BIOLOGIA CELULAR Y MOLECULAR

Matriz extracelular y
uniones celulares

Las dos principales maneras mediante las que se unen las células animales

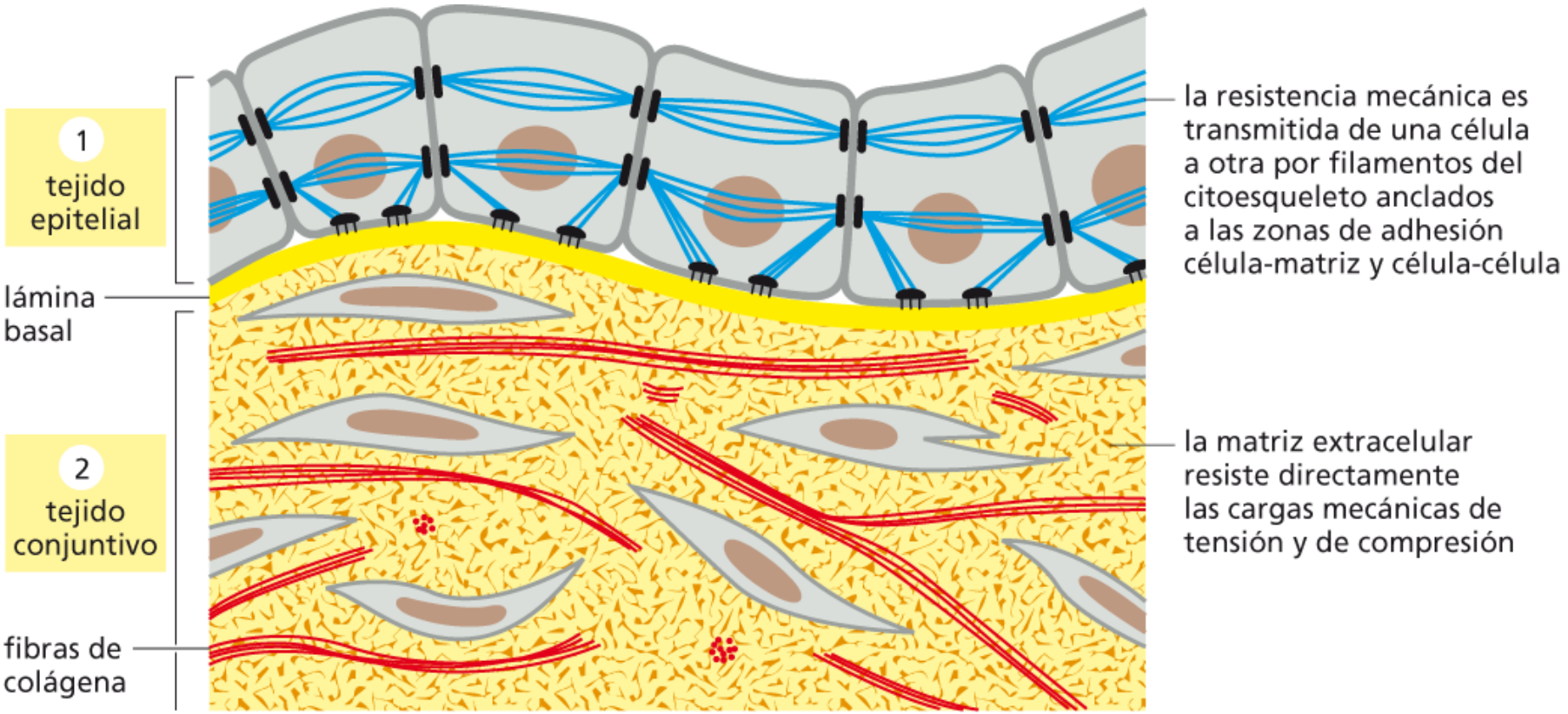


Figura 19-1 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Cuatro clases de uniones en tejidos animales

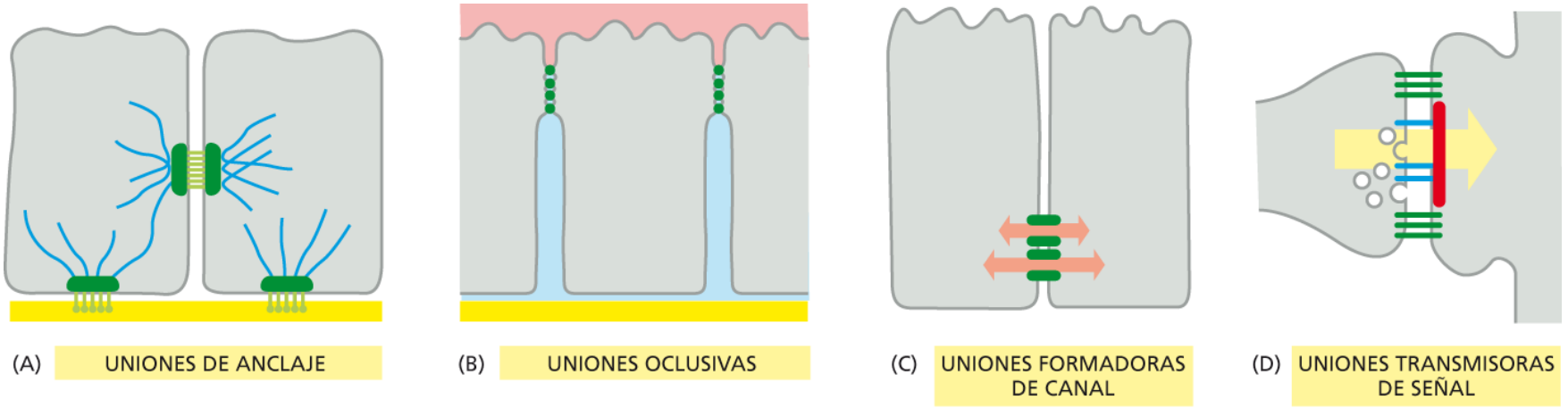


Figura 19-2 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Tabla 19–1 Clasificación funcional de las uniones celulares

UNIONES DE ANCLAJE
Zonas de anclaje de filamentos de actina
1. uniones célula-célula (uniones adherentes)
2. uniones célula-matriz (adhesiones célula-matriz asociadas a actina)
Zonas de anclaje de filamentos intermedios
1. uniones célula-célula (desmosomas)
2. uniones célula-matriz (hemidesmosomas)
UNIONES DE OCLUSIÓN
1. uniones estrechas (en vertebrados)
2. uniones septadas (en invertebrados)
UNIONES FORMADORAS DE CANAL
1. uniones de tipo gap (en animales)
2. plasmodesmos (en vegetales)
UNIONES TRANSMISORAS DE SEÑAL
1. sinapsis químicas (en el sistema nervioso)
2. sinapsis inmunológicas (en el sistema inmune)
3. contactos intercelulares de señalización transmembrana ligando-receptor (Delta-Notch, efrina-Eph, etc.). Las uniones de anclaje, las oclusivas y las formadoras de canal, además de ejercer funciones estructurales, también pueden desempeñar funciones de señalización

Tabla 19-1 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Uniones celulares en células epiteliales de vertebrados, clasificadas según sus funciones principales

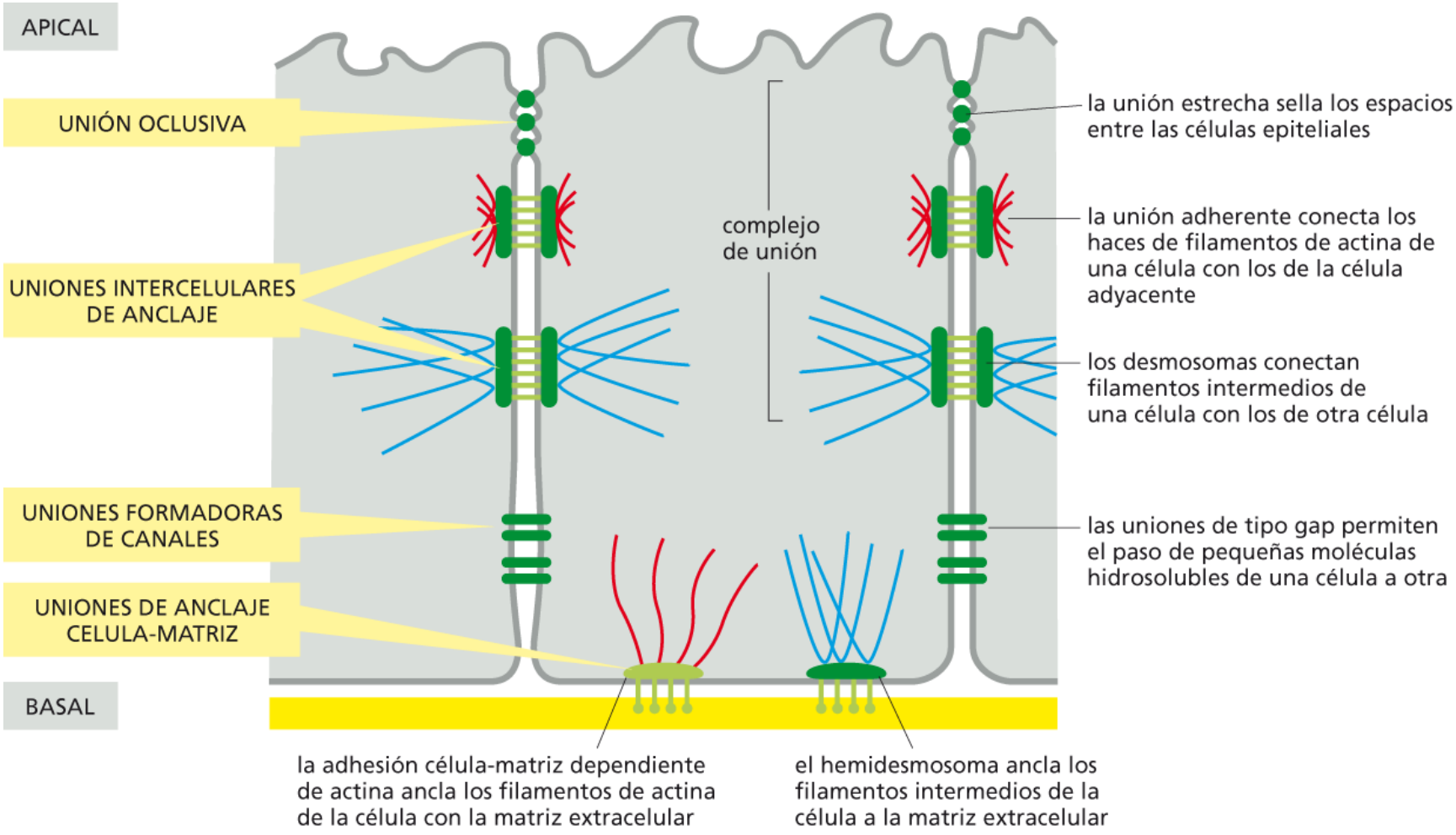


Figura 19-3 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Las proteínas transmembrana de adhesión unen el citoesqueleto a estructuras celulares

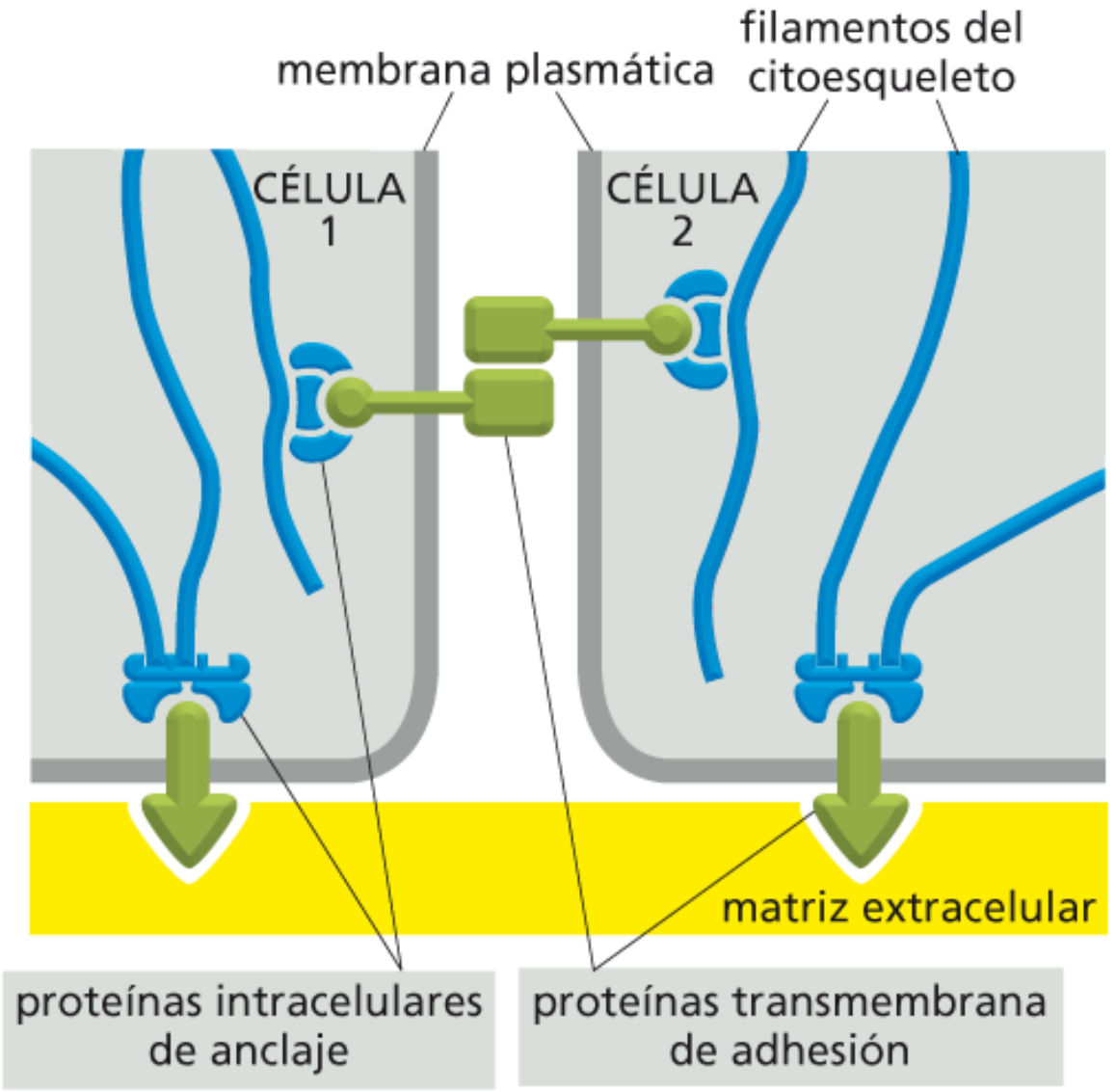


Figura 19-4 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Tabla 19–2 Uniones de anclaje

UNIÓN	PROTEÍNA TRANSMEMBRANA DE ADHESIÓN	LIGANDO EXTRACELULAR	ELEMENTO RELACIONADO DEL CITOESQUELETO	PROTEÍNAS DE ANCLAJE INTRACELULAR
Célula-célula				
unión adherente	cadherina (cadherina clásica)	cadherina en células adyacentes	filamentos de actina	α-catenina, β-catenina, placoglobina (γ-catenina), p120-catenina, vinculina, α-actinina
desmosoma	cadherina (desmogleína, desmocolina)	desmogleína y desmocolina en células adyacentes	filamentos intermedios	placoglobina (γ-catenina), placofilina, desmoplaquina
Célula-matriz				
adhesión célula-matriz unida a actina	integrina	proteínas de matriz extracelular	filamentos de actina	talina, vinculina, α-actinina, filamina, paxilina, quinasa de adhesión focal (FAK)
hemidesmosoma	integrina $\alpha_6\beta_4$, colágena de tipo XVII (BP180)	proteínas de matriz extracelular	filamentos intermedios	plectina, distonina (BP230)

Tabla 19-2 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

La superfamilia de las cadherinas

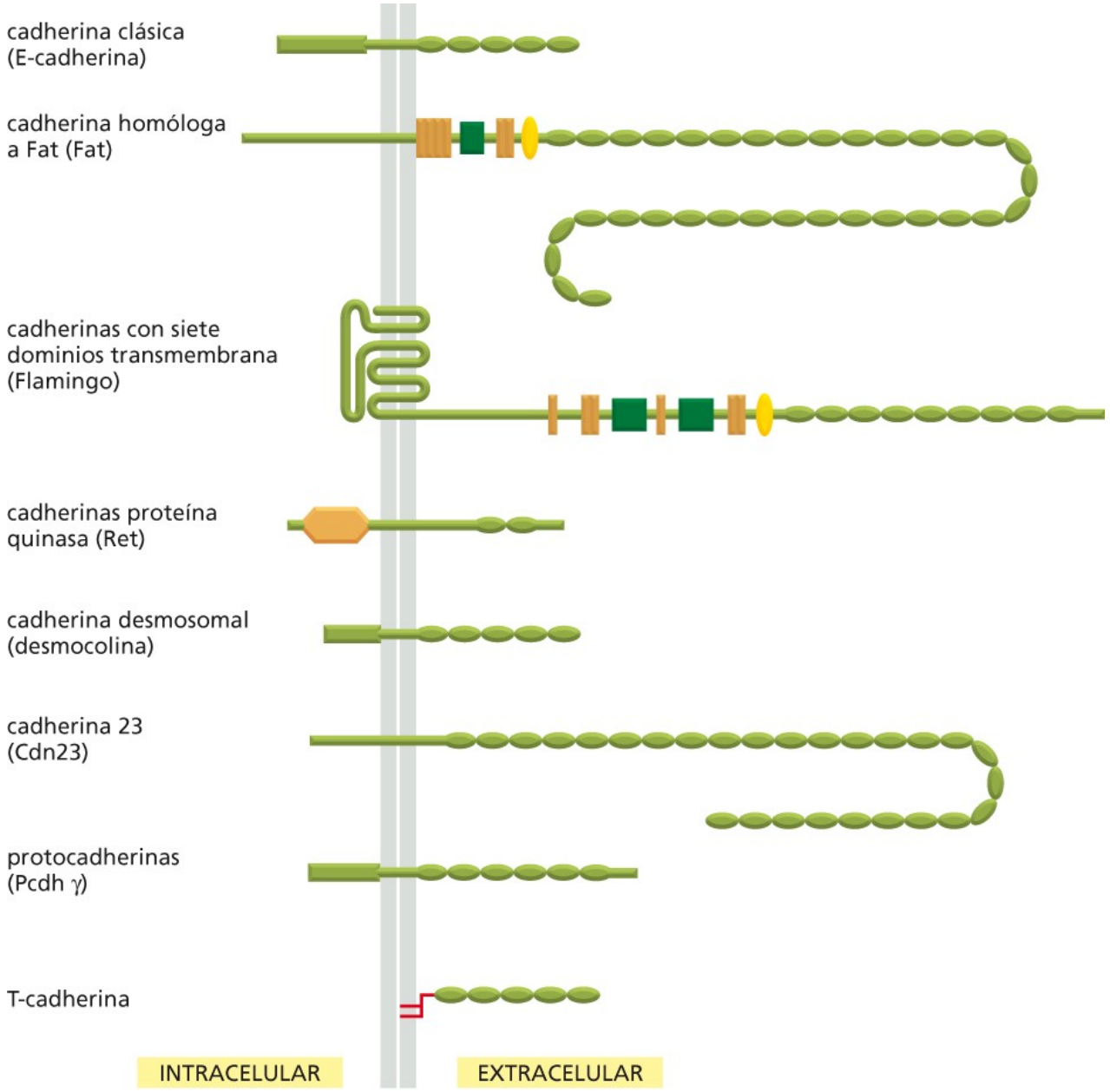


Figura 19-7 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Tabla 19–3 Algunos miembros de la superfamilia de las cadherinas

DENOMINACIÓN	LOCALIZACIÓN PRINCIPAL	TIPO DE UNIÓN ASOCIADO	FENOTIPO RESULTANTE CUANDO SE HA INACTIVADO EN RATÓN
Cadherinas clásicas			
E-cadherina	varios epitelios	uniones adherentes	muerte en el estadio de blastocisto; los embriones no son capaces de llevar a cabo la compactación
N-cadherina	neuronas, corazón, músculo esquelético, cristalino y fibroblastos	uniones adherentes y sinapsis químicas	los embriones mueren a causa de defectos cardíacos
P-cadherina	placenta, epidermis, epitelio de la glándula mamaria	uniones adherentes	desarrollo anormal de la glándula mamaria
VE-cadherina	células endoteliales	uniones adherentes	desarrollo vascular anormal (apoptosis de las células endoteliales)
Cadherinas no clásicas			
Desmocolina	piel	desmosomas	trastorno que produce vesículas en la piel
Desmogleína	piel	desmosomas	trastorno que produce vesículas en la piel a consecuencia de la pérdida de la adhesión intercelular de los queratinocitos
T-cadherina	neuronas, músculo, corazón	ninguno	desconocido
Cadherina 23	oído interno, otros epitelios	uniones entre esterocilios en células con pelos sensoriales	sordera
Fat (en *Drosophila*)	epitelios y sistema nervioso central	uniones transmisoras de señal (polaridad de células planar)	aumento del tamaño de los discos imaginales y tumores; polaridad de células planar interrumpida
Fat1 (en mamíferos)	varios epitelios y sistema nervioso central	hendidura del diafragma del glomérulo renal y otras uniones	pérdida de hendidura del diafragma; trastornos en cerebro y ojo
α, β y γ-protocadherinas	neuronas	sinapsis químicas y membranas no sinápticas	degeneración neuronal
Flamingo	epitelios sensoriales y otros epitelios	uniones intercelulares	células con polaridad planar interrumpida; defectos en el tubo neural

Unión homofílica (como las cadherinas) y heterofílicas

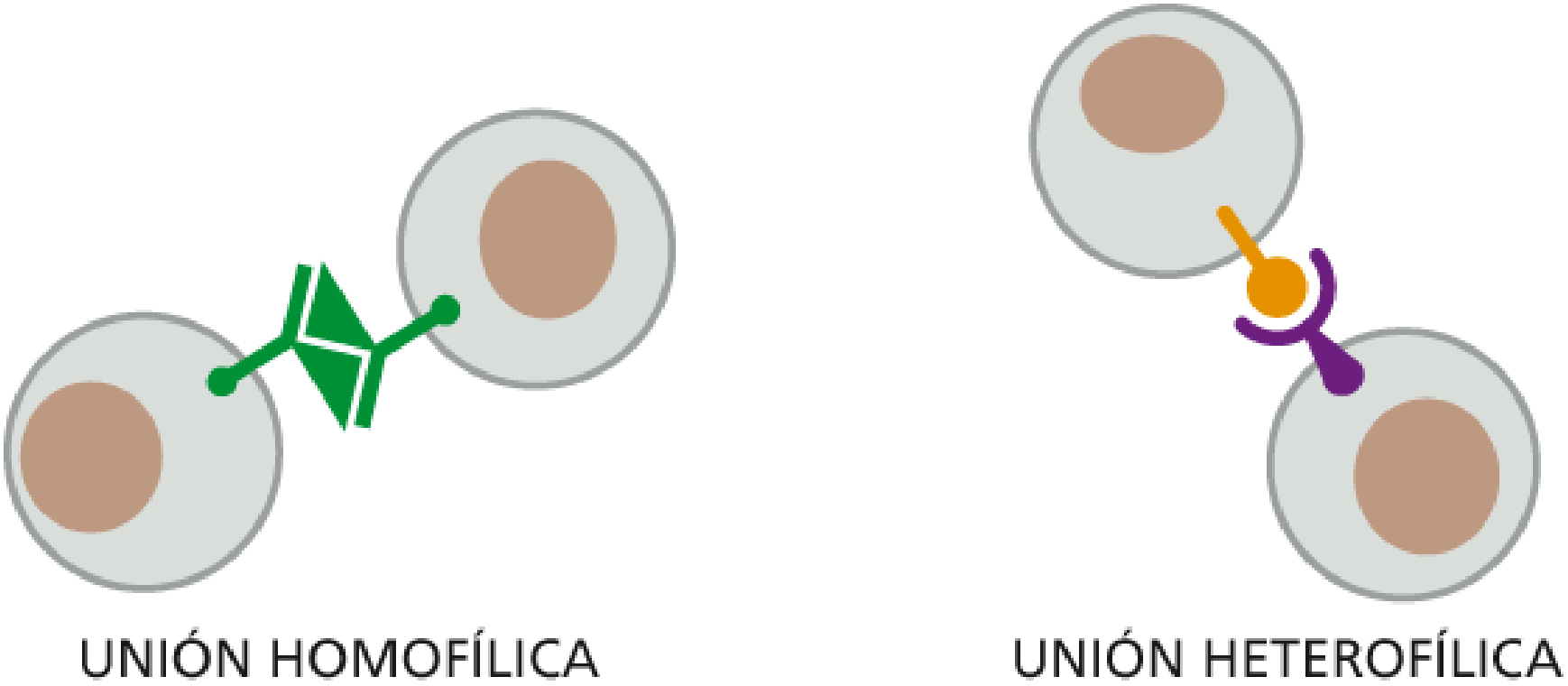


Figura 19-8 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Estructura de las cadherinas

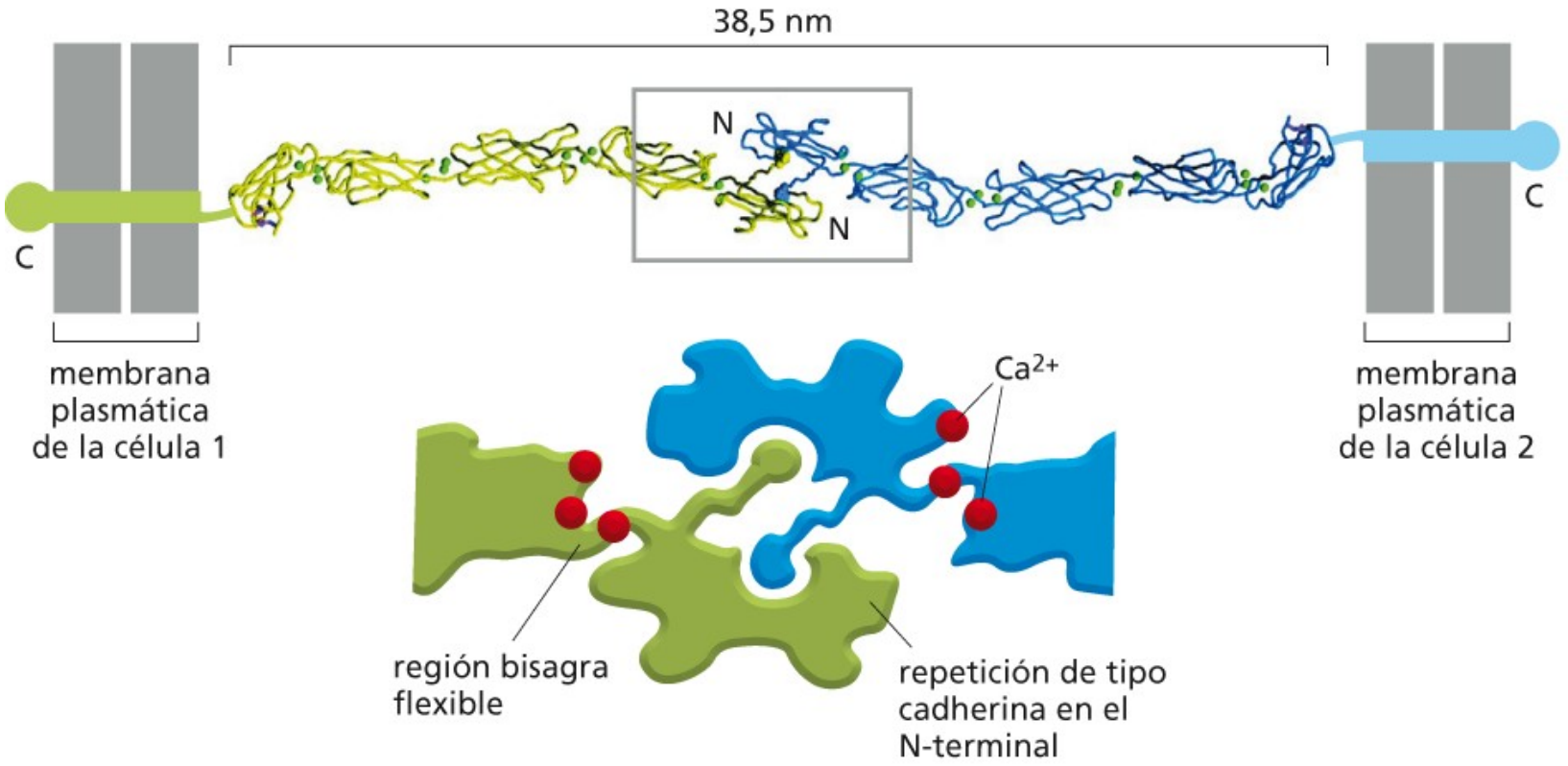
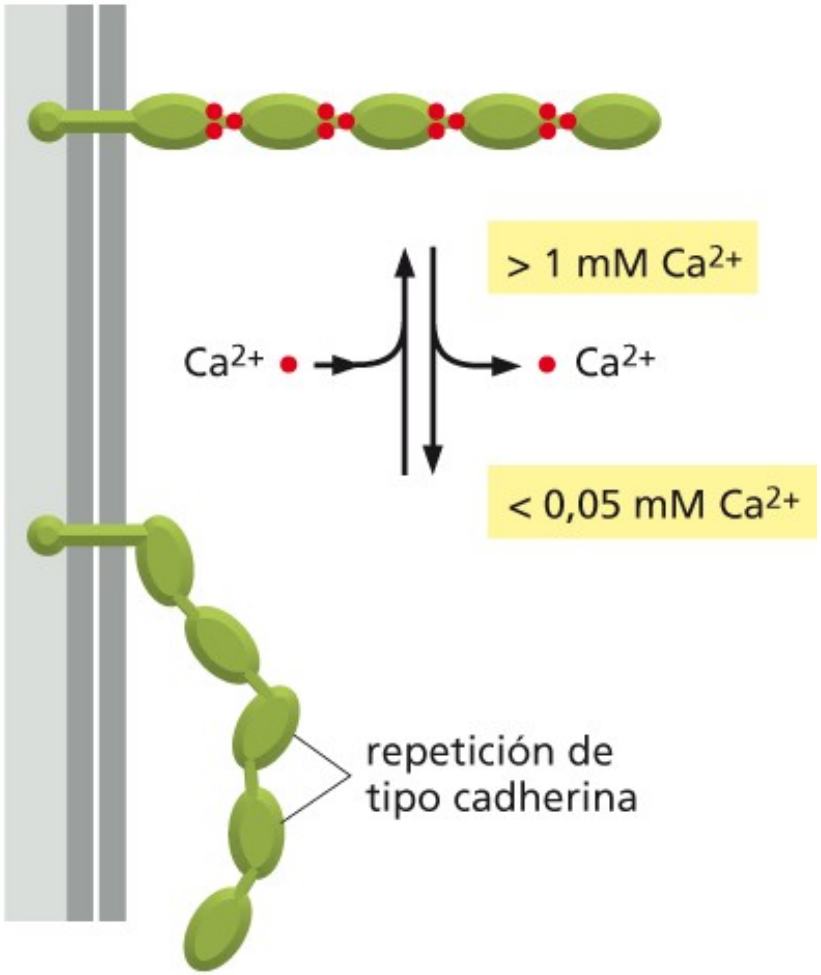


Figura 19-9a *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Función de las cadherinas y el papel del calcio



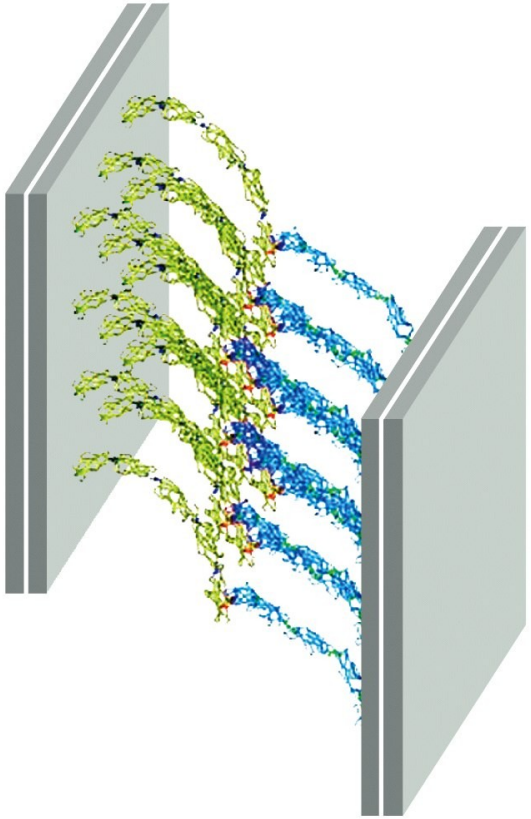


Figura 19-9b *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Dispersión y agrupamiento selectivo de células formando diferentes tejidos de un embrión

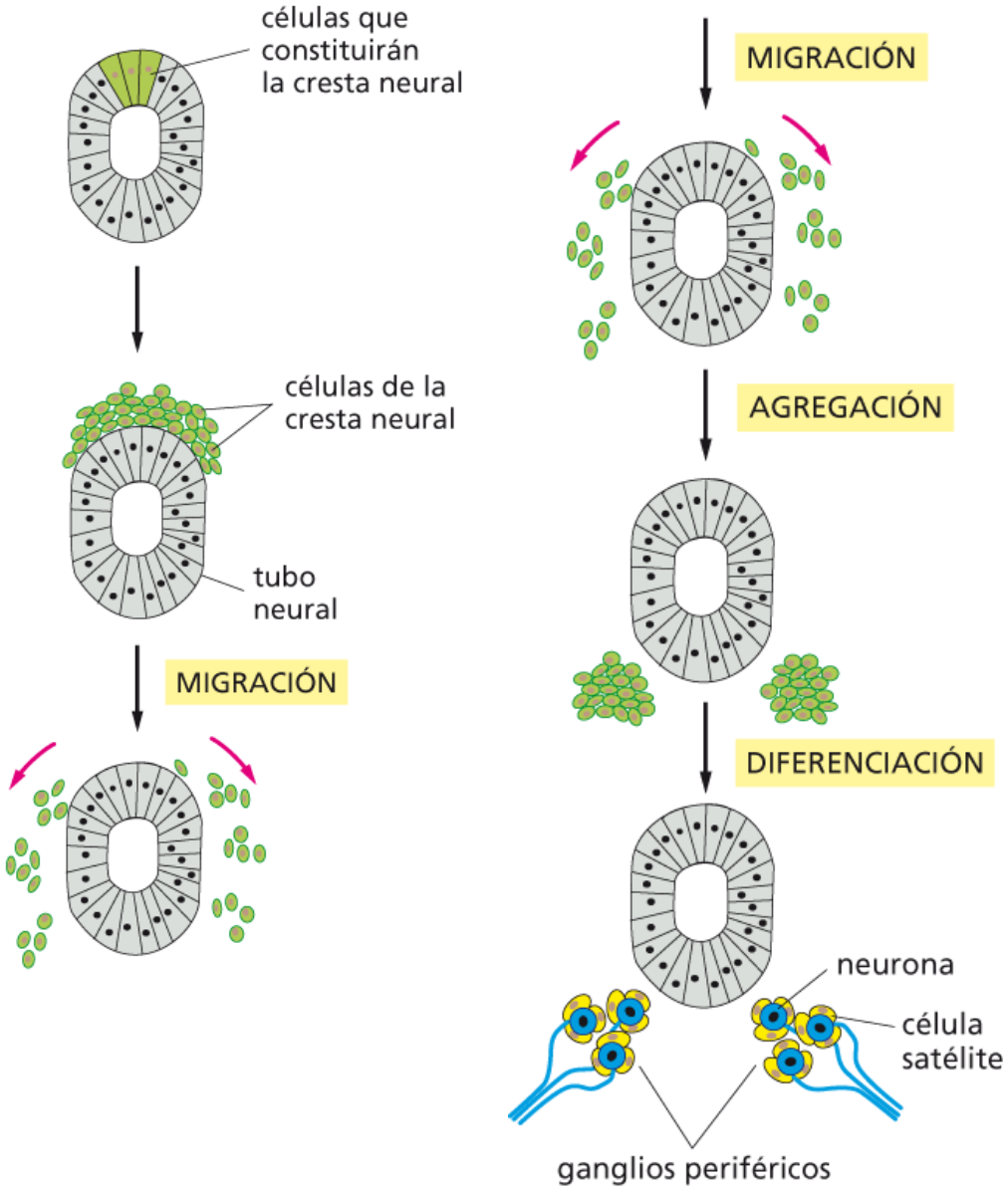


Figura 19-11 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Cambios del patrón de expresión de cadherinas durante el desarrollo embrionario: los diferentes grupos de células se segregan unos de otros según las cadherinas que expresan
Ej. sistema nervioso

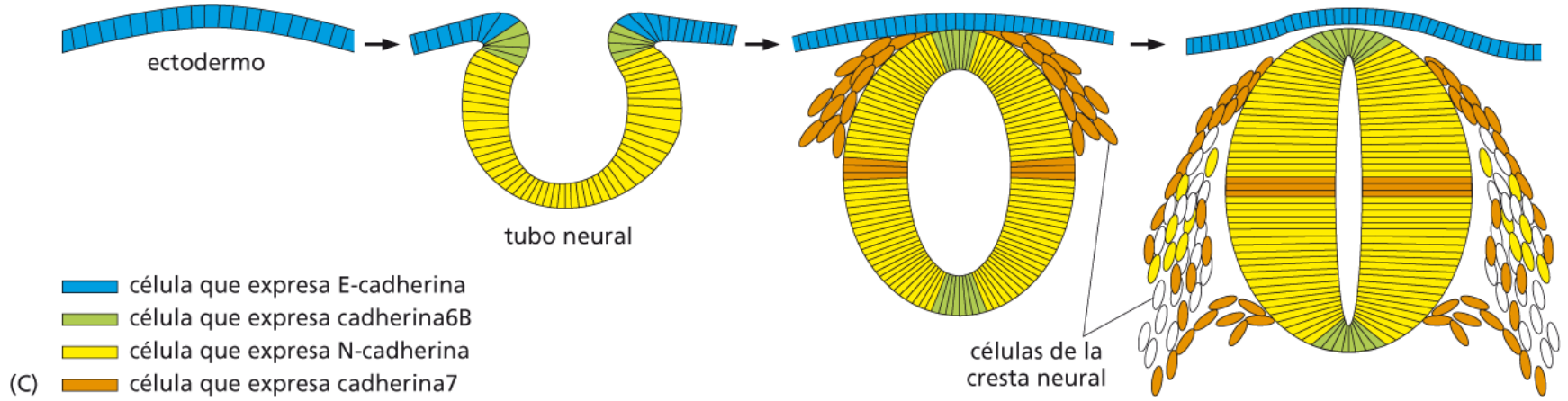


Figura 19-12c *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Segregación celular dependiente de cadherinas en cultivo

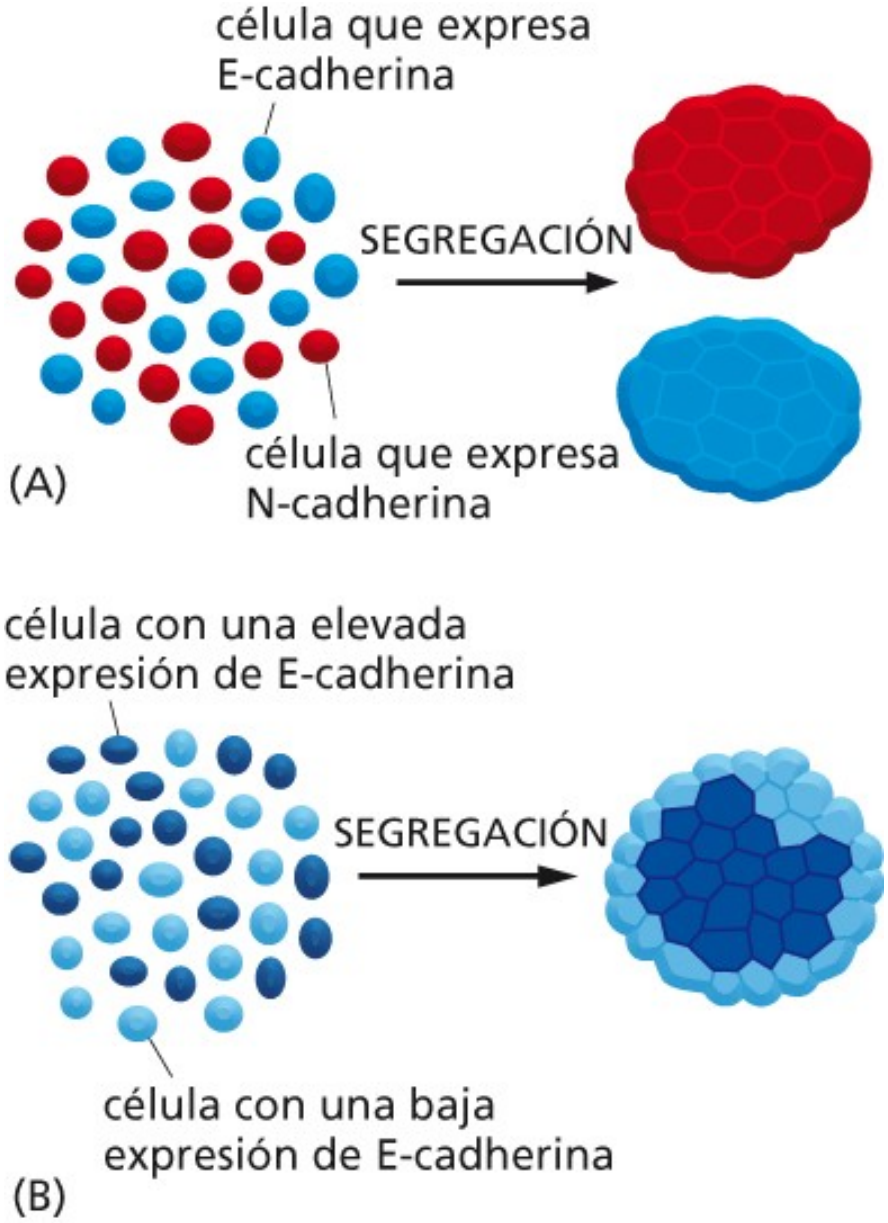


Figura 19-13 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Anclaje de las cadherinas clásicas a los filamentos de actina

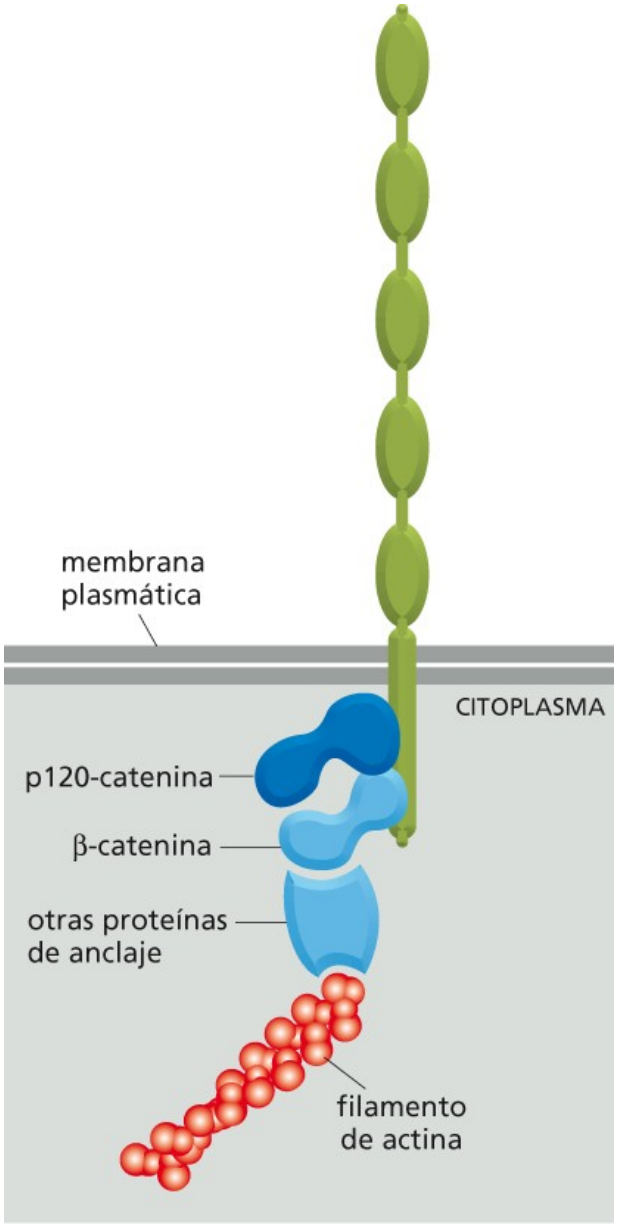


Figura 19-14 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Uniones adherentes entre células epiteliales
Ej. intestino delgado

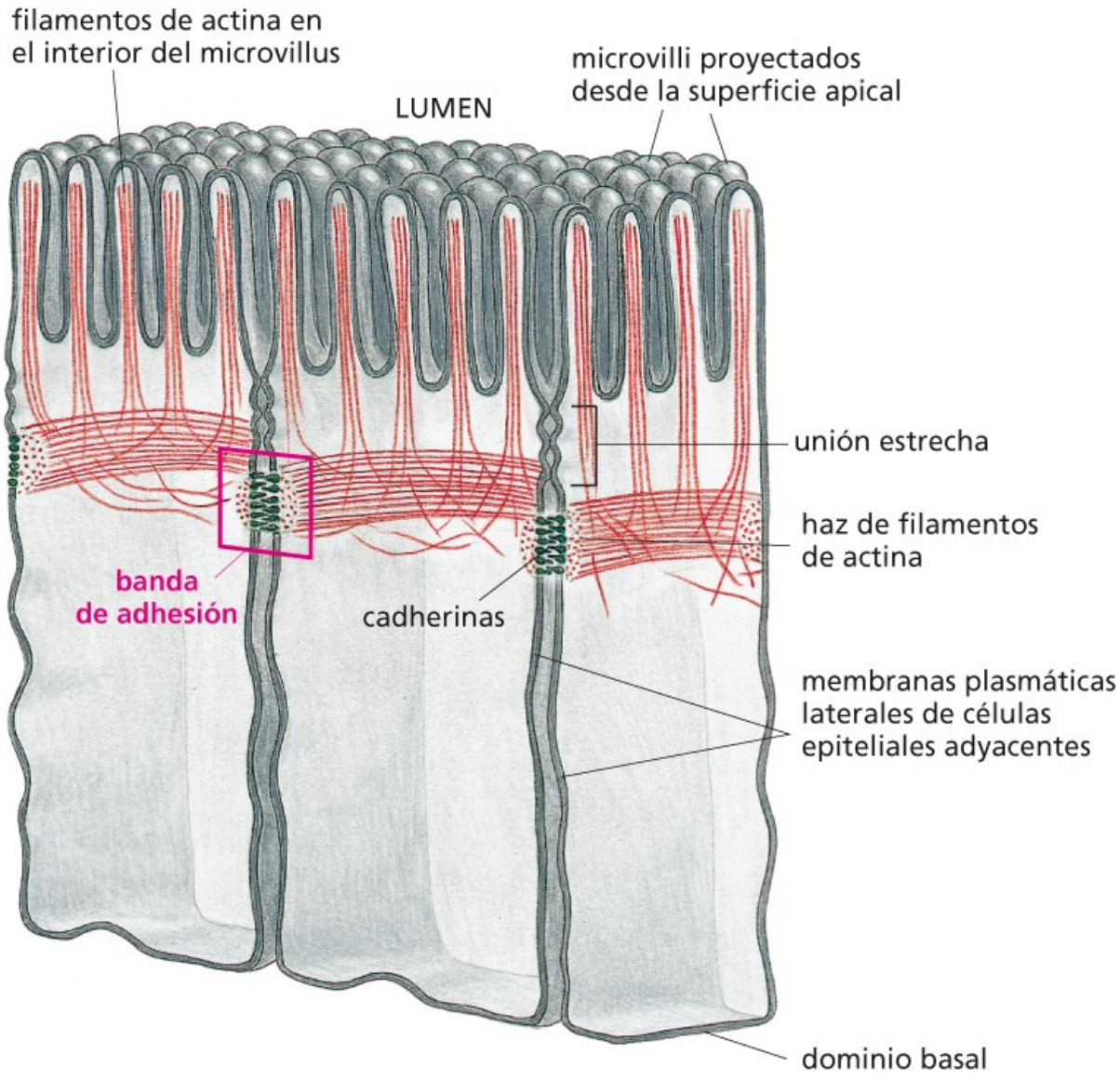


Figura 19-15 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Plegamiento de una lámina epitelial formando un conducto

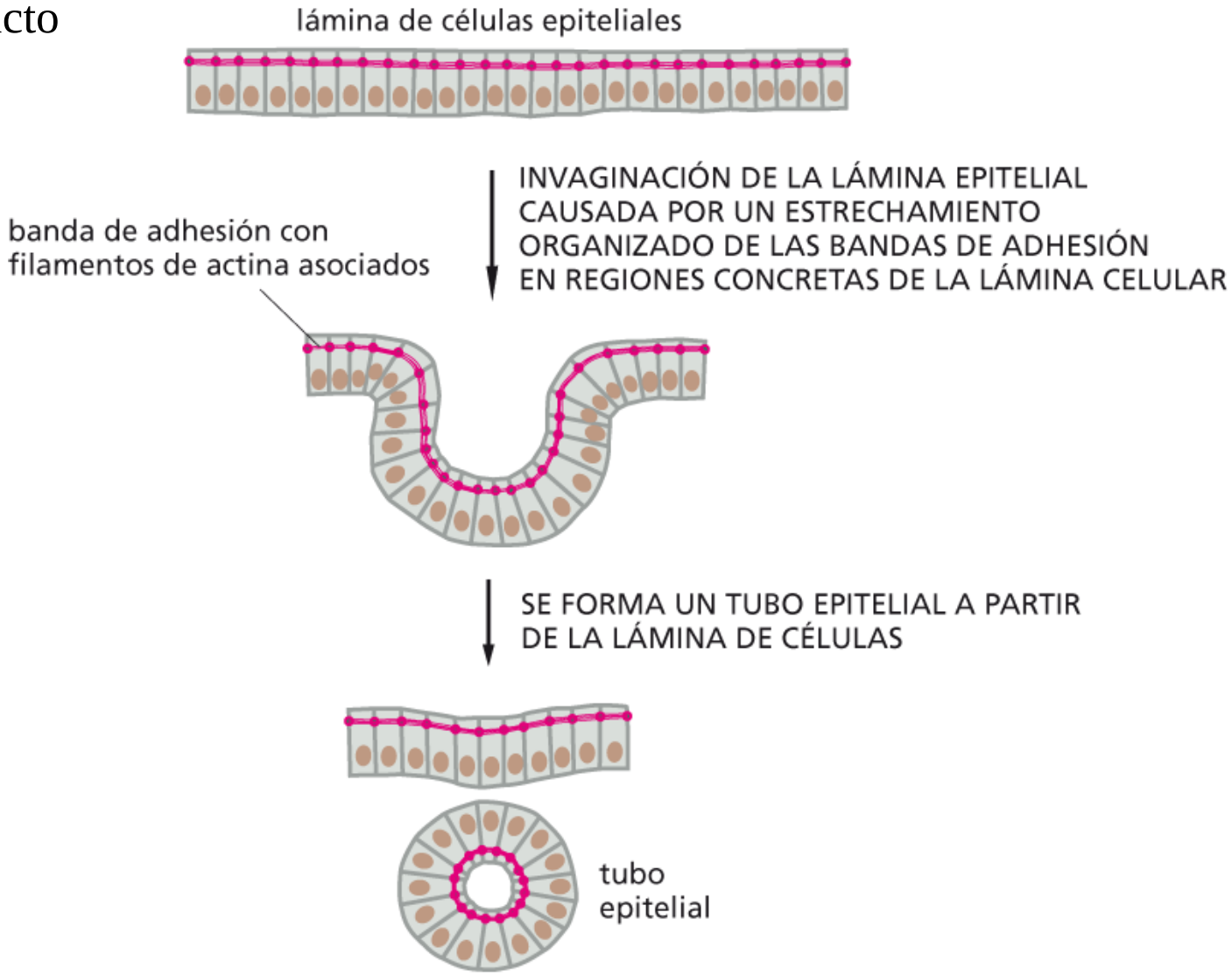
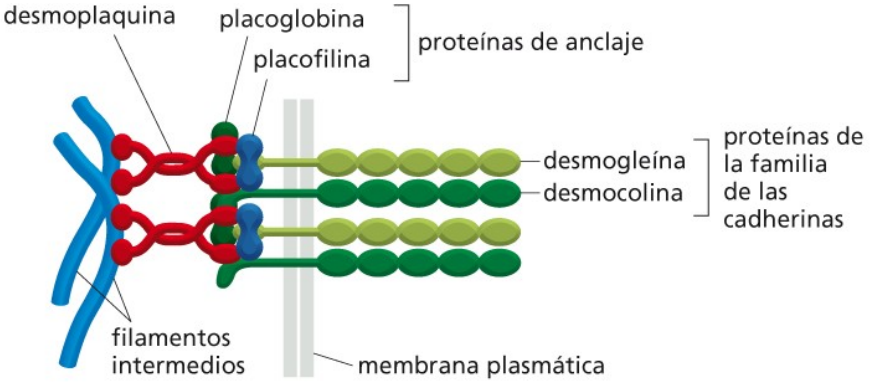
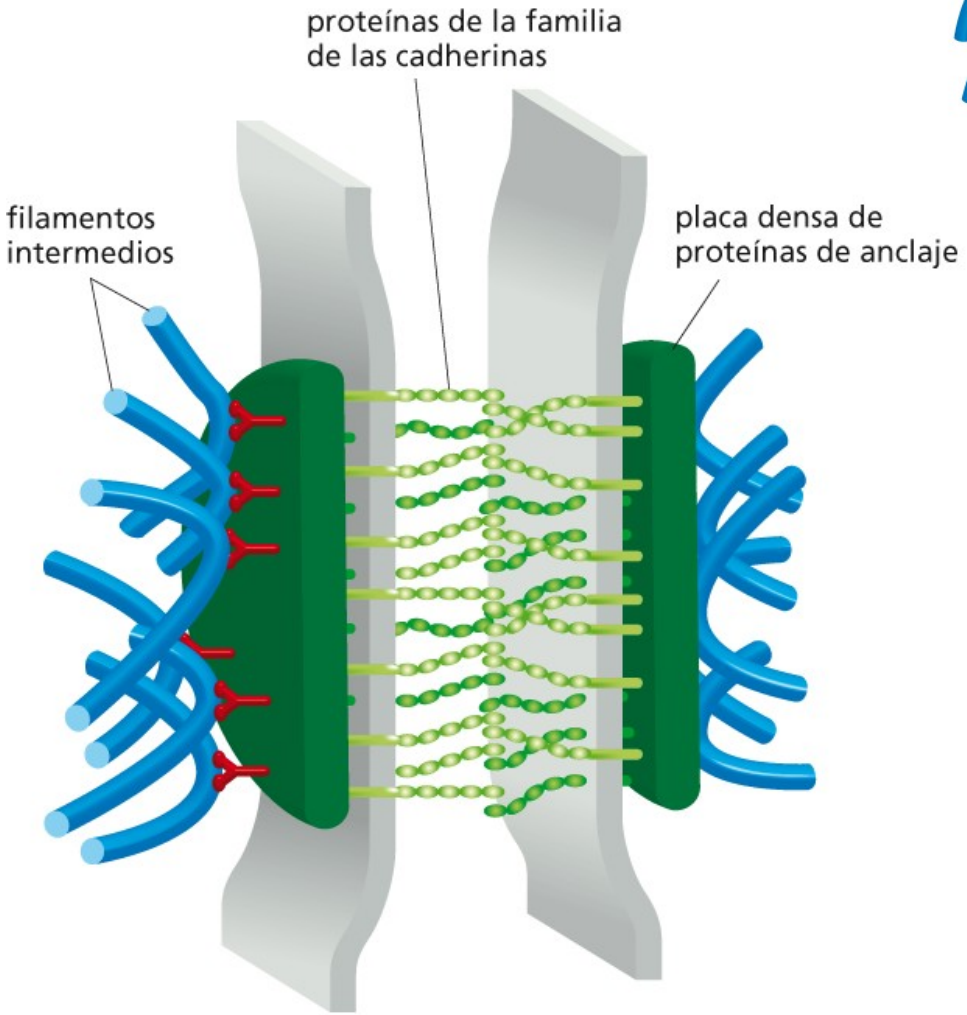


Figura 19-16 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Desmosomas, componentes estructurales y moléculas





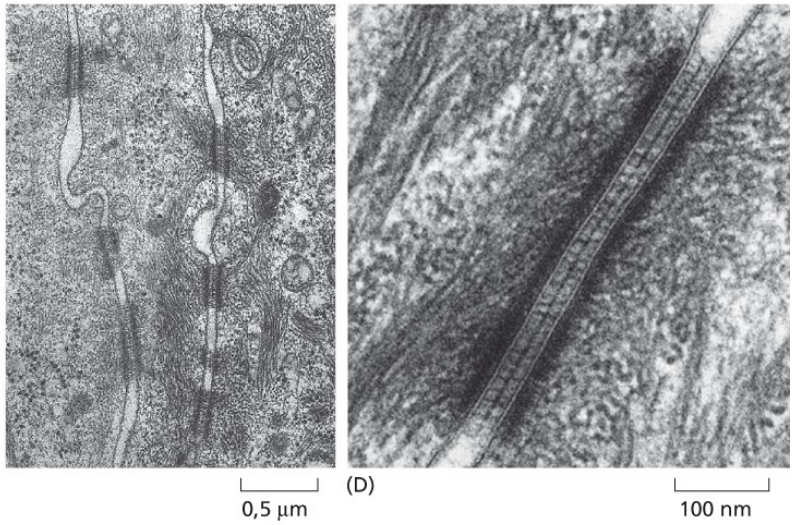


Figura 19-17 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Desmosomas, hemidesmosomas y red de filamentos intermedios

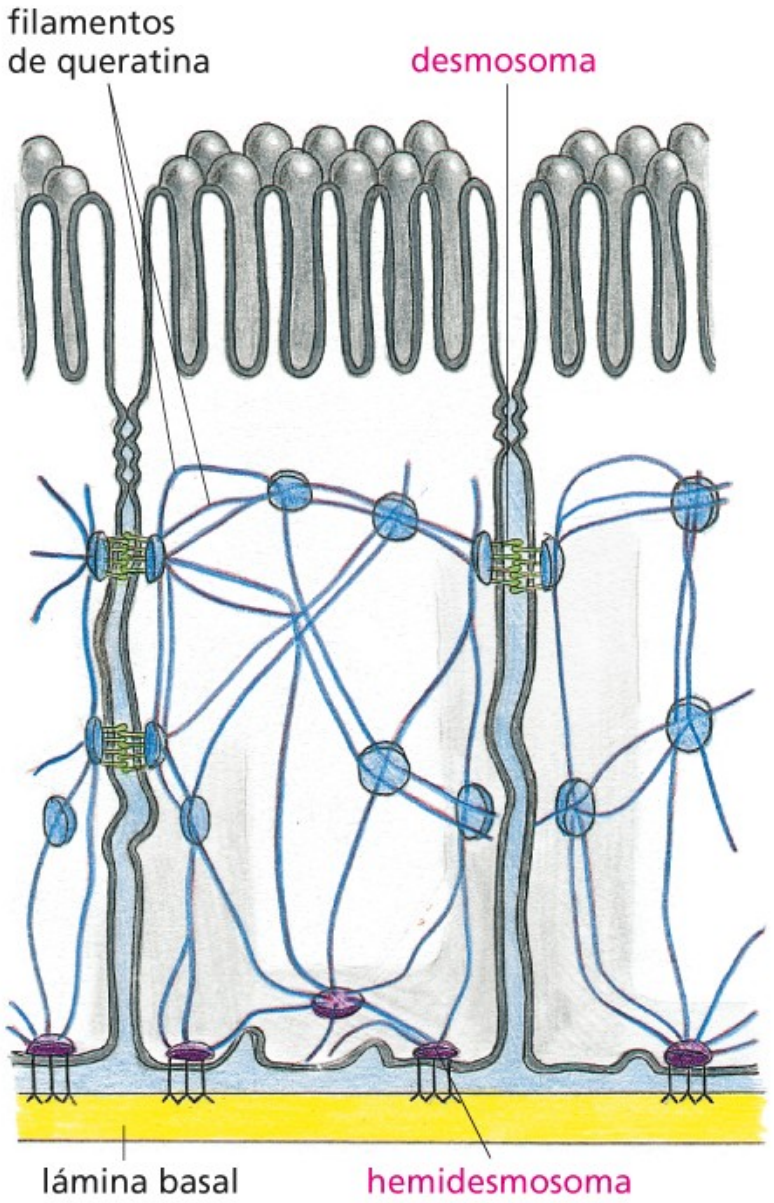
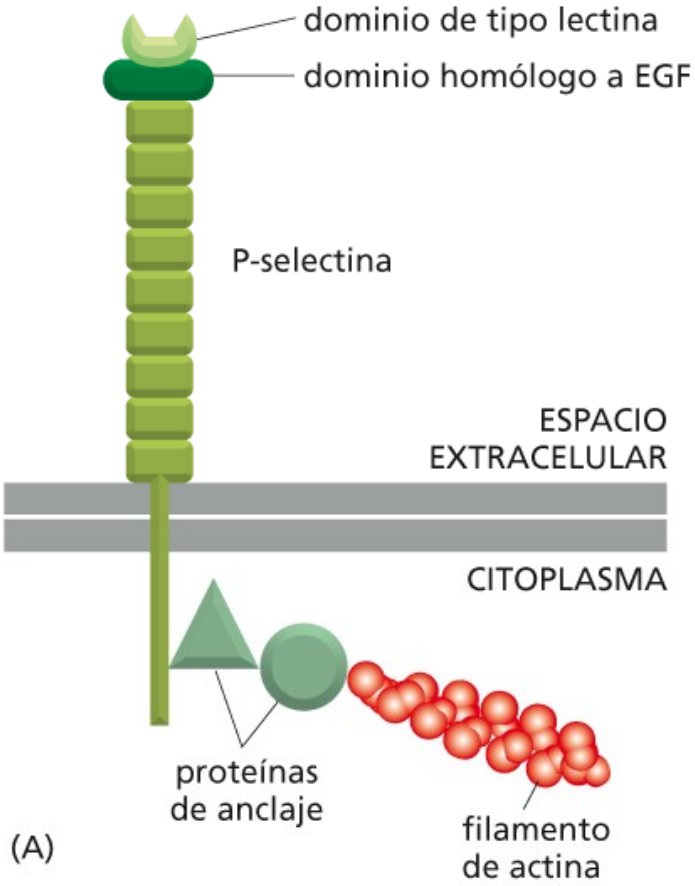


Figura 19-18 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Estructura y función de las selectinas



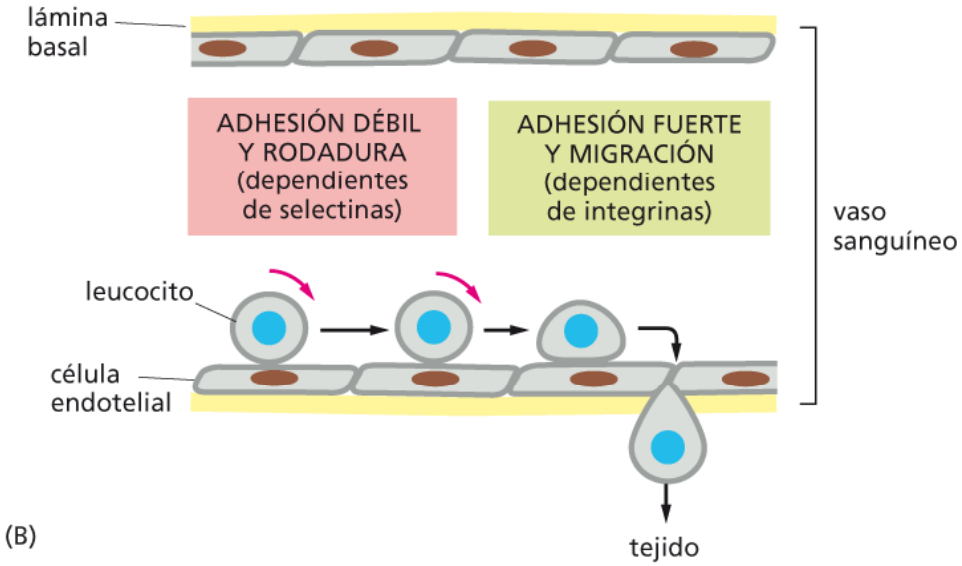


Figura 19-19 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Moléculas de adhesión celular de la superfamilia de las inmunoglobulinas

Ej. NCAM (neuronas)

Ej. ICAM (endoteliales)

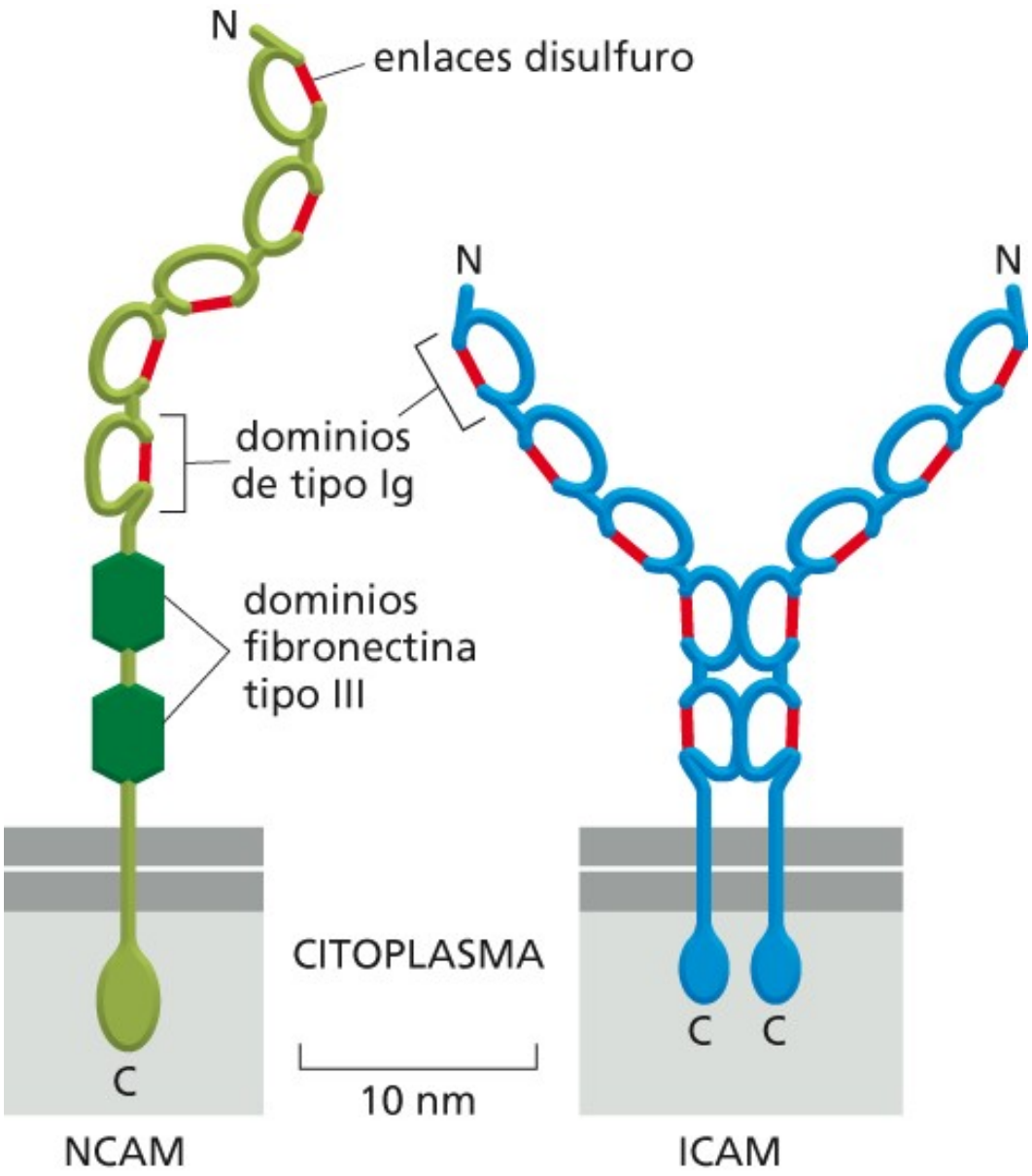


Figura 19-20 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Proteínas “de armazón”

Ej. Dlg4 en sinapsis neuronales

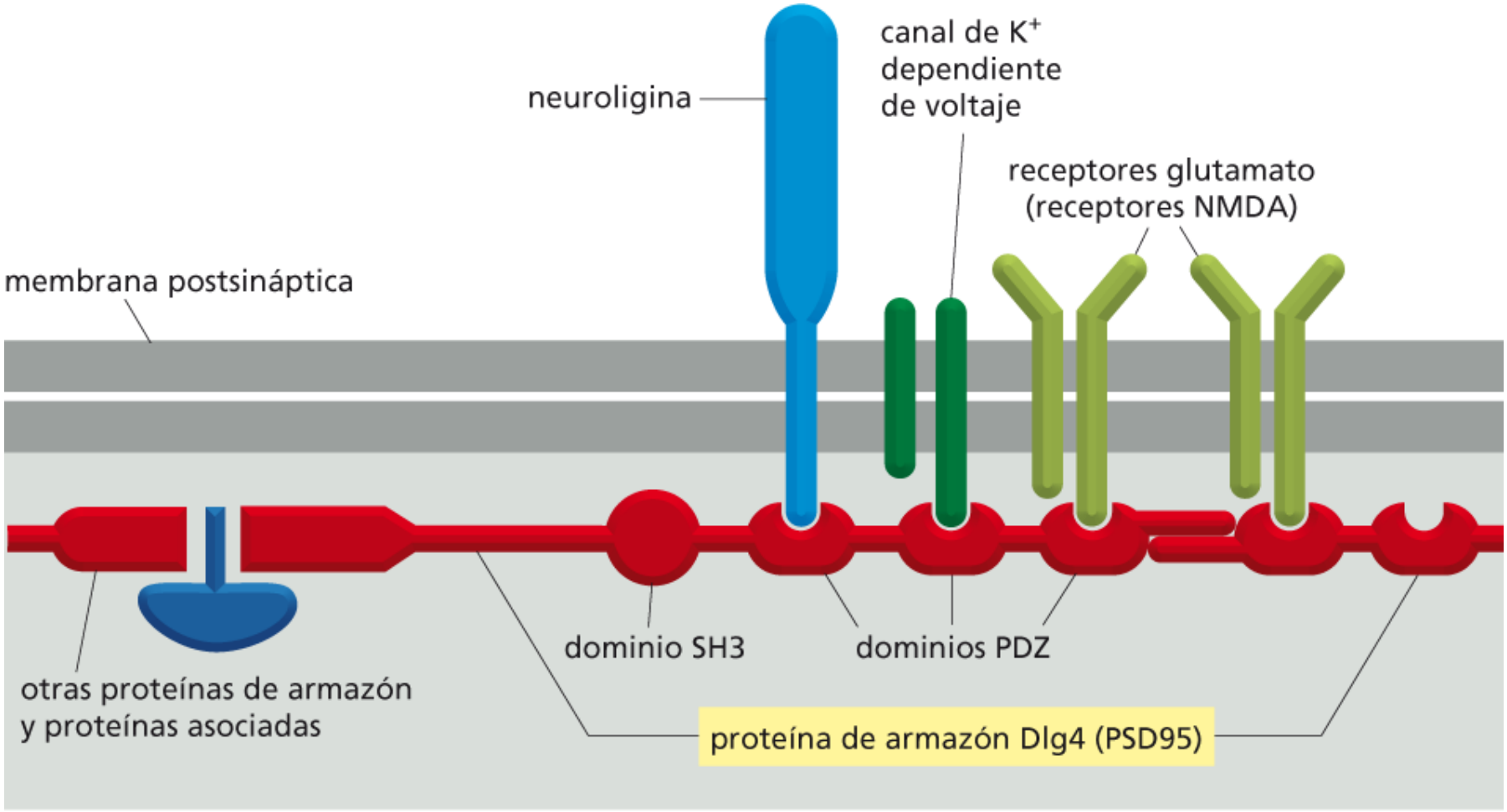


Figura 19-21 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Uniones estrechas y transporte transcelular

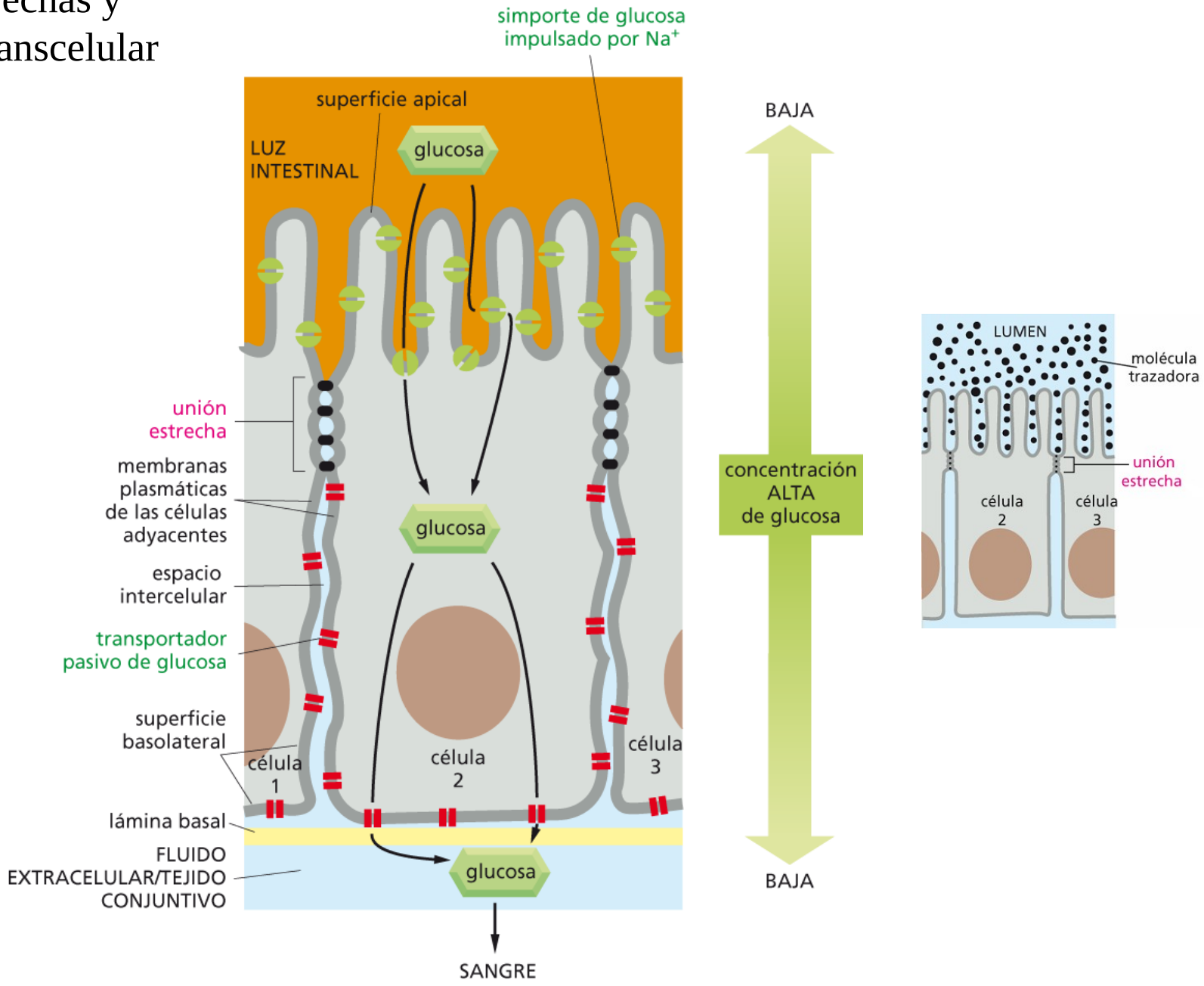
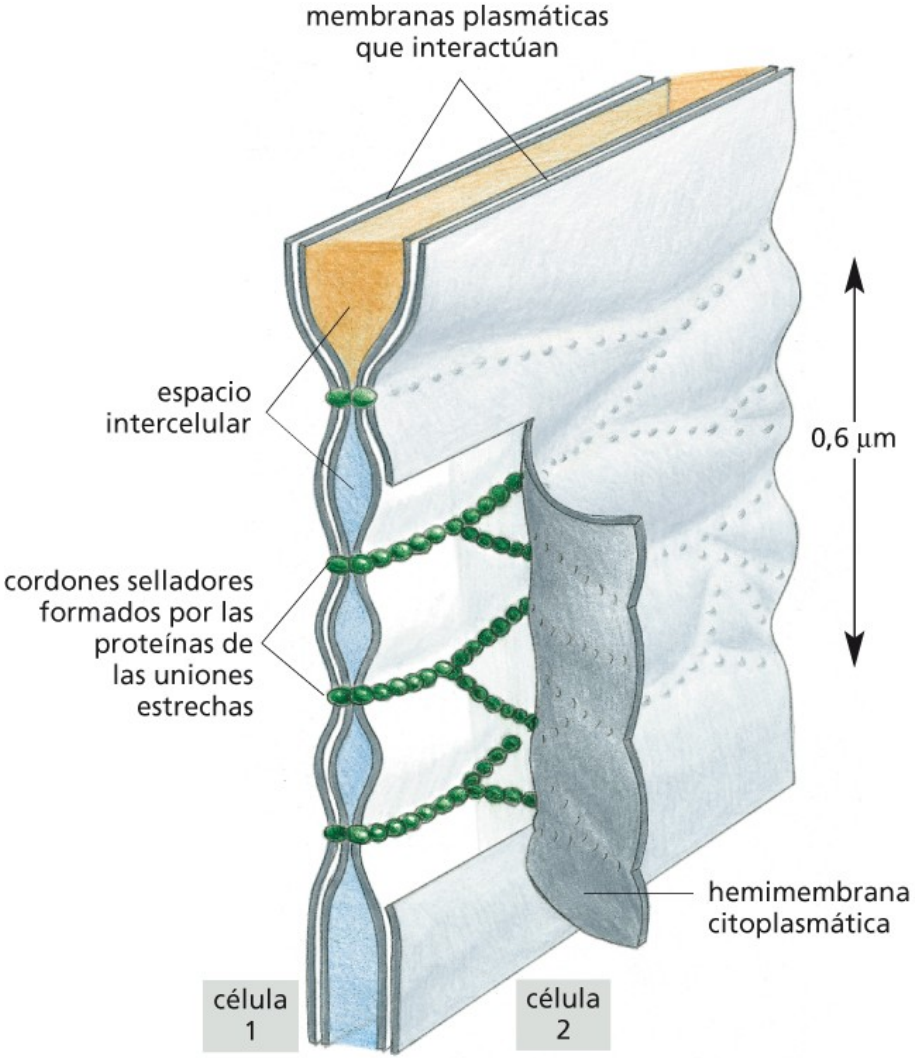


Figura 19-23 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Modelo de unión estrecha y papel de las claudinas



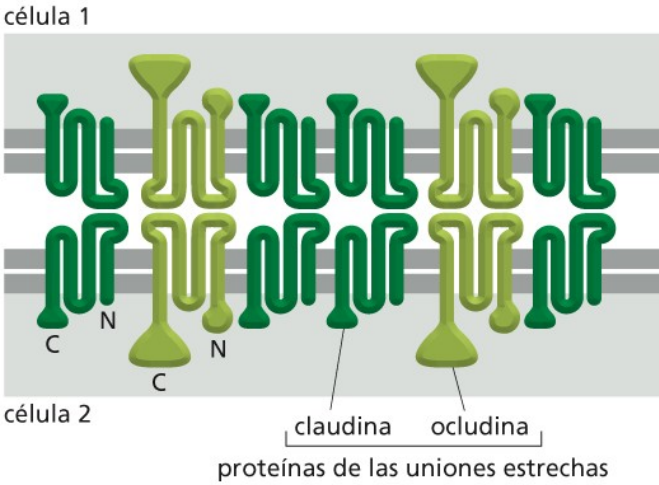


Figura 19-26 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

“Complejos de unión”
Ej. Epitelio intestinal

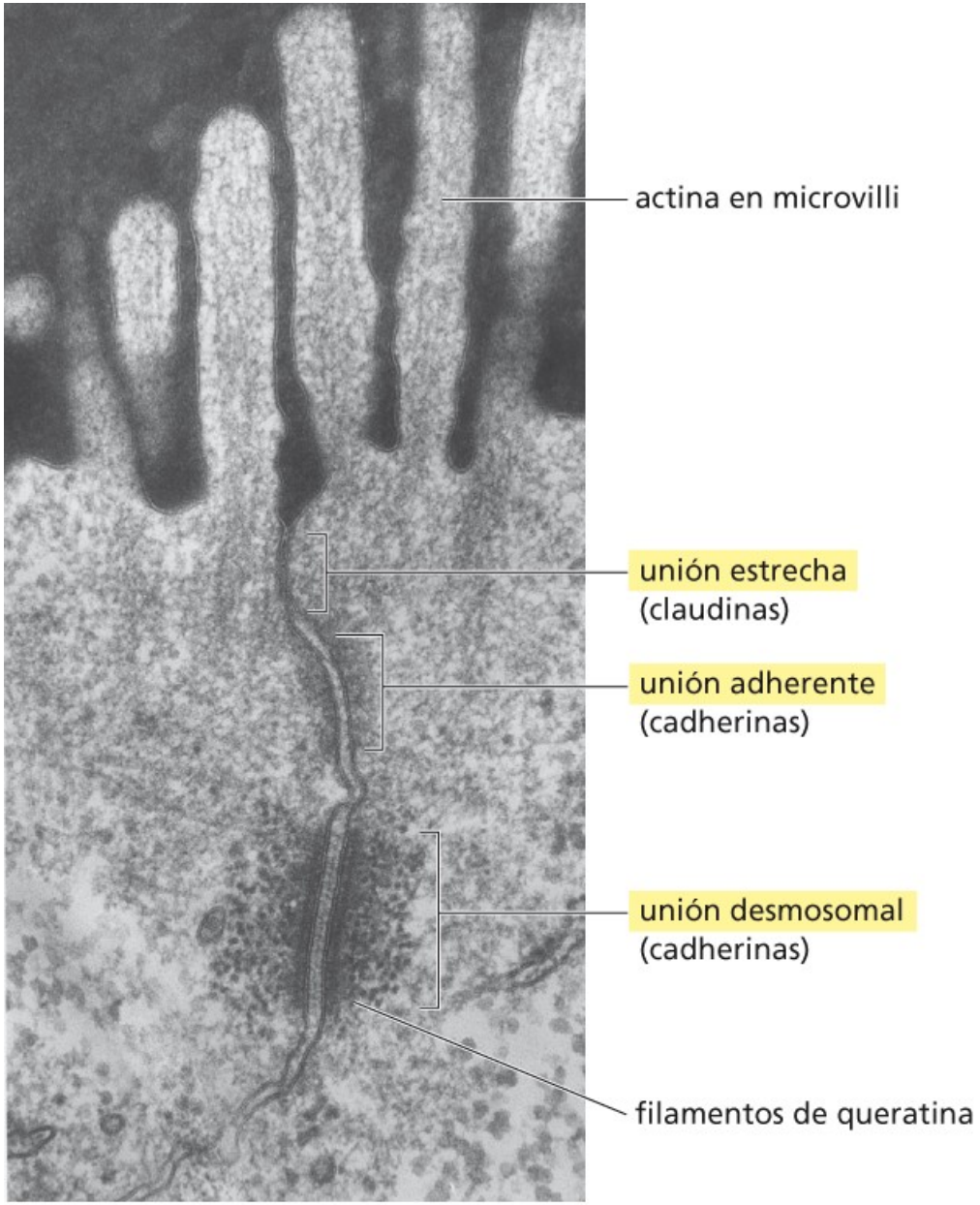
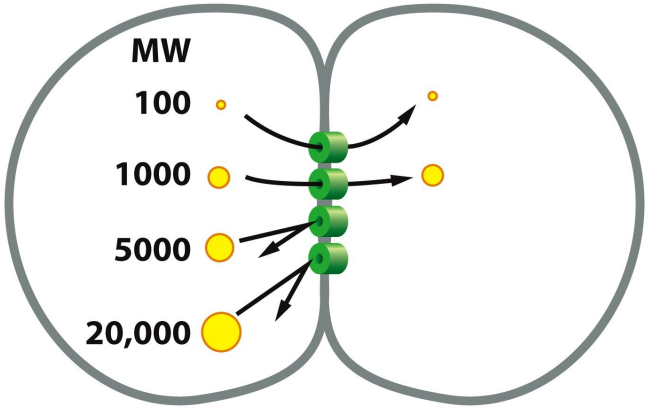
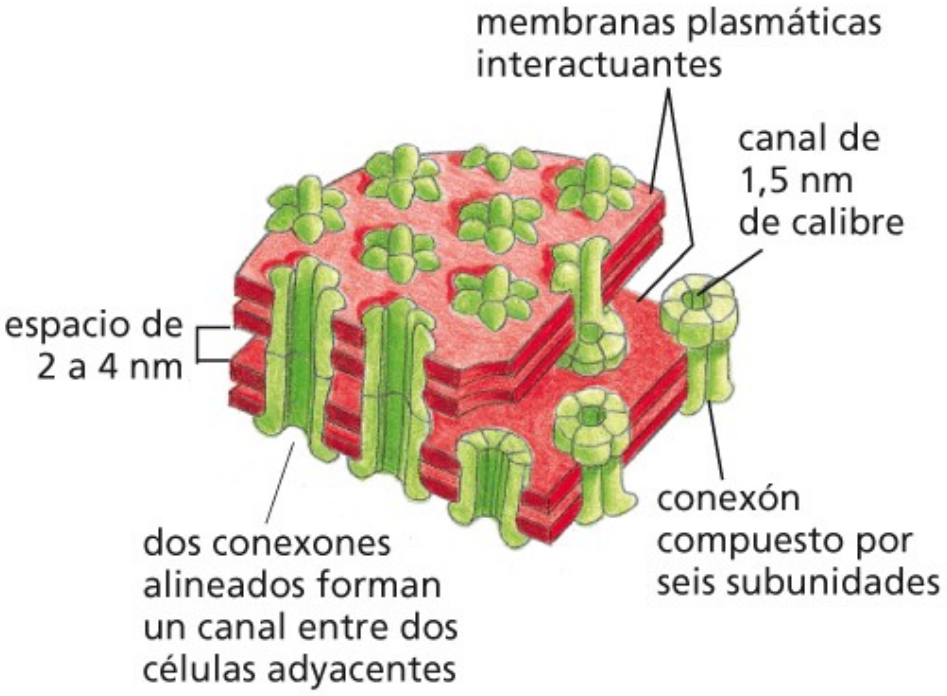


Figura 19-27 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Uniones de tipo gap y papel de las conexinas





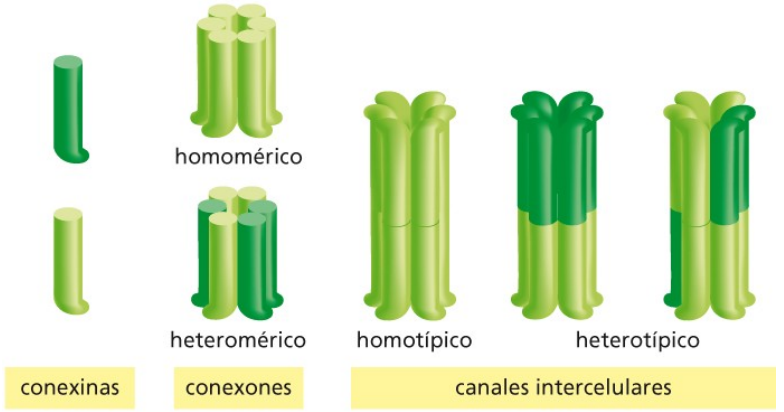


Figura 19-34 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Polarización “cooperativa” de grupos de células epiteliales y su dependencia de Rac y laminina

Ej. Células MDCK de riñón en cultivo

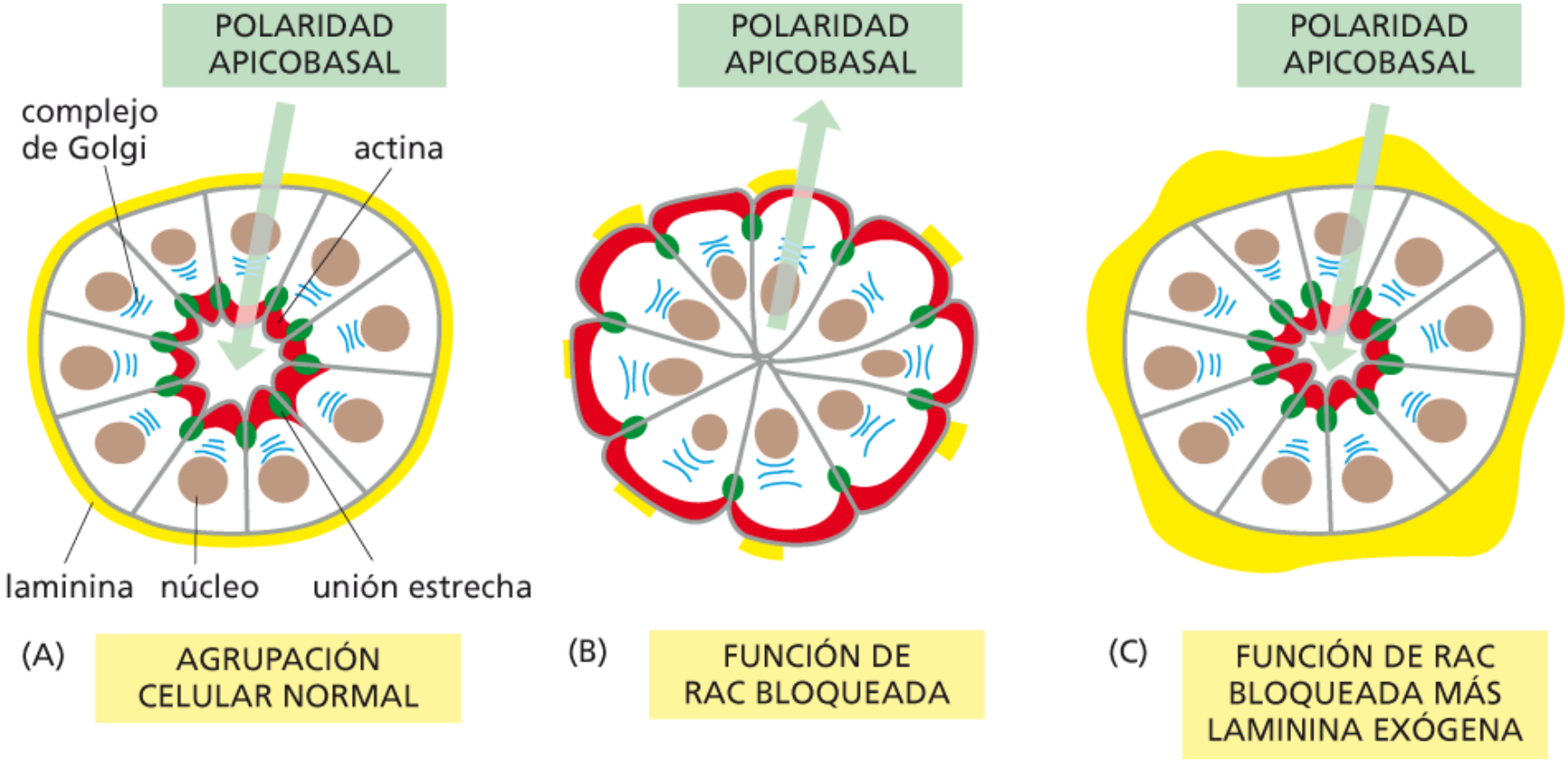


Figura 19-29 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Polarización “aislada” de célula epitelial en respuesta a la activación de la kinasa LKB1

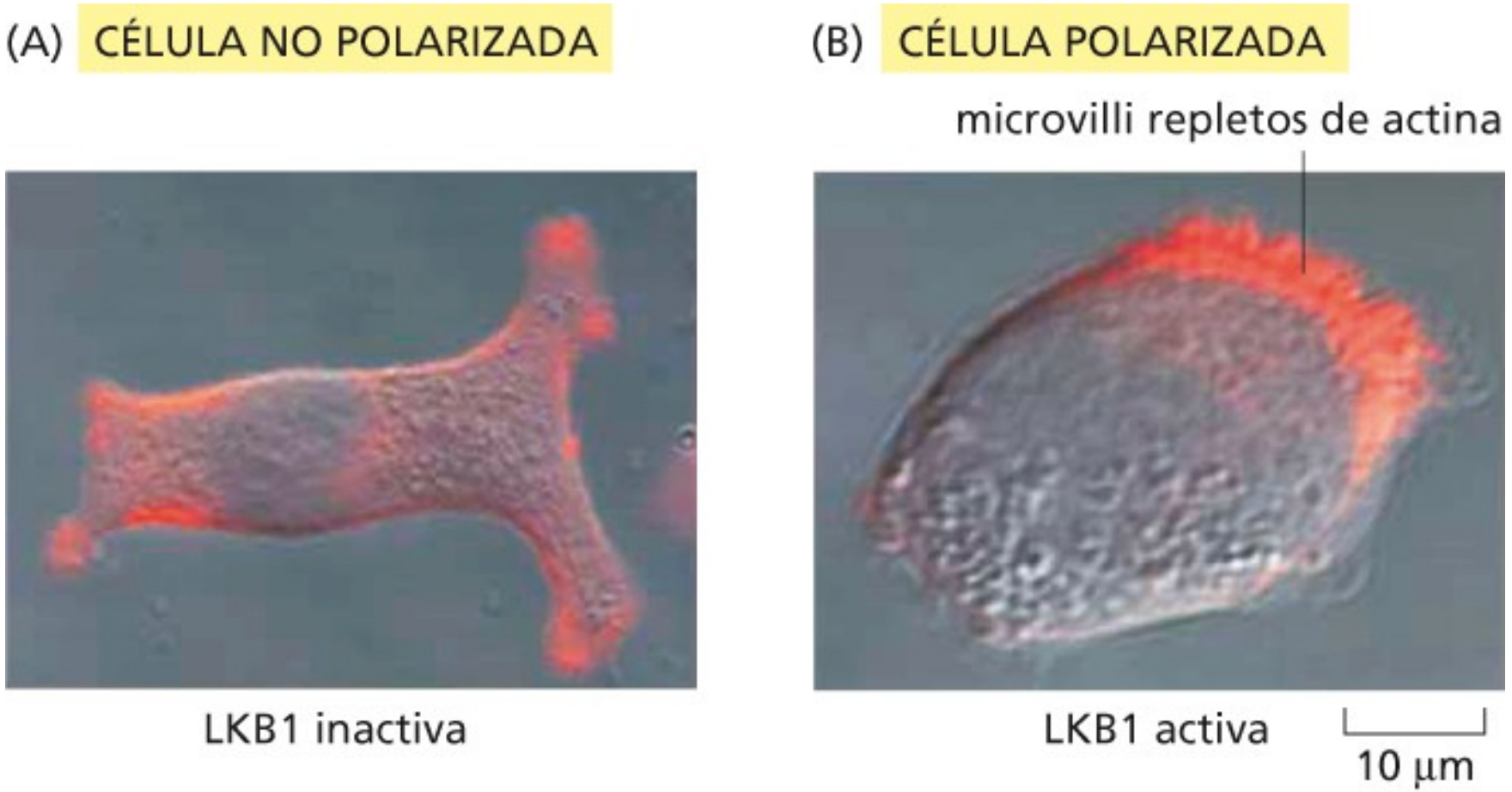
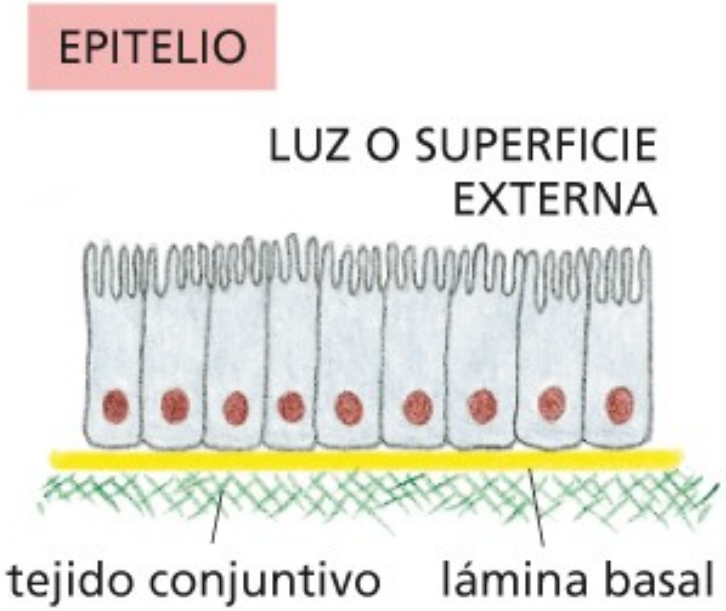
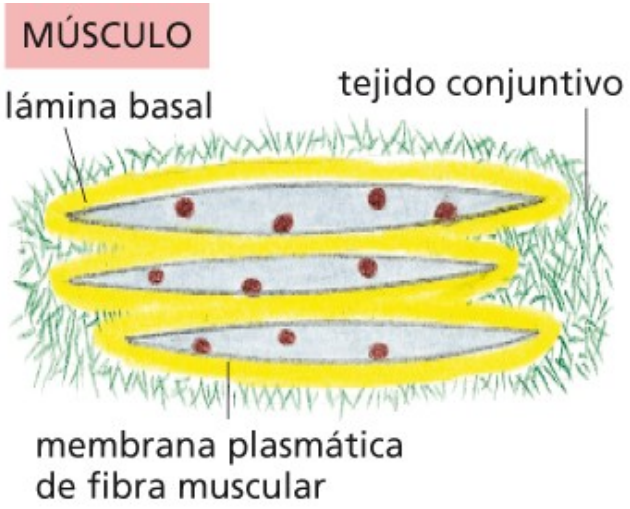


Figura 19-30 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Lámina basal y modelos de organización





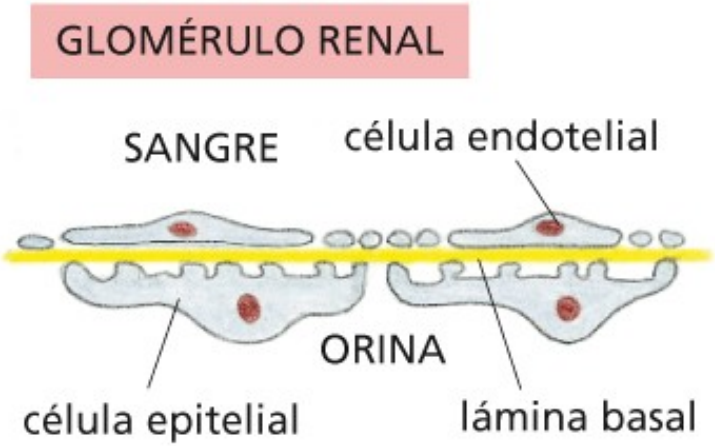


Figura 19-39 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Lámina basal vista con MEB

Ej. epitelio corneal

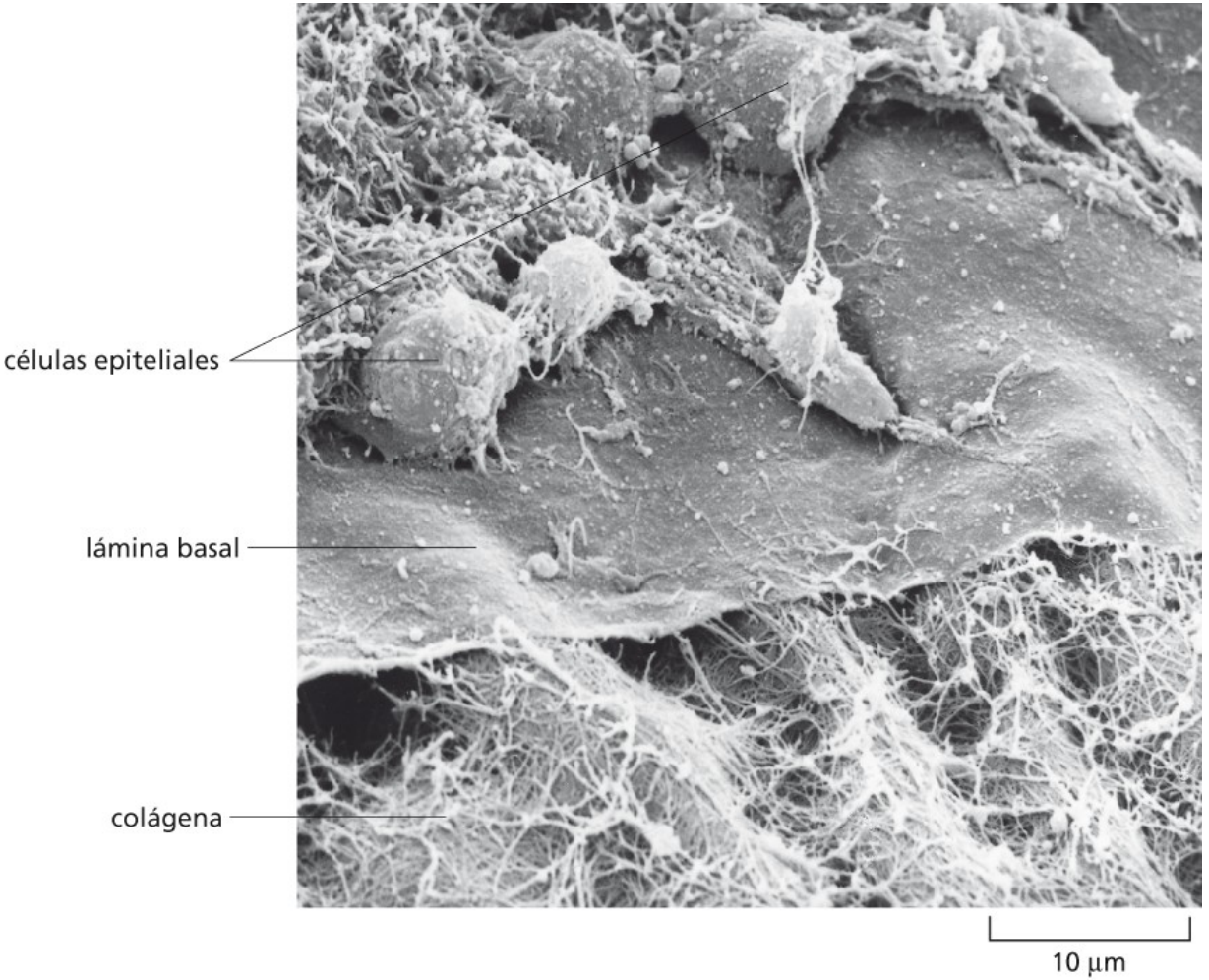


Figura 19-40 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Esquema comparativo de las formas y tamaños de las principales macromoléculas de la matriz extracelular

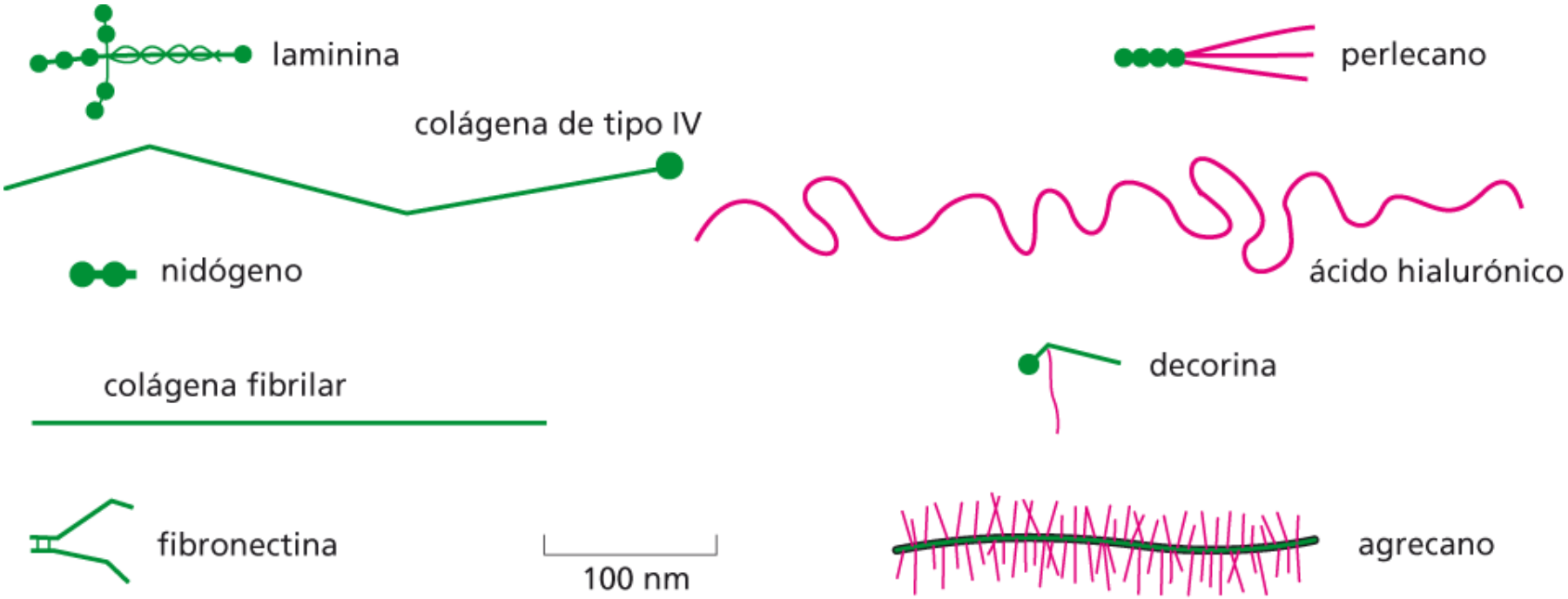
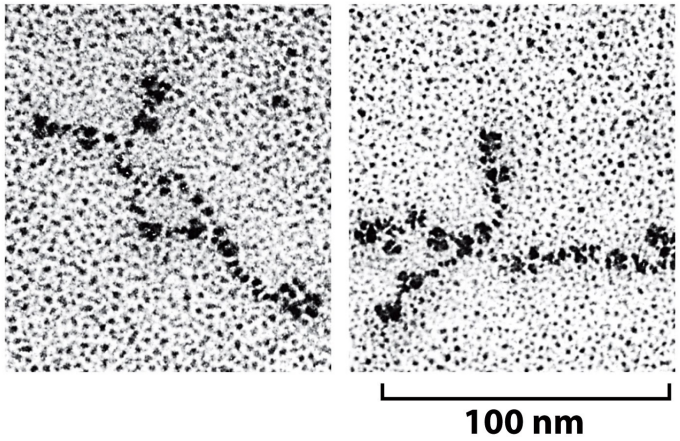


Figura 19-41 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Estructura de la laminina



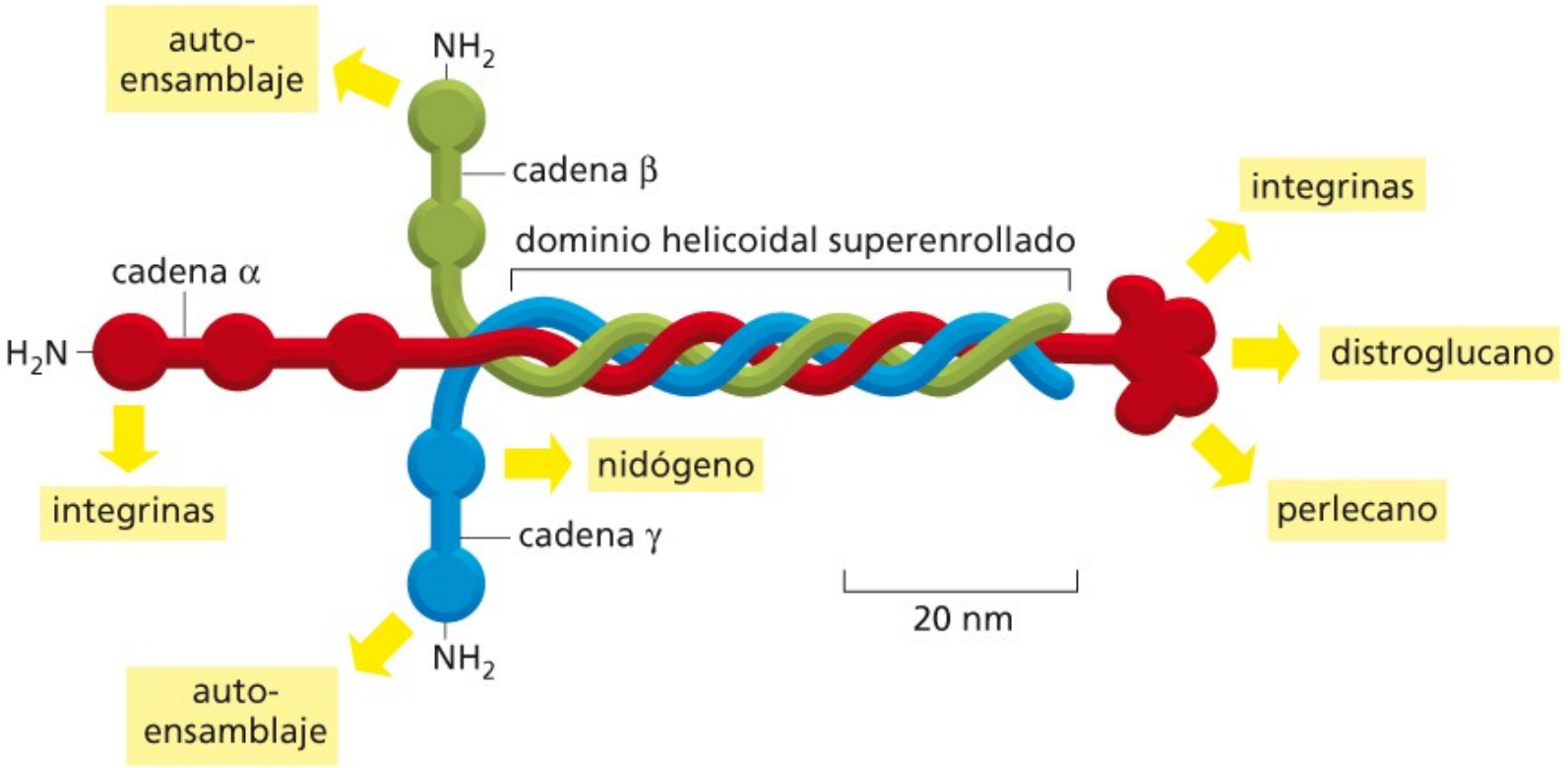


Figura 19-42 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Modelo de la estructua molecular de la lámina basal

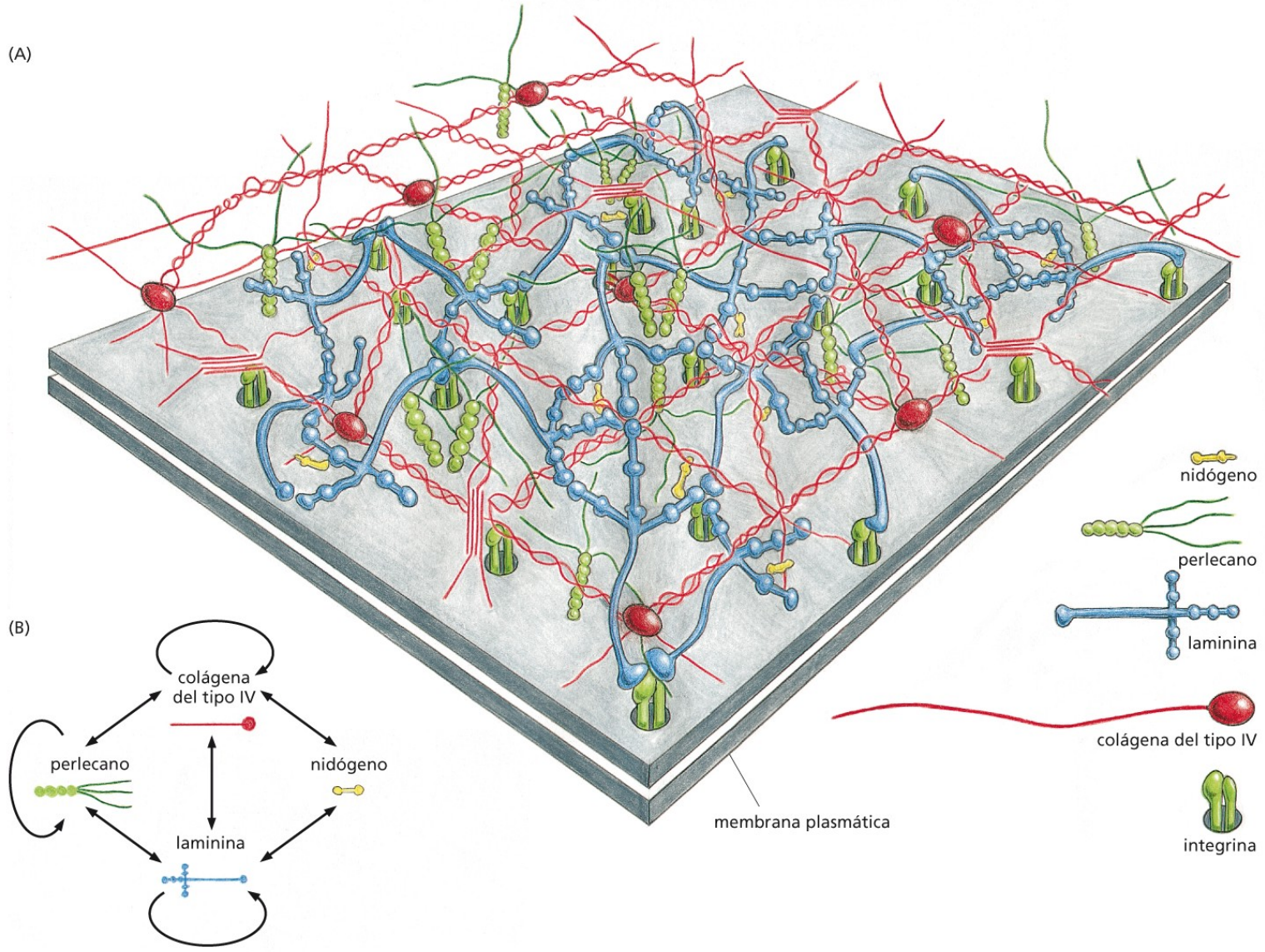


Figura 19-43 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Integrinas y adhesión célula matriz. Estructura de una integrina activada, uniendo matriz y citoesqueleto de actina

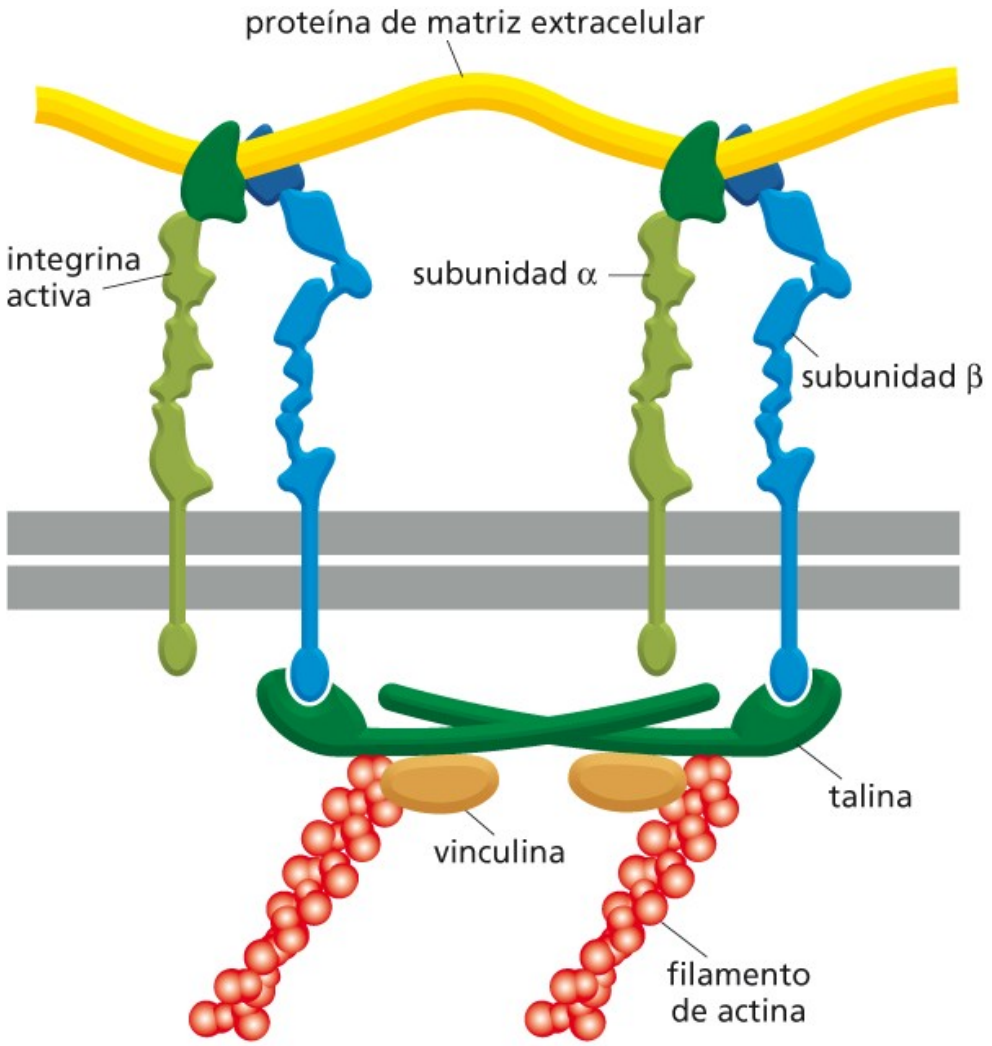


Figura 19-45 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Hemidesmosomas y participación de integrinas

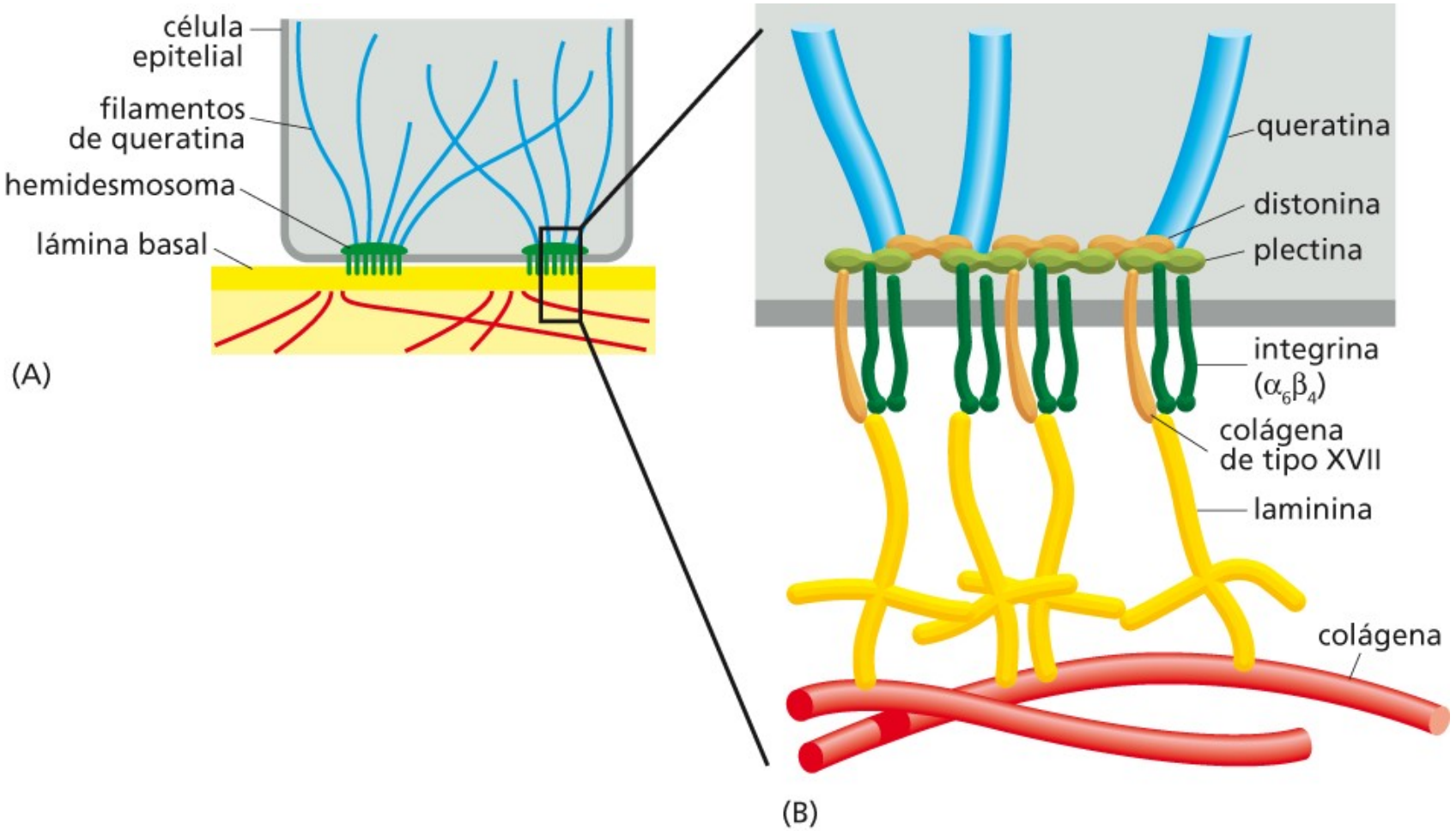


Figura 19-46 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Cambio de conformación de una integrina cuando se une a un ligando fuerte

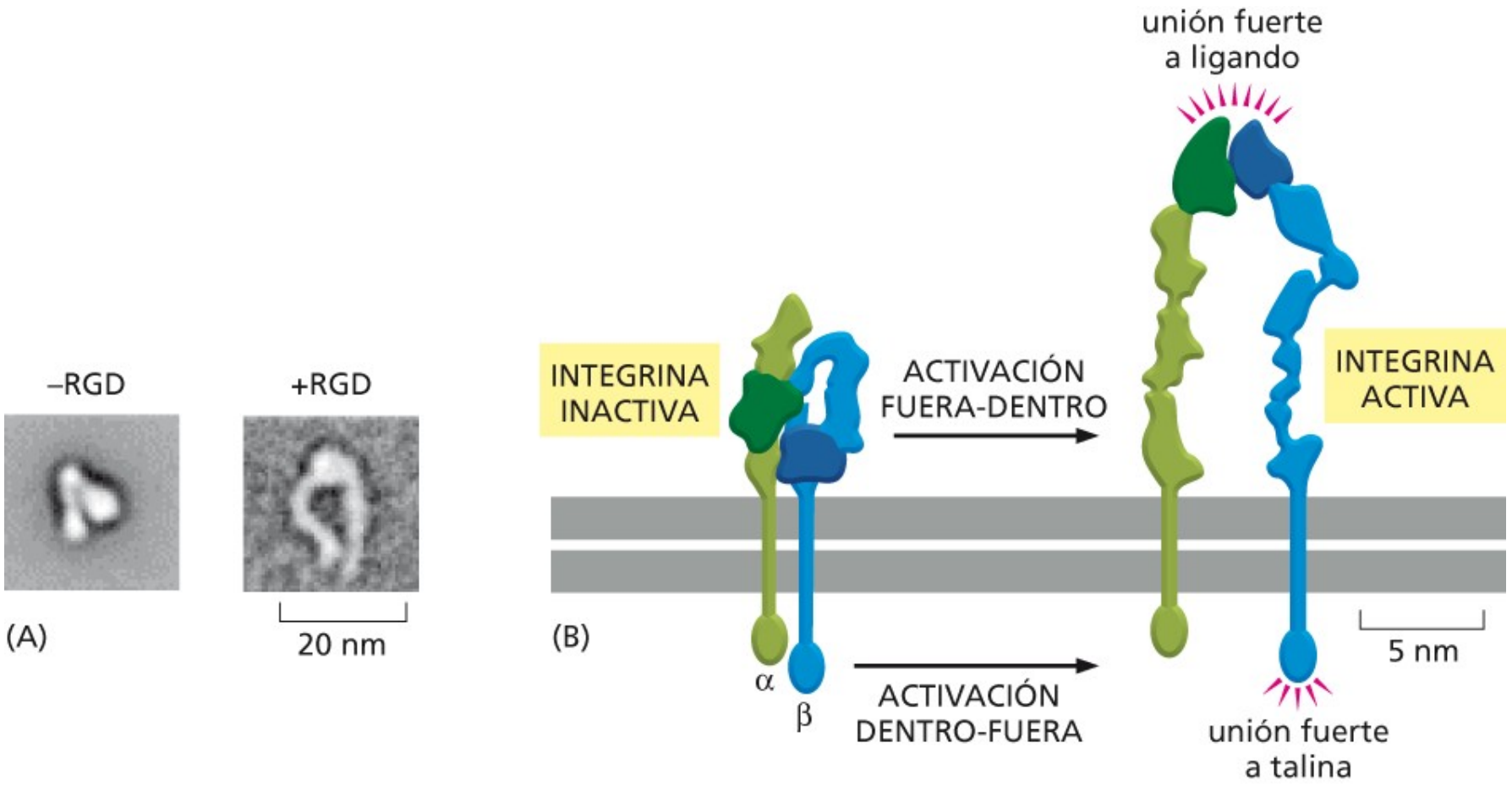


Figura 19-48 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Activación de las integrinas con otras vías de señalización

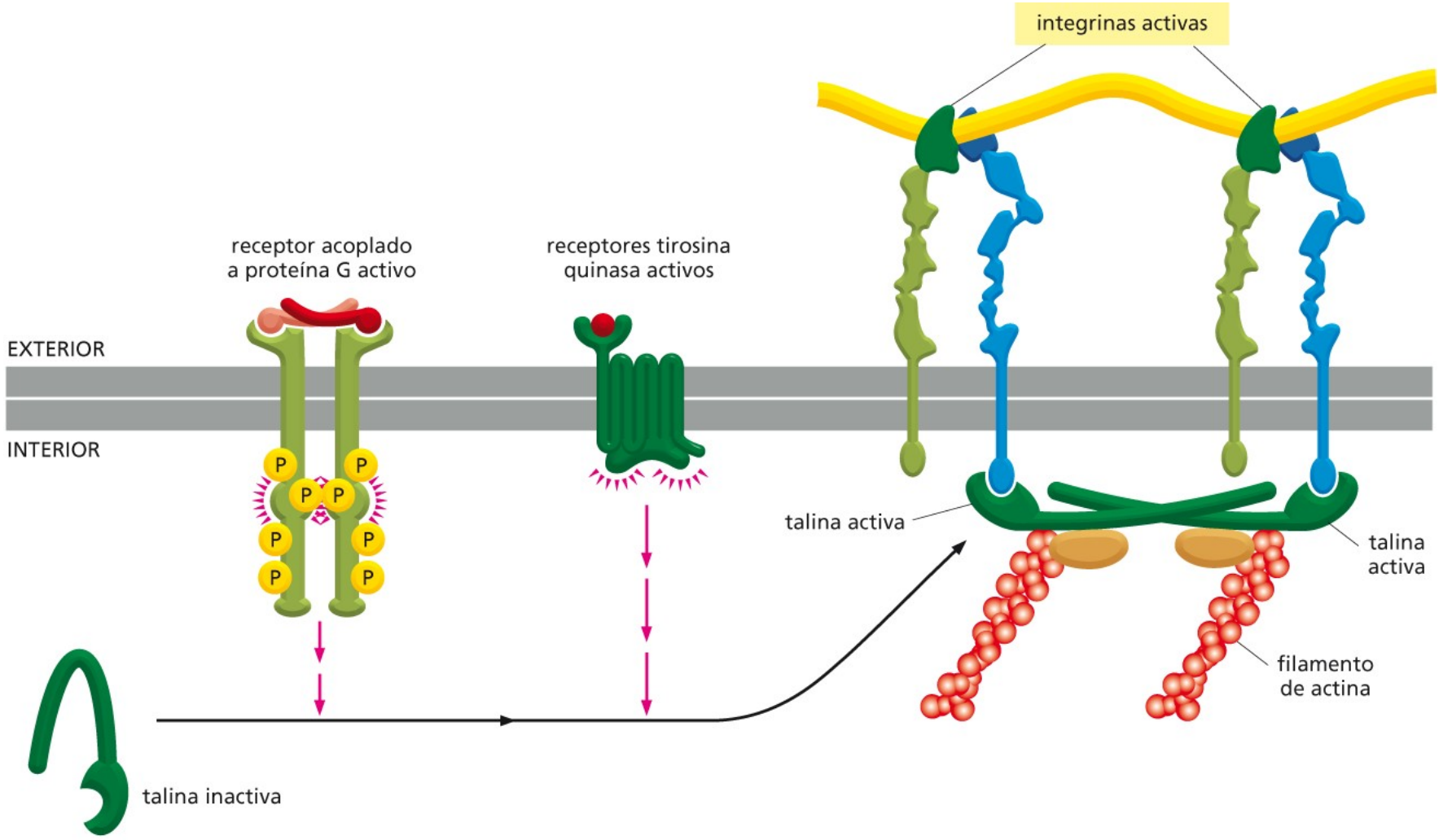


Figura 19-49 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Tabla 19–4 Algunos tipos de integrinas

INTEGRINA	LIGANDO*	DISTRIBUCIÓN	FENOTIPO CON LA SUBUNIDAD α ALTERADA	FENOTIPO CON LA SUBUNIDAD β ALTERADA
$\alpha_5\beta_1$	fibronectina	ubicuo	muerte de embriones; vasos sanguíneos, somitas y cresta neural defectuosos	muerte prematura en embriones (en la implantación)
$\alpha_6\beta_1$	laminina	ubicuo	grave trastorno que produce vesículas en la piel; alteraciones en otros epitelios	muerte prematura en embriones (en la implantación)
$\alpha_7\beta_1$	laminina	músculo	distrofia muscular; uniones miotendinosas defectuosas	muerte prematura en embriones (en la implantación)
$\alpha L\beta_2$ (LFA1)	contrarreceptores pertenecientes a la superfamilia Ig (ICAM)	leucocitos	reclutamiento de leucocitos alterado	deficiencia en la adhesión de leucocitos (LAD); respuesta inflamatoria defectuosa; infecciones mortales recurrentes
$\alpha IIb\beta_3$	fibrinógeno	plaquetas	hemorragia; no agregación de plaquetas (enfermedad de Glanzmann)	hemorragia; no agregación de plaquetas (enfermedad de Glanzmann); leve osteopetrosis
$\alpha_6\beta_4$	laminina	hemidesmosomas epiteliales	formación de ampollas en la piel; alteraciones en otros epitelios	formación de ampollas en la piel; alteraciones en otros epitelios

*No se citan todos los ligandos

Taba 19-4 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Activación de integrinas cuando un linfocito T entra en contacto con una célula presentadora de antígenos

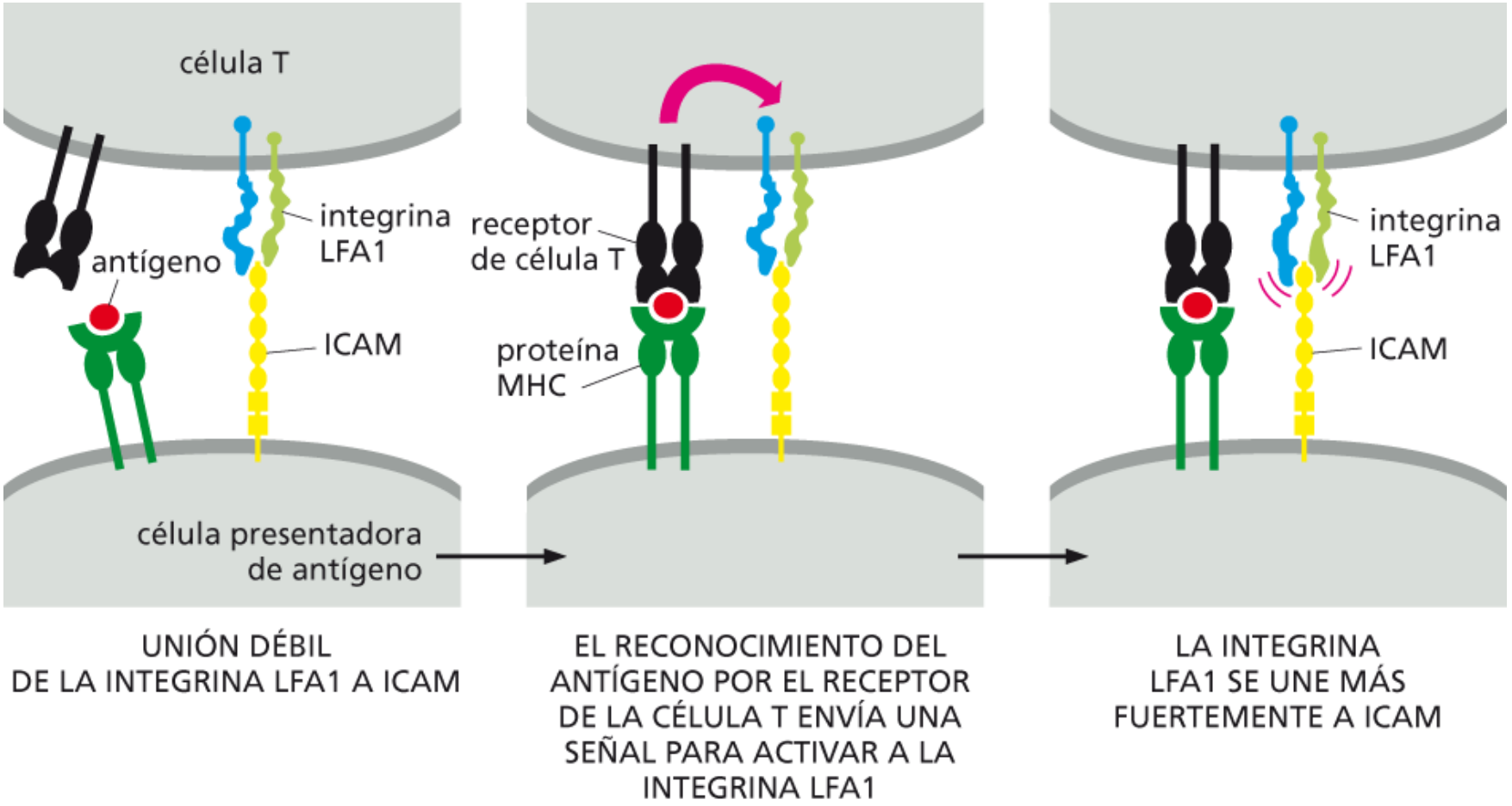


Figura 19-50 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Importancia de la extensión sobre el sustrato
en la supervivencia celular
Ej. Células epiteliales de endotelio vascular

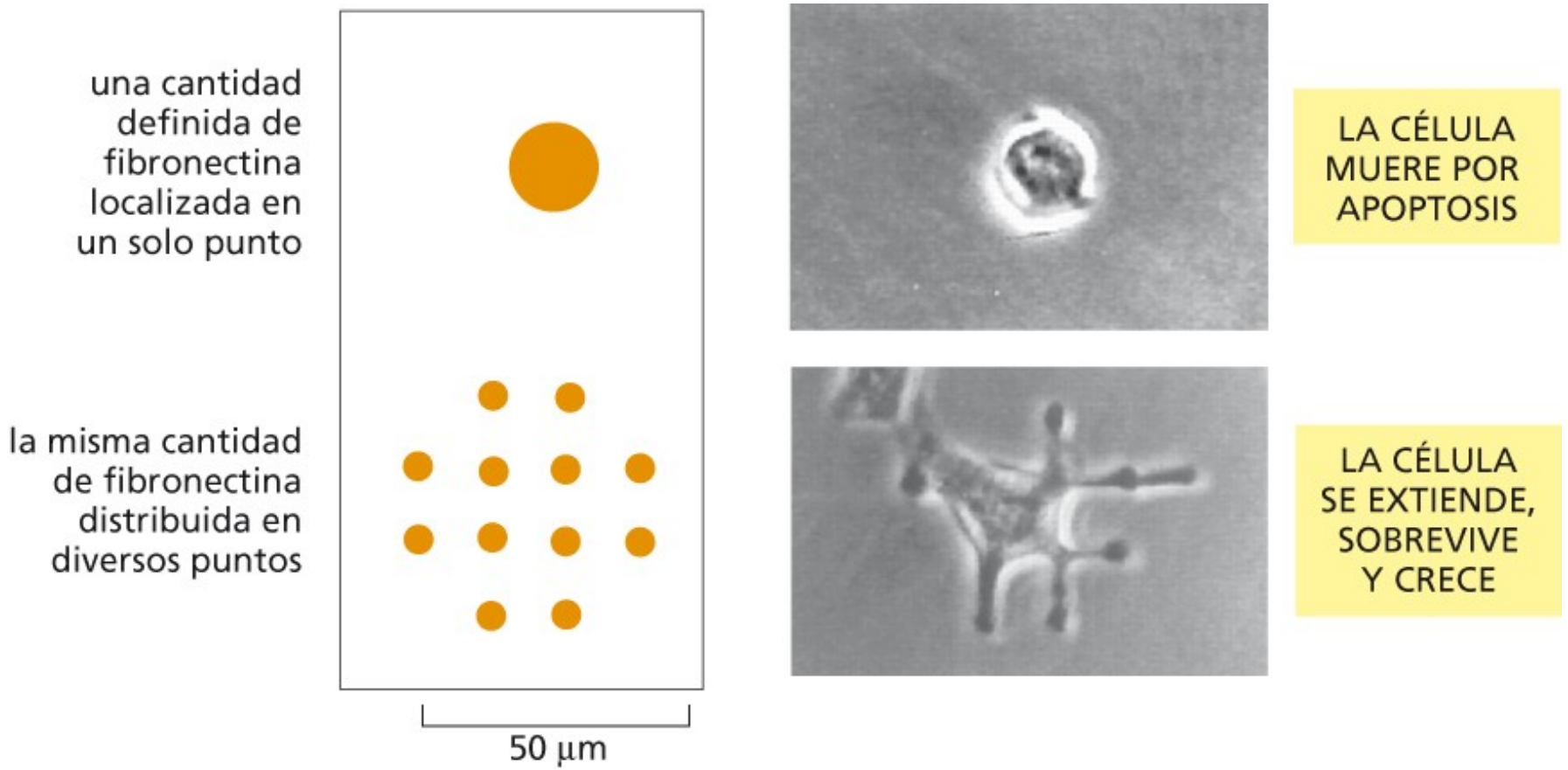
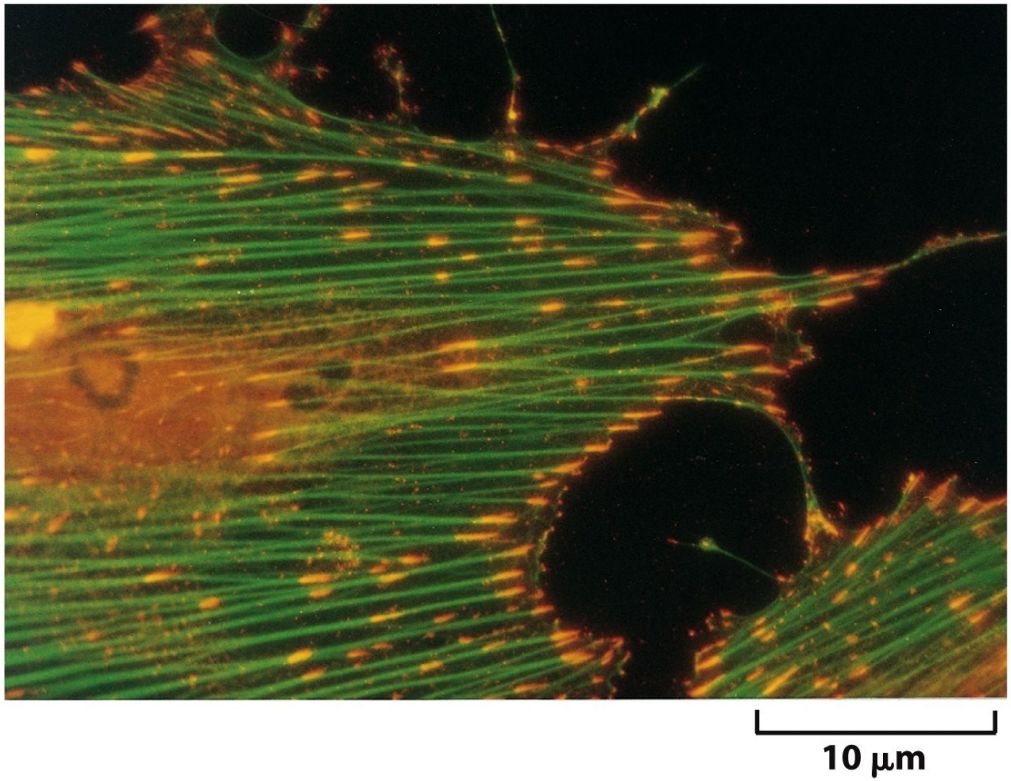


Figura 19-51 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Adhesiones focales y papel de la kinasa de adhesión focal (FAK).
Verde: filamentos de actina
Rojo: proteínas activadas con fosfotirosina (FAK)
Naranja: puntos donde coinciden



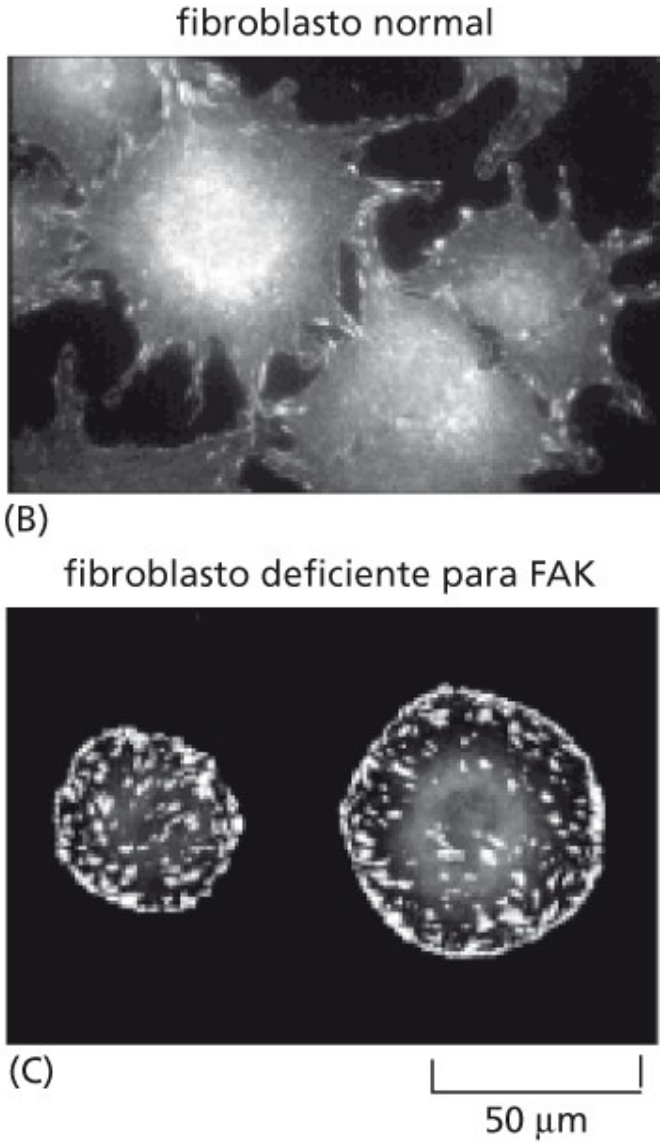
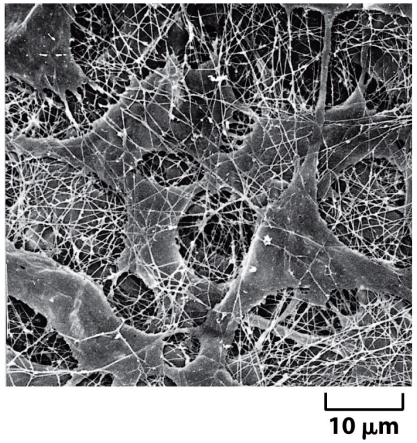


Figura 19-52 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Tabla 19–5 Familias de moléculas de adhesión

	ALGUNOS REPRESENTANTES DE LA FAMILIA	DEPENDENCIA DE Ca^{2+} O Mg^{2+}	HOMOFÍLICO O HETEROFÍLICO	ASOCIACIONES CON EL CITOESQUELETO	UNIONES CELULARES ASOCIADAS
Adhesión célula-célula					
Cadherinas clásicas	E, N, P, VE	sí	homofílico	filamentos de actina (vía cateninas)	uniones adherentes, sinapsis
Cadherinas desmosomales	desmogleína, desmocolina	sí	homofílico	filamentos intermedios (vía desmoplaquina, placoglobina y placofilina)	desmosomas
Miembros de la familia Ig	N-CAM, ICAM	no	ambos	desconocida	sinapsis neuronales e inmunológicas
Selectinas (exclusivamente células sanguíneas y células endoteliales)	L-, E- y P-selectina	sí	heterofílico	filamentos de actina	(ninguna estructura de unión prominente)
Integrinas de las células sanguíneas	$\alpha L\beta_2$ (LFA1)	sí	heterofílico	filamentos de actina	sinapsis inmunológicas
Adhesión célula-matriz					
Integrinas	muchos tipos	sí	heterofílico	filamentos de actina (vía talina, paxilina, filamina, α-actinina y vinculina)	adhesiones focales
	$\alpha_6\beta_4$	sí	heterofílico	filamentos intermedios (vía plectina y distonina)	hemidesmosomas
Proteoglucanos transmembrana	sindecanos	no	heterofílico	filamentos de actina	(ninguna estructura de unión prominente)

Matriz extracelular de los tejidos conjuntivos animales



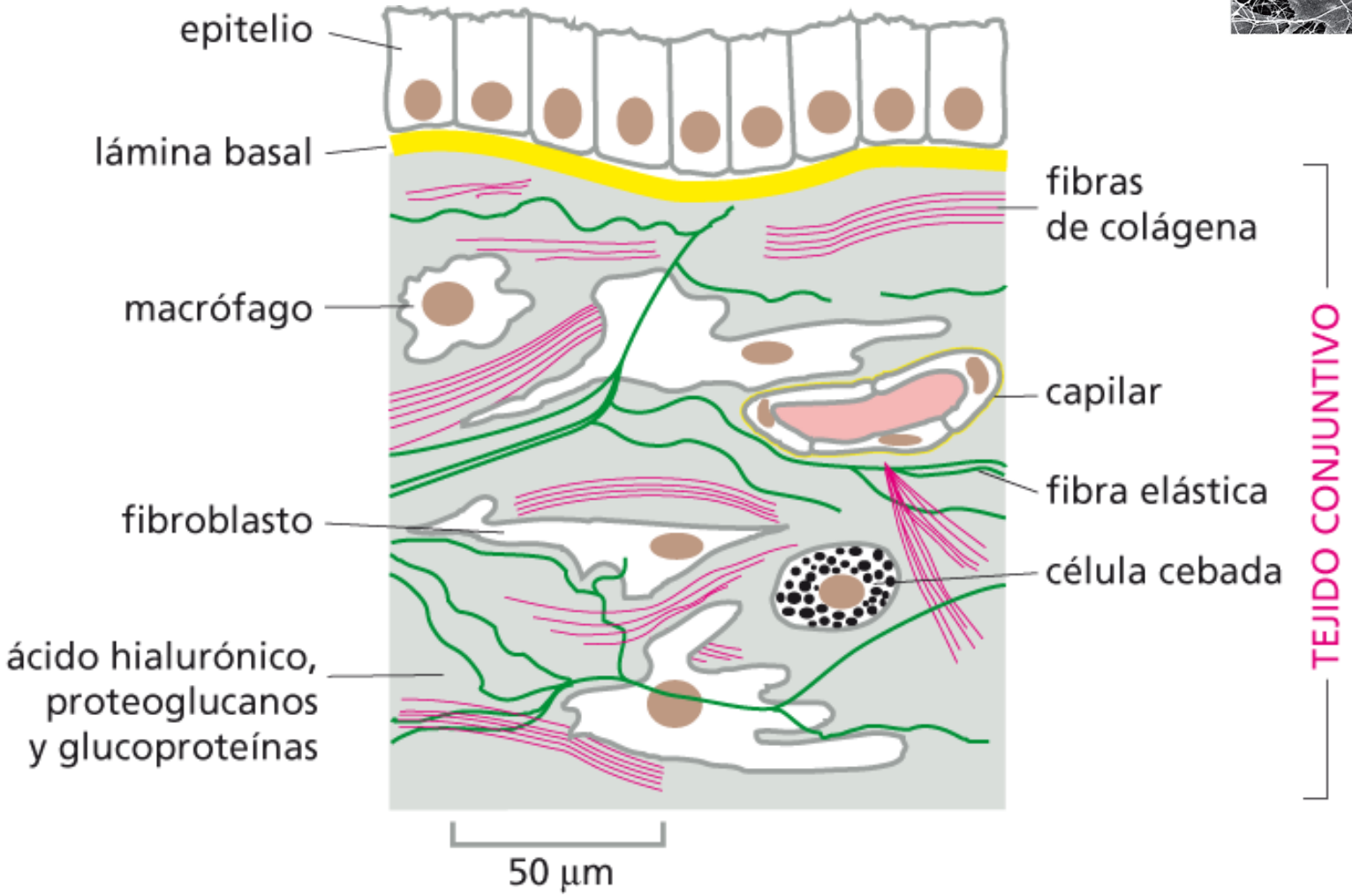


Figura 19-53 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Secuencia repetida de disacáridos de las cadenas de glicosaminoglucanos (GAG). Uno de los residuos siempre es un aminoazúcar, por lo general sulfatado, y el otro glucurónico

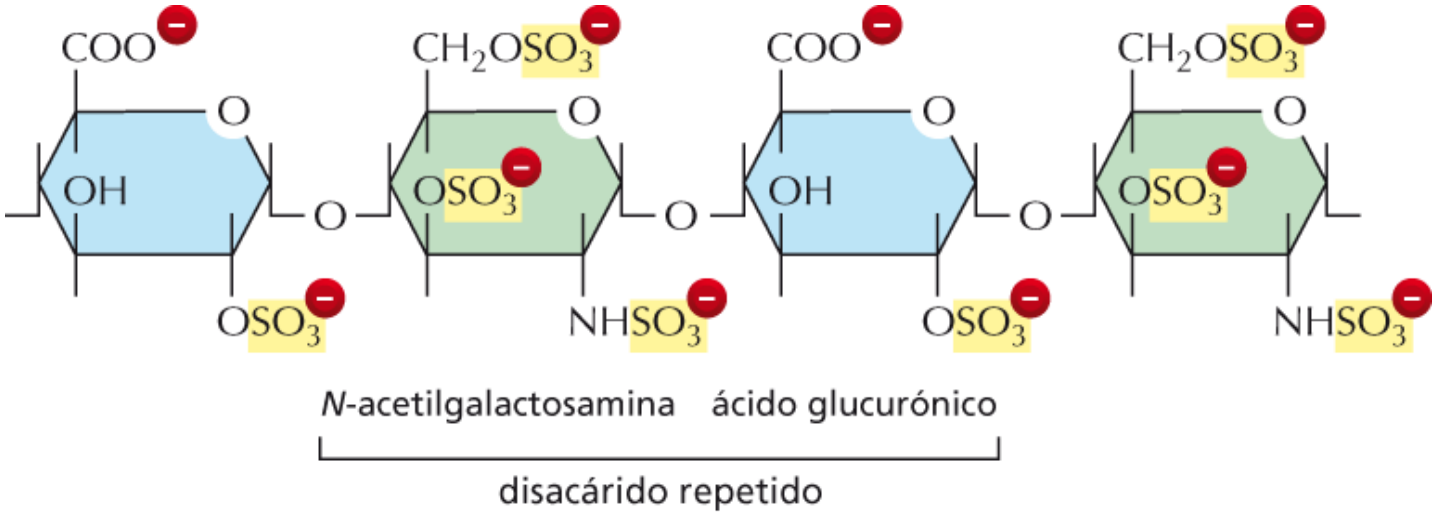


Figura 19-55 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Dimensiones y volúmenes relativos de diversas macromoléculas

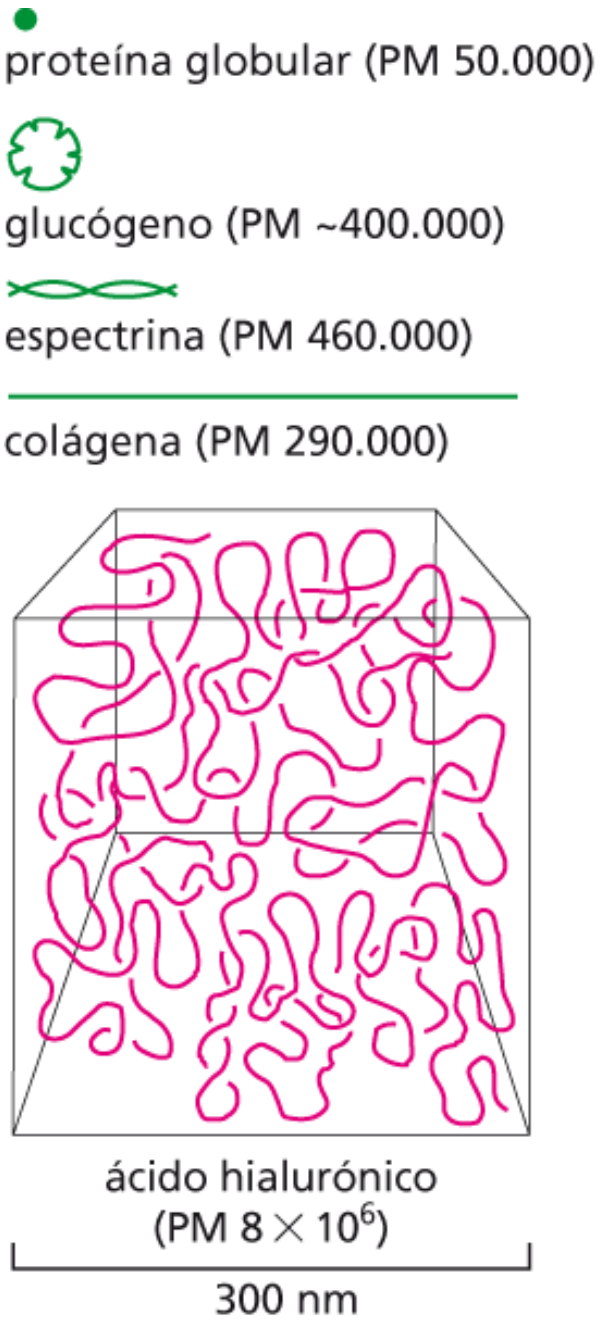


Figura 19-56 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Secuencia repetida en ácido hialurónico, un GAG relativamente sencillo carente de sulfato. Puede contener una larga cadena de 25.000 residuos de azúcar

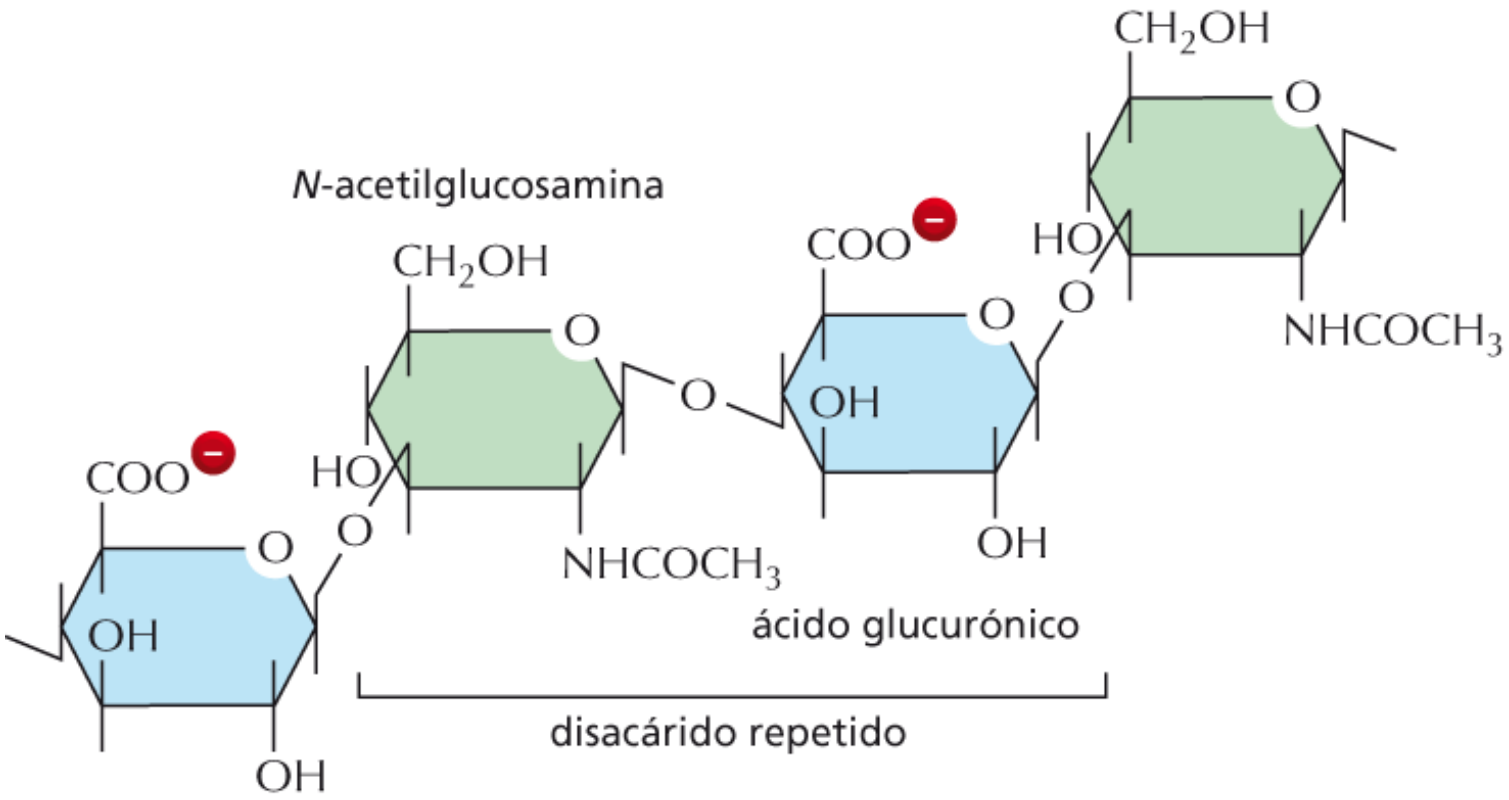


Figura 19-57 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Unión de una cadena de GAG a una molécula central de una molécula de proteoglucano

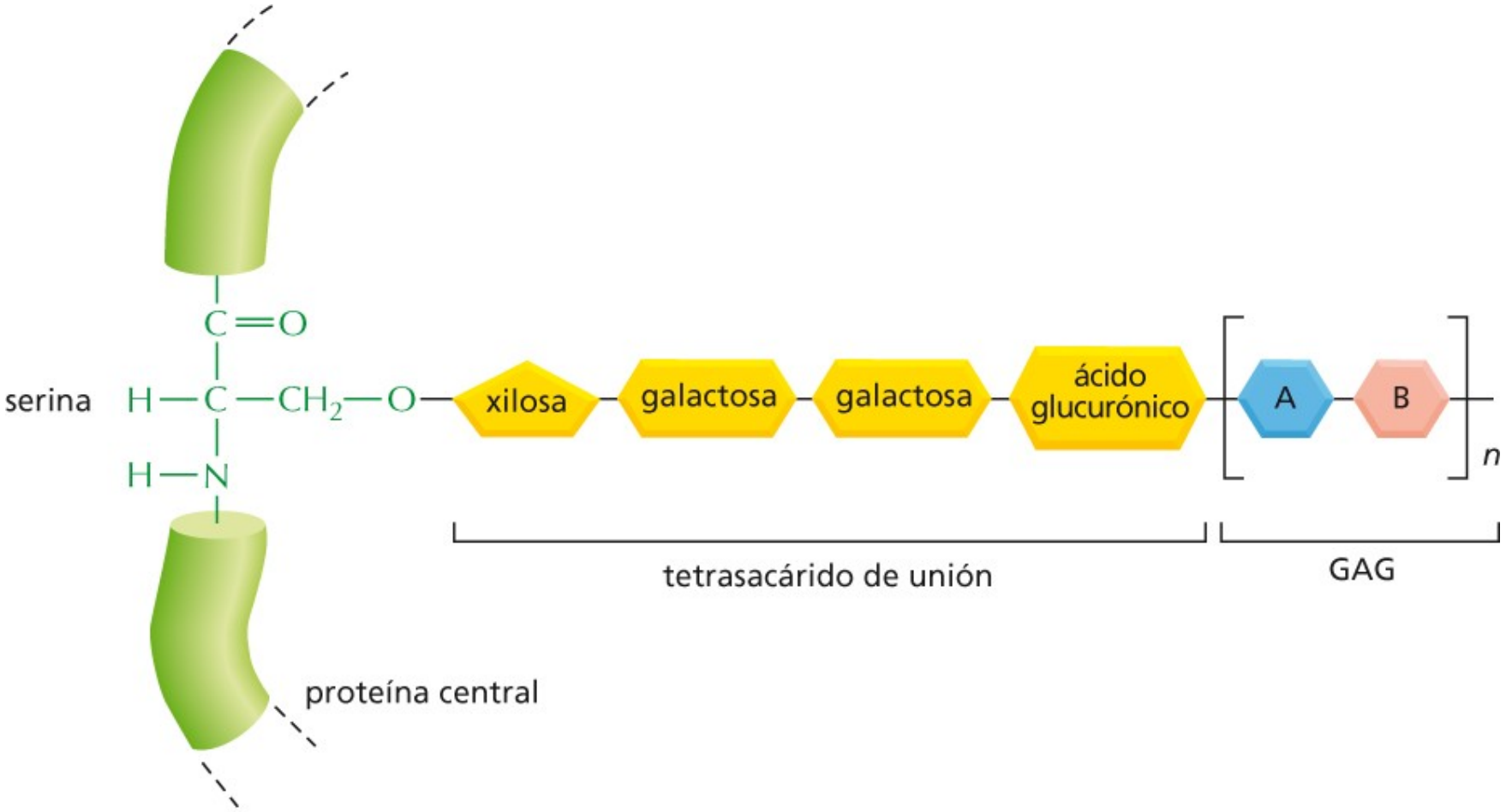


Figura 19-58 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Ejemplos de un proteoglucano pequeño y otro de gran tamaño

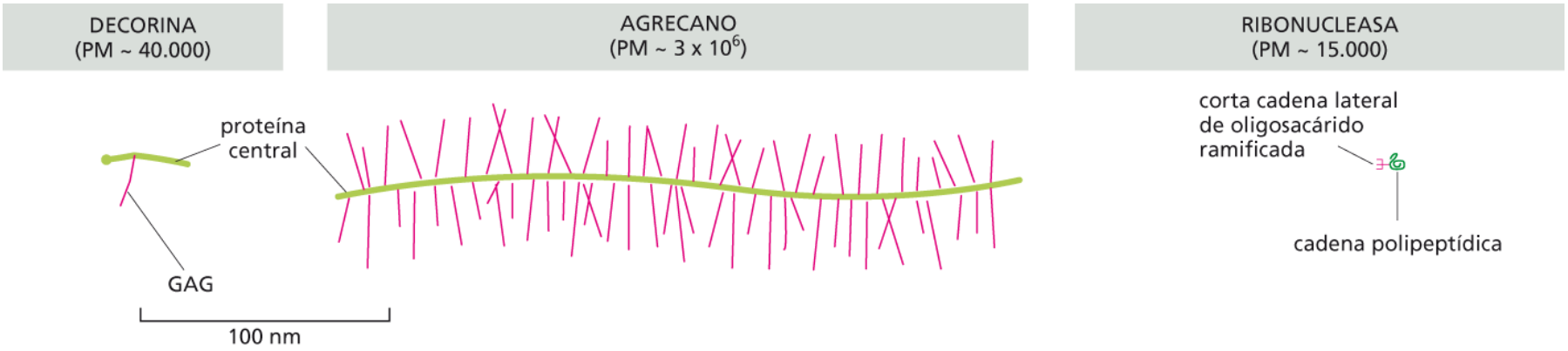
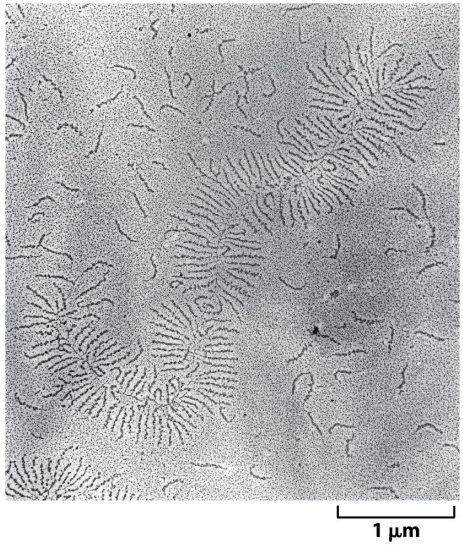


Figura 19-59 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Agregado de agregacanos



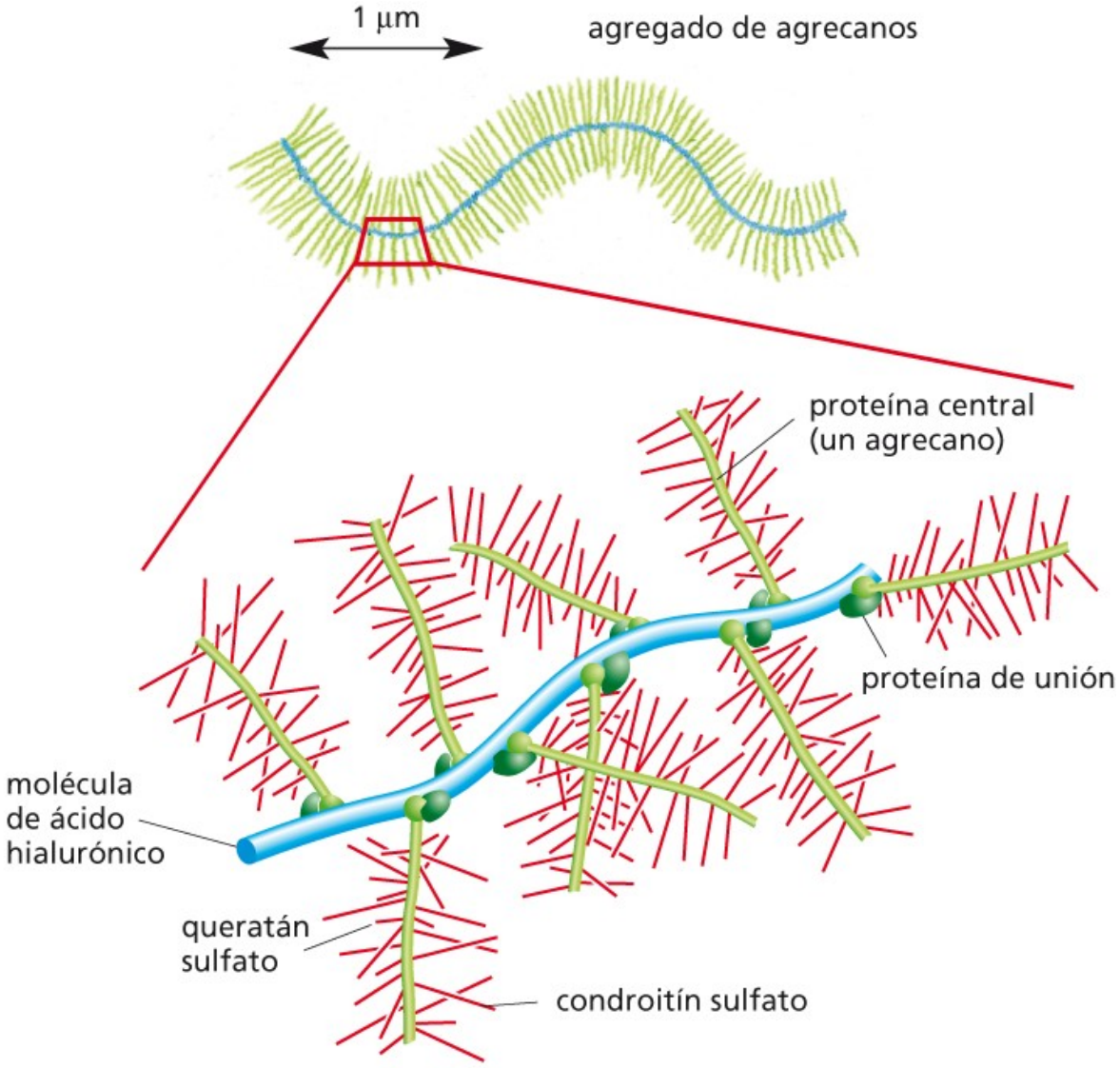


Figura 19-60 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Tabla 19–6 Algunos proteoglucanos comunes

PROTEOGLUCANO	PESO MOLECULAR APROXIMADO DE LA PROTEÍNA CENTRAL	TIPO DE CADENAS GAG	NÚMERO DE CADENAS GAG	LOCALIZACIÓN	FUNCIONES
Agrecano	210.000	condroitín sulfato + queratán sulfato (en cadenas separadas)	~130	cartílago	soporte mecánico; forma grandes agregados con el ácido hialurónico
Betaglucano	36.000	condroitín sulfato/ dermatán sulfato	1	superficie celular y matriz	se une a TGFβ
Decorina	40.000	condroitín sulfato/ dermatán sulfato	1	amplia distribución en tejidos conjuntivos	se une a fibrillas de colágena de tipo I y a TGFβ
Perlecano	600.000	heparán sulfato	2-15	láminas basales	funciones estructural y filtradora en la lámina basal
Sindecano-1	32.000	condroitín sulfato + heparán sulfato (en cadenas separadas)	1-3	superficie celular	adhesión celular; se une a FGF y a otros factores de crecimiento
Dally (en *Drosophila*)	60.000	heparán sulfato	1-3	superficie celular	correceptor para las proteínas de señalización Wingless y Decapentaplegic

Tabla 19-6 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Estructura del colágeno
Gly-X-Y
X= habitualmente prolina
Y= habitualmente hidroxiprolina

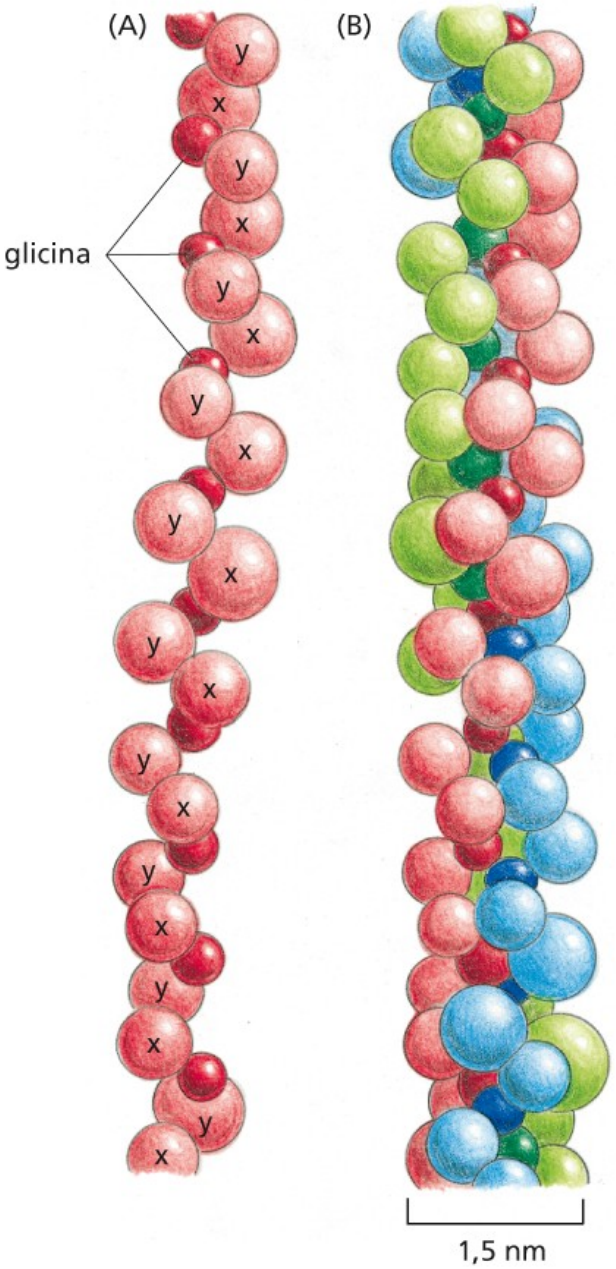


Figura 19-62 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Fibroblasto rodeado de fibrillas de colágeno en el tejido conjuntivo

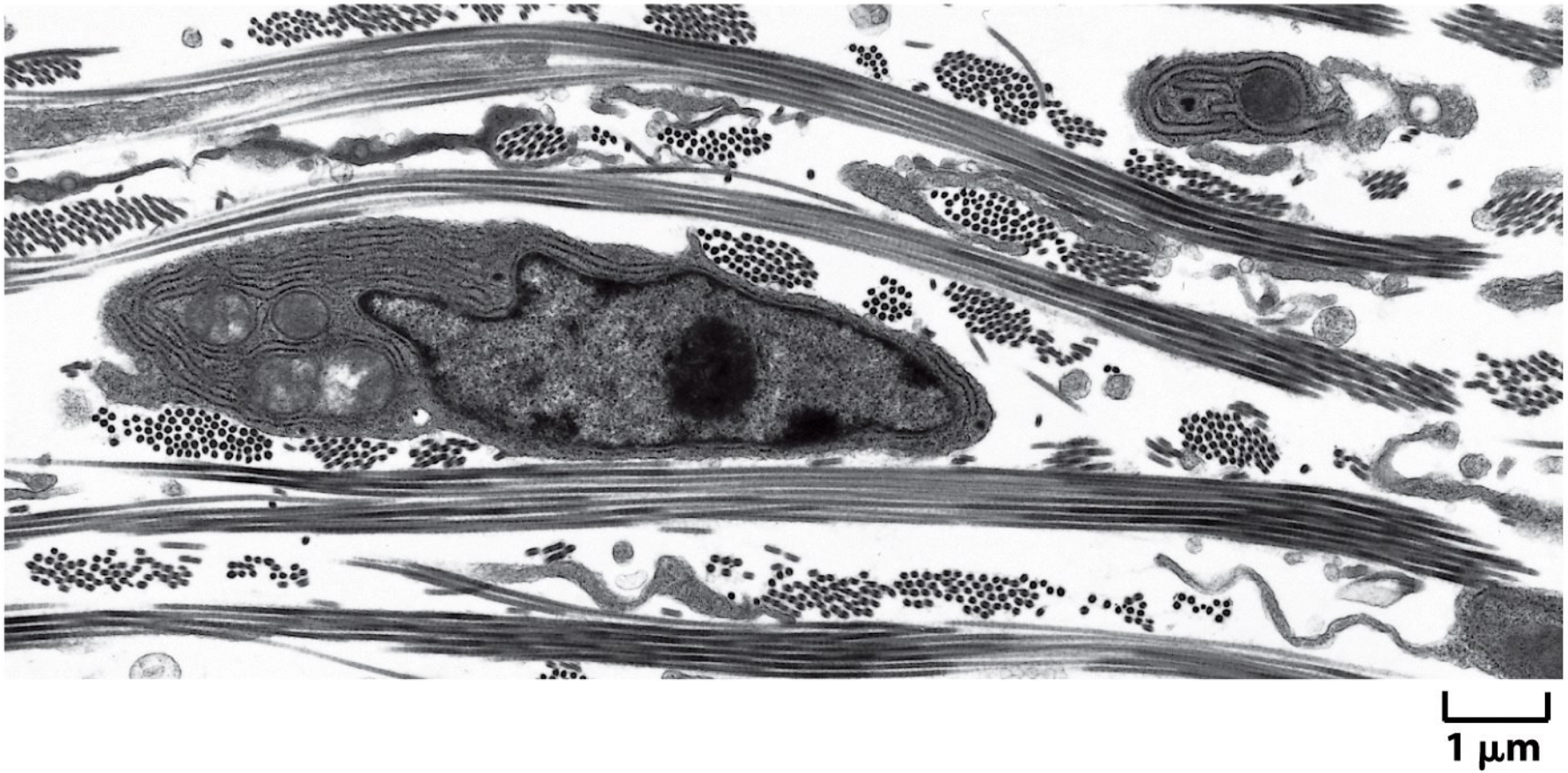


Figura 19-63 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

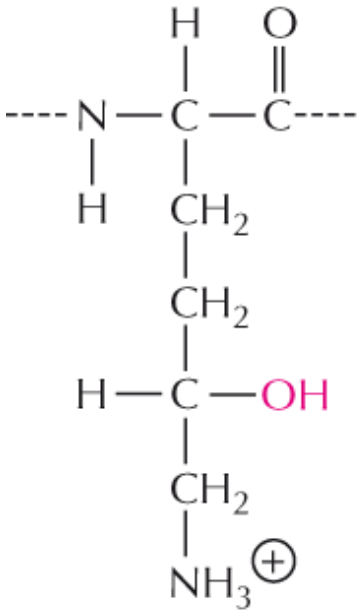
Tabla 19–7 Algunos tipos de colágena y sus propiedades

	TIPO	FORMA POLIMERIZADA	DISTRIBUCIÓN TISULAR	FENOTIPO DEL MUTANTE
Formadora de fibrillas (fibrilar)	I	fibrilla	hueso, piel, tendones, ligamentos, córnea, órganos internos (supone el 90% de la colágena del organismo)	defectos severos en huesos, fracturas
	II	fibrilla	cartílago, disco intervertebral, notocorda, humor vítreo del ojo	deficiencias en cartílago, enanismo
	III	fibrilla	piel, vasos sanguíneos, órganos internos	fragilidad de la piel, articulaciones débiles, propensión a roturas en vasos sanguíneos
	V	fibrilla (con tipo I)	como el tipo I	fragilidad de la piel, articulaciones débiles, propensión a roturas en vasos sanguíneos
	XI	fibrilla (con tipo II)	como el tipo II	miopía, ceguera
Asociada a fibrillas	IX	asociación lateral con fibrillas del tipo II	cartílago	osteoartritis
Formadora de redes	IV	redes laminares	lámina basal	enfermedades renales (glomerulonefritis), sordera
	VII	fibrillas de anclaje	subyacente a los epitelios escamosos estratificados	trastorno vesicante de la piel
Transmembrana	XVII	no fibrilar	hemidesmosomas	trastorno vesicante de la piel
Proteína central de proteoglucano	XVIII	no fibrilar	lámina basal	miopía, desprendimiento de retina, hidrocefalia

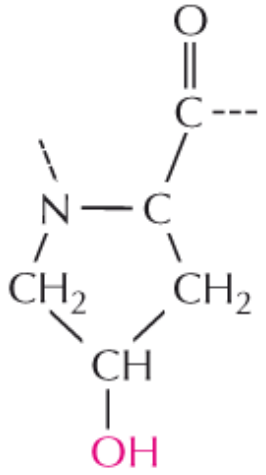
Obsérvese que los tipos I, IV, V, IX y XI están compuestos por dos o tres tipos de cadenas α (diferentes grupos en cada caso y sin solapamiento), mientras que los tipos II, III, VII, XII , XVII y XVIII están compuestos únicamente por un solo tipo de cadena α específica para cada uno de ellos. Sólo se muestran diez tipos de colágena, aunque hasta ahora se han identificado unos 27 y alrededor de 42 tipos de cadenas α en humanos.

Modificaciones postraduccionales de las cadenas de colágeno. Hidroxilación de lisina y prolina, una vez que se incorporan a la molécula

1. Hidroxilación
2. Enlaces de hidrógeno intracatenarios
3. Estabilización de la triple hélice



hidroxilisina formando parte de una proteína



hidroxiprolina formando parte de una proteína

Figura 19-64 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Enlaces cruzados que se forman entre cadenas laterales de lisinas modificadas en las fibrillas colágenas

1. Desaminación
2. Formación de aldheídos reactivos
3. Enlaces cruzados covalentes

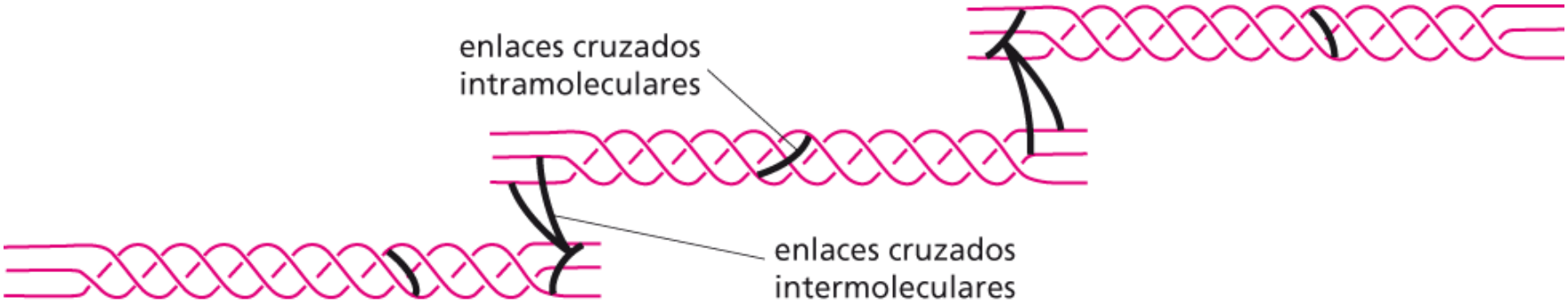


Figura 19-65 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Procesos intra y extracelulares en la síntesis de colágeno y formación de fibrillas

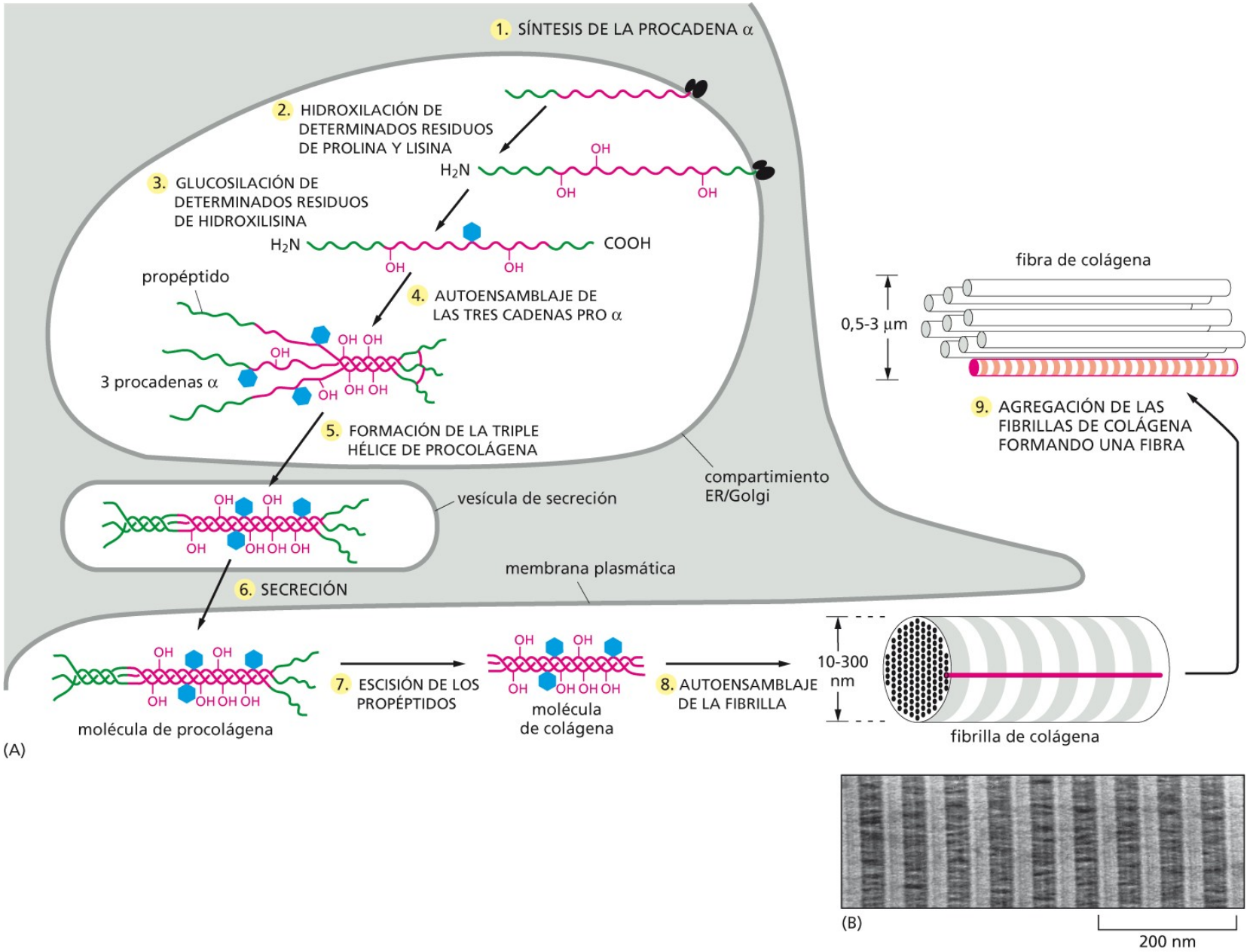


Figura 19-66 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Colágenos asociados a fibrillas. Retienen sus propéptidos y no se agregan entre sí, uniéndose periódicamente a otros colágenos fibrilares. Favorecen la organización de la matriz.
Ej. Colágeno IX a II en cartílago

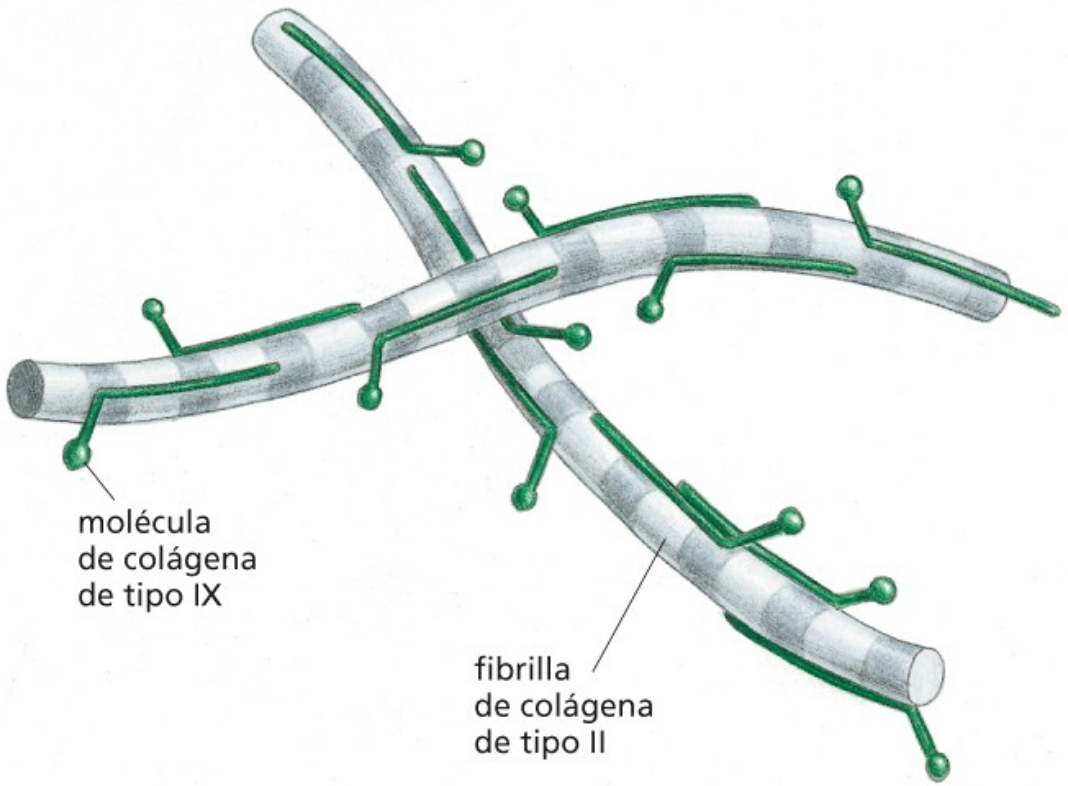


Figura 19-68 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Las células modelan la matriz extracelular.
Ej. Explantos de corazón embrionario de pollo que forman fibras colágenas alineadas

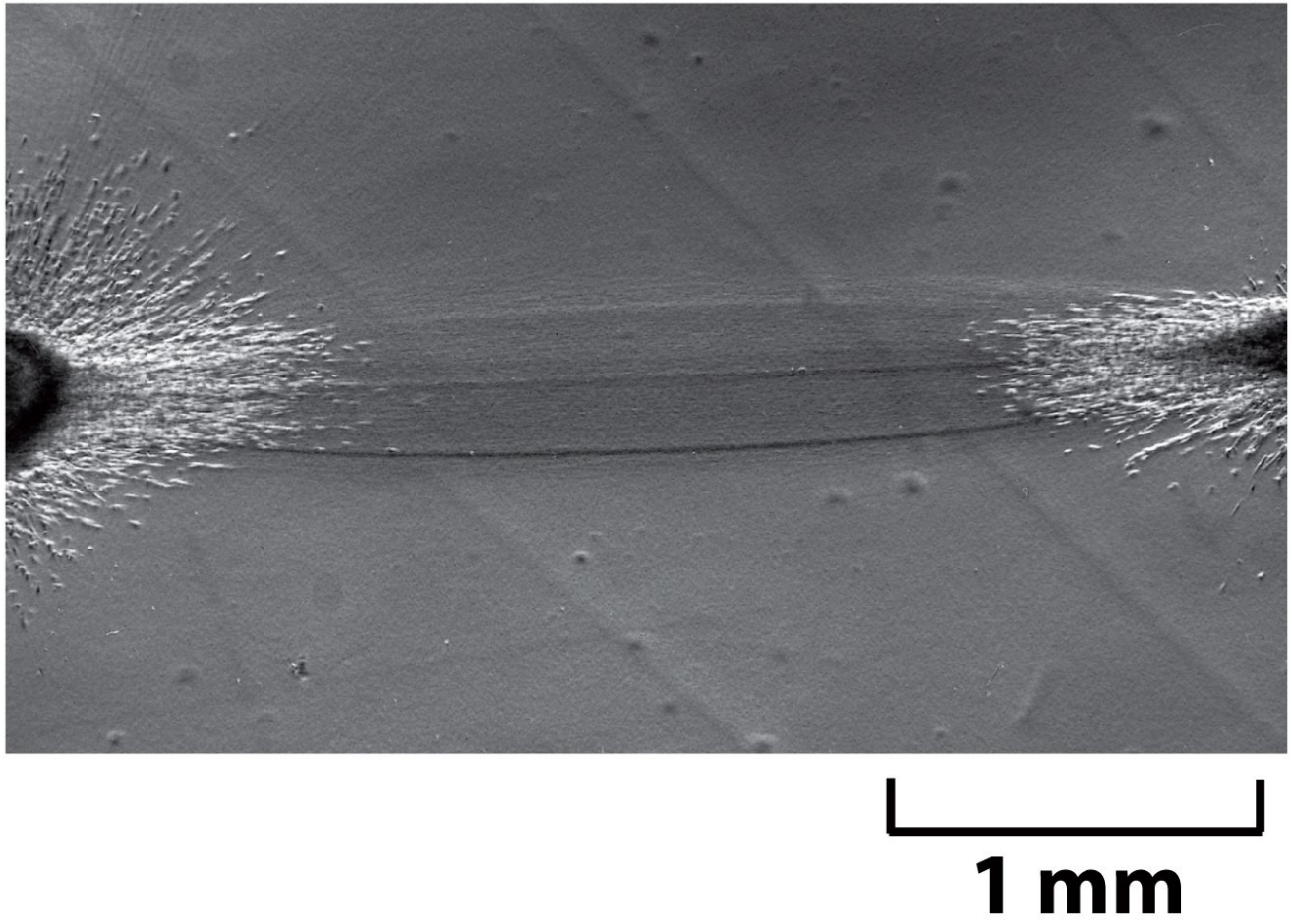


Figura 19-69 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Estiramiento de una red de fibras elásticas (elastina)

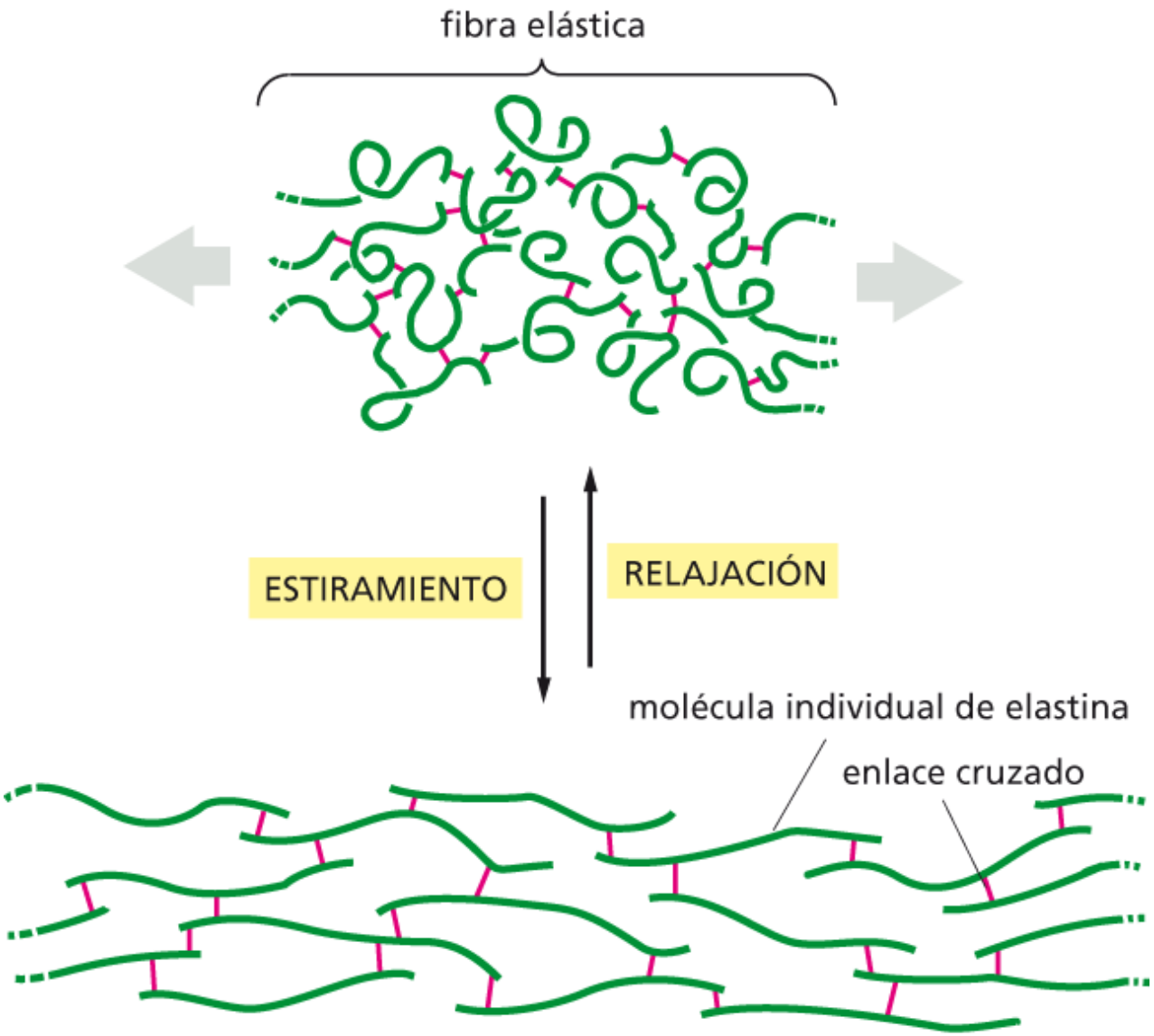


Figura 19-71 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Fibras elásticas en la pared de la aorta.

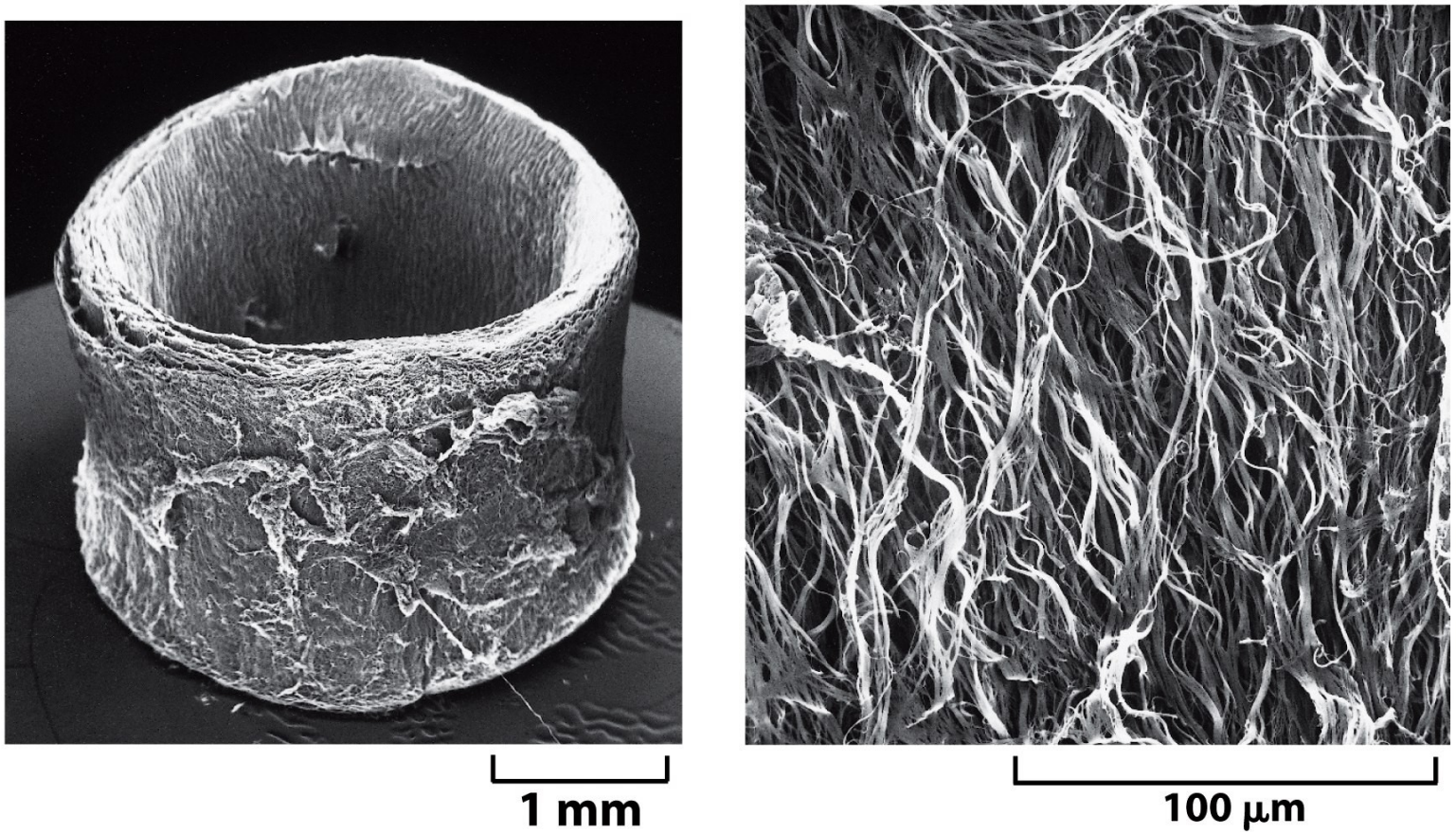


Figura 19-70 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Estructura de la fibronectina, proteína “RGD” clave en el anclaje de las células a la matriz

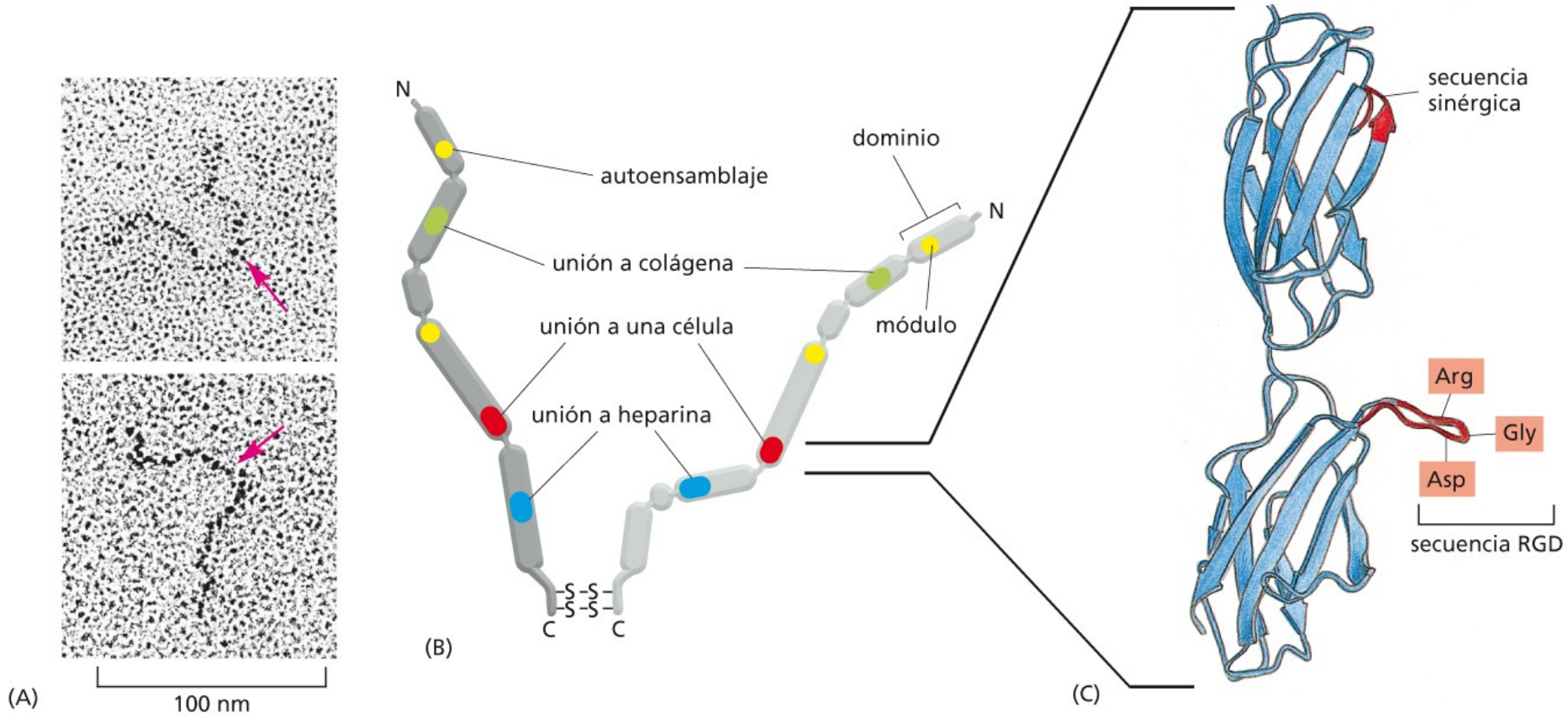


Figura 19-72 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Despliegue de un dominio de la fibronectina tipo III en respuesta a la tensión. El estiramiento expone puntos de unión y permite que las fibronectinas se ensamblen como filamentos

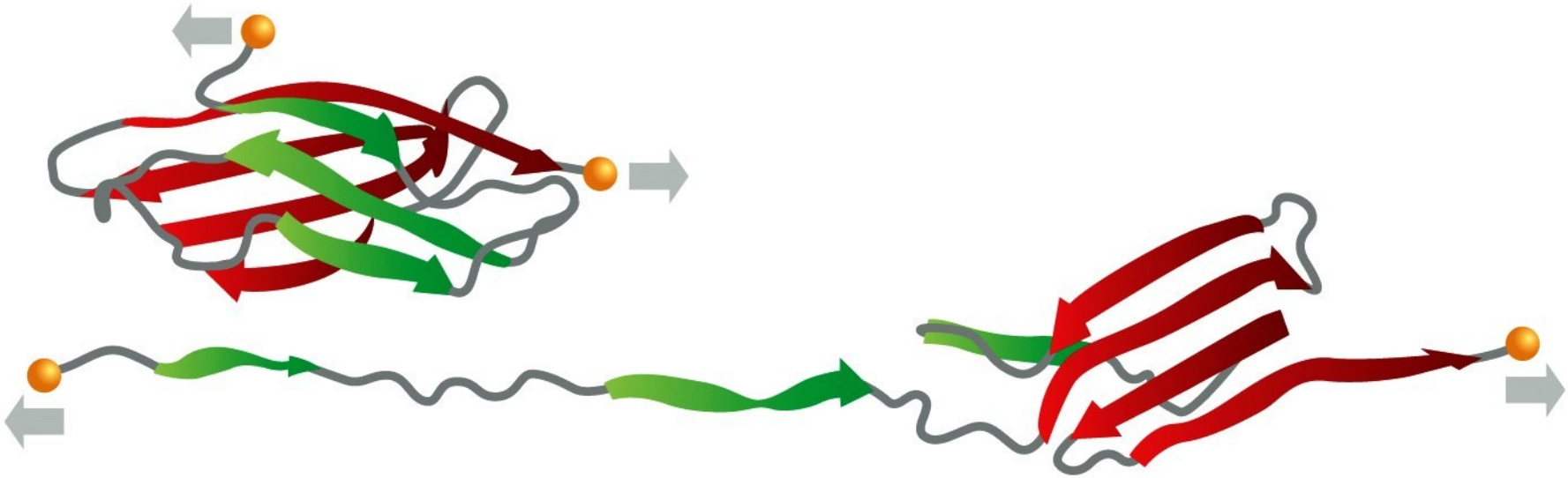


Figura 19-73 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Remodelación de la matriz. Unión de las proteasas a receptores de la superficie celular

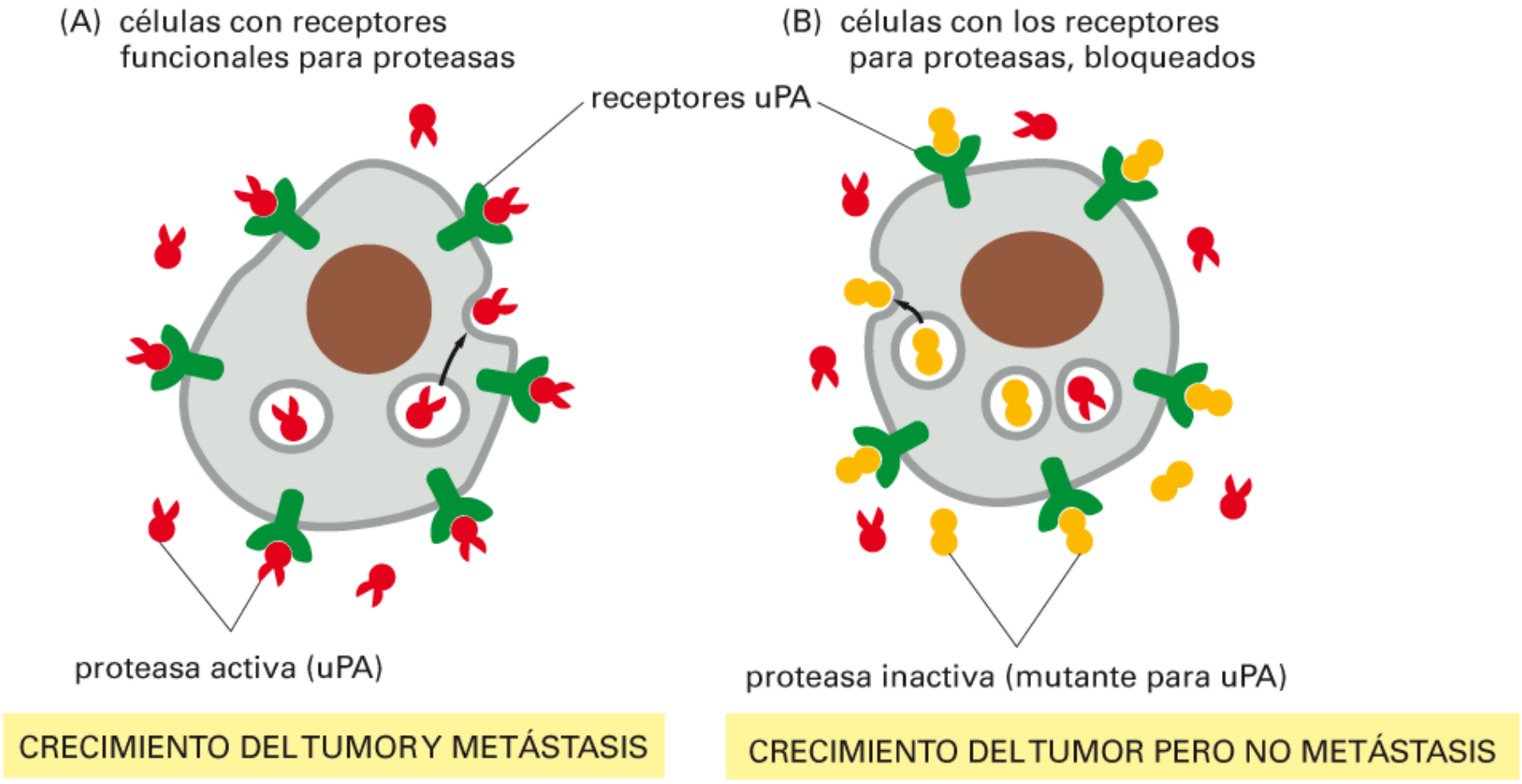
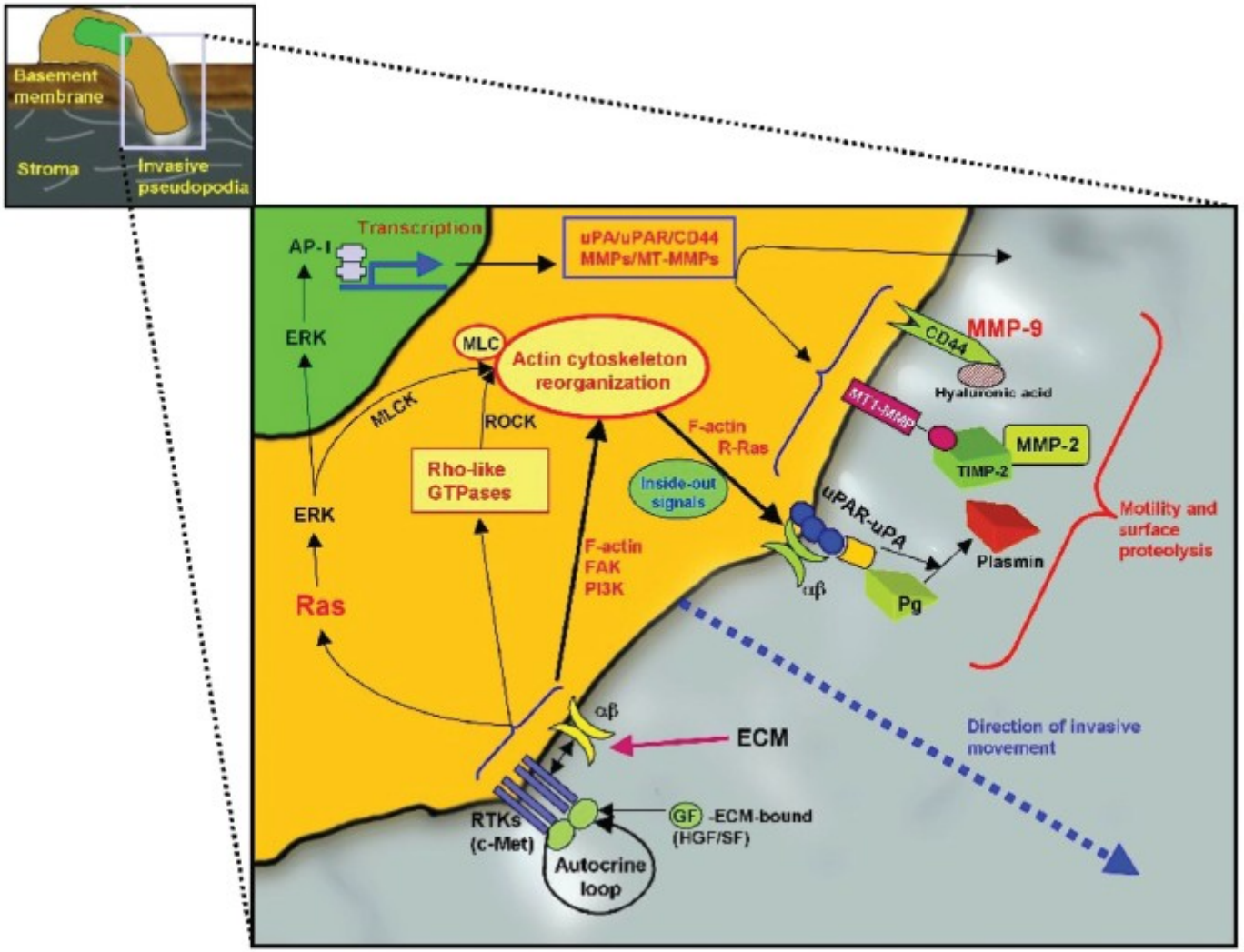


Figura 19-75 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Coordinación de la proteólisis y motilidad en los procesos de invasión



21 Function and Expression of the uPA/uPAR System in Cancer Metastasis

Julio A. Aguirre-Ghiso, Daniel F. Alonso, and Eduardo F. Farias

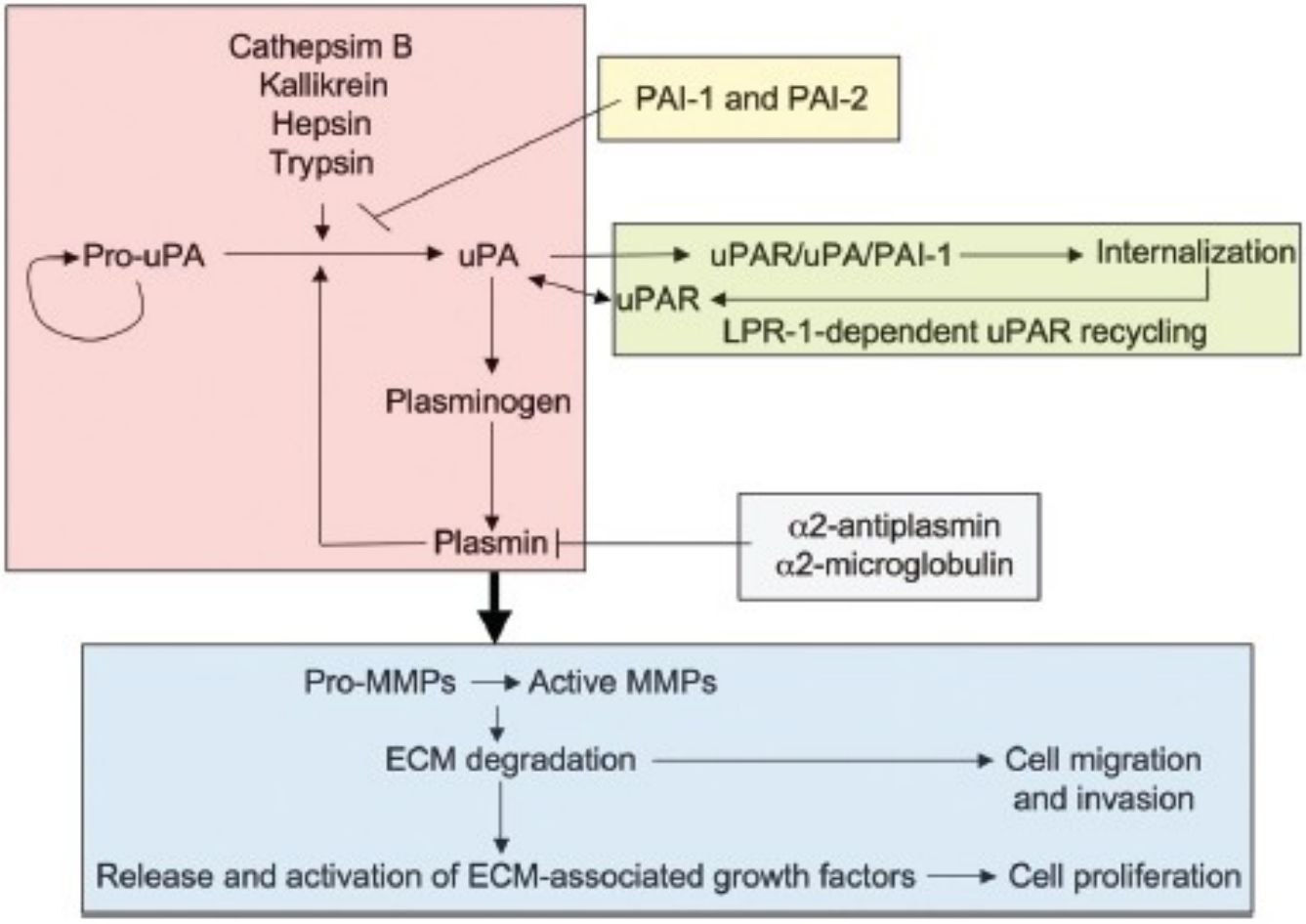
Principales proteasas involucradas en la remodelación de matrices

Type	Enzyme	pH range	Subtrates	Inhibitors
Serine	Plasminogen activators: tPA and uPA Plasmin	7–9	Activate plasminogen to plasmin Degrade some matrix proteins, such as fibronectin Degrades laminin, fibrin, fibronectin and collagens Activates metalloproteinases	PAI-1 and 2 A2-antiplasmin A2-macroglobulin Fluorophosphates Amiloride
Cystein or thiol	Cathepsin B	3–8	Wide range; activates uPA and MMPs	N-ethylmaleimide
Aspartic or acid	Cathepsin D	2–7	Degrade endocyted proteins	Diacetones
MMPs	MMP-1 MMP-2 MMP-9 Stromalysins Matrisilins MT-MMPs	7–9	Interstitial collagens, basement membranes, proteoglycans, glycoproteins and denaturated collagen (gelatin) Participate in the activation of MMP-2 on the cell surface	TIMP-1, -2, -3 and -4

21 Function and Expression of the uPA/uPAR System in Cancer Metastasis

Julio A. Aguirre-Ghiso, Daniel F. Alonso, and Eduardo F. Farias

Activación y regulación del uPA en la degradación de matrices



21 Function and Expression of the uPA/uPAR System in Cancer Metastasis

Julio A. Aguirre-Ghiso, Daniel F. Alonso, and Eduardo F. Farias