

# LA RELACION DE LAS CÉLULAS CON EL ENTORNO

## ROL DE LAS MOLÉCULAS DE ADHESIÓN Y LA MATRIZ EXTRACELULAR

**Prof. Dr. Miguel Angel Sosa**  
**FCM-UNCuyo**

### Objetivos del aprendizaje

- Entender de qué modo las células interactúan con el entorno para formar tejidos.
- Conocer el funcionamiento de las moléculas de adhesión
- Conocer el rol de la matriz extracelular en las interacciones de las células con el entorno.
- 
- Interpretar la función de las moléculas de adhesión y de la matriz extracelular a través de su estructura.
- Relacionar la estructura de la matriz con las características de cada tejido.
- Relacionar el funcionamiento de las moléculas de adhesión y la matriz extracelular con: migración celular, dinámica del citoesqueleto, dinámica de la membrana celular, transducción de señales y la formación de diversos tejidos.

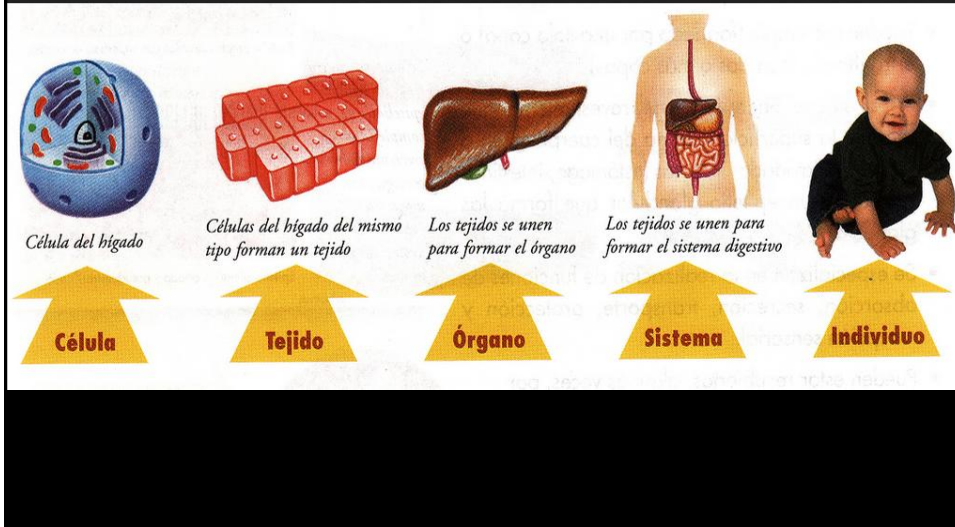
## Temas con los que hay que relacionar:

- Membrana plasmática (Proteínas de membrana: integrinas)
- Citoesqueleto (filamentos de actina, filamentos de queratina)
- Estructura de carbohidratos y proteínas.(glicosaminoglicanos y proteoglicanos).
- Transducción de señales (Rho, Rac etc.).
- Tejidos (curso de la Célula al Hombre).

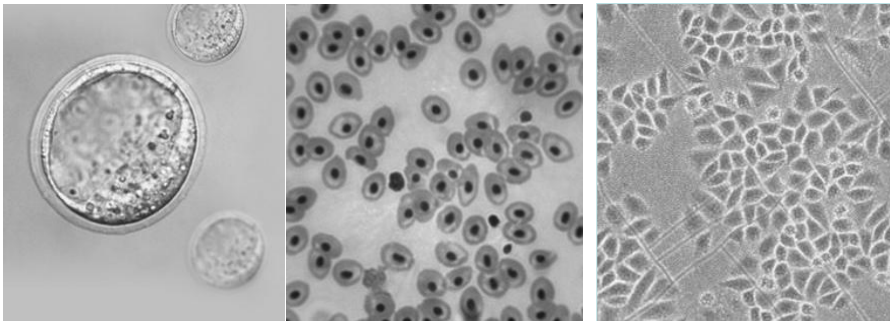
### TEMARIO

- **PRIMERA PARTE**
- Generalidades
- Moléculas de adhesión
- Interacciones célula-célula
- Uniones intercelulares
- **SEGUNDA PARTE**
- Interacciones célula-matriz
- Funciones de la matriz:
- Estructura y composición química.
- Regulación de la matriz; rol de las metaloproteinasas.
- Relación matriz-citoesqueleto
- **TERCERA PARTE**
- Migración celular

## Cuando las células se agrupan

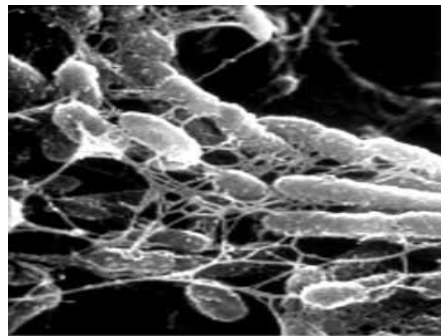


- Los estudios sobre las células **individuales** pueden ser extrapolados al **conjunto** de células, más allá de algunos cambios derivados de la interacción entre ellas.



- En los tejidos las células **pueden interactuar** con:
- **Otras células**
- **Matriz extracelular**
- **Mediante:** Moléculas de Adhesión

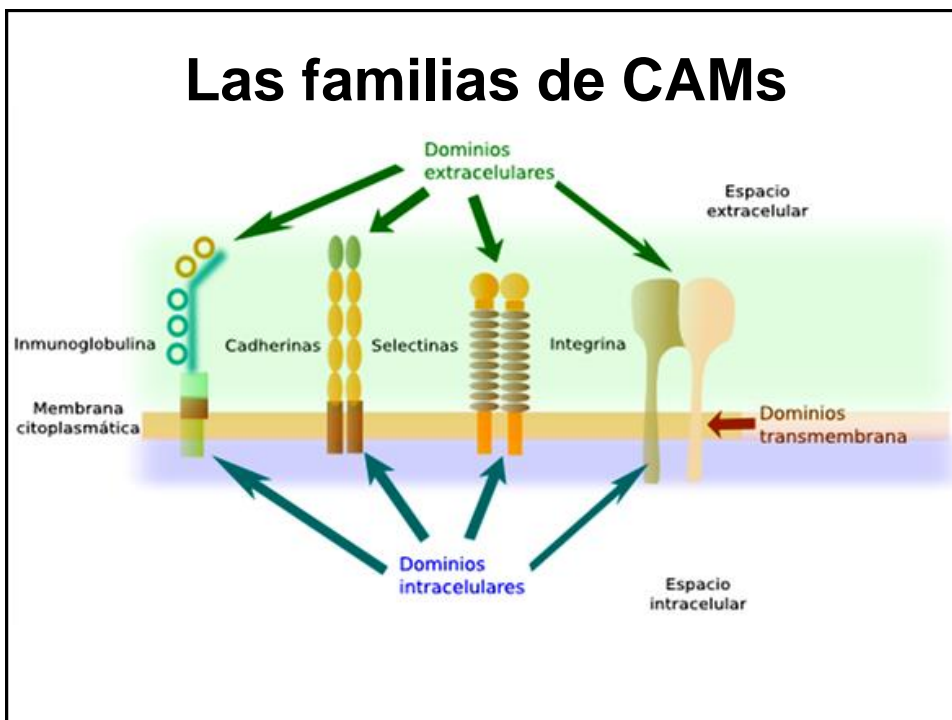
“Las células han desarrollado sistemas que les permite interactuar con otras células”



Las moléculas de adhesión = **CAMs**

## Las familias de CAMs

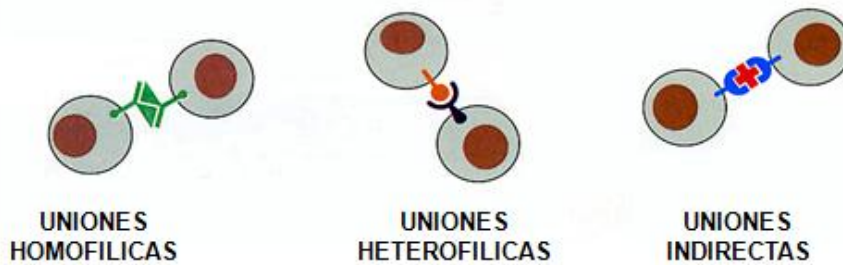
- Cadherinas
- Inmunoglobulinas (ICAMs)
- Integrinas
- Selectina

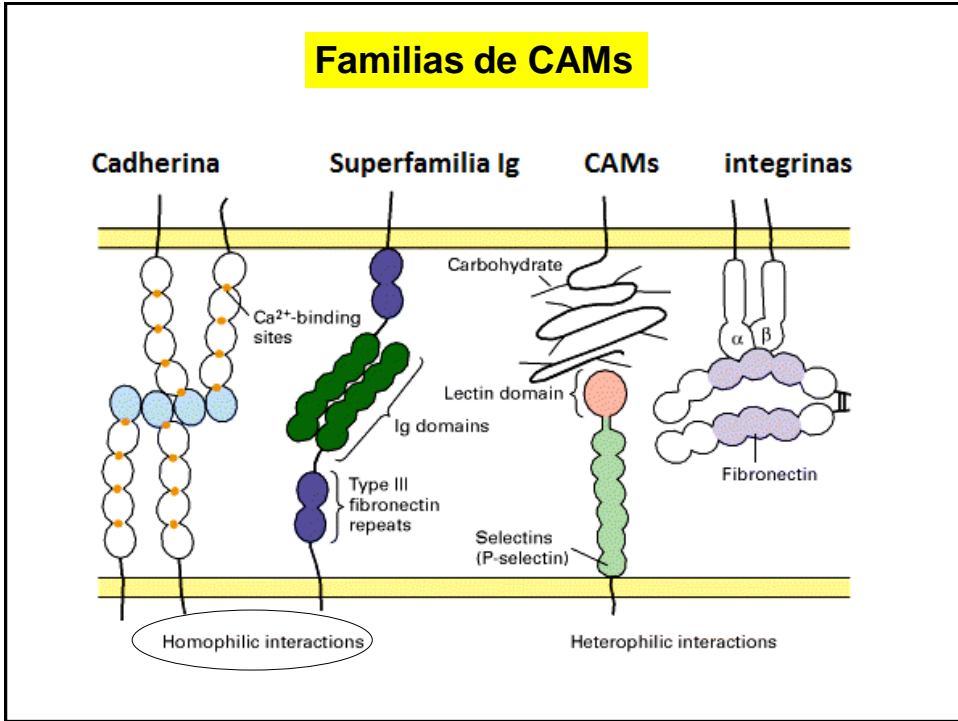


## CAMs en:

- Interacción CELULA-CELULA
- Interacción CELULA-MATRIZ

### LA CELULA EN SU CONTEXTO INTERACCIONES CELULA-CELULA





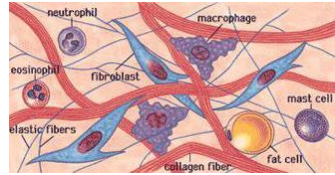
## FAMILIAS DE PROTEINAS DE ADHESION (CAMs)

- **CADHERINAS**
- **INMUNOGLOBULINAS (ICAM, VCAM)**
- **INTEGRINAS**
- **SELECTINAS**

This schematic shows the general structure of four CAM families: Cadherinas (green line with a horizontal bar), I-CAMs (green line with a green circle), Integrinas (green line with a green oval), and Selectinas (green line with a green hook).

This schematic shows Integrinas (green line with a green oval) interacting with Proteoglicanos (green line with a green circle) and the Matrix extracelular (yellow area).

# Las interacciones entre células



**Directas  
(EPITELIO)**

**Indirectas  
(TEJIDO  
CONECTIVO)**

## Interacciones HOMOTÍPICAS y HETEROTÍPICAS

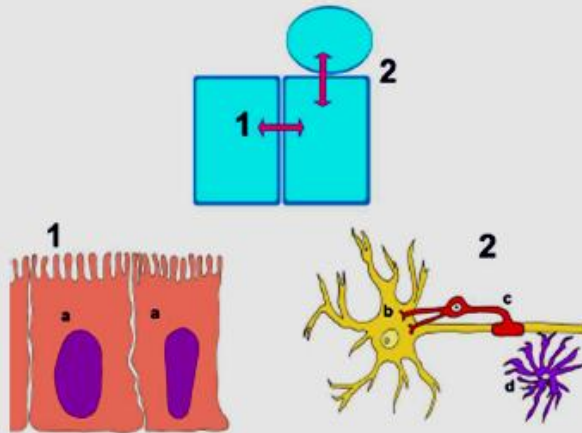


Figura 1. Tipos de uniones celulares. 1. homotípica; 2. heterotípica. a. células cilíndricas intestinales; b. neurona; c. oligodendrocito; d. astrocito. Modificado de Rikitake *et al.* (2012).

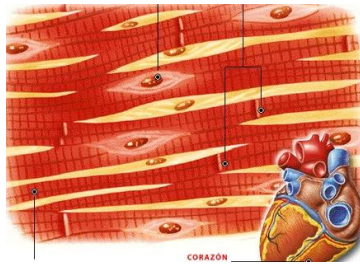


## Interacción CÉLULA-CÉLULA

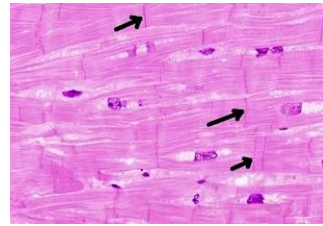
- Firmes: más duraderas y complejas



Epitelio



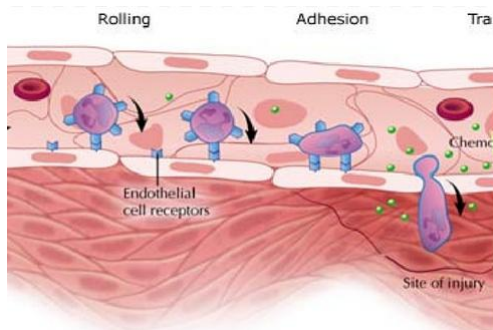
Músculo cardíaco



Músculo esquelético

## Interacción CÉLULA-CÉLULA

- Más débiles: transitorias, cumplen una función determinada y se debilita la interacción.

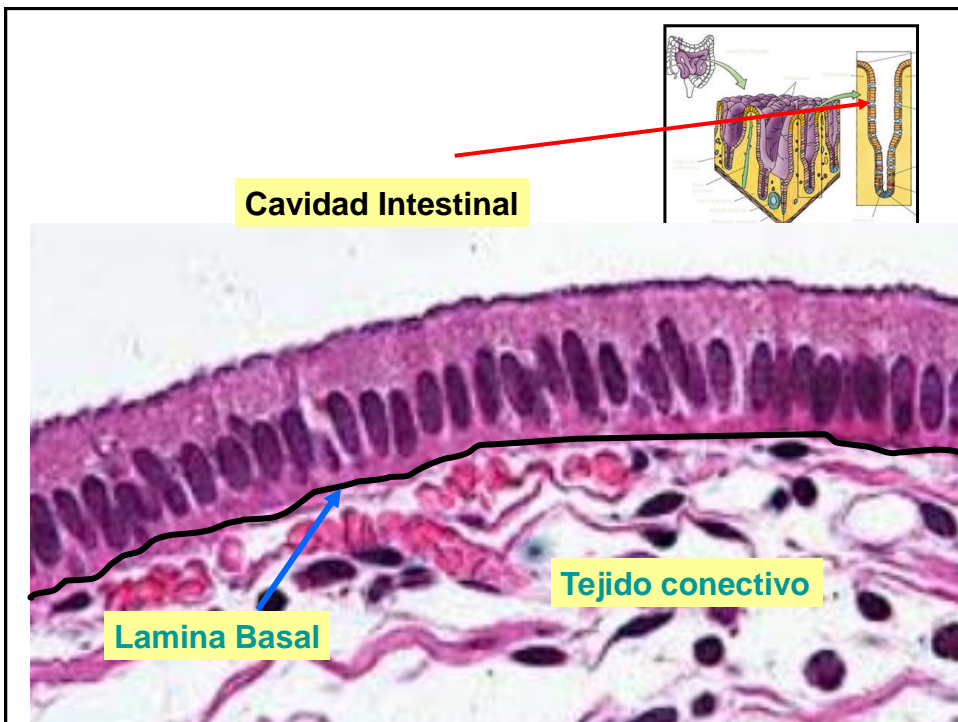


Interacción LEUCOCITO-CÉLULA ENDOTELIAL en el proceso inflamatorio

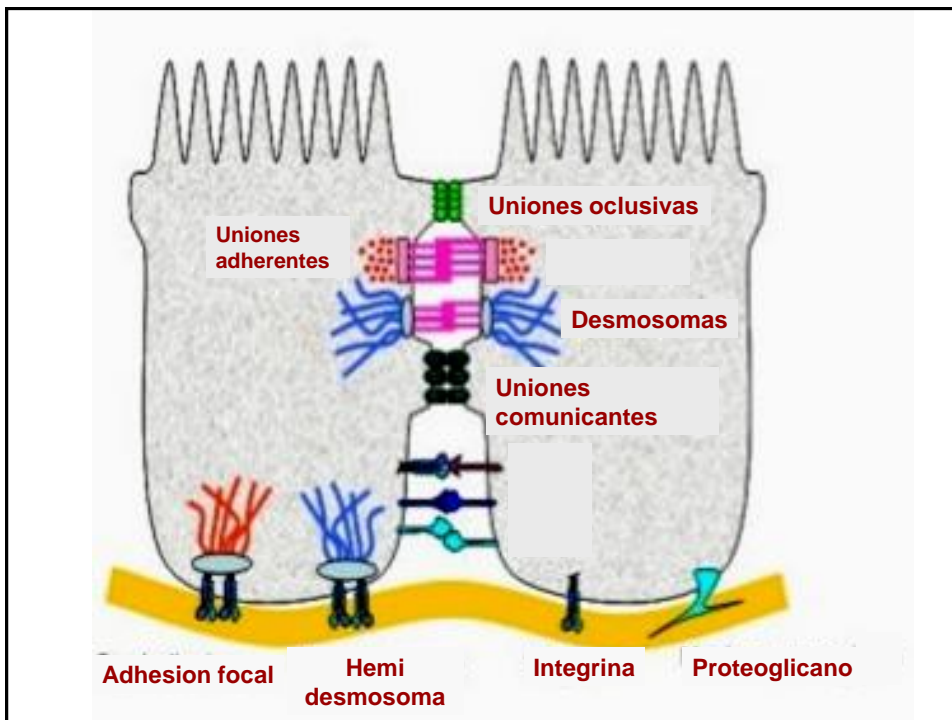
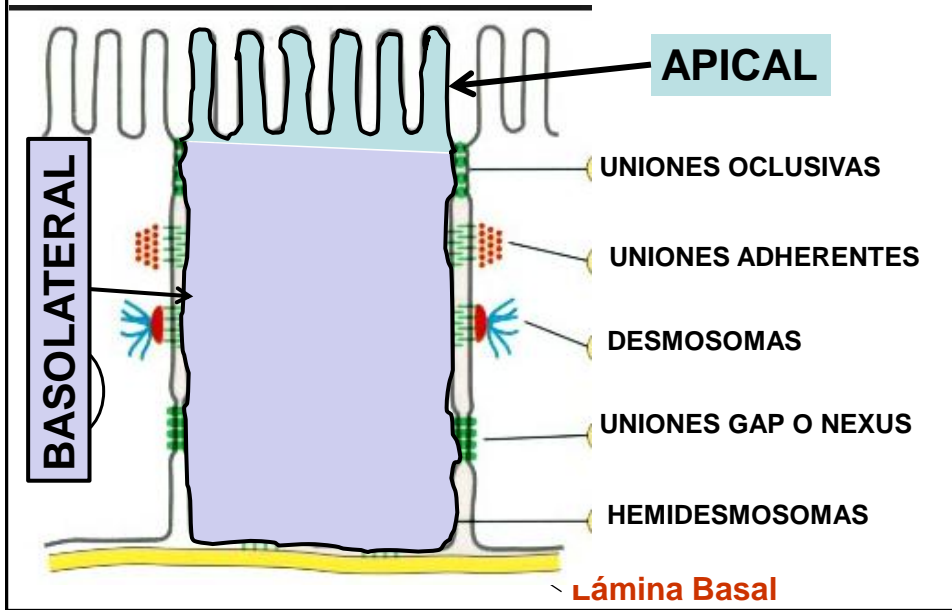
¡EN LAS CÉLULAS MIGRATORIAS!!!!

# Interacción **CÉLULA-CÉLULA**

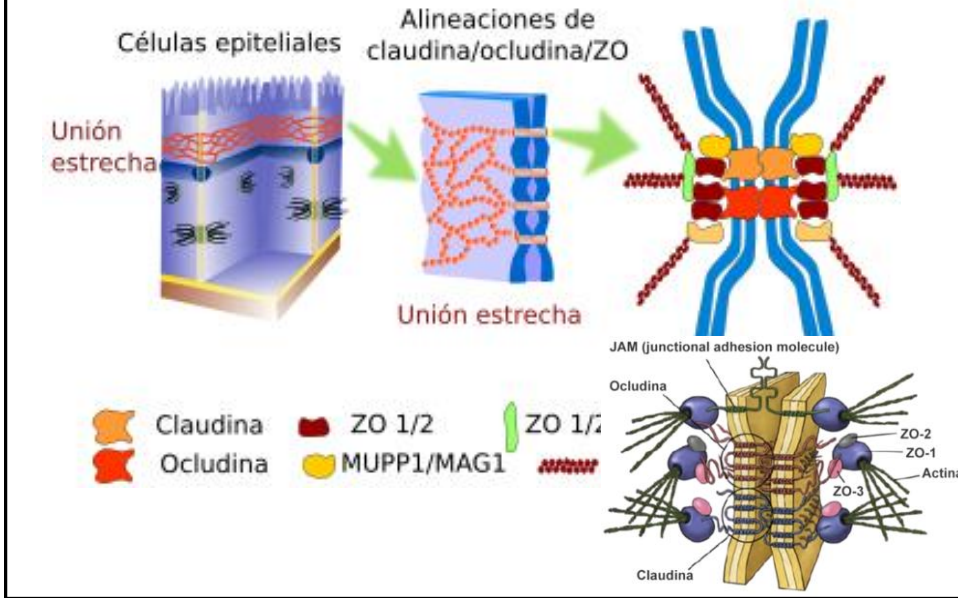
- Cómo están formados los **EPITELIOS**



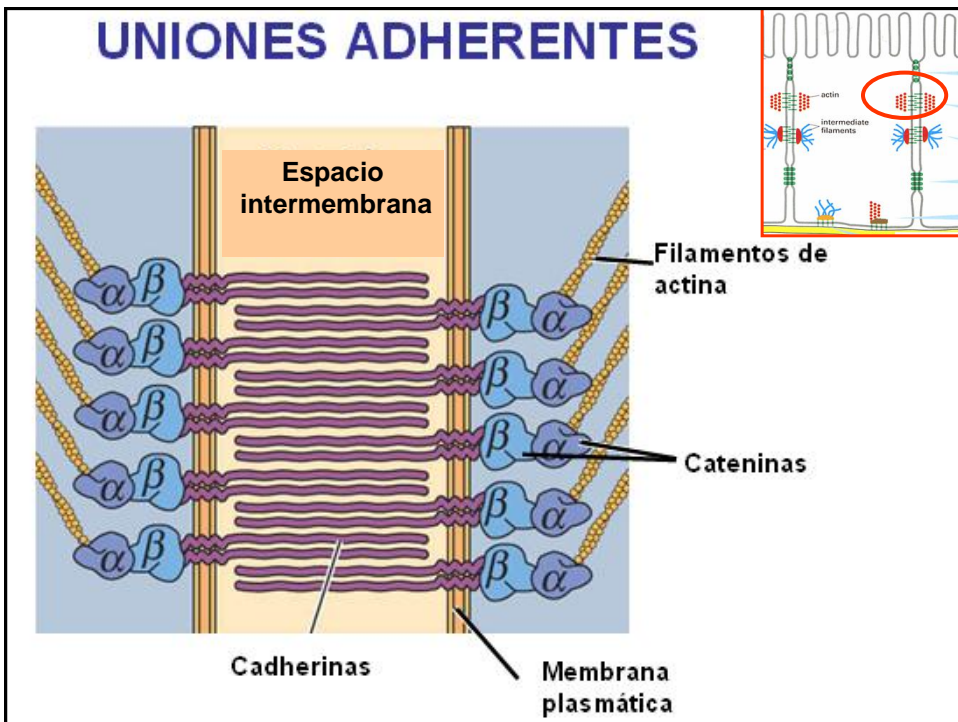
## Tipos de uniones en un epitelio



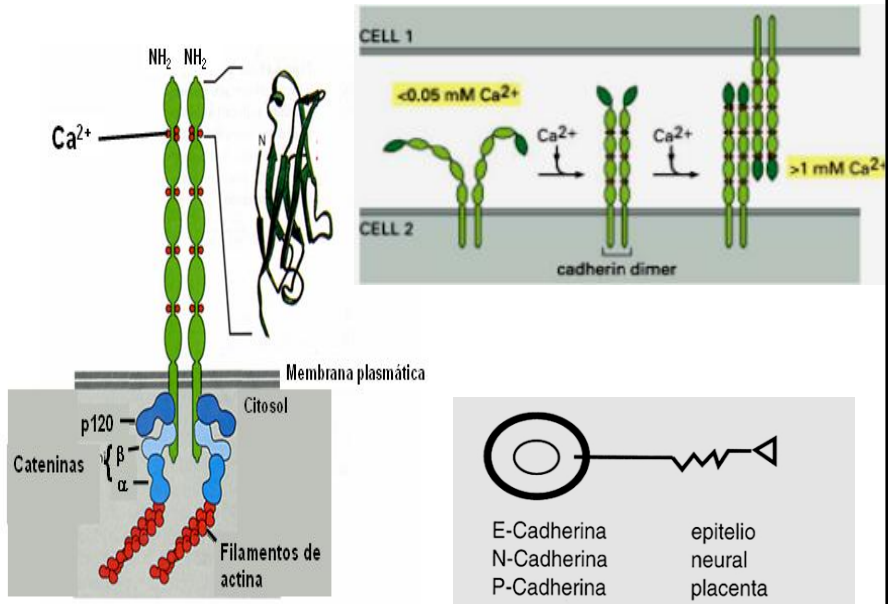
## Uniones estrechas ("uniones oclusivas o tight junctions")



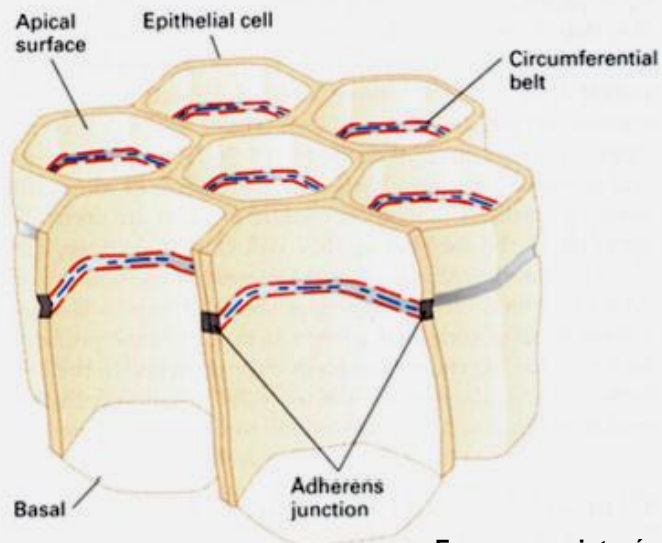
## UNIONES ADHERENTES



## Moléculas de adhesión: CADHERINAS



## Citoesqueleto de actina en uniones adherentes intercelulares



Lodish et al.

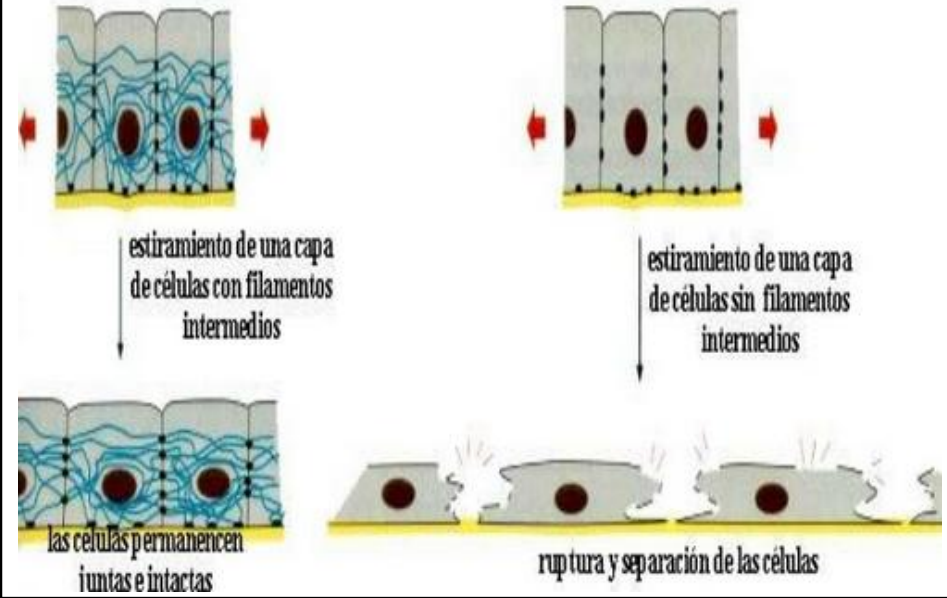
Forman un cinturón continuo en el perímetro de las células

# LOS DESMOSOMAS

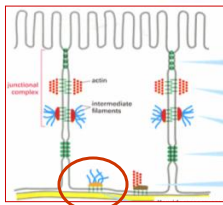
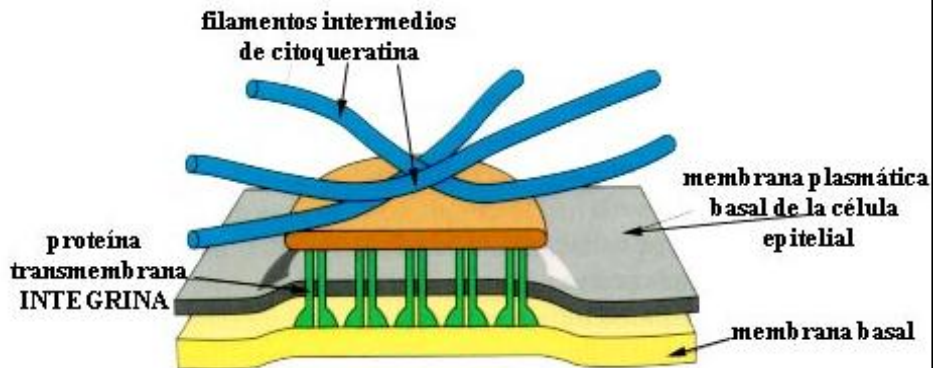
DESMOCOLINA
DESMOGLEINA

## Discos intercalares (músculo cardíaco)

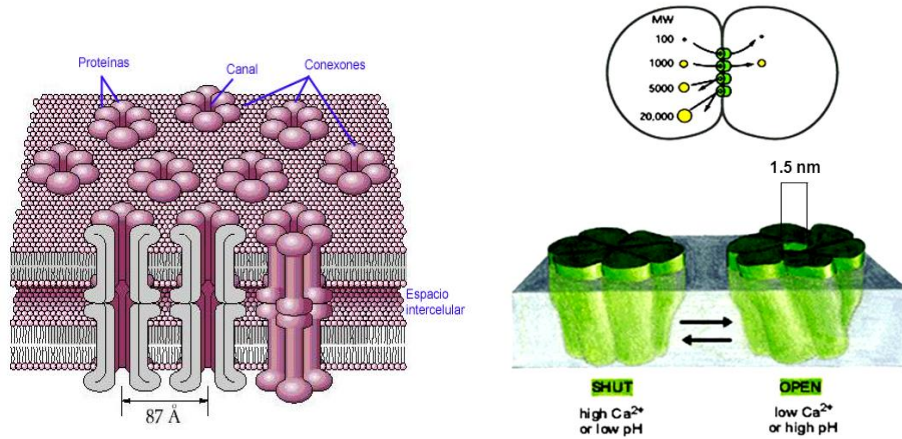
## CUANDO LOS DESMOSOMAS NO CUMPLEN SU FUNCIÓN



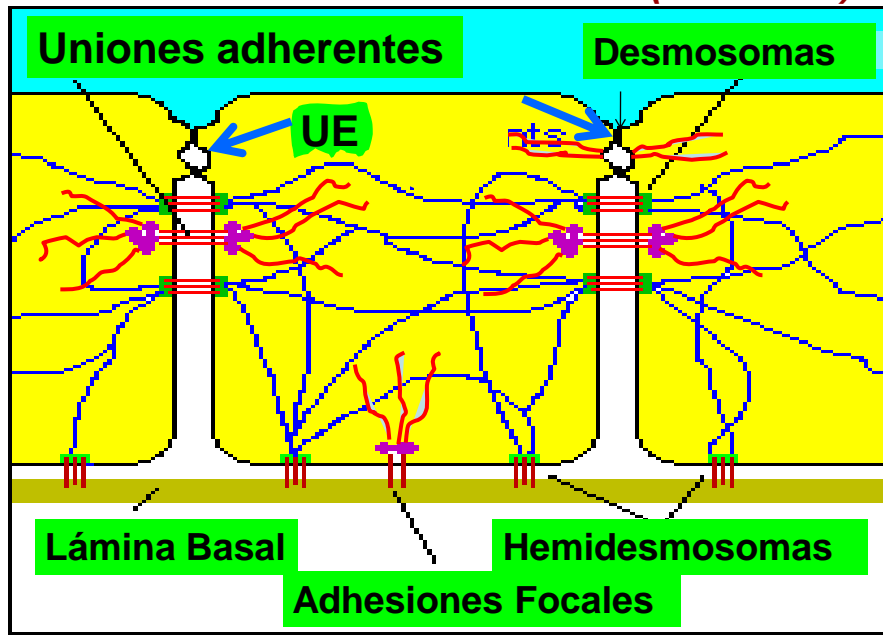
## Hemidesmosoma



## Uniones comunicantes (GAPs)



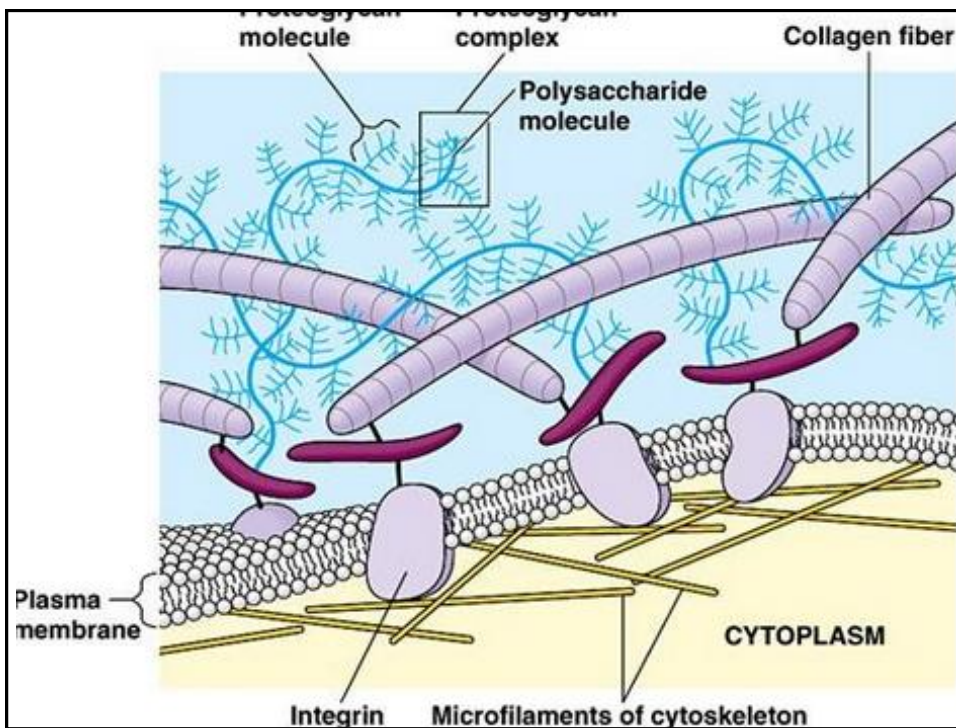
## UNIONES INTERCELULARES (resumen)



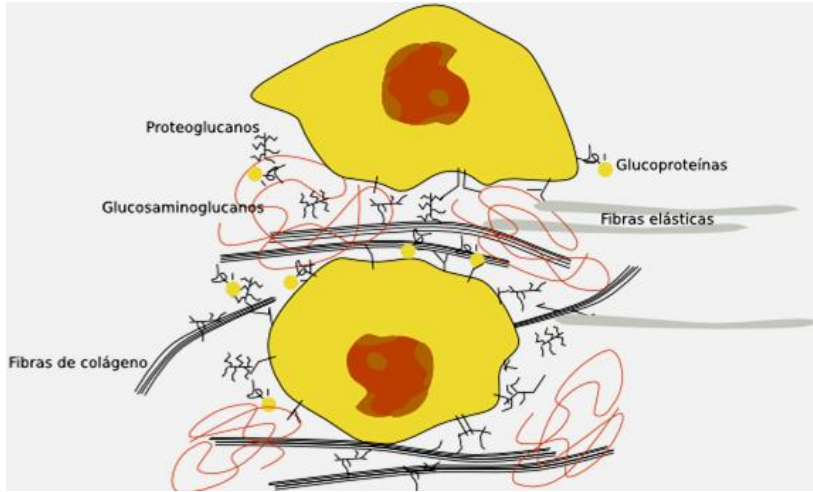


## SEGUNDA PARTE

### Interacciones célula-matriz



## Matriz extracelular



## La matriz extracelular en los epitelios

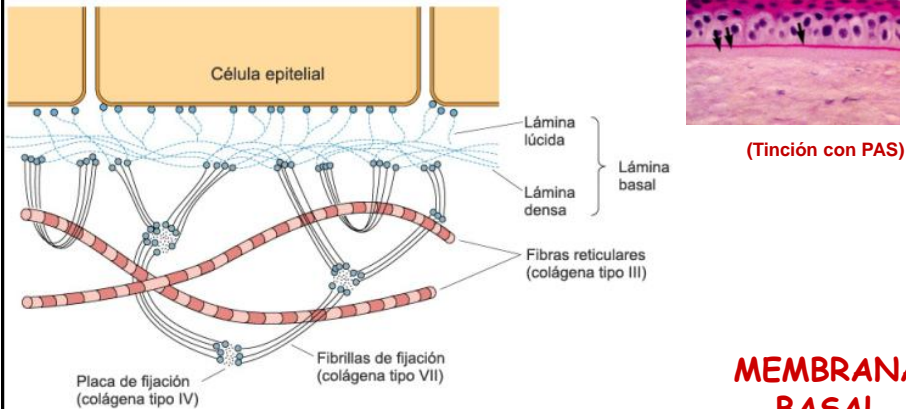


Fig. 4-14. Esquema de las láminas basal y reticular. (Adaptado de Fawcett DW: Bloom and Fawcett's A Textbook of Histology, 12th ed. New York, Chapman and Hall, 1994.)

Copyright © 2002 by W.B. Saunders Company. All rights reserved.

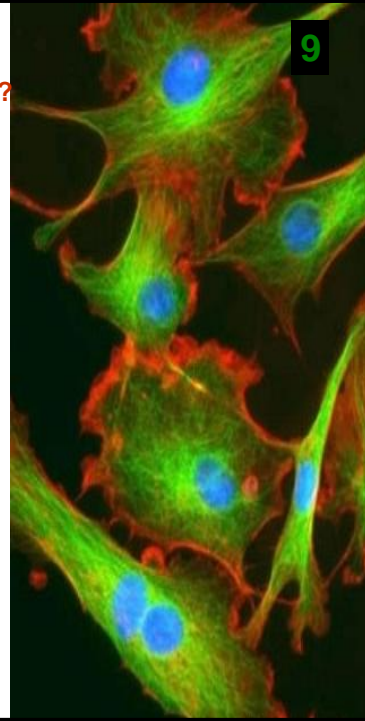
## ¿QUIEN FORMA LA MATRIZ EXTRACELULAR?

Todas las células y en especial:

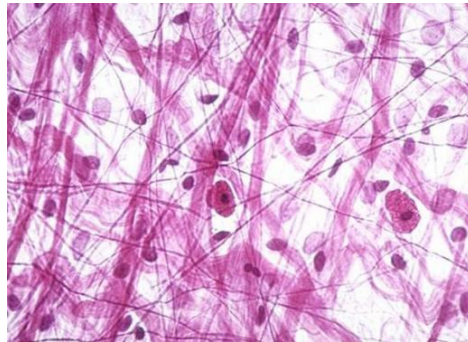
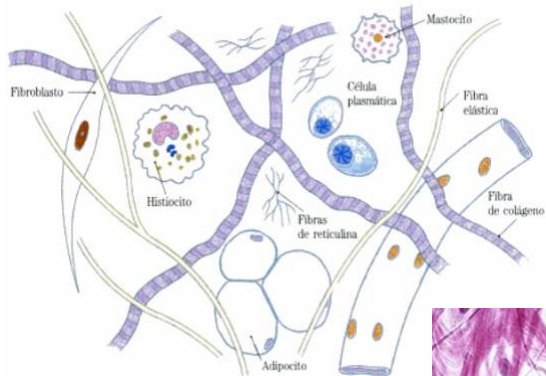
**FIBROBLASTOS** (Tejido conectivo)

**OSTEOBLASTOS** (Hueso)

**CONDROBLASTOS** (Cartílago)



## La matriz extracelular en el tejido conjuntivo laxo



## **FUNCIONES DE LA MATRIZ EXTRACELULAR**

### **Sostén**

**Regula la interacción de las células con el entorno**

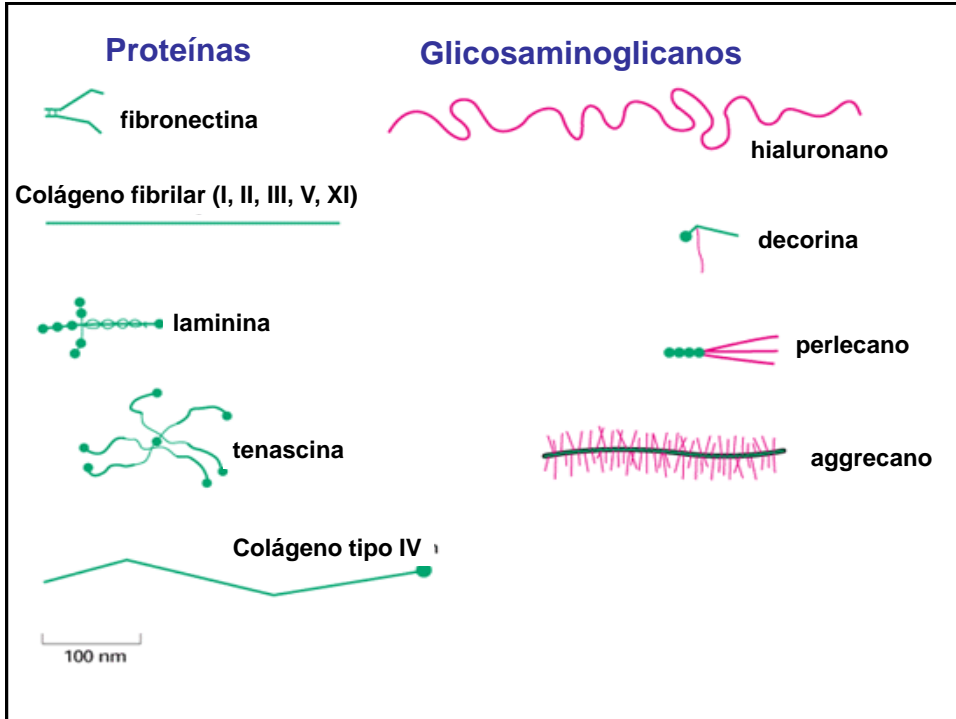
**Depósito para moléculas de señalización**

**Entramado sobre el cuál las células pueden moverse  
y migrar.**

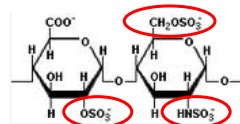
**Regula la proliferación, sobrevivencia y forma de la  
célula.**

### **Productos de la secreción de fibroblastos-mioblastos**

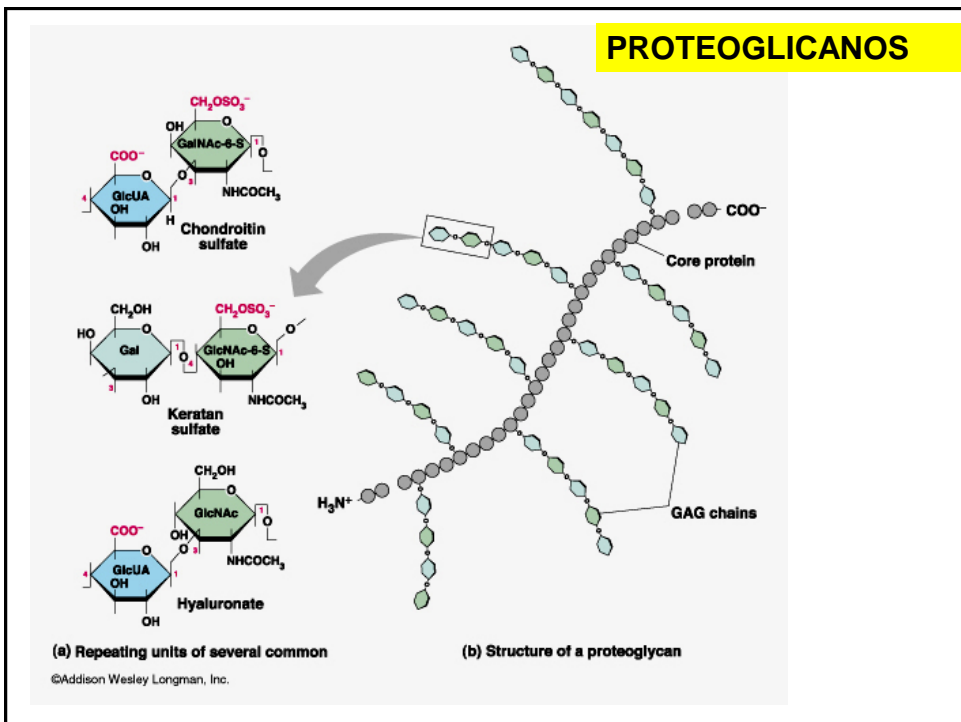
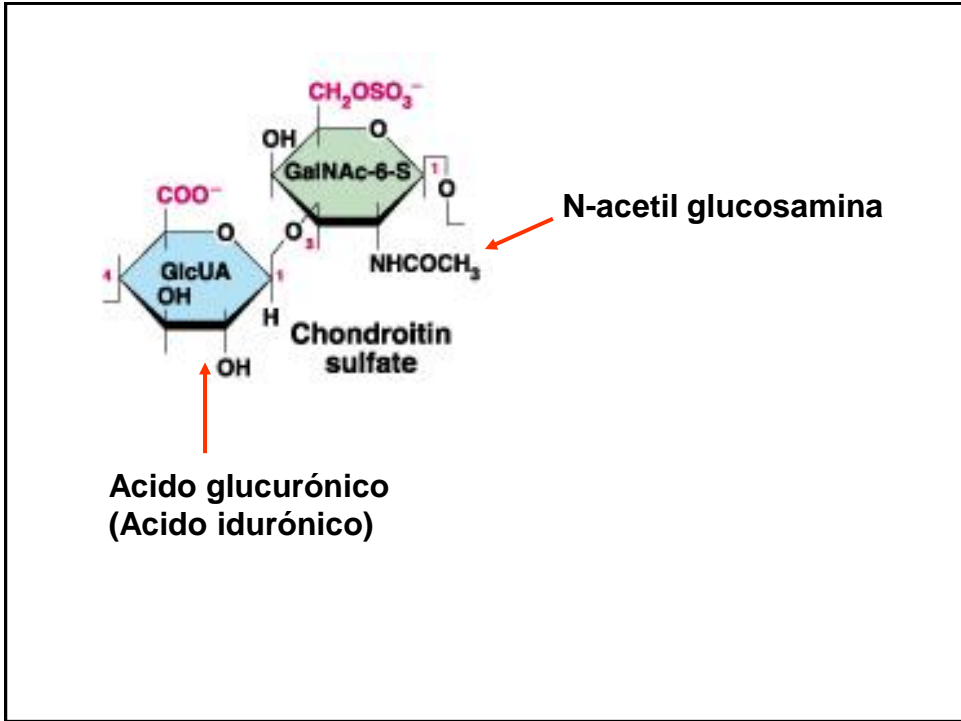
- **CARBOHIDRATOS:**  
GLICOSAMINOGLICANOS (GAG)
- **PROTEOGLICANOS (e.g. agregan)**
- **PROTEINAS**    Sistema colágeno  
                         Sistema elástico  
                         Glicoproteínas de  
                         adhesión.

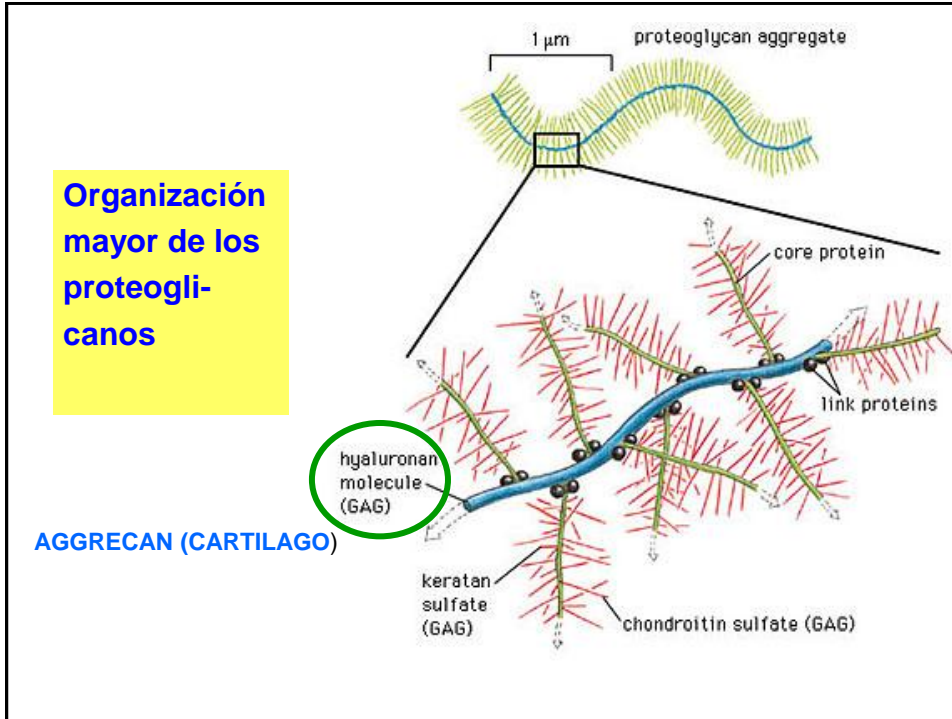


## Glicosaminoglicanos (GAG)



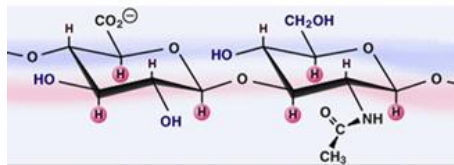
- **POLIMEROS LINEALES DE DISACARIDOS**
- **AMINOAZUCAR + AC. URONICO**
- **SULFATADOS**
- **EJ. KERATAN-SULFATO, CONDROITINSULFATO, HEPARAN SULFATO, DERMATAN SULFATO. ACIDO HIALURÓNICO.**



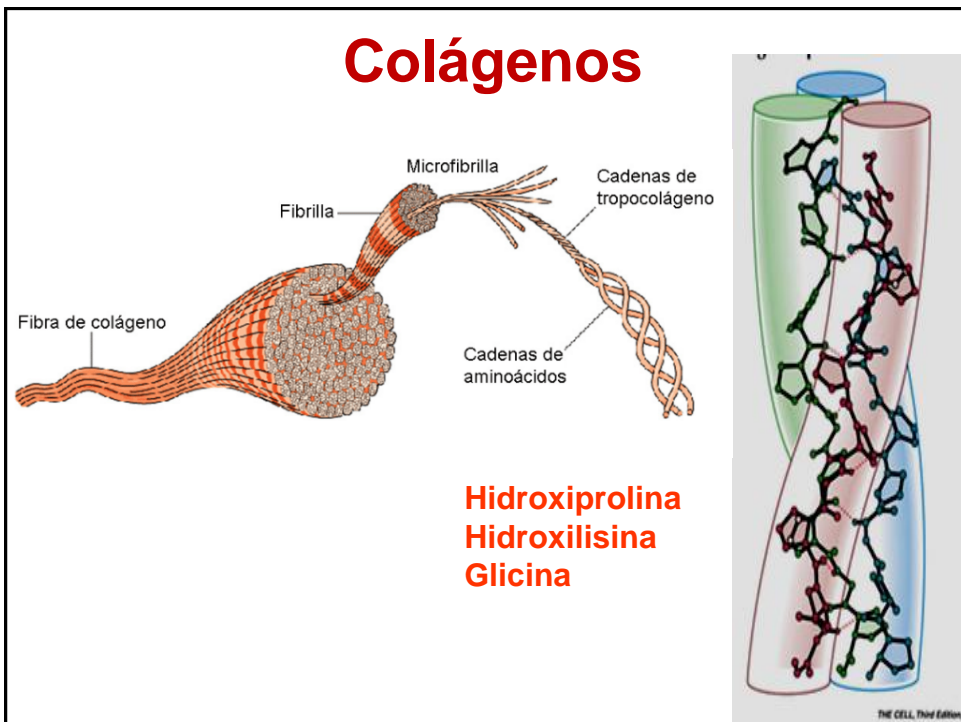
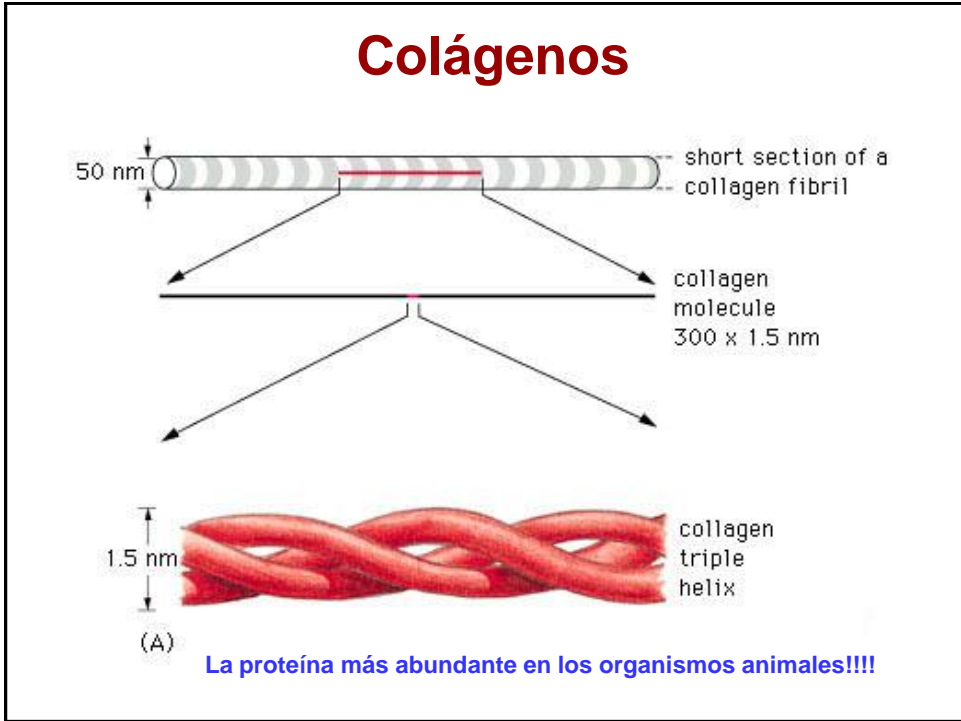


## Ácido hialurónico: Un GAG muy especial

- Acido glucurónico + N-acetil-glucosamina



- **NO** está sulfatado !!!
- **NO** se une a proteínas!!!
- Altamente **hidratado!!!**
- Favorece la **adhesión y migración celular**
- Muy importante en la **embriogénesis** y en el desarrollo de algunos **tumores**.



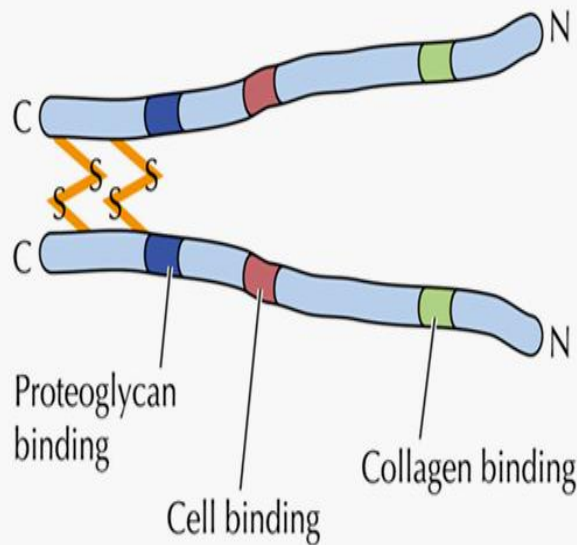


## TIPOS DE COLAGENO

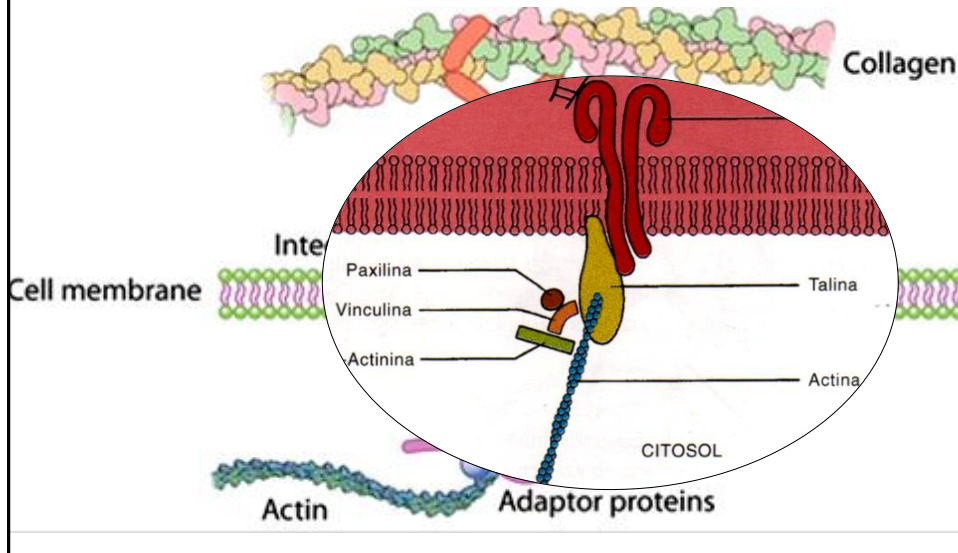
Tipo	Localización	Estructura
I	Piel, huesos, tendones, ligamentos, cornea	Fibrillas estriadas
II	Cartilago, discos intervertebrales, humor vítreo del ojo	Fibrillas estriadas
III	Piel, tendones, vasos sanguíneos, pared del útero	Fibrillas estriadas
IV	Lámina Basal	Fibrillas finas lisas
V	Cornea, tejidos intersticiales	Fibrillas estriadas
VI	Nervios y vasos sanguíneos	Fibrillas finas lisas
VII-XV	Según el tipo. La mayoría son componentes minoritarios de cartilago y tendones	Fibrillas finas lisas

## Fibronectina

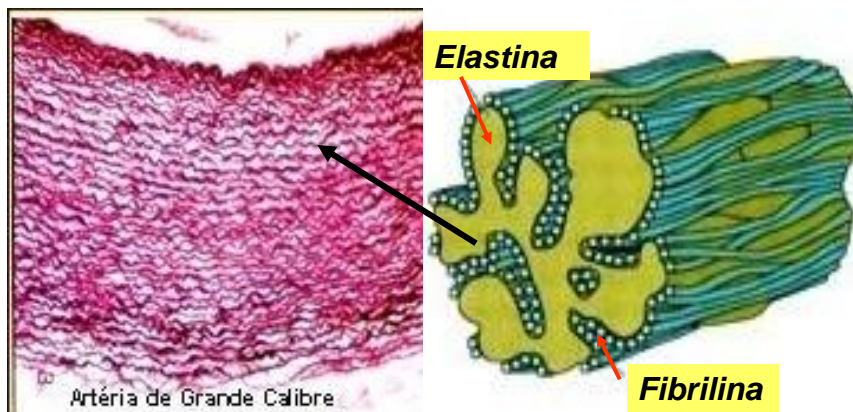
- Es un homodímero estabilizado por puentes disulfuro.



## Fibronectina interactúa con receptores de membrana (integrinas)



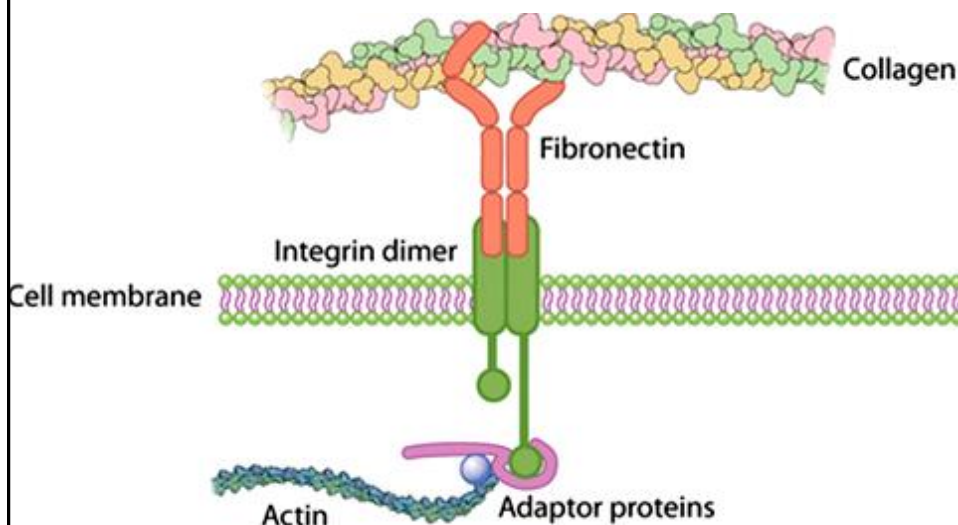
## La ELASTINA y FIBRILLINA en las fibras elásticas de las arterias



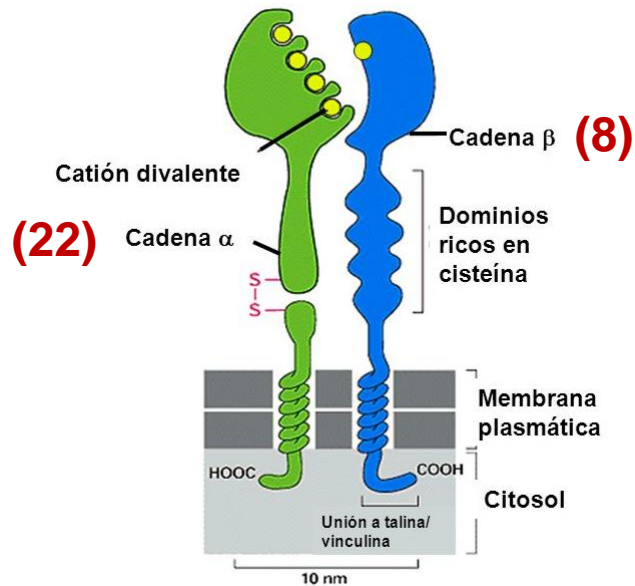
Las fibras elásticas son importantes en la piel y en los vasos!!!!.

- ¿Cómo es la interacción **célula-matriz**?
- ¿Cuáles son la **moléculas de adhesión** que participan?

### **Fibronectina interactúa con receptores de membrana (integrinas)**



## Estructura de las integrinas

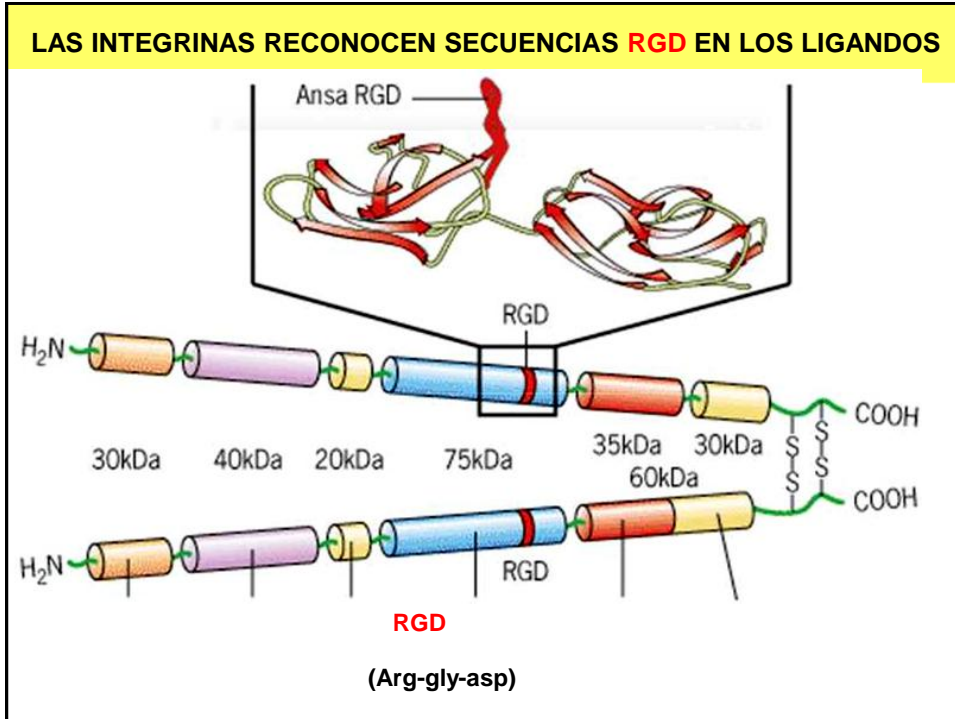


## Distintas combinaciones de $\alpha/\beta$ integrinas interactúan con distintos ligandos

$\alpha 1-\beta 1$   
 $\alpha 2-\beta 1$  → Colágeno tipo IV

$\alpha 5-\beta 1$  → Fibronectina





## TERCERA PARTE

La participación de las **INTEGRINAS** EN:

- **MIGRACIÓN CELULAR**

# Las integrinas en la locomoción celular

CÓMO MIGRAN LAS CÉLULAS

**Lamelipodios**

La principal fuerza motora para la migración celular está dada por la extensión del borde de avance (lamelipodio), el establecimiento de nuevos sitios de adhesión en el frente, la contracción del cuerpo celular y la desunión de los sitios de adhesión posteriores

**Adhesiones focales**

**Desintegrinas**

purchasing novaPDF (<http://www.novapdf.com/>)

## Migración Celular

**Adhesion sites**

**Fibras de "Stress"**

**Arc**

**Lamella**

**Lamelipodios**

**Filopodios**

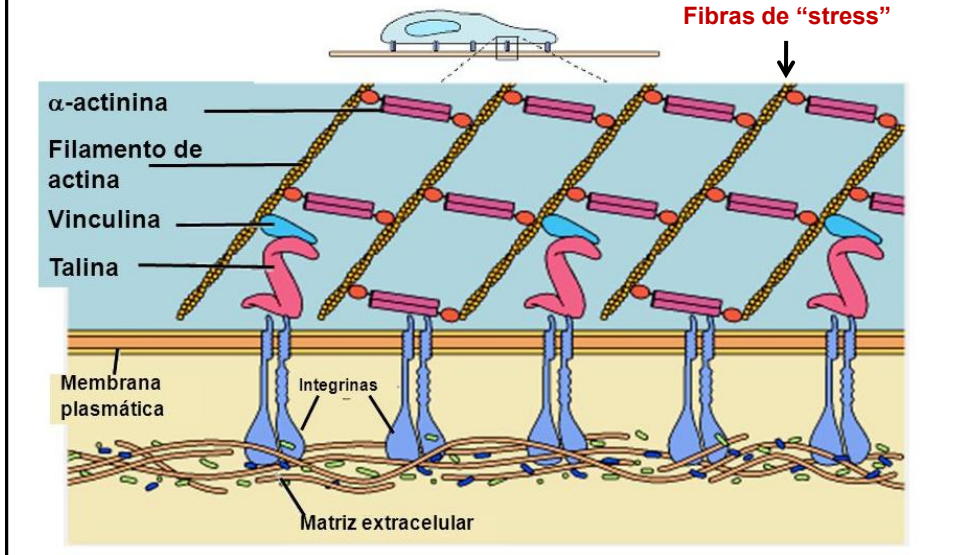
**Actin**

**Myosin**

**Retraction**

**Protrusion**

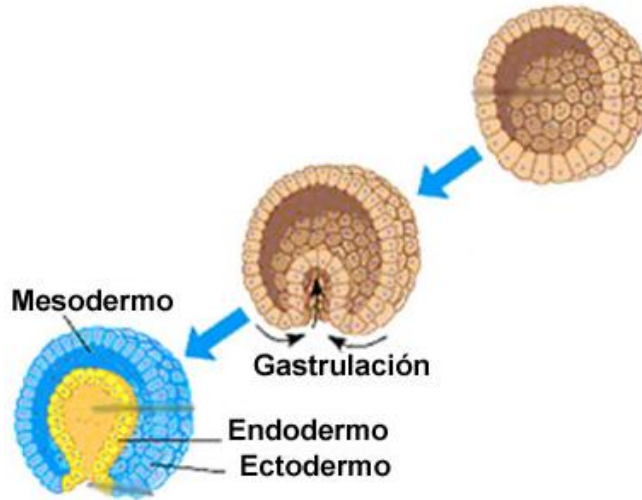
## ADHESIONES FOCALES



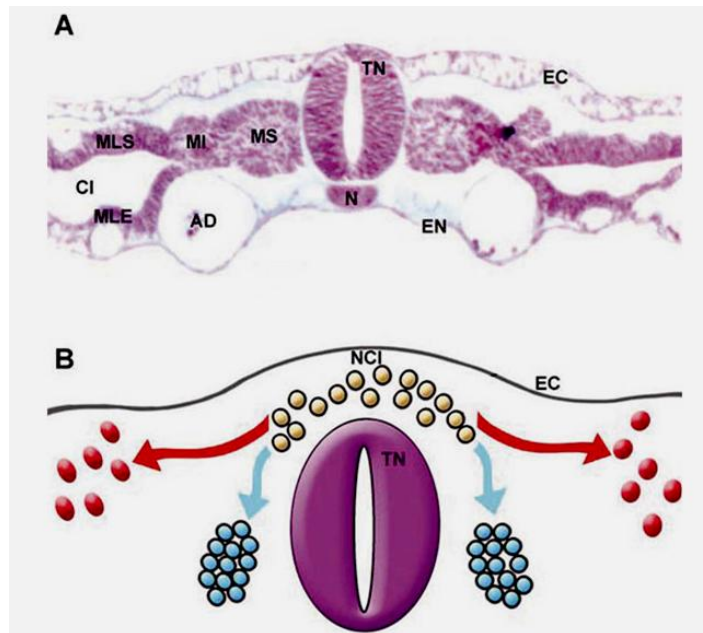
- **¿EN QUÉ CIRCUNSTANCIAS MIGRAN LAS CÉLULAS?**

Algunos ejemplos

## La migración de células en el desarrollo temprano



### Migración Celular





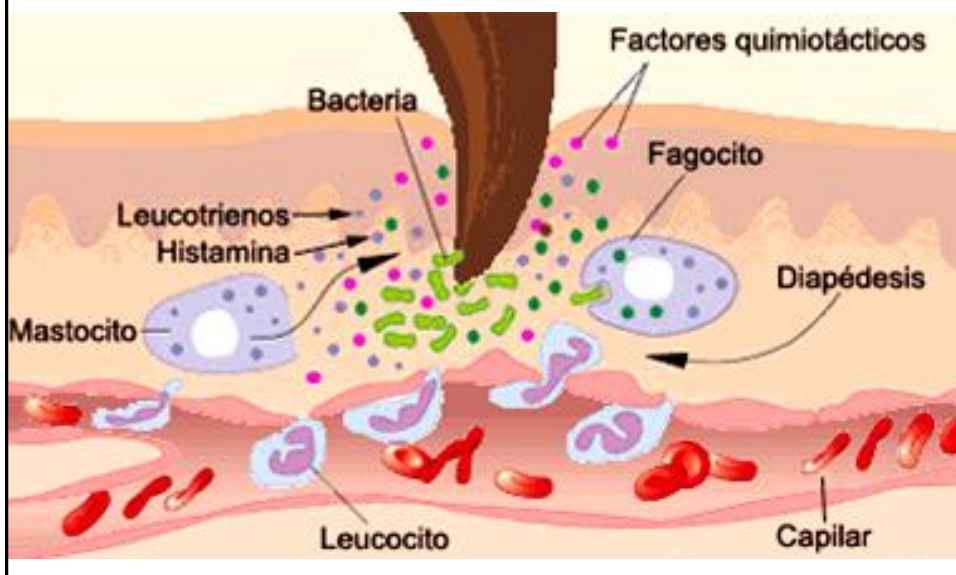
### Desarrollo embrionario

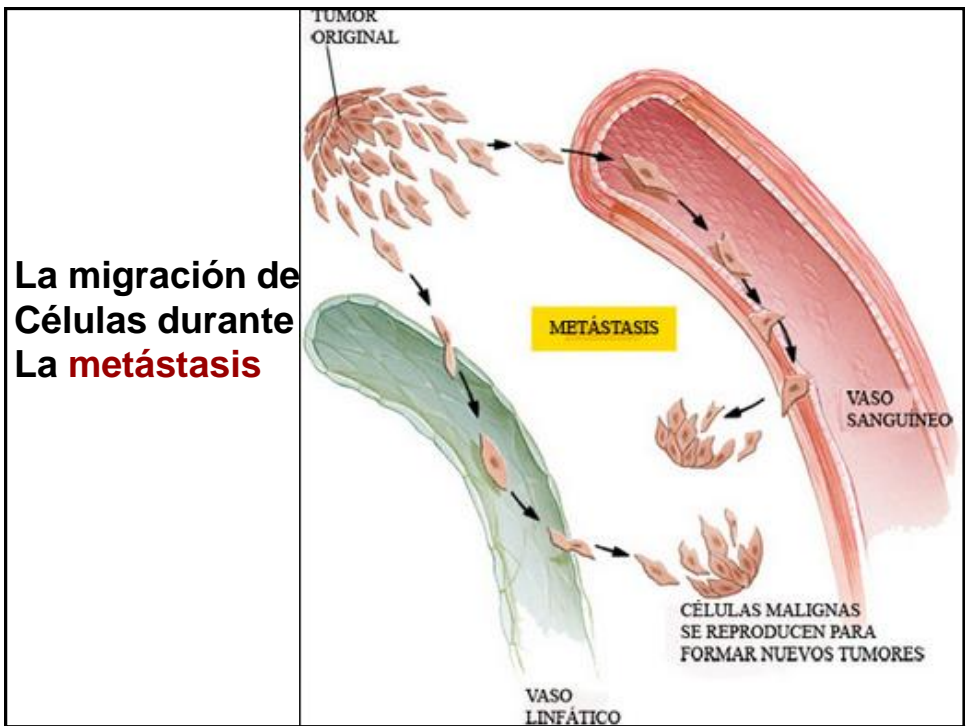
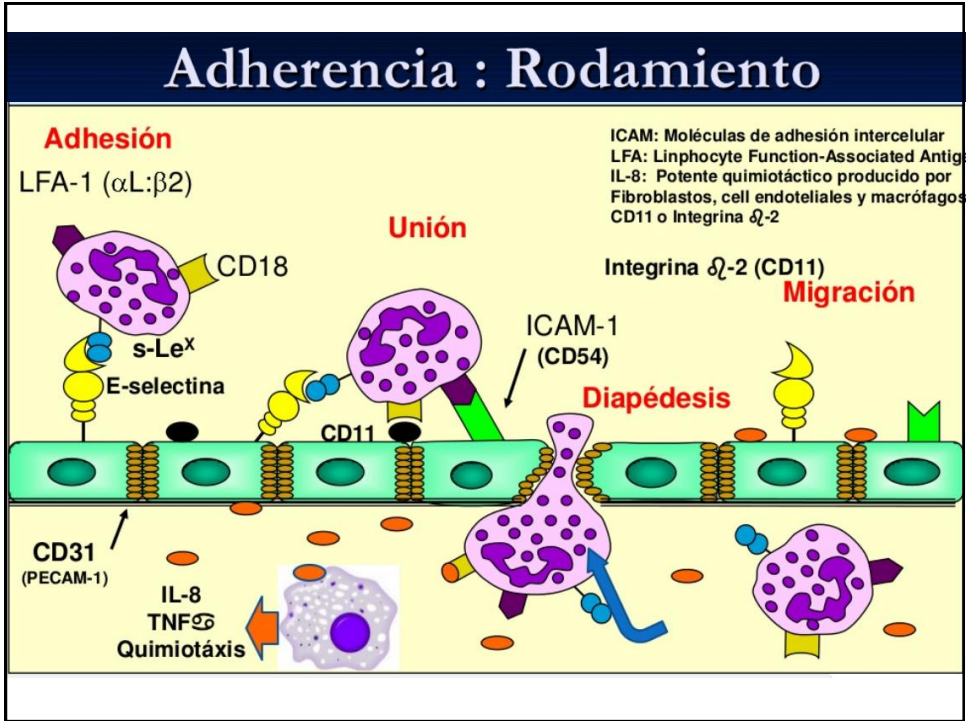


El desarrollo embrionario requiere el anclaje de las células en la matriz extracelular, comúnmente a través de integrinas.

- a) Un embrión normal de ratón comienza a formar su placenta al 9º día de gestación.
- b) Sin integrina  $\alpha 4$ , el embrión no forma placenta y muere

### Migración de macrófagos en un proceso inflamatorio





En proceso de TEM células neoplásicas degradan la membrana basal e invaden el estroma

normal carcinoma

epitelio  
membrana basal  
tejido conectivo

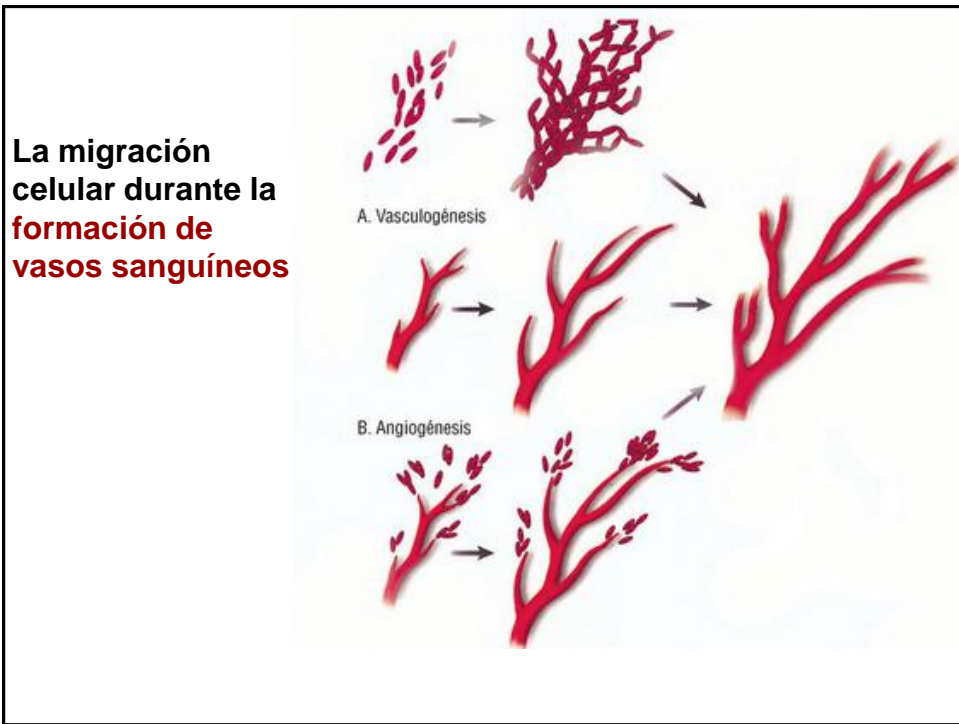
(E) normal (F) carcinoma *in situ*/ malignant carcinoma

toxins

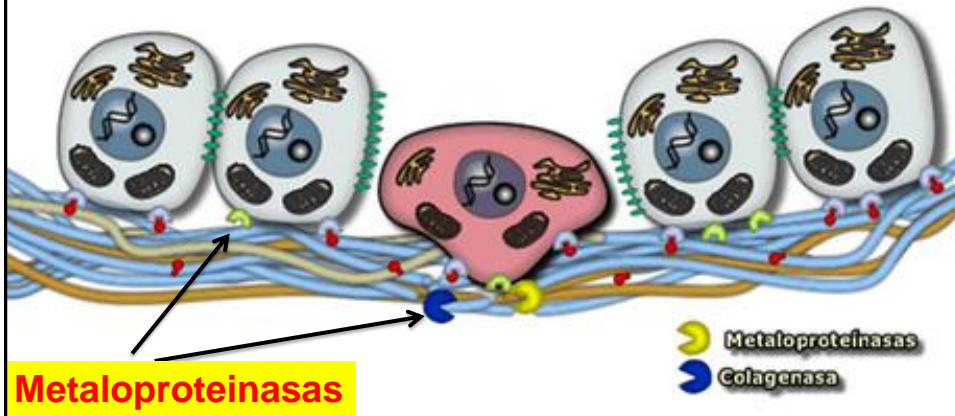
Review  
**Targeting Metastasis with Snake Toxins: Molecular Mechanisms**

Félix A. Urra <sup>1,2,\*</sup> and Ramiro Araya-Maturana <sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup> Anatomy and Developmental Biology Program, Institute of Biomedical Sciences, University of Chile, Independencia 1027, Casilla 7, Santiago 7800003, Chile



**Las células necesitan degradar la matriz para poder migrar**



**Colagenasas, elastasas, matricinas etc...  
Cruciales en los procesos de remodelación de la matriz  
y en el desarrollo de tumores.**

## Bibliografía

- **Biología Celular y Molecular. Lodish (Capítulo 6)**
- **Molecular Biology of the Cell. Alberts y col. (Capítulos 18-19)**
- **Biología Celular y Molecular. Karp. (Capítulo 7). [www.wiley.com/college/karp](http://www.wiley.com/college/karp)**
- **Introducción a la Biología Celular. Alberts y col. (Capítulo 21).**

## Resumen

- **Proteínas de adhesión célula-célula:**  
**cadherinas, selectinas, integrinas, IGs.**
- **Proteínas de adhesión célula-matriz:**  
**integrinas, proteoglicanos.**
- **La matriz extracelular está formada por GAG, proteoglicanos , proteínas**
- **Cumple funciones de sostén, en la proliferación, supervivencia y forma de la célula.**
- **Rol muy importante en la migración celular.**
- **Proteínas fibrosas de la matriz interactúan con receptores de membranas (integrinas) e inducen la polimerización de actina.**