del sustrato, incluso como mecanismo de compensación ante la ausencia de control neural.

Biomecánica e intercomunicación de los filamentos del CE

La estructura básica de los filamentos del CE de células eucariotas está compuesta predominantemente por polímeros lineales de tubulina (MT), actina (MF) y vimentina (FI). Uno de los primeros trabajos que evaluó

el comportamiento de las propiedades viscoelásticas de cada uno de estos polímeros por separado fue el desarrollado por Janmey *et al.*³¹. Realizaron una medición reológica mediante un péndulo de torsión (capaz de efectuar cargas oscilatorias y constantes) para cuantificar el grado de deformación (*strain*) a una determinada cantidad de carga en cizalla (*stress*) para varios períodos de tiempo. En el contexto de repetidas mediciones estáticas de deformación con varias magnitudes de estrés (cada 30s), encontraron que la red de tubulina (MT) presenta la mayor tasa de deformación y cuando la deformación excede el 50%, el MT pierde su elasticidad (sobrepasa el límite elástico). La Vimentina (FI) presenta una alta deformación, la cual es similar a los MT,

Figura 3. Aplicación esquemática del modelo IAS para la dinámica del CE según patokinesiología.



A. Descripción de los niveles de patokinesiología según Hislop (1975). B. Postura bípeda humana en un plano sagital corporal. La dirección de los vectores se representa mediante componentes (c) de la fuerza de reacción del suelo en color naranja (FRS, mayor magnitud representada en grosor) y sus componentes vectoriales en blanco (cv = vertical, cl = longitudinal). La distribución anisotrópica de cargas se ejemplifica directamente para los niveles de sistema-órgano-tejido e indirectamente para el CE celular y proteínas a nivel molecular. Fm = fuerza muscular. C. Propiedades biomecánicas de proteínas del CE mediante el comportamiento de la carga/deformación de los polímeros de F-actina, tubulina y vimentina, además de la representación de la tasa de deformación de los polímeros ante una carga constante en el tiempo (creep) además de su recuperación (esquemático desde Janmey *et al.*, 1991). Fuente: Elaboración propia.

ante cargas de baja intensidad. No obstante, cuando la intensidad de la carga es alta presenta una alta resistencia a la deformación, conservando sus propiedades elásticas. Por su parte, la F-actina (MF) es mucho más resistente a la deformación en cizalla, no obstante llegan a un límite plástico y de falla cuando se deforman más allá de ~20%. Finalmente también se evaluó el comportamiento de la fibrina, la cual se ha establecido como parte de la MEC³². Al respecto, su tasa de deformación es similar a la F-actina pero es capaz de resistir mayores cargas, manteniéndose dentro de sus límites plásticos. Del mismo modo, al evaluar las propiedades viscoelásticas de los polímeros (dado por la pendiente del gráfico de carga deformación), se verifica que esta es influenciada importantemente por una deformación adicional al sistema y en menor medida por la frecuencia del estímulo. Al respecto, la baja influencia de la frecuencia del estímulo en la respuesta viscoelástica se podría explicar por la naturaleza del estímulo de cizalla. Finalmente, al evaluar el efecto del tiempo ante una carga específica y constante de cizallamiento en los polímeros del CE, se encontró que los MF y la MEC presentan la capacidad de mantener el grado de deformación en el tiempo ante una carga de alta intensidad constante y al momento de liberar la carga, inmediatamente recuperan la forma de reposo. Todo lo contrario ocurre con los MT y los FI presentando una alta deformación ante un estímulo bajo constante y la incapacidad de recuperar su forma de reposo. Por tanto, estos resultados confirman que un estímulo que gradualmente incrementa su intensidad (en este caso fuerzas de cizalla sobre la célula) se traduce en una respuesta biológica específica a nivel de polímeros fundamentales del CE y MEC (figura 3). Ahora bien, una interrogante que emerge desde esta discusión es acerca de cuál es el mecanismo de comunicación entre estos polímeros y si estos cambios estructurales son reversibles y en qué medida esta reversibilidad depende del estímulo en intensidad, frecuencia y tiempo mediante un mecanismo de MCN asociada al CE y la MEC.

Se ha documentado que los filamentos del CE, denominados como 3 sub-sistemas, exhiben funciones acopladas necesarias para la polarización, migración celular y mecanosensibilidad. En relación a este último punto, Huber *et al.*³³ proponen evidencia de una intercomunicación del CE, la cual se efectúa según señalización química y regulación génica. Al respecto estudios *in vivo* e *in vitro* han entregado información acerca de la unión directa entre filamentos de actina y vimentina, además de la interacción entre neurofilamentos desfosforilados

con MT. Del mismo modo, resulta interesante destacar la interacción estérica no específica que existe entre los 3 sub-sistemas del CE. En este sentido, un estudio desarrollado en fibroblastos de ratón confirma que los MT penetran una densa red de filamentos de actina, cerca de la periferia celular y a una densa red de vimentina en el citoplasma. Las interacciones estéricas son de relevancia ya que se ha descrito que pueden contribuir sinérgicamente a la mecánica y al control de la forma celular por influencia de la movilidad de los filamentos del CE. Por tanto, se dispone de un segundo mecanismo de control de la integridad y biomecánica celular ante fuerzas externas.

En un estudio desarrollado por Brangwynne *et al.*³⁴, proponen que los MT pueden soportar cargas de compresión debido al refuerzo lateral (bucles protectores) que puede ejercer sobre la red de los filamentos de actina e intermedios. Estos resultados permiten inferir que durante la locomoción, cuando la masa corporal es alta (mayor fuerza compresiva) la intercomunicación dinámica de la célula permite reforzarla mediante la polimerización de MT.

Mecanotransducción y Biomecánica del Citoesqueleto: algunos focos de investigación

Un factor constante en la evolución desde que comenzó la vida en la Tierra es la fuerza de la gravedad. Najrana y Sánchez-Esteban³⁵ plantean que los diferentes niveles jerárquicos en biología (patokinesiología para el presente escrito; figura 3A) deben ser vistos como sensores de gravedad, debido a que actúan como una precarga constante. Al respecto, los modelos de microgravedad y de tensegridad han demostrado la importancia y necesidad de esta precarga para el desarrollo y función de vertebrados mediante el estudio de los mecanismos mecanobiológicos.

La MCTN se define como la traducción de señales celulares en respuesta a estímulos mecánicos^{19, 20, 36, 37, 38}. En este contexto, los investigadores han diferenciado este concepto de otros tipos de transducción de señales debido a que se asume que se produciría independientemente de la activación mediada por ligando de receptores ubicados en la superficie celular. De esta manera, se propone que su mecanismo para convertir los estímulos mecánicos en señales bioquímicas a través de la distorsión generalizada de la membrana celular¹⁹. Considerando el CE como estructura dinámica de

adaptación al medio, las cargas mecánicas son normalmente distribuidas hacia la célula mediante la MEC, estas señales mecánicas convergen en la superficie celular en receptores de adhesión conocidos como integrinas, estos receptores transmembrana se unen intracelularmente al CE de actina dentro de estructuras especializadas de adhesión focal, las cuales se definen como “soldaduras dinámicas por puntos” (del inglés *spot-welds*) entre la célula y la MEC³⁹. En tal escenario Alenghat *et al.*¹⁹ presentan un modelo de MCTN en donde el estímulo mecánico puede tener 2 fuentes de ingreso, ya sea la MEC o directamente en la superficie de la membrana celular. Todas estas señales de origen mecánico convergen en una estructura denominada adherencias focales, las cuales se encuentran ancladas a integrinas mediante fijaciones de la matriz o filamentos del CE. Las fuerzas concentradas dentro de la adherencia focal pueden estimular a un grupo de integrinas para inducir el reclutamiento de proteínas adicionales para el enlace del CE, el cual es directo para MF e indirecto para MT, como también se pueden activar cascadas de señalización asociadas a integrinas tales como MAPK/ERK y AC-cAMP –PKA. En el contexto más específico de las vías de señalización relacionadas con el CE e inducidas mediante la MCTN celular, se han propuesto como inicio de estas vías a receptores de Tirosina Kinasa (RTK), receptores acoplados a proteínas G (GPCR) y la MEC mediante integrinas, esta últimas descritas en el párrafo anterior. Hughes-Fulford y Boonstra⁴⁰ realizaron un análisis de estas vías considerando contextos de gravedad (estrés mecánico) y micro-gravedad (bajo nivel de estrés mecánico) para aclarar el rol de estas vías de señalización en la percepción de la gravedad por parte del CE de células de mamíferos.

En este escenario, llama poderosamente la atención la creciente evidencia acerca del rol de factores de transcripción, secundarios al estrés mecánico como desencadenantes de vías de señalización específicas. Al respecto se describió que el estrés mecánico en células osteogénicas promueve al factor de crecimiento fibroblástico 2 (FGF-2) el cual desencadena el crecimiento celular mediante las vías PKA y MAPK⁴¹. La participación de FGF-2 y su receptor correspondiente FGFR2 como iniciadores de esta vía fue demostrada mediante un ensayo de *immunoblot*, en donde se detecta cada vez con mayor intensidad tanto el factor de crecimiento como el receptor a medida que se incrementa el tiempo de exposición al estrés mecánico. Por su parte la participación de las vías de señalización se confirma mediante la intensidad de la detección de FGF-2 ante

inhibidores específicos de PKA y MAPK. Del mismo modo, considerando el rol de la gravedad (g) sobre la dinámica del CE mediante MT y MF, Rösner *et al.*⁴², evaluaron células de neuroblastoma humano (SH-SY5Y) y encontraron que la micro-gravedad afecta la dinámica y la disposición espacial de MT, pero no tiene influencia en la dinámica del CE de actina, el cual es promovido por condiciones de hipergravedad. De esta manera se puede verificar que el filamento más sensible ante los cambios de gravedad es el MT.

Los avances tecnológicos han permitido precisar significativamente el estudio de la mecánica celular^{37,43,44}. Al respecto se han descrito técnicas experimentales para realizar pruebas biomecánicas y de observación en células y moléculas aisladas en rangos de tamaño que va desde μm hasta mm. Dentro de las pruebas para evaluar la biomecánica celular y la interacción célula-sustrato destacan la micropipeta de aspiración y las pinzas de láser. En el caso del análisis a nivel molecular, se dispone de espectroscopia molecular de fuerza, la microscopía atómica de fuerza y la nanoindentación⁴⁴. De esta manera al revisar la literatura, se verifica el rol protagónico del CE como objeto de estudio. Charras y Horton³⁶, presentan una investigación en donde se mide la MCTN celular y se analiza su modulación mediante la utilización de microscopía atómica de fuerza. Encontraron que el CE de F-actina no fue necesario para las respuestas a la deformación mecánica, mientras que las redes de tubulina y vimentina si lo fueron. Además estimaron la magnitud de deformación necesaria para obtener una respuesta de Ca^{+2} intracelular.

Durante los últimos años, se ha reportado el efecto mecanotransductor y biomecánico celular que tendrían diferentes modificaciones postraduccionales, principalmente en los MT. En este sentido, Kerr *et al.*³⁸, presentan un trabajo en donde la detirosinación de MT modula la MCTN tanto en el músculo cardiaco como el esquelético. Considerando la musculatura apendicular, utilizaron miofibrillas del flexor corto de los dedos de ratones, al respecto, los principales resultados obtenidos confirman la aseveración anterior ya que el CE con α tubulina, el cual se somete a una inhibición de la detirosinación por Partenólido (PLT; inhibición de la enzima tubulin carbopeptidasa), se traduce en una alteración de la mecánica muscular y el módulo de elasticidad del CE, lo que se relacionaría macroscópicamente a arritmias y lesiones musculares. Esta investigación confirma la importancia de las propiedades mecánicas del CE en el proceso de MCTN lo cual da cuenta de

que se trata de un fenómeno biológico bidireccional y en segundo término la identificación de estas modificaciones en los MT, específicamente la detirosinación de α tubulina posterior a la polimerización, permitiría establecer un amplio potencial terapéutico para disfunciones del movimiento asociadas a alteraciones neuromotoras tales como son las distrofias musculares.

Nuevas preguntas asociadas a la MCTN y el movimiento durante la IAS

Si bien se ha descrito en la literatura que la MCTN sería la mejor explicación para el comportamiento locomotor adaptativo durante la fase de apoyo de las extremidades sobre la superficie (definido en este escrito como IAS) y que el principal mecanismo de acción sería a través del CE, aun es desconocido el comportamiento biomecánico de los filamentos del CE de fibras musculares vinculadas con la IAS en modelos de intervención del estímulo mecánico (modelo de la figura 3). En tal contexto, resultaría interesante profundizar el conocimiento acerca de las implicancias bidireccionales de la dualidad dinámica CE-movimiento-superficie, considerando a la morfología y la postura del apéndice o miembro de apoyo como factor, así como se observa en la naturaleza con las posturas plantigrada, digitigrada y unguligrada de mamíferos⁴⁵, en los sistemas de asistencia en rehabilitación humana y de animales, además de los tipos de calzado en humanos.

La relevancia de esta investigación radica en 2 elementos que se fundamentan en la interacción bidireccional entre estímulo mecánico y micro-estructura biológica del CE, a) conocer los efectos específicos de estímulos mecánicos para la función biomecánica del CE permitiría en el área de las ciencias del movimiento plantear nuevas estrategias de intervención, considerando la restricción o incremento de la MCTN mediante elementos ortésicos, protésicos y dispositivos de estimulación propioceptiva. Del mismo modo, a nivel celular y molecular, las proyecciones que provienen desde la aplicación de nuevas tecnologías para controlar y expresar modificaciones postraduccionales en la estructura del CE, las cuales además son controladas por mecanismos de MCTN, permitiría abrir ventanas de intervención interdisciplinaria en disfunciones asociadas al movimiento.

Dentro de las proyecciones de esta conceptualización en Kinesiología se encuentra la posibilidad de validar el

modelo de MCTN para diferentes taxa y contextos de movimiento. Del mismo modo, sería interesante disponer de un modelo de suspensión para evaluar el efecto de microgravedad o gravedad 0 sobre a mecánica del CE. Además analizar el posible efecto sumativo del entrenamiento junto con la carga de peso y las propiedades de anisotropía. Por último, resulta evidente la necesidad de levantar un modelo de MCTN considerando también la manipulación del sustrato, esto permitiría incorporar nuevas herramientas para la intervención y prevención de desórdenes del movimiento vinculados a la locomoción.

Agradecimientos

A la Dra. Ilona Concha Gravinge por sus sabios consejos y generosidad académica para desarrollar esta idea y al Médico Veterinario John Quiroga Ardiles, por sus invaluable comentarios y creer que las preguntas en ciencias deben tener un manejo interdisciplinario.

Referencias

1. Koshland DE. Special essay. The seven pillars of life. *Science*. 2002 Mar 22;295(5563):2215-2216.
2. Campbell NA, Reece JB. *Biología*. 7 ed. Editorial Médica Panamericana, Madrid, España. 2007. p. 2-26.
3. Hislop, H. J. (1975). Tenth Mary McMillan lecture: The not-so-impossible dream. *Physical therapy*, 55(10), 1069-1080.
4. Dada JO, Mendes P. Multi-scale modelling and simulation in systems biology. *Integr Biol (Camb)*. 2011 Feb;3(2):86-96.
5. Grizzi F, Chiriva-Internati M. The complexity of anatomical systems. *Theor Biol Med Model*. 2005 Jul 19;2:26.
6. Borelli GA. On the movement of animals. [Maquet P, translate 1989]. 1 ed. *Springer Science & Business Media*; 1743. 469 pp.
7. Bramble DM, Lieberman DE. Endurance running and the evolution of Homo. *Nature*. 2004 Nov 18; 432(7015):345-352.

8. Alexander RM. Principles of Animal Locomotion. 1 ed. Princeton University Press, Princeton, New Jersey, and Woodstock, Oxfordshire, United Kingdom; 2003. 371 pp. ISBN 0-691-08678-8.
9. Nathan R, Getz WM, Revilla E, Holyoak M, Kadmon R, Saltz D, Smouse PE. A movement ecology paradigm for unifying organismal movement research. *PNAS*. 2008;105(49), 19052-19059.
10. Shubin, N., Tabin, C., & Carroll, S. (1997). Fossils, genes and the evolution of animal limbs. *Nature*, 388(6643), 639.
11. Ashley-Ross MA, Bechtel BF. Kinematics of the transition between aquatic and terrestrial locomotion in the newt *Taricha torosa*. *J Exp Biol*. 2004 Jan;207(Pt3):461-474.
12. Carrier, D. R. (1996). Ontogenetic limits on locomotor performance. *Physiological zoology*, 69(3), 467-488.
13. Herrel, A., & Gibb, A. C. (2005). Ontogeny of performance in vertebrates. *Physiological and biochemical Zoology*, 79(1), 1-6
14. Biewener, A., & Daniel, T. (2010). A moving topic: control and dynamics of animal locomotion.
15. Mazouchova, N., Gravish, N., Savu, A. & Goldman, D. I. (2010). Utilization of granular solidification during terrestrial locomotion of hatchling sea turtles. *Biol. Lett.* 6, 398–401.
16. Kardong, K. V. (2009). Vertebrates: Comparative anatomy, function, evolution. Boston: McGraw-Hill Higher Education.
17. Horner, A. M., & Jayne, B. C. (2014). Lungfish axial muscle function and the vertebrate water to land transition. *PLoS one*, 9(5), e96516.
18. Aiello, B. R., Westneat, M. W., & Hale, M. E. (2017). Mechanosensation is evolutionarily tuned to locomotor mechanics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(17), 4459-4464.
19. Alenghat, F. J., & Ingber, D. E. (2002). Mechano-transduction: all signals point to cytoskeleton, matrix, and integrins. *Sci StKE*, 119(6).
20. Schilder, R. J. (2016). (How) do animals know how much they weigh?. *Journal of Experimental Biology*, 219(9), 1275-1282.
21. Lovegrove, B. G. (2004). Locomotor mode, maximum running speed, and basal metabolic rate in placental mammals. *Physiological and Biochemical Zoology*, 77(6), 916-928
22. Alberts, B., et al. (2015). Molecular biology of the cell. 5th ed. New York, NY : Garland Science, Taylor and Francis Group.
23. Hatami-Marbini, H., & Mofrad, M. R. (2011). Cytoskeletal mechanics and rheology. In Advances in Cell Mechanics (pp. 167-188). Springer, Berlin, Heidelberg.
24. Lodish, H. F., et al. (2013). *Molecular cell biology*. 7th ed. New York: W.H. Freeman and Co.
25. Lam, M., & Calvo, F. (2019). Regulation of mechanotransduction: Emerging roles for septins. *Cytoskeleton*, 76(1), 115-122.
26. Hohmann, T., & Dehghani, F. (2019). The Cytoskeleton—A Complex Interacting Meshwork. *Cells*, 8(4), 362.
27. Trinick, J. (1996). Cytoskeleton: titin as a scaffold and spring. *Current Biology*, 6(3), 258-260.
28. Popa, I., & Berkovich, R. (2018). Mechanobiology: protein refolding under force. *Emerging Topics in Life Sciences*, 2(5), 687-699.
29. Herrero-Galán, E., Martínez-Martín, I., & Alegrecbollada, J. (2018). Redox regulation of protein nanomechanics in health and disease: Lessons from titin. *Redox biology*, 101074.
30. Holt, N. C. (2019). Beyond bouncy gaits: The role of multiscale compliance in skeletal muscle performance. *Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological and Integrative Physiology*.
31. Janmey, P. A., Euteneuer, U., Traub, P., & Schliwa, M. (1991). Viscoelastic properties of vimentin compared with other filamentous biopolymer networks. *The Journal of cell biology*, 113(1), 155-160.

32. Alovskaya, A., Alekseeva, T., Phillips, J. B., King, V., & Brown, R. (2007). Fibronectin, collagen, fibrin-components of extracellular matrix for nerve regeneration. *Topics in Tissue Engineering*, 3, 1-26.
33. Huber, F., Boire, A., Lopez, M. P., & Koenderink, G. H. (2015). Cytoskeletal crosstalk: when three different personalities team up. *Current opinion in cell biology*, 32, 39-47.
34. Brangwynne, C. P., MacKintosh, F. C., Kumar, S., Geisse, N. A., Talbot, J., Mahadevan, L., ... & Weitz, D. A. (2006). Microtubules can bear enhanced compressive loads in living cells because of lateral reinforcement. *J Cell Biol*, 173(5), 733-741.
35. Najrana, T., & Sanchez-Esteban, J. (2016). Mechanotransduction as an Adaptation to Gravity. *Frontiers in Pediatrics*, 4, 140.
36. Charras, G. T., & Horton, M. A. (2002). Single cell mechanotransduction and its modulation analyzed by atomic force microscope indentation. *Biophysical journal*, 82(6), 2970-2981.
37. Paluch, E. K., Nelson, C. M., Biais, N., Fabry, B., Moeller, J., Pruitt, B. L., ... & Federle, W. (2015). Mechanotransduction: use the force (s). *BMC biology*, 13(1), 47.
38. Kerr, J. P., Robison, P., Shi, G., Bogush, A. I., Kempema, A. M., Hexum, J. K., ... & Prosser, B. L. (2015). Detyrosinated microtubules modulate mechanotransduction in heart and skeletal muscle. *Nature communications*, 6.
39. Burridge, K., & Chrzanowska-Wodnicka, M. (1996). Focal adhesions, contractility, and signaling. *Annual review of cell and developmental biology*, 12(1), 463-519.
40. Hughes-Fulford, M., & Boonstra, J. (2010). Cell mechanotransduction: cytoskeleton and related signaling pathways. *Cell Mechanochemistry. Biological Systems and Factors Inducing Mechanical Stress, such as Light, Pressure and Gravity*, 75-95.
41. Li, C. F., & Hughes-Fulford, M. (2006). Fibroblast Growth Factor-2 Is an Immediate-Early Gene Induced by Mechanical Stress in Osteogenic Cells. *Journal of Bone and Mineral Research*, 21(6), 946-955.
42. Rösner, H., Wassermann, T., Möller, W., & Hanke, W. (2006). Effects of altered gravity on the actin and microtubule cytoskeleton of human SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Protoplasma*, 229(2), 225-234.
43. Lulevich, V., Zink, T., Chen, H. Y., Liu, F. T., & Liu, G. Y. (2006). Cell mechanics using atomic force microscopy-based single-cell compression. *Langmuir*, 22(19), 8151-8155.
44. Lim, C. T., Zhou, E. H., Li, A., Vedula, S. R. K., & Fu, H. X. (2006). Experimental techniques for single cell and single molecule biomechanics. *Materials Science and Engineering: C*, 26(8), 1278-1288.
45. Carrano, M. T. (1997). Morphological indicators of foot posture in mammals: a statistical and biomechanical analysis. *Zoological Journal of the Linnean Society*, 121(1), 77-104.

Conflictos de interés

El autor declara no tener conflictos de intereses al desarrollar este manuscrito.

Correspondencia

Paul Alejandro Medina González
 paulmedinagonzalez@gmail.com; pmedina@ucm.cl
 Teléfono: +56 71 2413622