

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

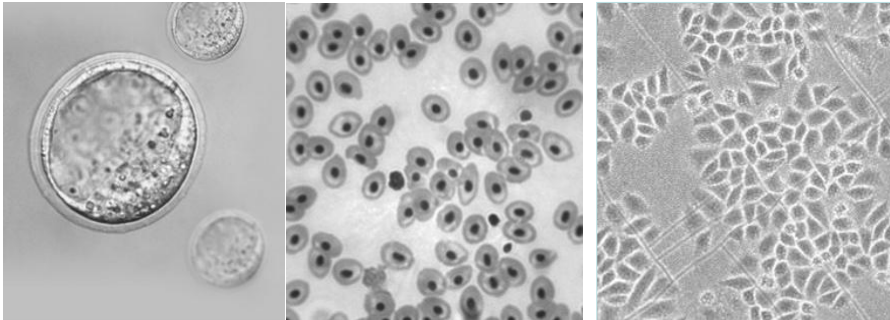
- SEGUNDA PARTE

- Interacciones célula-matriz
- Funciones de la matriz:
- Estructura y composición química.
- Regulación de la matriz; rol de las metaloproteinasas.
- Relación matriz-citoesqueleto

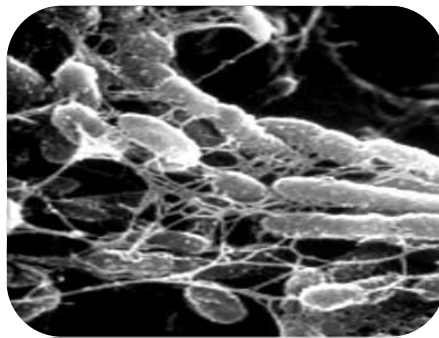
- TERCERA PARTE

- Migración celular

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



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



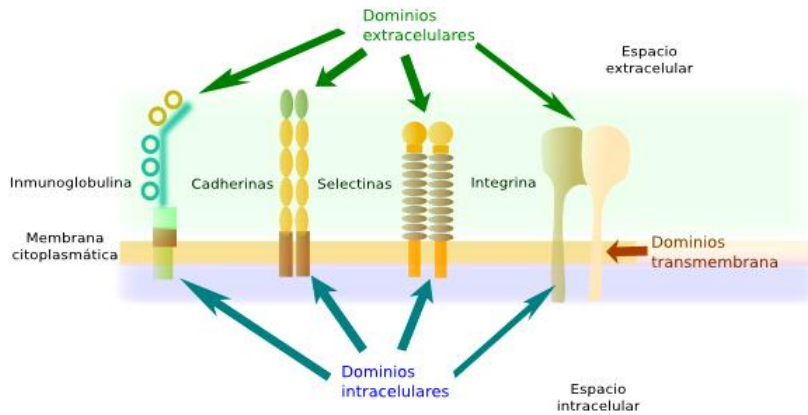
Las moléculas de adhesión =
CAMs (cell adhesion molecules)

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

Las familias de CAMs

- **Cadherinas**
- **Inmunoglobulinas (ICAMs)**
- **Integrinas**
- **Selectina**

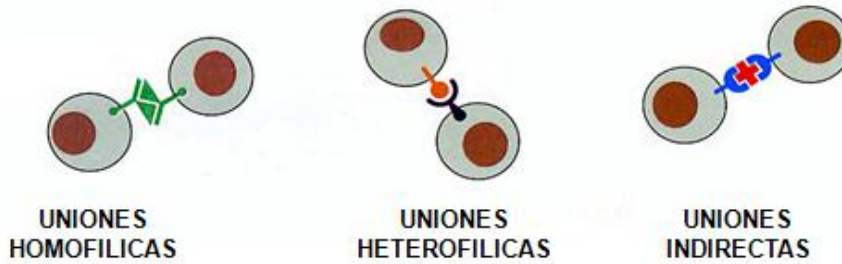
Las familias de CAMs



CAMs en:

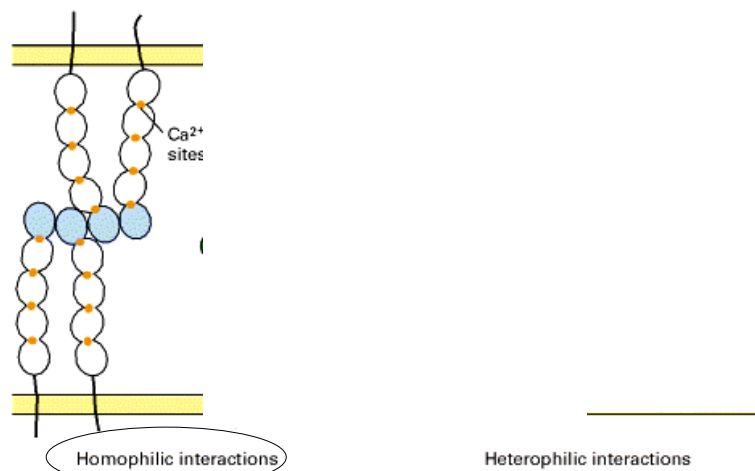
- Interacción CÉLULA-CÉLULA
- Interacción CÉLULA-MATRIZ

LA CELULA EN SU CONTEXTO INTERACCIONES CELULA-CELULA



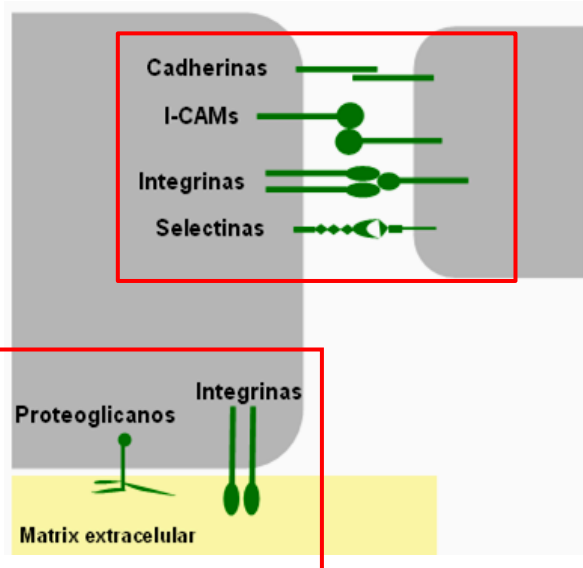
Familias de CAMs

Cadherina



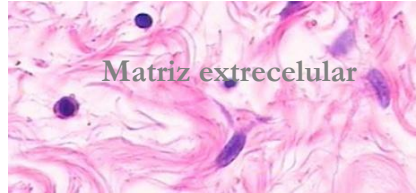
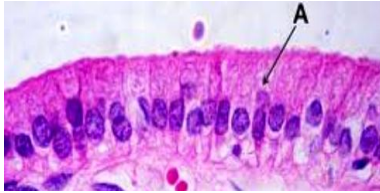
FAMILIAS DE PROTEÍNAS DE ADHESIÓN (CAMs)

- Cadherinas
- Inmunoglobulinas (ICAM, VCAM)
- Integrinas
- Selectinas

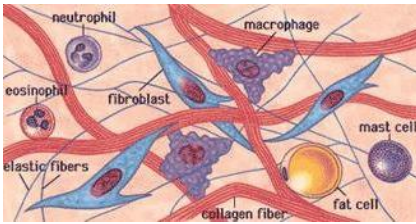


Interacciones célula-célula

Las interacciones entre células



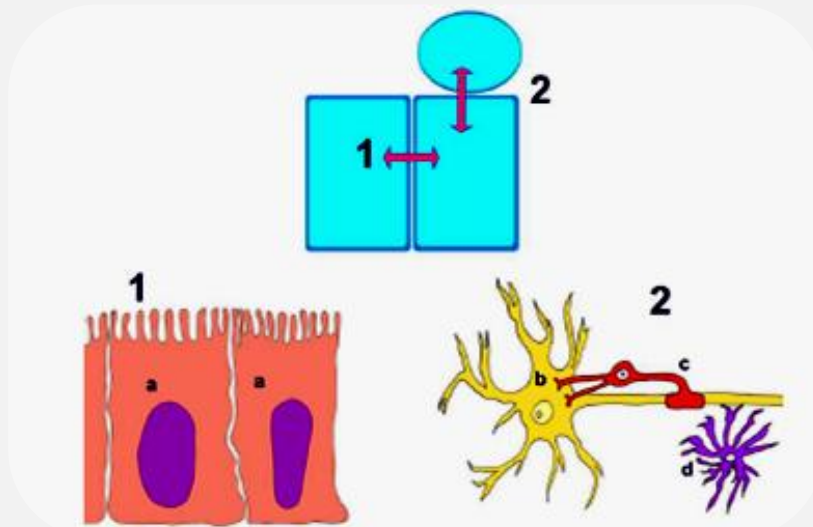
Matriz extracelular



Directas
(EPITELIO)

Indirectas
(TEJIDO CONECTIVO)

Interacciones HOMOTÍPICAS y HETEROTÍPICAS



The Biologist (Lima), Vol. 11, Nº2, jul-dic 2013

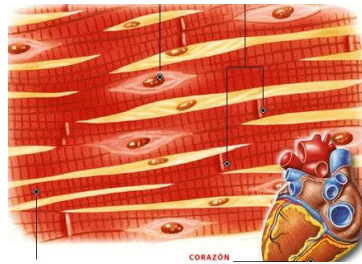
Celular junctions and the emergence of animals

Interacción CÉLULA-CÉLULA

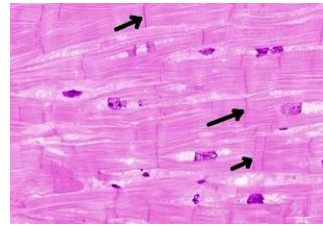
- Firmes: más duraderas y complejas



Epitelio



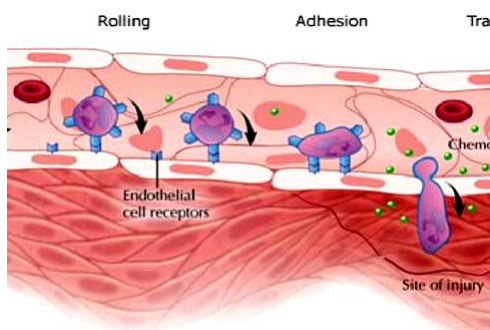
Músculo cardíaco



Músculo esquelético

Interacción CÉLULA-CÉLULA

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

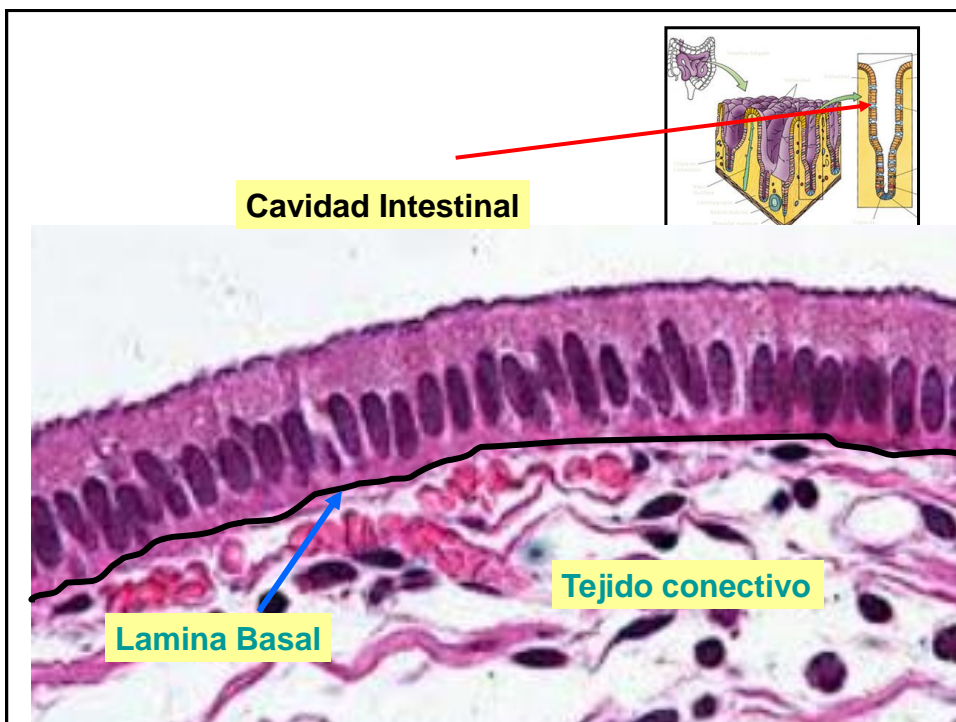


Interacción LEUCOCITO-
CÉLULA ENDOTELIAL en
el proceso inflamatorio

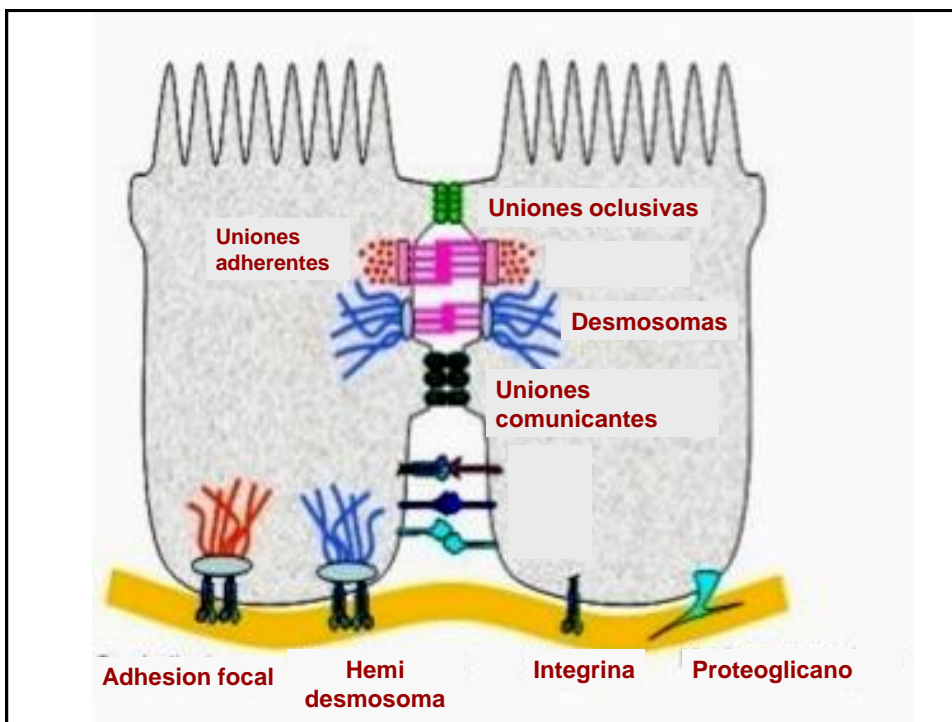
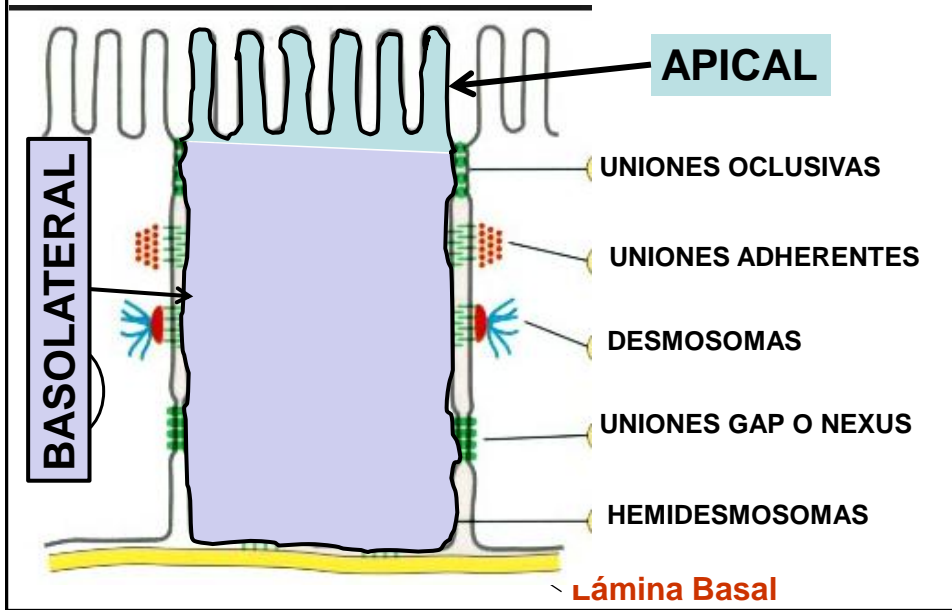
¡EN LAS CÉLULAS MIGRATORIAS!!!!

Interacción **CÉLULA-CÉLULA**

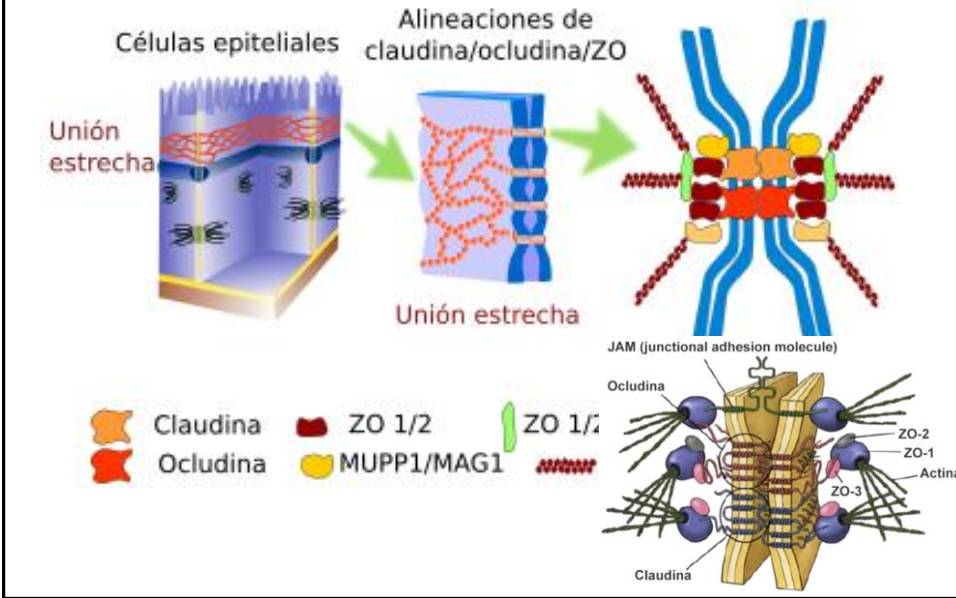
- Cómo están formados los **EPITELIOS**



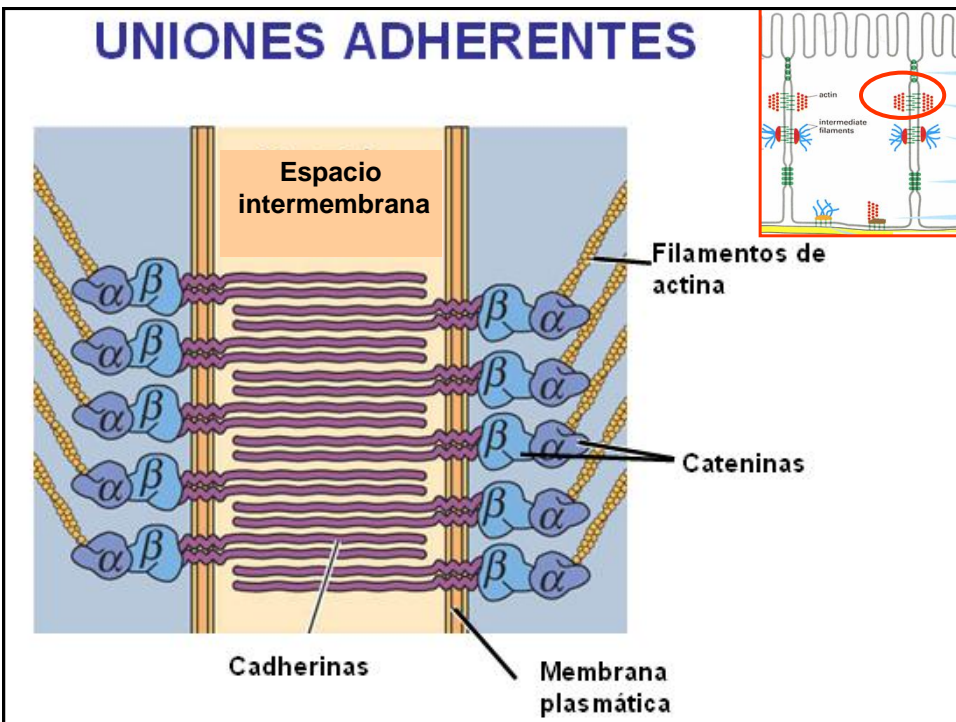
Tipos de uniones en un epitelio



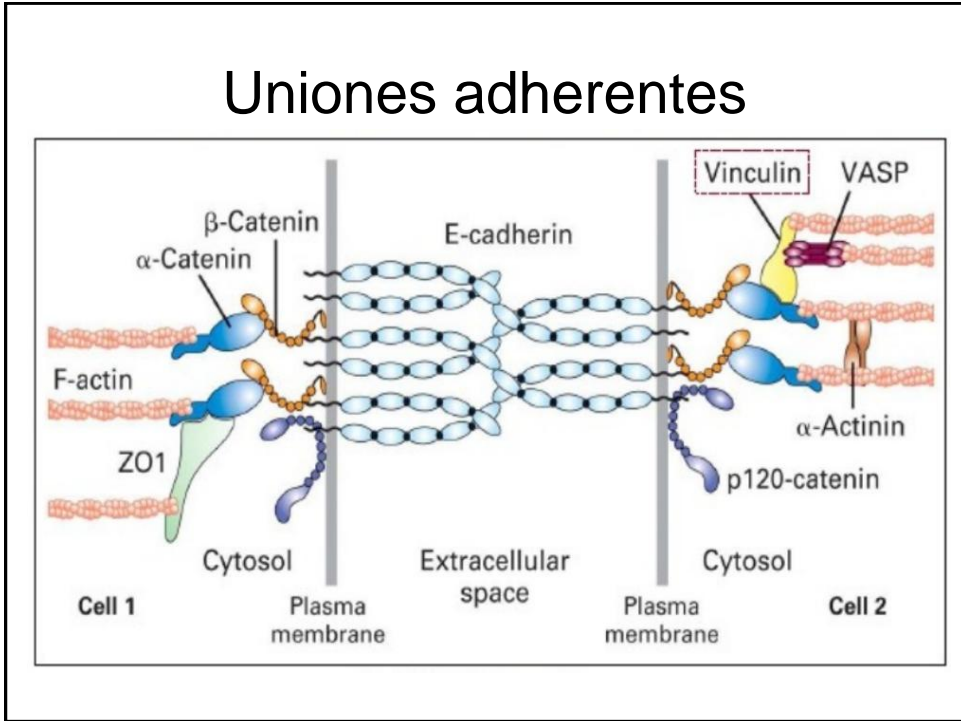
Uniones estrechas (“uniones oclusivas o tight junctions”)



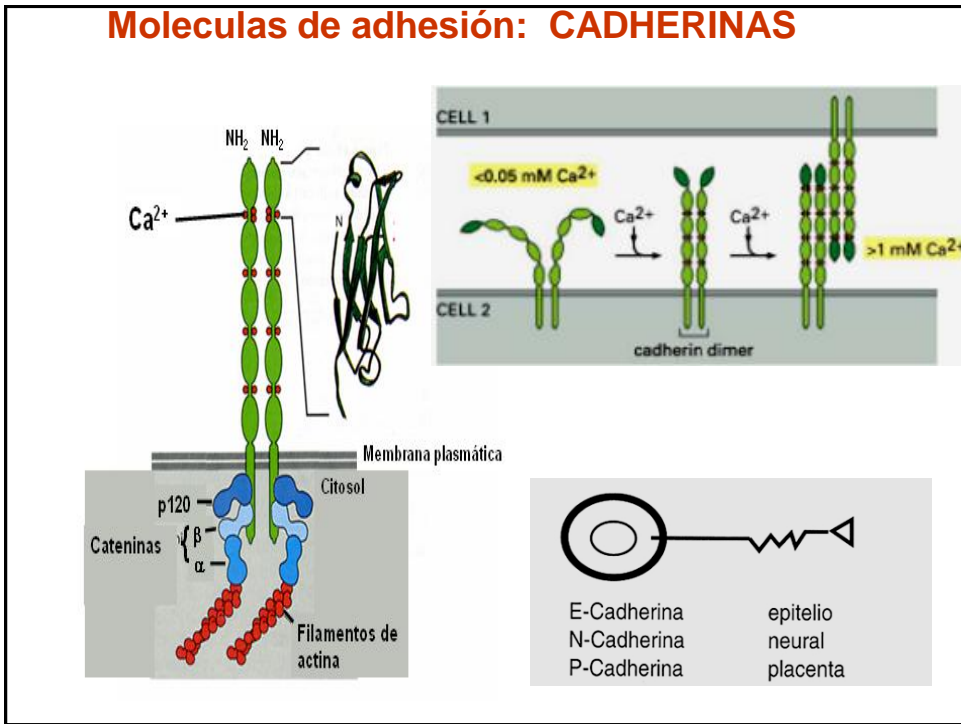
UNIONES ADHERENTES

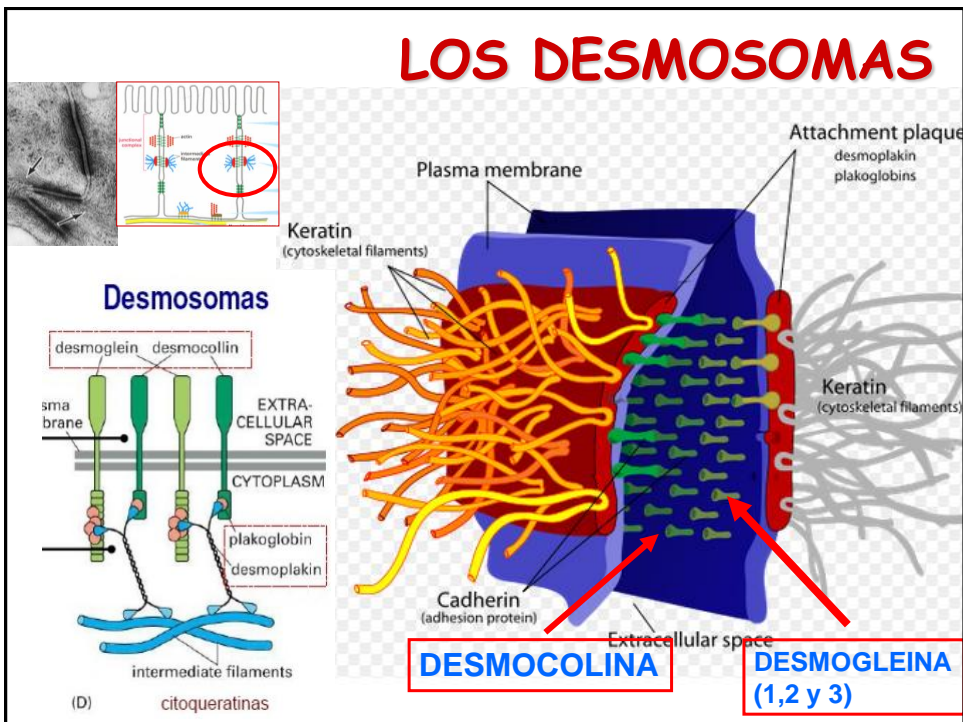
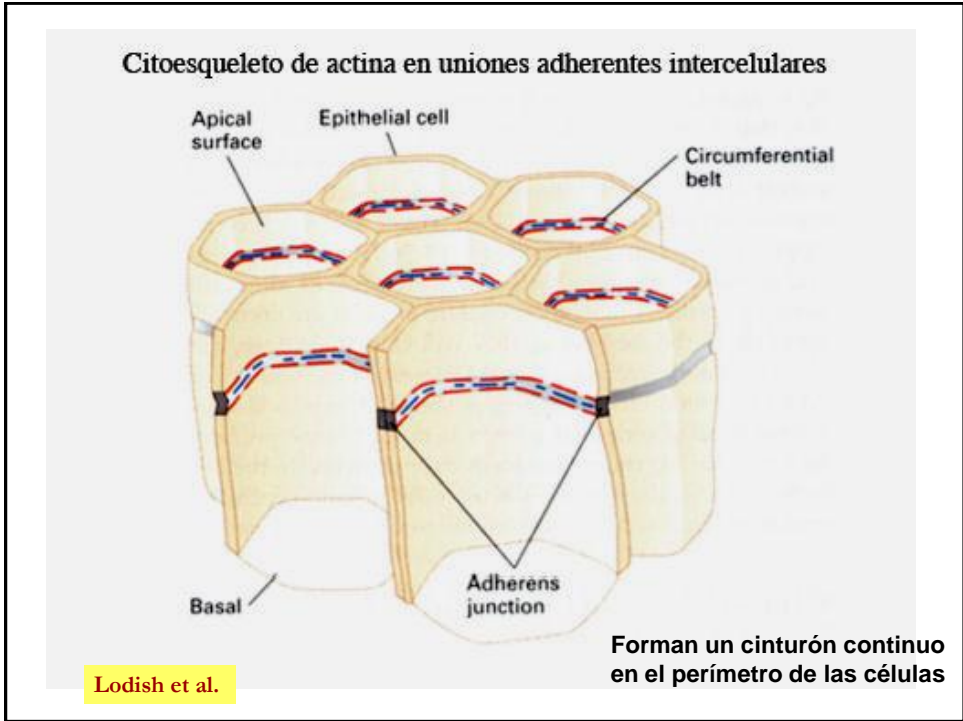


Uniones adherentes

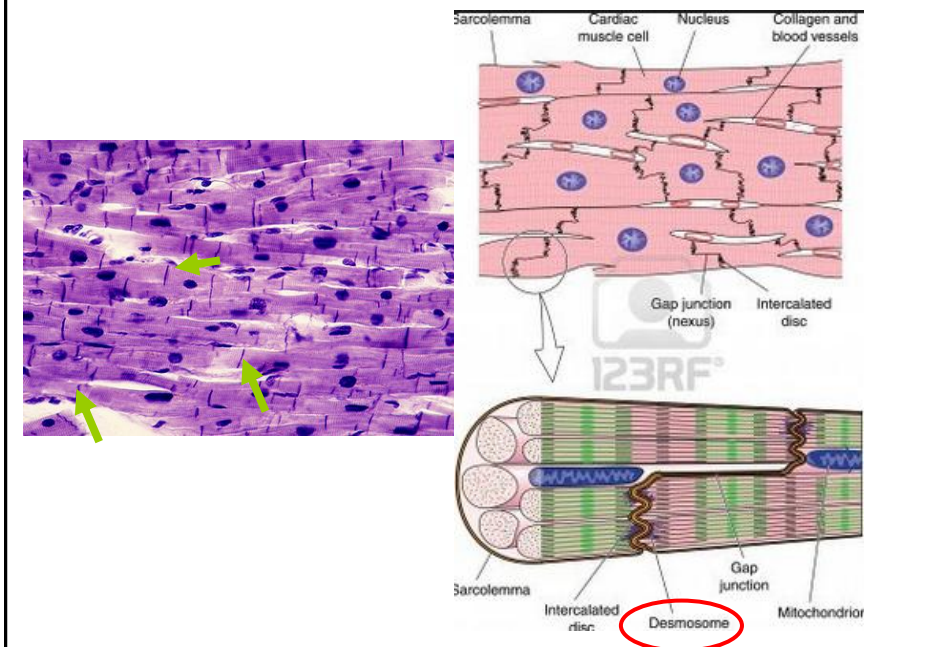


Moléculas de adhesión: CADHERINAS

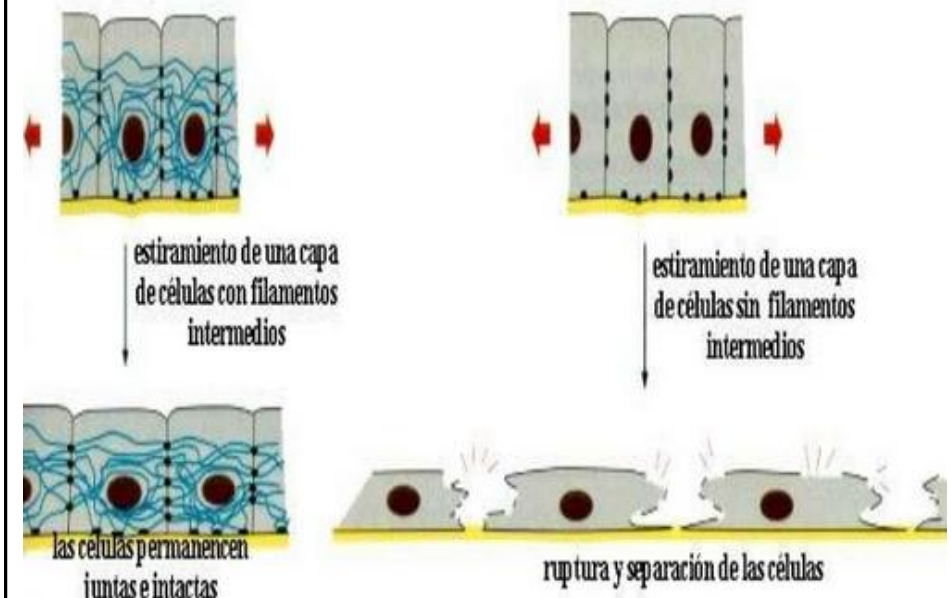




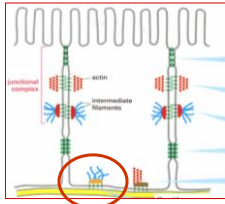
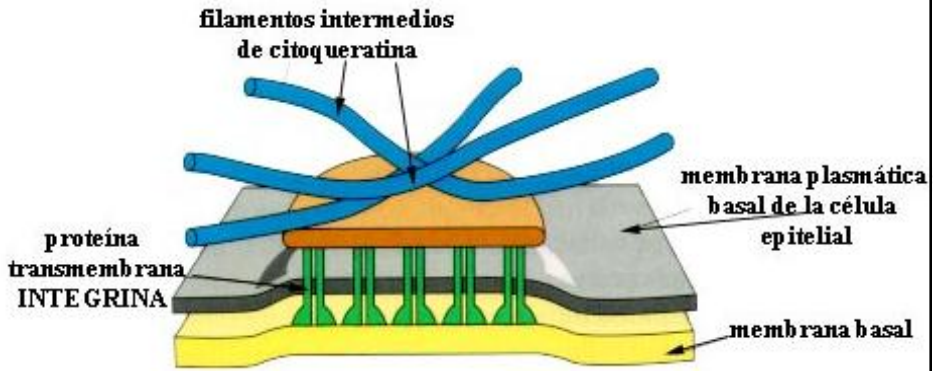
Discos intercalares (músculo cardíaco)



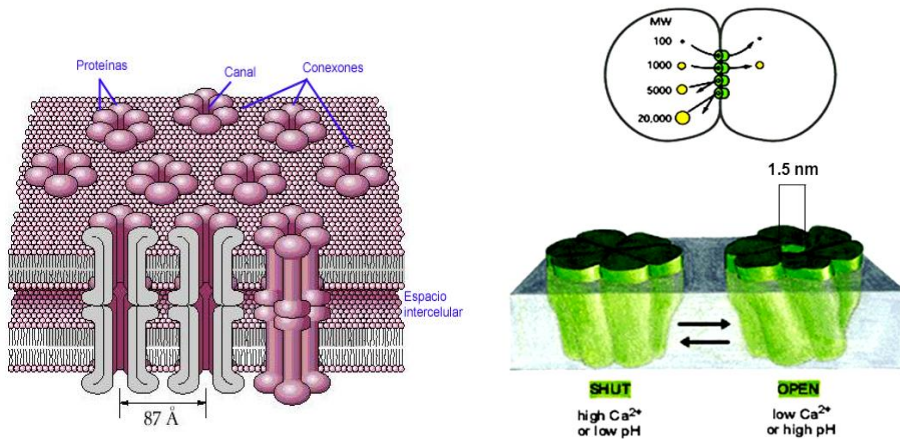
CUANDO LOS DESMOSOMAS NO CUMPLEN SU FUNCIÓN



Hemidesmosoma



Uniones comunicantes (GAPs)



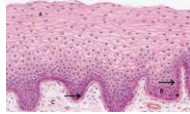
TIPOS DE UNIONES EN TEJIDO EPITELIAL

EPITELIOS SIMPLES PSEUDOESTRATIFICADOS

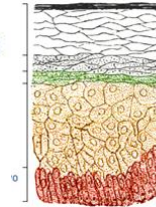


COMPLEJOS DE UNIÓN APICAL
DES MOSOMAS
UNIONES COMUNICANTES
HEMIDES MOSOMAS
CONTACTOS FOCALES

EPITELIOS ESTRATIFICADOS



DES MOSOMAS
HEMIDES MOSOMAS



FILAMENTOS DEL CITOPLASMA: QUERATINAS DE LA PIEL

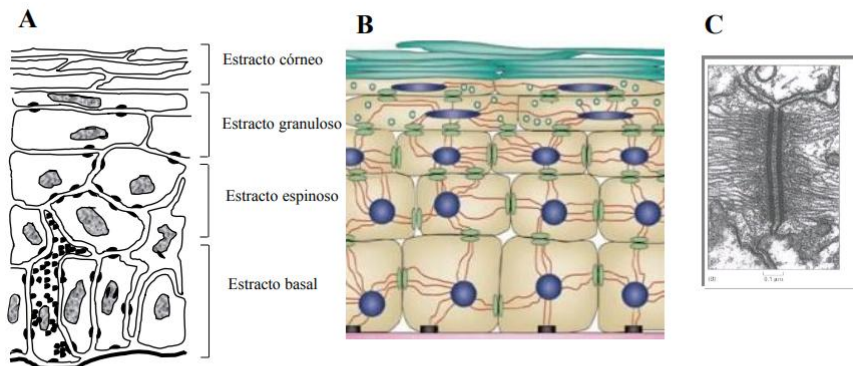
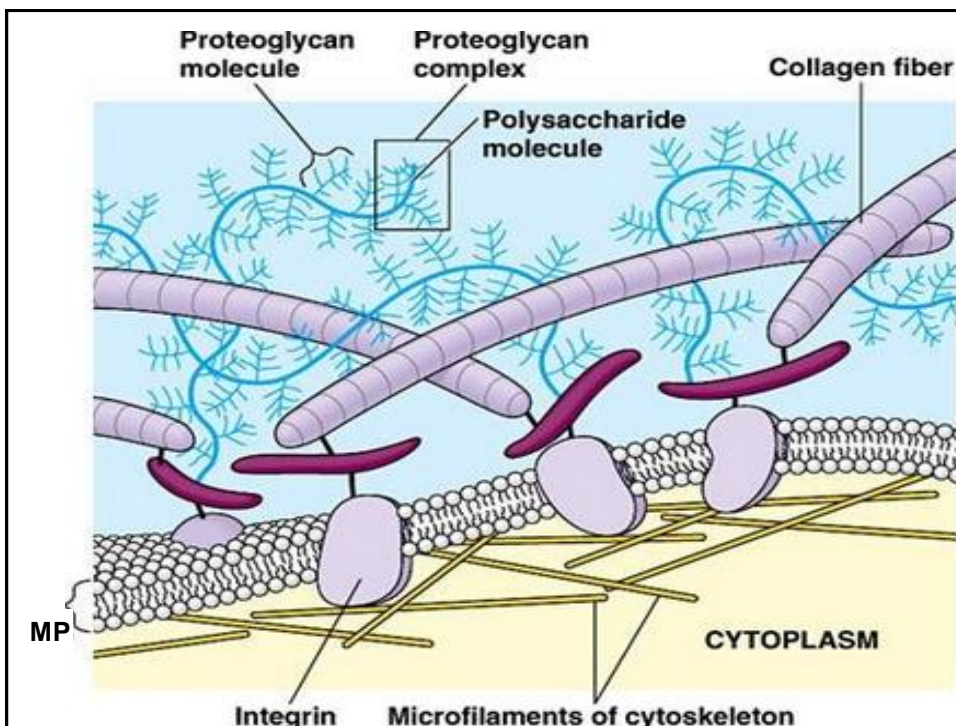


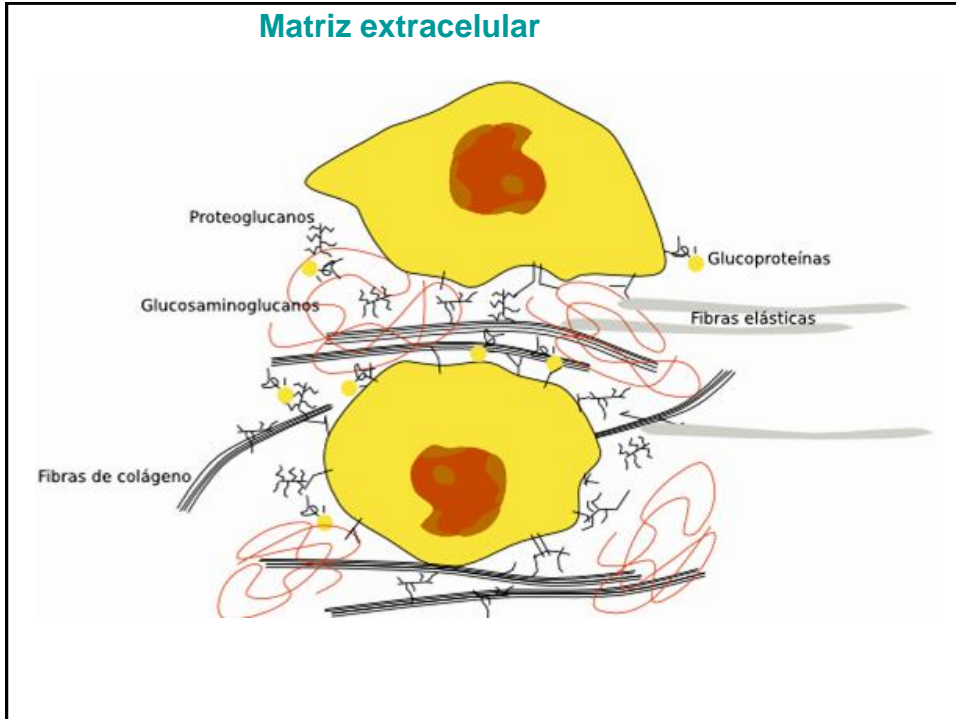
FIGURA 2 c3S5. FILAMENTOS INTERMEDIOS EN LA PIEL. Esquema de las capas de la piel (A,B) indicando los filamentos intermedios (B). Desmosoma, micrografía electrónica (C).

SEGUNDA PARTE

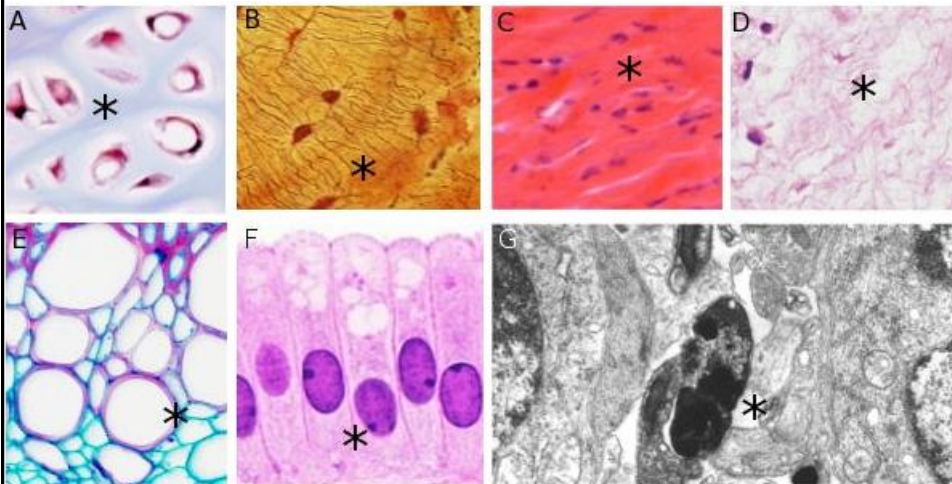
Interacciones célula-matriz



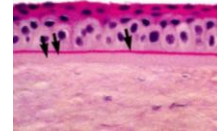
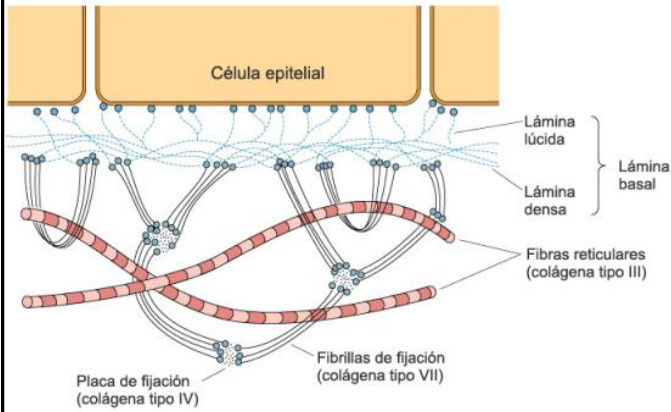
Matriz extracelular



La matriz extracelular en distintos tejidos



La matriz extracelular en los epitelios



(Tinción con PAS)

**MEMBRANA
BASAL**

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.

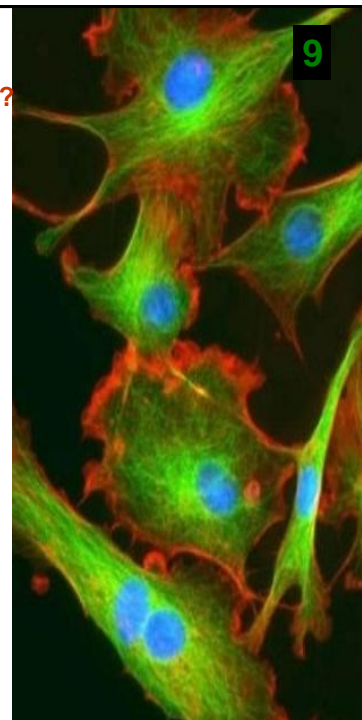
¿QUIEN FORMA LA MATRIZ EXTRACELULAR?

Todas las células y en especial:

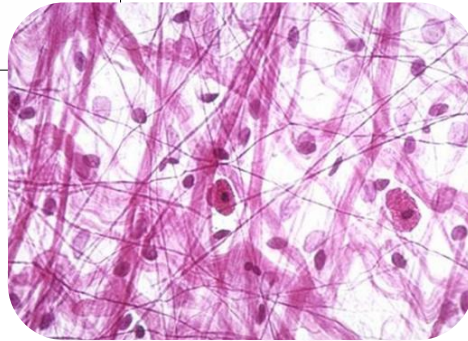
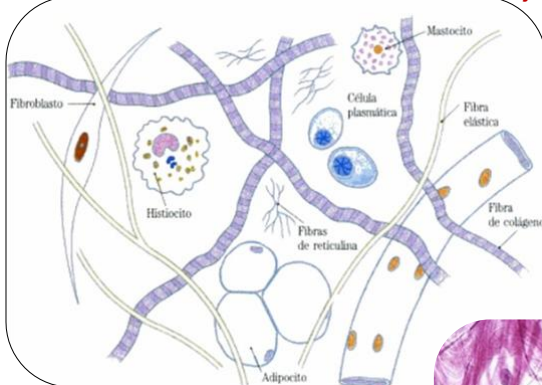
FIBROBLASTOS (Tejido conectivo)

OSTEOBLASTOS (Hueso)

CONDROBLASTOS (Cartílago)



La matriz extracelular en el tejido conjuntivo laxo



FUNCIONES DE LA MATRIZ EXTRACELULAR

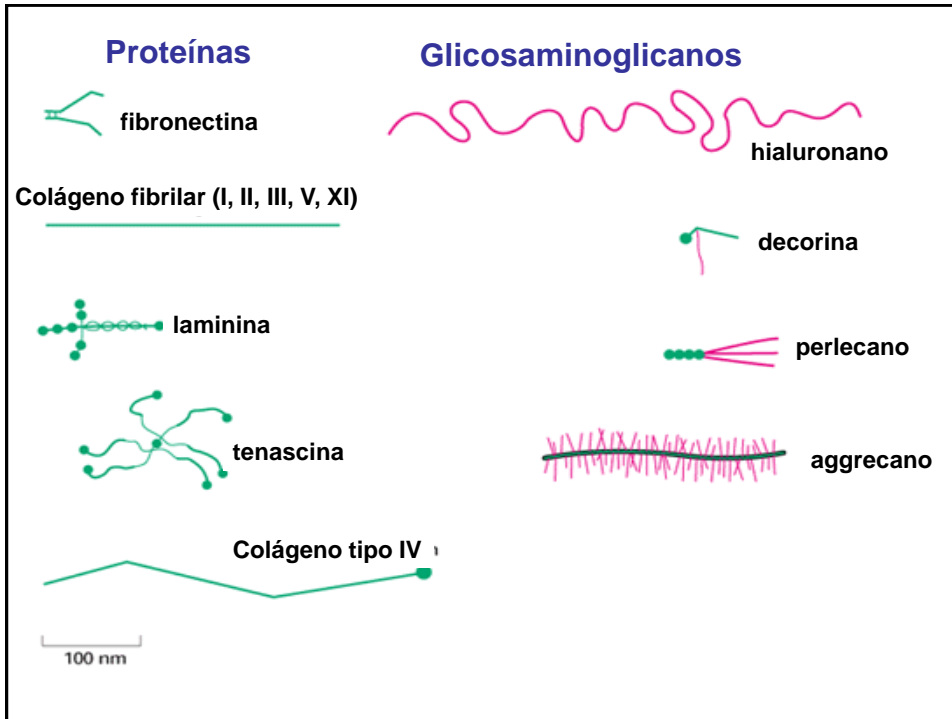
Sostén

Regula la interacción de las células con el entorno

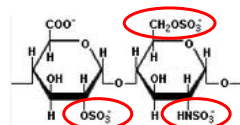
Depósito para moléculas de señalización

Entramado sobre el cuál las células pueden moverse y migrar.

Regula la proliferación, sobrevivencia y forma de la célula.

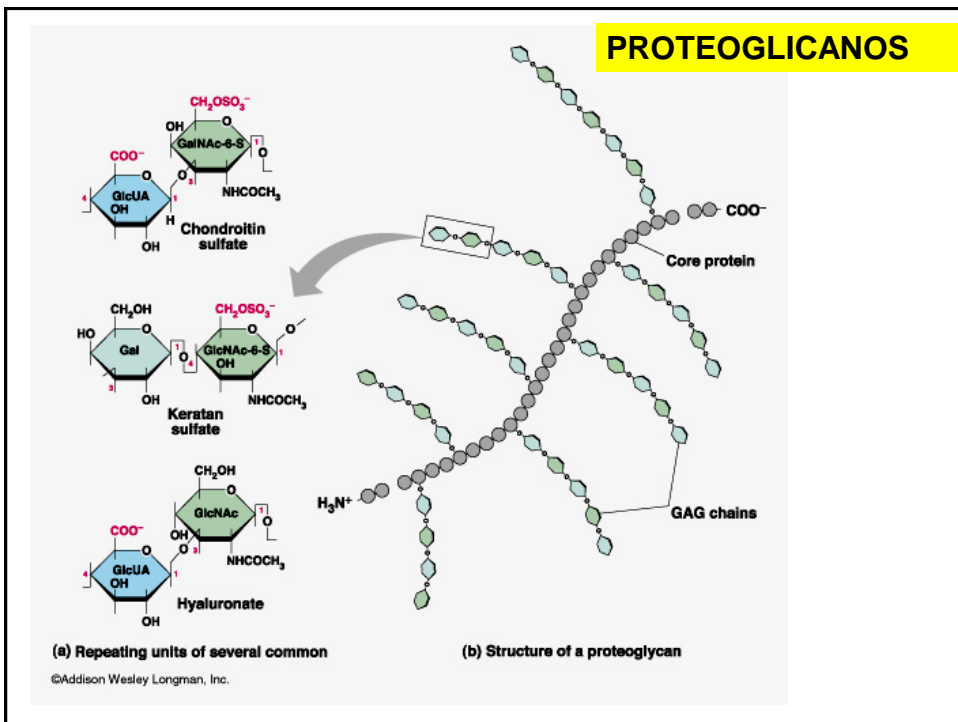
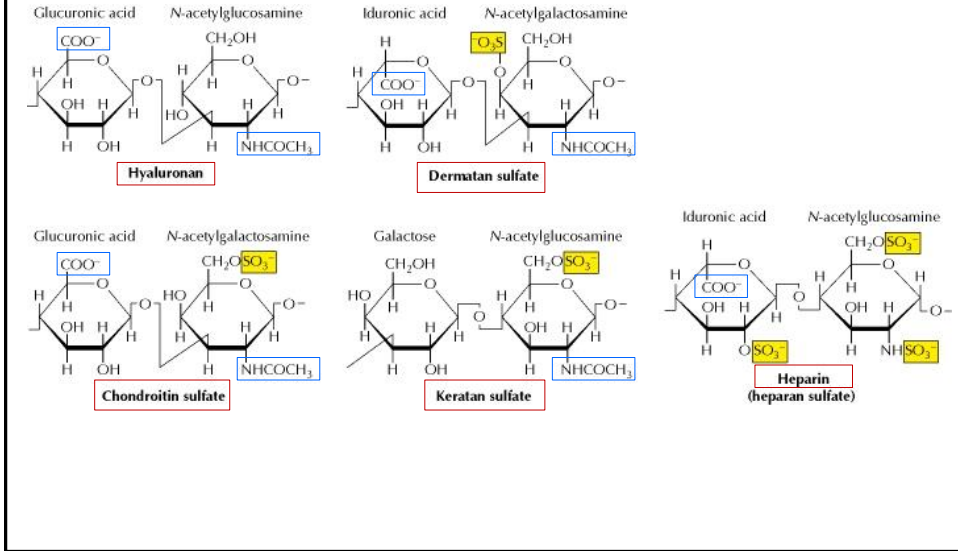


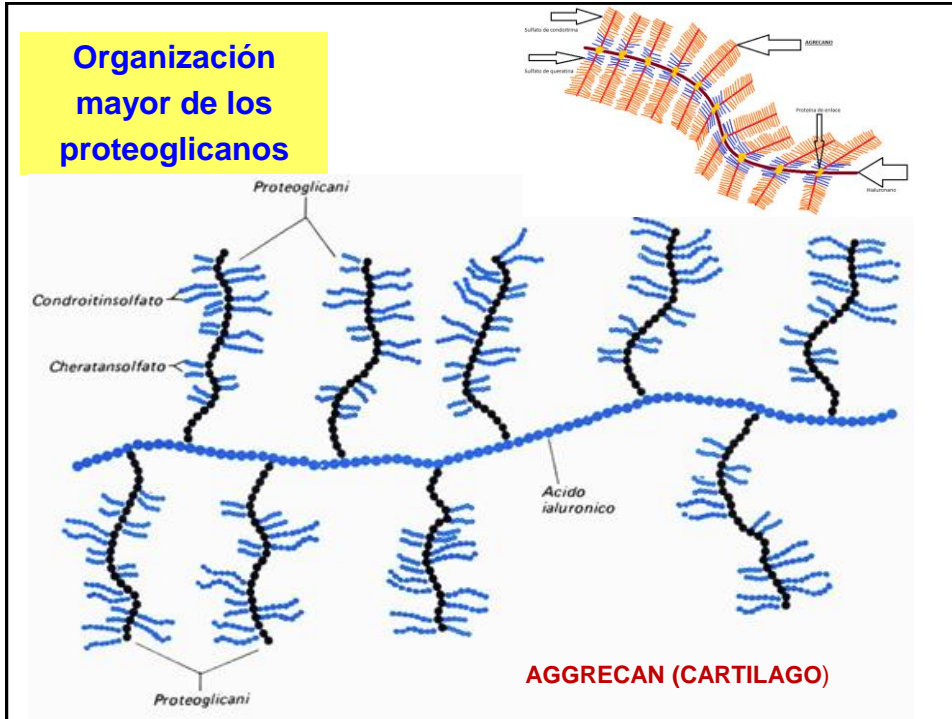
Glicosaminoglicanos (GAG)



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

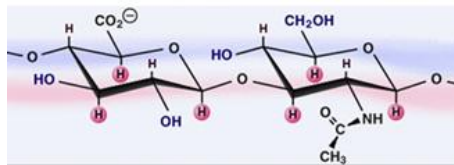
Glicosaminoglicanos





Ácido hialurónico: Un GAG muy especial

- Acido glucurónico + N-acetil-glucosamina

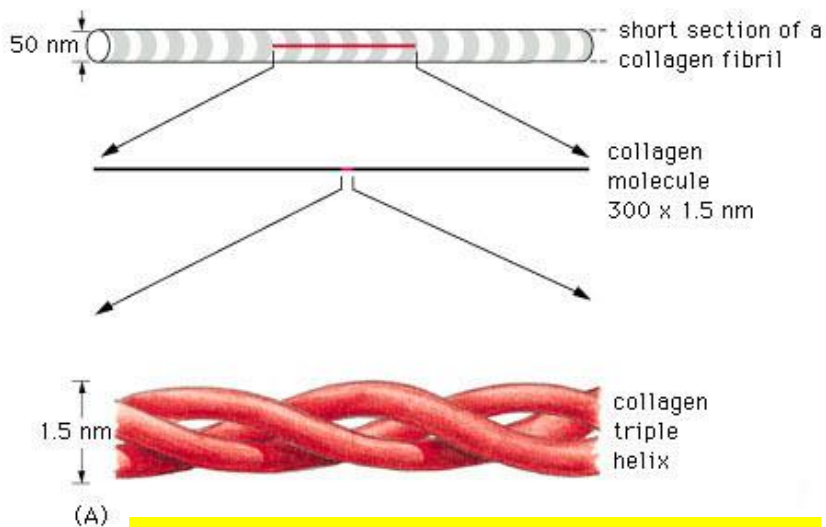


- **NO** está sulfatado !!!
- **NO** se une a proteínas!!!
- Altamente **hidratado!!!**
- Favorece la **adhesión y migración celular**
- Muy importante en la **embriogénesis** y en el desarrollo de algunos **tumores**.

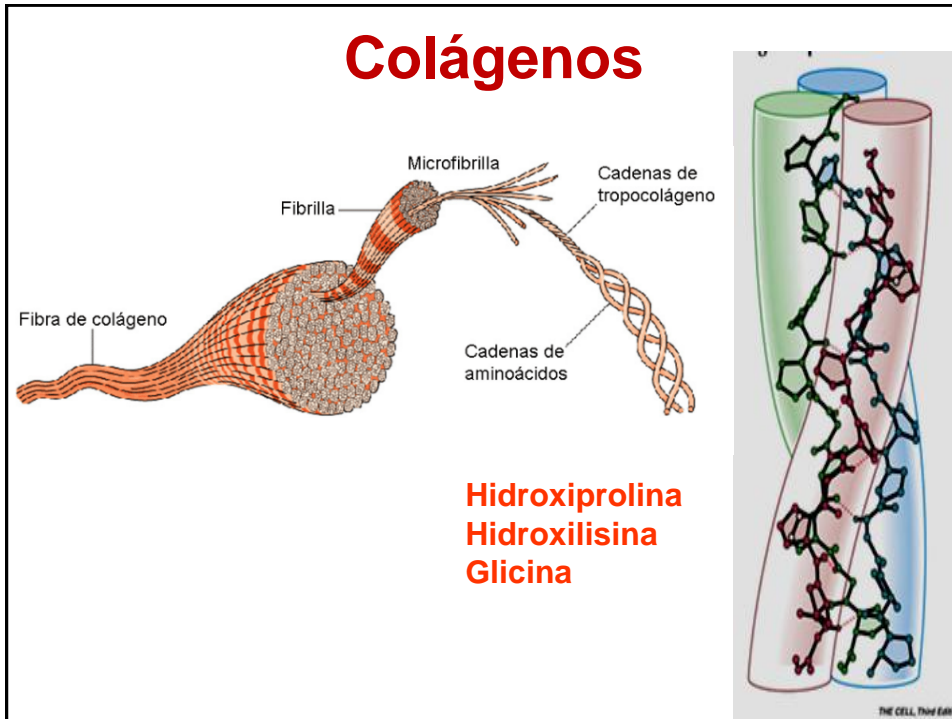
Proteínas de la matriz extracelular

- Sistema **colágeno**
- Sistema **elástico**
- **Glicoproteínas** de adhesión

Colágenos



La proteína más abundante en los organismos animales!!!!

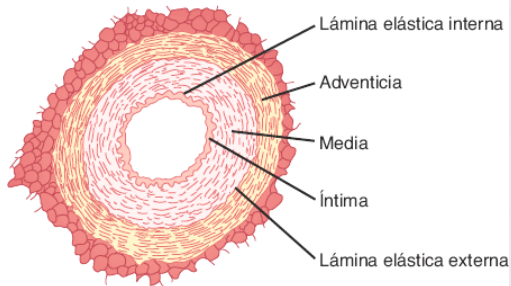


TIPOS DE COLAGENO

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

SISTEMA ELÁSTICO

La **ELASTINA** y **FIBRILINA** en las fibras elásticas de las arterias



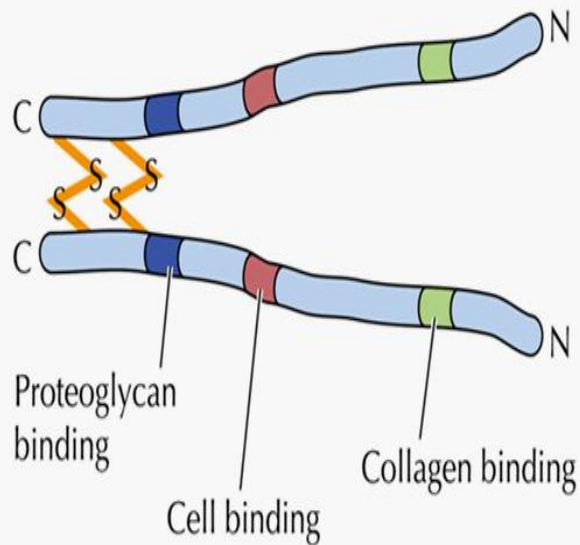
Fuente: Gary D. Hammer, Stephen J. McPhee: *Fisiopatología de la enfermedad*, 7e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.



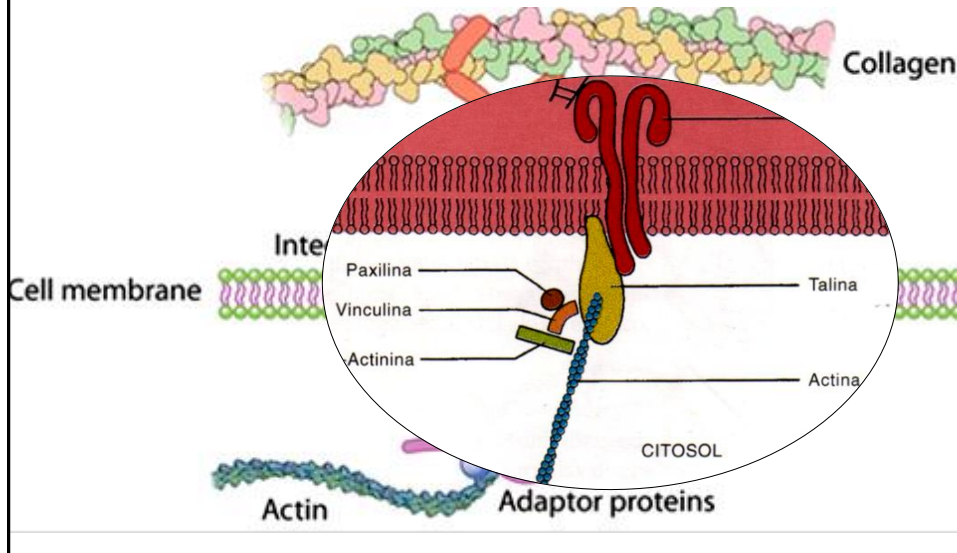
Las fibras elásticas son importantes en la piel y en los vasos!!!!.

Fibronectina

- Es un homodímero estabilizado por puentes disulfuro.



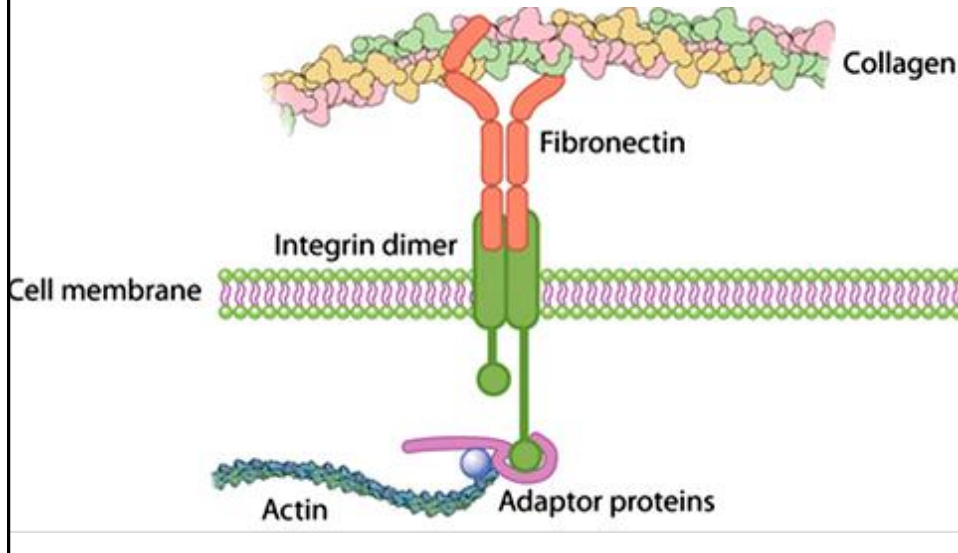
Fibronectina interactúa con receptores de membrana (integrinas)



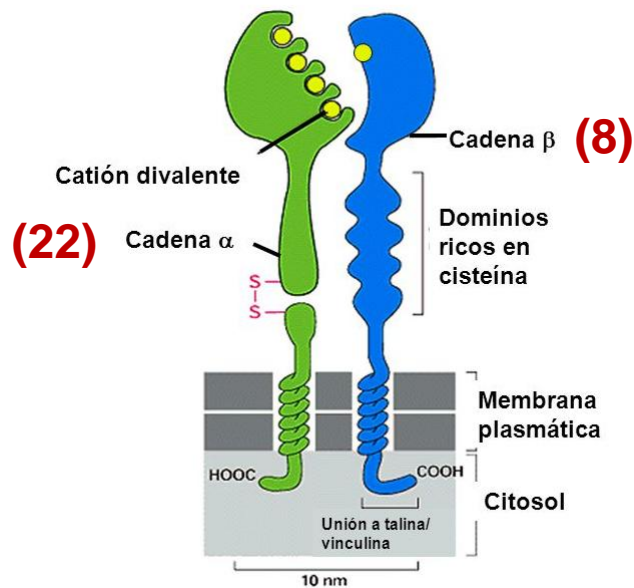
Parte 2

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

Fibronectina interactúa con receptores de membrana (integrinas)



Estructura de las integrinas



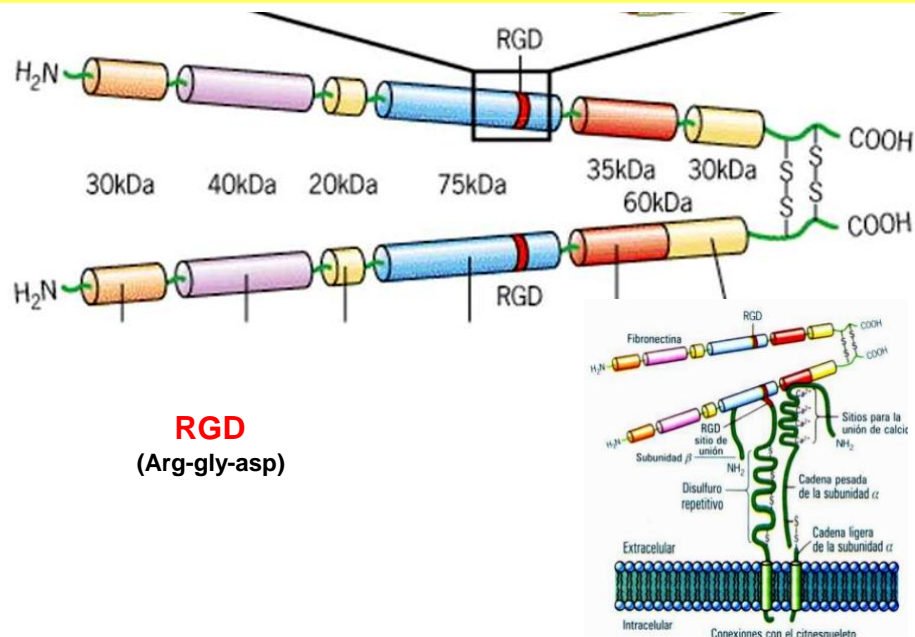
Distintas combinaciones de α/β integrinas interactúan con distintos ligandos

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

$\alpha 5-\beta 1$ → Fibronectina

Migración celular!!!!

LAS INTEGRINAS RECONOCEN SECUENCIAS RGD EN LOS LIGANDOS



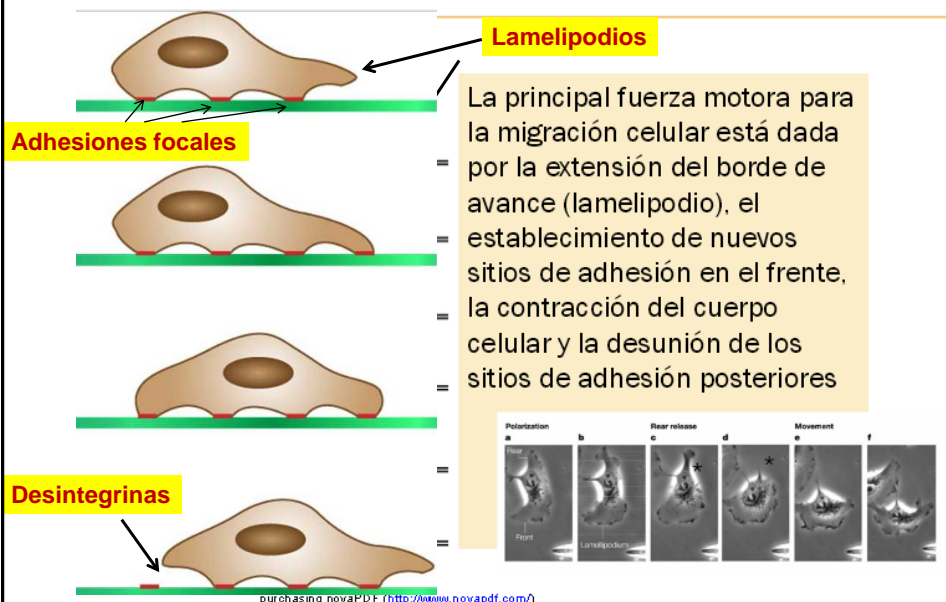
TERCERA PARTE

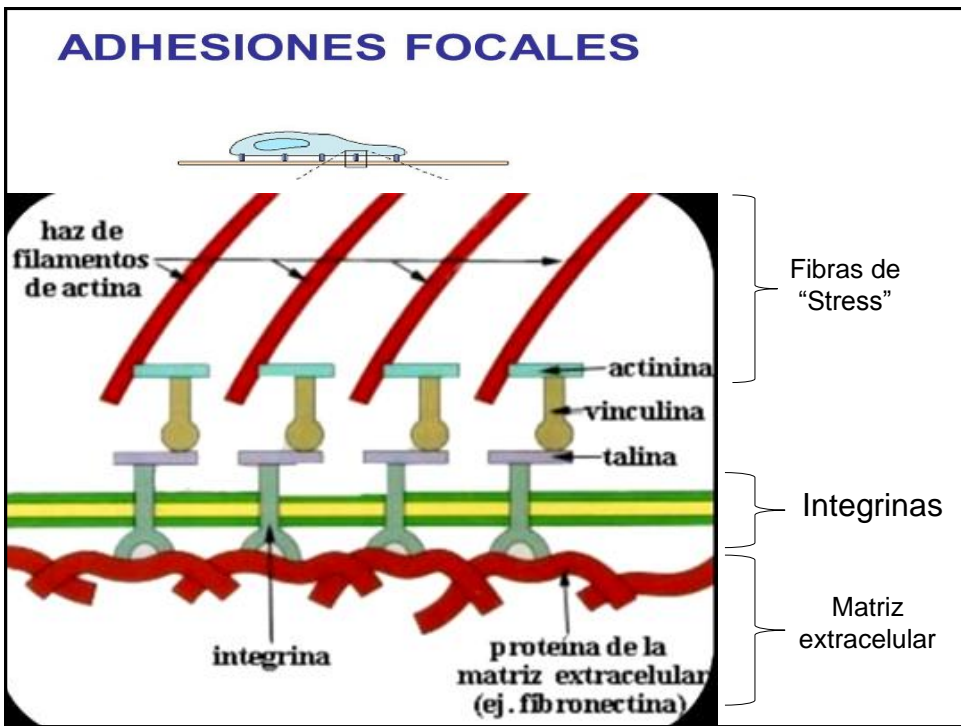
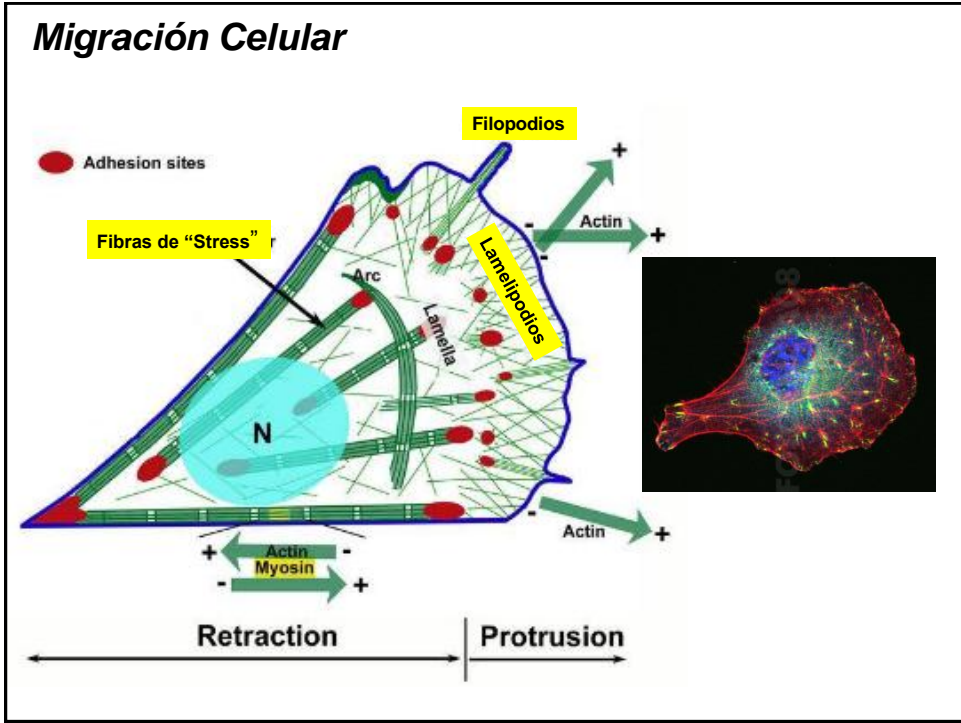
La participación de las **INTEGRINAS** EN:

• **MIGRACIÓN CELULAR**

Las integrinas en la locomoción celular

CÓMO MIGRAN LAS CÉLULAS

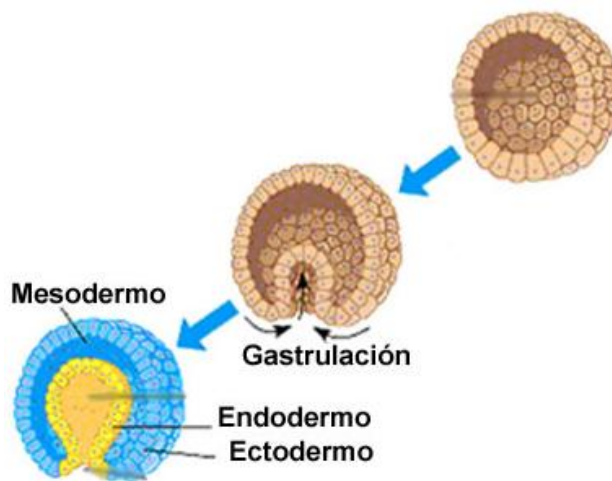




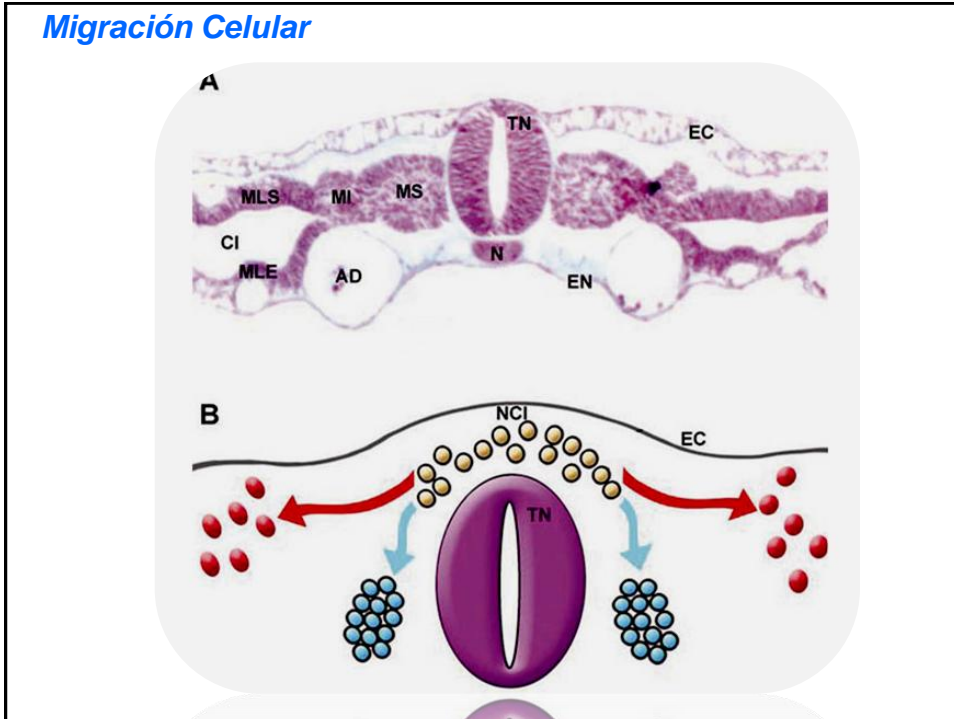
- **¿EN QUÉ CIRCUNSTANCIAS
MIGRAN LAS
CÉLULAS?**

Algunos ejemplos

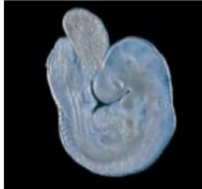
La migración de células en el desarrollo temprano



Migración Celular



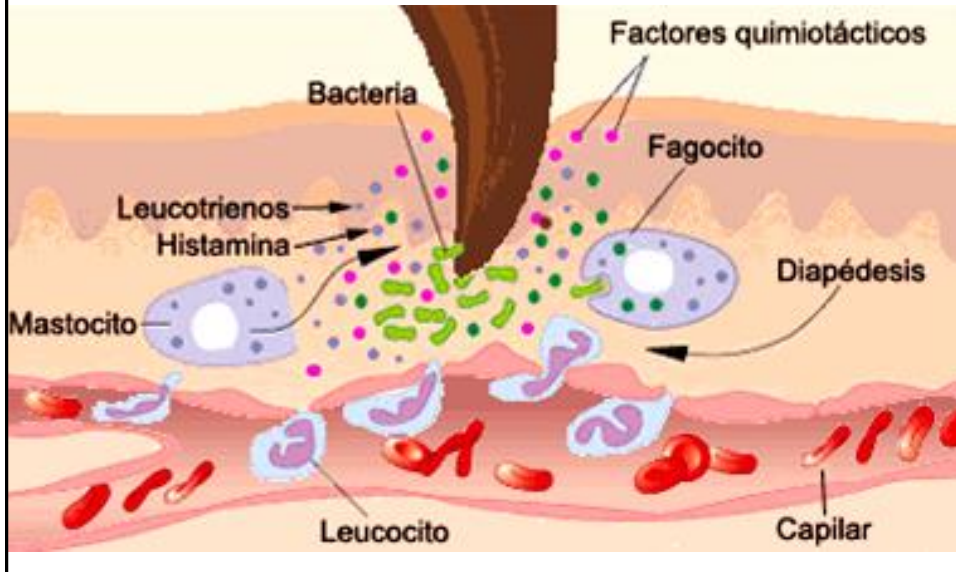
Desarrollo embrionario



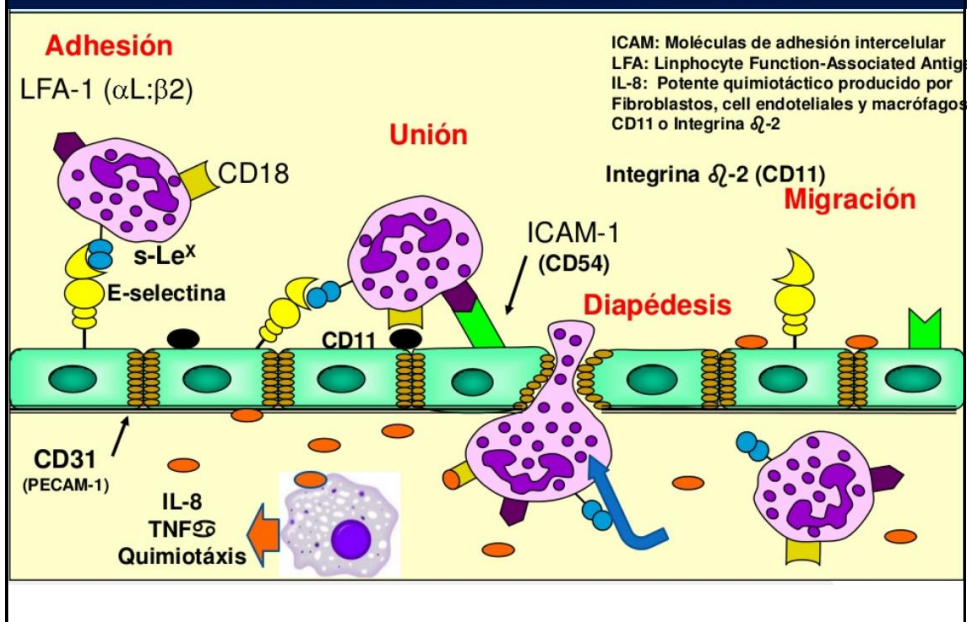
El desarrollo embrionario requiere el anclaje de las células en la matriz extracelular, comúnmente a través de integrinas.

- 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

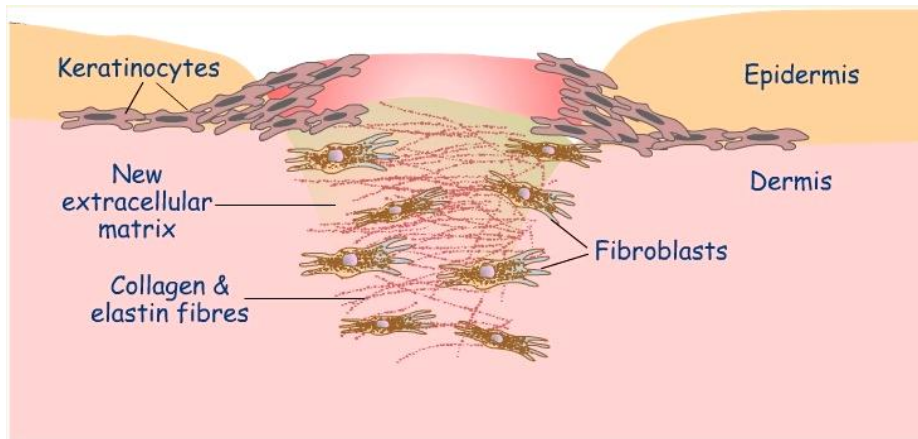
Migración de macrófagos en un proceso inflamatorio



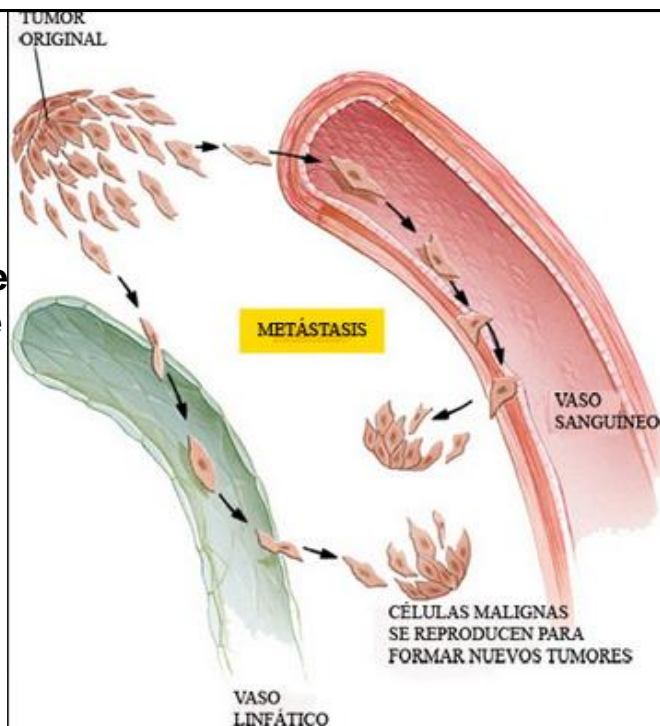
Adherencia : Rodamiento



Migración de células durante la cicatrización

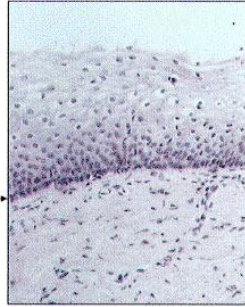


La migración de Células durante La **metástasis**



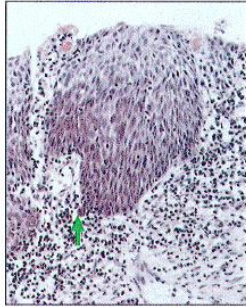
En proceso de TEM células neoplásicas degradan la membrana basal e invaden el estroma

normal





(E) normal

carcinoma




(F) carcinoma *in situ*/
malignant carcinoma

L  **toxins**



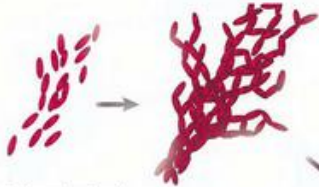
Review
**Targeting Metastasis with Snake Toxins:
Molecular Mechanisms**

Félix A. Urra ^{1,2,*} and Ramiro Araya-Maturana ^{3,*} 

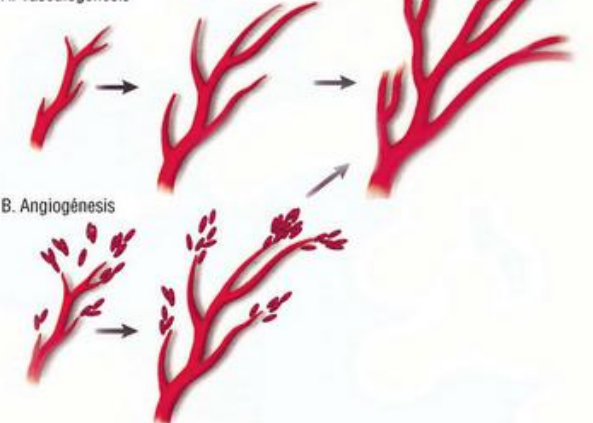
¹ Anatomy and Developmental Biology Program, Institute of Biomedical Sciences, University of Chile, Independencia 1027, Casilla 7, Santiago 7800003, Chile

La migración celular durante la formación de vasos sanguíneos

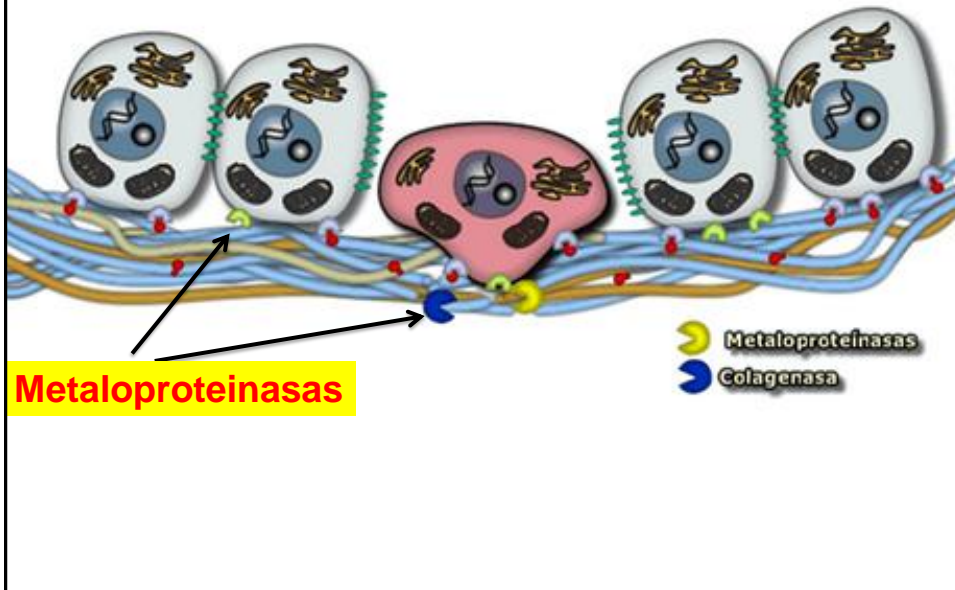
A. Vasculogénesis



B. Angiogénesis

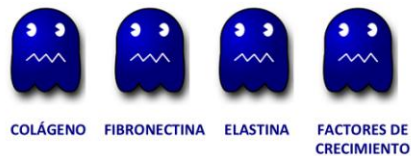


Las células necesitan degradar la matriz para poder migrar



Metaloproteinasas

ACTIVIDAD PROTEOLÍTICA EXCESIVA EN LAS ÚLCERAS CUTÁNEAS CRÓNICAS



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**
- **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, sobrevivida 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.**