

## TEMA 03 – Membrana celular (III). Interacción con el entorno y moléculas de adhesión

### MATRIZ EXTRACELULAR

- Entramado extracelular de proteínas y polisacáridos asociada con la superficie plasmáticas. La matriz extracelular confiere una serie de propiedades al tejido: confiere volumen, elasticidad, resistencia (a la atracción o a los golpes) y cohesión (probablemente lo más importante).  
- Las moléculas de la matriz son fabricadas por las propias células que están embebidas en ellas. Estas células generan, orientan espacialmente y destruyen los elementos de la matriz cuando conviene o corresponde. Son tres células:  
- Los fibroblastos en el tejido conjuntivo  
- Los osteoblastos en el tejido óseo y los condroblastos en el tejido cartilaginoso.

### COMPONENTES:

- **FIBRAS:** son proteínas alargadas. Pueden ser de colágeno (principalmente). El colágeno más abundante es el colágeno tipo IV. En segundo lugar tendríamos las fibras reticulares, realmente son un tipo de colágeno (colágeno tipo III). Y finalmente tenemos fibras elásticas que son, por ejemplo, la elastina o las microfibrillas.

- **SUSTANCIA FUNDAMENTAL:** es un gel, una sustancia viscosa formada por agua y sales en disolución como elementos principales, tiene proteoglicanos (que están formados por una gran proteína central y unos filamentos que salen en todas direcciones que se llaman glucosaminoglicanos – GAGs: ácido hialurónico). El tercer elemento son las glicoproteínas adhesivas, que son la fibronectina y la laminina, estos se encargan de unir la membrana plasmática con la matriz. Se unen por un lado a las integrinas de la membrana plasmática y por otra parte al colágeno o a los GAGs de la matriz.

La fibronectina es un dímero promiscuo, se une a muchos elementos distintos, es una proteína fabricada por los fibroblastos. En cambio, la laminina es un trímero y es específico de la lámina basal.

### LÁMINA BASAL

La lámina (membrana) basal es un tipo concreto o especializado de matriz extracelular y destaca por formar una lámina fina, resistente y flexible, y se une a las células que forman los epitelios. El principal componente de la lámina basal es la laminina.

### MOLÉCULAS DE ADHESIÓN (CAMs)

#### CADHERINAS

##### A. ESTRUCTURA / CARACTERÍSTICAS DE LAS PROTEÍNAS

Son proteínas transmembrana de paso simple, tienen entre 5-6 dominios en la región extracelular. Son estructuralmente parecidas a las inmunoglobulinas y forman homodímeros, es decir, están formadas por dos partes iguales (dos cadherinas).

##### B. TIPOS DE INTERACCIÓN:

Uniones célula – célula: pueden participar en uniones adherentes (zonular) y desmosomas (macular).

##### C. REQUERIMIENTOS DE IONES DIVALENTES

Es necesario  $Ca^{2+}$  para su funcionamiento.

##### D. TIPO DE UNIÓN

Uniones homofílicas

##### E. ESTABILIDAD DE LA UNIÓN

Unión estable (permanente)

##### F. CLASIFICACIÓN

Se clasifica en dos grupos:

**a) CLÁSICAS:** cadherina E (en epitelios), cadherina N (en células nerviosas y musculares) y cadherinas P (en placenta y epidermis)

**b) NO CLÁSICAS:** cadherinas de los desmosomas (desmogleína, desmocolina), protocadherinas (más de cincuenta tipos diferentes) y cadherina T (no tiene función de adhesión).

##### G. FUNCIÓN

Función muy importante porque se expresan en todas las células de los vertebrados, es muy importante para la supervivencia (esencial).

- Células de adhesión (se expresan en todas las células vertebradas). Principales moléculas de adhesión de desarrollo embrionario.

- Algunos son transductores de señal (transducción de señal: La molécula señal activa al receptor celular, se desencadena una respuesta de intracelular).

Una molécula llamada ligando llega a la célula, contacta con un receptor de la célula y esta unión activa una respuesta determinada. Las cadherinas actúan como receptores.

### SELECTINAS

##### A. ESTRUCTURA / CARACTERÍSTICAS DE LAS PROTEÍNAS

Proteínas transmembrana de paso simple. Familia de las lactinas. Son monoméricas.

##### B. TIPOS DE INTERACCIÓN

Las células que interactúan son una célula endotelial (célula que reviste la pared interna de los vasos sanguíneos) y un leucocito (glóbulos blancos).

##### C. REQUERIMIENTOS DE IONES DIVALENTES

Se unen proteínas diferentes: se une una selectina de la célula endotelial con oligosacáridos de las glicoproteínas del leucocito.

### E. ESTABILIDAD DE LA UNIÓN

Unión transitoria, dura solo una fracción de segundo (es rapidísima)

### F. CLASIFICACIÓN

- Selectina L (leucocitos)
- Selectina P (plaquetas y células endoteliales activas)
- Selectina E (células endoteliales activas)

### G. FUNCIÓN

La función es su participación en la extravasación leucocitaria durante la inflamación.

En un proceso inflamatorio, en la región inflamada, aumenta el flujo de sangre en los vasos sanguíneos, y por tanto, llegan más leucocitos. Cuando los leucocitos llegan a la región inflamada contactan con las células endoteliales de la pared del vaso sanguíneo y se produce ahí una adhesión suave gracias a la interacción entre las selectinas de las células endoteliales y los oligosacáridos de las glicoproteínas de los leucocitos. Como consecuencia de la adhesión suave el leucocito empieza a rodar por la pared (proceso de rodamiento) hasta que se produce la adhesión fuerte, en esta, los leucocitos activan sus integrinas y éstas se unen a unas proteínas de las células endoteliales llamadas ICAM o VCAM. Finalmente se produce la migración del leucocito entre dos células endoteliales.

### INTEGRINAS

##### A. ESTRUCTURA / CARACTERÍSTICAS DE LAS PROTEÍNAS

Proteínas transmembrana de paso simple. Heterodimérica (subunidad  $\alpha$  y subunidad  $\beta$  unidas por uniones no covalentes).

##### B. TIPOS DE INTERACCIÓN

Uniones célula – célula: extravasación leucocítica. Uniones célula – matriz: uniones focales y hemidesmosomas.

##### C. REQUERIMIENTOS DE IONES DIVALENTES

Se requiere  $Ca^{2+}$  o  $Mg^{2+}$  (según la integrina).

##### D. TIPO DE UNIÓN

Unión heterofílica y promiscua, pueden unirse con una cantidad de moléculas muy diferentes.

##### E. ESTABILIDAD DE LA UNIÓN

- Unión transitoria en la extravasación y en las uniones focales. La unión es de poca afinidad pero es compensada por la gran cantidad de proteínas que están conformando la adhesión.

- Unión estable en hemidesmosomas.

##### F. CLASIFICACIÓN

En diferentes tipos celulares, la misma integrina puede unirse a diferentes moléculas y la misma integrina puede unirse a muchas proteínas. Esto proporciona una gran cantidad de combinaciones posibles y explica su promiscuidad y versatilidad: 24 tipos de subunidad  $\alpha$  y 9 tipos de subunidad  $\beta$ .

##### G. FUNCIÓN (Ampliado en el tema de citoesqueleto)

- Principales moléculas de adhesión célula – matriz.

- Conecta filamentos del citoesqueleto con la matriz extracelular confiriendo: forma al tejido (hemidesmosoma), orientación de las células y movimiento celular (uniones focales).

- Transducción de señales: Desarrollo de las neuronas, desarrollan sus axones gracias a las integrinas.

Extravasación leucocítica: unión fuerte leucocitos (integrinas) – células endoteliales (ICAM, VCAM)

ACTIVACIÓN: un mecanismo de señalización “dentro – fuera” modula su forma extracelular y la afinidad por su ligando.

La activación de un integrina implica que las dos subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  se separen a nivel intercelular y esta separación despliega su dominio extracelular, que adquiere una forma tridimensional haciéndose activo.

### PROTEÍNAS IgSF – CAM. LA SUPERFAMILIA DE MOLÉCULAS DE ADHESIÓN CELULAR PARECIDAS A INMUNOGLOBULINAS

##### A. ESTRUCTURA / CARACTERÍSTICAS DE LAS PROTEÍNAS

Proteínas transmembrana de paso simple de la familia de las Ig y monoméricas. Tienen uno o más dominios tipo – Ig.

##### B. TIPOS DE INTERACCIÓN

Interacción célula – célula.

##### C. REQUERIMIENTOS DE IONES DIVALENTES

No necesitan iones para su activación (independientes de iones).

##### D. TIPO DE UNIÓN

Puede ser de los dos tipos:

- Homofílica: participa un subtipo de proteína, la NCAM (neural CAM) y participa en adhesiones célula – célula con intensidad inferior a la de las cadherinas.

- Heterofílica: participan las ICAM (intercelular CAM) y las VCAM (vascular CAM) y participan en la extravasación leucocítica.

##### E. ESTABILIDAD DE LA UNIÓN

La unión es transitoria.