

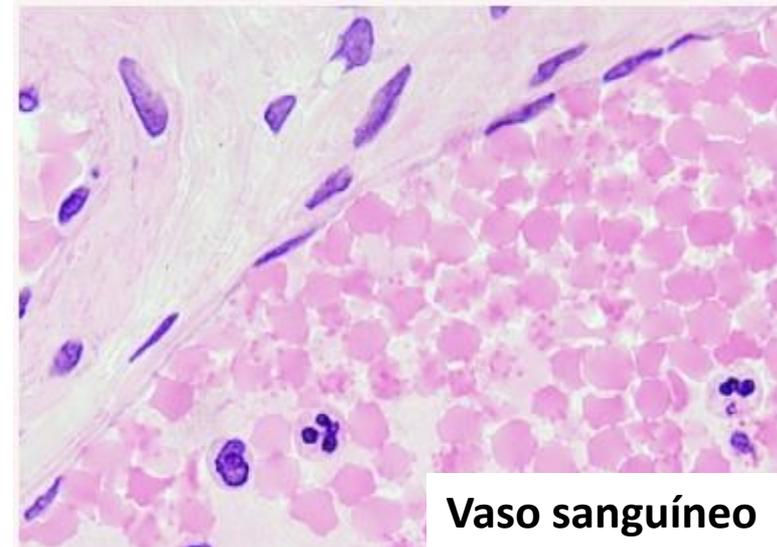
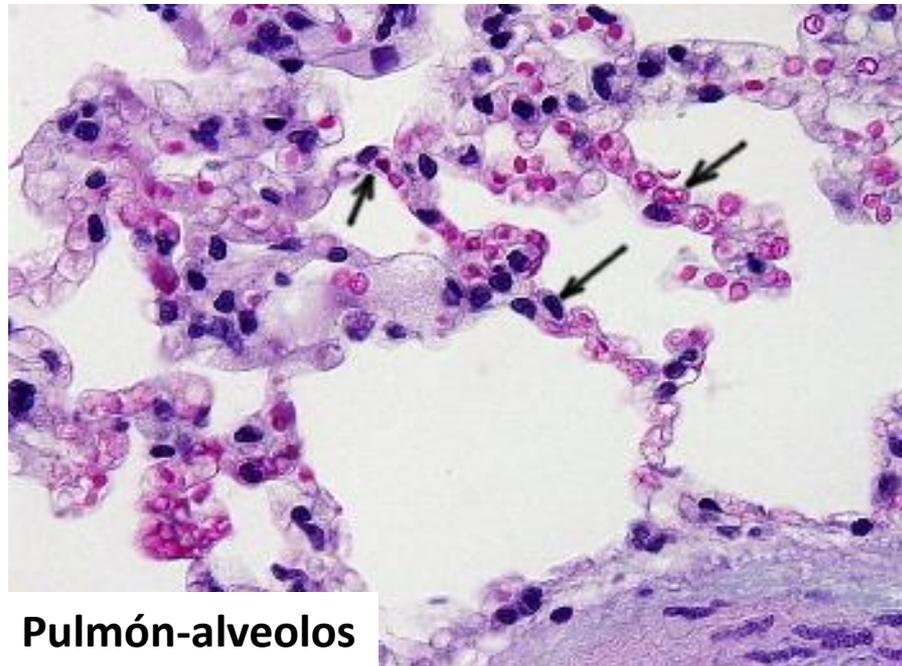
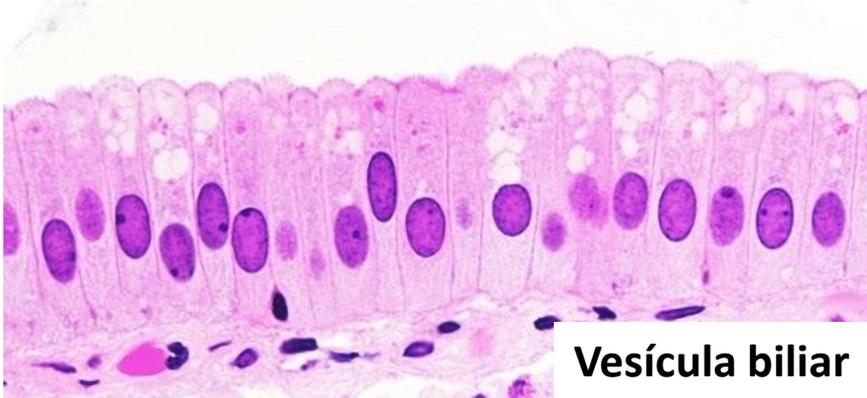
LA CÉLULA Y SU CONTEXTO



TEO17

- 1- Analizar los distintos tipos de uniones intercelulares, sus componentes y relacionarlas con sus funciones.
- 2- Identificar las características de la polaridad en células epiteliales.
- 3- Analizar los mecanismos asociados al establecimiento y mantenimiento de la polaridad en células epiteliales.

Epitelios



Uniones intercelulares

APICAL

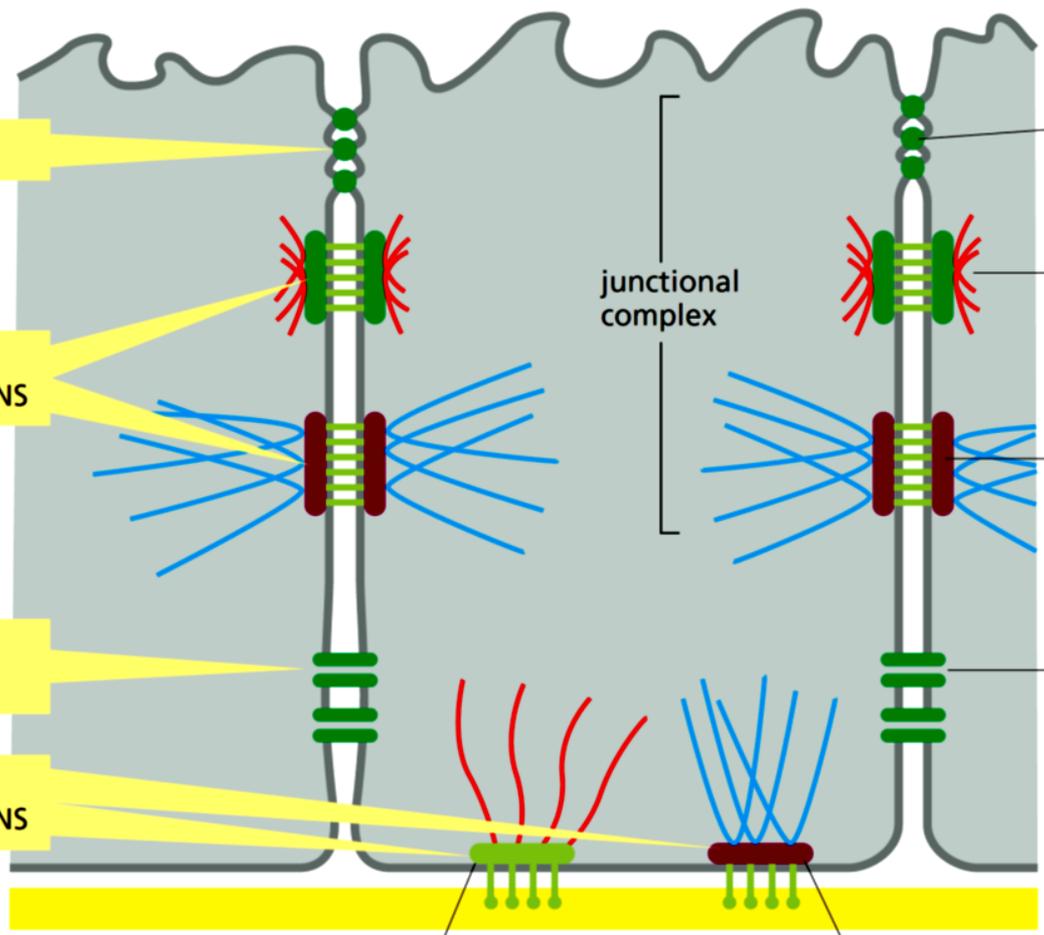
TIGHT JUNCTION

CELL-CELL ANCHORING JUNCTIONS

CHANNEL-FORMING JUNCTION

CELL-MATRIX ANCHORING JUNCTIONS

BASAL



tight junction seals gap between epithelial cells

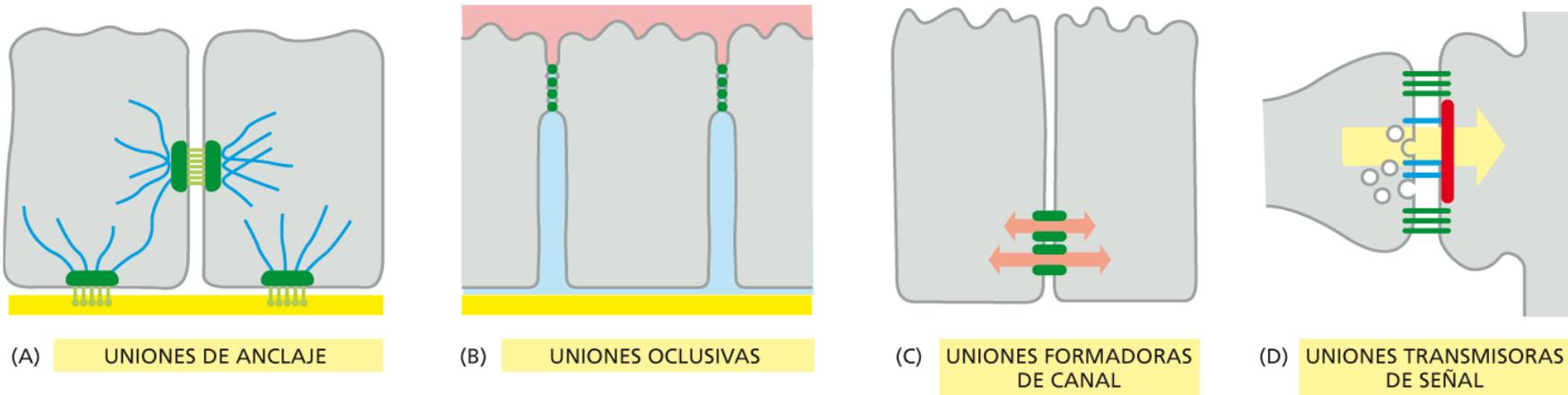
adherens junction connects actin filament bundle in one cell with that in the next cell

desmosome connects intermediate filaments in one cell to those in the next cell

gap junction allows the passage of small water-soluble molecules from cell to cell

actin-linked cell-matrix junction anchors actin filaments in cell to extracellular matrix

hemidesmosome anchors intermediate filaments in a cell to extracellular matrix



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)

Uniones adherentes

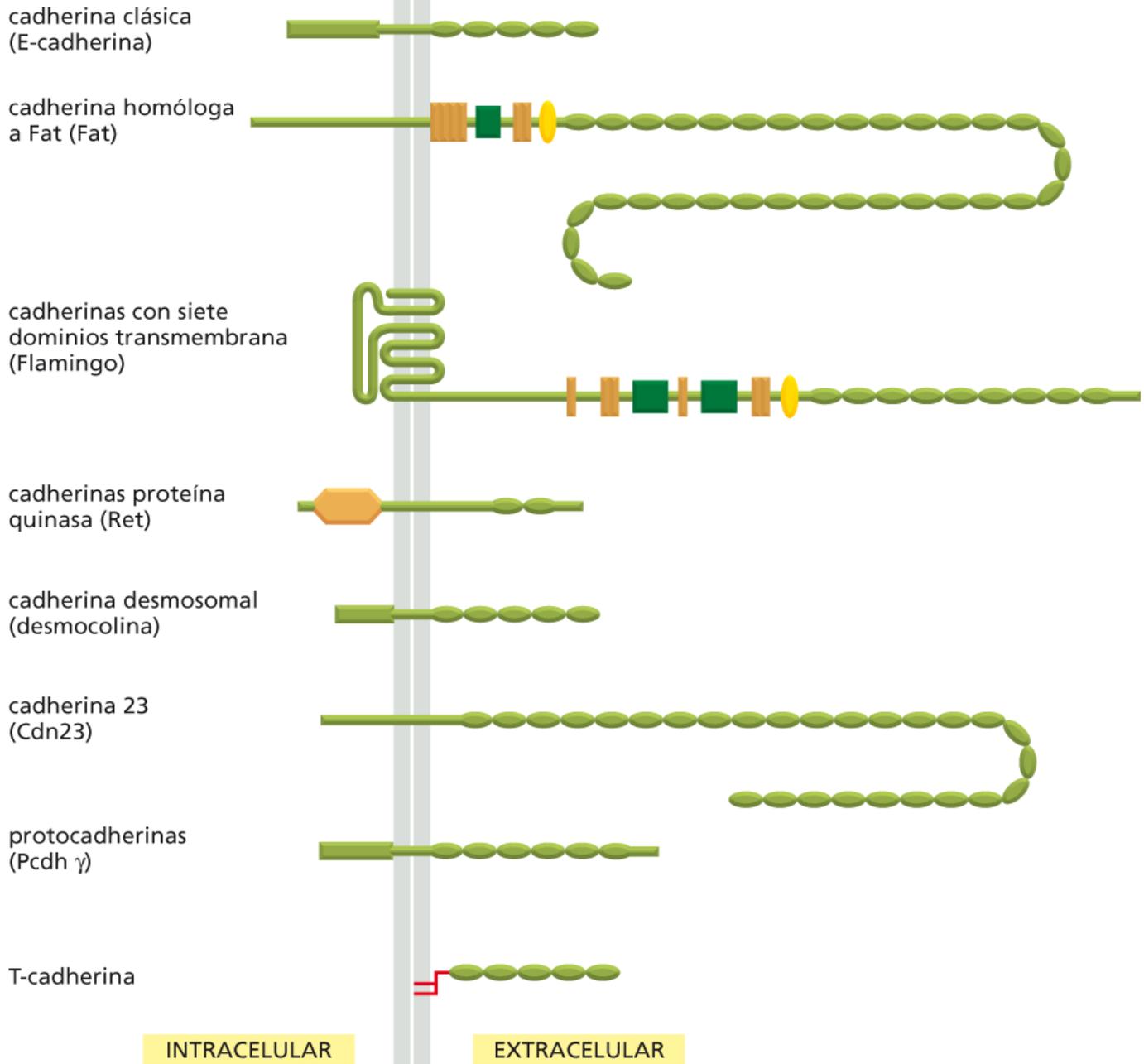


<https://youtu.be/8XkxFmnUFL0>

Cadherinas: superfamilia de proteínas

en
metazoarios

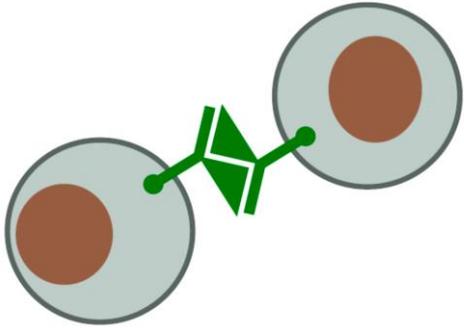
+180
miembros
en humanos



Cadherinas: superfamilia de proteínas

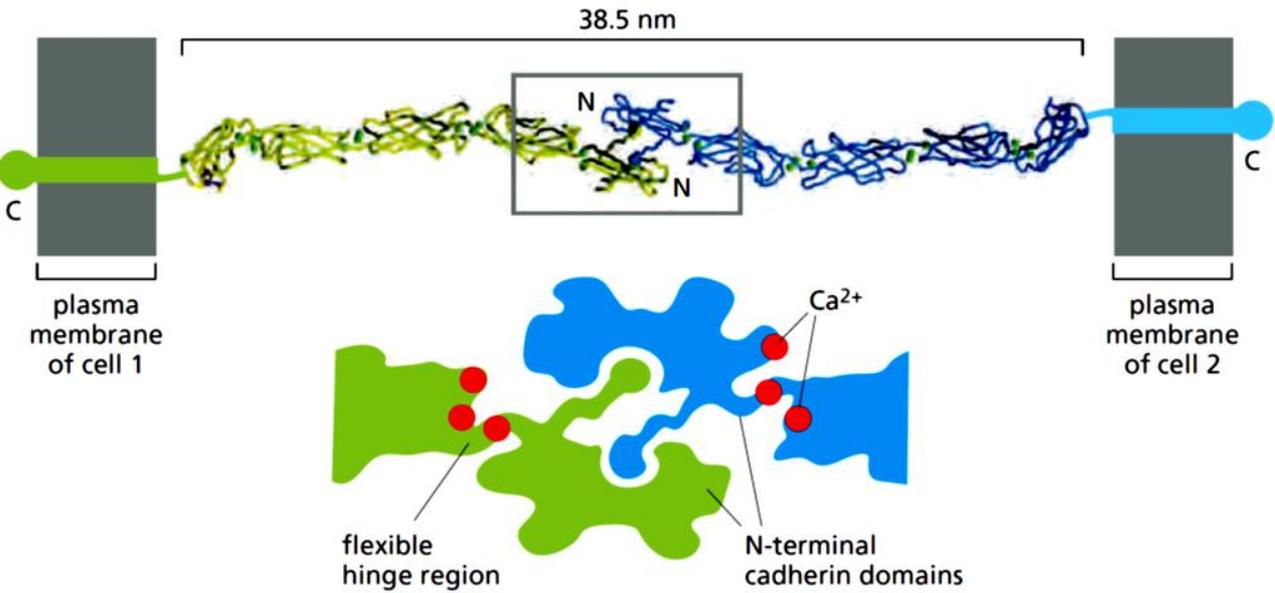
DENOMINACIÓN	LOCALIZACIÓN PRINCIPAL	TIPO DE UNIÓN ASOCIADO	FENOTIPO RESULTANTE CUANDO SE HA INACTIVADO EN RATÓN
<i>Cadherinas clásicas</i>			
E-cadherina	varios epitelios	uniones adherentes	muerte en el estadio de blastocisto; los embriones no son capaces de llevar a cabo la compactación
N-cadherina	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)
<i>Cadherinas no clásicas</i>			
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 <i>Drosophila</i>)	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

Cadherinas: mecanismo de unión

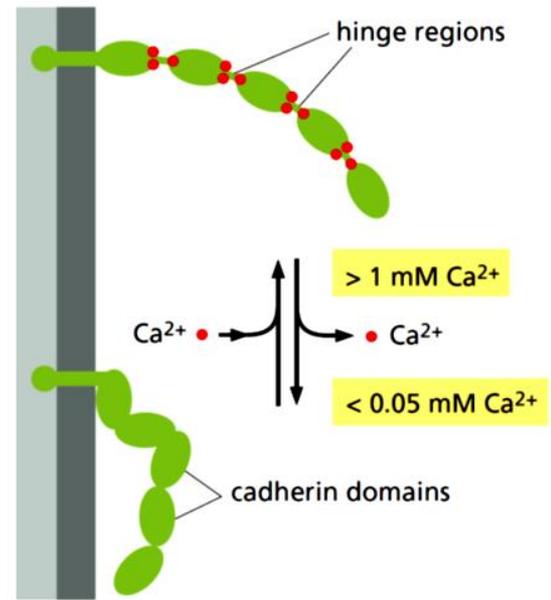


HOMOPHILIC BINDING

- Unión homofílica
→ reconocimiento entre células similares
- Depende de Ca^{2+}



(A)



(B)

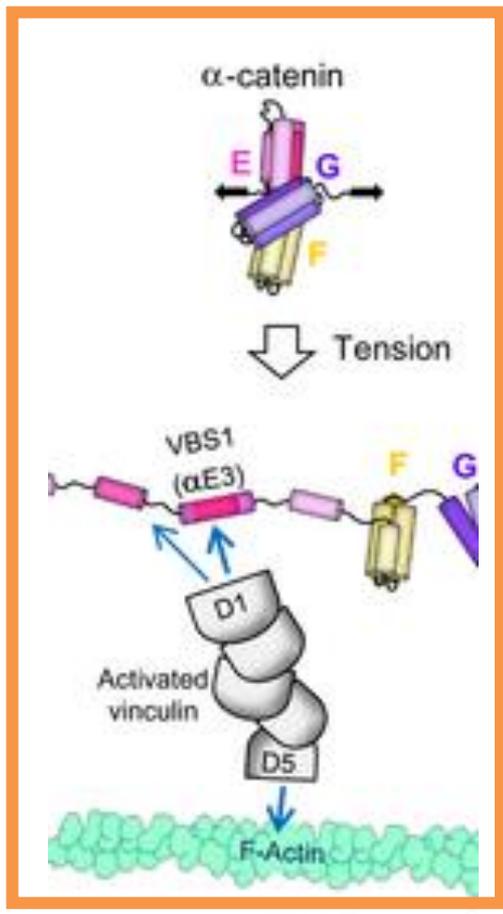
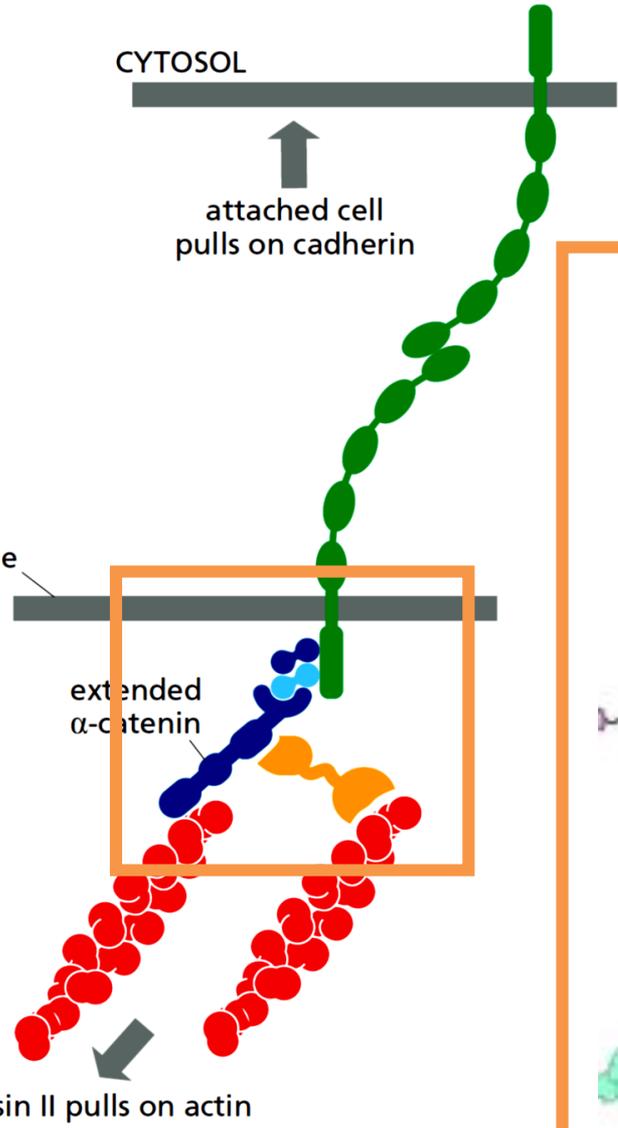
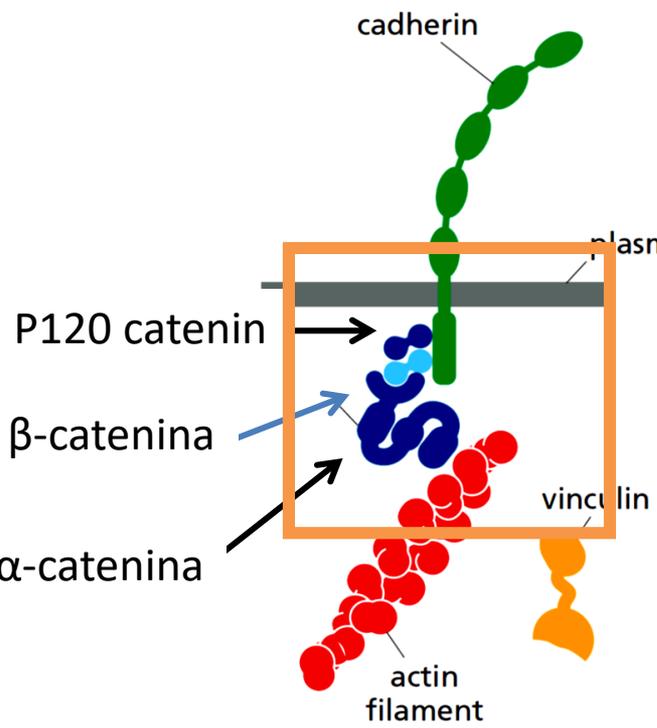
Uniones adherentes

(A) NO TENSION

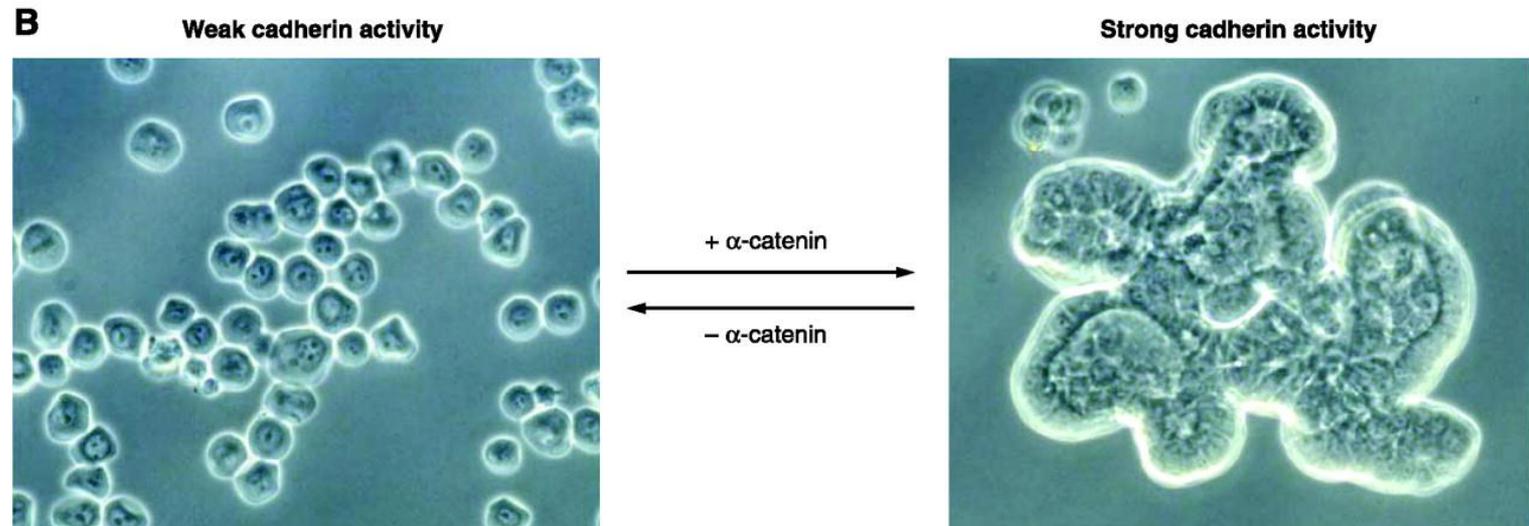
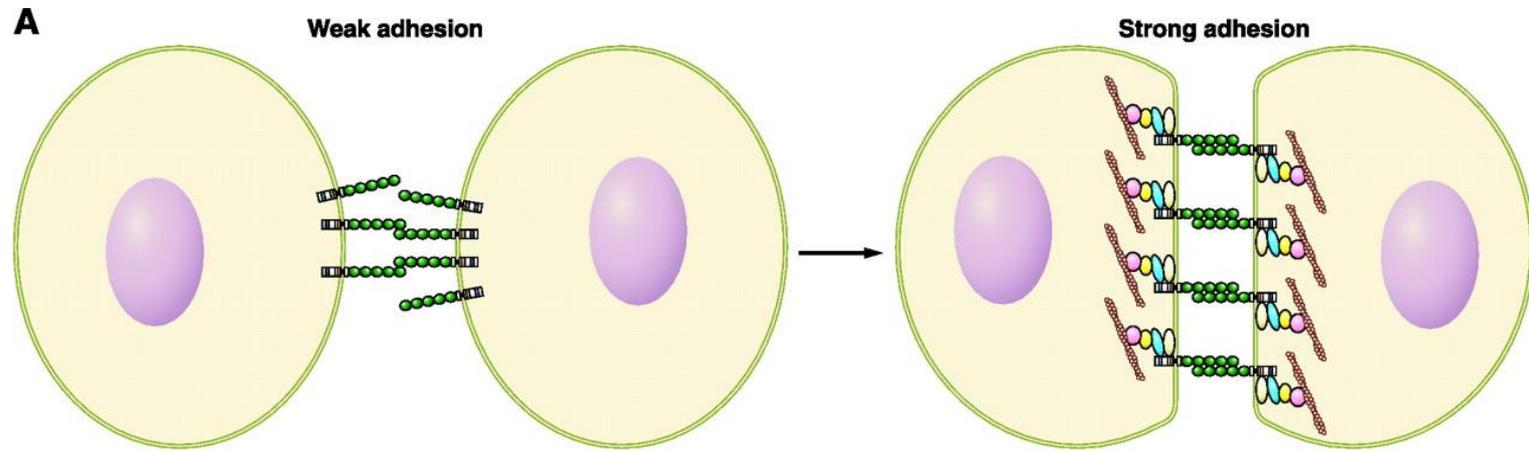
(B) TENSION

CYTOSOL

attached cell
pulls on cadherin

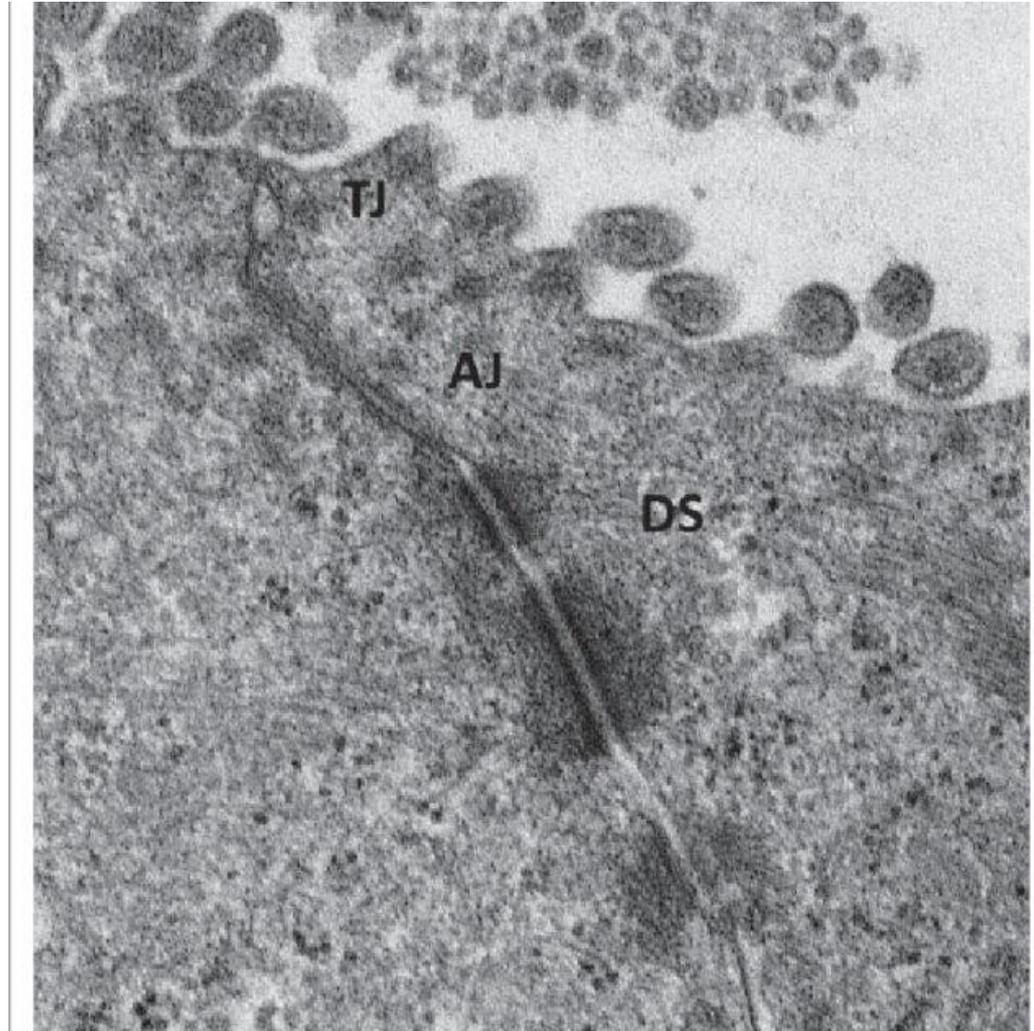


Uniones adherentes

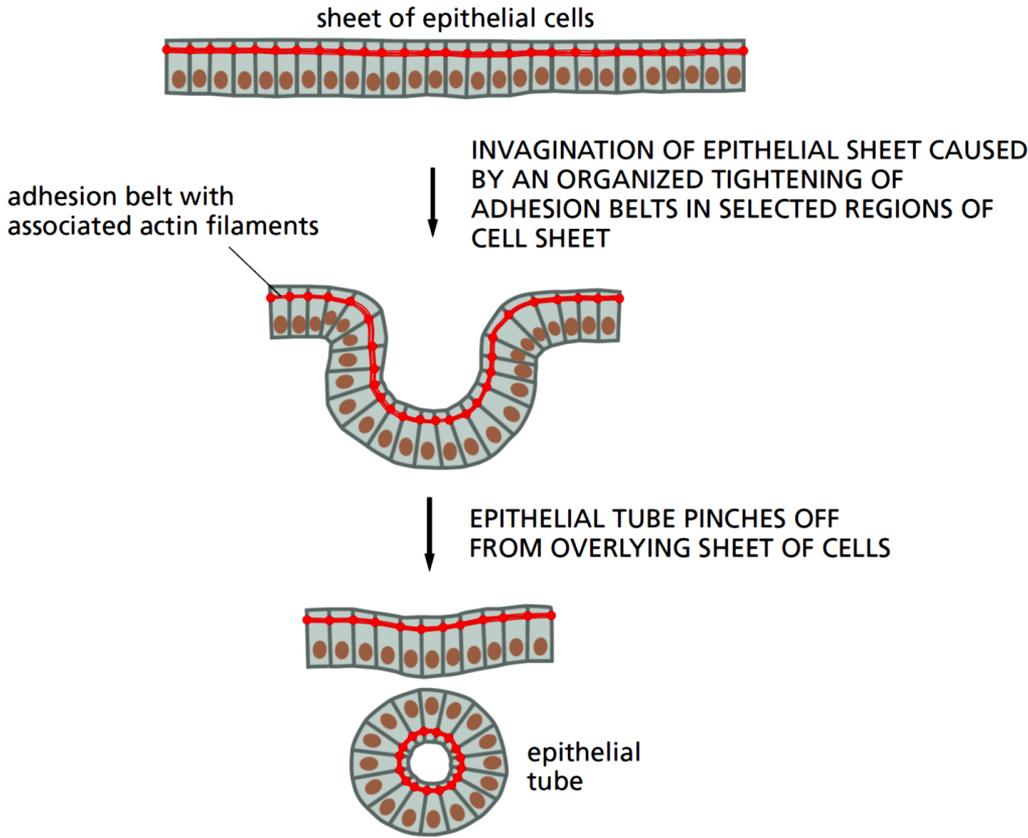
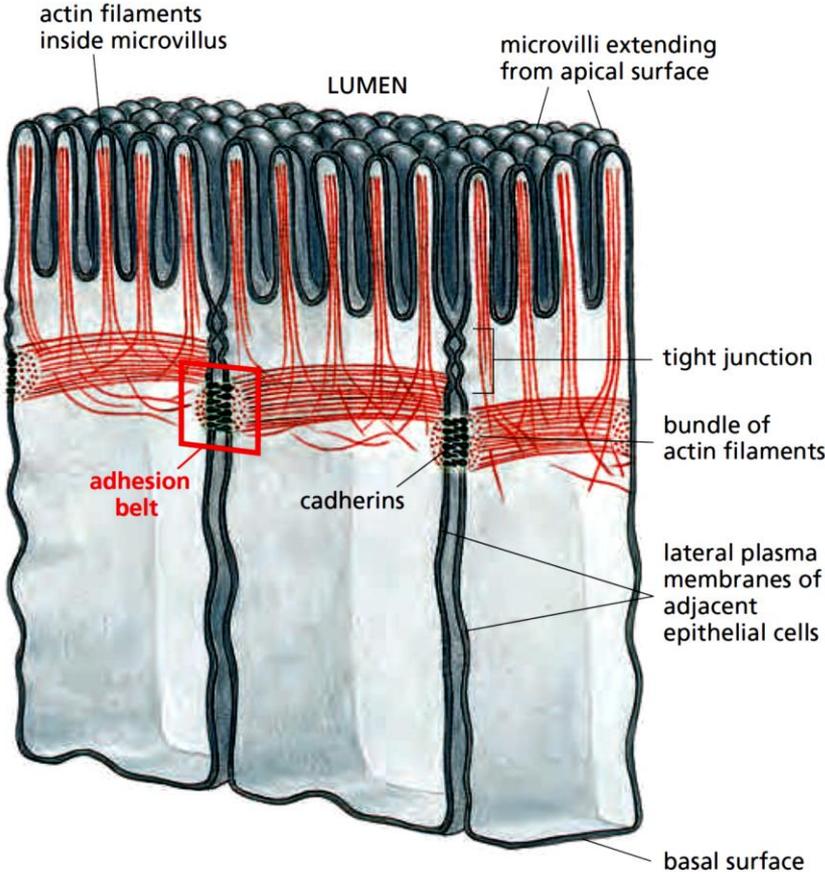


Línea celular de carcinoma de pulmón

Uniones adherentes

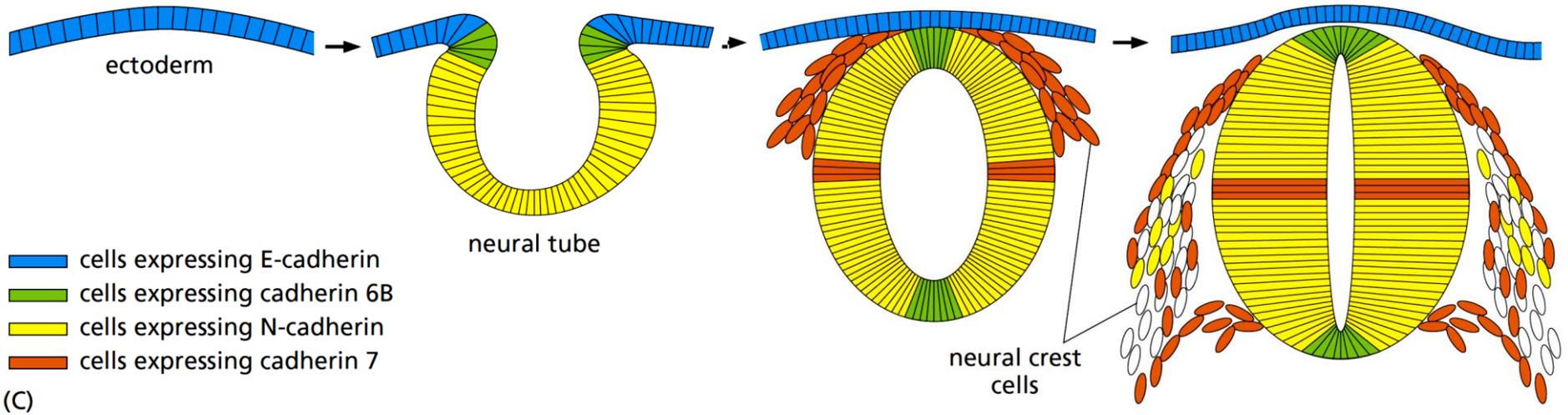


Uniones adherentes: cinturón de adhesión

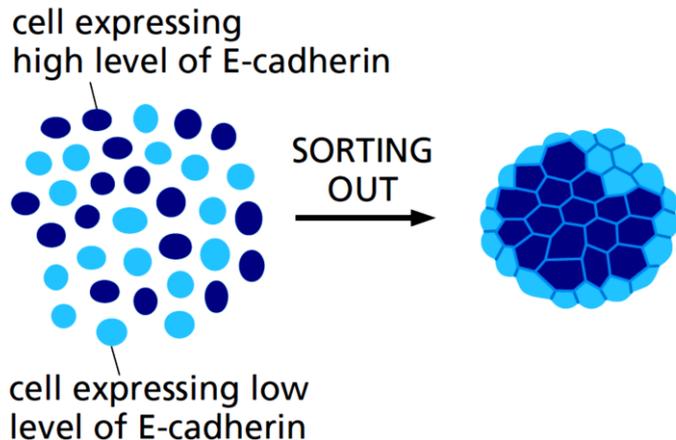


Cadherinas: segregación de poblaciones celulares

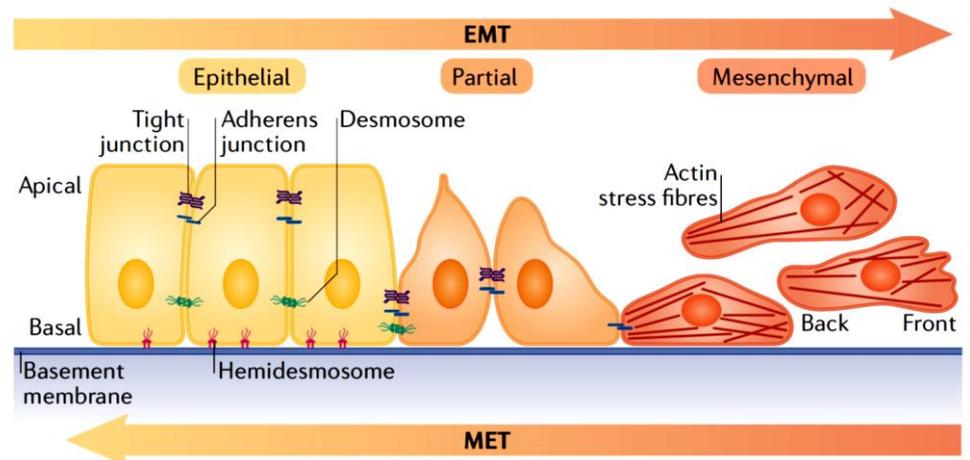
...por expresión de diferentes tipos de cadherina



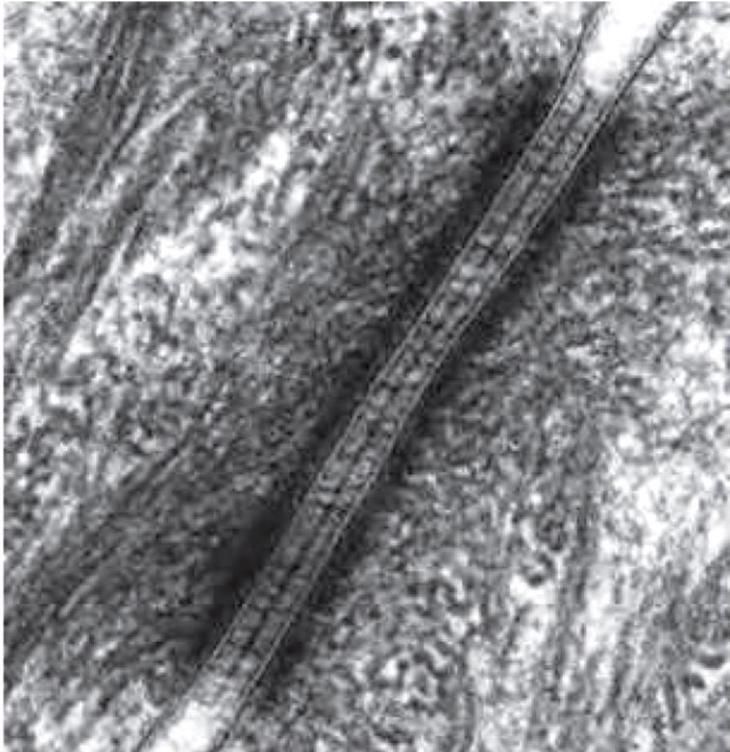
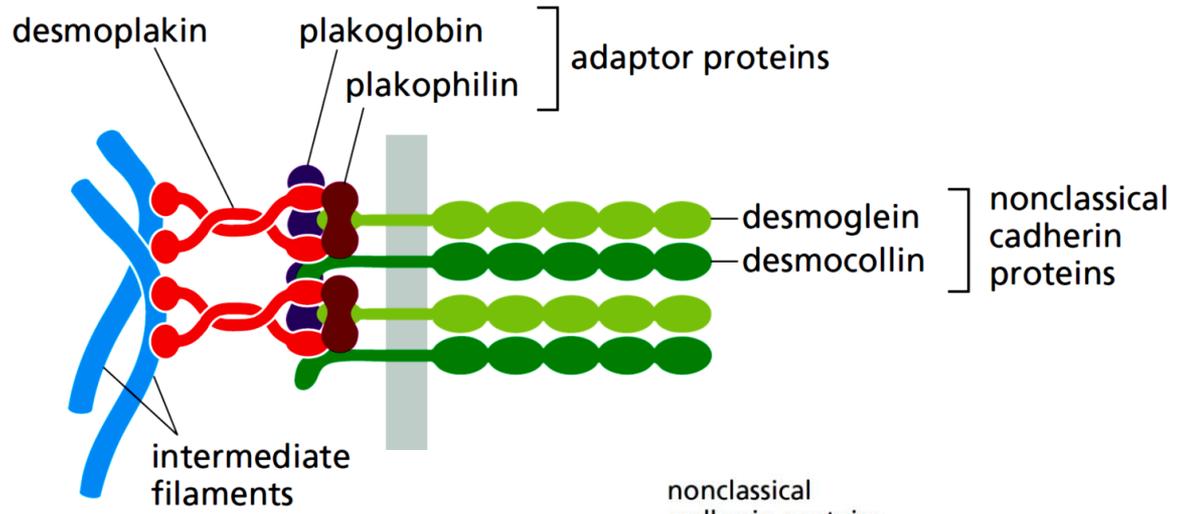
...por expresión de la misma cadherina a diferentes niveles



...al inhibir la expresión de cadherinas: transición epitelio-mesénquima

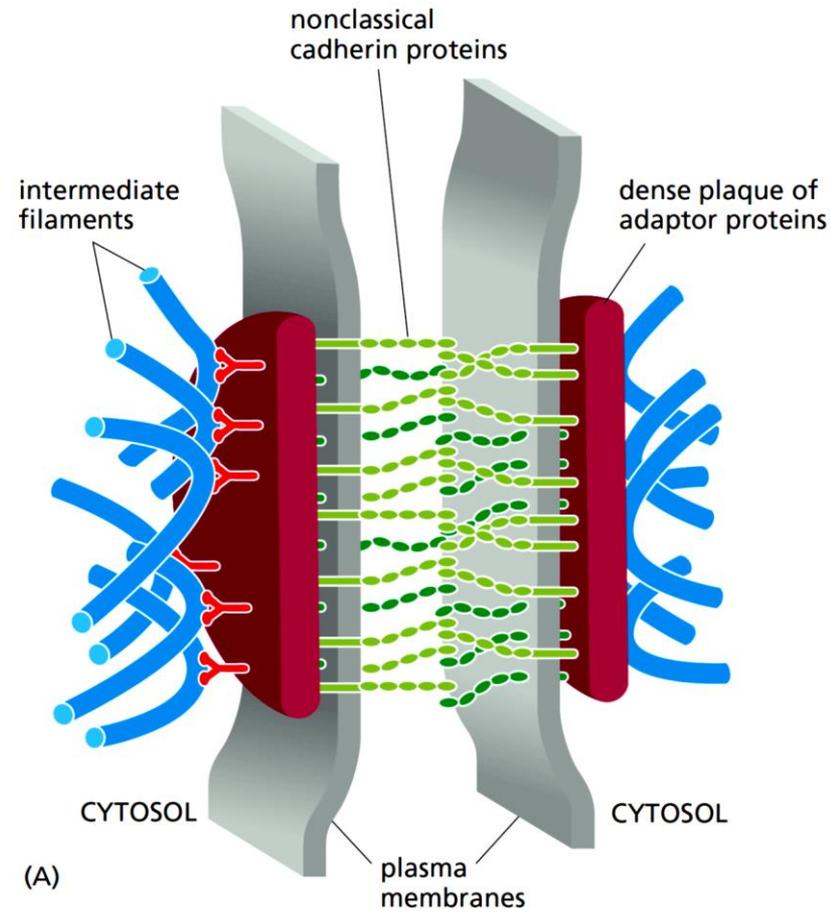


Desmosomas



(D)

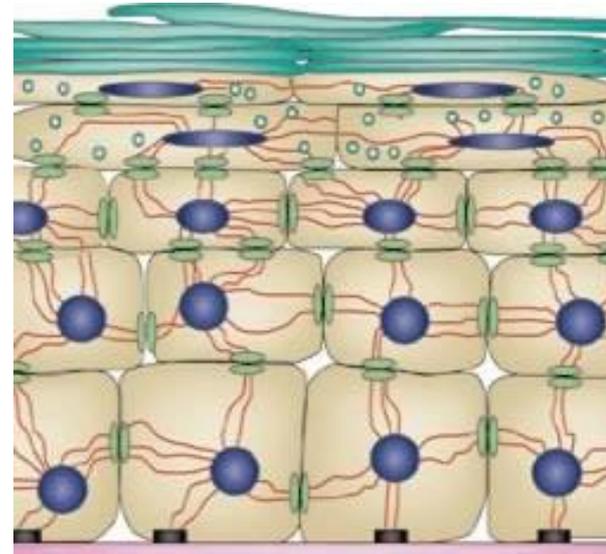
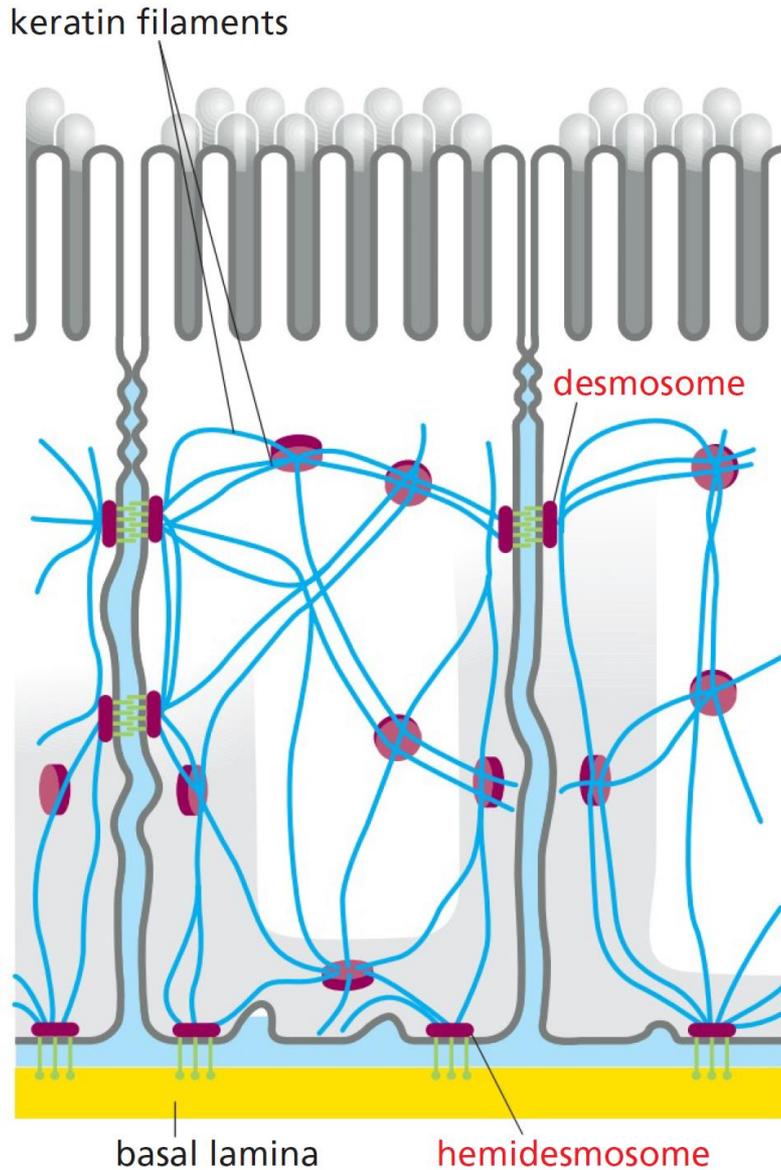
100 nm



(A)

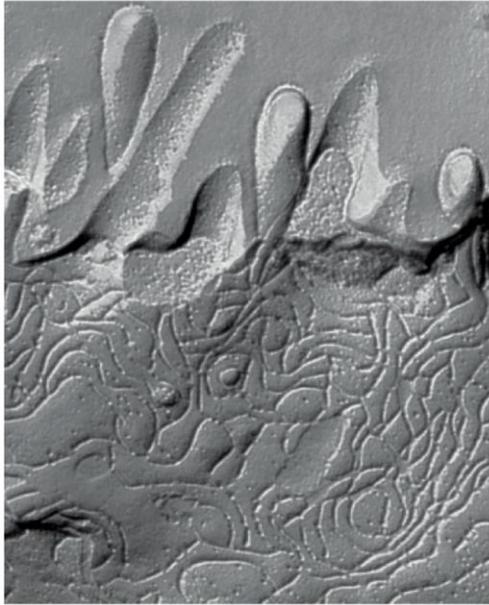
plasma membranes

Desmosomas: resistencia mecánica



Garrod y Chidgey, 2008. doi:
10.1016/j.bbamem.2007.07.014.

Uniones estrechas – tight junctions



Trans-
membrana

componentes

claudinas

occludinas

JAM-A

trichelulina

ZO1 ↔ actina

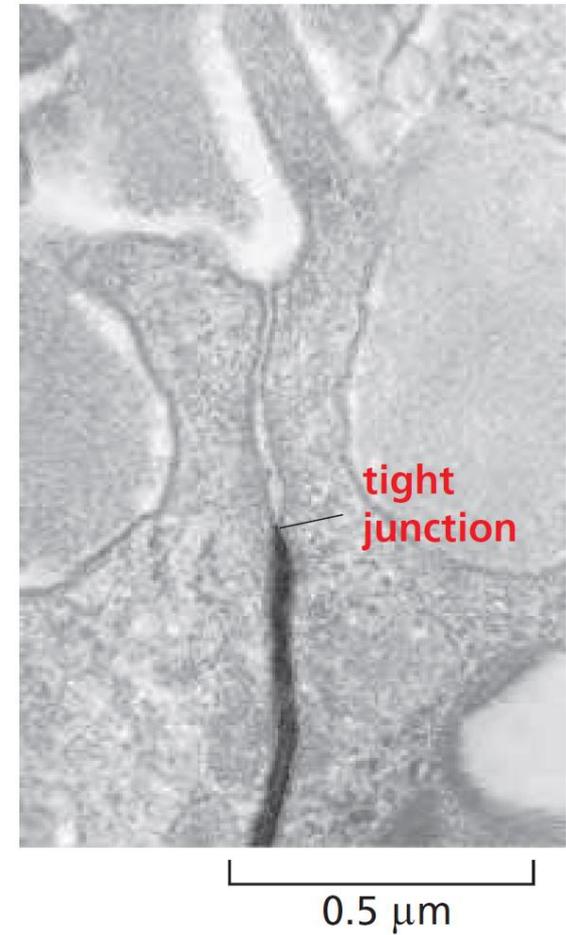
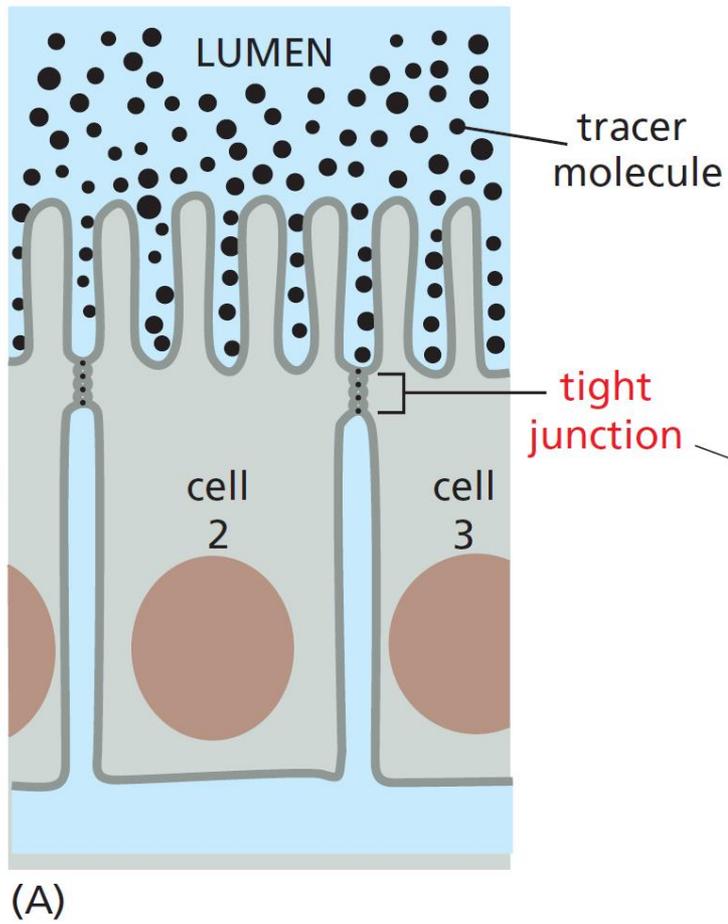


Uniones estrechas

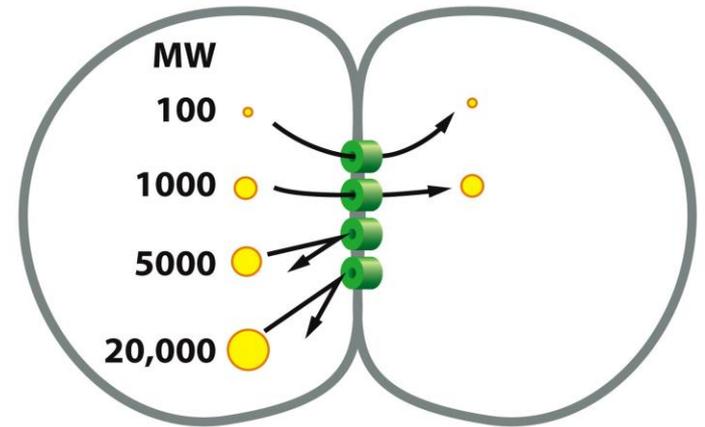
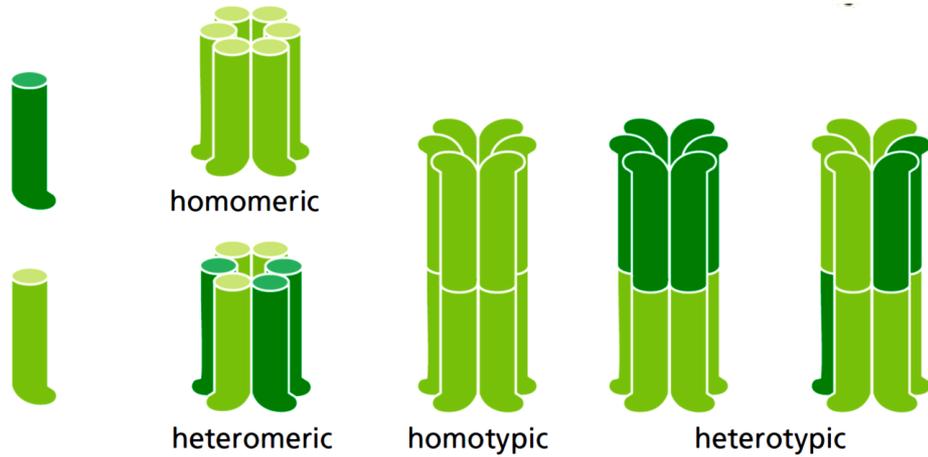
funciones

Barrera de difusión en membrana
Barrera de permeabilidad paracelular

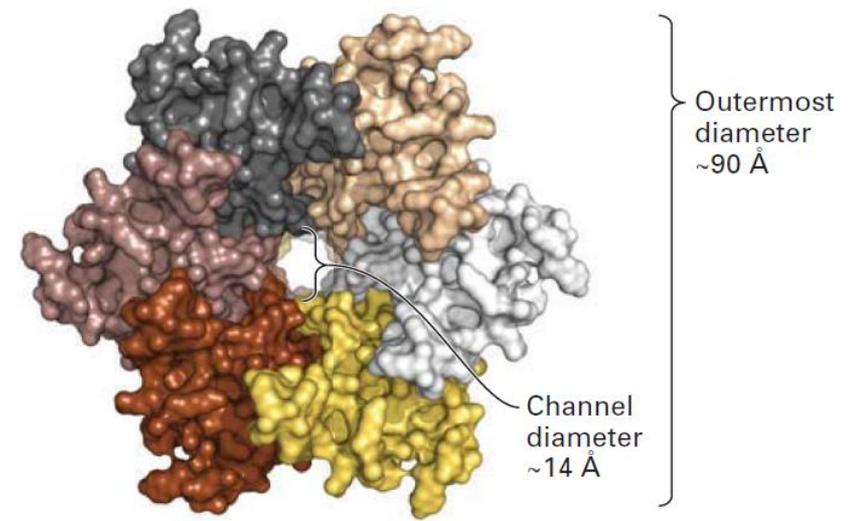
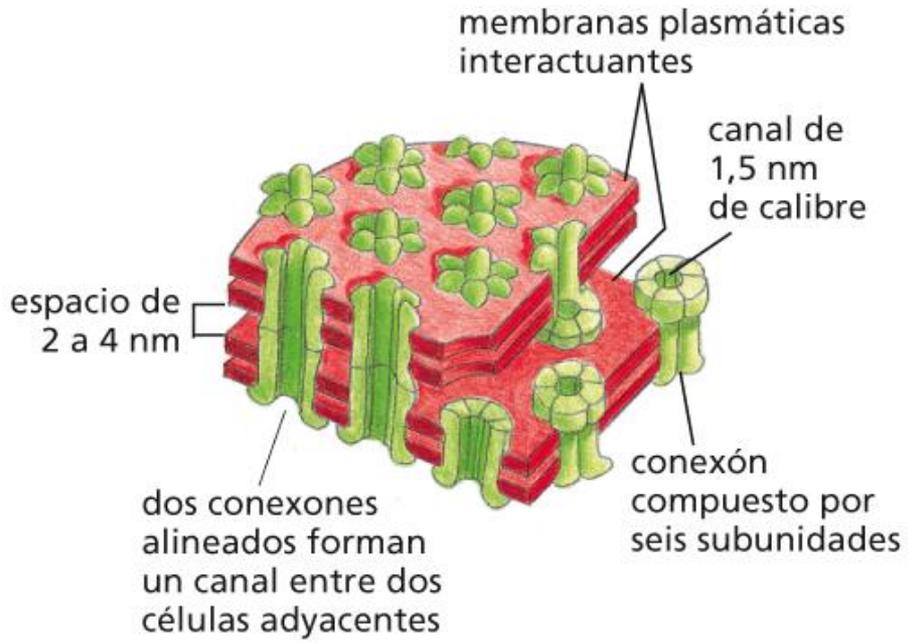
Experimento:



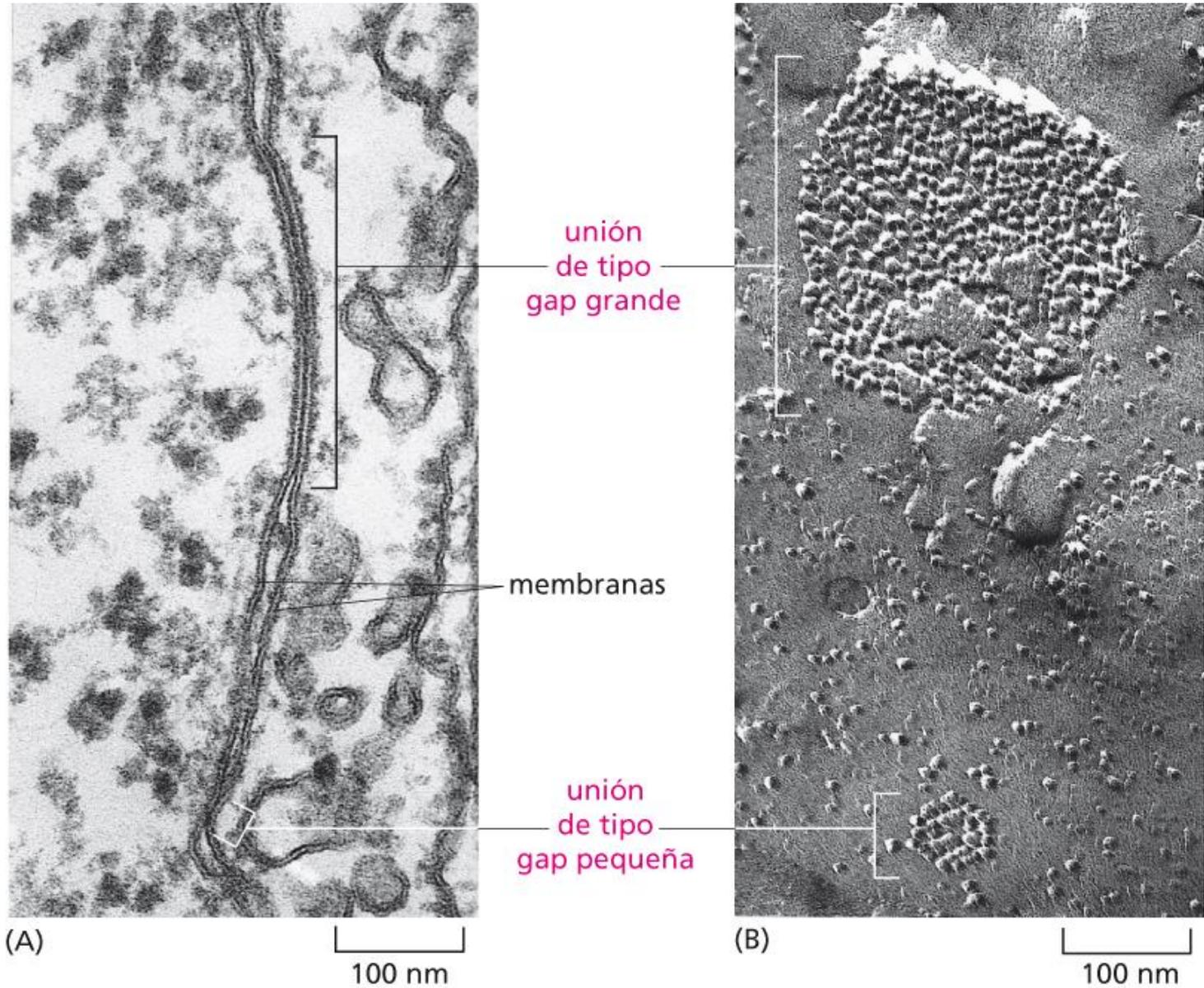
Uniones comunicantes o GAP



(B) **connexins** **connexons** **intercellular channels**

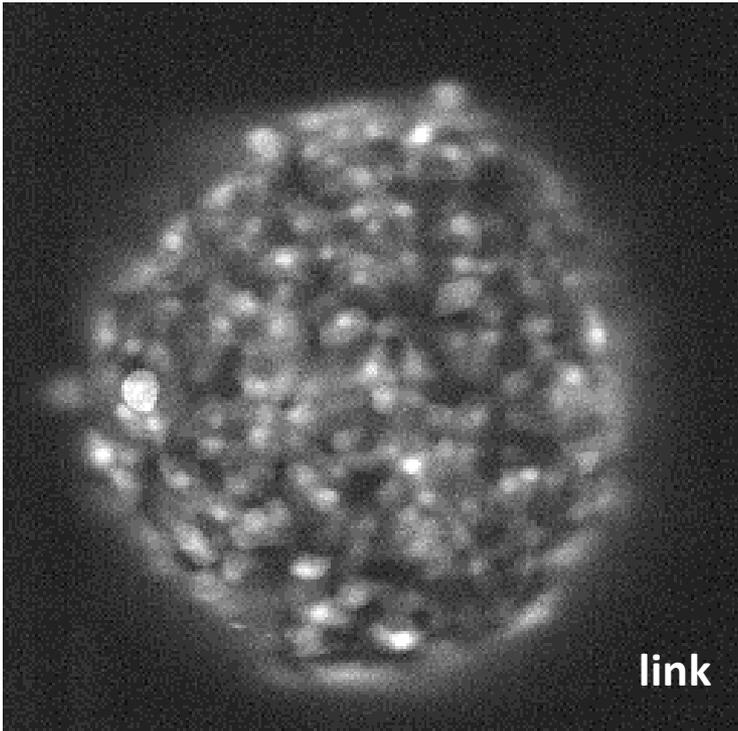


Uniones comunicantes o GAP

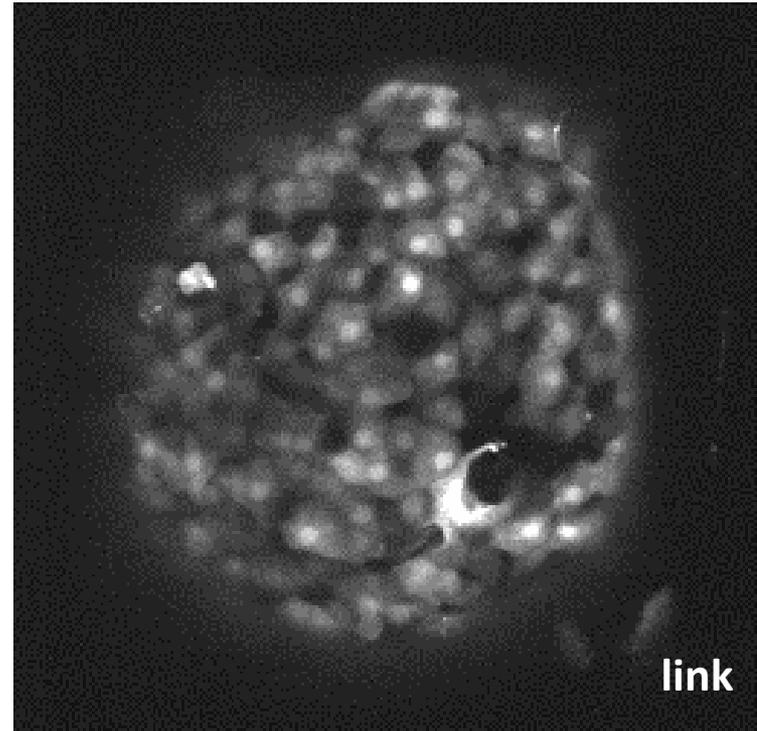


Uniones comunicantes o GAP: acoplamiento eléctrico y metabólico

Islotes de Langerhans (pancreas endócrino) aislados en cultivo
Sensor de Ca²⁺ fluorescente (Fluo-4)
Velocidad 10x

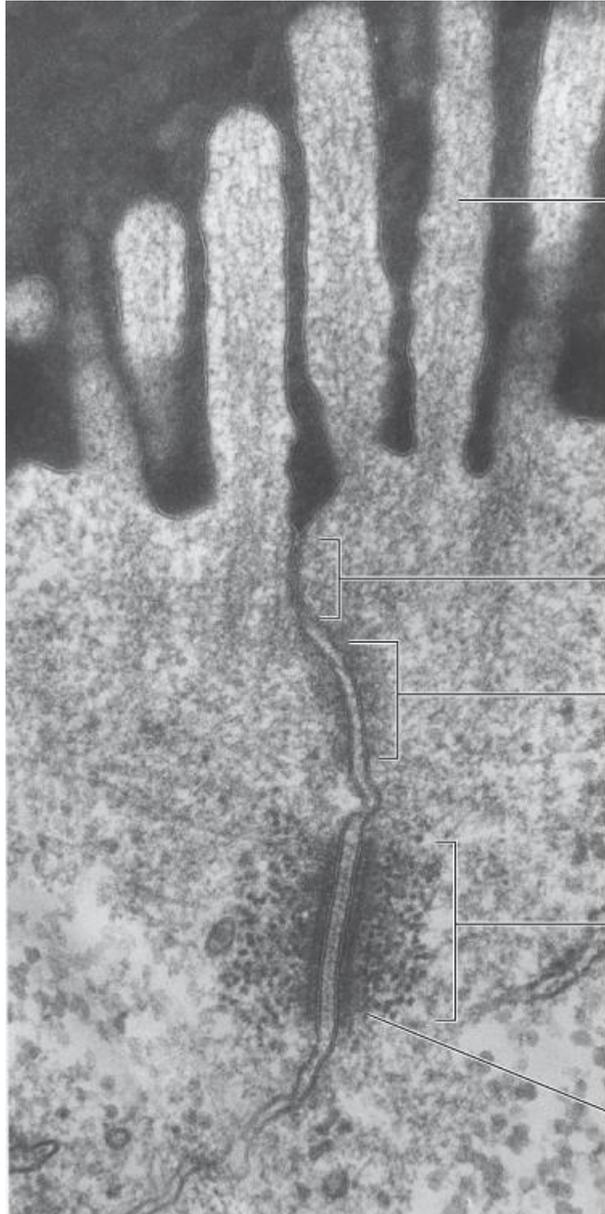


wt



Cx36 -/-

Complejos de adhesión célula-célula



actina en microvilli

unión estrecha
(claudinas)

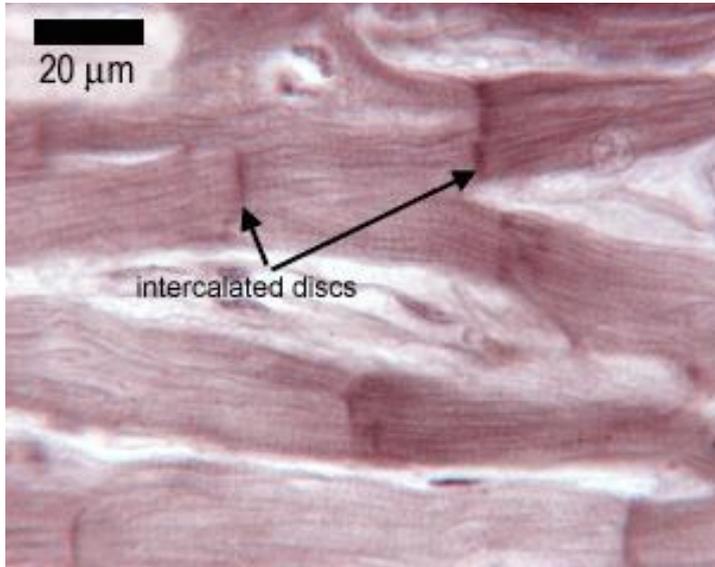
unión adherente
(cadherinas)

unión desmosomal
(cadherinas)

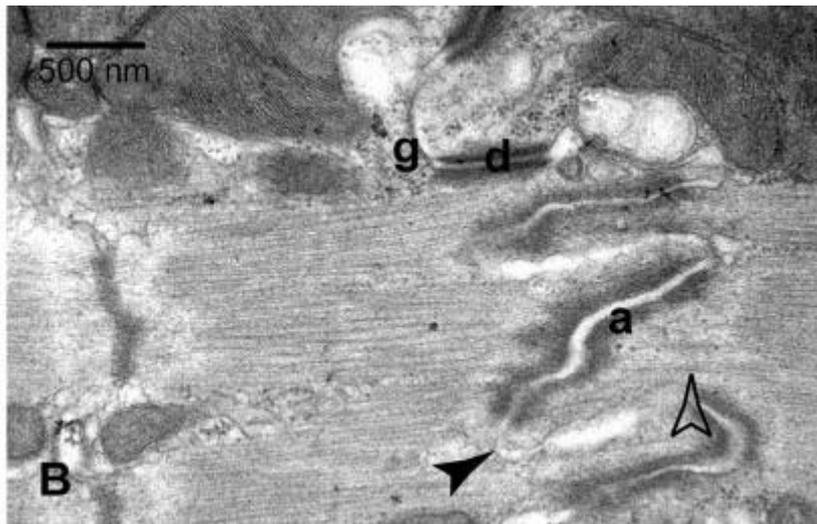
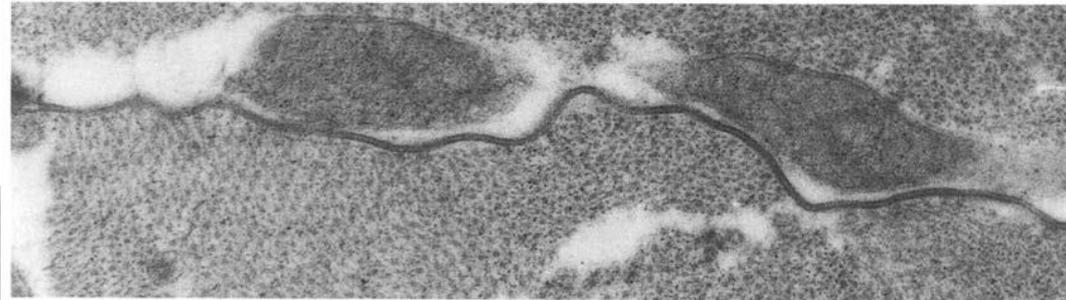
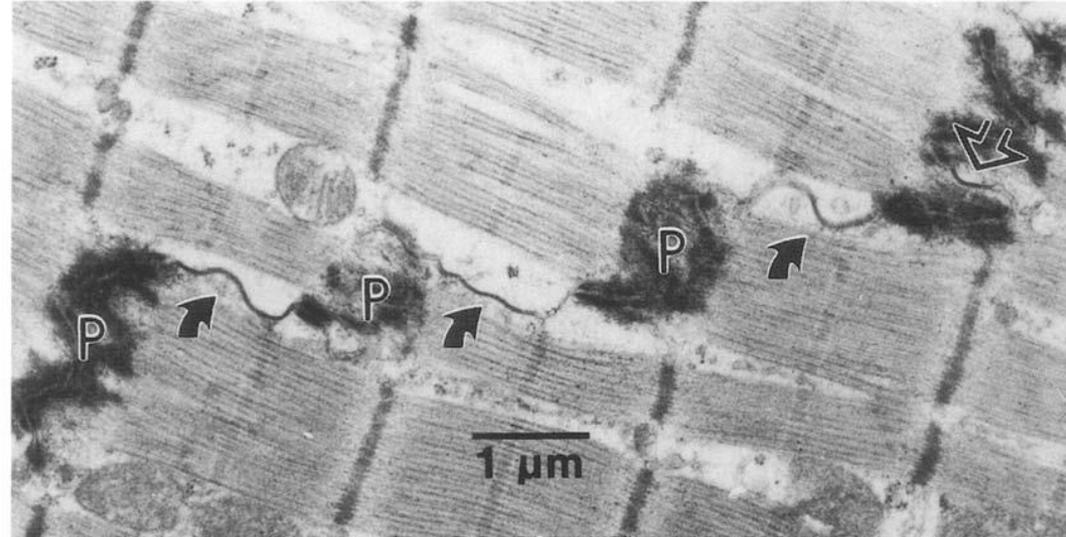
filamentos de queratina

uniones asociadas
funcionalmente

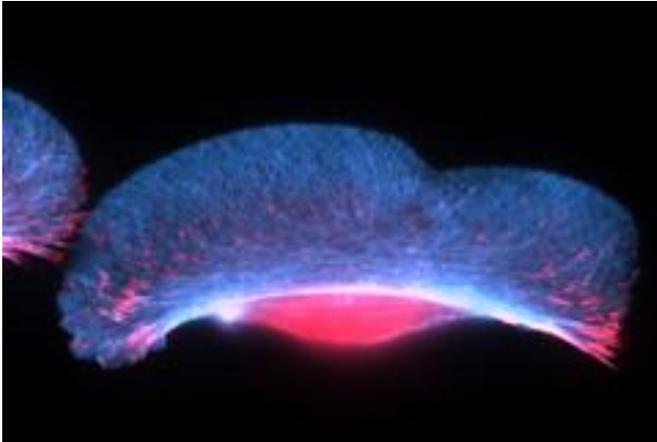
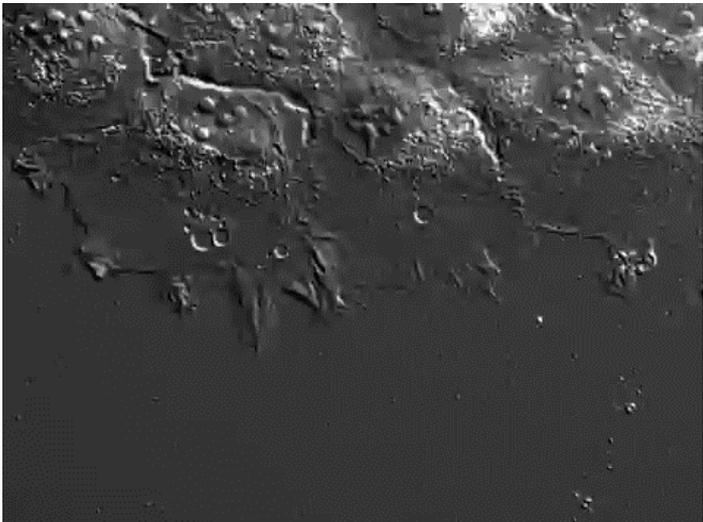
Discos intercalares



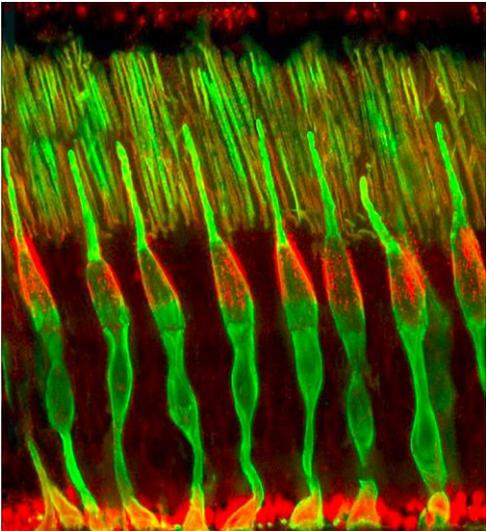
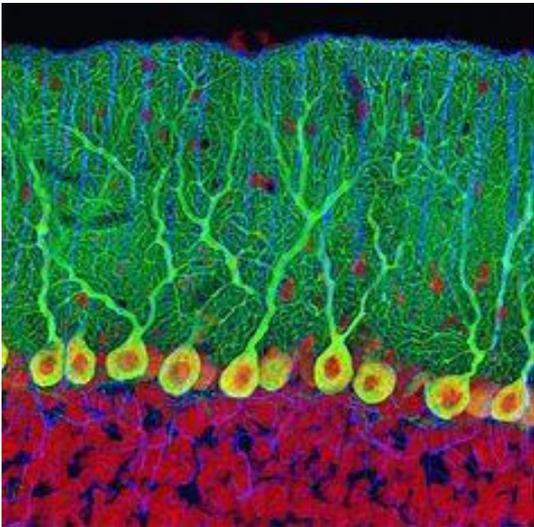
Tejido muscular cardíaco



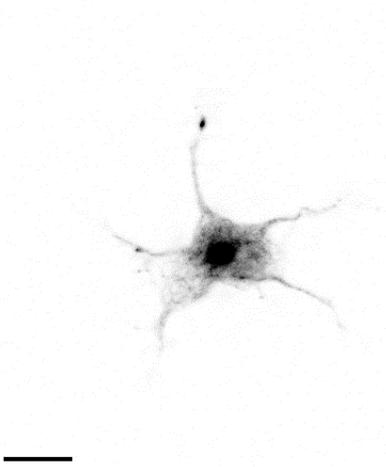
Polaridad...



https://youtu.be/Z8Zj6n_iH3Q



Unpolarized neuron

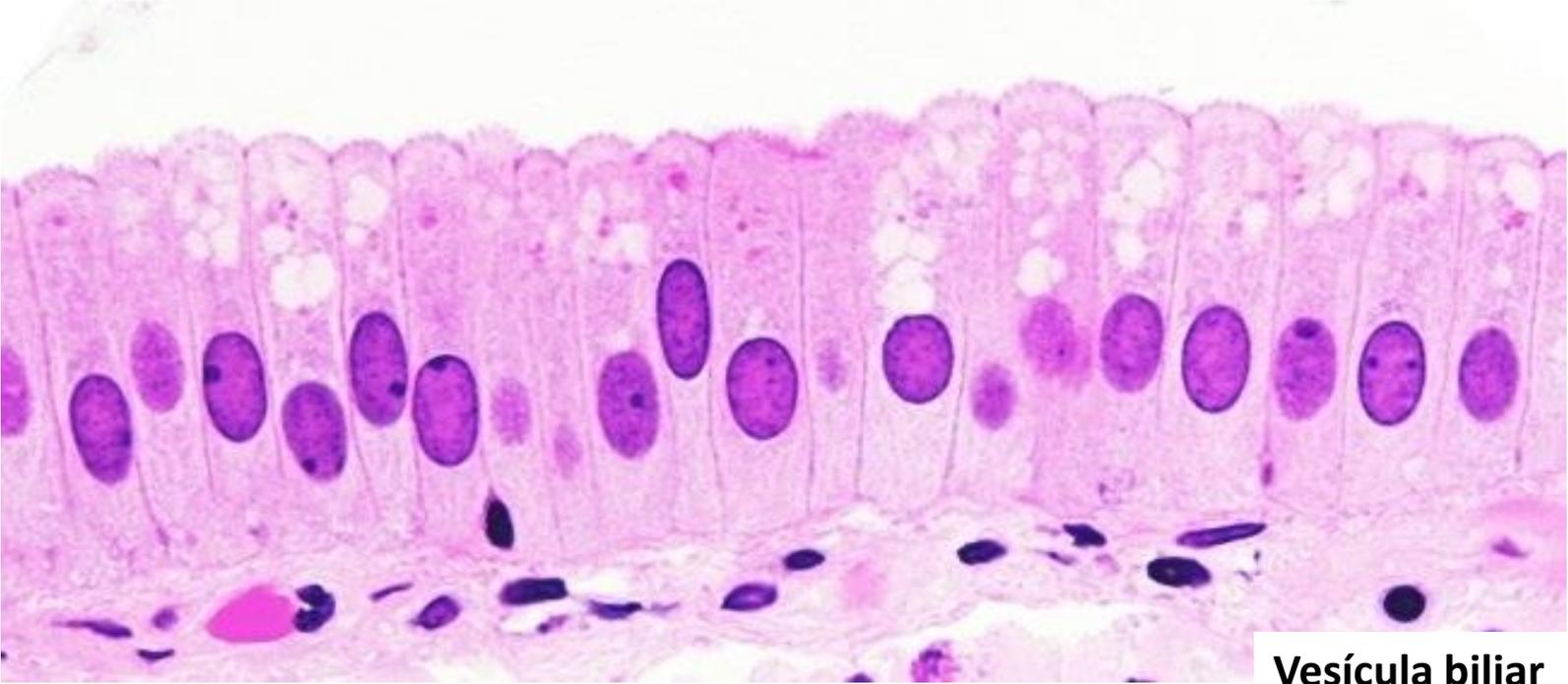


00:00

<https://youtu.be/uaR4egM09FI>

Polaridad en células epiteliales...

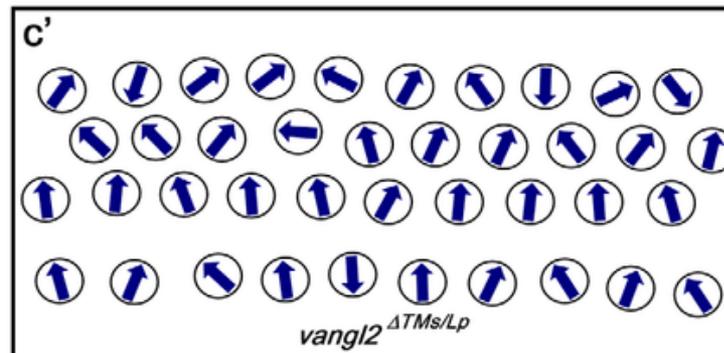
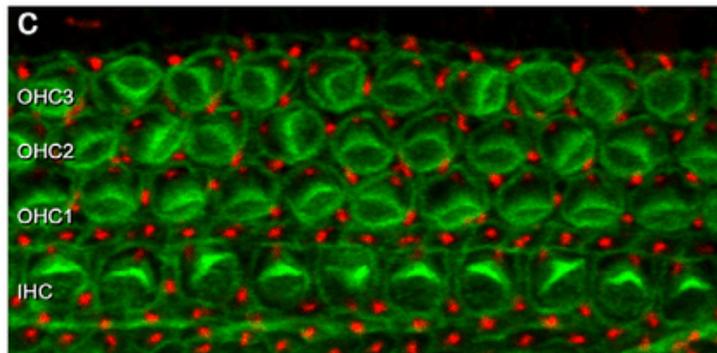
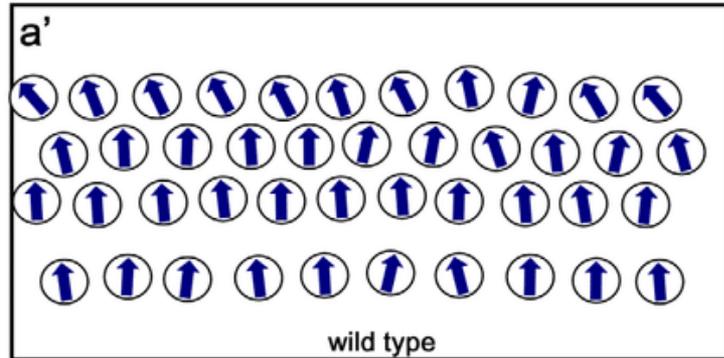
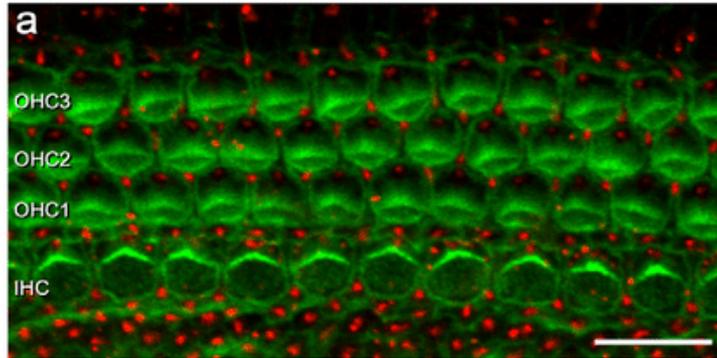
apico-basal



Vesícula biliar

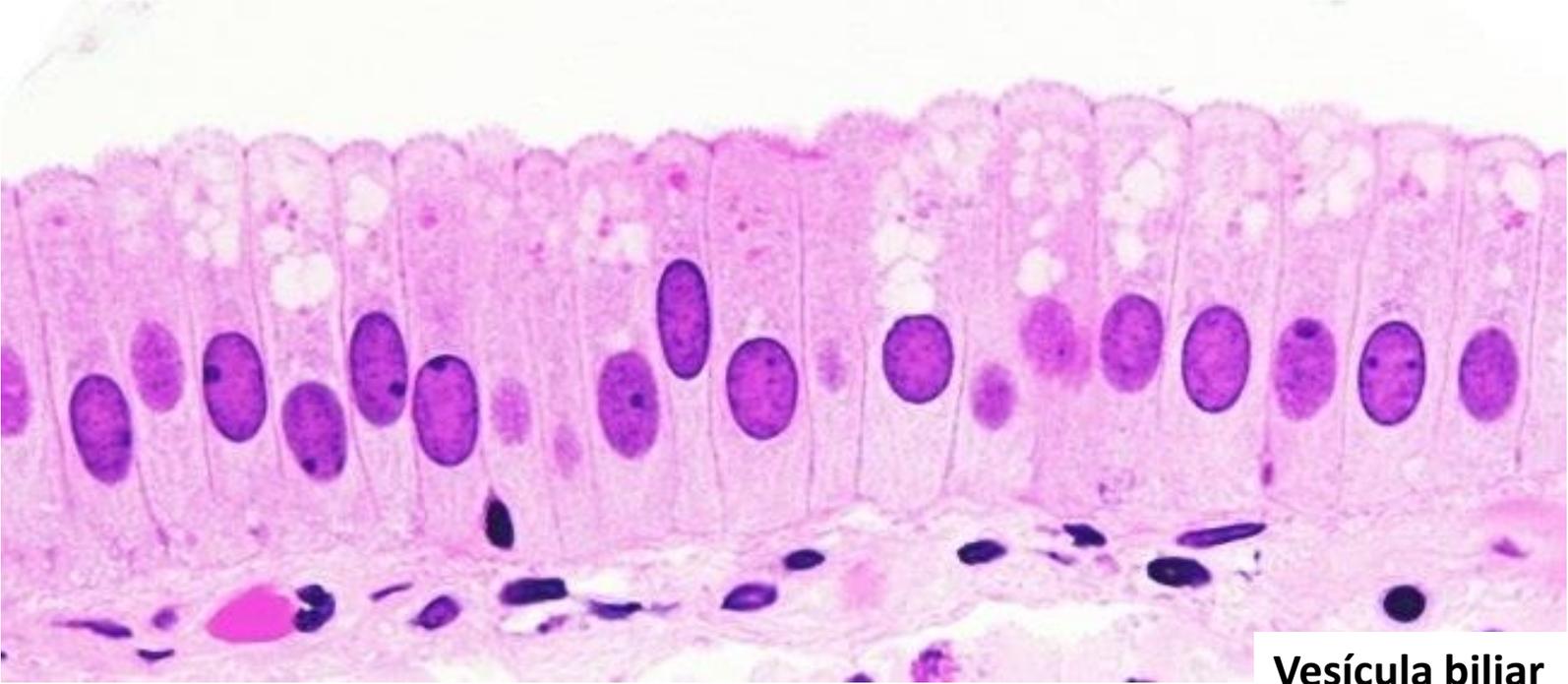
Polaridad en células epiteliales...

polaridad planar



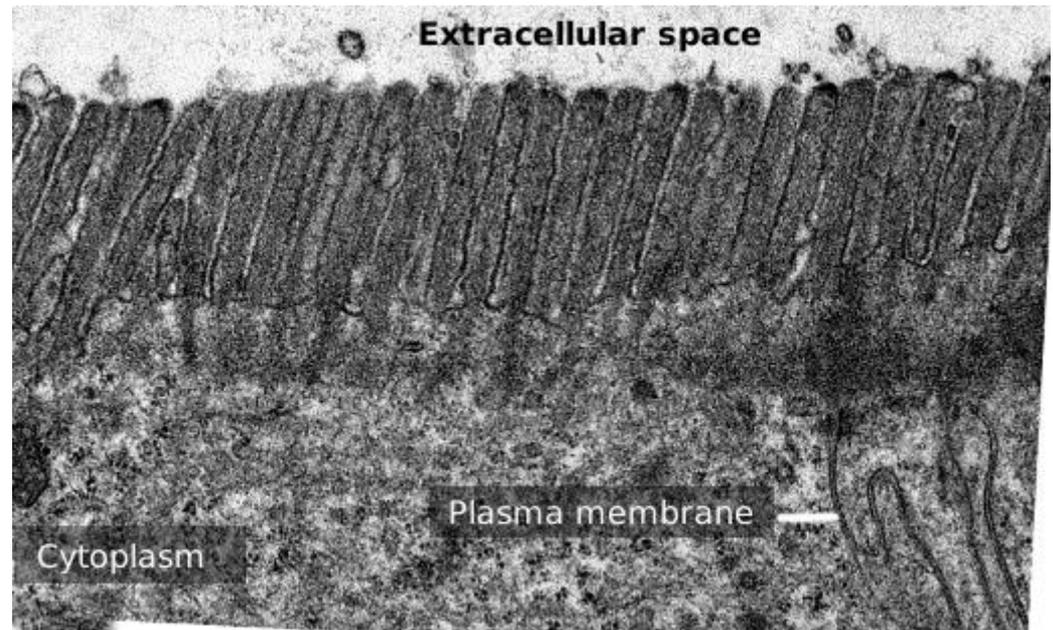
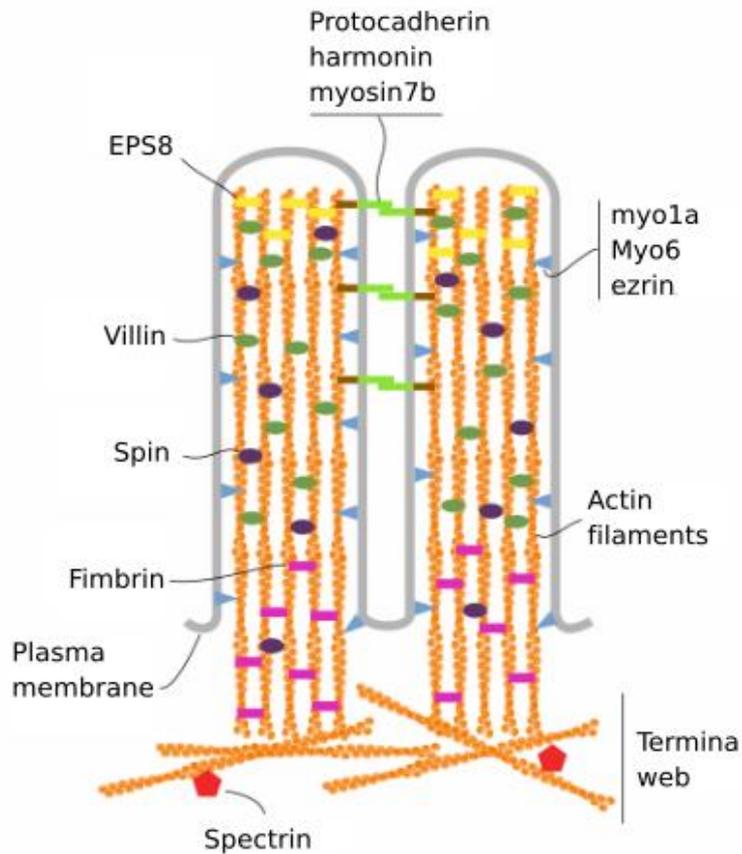
Polaridad en células epiteliales...

apico-basal

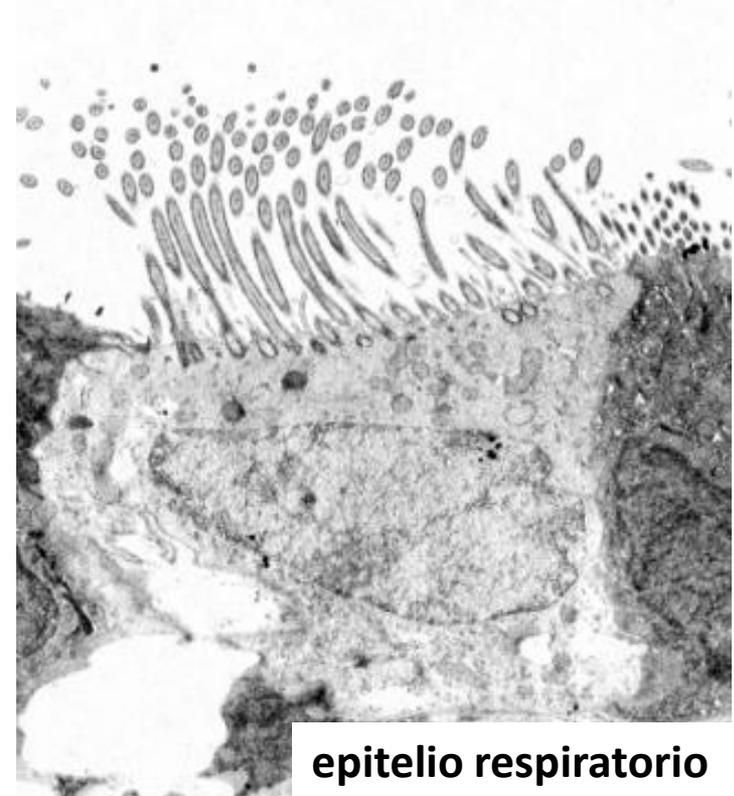
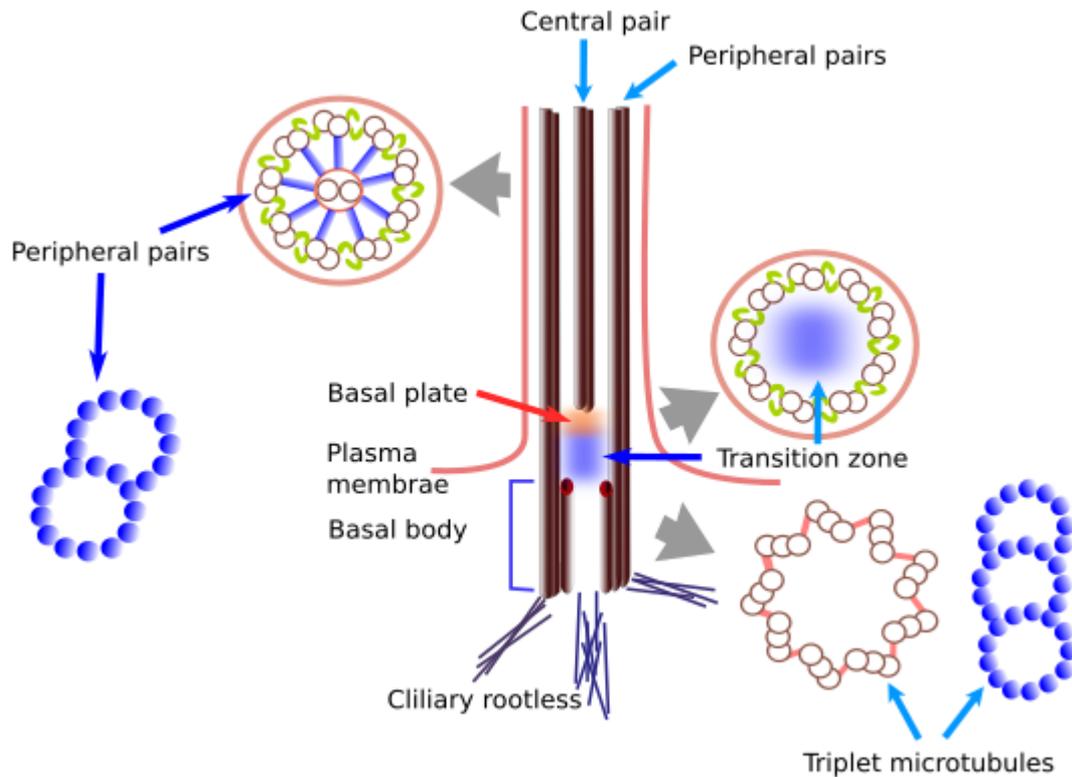
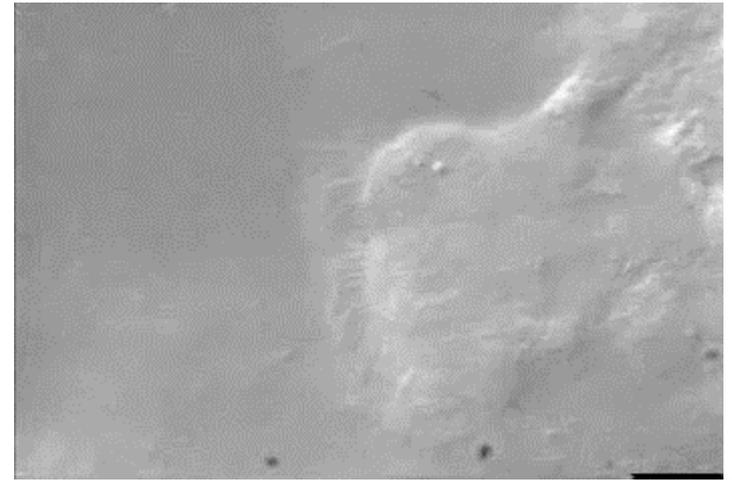


Vesícula biliar

Membrana apical: microvelosidades

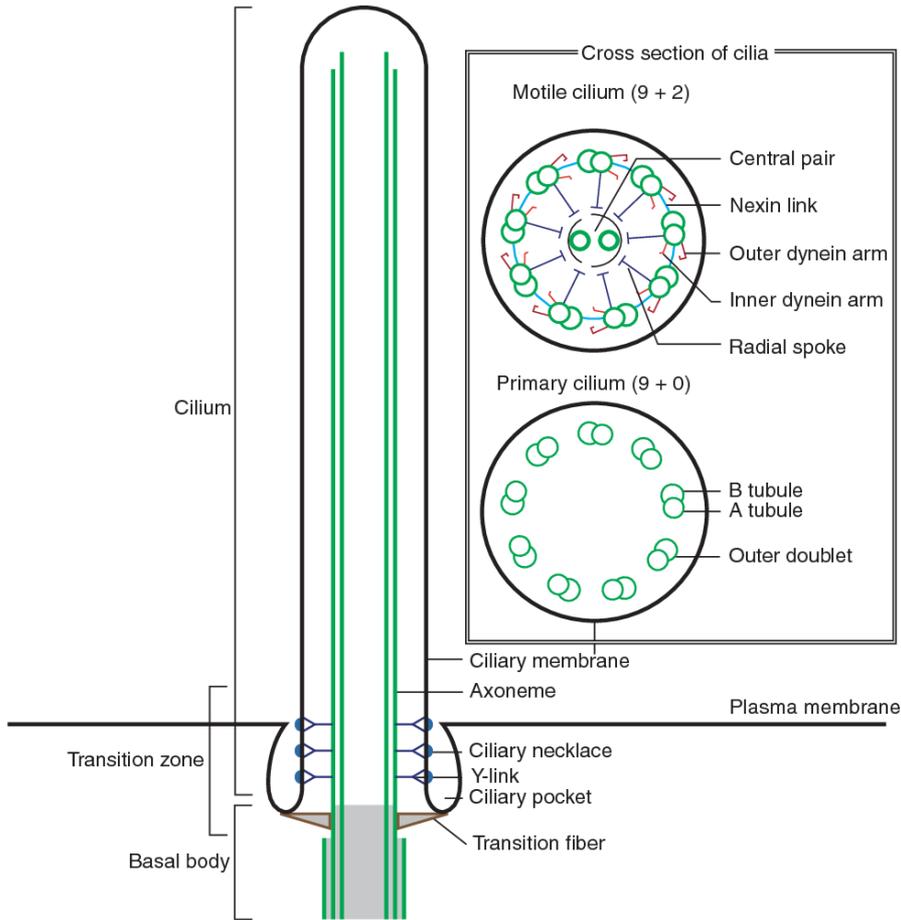


Membrana apical: cilias m3viles



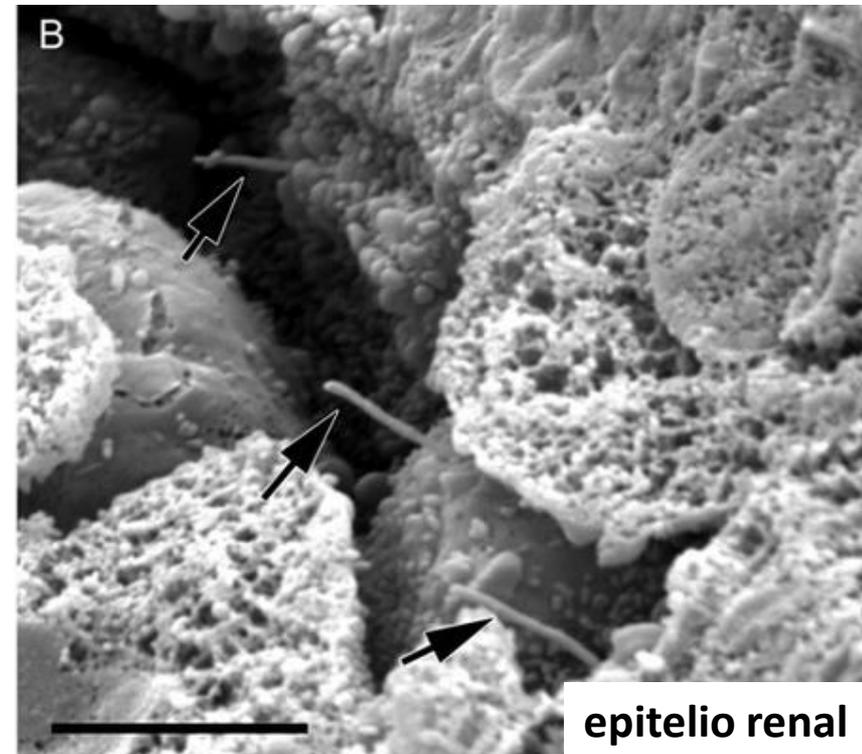
epitelio respiratorio

Membrana apical: cilias primarias



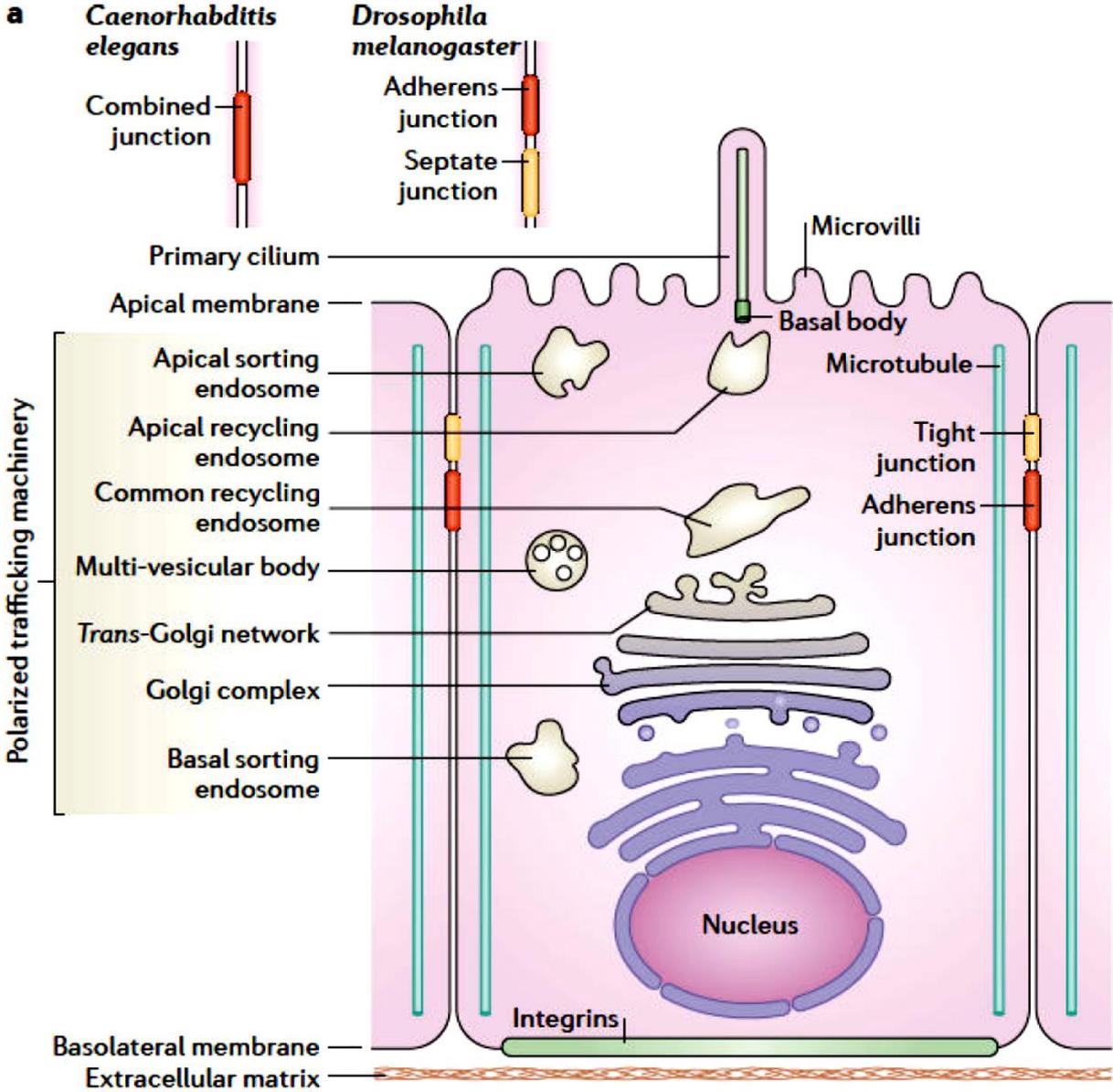
Recepción y transducción de diferentes vías de señalización:

- morfógenos
- factores de crecimiento
- Señales mecánicas



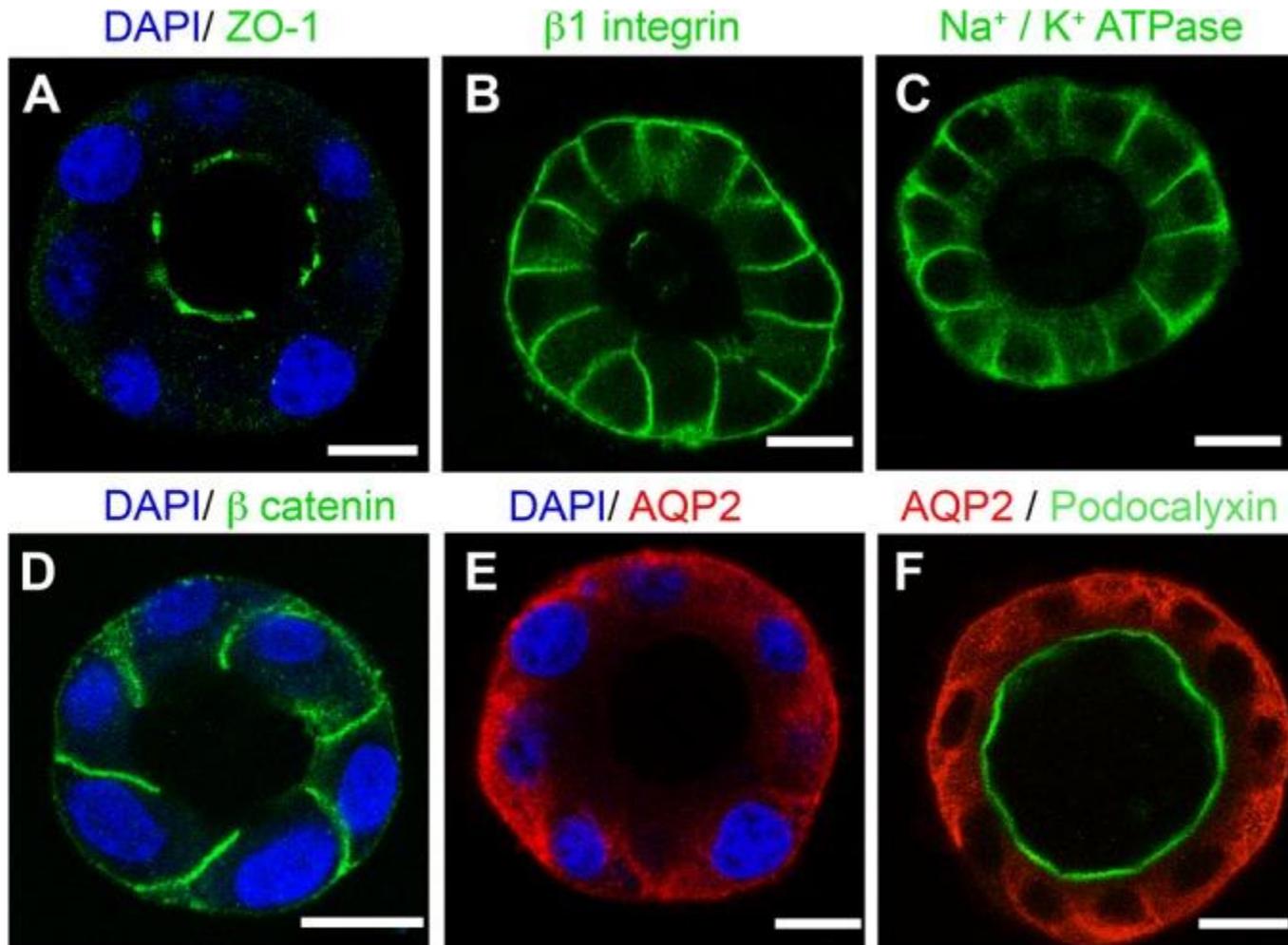
Polaridad en células epiteliales

organización subcelular



Rodriguez-Boulan Nat Rev Mol Cell Biol. 2014; 15(4): 225–242.
doi:10.1038/nrm3775

Polaridad en células epiteliales: localización diferencial de proteínas de membrana



Células MDCK (Madin-Darby canine kidney cells)

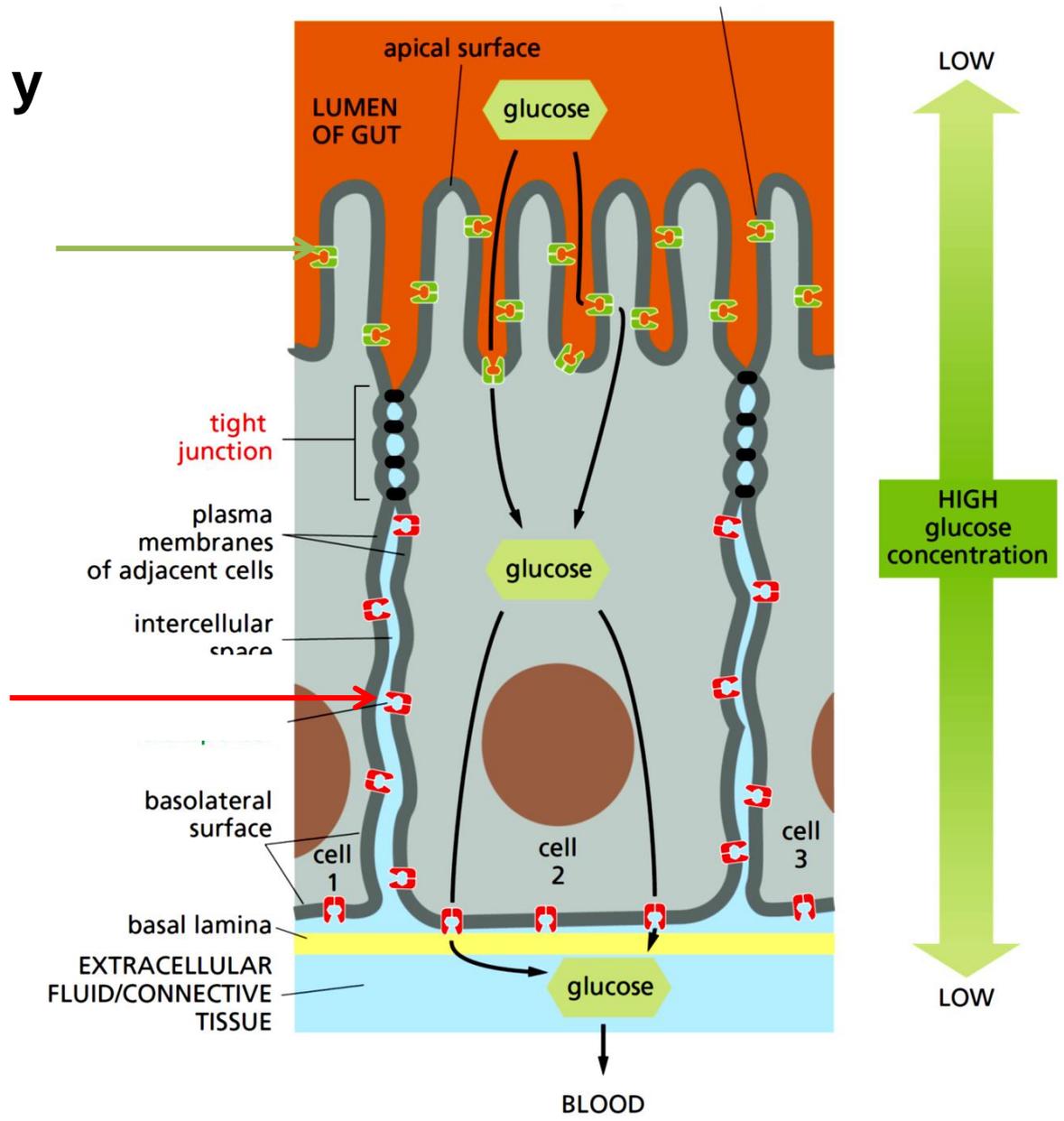
<https://europepmc.org/article/PMC/4493001#sec002>

Polaridad en células epiteliales

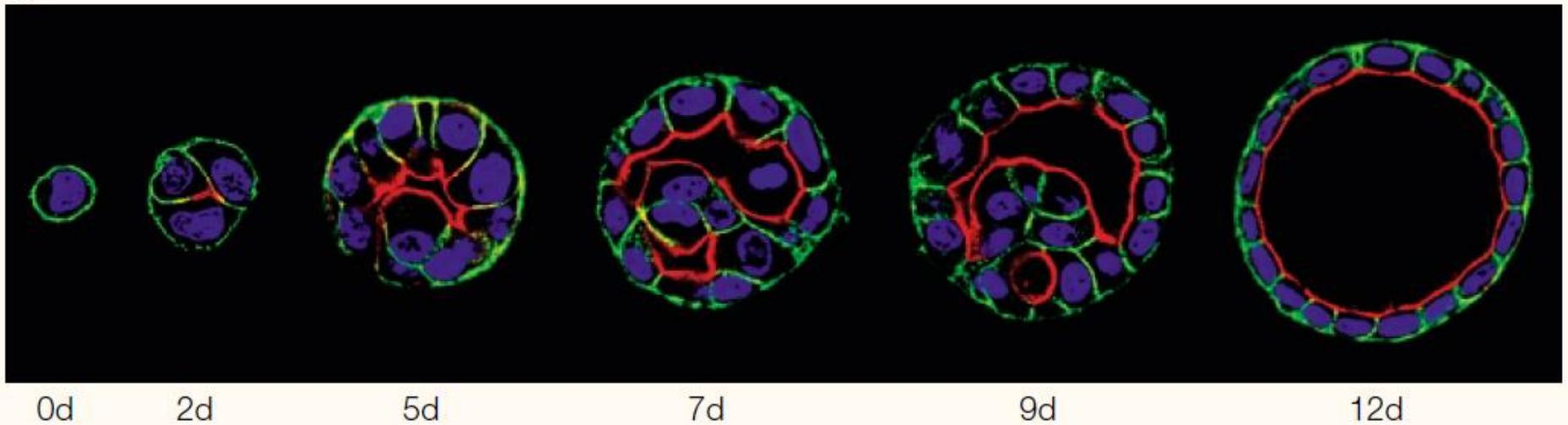
➔ **Asimetría estructural y funcional**

Co-transportador Na⁺ - Glucosa

Transportador pasivo de glucosa



Polaridad en células epiteliales: ¿de qué depende?



O'Brien et al 2002 Nat Rev Mol Cell Biol

Gp135 → apical

Na/K ATPase → basolateral

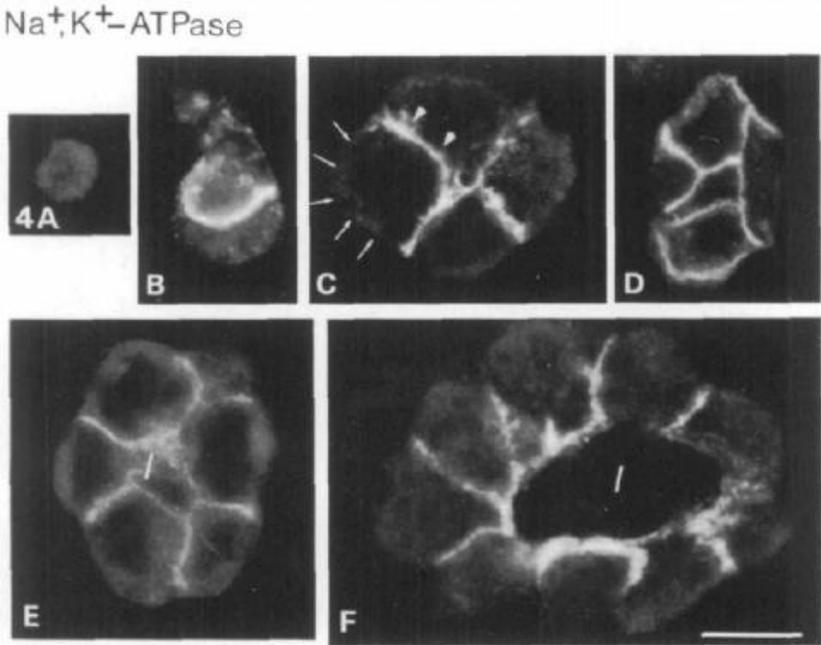
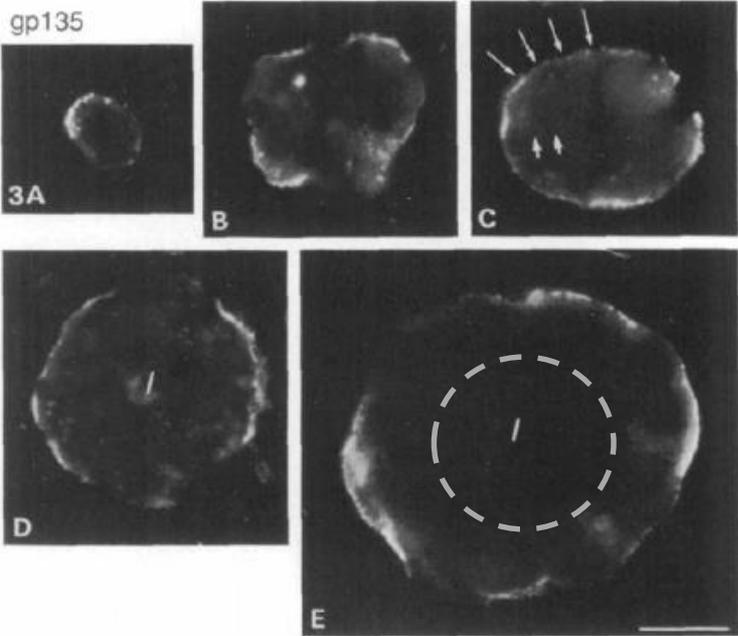
Polaridad en células epiteliales: ¿de qué depende?

Steps in the morphogenesis of a polarized epithelium

I. Uncoupling the roles of cell-cell and cell-substratum contact in establishing plasma membrane polarity in multicellular epithelial (MDCK) cysts

ALLAN Z. WANG¹, GEORGE K. OJAKIAN² and W. JAMES NELSON^{1,*}

Cultivo en suspensión



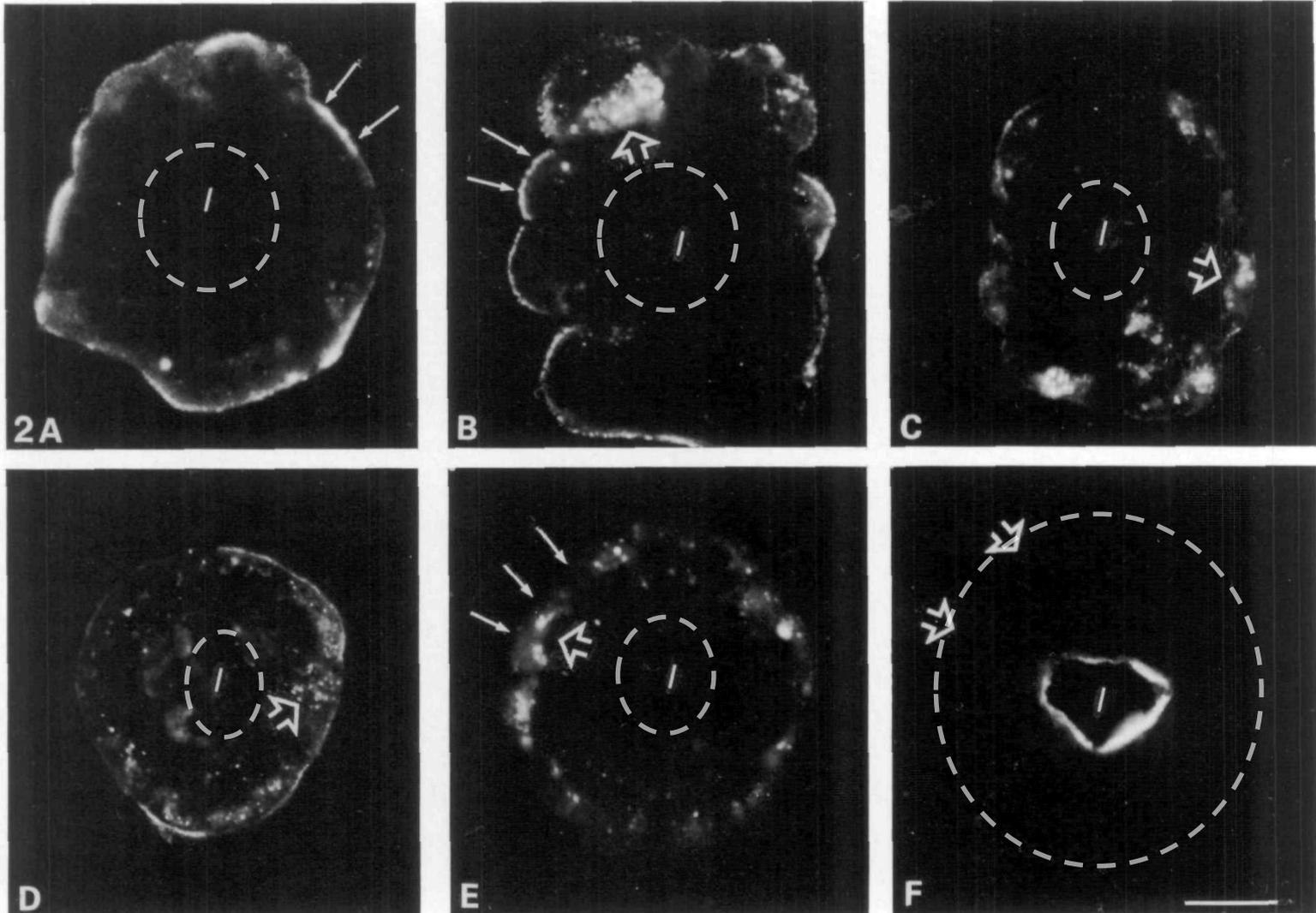
Steps in the morphogenesis of a polarized epithelium

II. Disassembly and assembly of plasma membrane domains during reversal of epithelial cell polarity in multicellular epithelial (MDCK) cysts

Cultivo en matriz

ALLAN Z. WANG¹, GEORGE K. OJAKIAN² and W. JAMES NELSON^{1,*}

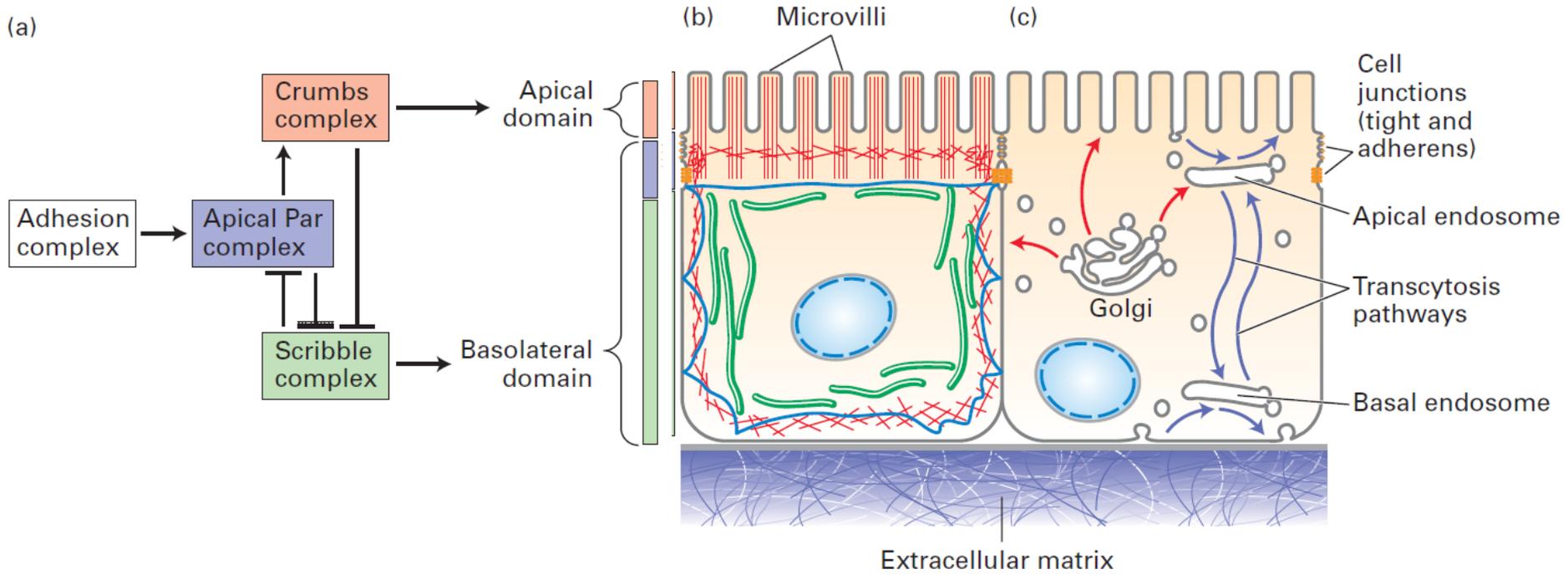
gp135



Polaridad en células epiteliales:

¿qué necesita la célula para generar esa polaridad?

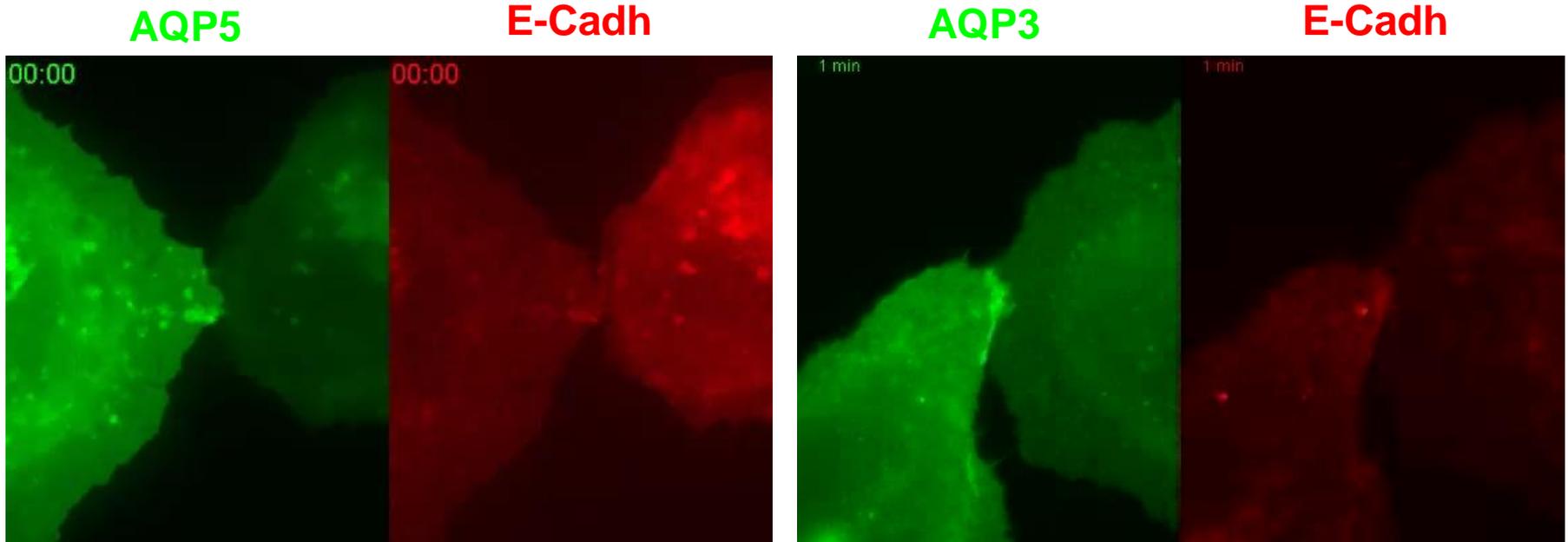
- ★ Información del entorno:
moléculas de adhesión célula-matriz y célula-célula



- ★ Localización diferencial de proteínas de membrana:
organización del citoesqueleto → tráfico vesicular
- ★ Complejos citoplásmicos que estabilizan dominios

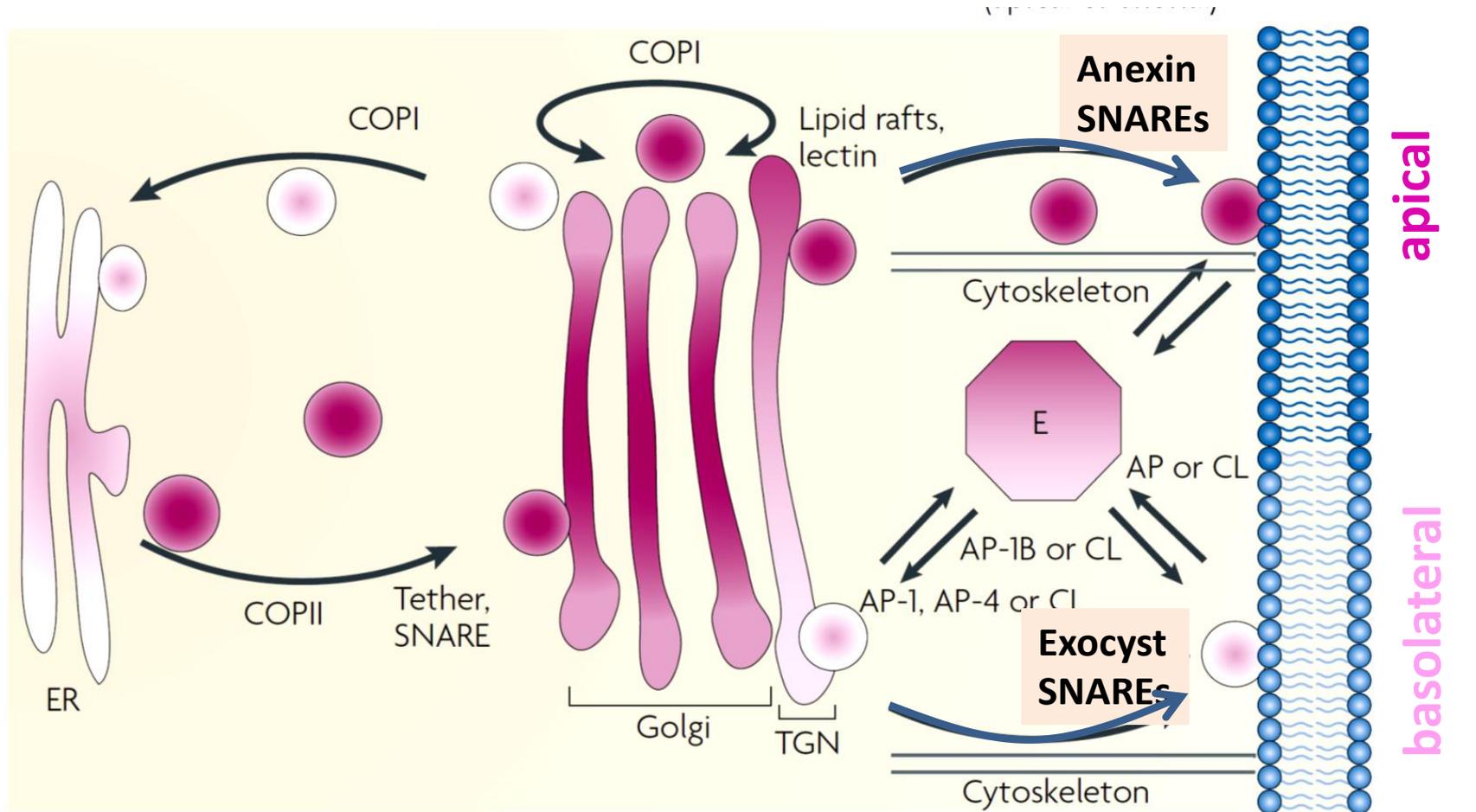
Polaridad en células epiteliales:

Localización diferencial de proteínas de membrana



Polaridad en células epiteliales:

Reorganización del tráfico vesicular

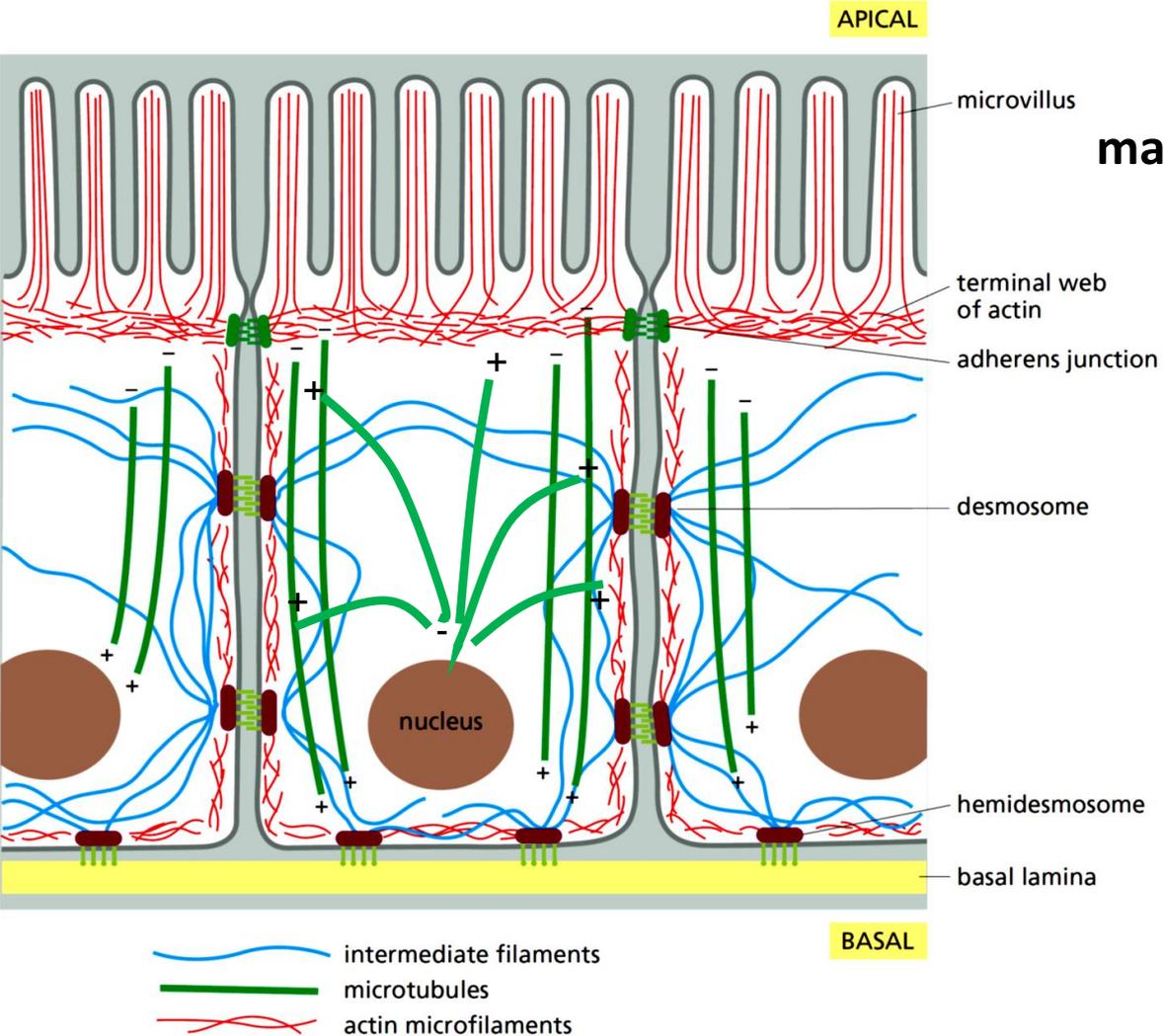


Segregación de
componentes
en el TGN

Reciclaje

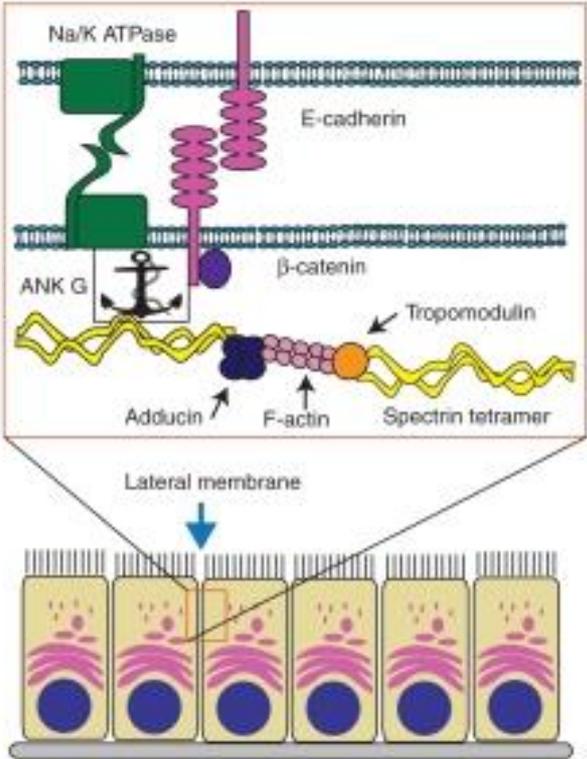
Asociación y
fusión

Polaridad en células epiteliales: Reorganización de citoesqueleto



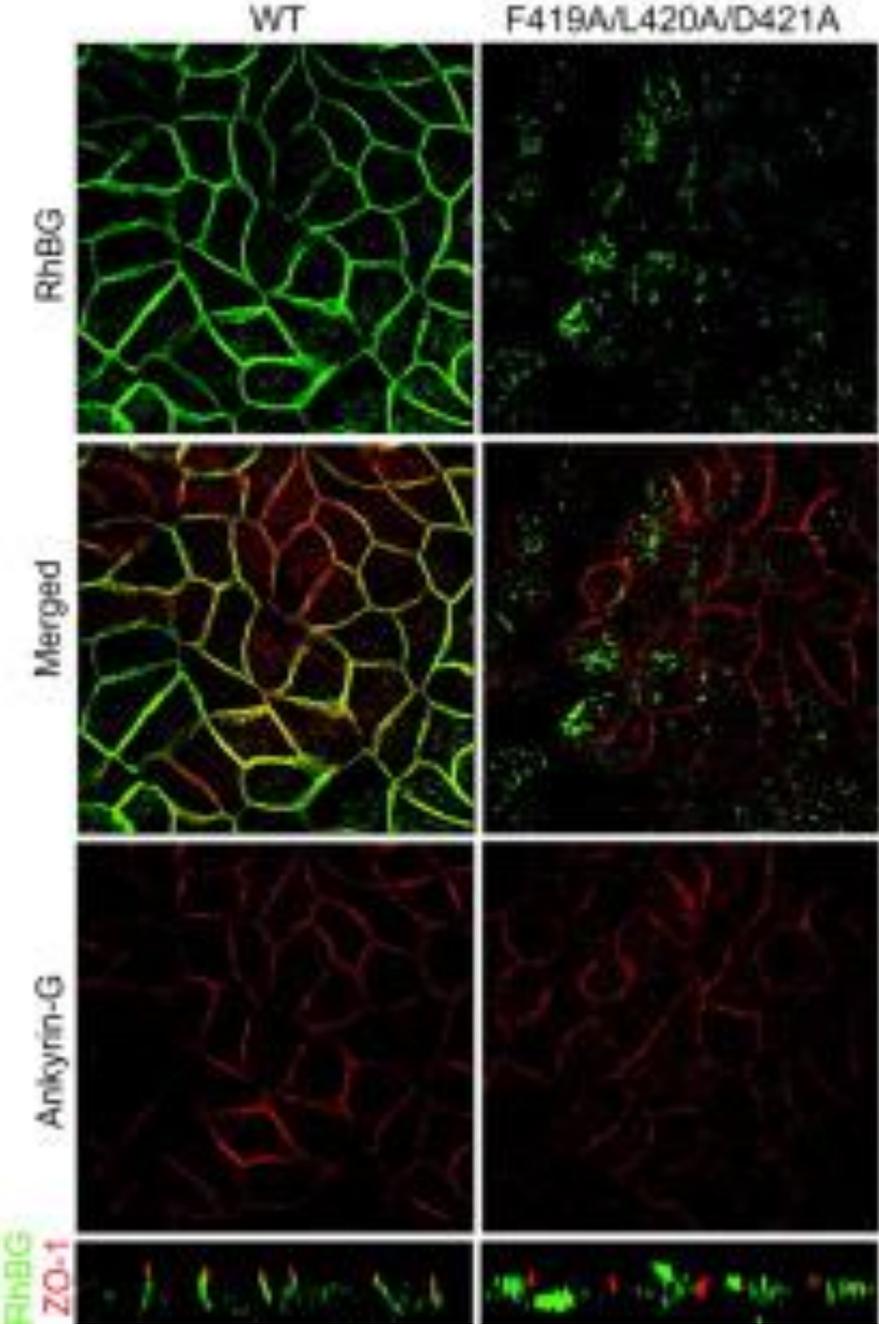
Polaridad en células epiteliales

ankirina y espectrina



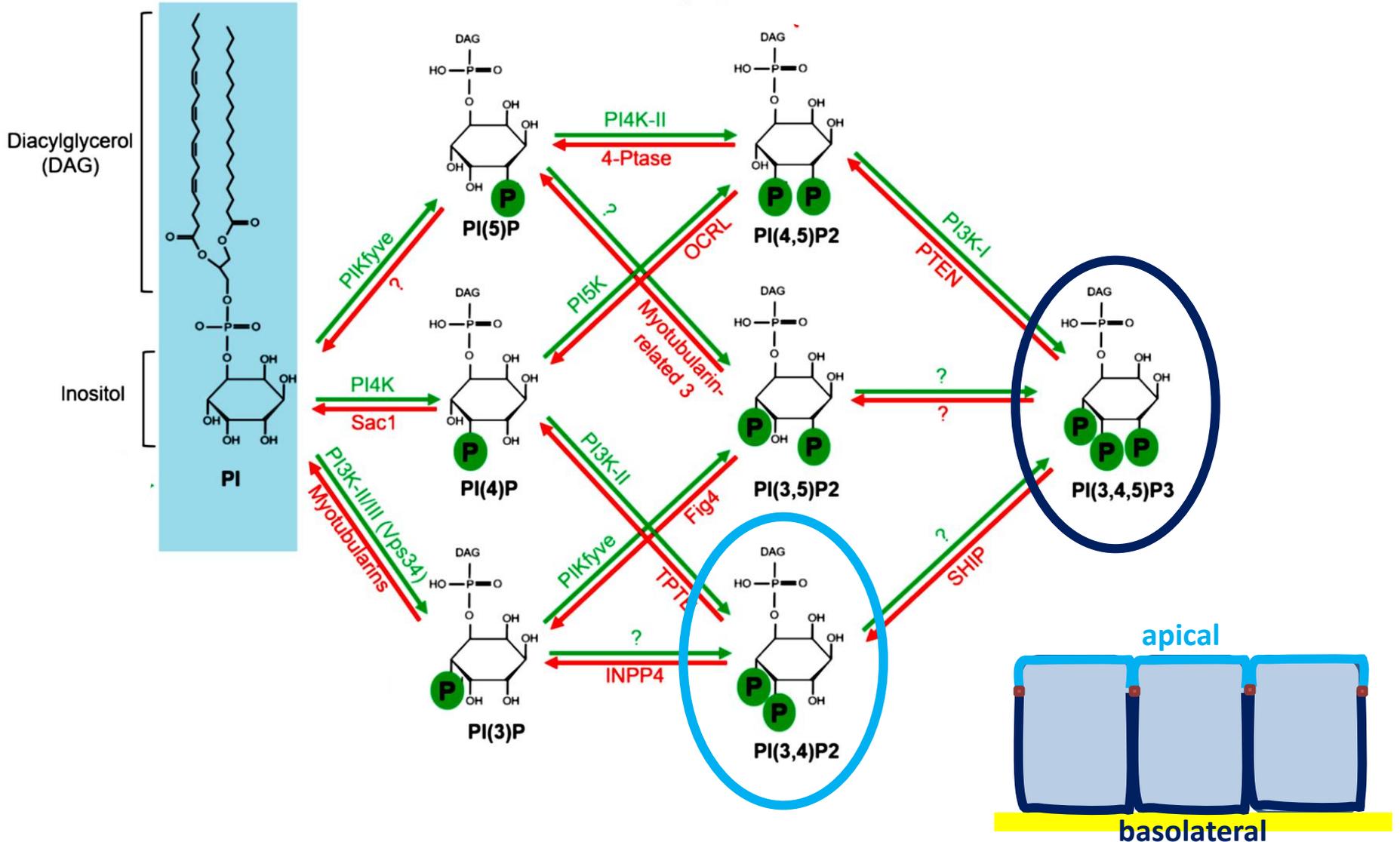
Bennett 2009 Cold Spring Harb Perspect Biol.
doi: 10.1101/cshperspect.a003012

Lopez et al 2005 J Biol Chem
DOI: 10.1074/jbc.M413351200



RhBG
ZO-1

Polaridad en células epiteliales: Localización diferencial de lípidos



Polaridad en células epiteliales:

Complejos citoplásmicos que estabilizan dominios

(A) CÉLULA NO POLARIZADA



LKB1 inactiva

(B) CÉLULA POLARIZADA



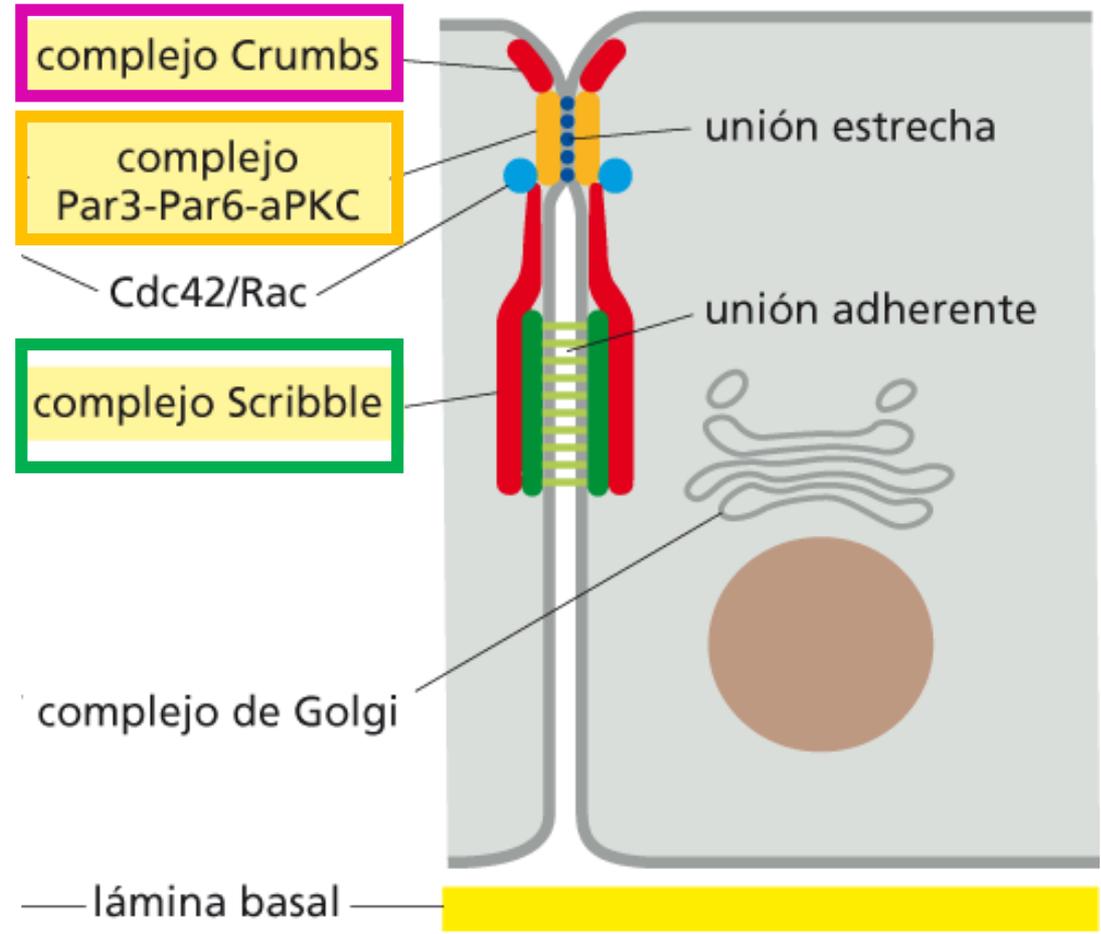
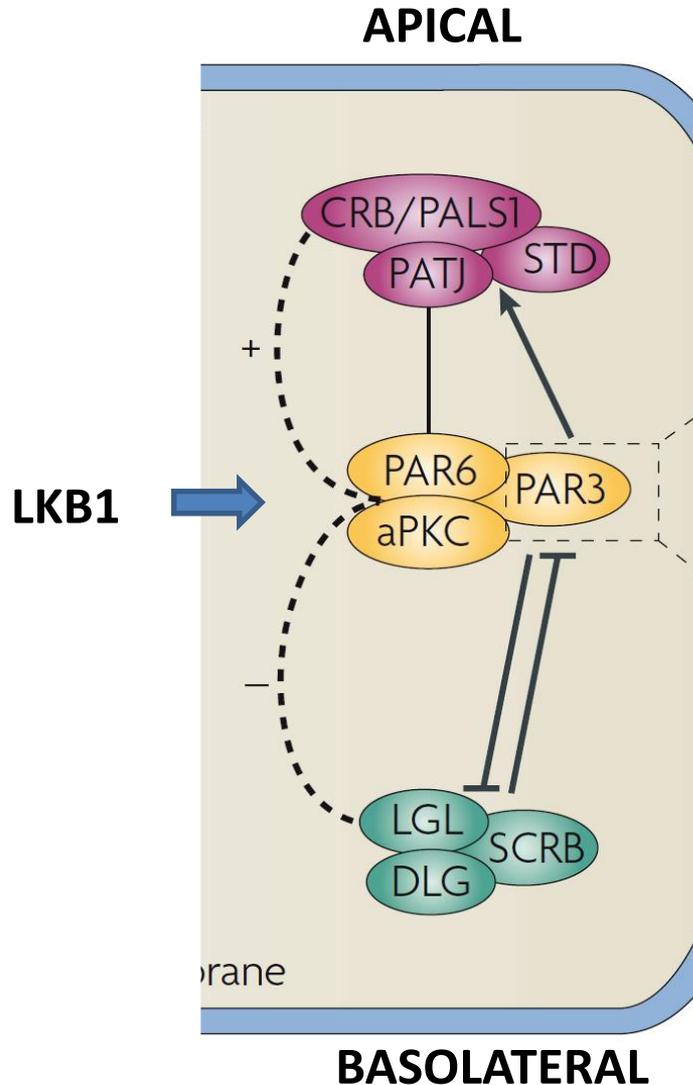
LKB1 activa

10 μ m

LKB1 (Par4) \rightarrow kinasa de Ser/Thr

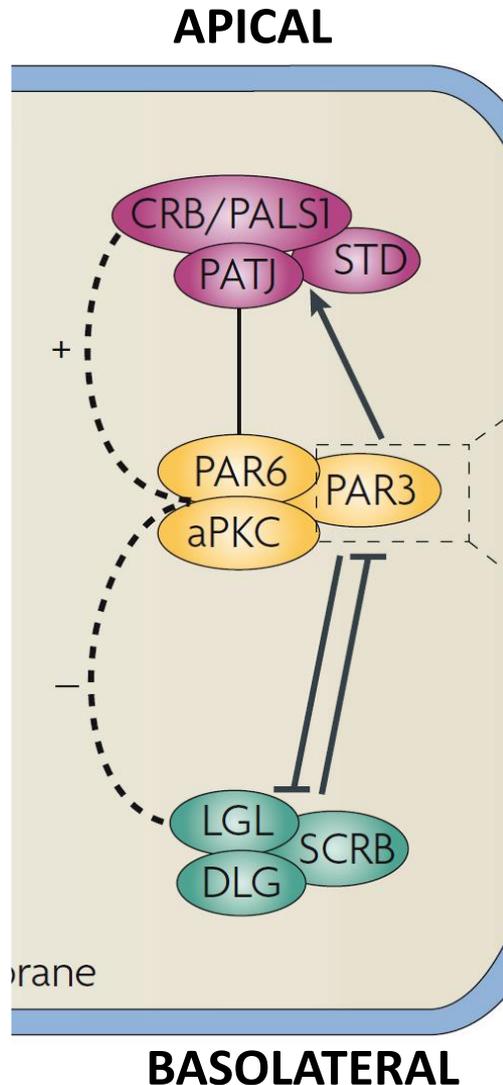
Polaridad en células epiteliales:

Complejos citoplásmicos que estabilizan dominios



Polaridad en células epiteliales:

Complejos citoplásmicos que estabilizan dominios



Info sobre densidad, geometría, orientación, fuerzas → CRUMBs → vía HIPPO → crecimiento, proliferación, supervivencia

→ Rho GTPasas (Rho, Rac, Cdc42), sus GEF y GAPs

→ regulación del citoesqueleto

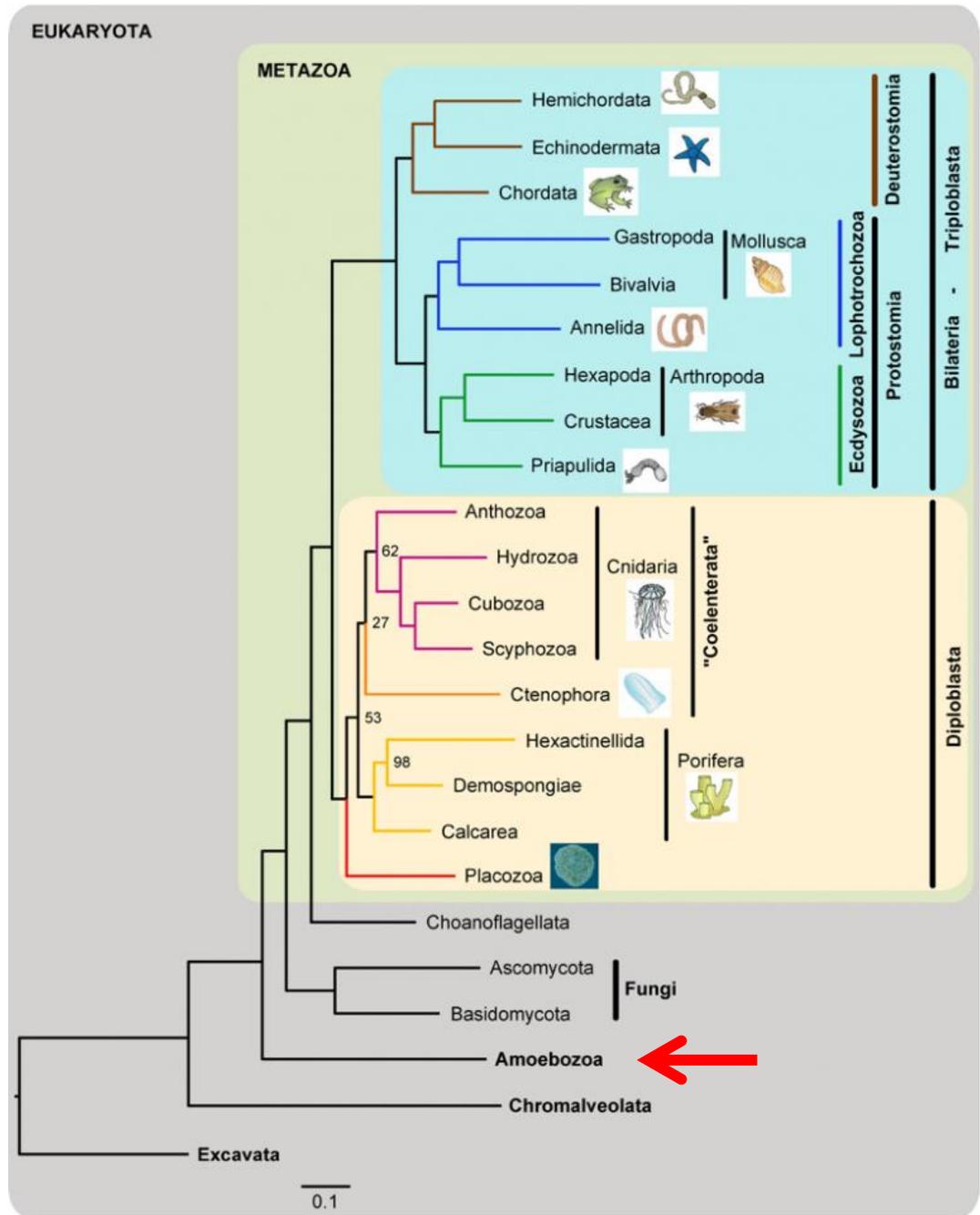
→ tráfico polarizado de membrana

→ ensamblaje de uniones estrechas

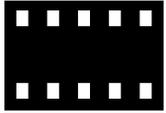
→ polaridad de fosfolípidos (PIP2 vs PIP3)

→ división asimétrica y orientación de uso mitótico

Cadherinas: están en todos los metazoarios



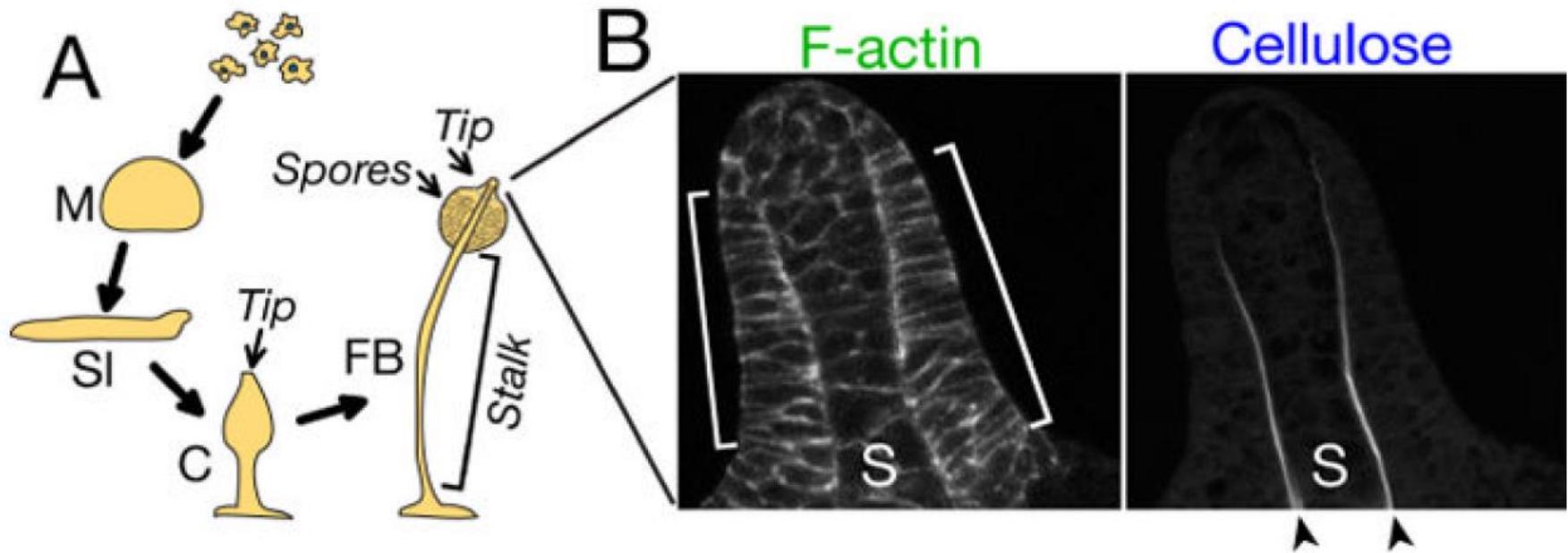
Dictyostelium discoideum



<https://youtu.be/5h8WOWEqP6o>



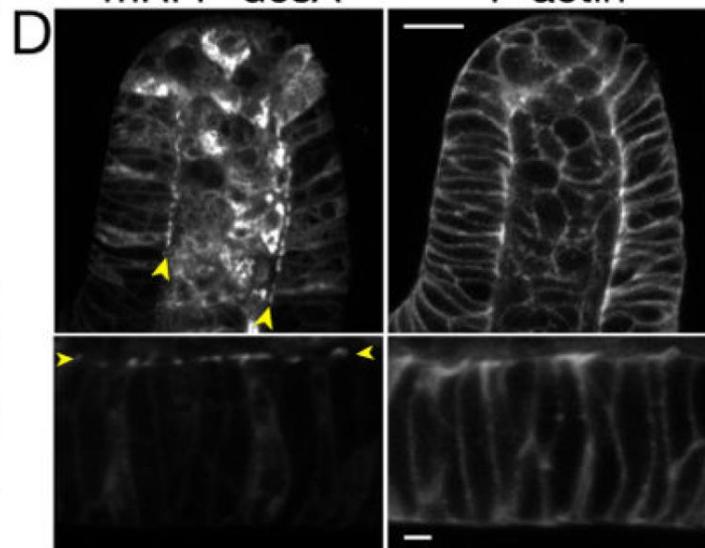
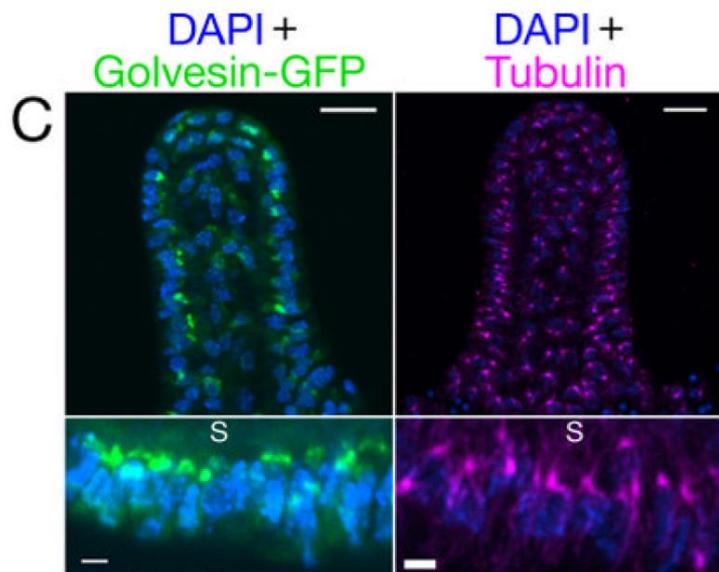
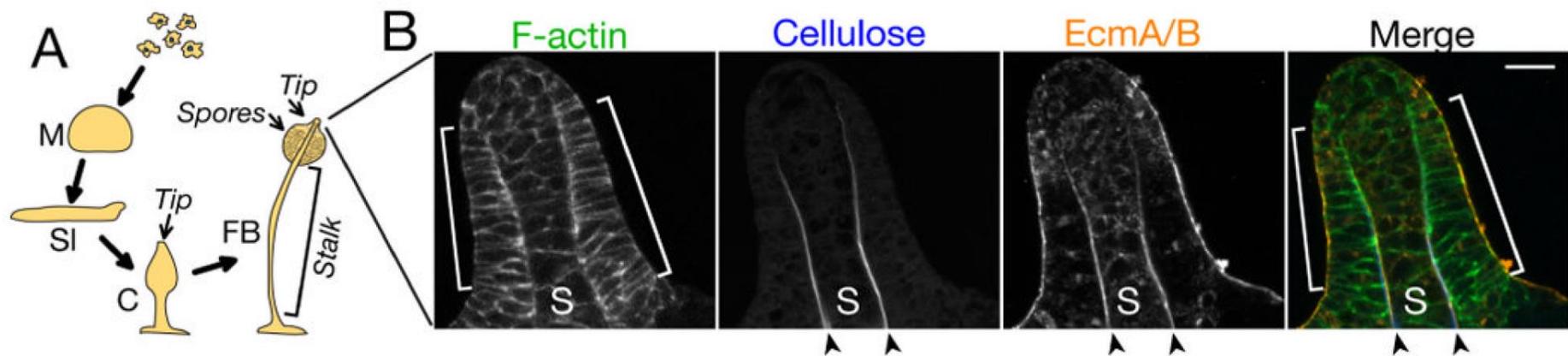
Dictiostelium discoideum



D. discoideum no tiene gen codificante para cadherina, si para proteína similar a α -catenina y otra similar a β -catenina.

Lo que vemos en la imagen ¿son células epiteliales?

→ diseñar dos experimentos diferentes para comprobarlo o descartarlo. En cada caso aclarar hipótesis, metodología y resultados esperados.



Bibliografía:

- Alberts 6^o Ed – Cap19
- Mellman y Nelson 2008 Nat Rev Mol Cell Biol
doi:10.1038/nrm2525