

Papel de **TMC1** y **TMC2** en la MECANOTRANSDUCCIÓN en el **vestíbulo** y la **cóclea**

Catalina **Valdés Baizabal**

La mecanotransducción es un proceso fundamental en el sistema auditivo y vestibular que consiste en convertir los estímulos mecánicos del sonido, la atracción gravitatoria y los movimientos de la cabeza en señales eléctricas y es mediado por las células ciliadas de dichos sistemas. Este proceso inicia con la apertura de canales catiónicos que se encuentran cerca de las puntas de los estereocilios (cílios) de las células sensoriales del oído interno (células ciliadas). Uno de los problemas que ha permanecido sin solución hasta nuestros días es el de definir los mecanismos moleculares que permiten a las células ciliadas convertir los estímulos mecánicos en cambios de su potencial eléctrico.

Recientemente se propuso que en el proceso de mecanotransducción participan las proteínas TMC1 y TMC2 (denominadas así por sus siglas en inglés: *Transmembrane Channel Like 1, 2*). El RNAm de TMC1 se expresa en células ciliadas de los sistemas auditivo y vestibular, y los genes que codifican para la expresión de tales proteínas son *Tmc1* y *Tmc2*. Respecto a la localización de las proteínas TMC, al marcarse con proteína fluorescente verde se observa que en el oído interno estas proteínas se localizan en las células sensoriales (células ciliadas) tanto de la cóclea como del sistema vestibular, cerca de la punta de los estereocilios de dichas células.

Su papel en la mecanotransducción se determinó por varios hallazgos. Por ejemplo, las mutaciones en los genes que codifican para los TMC1 causan pérdida de la audición sin disfunción vestibular en ratones y humanos, lo cual apunta a una participación principal de TMC1 en audición y de TMC2 predominantemente en funciones vestibulares pues, además, se sabe que la expresión de *Tmc2* es transitoria en células ciliadas de la cóclea (unos días después de nacer) y es persistente en células ciliadas vestibulares. Experimentalmente se encontró que los ratones con delección de *Tmc1* son sordos y los que tienen delección de *Tmc2* son fenotípicamente normales. A su vez, los que tienen delección de ambos genes, tienen disfunción vestibular, sordera y poseen células ciliadas estructuralmente normales pero que carecen de sensibilidad a los estímulos mecánicos.¹ La expresión exógena de TMC1 y TMC2 rescata la mecanotransducción en células ciliadas mutantes de *Tmc1* y *Tmc2*. Esos resultados indican que las

proteínas TMC1 y TMC2 son necesarias para la mecanotransducción y pueden ser componentes estructurales de dicho proceso.¹

La importancia de los modelos de delección de genes *Tmc1* y *Tmc2* es que pueden aislarse células que constituyan un sistema para estudiar los canales de mecanotransducción sin modificar las funciones de otras proteínas accesorias necesarias en el complejo aparato molecular relacionado con la mecanotransducción en células ciliadas, y permite demostrar que las proteínas codificadas por esos genes son componentes integrales del complejo de mecanotransducción.²

Además de su papel en la mecanotransducción, se ha encontrado que el *Tmc1* participa en el tráfico de moléculas a la membrana plasmática o que sirve como una señal intracelular reguladora para la diferenciación de células ciliadas inmaduras en receptores auditivos completamente funcionales.³ Se llegó a esa conclusión pues las células ciliadas internas y externas de la cóclea expresan *Tmc1* y *Tmc2* desde estados tempranos del desarrollo y, en ratones mutantes (por mutaciones dominantes y recesivas de TMC1), las células tenían apariencia y propiedades biofísicas normales pero no había o eran menores las corrientes iónicas de potasio que contribuyen a la maduración celular, por lo que se piensa que TMC1 puede tener además una función importante en la modulación de los canales de potasio de las células ciliadas internas.⁴ Además, la maquinaria de exocitosis de neurotransmisor en las células ciliadas internas de la cóclea de mutantes no se desarrolló de manera normal a juzgar por la persistencia de características de inmadurez de la corriente de calcio.³

ESTRUCTURA

De manera general, las TMC1 y TMC2 son miembros de la familia de genes TMC que incluyen a otros siete miembros. Aunque no se conoce con precisión su función se considera que codifican para proteínas integrales de membrana que tienen al menos seis dominios que atraviesan la membrana celular. La topología de dichos segmentos se confirmó por la expresión de TMC1 de ratón en sistemas heterólogos y se sugiere que pudieran tener la función de receptor, bomba, transportador o canal. En la Figura 1 se muestra un modelo del TMC1 expresado en células COS-7 o HeLa que contiene seis segmentos que atraviesan la membrana con la porción amino y carboxilo terminal de la proteína orientadas hacia el citoplasma. Entre los dominios 4 y 5 hay un asa citoplásmica larga. Las dos

partes grises del asa pueden estar asociadas a la membrana o porciones reentrantes, pues son regiones hidrofóbicas conservadas.⁵

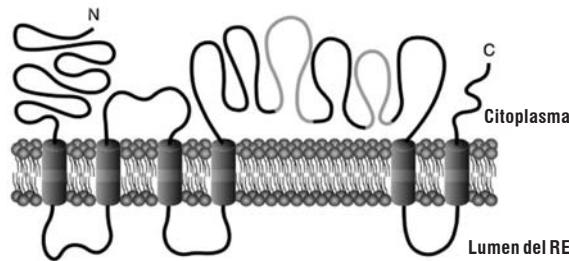


Fig. 1 Modelo para la topología de las proteínas de membrana de TMC1 de ratón. RE: Retículo Endoplásmico (Modificado de Labay *et al.*, 2010).

Mediante estudios de inmunolocalización se ha encontrado que TMC1 se expresa en células ciliadas de la cóclea, en neuronas del ganglio espiral, células de soporte del órgano de Corti y en el ligamento espiral del oído interno. Con la finalidad de obtener modelos animales con pérdida de audición por mutación del gen *Tmc1*, se hicieron cambios en la secuencia de ADN por mutagénesis dando lugar a tres modelos de ratón denominados baringo, nice y stitch, y se observó que el mutante stitch desarrolla una pérdida de la audición de un modo severo a las cuatro semanas, y a las ocho semanas era totalmente sordo. A su vez, los mutantes baringo y nice, a las cuatro semanas ya eran profundamente sordos. Ninguna de las tres cepas mostró daño vestibular, corroborando la idea de que TMC1 es fundamental para la mecanotransducción en la cóclea y que en el vestíbulo la ausencia de TMC1 puede ser compensada por TMC2.⁶

R E F E R E N C I A S

- ¹ Kawashima Y, Géléc GS, Kurima K, Labay V, Lelli A, Asai Y, Makishima T, Wu DK, Della Santina CC, Holt JR, Griffith AJ. Mechanotransduction in mouse inner ear hair cells requires transmembrane channel-like genes. *J Clin Invest* 121 (2011) 4796-809.
- ² Lin X. Perception of sound and gravity by TMC1 and TMC2. *J Clin Invest* 121 (2011) 4633-6.
- ³ Marcotti W, Erven A, Johnson SL, Steel KP, Kros CJ. *Tmc1* is necessary for normal functional maturation and survival of inner and outer hair cells in the mouse cochlea. *J Physiol* 574 (2006) 677-98.
- ⁴ Santos RL, Wajid M, Khan MN, McArthur N, Pham TL, Bhatti A, Lee K, Irshad S, Mir A, Yan K, Chahrour MH, Ansar M, Ahmad W, Leal SM. Novel sequence variants in the TMC1 gene in Pakistani families with autosomal recessive hearing impairment. *Hum Mutat* 26 (2005) 396.
- ⁵ Labay V, Weichert RM, Makishima T, Griffith AJ. Topology of transmembrane channel-like gene 1 protein. *Biochemistry* 49 (2010) 8592-8.
- ⁶ Manji SS, Miller KA, Williams LH, Dahl HH. Identification of three novel hearing loss mouse strains with mutations in the *Tmc1* gene. *Am J Pathol* 180 (2012) 1560-9.

Catalina Valdés Baizabal
Instituto de Fisiología, BUAP
cvbaizabal@live.com.mx

De BICÉFALOS tunicados*

Autor anónimo

iEfraín! –dijo el catequista con voz gruesa transmutada en dedo flamígero–, ilos instrumentos musicales no se tocan solos, siempre hay quien los ejecuta, quien los dirige! De inmediato sentí que ese “quier” iba con mayúsculas, al tiempo que me sentía frustrado pues no había posibilidad alguna de réplica. Era el dictum, la sentencia.

Tenía razón, él; mi ejemplo para explicar la teoría monista de la relación cerebro/mente había tenido alguna falla. Como siempre, la dificultad de palabra me había ganado. Pasé largo rato rumiando cómo corregir y, por fin, se me ocurrió la cosa, o el cómo:

Imaginemos que el cerebro humano es como un objeto musical que se ejecuta solo; algo infinitamente más complejo que una computadora. Cuando tiene que “emitir su música”, o comunicarse con otros, emplea un dispositivo que le da sonido a lo que piensa. De tal modo surge de lo material una propiedad nueva que ahora pertenece al tiempo, como la música. Es el sonido de nuestros pensamientos a través del habla. Y este objeto maravilloso, cuando está silente, a solas, trabaja para sí mismo, piensa sin emitir sonido alguno –aunque a veces gruñe, ríe, o canta–, y también lo hace cuando duerme, pero con otras características. Así, la mente no es ajena al cerebro, es algo que surge de su actividad compleja y organizada, luego de unos millones de años de saltos evolutivos.

Ahora recuerdo haber terminado mi explicación hablada apropiándome de un símil poético, o de un axioma geométrico, ya no sé, pero dije algo así como: la mente surge del cerebro como la música del instrumento.

Aún me sorprende la determinante aseveración del barbado catequista. ¿Acaso no era ese un espacio para leer y debatir ideas? Una vez más, creo haberme equivocado de lugar y de momento, o de espacio y tiempo. Si ya concilié la complicada relación de la mente con el cerebro –creo–, ¿por qué nunca puedo estar en el lugar y en el momento adecuados? ¿O es que topé con la Iglesia, otra vez?

*Profesor Soto: te adjunto un breve relato que un paciente psiquiátrico me lanzó a la cabeza como proyectil hecho bola de papel. Quizá podría ser de interés, de ahí que lo someto a la consideración del consejo editorial de *Elementos*. Por obvias razones omito el nombre del autor. En el remoto caso de que aceptaran publicarlo, sugiero dejarlo tal cual, ya que la sintaxis dice mucho acerca de la disgregación conceptual de los psicóticos y entreteñe a los patopsicolingüistas. Saludos.
Efrain Aguilar, aguilar01@gmail.com