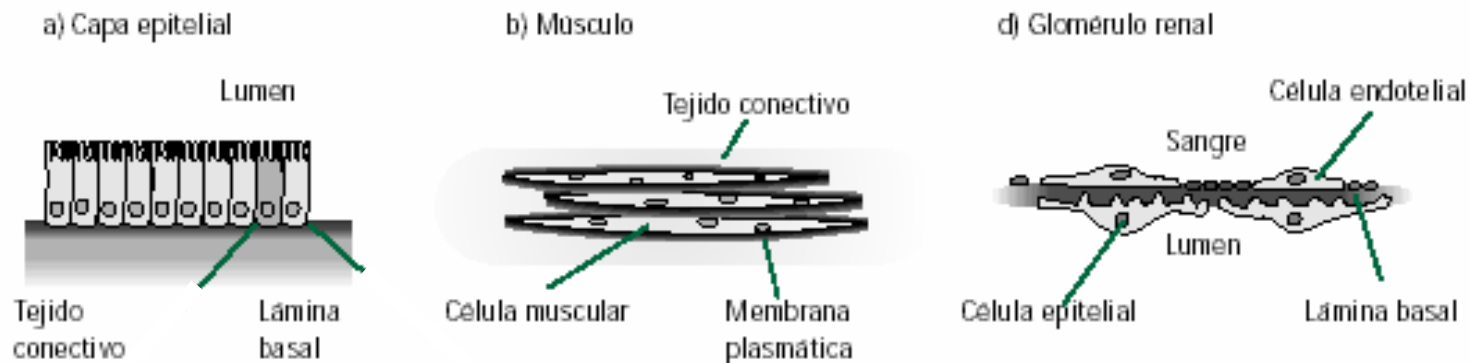


Integración celular (organismos multicelulares)

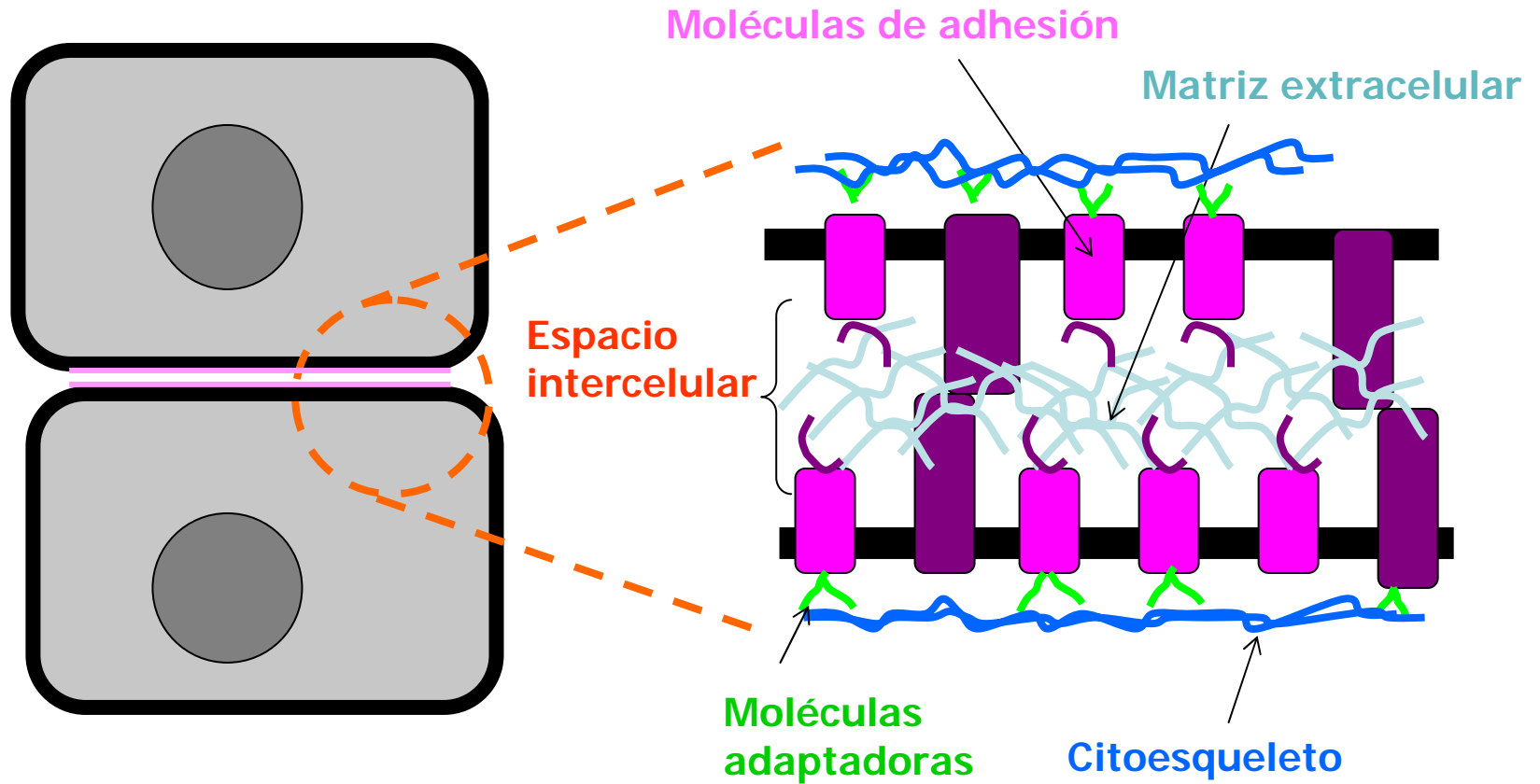
Contactos celulares

- Estructuración de los tejidos (interacción física)



- Interacción funcional entre células
Funcionamiento integrado (Comunicación intercelular)

Contactos celulares



Papel estructural

Papel funcional (procesos de desarrollo, diferenciación, reparación, etc)

Contactos celulares

Moléculas de adhesión celular (CAMs)

Tipo de interacción

Unión célula-célula

Cadherinas

CAMs tipo inmunoglobulinas

Selectinas

Mucinas

Unión célula-matriz celular

Integrinas

Uniones ("junctions")

Estrechuras o "tight junctions" (sellos intercelulares)

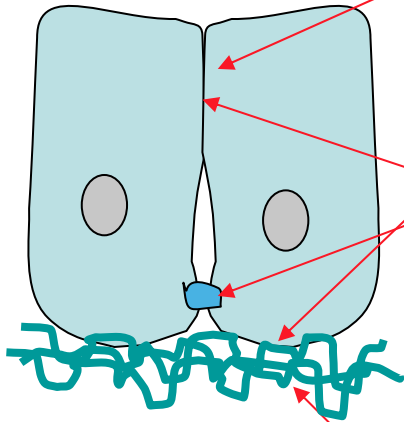
En hendidura o "gap junctions" (canales para el paso de moléculas pequeñas entre células)

Matriz extracelular (EM)

Fibras de colágeno

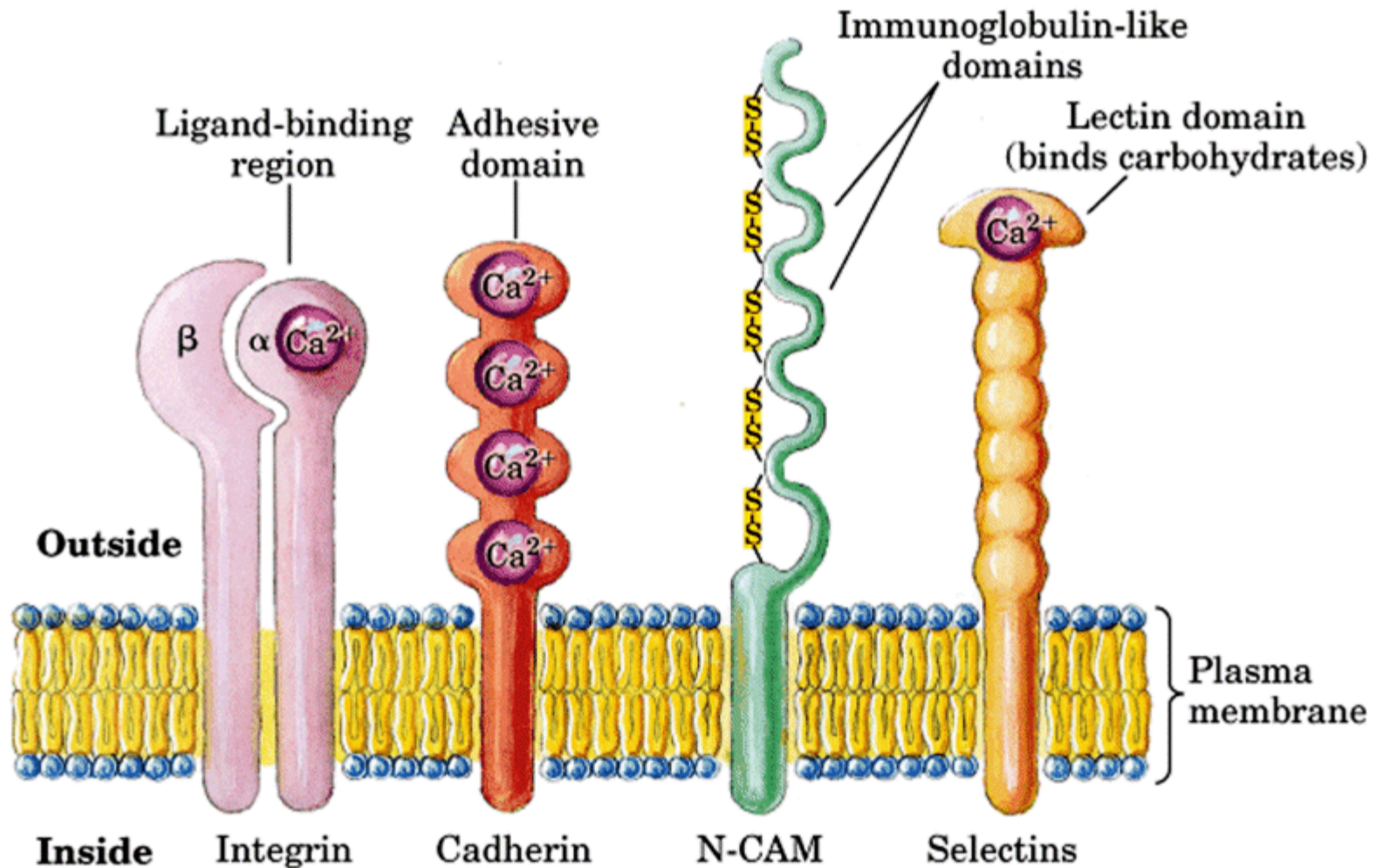
Matriz de multiadhesión

Proteoglicanos



Proteínas de adhesión celular

participan en interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular



Cadherinas

Papel fundamental en uniones homofílicas **célula-célula**

Son glicoproteínas integrales de membrana

Interactúan con **el mismo tipo de cadherina** expresada por otra célula
(unión cabeza-cabeza)

Dependiente de Ca^{+2} (remoción del Ca^{+2} causa disociación celular)
El Ca^{+2} promueve formación de dímeros de cadherinas

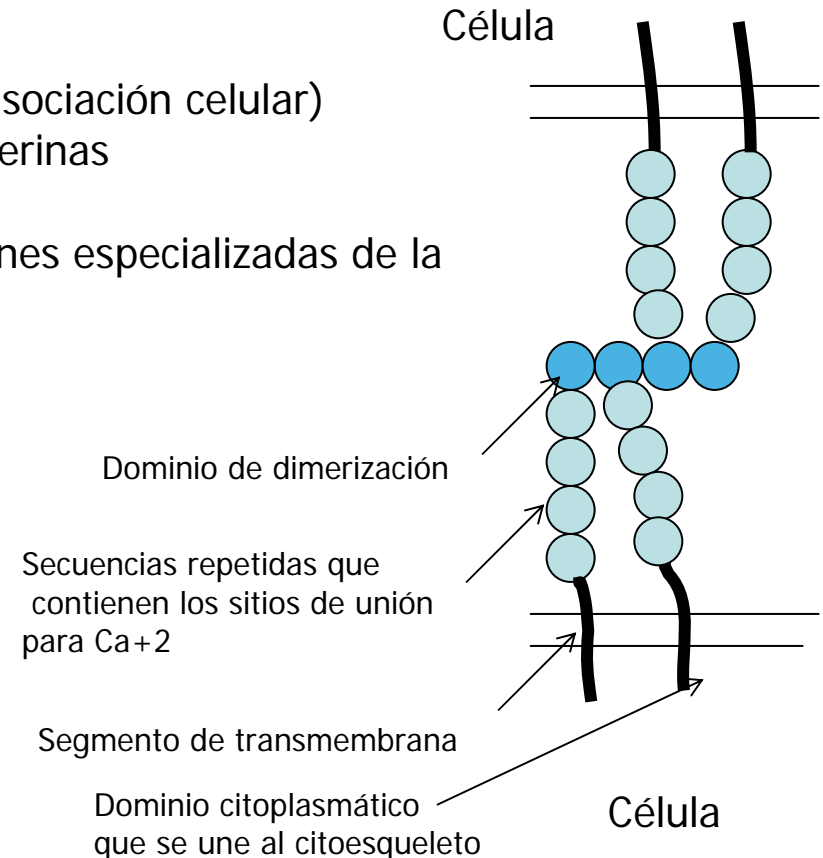
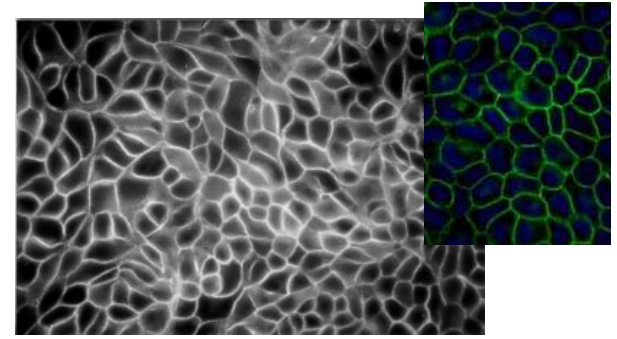
Las moléculas de cadherina se concentran en regiones especializadas de la superficie celular "las uniones adherentes"

Existen unos 40 tipos estructuralmente similares

Distribución tisular característica

Ej: E-cadherina (epitelios)

N-cadherina (tejido nervioso y muscular)



MOLECULAS DE ADHESION CELULAR

CAMs de tipo inmunoglobulina (IgG) N-CAMs, ICAMs

N-CAMs (Nerve-cell adhesion molecules)

Abundantes en tejido nervioso

Median la unión entre células que expresan N-CAM (**uniones homofílicas**)

Glicoproteínas integrales de membrana

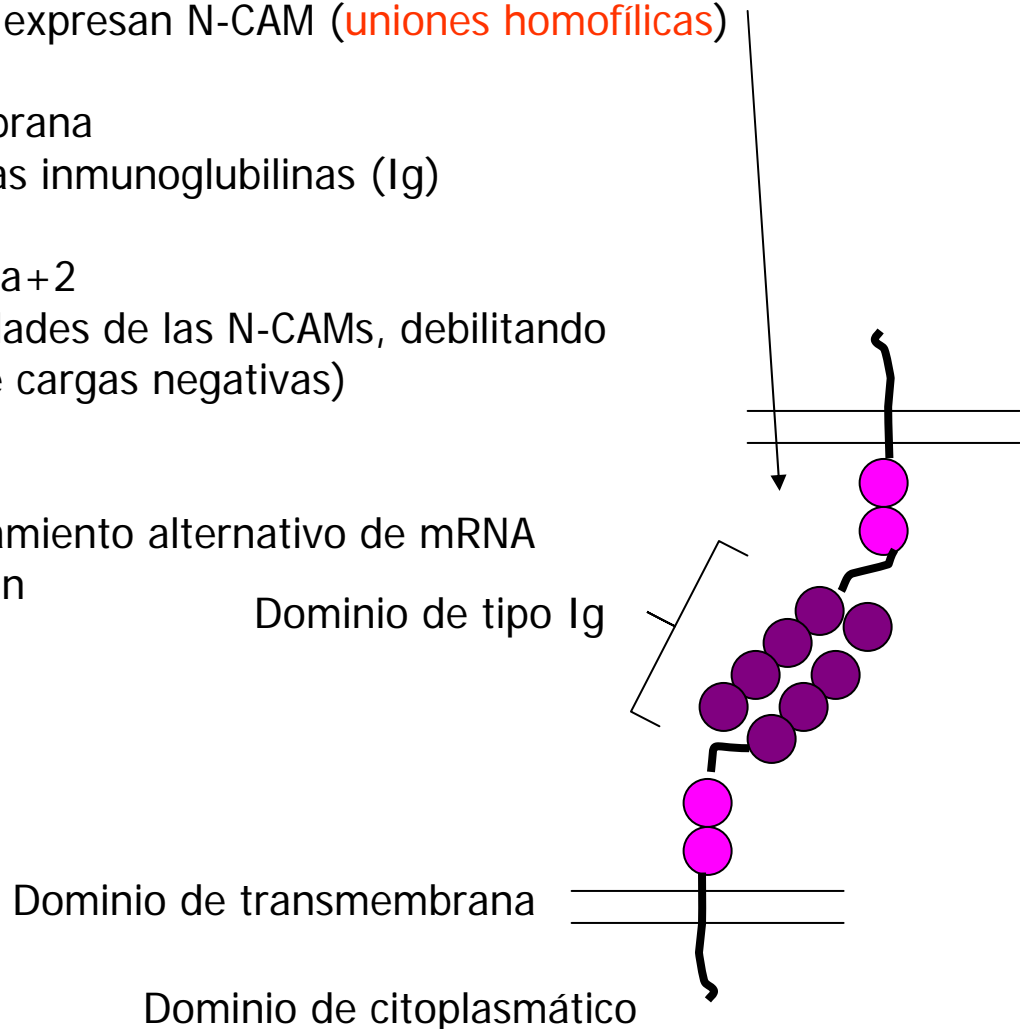
Pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas (Ig)

Interacción es independiente de Ca^{+2}

El ácido siálico modula las propiedades de las N-CAMs, debilitando las interacciones (por repulsión de cargas negativas)

Producto de un gen único.

Diversidad generada por procesamiento alternativo de mRNA
y mediante diferente glicosilación



MOLECULAS DE ADHESION CELULAR

Selectinas

Median interacciones **heterofílicas** célula-célula

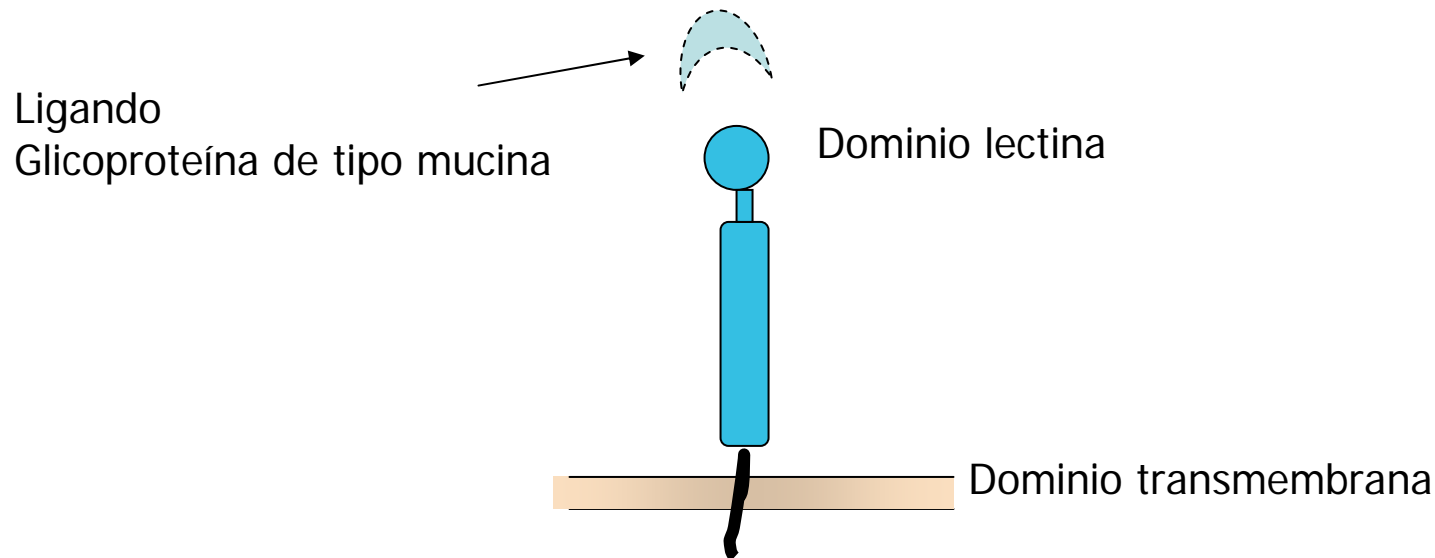
Proteína integral de membrana

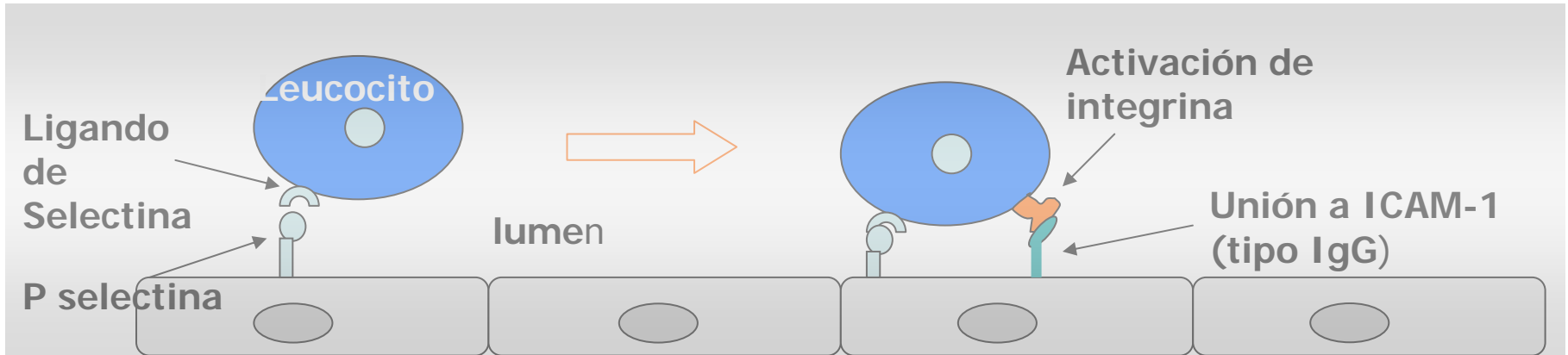
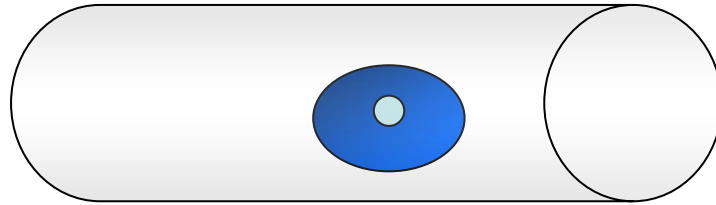
Une carbohidratos de proteínas (glicoproteínas) y glicolípidos

La unión es dependiente de Ca^{+2}

La P-selectina se localiza en las células endoteliales

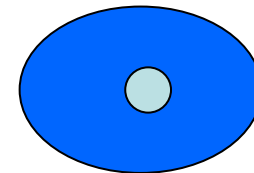
Participa en el proceso de extravasación (interacciones celulares transitorias relacionadas con paso de los glóbulos blancos a través de los vasos sanguíneos)





Células endoteliales activadas
(exponen P selectina en cara luminal de célula endoteliales)

Extravasación



Papel de CAMs en el proceso de extravasación

MÓLECULAS DE ADHESION CELULA-MATRIZ EXTRACELULAR

Integrinas

La principal de las moléculas de **adhesión célula-matriz extracelular**

Involucradas en interacciones débiles

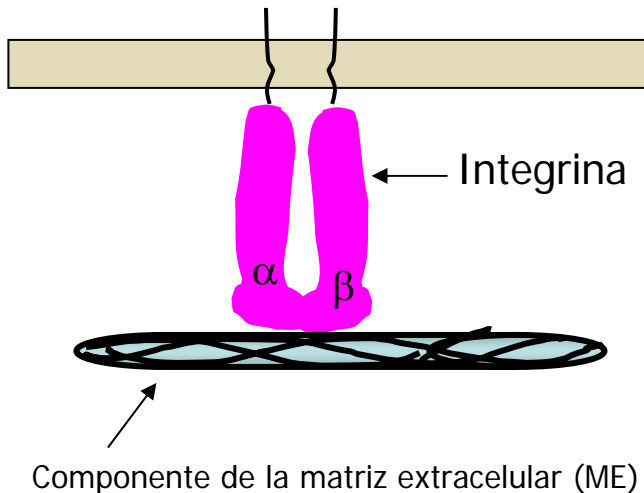
Son heterodímeros de subunidades α y β

Se conoce 17 tipos de subunidades α y 8 de subunidades β

Diversidad generada por distintas combinaciones de α y β

Las células expresan distintas integrinas

Distintas integrinas se unen a distintos ligandos



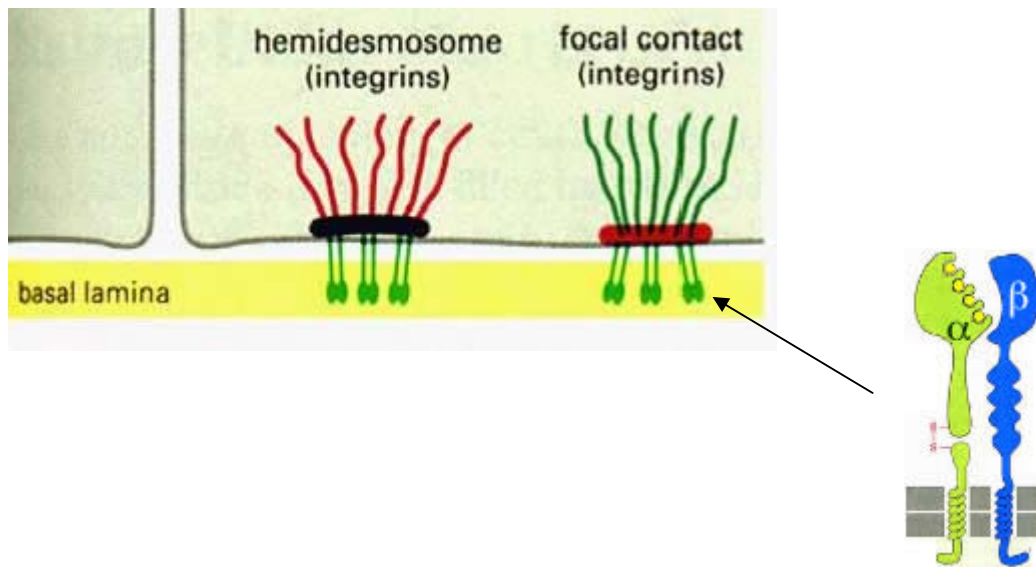
Ejemplos

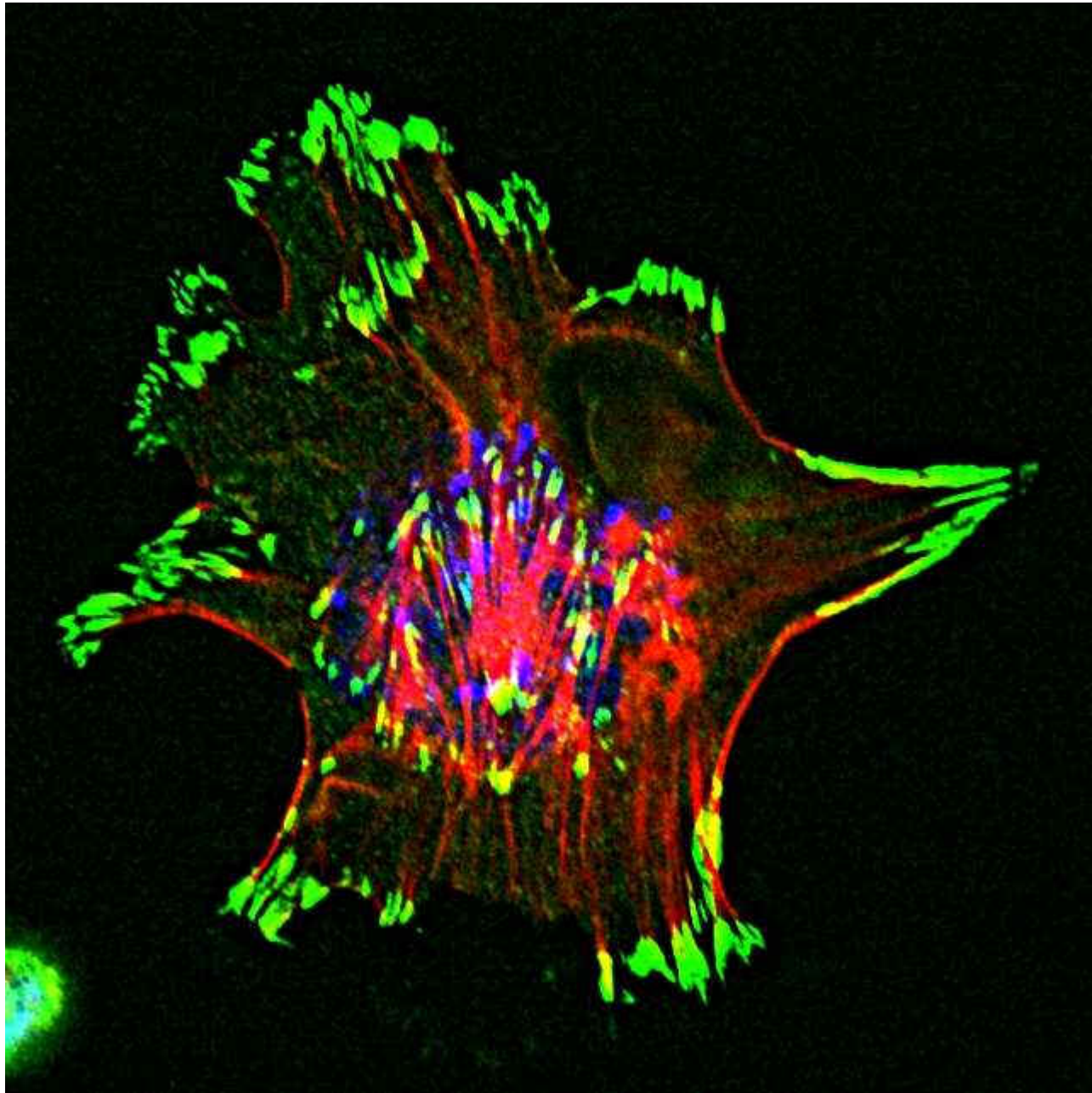
Integrina	Ligando de ME
$\alpha 1 \beta 1$	Colágenos, laminina
$\alpha 2 \beta 1$	Colágenos, laminina
$\alpha 3 \beta 1$	Fibronectina, VCAM1
$\alpha v \beta 1$	Fibronectina, vitronectina
$\alpha x \beta 2$	Fibrinógeno, C3b

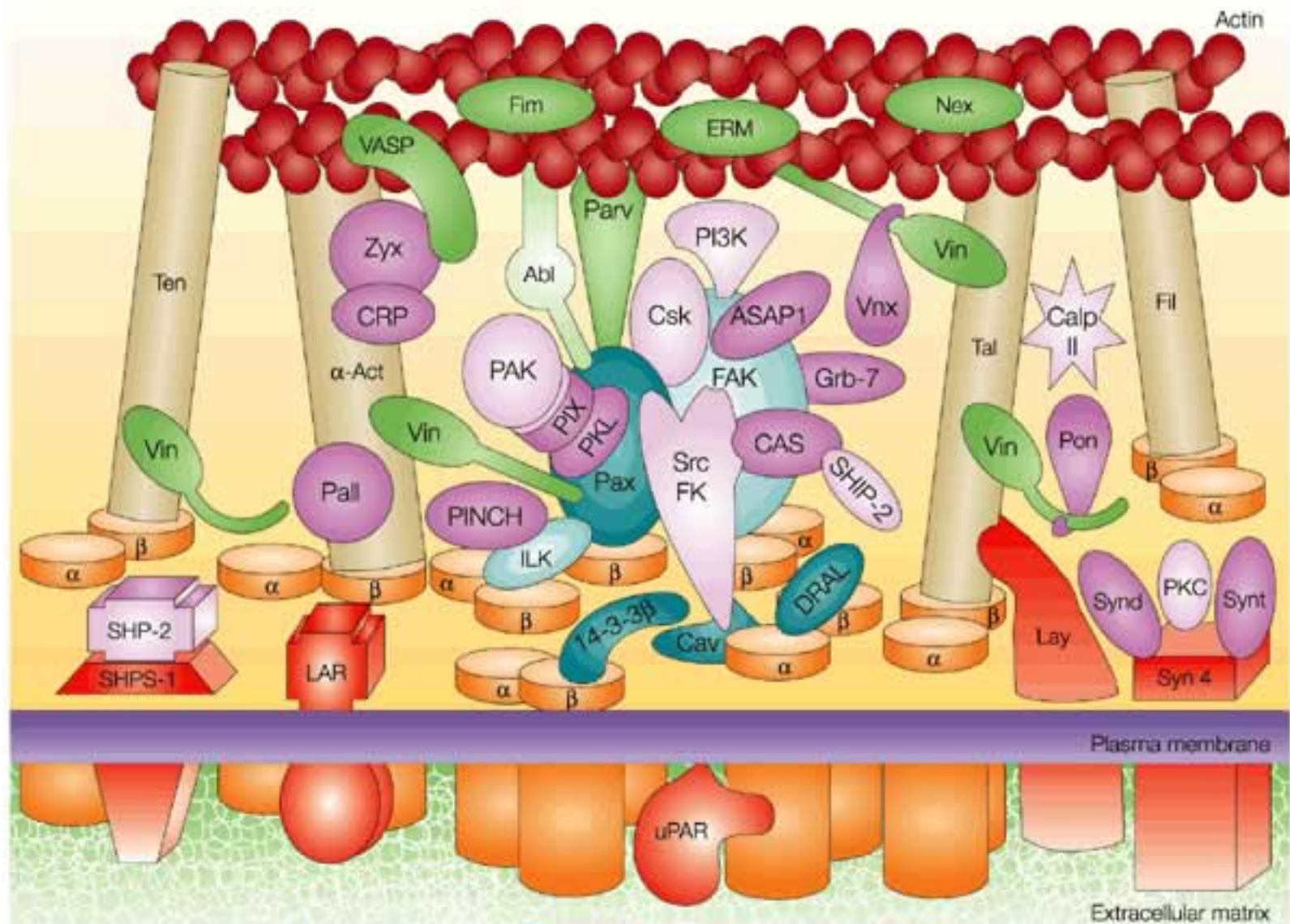
Nota: excepción
 $\alpha L \beta 2$ interacciones célula-célula

La mayoría de las integrinas α/β unen la matriz extracelular a los filamentos de actina en unas estructuras llamadas contactos focales

El par $\alpha6\beta4$ une la matriz extracelular a los filamentos intermedios, en estructuras denominadas hemidesmosomas (más adelante).







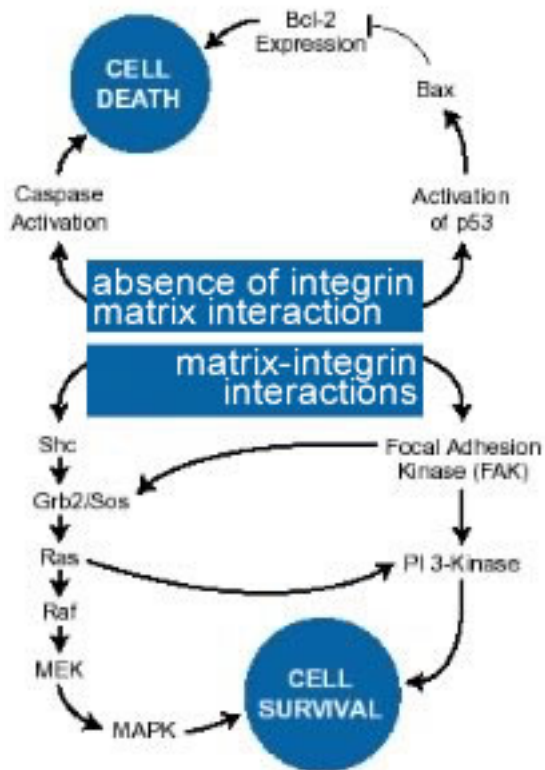
Papel de las integrinas en señalización

Además de su papel en las interacciones célula - matriz extracelular, las integrinas participan en transducción de señales hacia el intracelular (también desde el interior hacia el extracelular)

La unión de integrinas a componentes de la matriz lleva a la agrupación de la integrinas en “parches” en la membrana plasmática. Esto favorece la asociación entre proteínas citoplasmáticas con el dominio intracelular de las integrinas, que gatilla cambios intracelulares, por ejemplo:

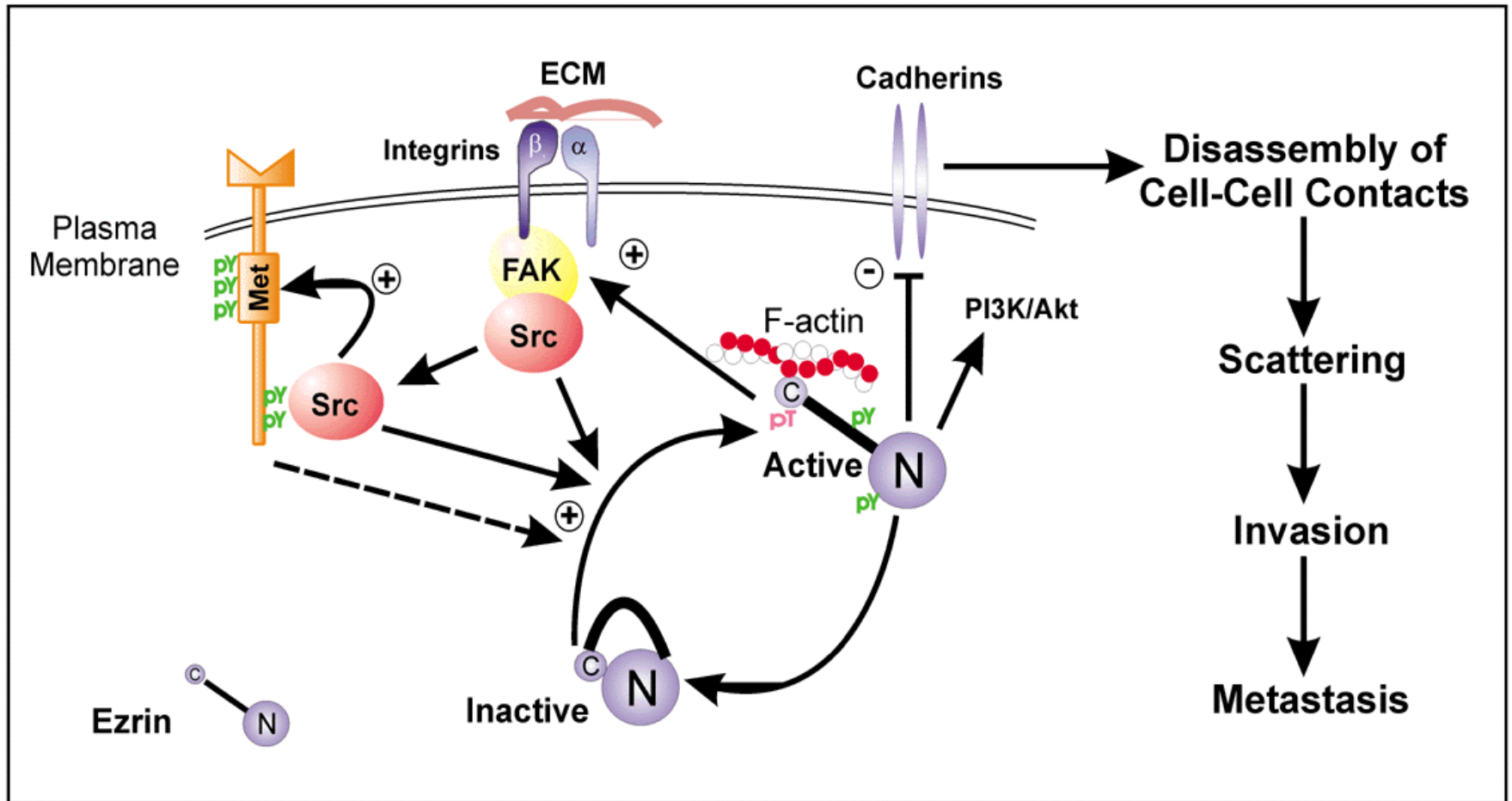
- en la activación de quinasas o fosfatasas
 - en el pH intracelular
 - en la concentración intracelular de $[Ca^{+2}]$
- que regulan procesos intracelulares

Importancia en respuesta inmune, coagulación, diferenciación celular y otros



La señalización asociada a integrinas es fundamental en control de la supervivencia o muerte celular. Ej. Cuando una célula eiptelial pierde contacto con su lámina basal, se inicia el proceso de apoptosis

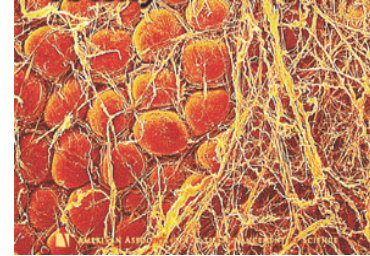
Las integrinas y el control de las interacciones célula-célula en la progresión tumoral



Matriz extracelular (ME)

Contribuye a las propiedades estructurales/mecánicas del tejido:

- Forma
- Resistencia a la tracción
- Flexibilidad
- Amortiguación y lubricación



Participa en comunicación inter e intracelular

Determina la disponibilidad y concentración de moléculas solubles que actúan como señales para proliferación, diferenciación y otras funciones celulares

Provee sustrato para movilización celular (organogénesis)

Componentes de la ME varía entre tipos celulares

Colágenos

Lamininas

Fibronectinas

Proteoglicanos

Colágenos

Glicoproteínas

Existen 16 tipos

Los más abundantes

tipo I (piel , hueso, ligamentos)

tipo II (cartílago)

tipo III (músculo, vasos sanguíneos)

Polimeriza formando fibras o redes insolubles

Resistencia a la tracción

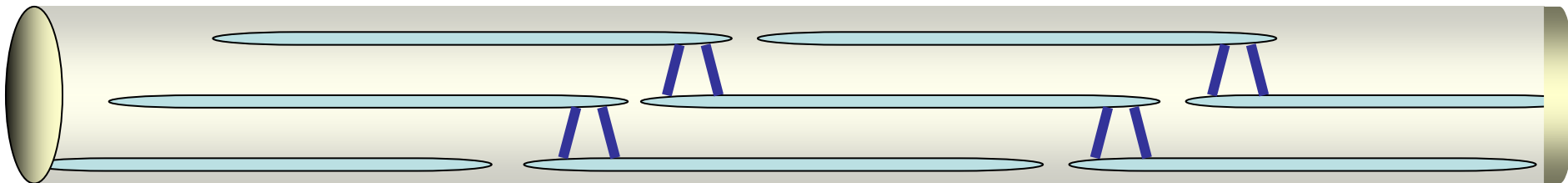
Estructura básica: triple hélice



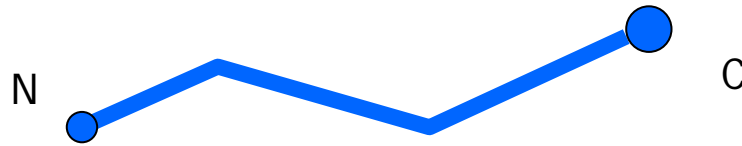
300 nm

Cadena polipeptídica

Fibrillas (50- 200 nm de diámetro)

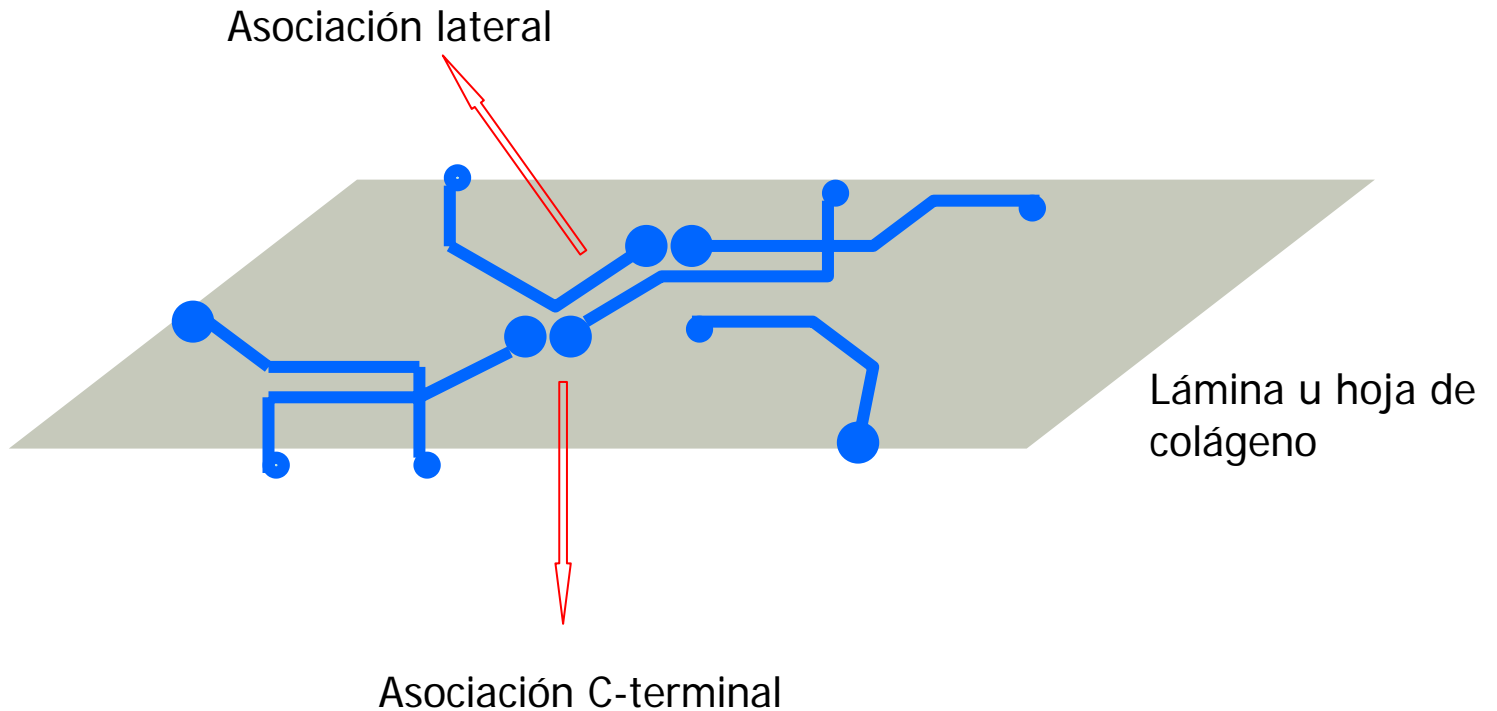


Colágeno de tipo IV



Estructura tipo red

Constituye la estructura básica de la lámina basal



Laminina

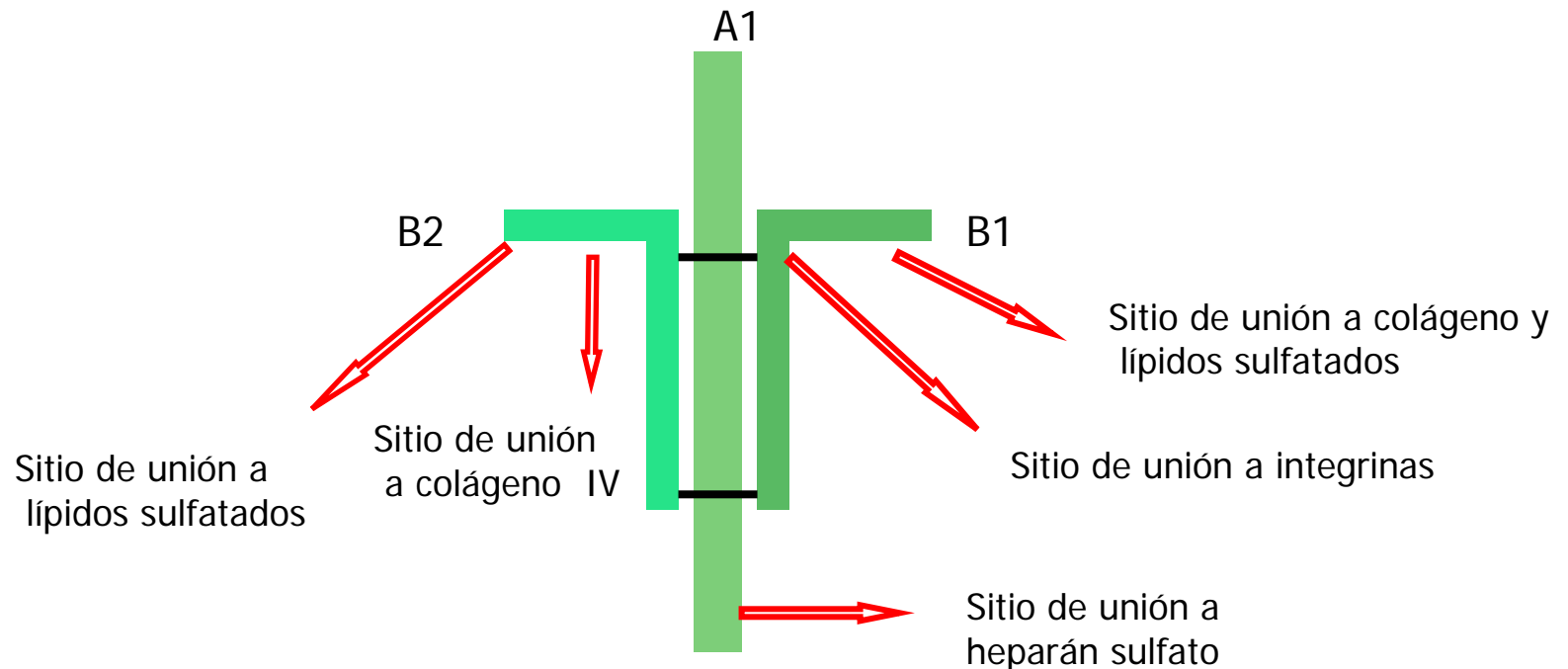
Proteína soluble de matriz extracelular

Heterotrímero: Cadena A, cadena B y cadena C

Existen isoformas de las cadenas, las que combinadas generan diversidad

Es componente de la lámina basal

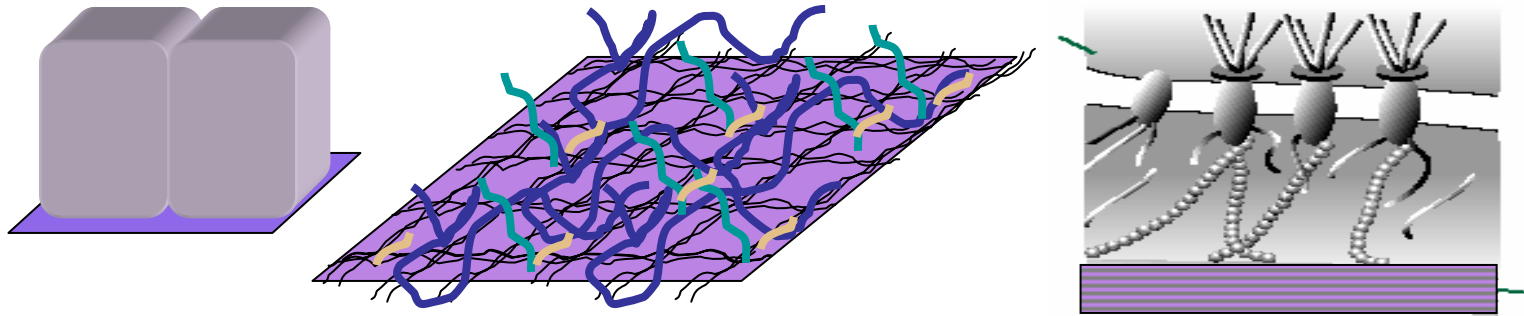
Es **multiadhesiva**: Tiene afinidad por receptores de superficie celular y componentes de la ME



LAMINA BASAL

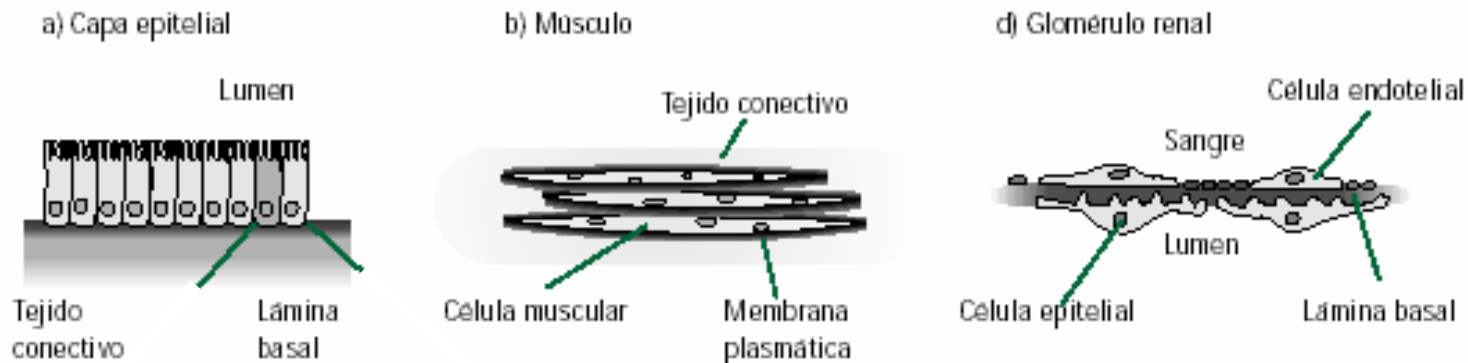
Estructura básica: Trama de colágeno IV y laminina

Otros Componentes: Perlecan (proteoglicano)
Entactina (proteína multiadhesiva de ME)

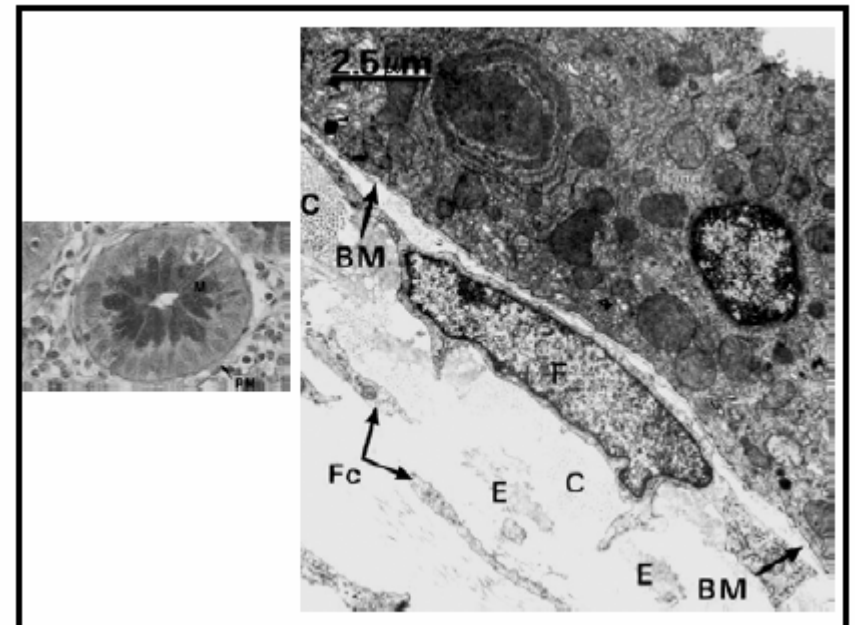
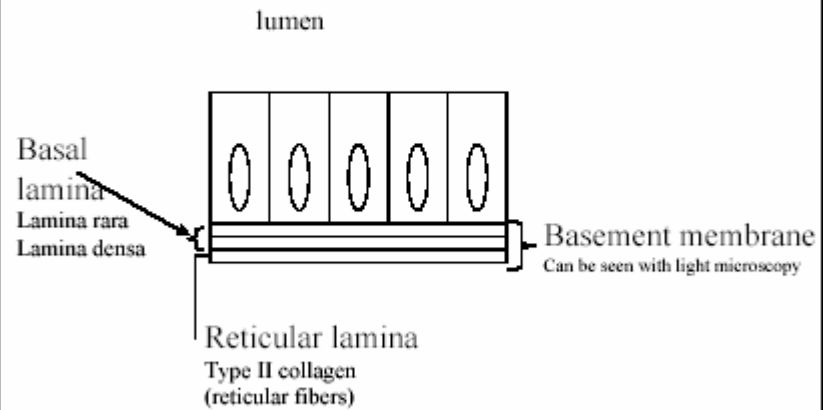


Papel de la lámina basal en distintos tejidos

Epitelios filtro de las moléculas que pasan hacia la sangre
Endoteliales filtro de las moléculas que pasan desde la sangre a los tejidos
Músculo conecta células adyacentes, manteniendo la integridad del tejido



Basement membrane components



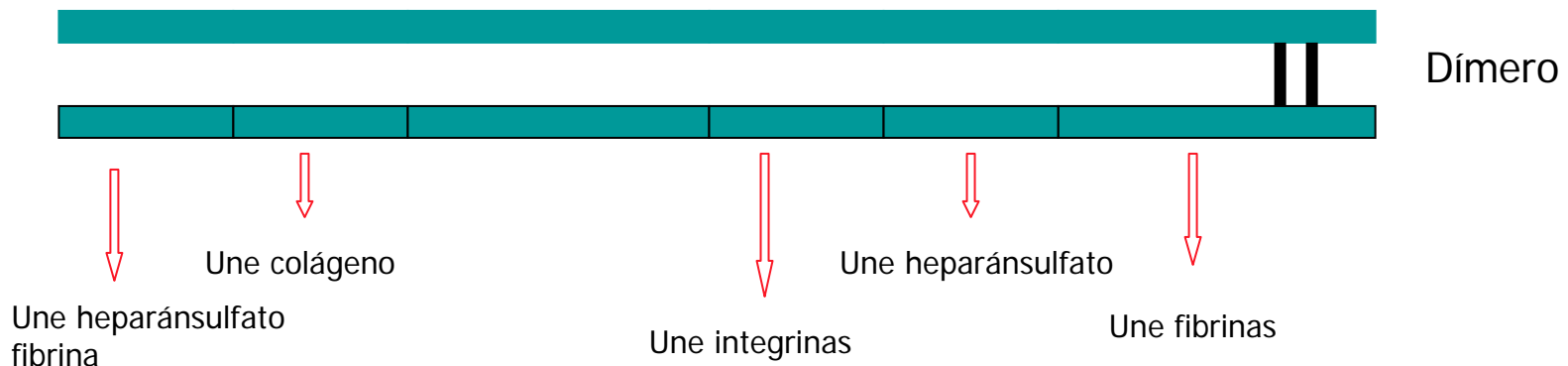
Fibronectinas

Glicoproteína **multiadhesiva** soluble

Une células a matrices extracelulares que contengan colágeno (I, II, III y V)

Dimérica

Alrededor de 20 monómeros (procesamiento alternativo de mRNA)



Regula la forma de las células y la organización del citoesqueleto

Papel en la migración de células y desarrollo embrionario

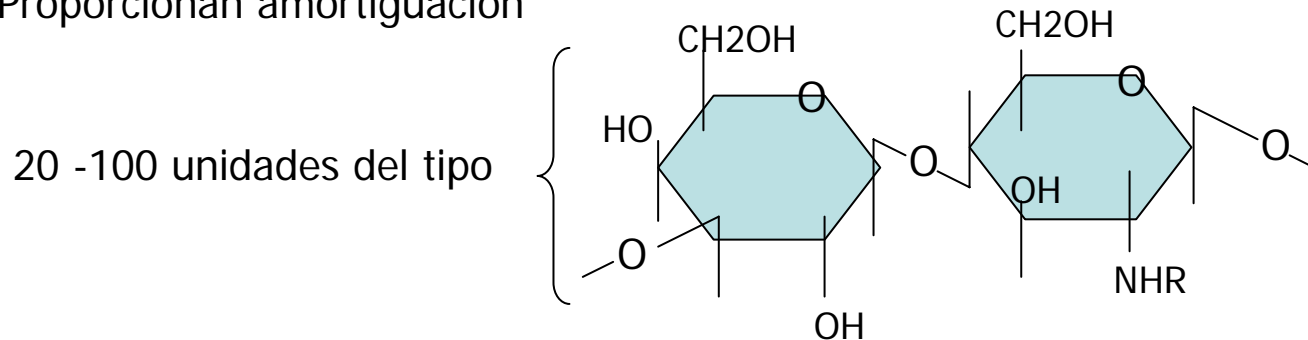
Proteoglicanos

Proteínas grandes, hidratadas, viscosas

Componentes de la ME y de la superficie celular

Están constituidos por polímeros de disacáridos (glicosaminoglicanos o GAGs) unidos a una proteína

Proporcionan amortiguación

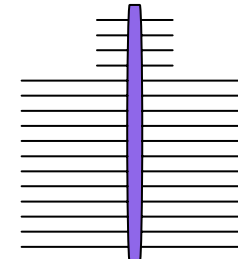


Glicosaminoglicanos más comunes:

- condroitín sulfato
- hialurón (ácido hialurónico)
- heparán sulfato (heparina)
- dermatán sulfato
- queratán o keratán sulfato

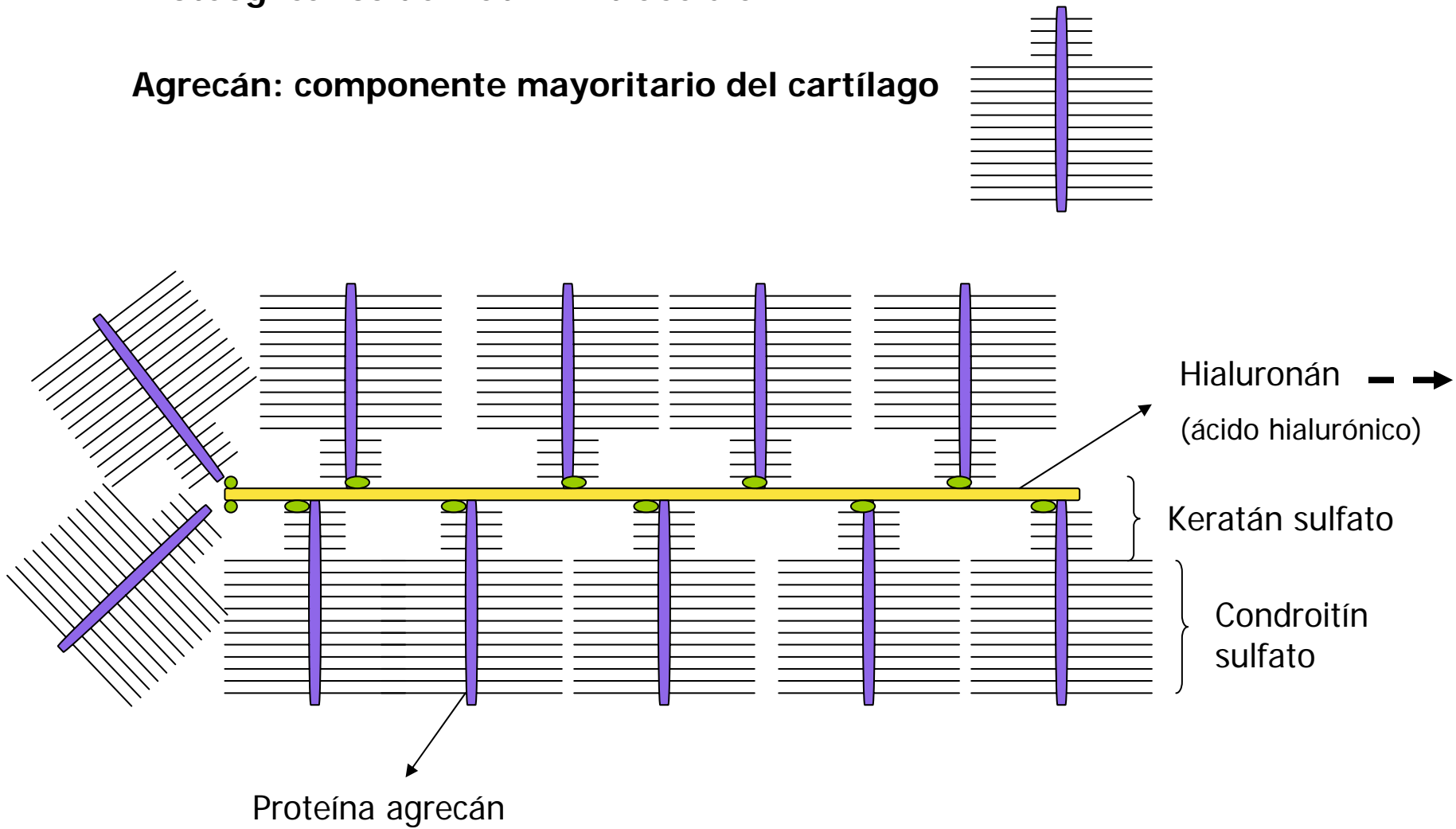
Suelen contener residuos sulfato que confieren cargas negativas

Múltiples **glicosaminoglicanos** penden de una proteína



Proteoglicanos de Matriz Extracelular

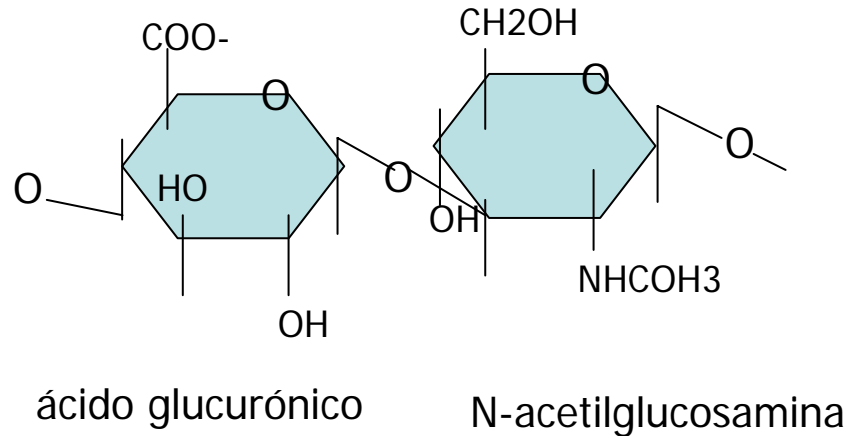
Agregán: componente mayoritario del cartílago



Estructura del cartílago

Hialuronán (ácido hialurónico)

Polímero de hasta 50.000 unidades del disacárido



Forma un polímero hidratado con la consistencia de un gel viscoso

Proporciona turgencia y resistencia a la presión

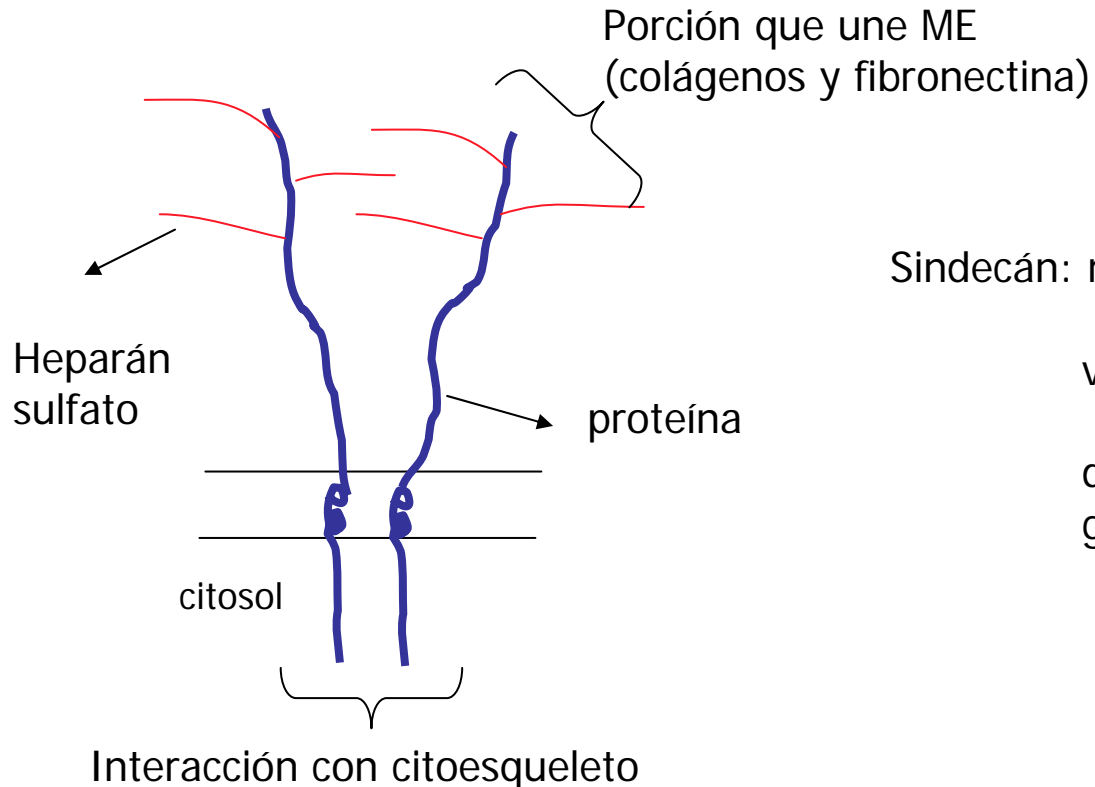
Facilita la migración celular e impide adhesión célula-célula
(Importante durante desarrollo/morfogénesis)

Proteoglicanos de superficie celular

Moléculas más pequeñas que los de ME

Funciones: Facilitan interacciones de la ME con las células (similar a CAMs)
Unen moléculas involucradas en señalización

Dímero de sindecán



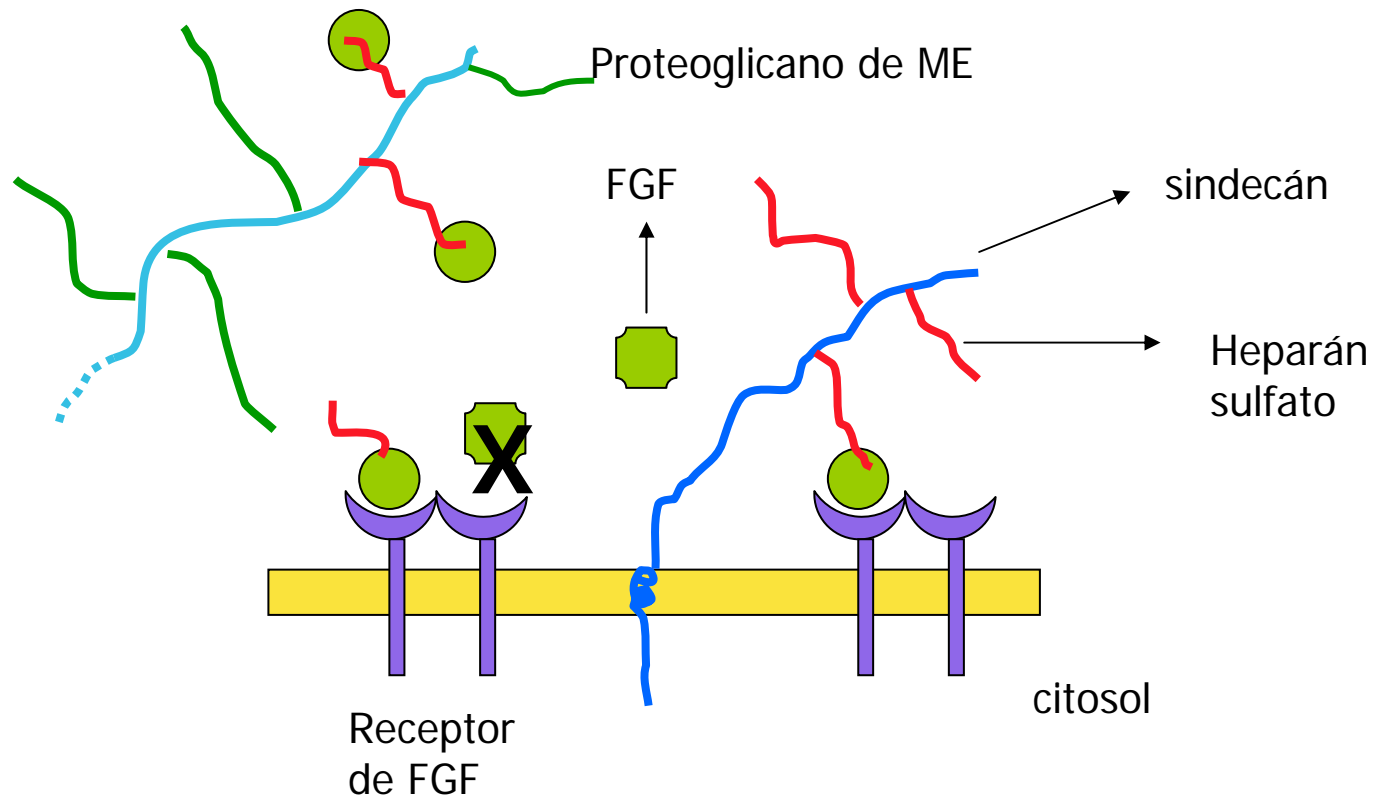
Sindecán: más abundante

varios tipos (sindecán 1, 2, 3 y 4)

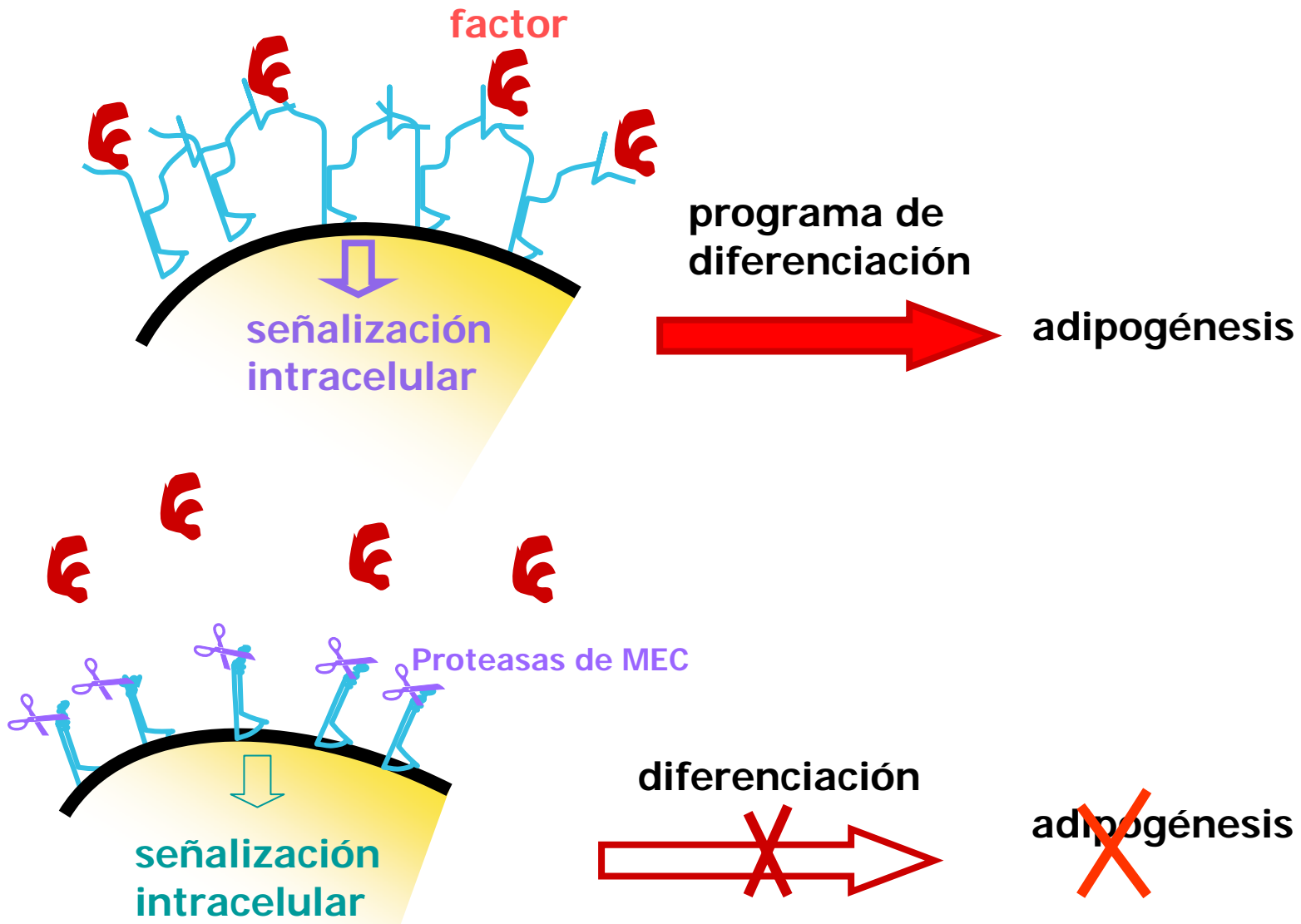
difieren en la proteína y en glicosaminoglicanos

Papel de proteoglicanos de superficie celular en señalización intracelular

- Reservorio de factores
- Activación del factores
- Control de la concentración de factor libre

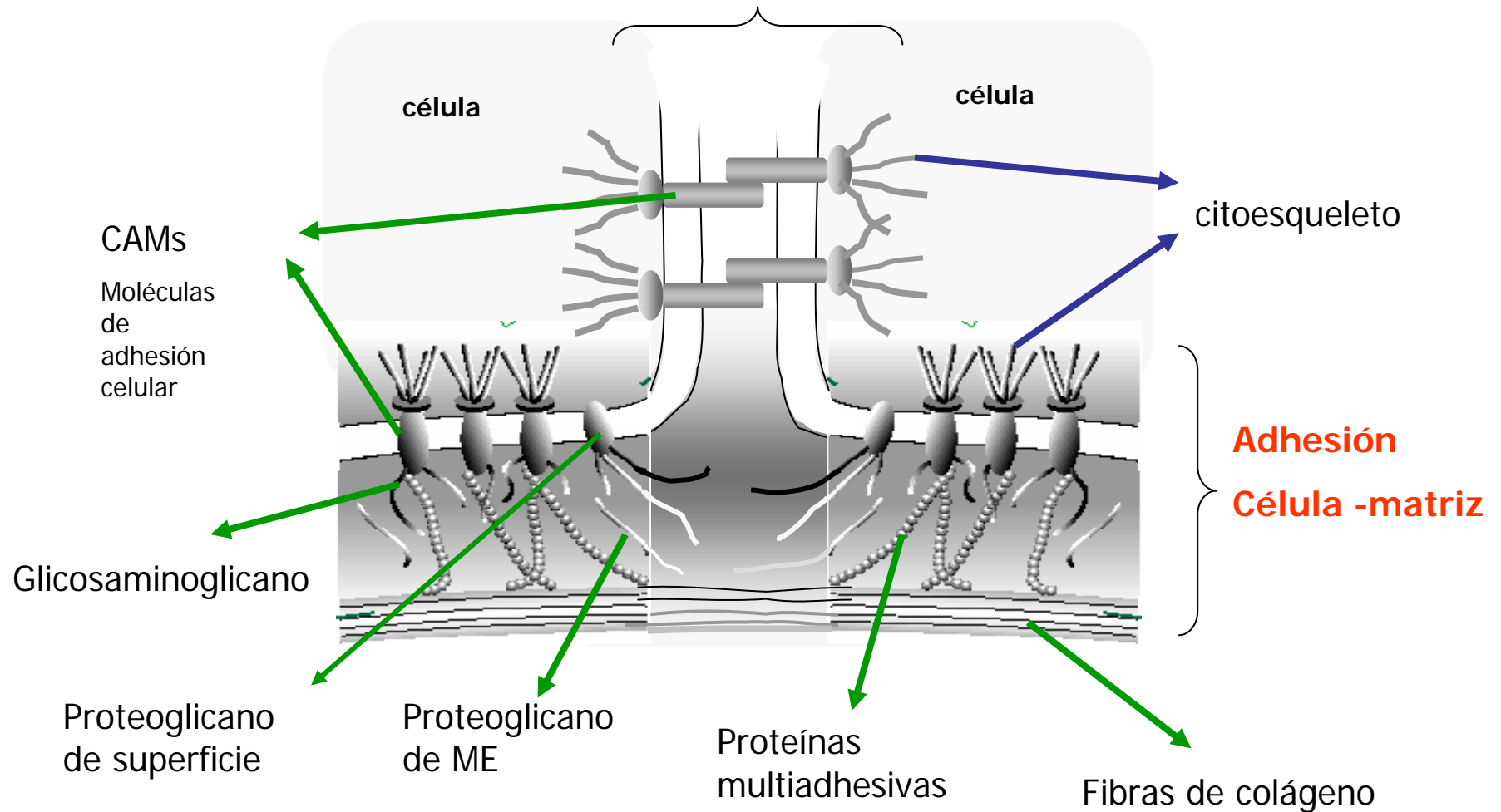


Papel de las proteasas de matriz extracelular



Adhesión

Célula-célula



Uniones especializadas célula-célula

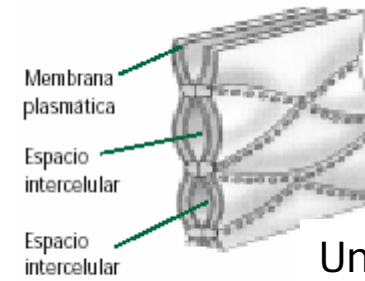
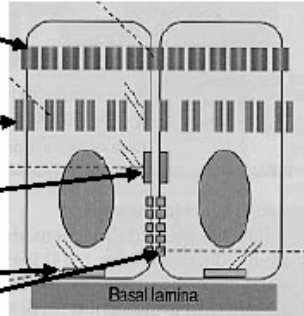
- **Tight junctions**
=occluding junctions

- **Desmosomes**

- belt desmosomes
=zonula adherens
- spot desmosome
=macula adherens

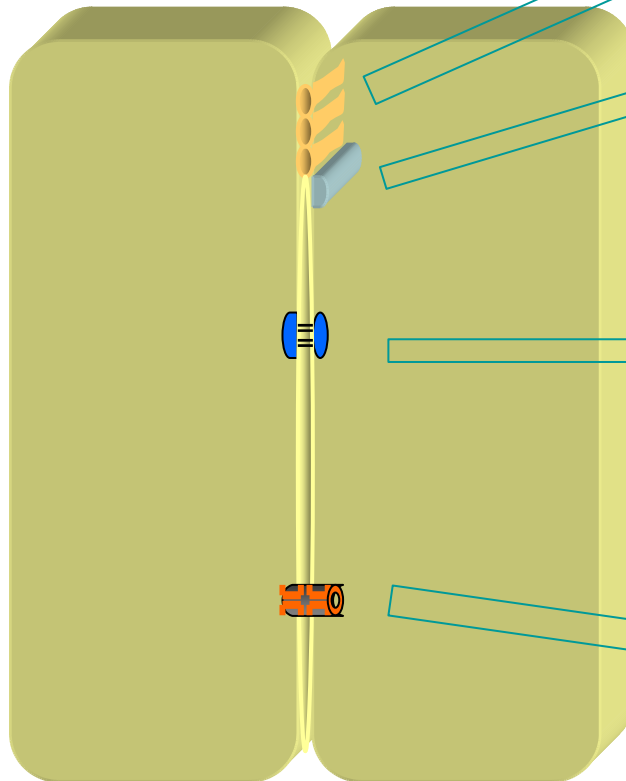
- **Hemidesmosomes**

- **Gap junctions**



1

Unión estrecha



Anillo de adhesión o
banda adherente

2

Membrana plasmática

Espacio
intercelular

Desmosomas

Desmosoma

Canal hidrofílico

Membrana
plasmática

3

Unión en
hendidura

Células epiteliales

UNIONES ESTRECHAS

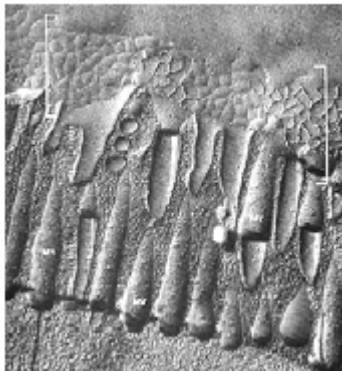
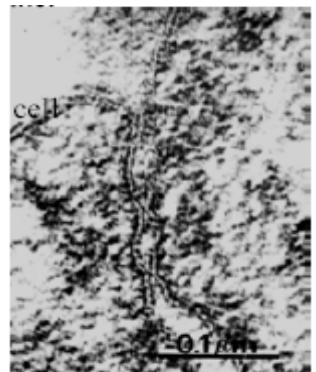
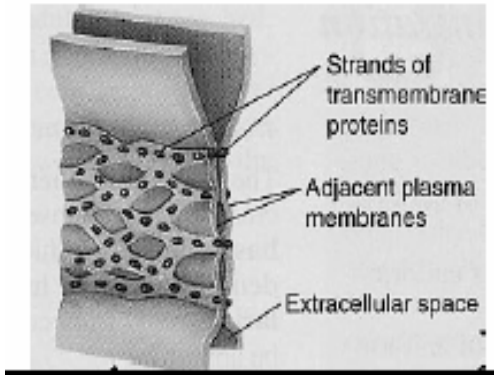
(tight junctions)

Las caras externas de la membrana plasmática de dos células adyacentes se unen sin dejar espacio entre ellas.

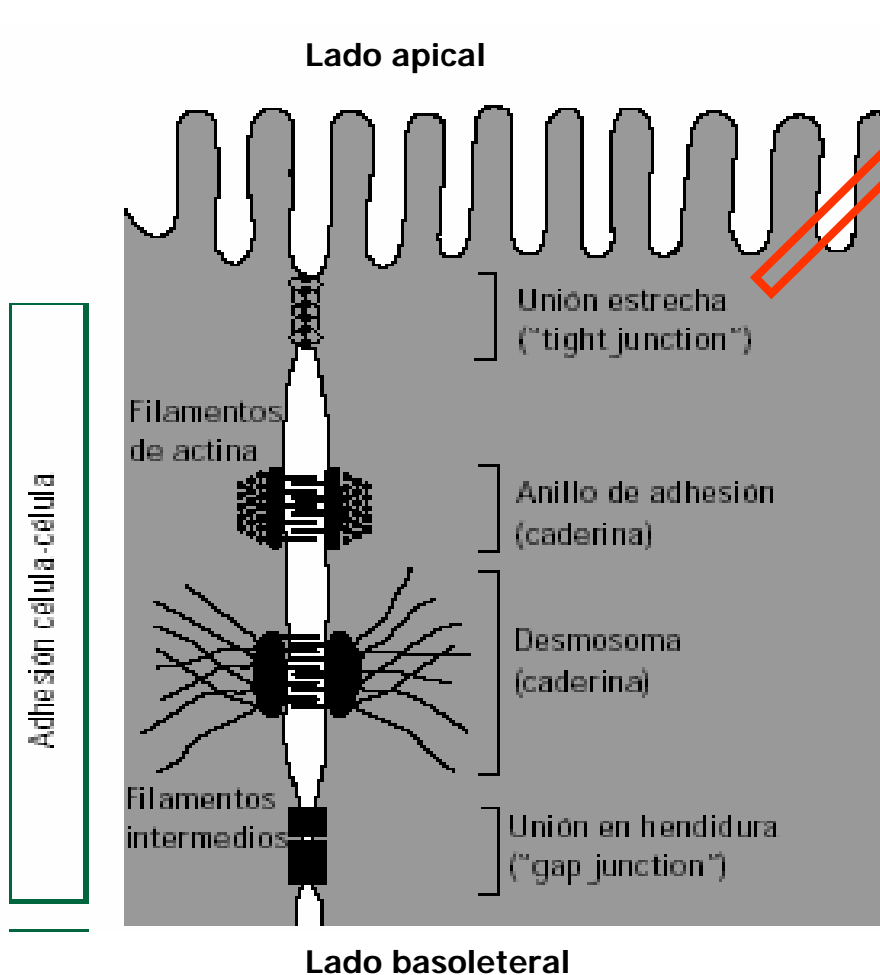
Esta unión ocurre en todo el perímetro (contorno) de las células

Las uniones estrechas restringen el movimiento de la mayoría de las moléculas orgánicas, pero permiten el paso de iones y de agua.

Las uniones estrechas no se asocian al citoesqueleto.



UNIONES ESTRECHAS



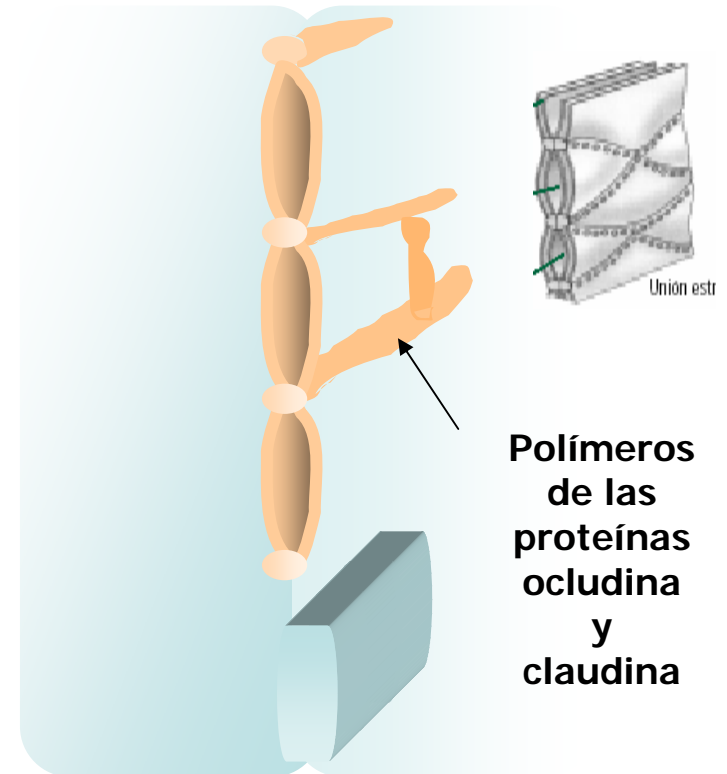
Células epiteliales

Sellos entre células epiteliales

Ubicación próxima a superficie apical

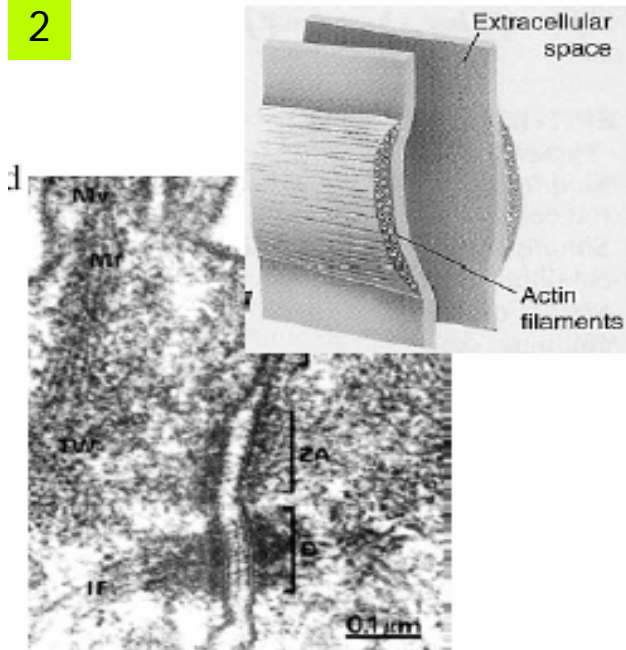
Restringe la difusión de solutos por espacio intercelular

Impide libre difusión de lípidos en cara externa de la membrana



Polímeros de las proteínas ocludina y claudina

2



ANILLOS ADHERENTES

(Belt desmosomes)

Estructura de anillo alrededor de la célula situado más abajo que las uniones adherentes

Proteína cadherina

Están asociados con filamentos de actina

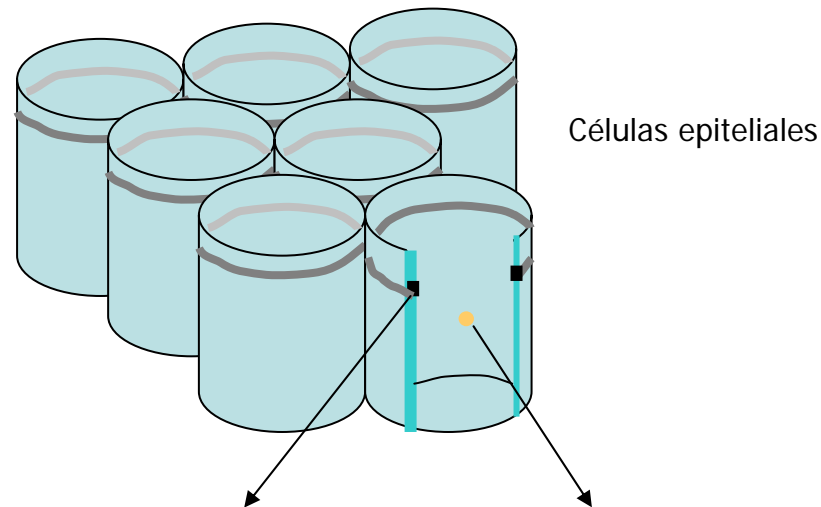
Dejan espacio entre las membranas de células adyacentes

Función de anclaje

ANILLOS ADHERENTES Y DESMOSOMAS

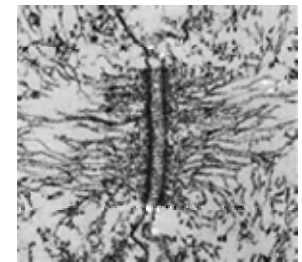
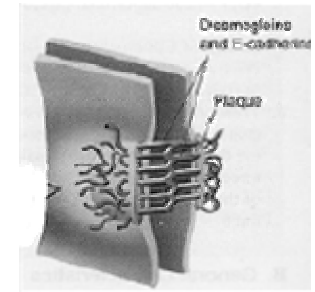
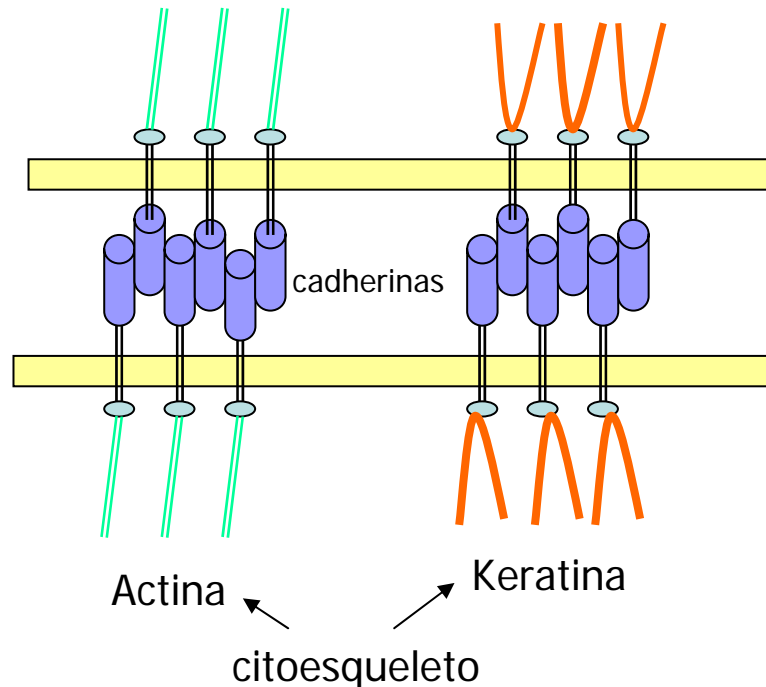
Estructuras proteicas en la cara citoplasmática de las membranas que unen la cadherina con citoesqueleto celular

Proporcionan rigidez a los tejidos y confieren resistencia a las fuerzas mecánicas



Anillos adherentes

Desmosomas



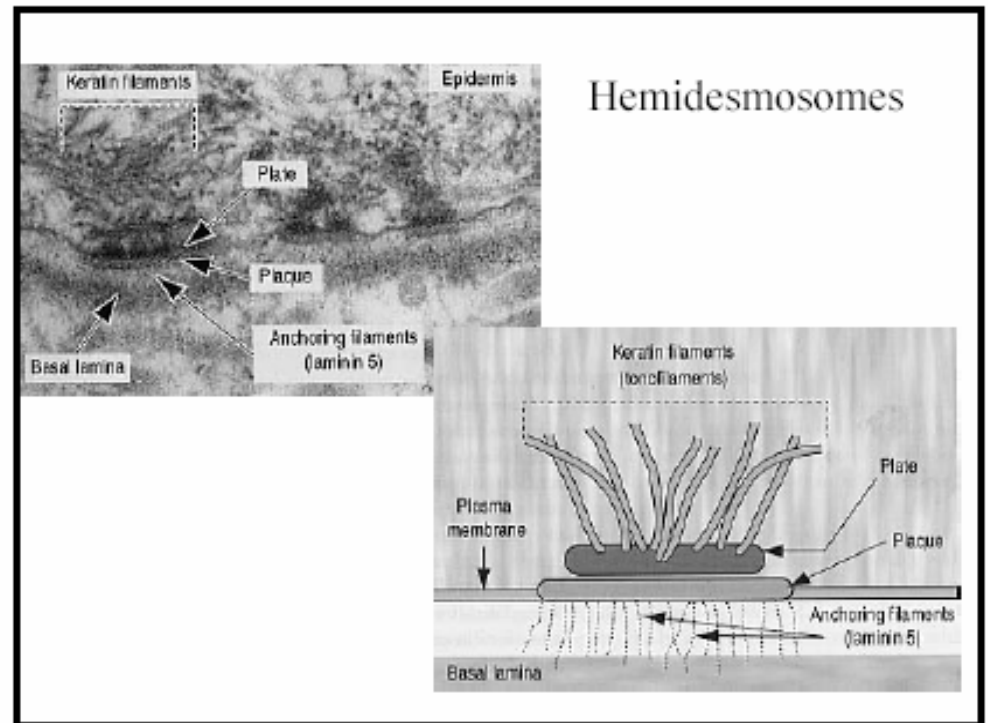
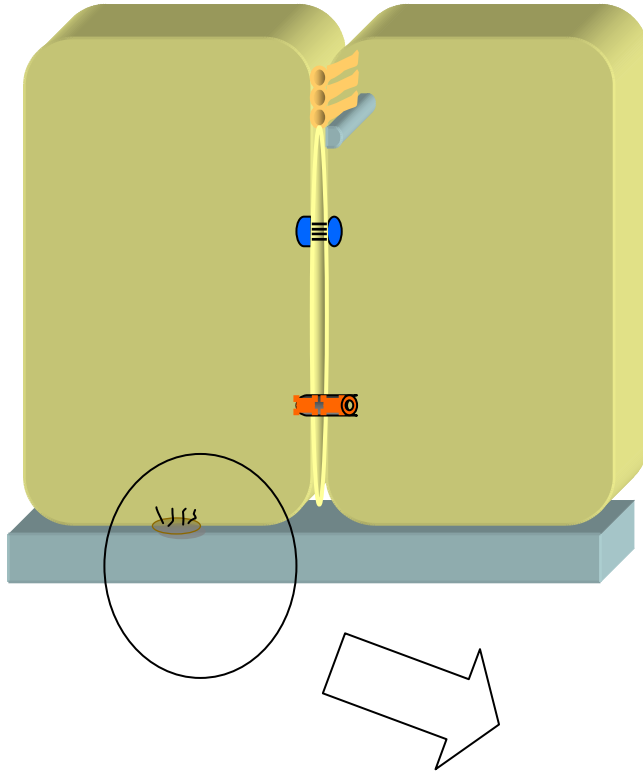
2

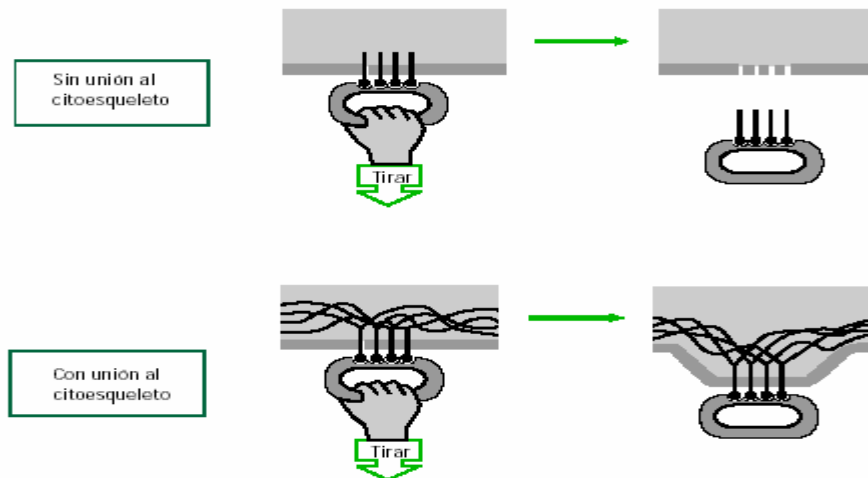
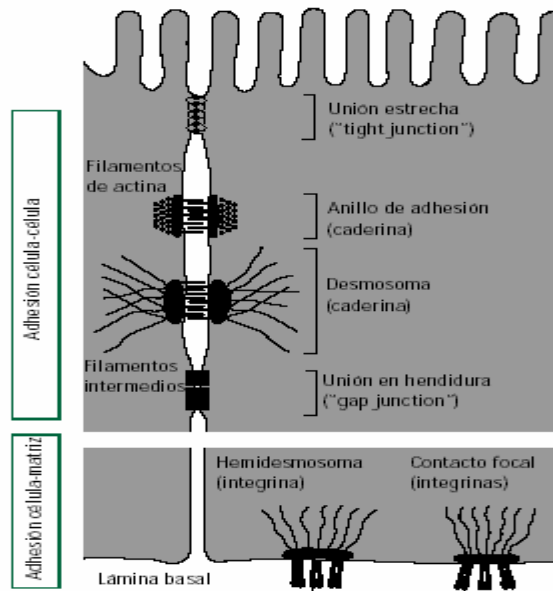
HEMIDESMOSOMAS

Estructuras asimétricas

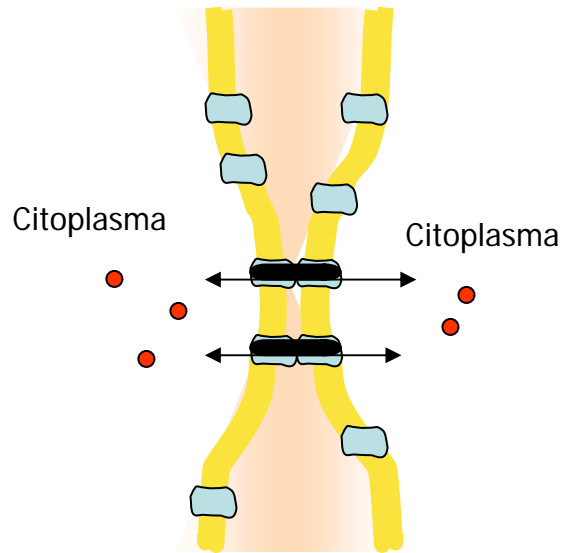
Anclan la cara basal de la célula a la lámina basal

Contiene filamentos de queratina





UNIONES EN HENDIDURA (Gap junctions)



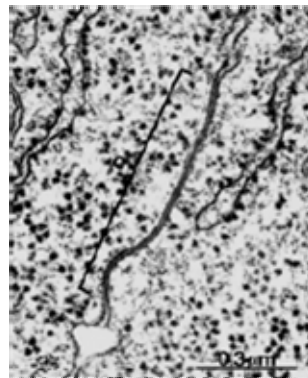
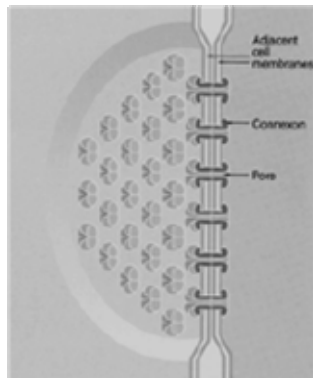
Interconectan el citosol de células adyacentes

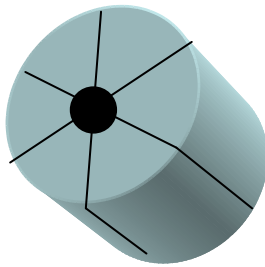
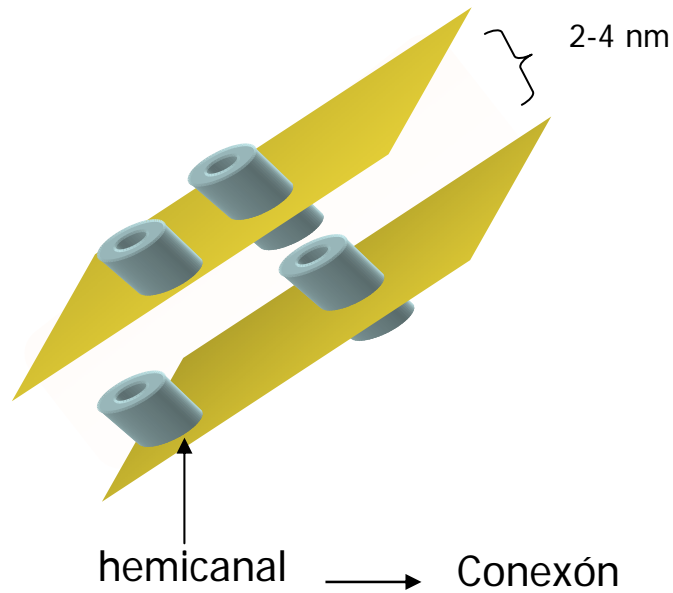
Participan en el traspaso de señales químicas entre células, coordinando la actividad de células vecinas

Permiten el paso de moléculas pequeñas (Ca^{+2} , cAMP, K^{+})

Excluyen moléculas grandes

Integración células vecinas





Cilindro con poro central
que es un canal hidrofílico

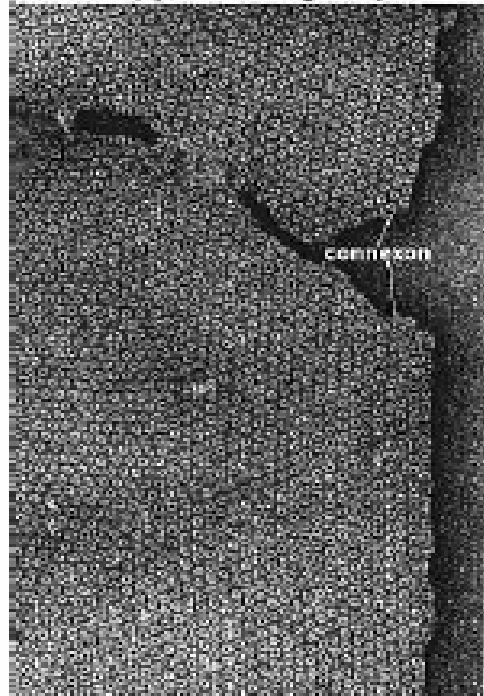
6 unidades de conexina

Distintos genes para conexinas

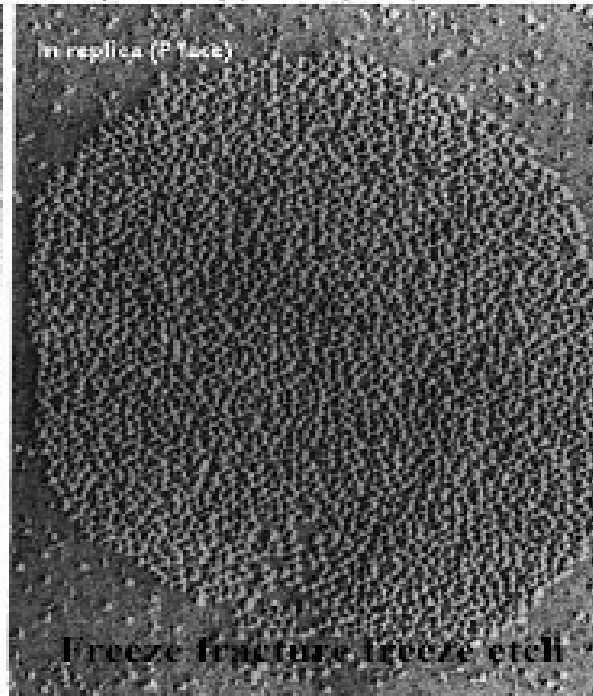
Células expresan uno o varios genes de conexinas

Homo o heteroligómeros (distinta permeabilidad)

Isolated Gap junctions—negatively stained



Replica of Gap junction (nexus)



Thin section-GJ

