

# ADESIONE E GIUNZIONI

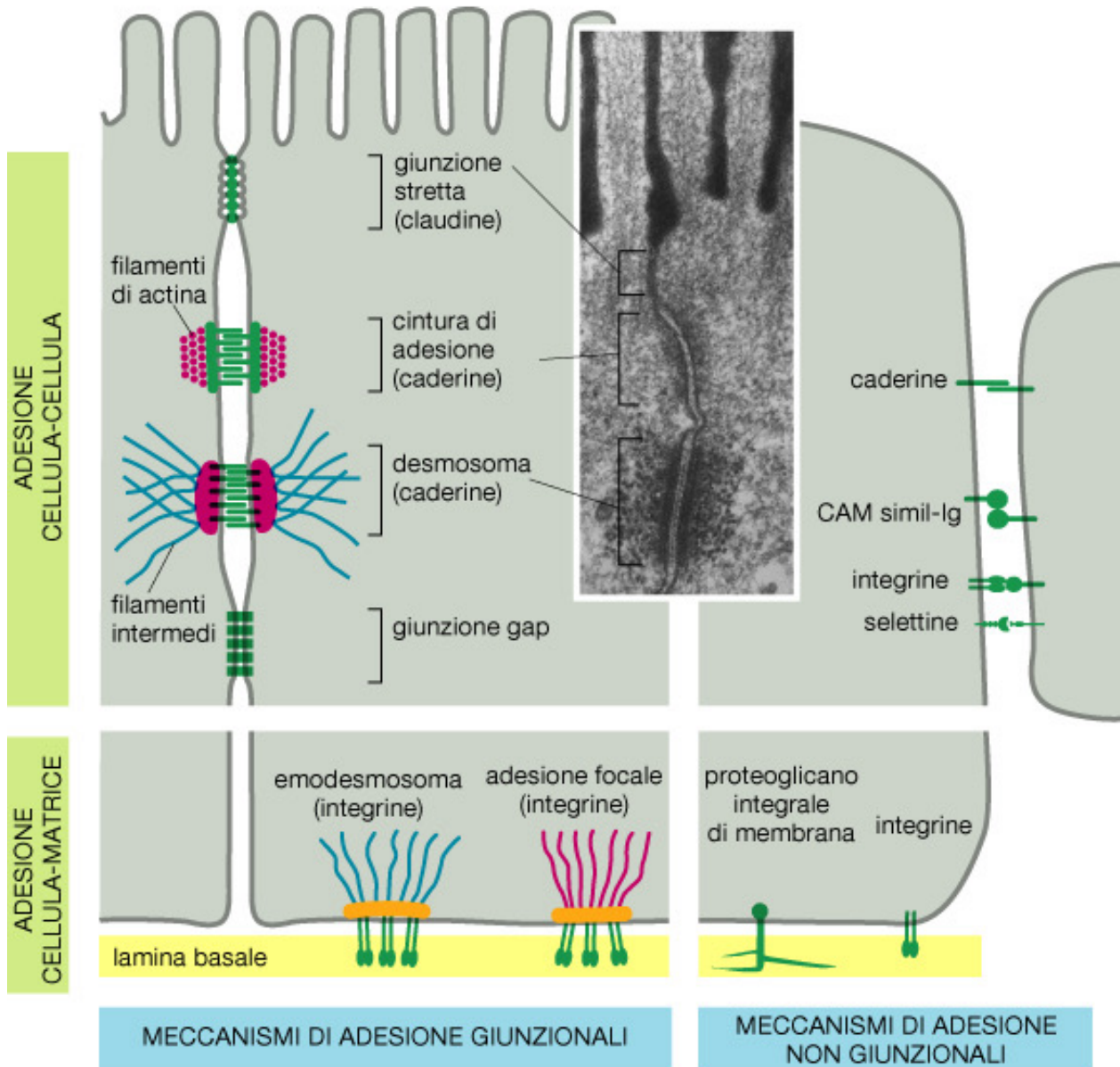
Maraldi-Tacchetti, cap. 10

Alberts, cap. 19

Lewin, cap. 13

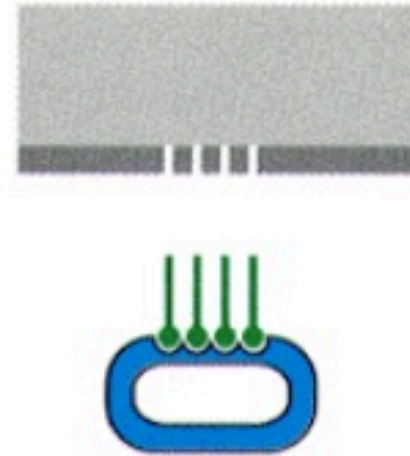
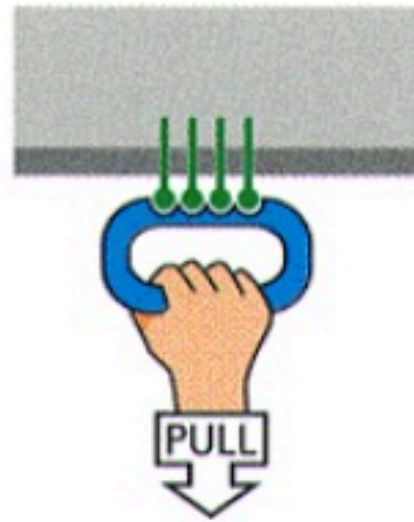
Karp, cap. 7

# Le cellule aderiscono ad altre cellule e alla matrice extracellulare tramite proteine integrali di membrana



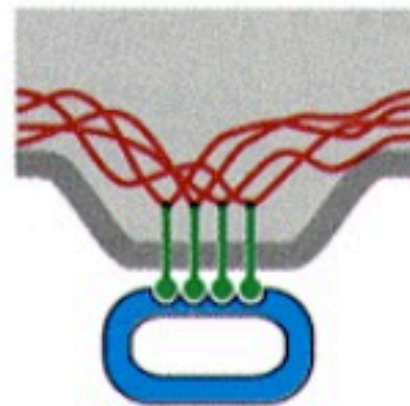
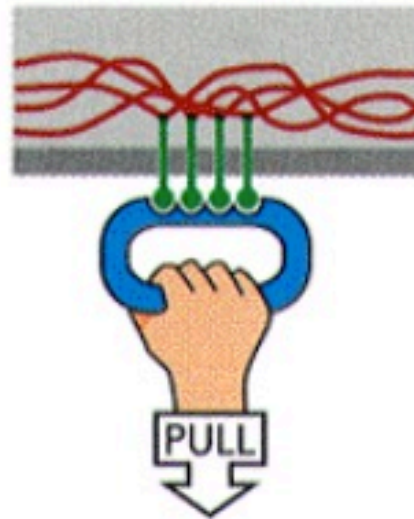
Queste proteine possono prendere parte alla formazione di specializzazioni della membrana chiamate **giunzioni**, oppure possono mediare un'adesione **diffusa**

**Senza  
attacco al  
citoscheletro**



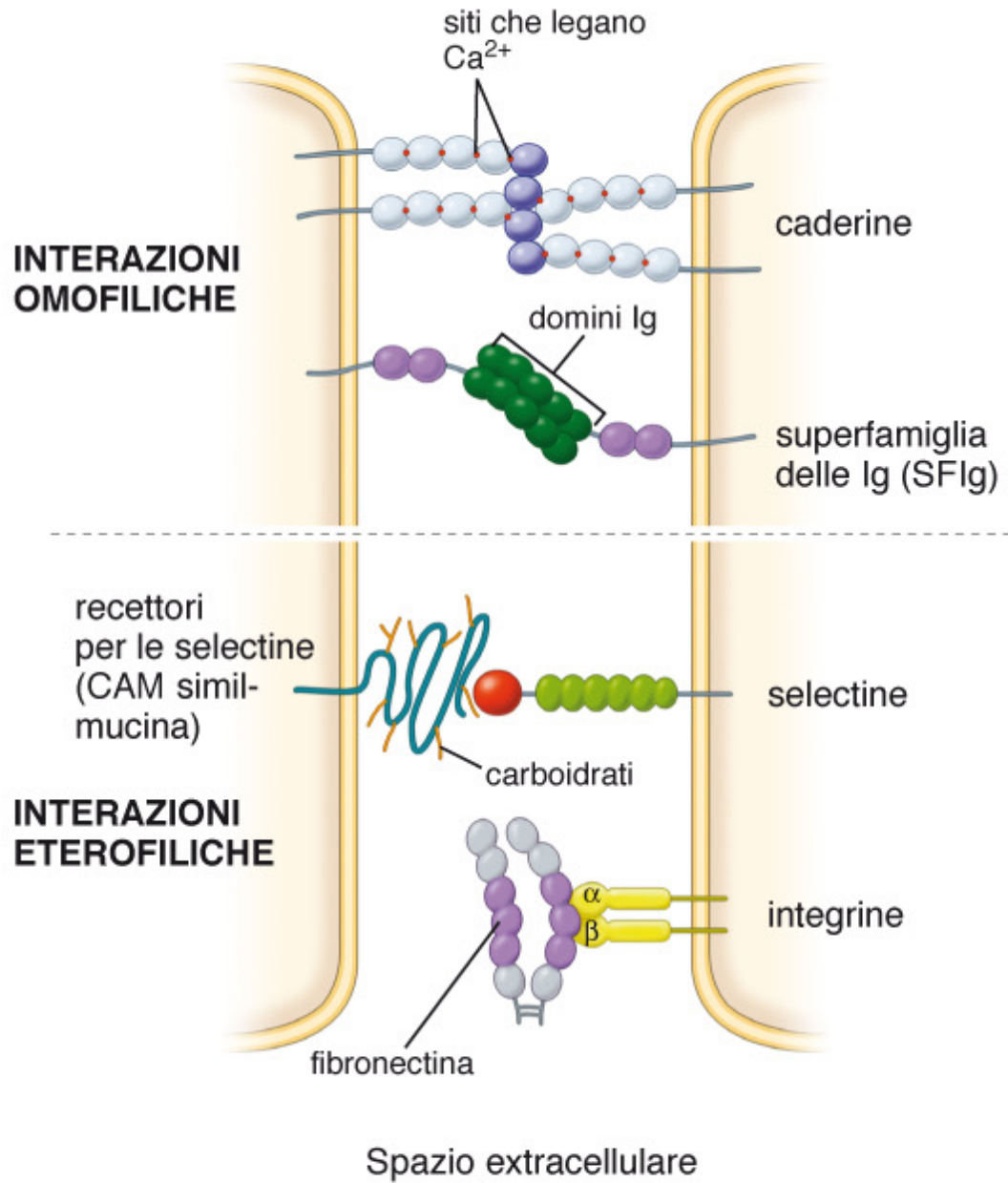
**Nessuna  
resistenza  
agli stress  
meccanici**

**con attacco  
al  
citoscheletro**



**Resistenza  
alla trazione**

# Le proteine di adesione possono interagire con i loro bersagli tramite legami non covalenti di tipo omofilico o eterofilico

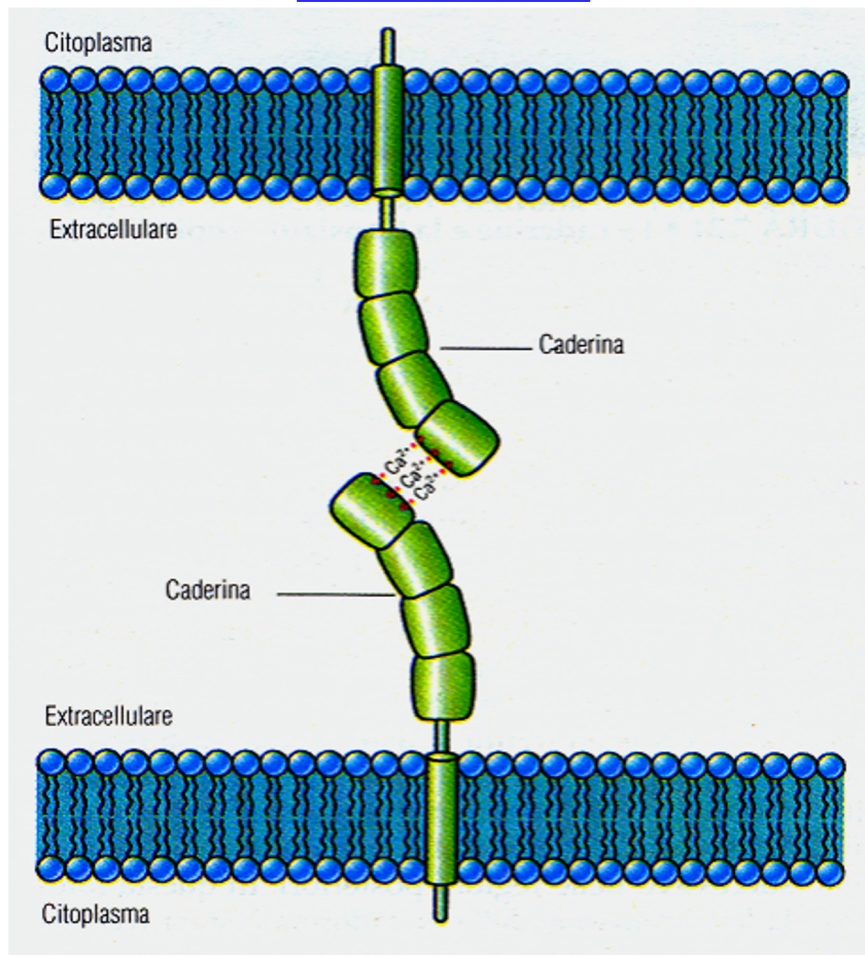


Legame omofilico: la proteina di adesione si lega ad una molecola dello stesso tipo situata in un'altra cellula

Legame eterofilico: la proteina di adesione si lega ad una molecola differente situata nello spazio extracellulare

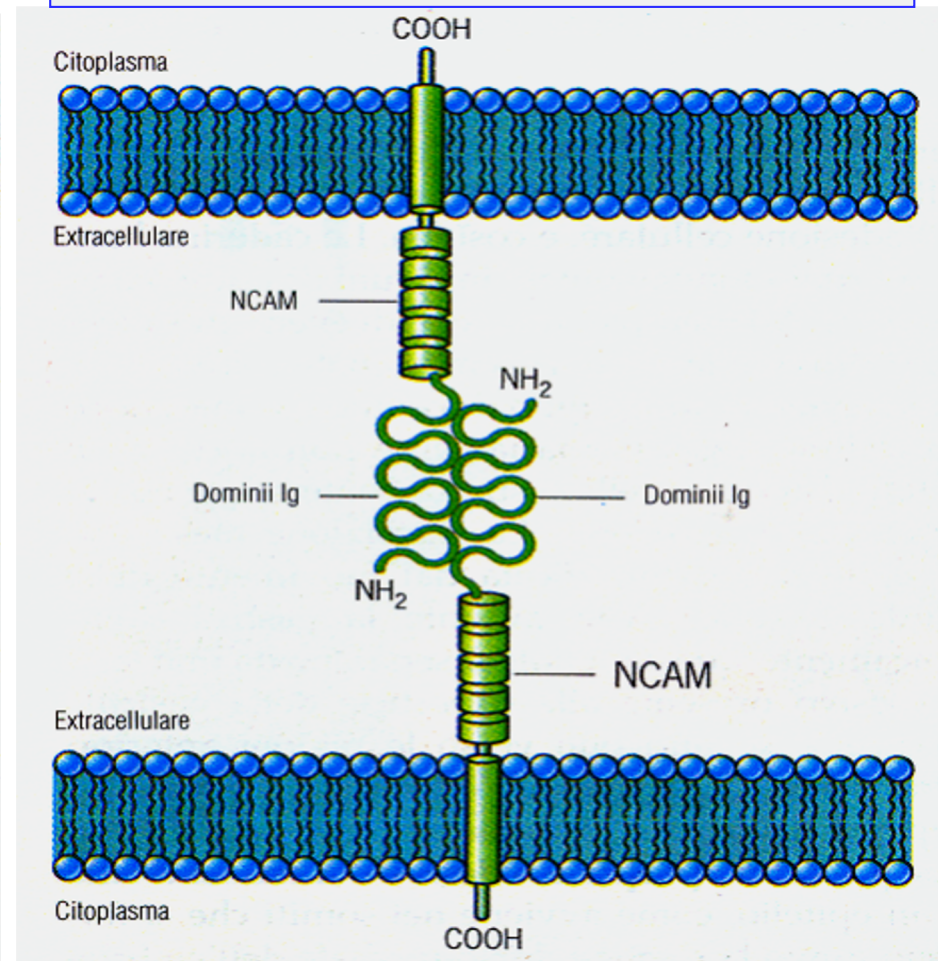
# Proteine di adesione che si legano in modo omofilico: le caderine e le CAM

Caderine



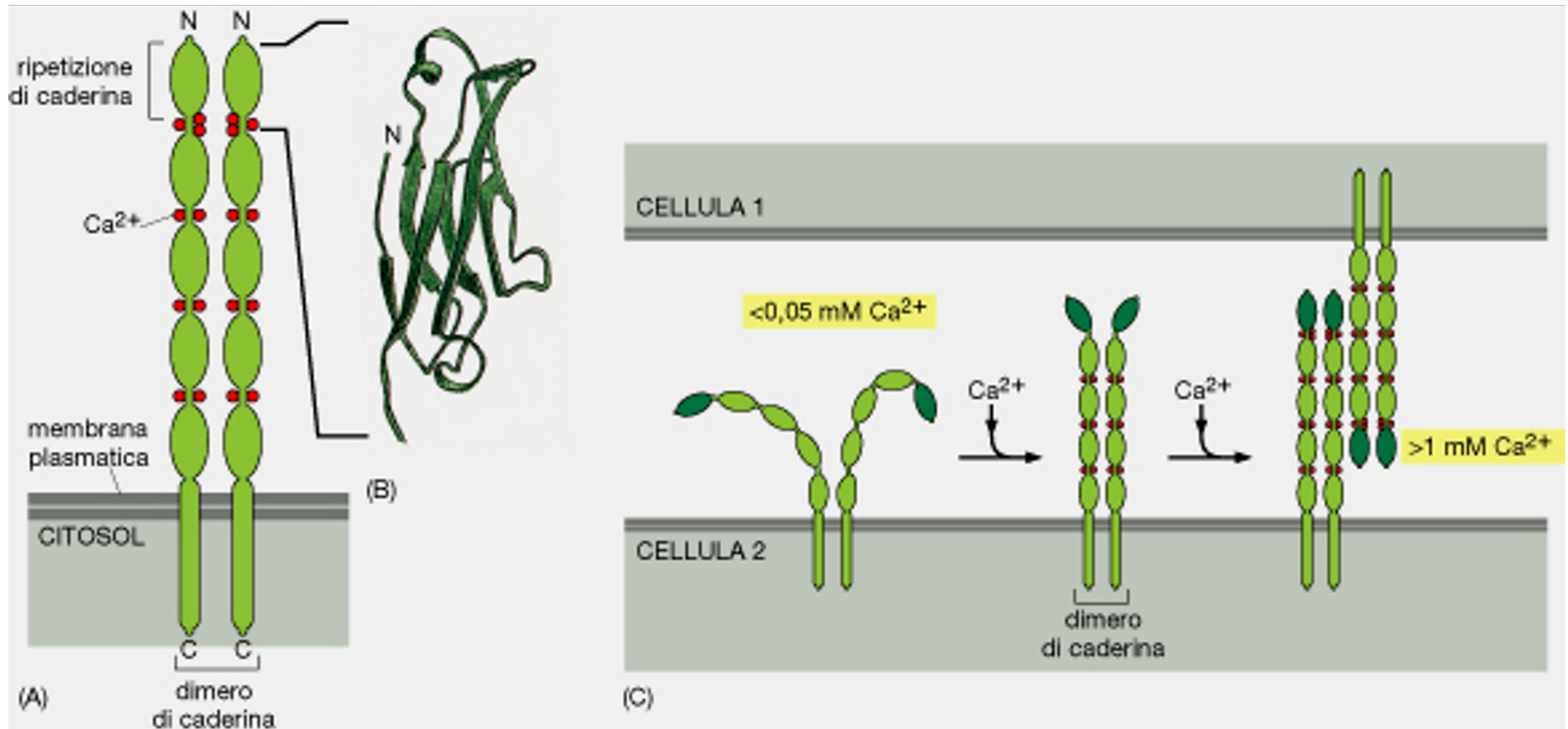
Adesione cellula-cellula  
Ca<sup>2+</sup>-dipendente

CAM (*cell adhesion molecule*)



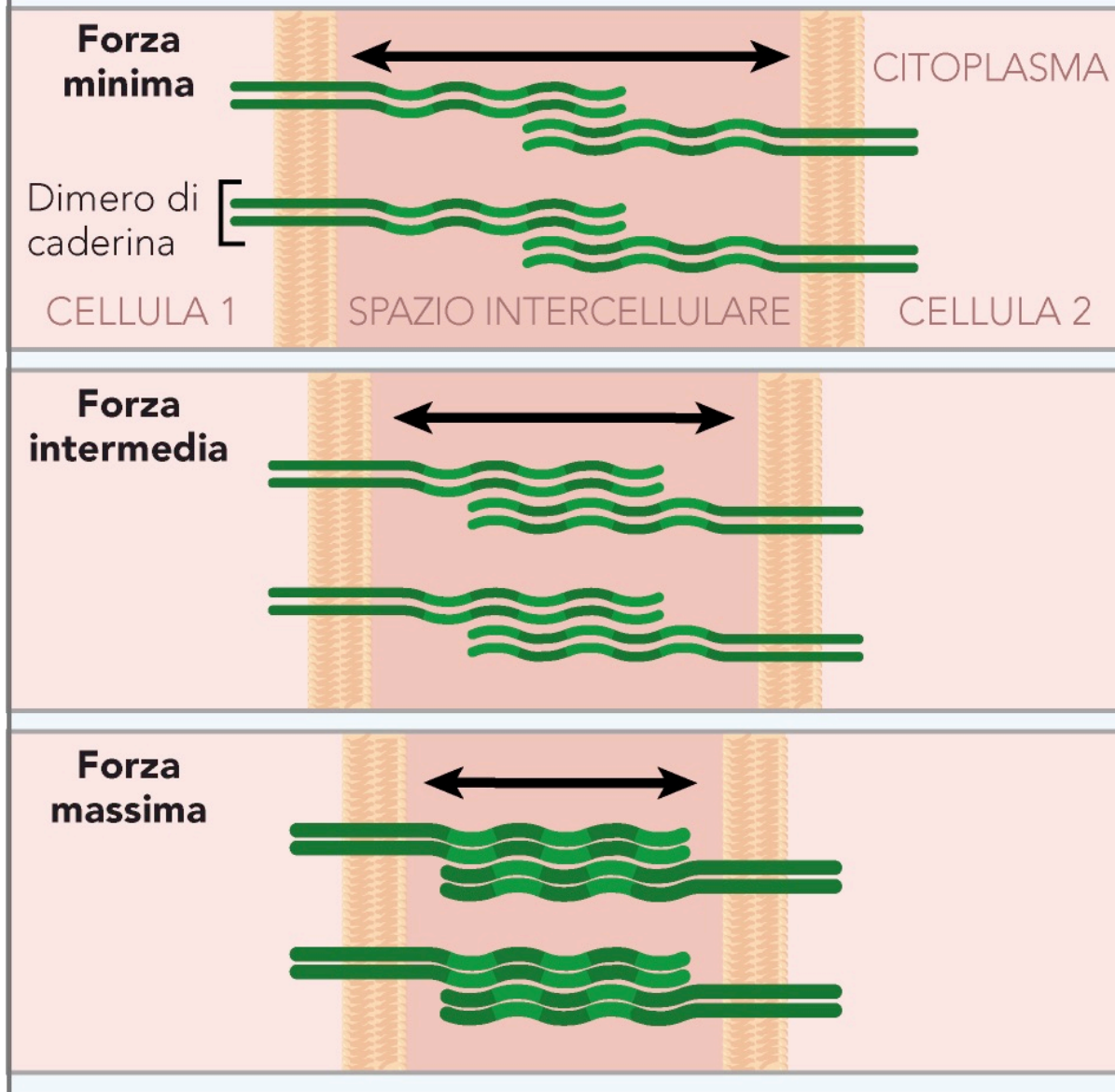
Adesione cellula-cellula  
Ca<sup>2+</sup>-indipendente

## Caderine: mediano adesione cellula-cellula $\text{Ca}^{2+}$ -dipendente



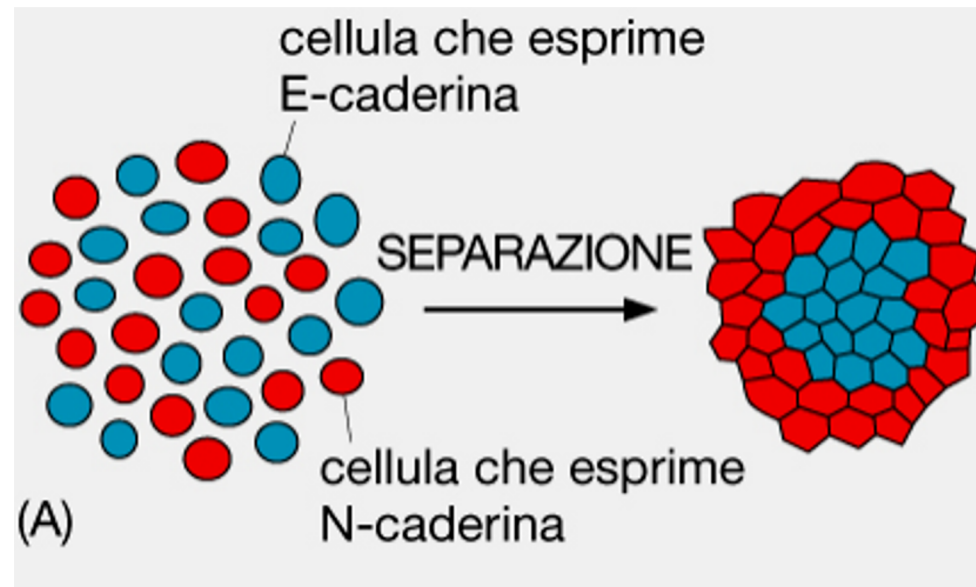
Le caderine sono proteine transmembrana dotate di un dominio citoplasmatico, un dominio transmembrana e una porzione extracelulare formata da diversi domini. Questi domini si dispongono in modo perpendicolare alla superficie cellulare solo se sono legati allo ione calcio. Questo è necessario perchè le caderine possano formare dimeri, ovvero le unità che mediano l'adesione cellulare.

## Regolazione della forza del legame tra dimeri di caderina in base al grado di sovrapposizione



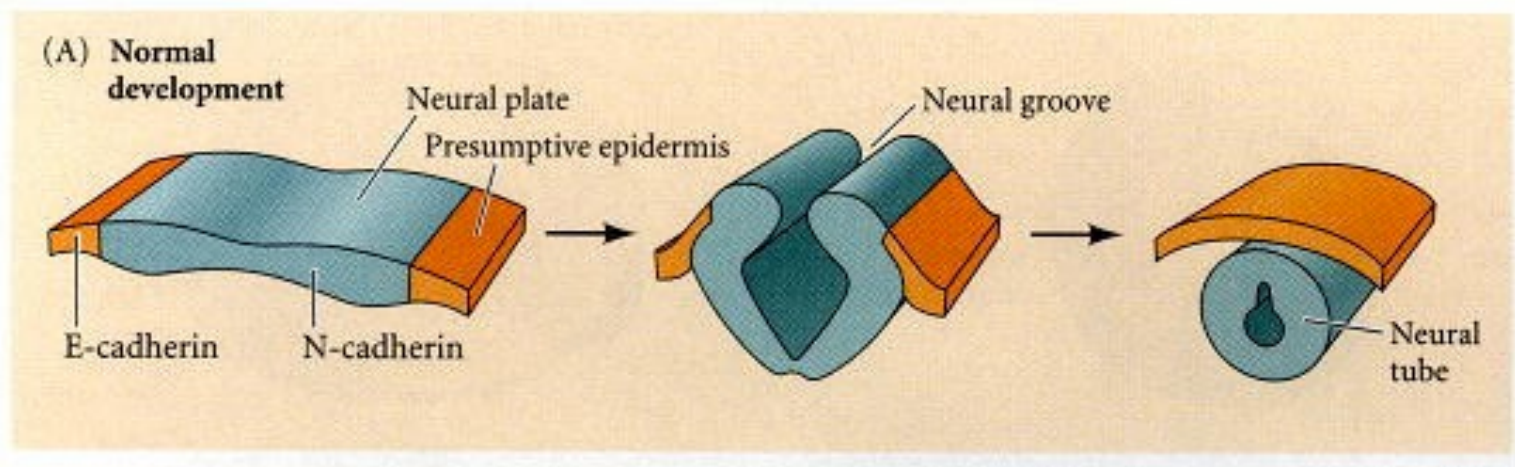
L'adesione è mediata dall'interazione non covalente di due dimeri di caderina situati sulle membrane di cellule adiacenti, tramite i loro domini extracellulari.

Questo produce una sovrapposizione di questi domini. Tanto più elevato sarà il grado di sovrapposizione tanto sarà più forte il legame

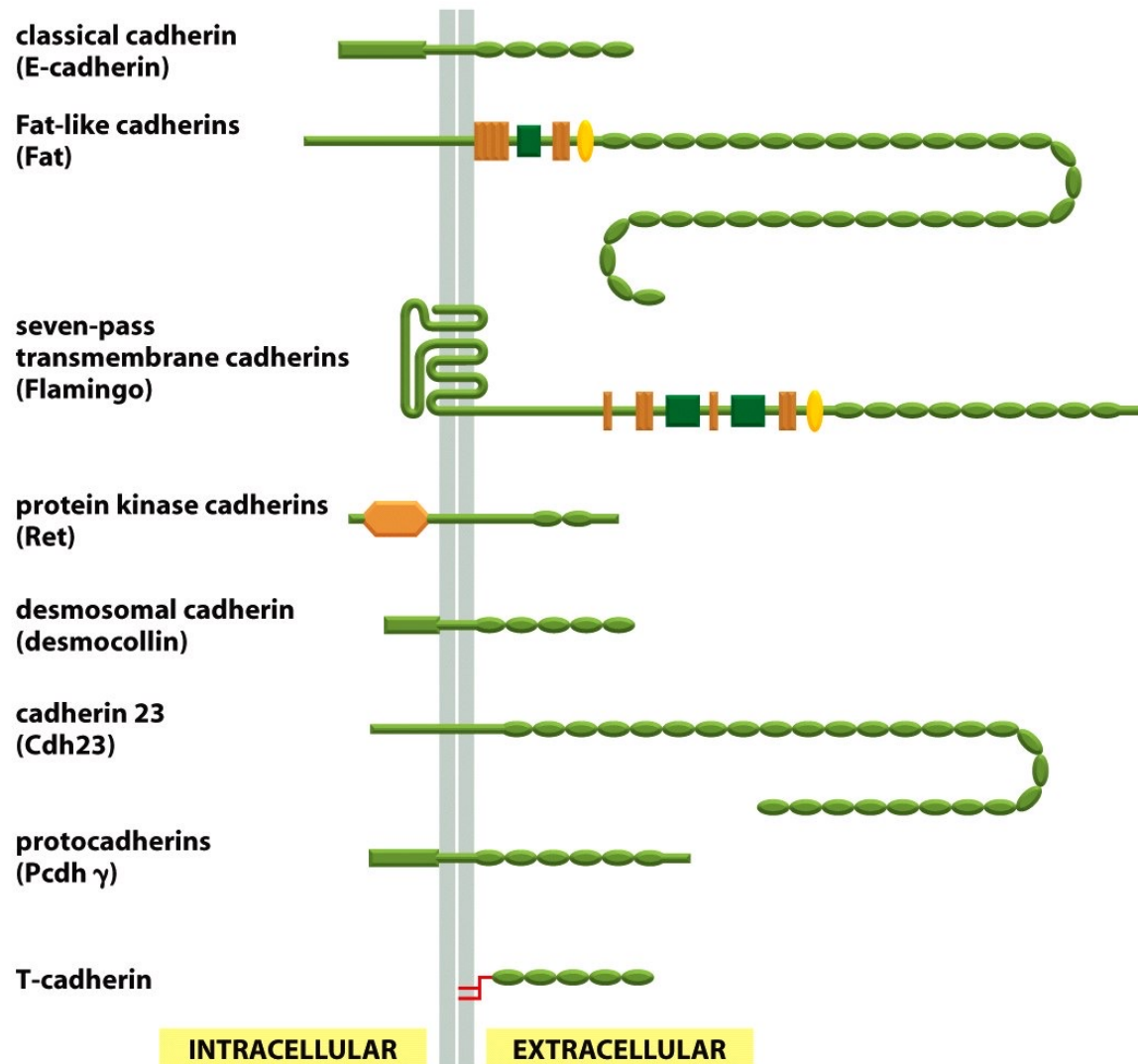


Esistono vari tipi di caderina. L'interazione è possibile solo tra caderine dello stesso tipo, mentre non avviene tra caderine di tipo diverso.

Le cellule tenderanno a formare gruppi compatti con altre cellule che esprimono lo stesso tipo di caderina, mentre si allontaneranno da cellule che esprimono un tipo diverso di caderina sulla loro superficie



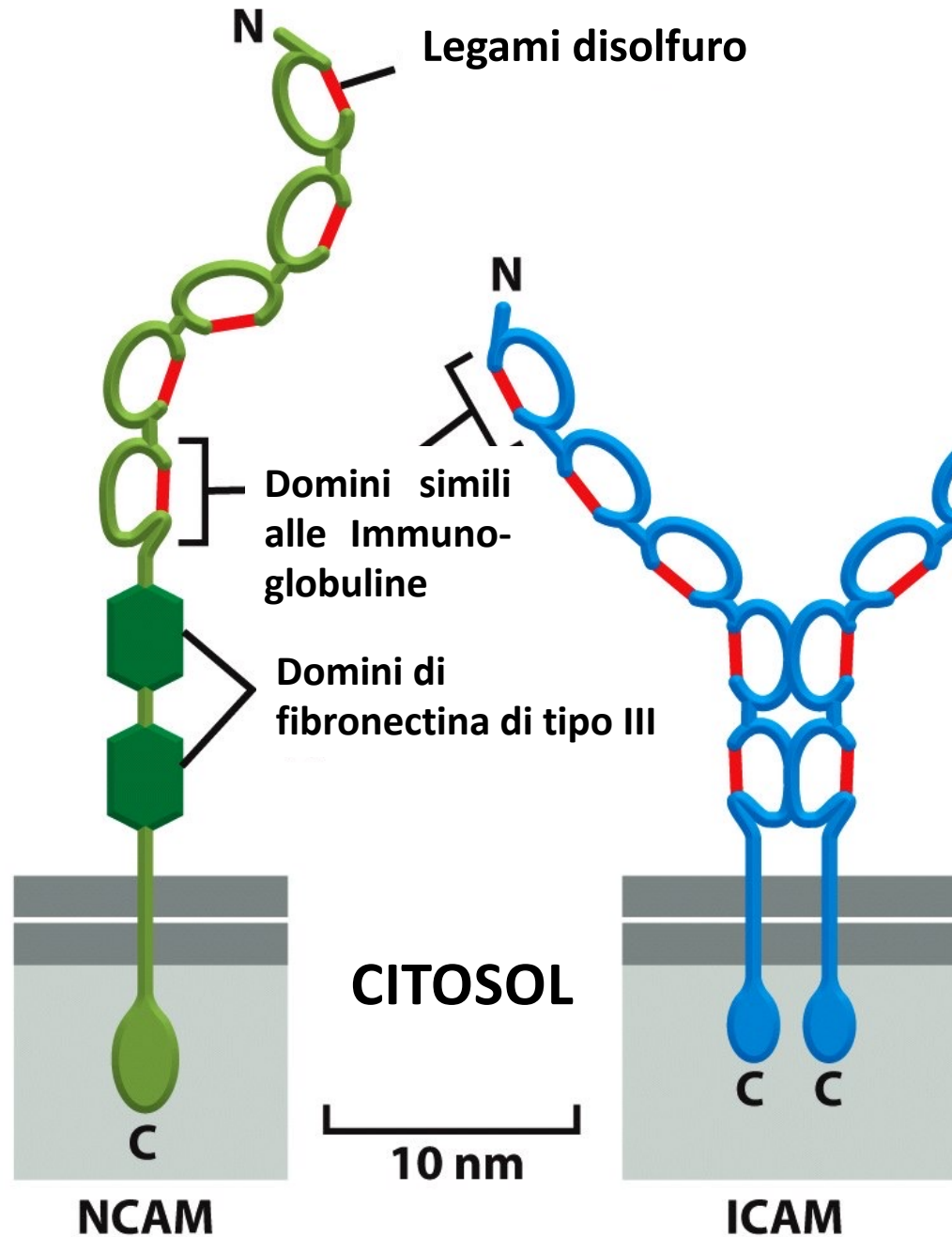




I vari tipi di caderina si possono poi raggruppare in classi più ampie:

- Caderine classiche (E-caderina, N-caderina e altre): possono essere giunzionali che non giunzionali
- Caderine desmosomiali (desmocolline e desmogleine): sono solo giunzionali
- Protocaderine: sono solo non giunzionali
- Altre

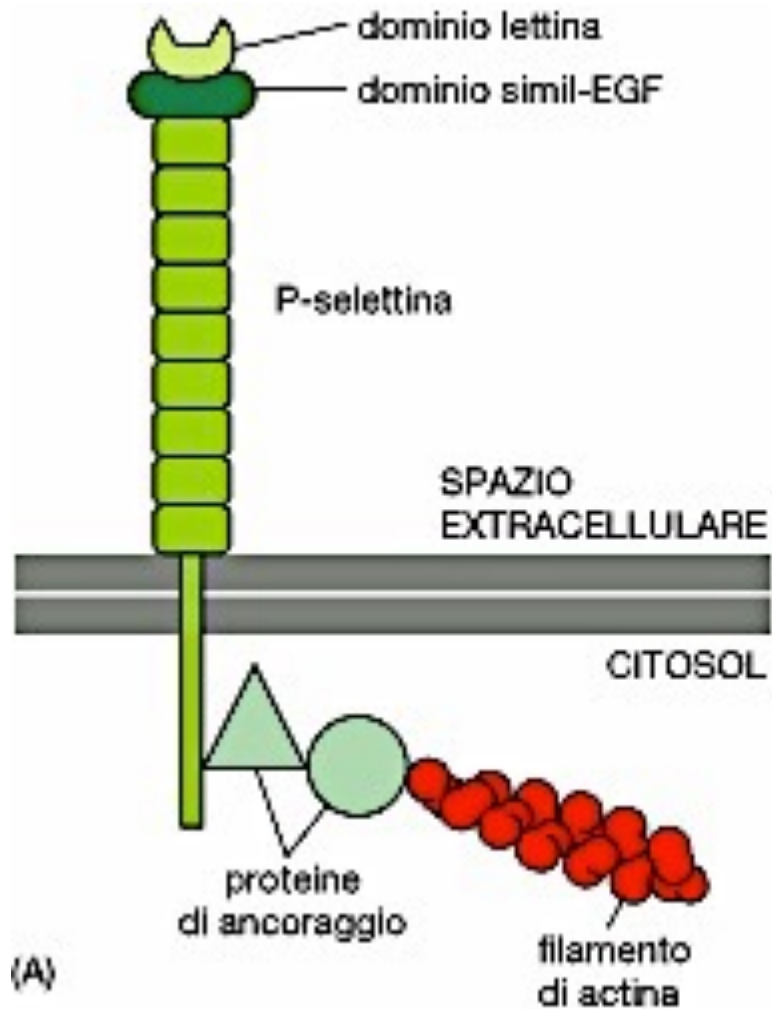
CAM: mediano adesione cellula-cellula Ca<sup>2+</sup>-indipendente



Le CAM hanno domini extracellulari legati da ponti disolfuro e con caratteristiche simili a quelli degli anticorpi. Per questa ragione sono detti immunoglobulin-like (Ig-like)

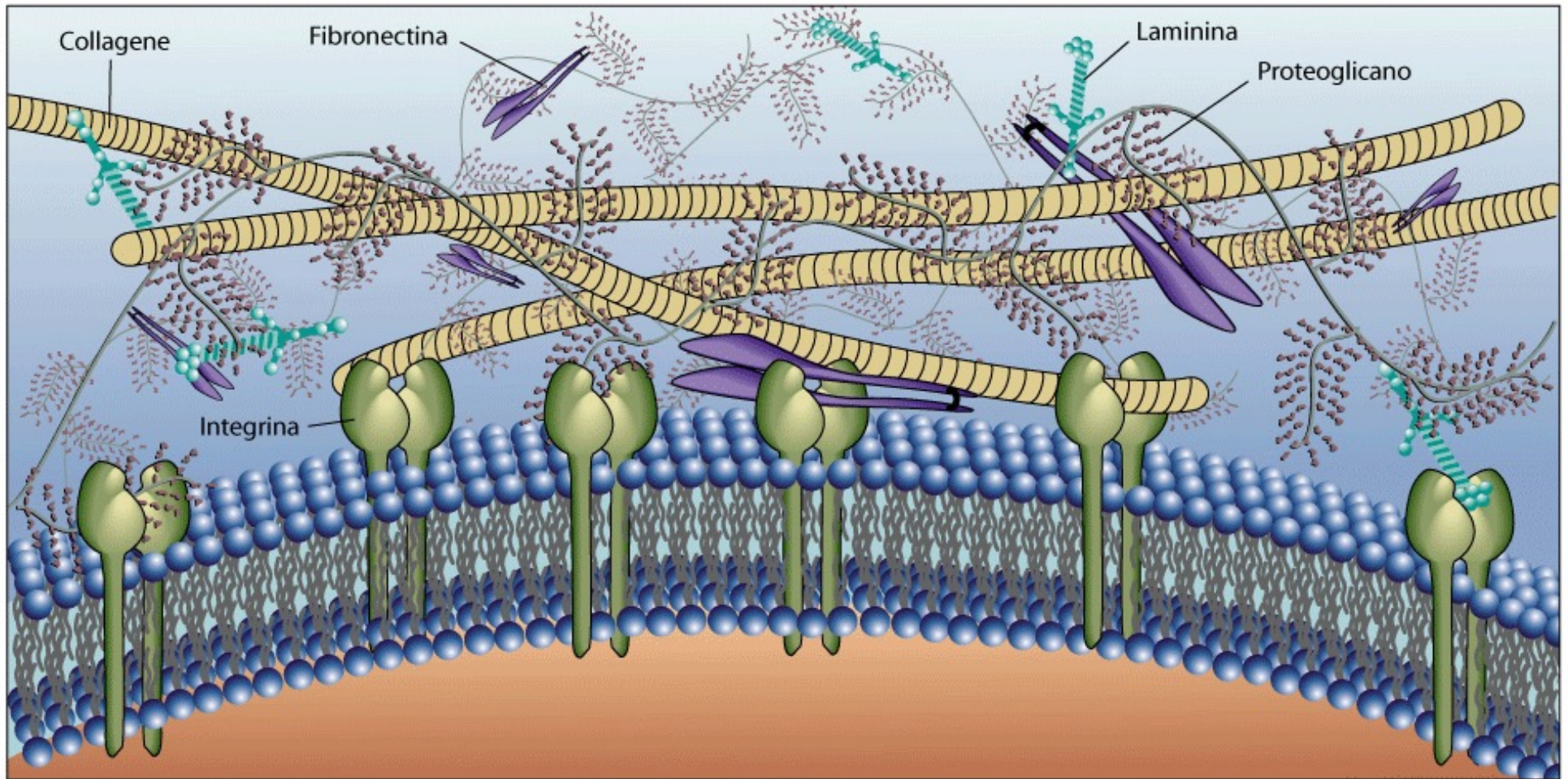
Mediano solo l'adesione diffusa, non sono giunzionali

## Proteine che mediano l'adesione eterofilica: le Selectine



Le selectine o selettine sono proteine di adesione non giunzionali che riconoscono molecole (spesso carboidrati) diverse da loro stesse

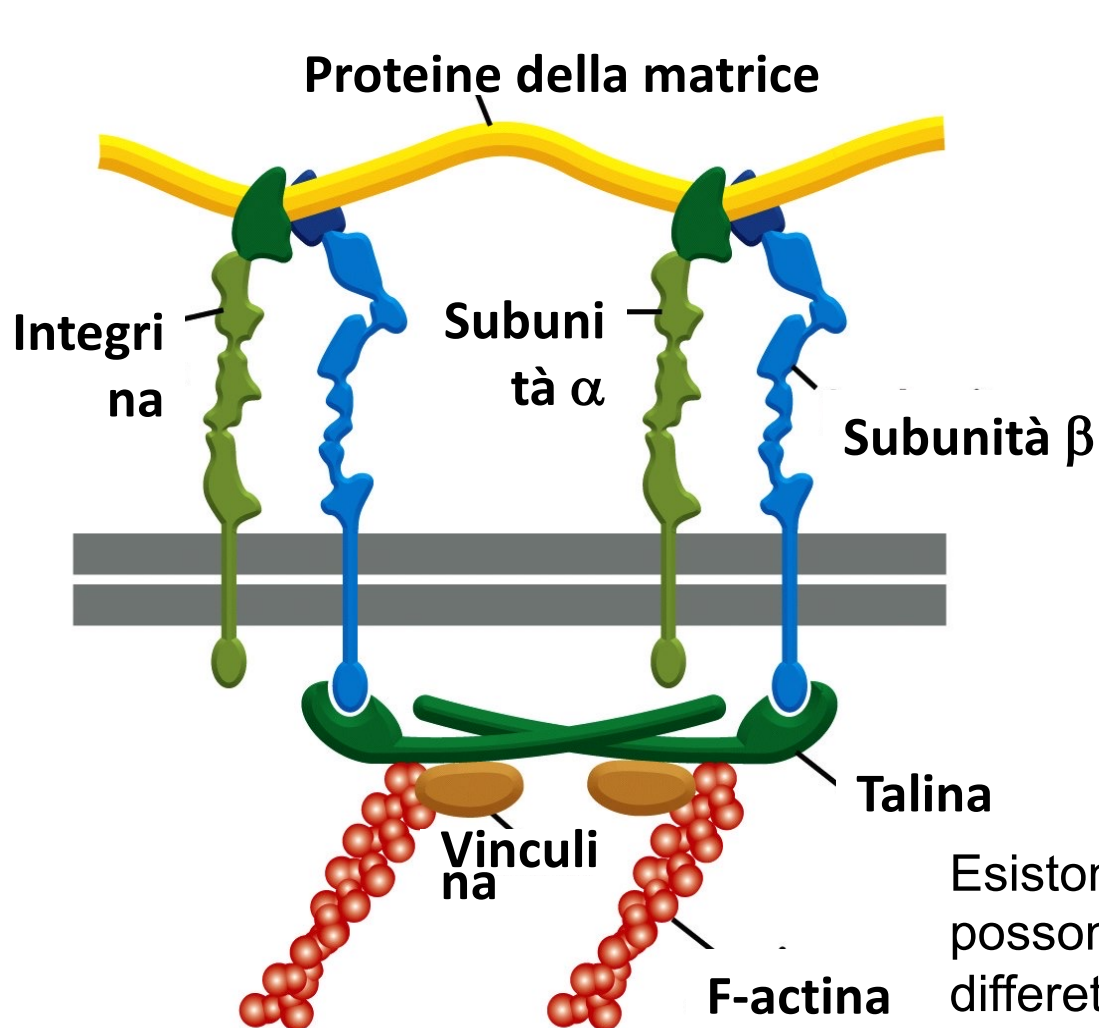
# INTERAZIONE CELLULA-MATRICE EXTRACELLULARE



La matrice extracellulare è un'impalcatura costituita da lunghe catene proteiche o di carboidrati situata negli spazi extracellulari

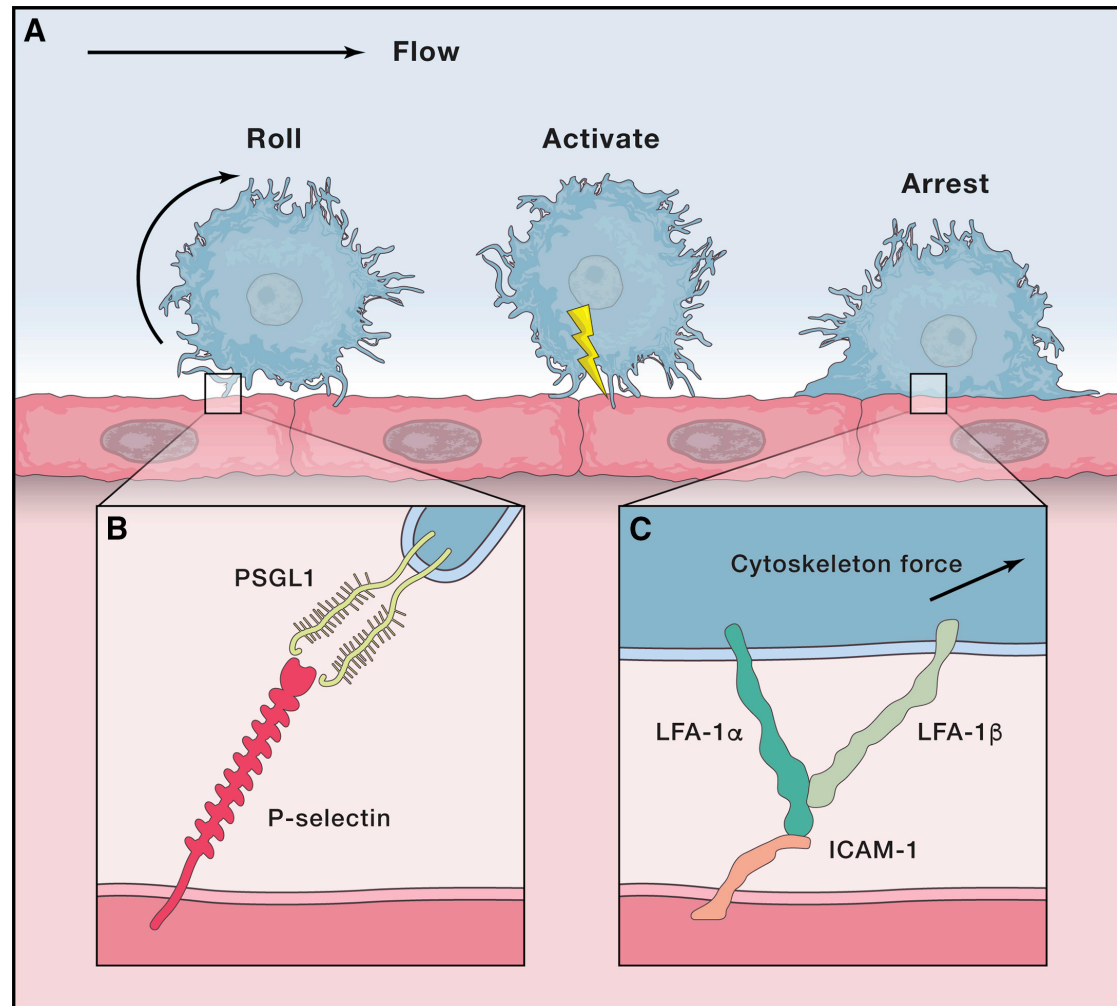
## L'interazione cellula-matrice è dovuto principalmente alle integrine

Le integrine sono dimeri di  $\alpha$ - e  $\beta$ -integrina, che formano come delle pinze in grado di legare specifiche molecole della matrice extracellulare



Esistono vari tipi di  $\alpha$ - e  $\beta$ -integrina, che possono combinarsi in molecole di integrina differenti, capaci di legare differenti molecole della matrice.

# Processo di adesione dei leucociti all'endotelio dei vasi in un sito di infiammazione



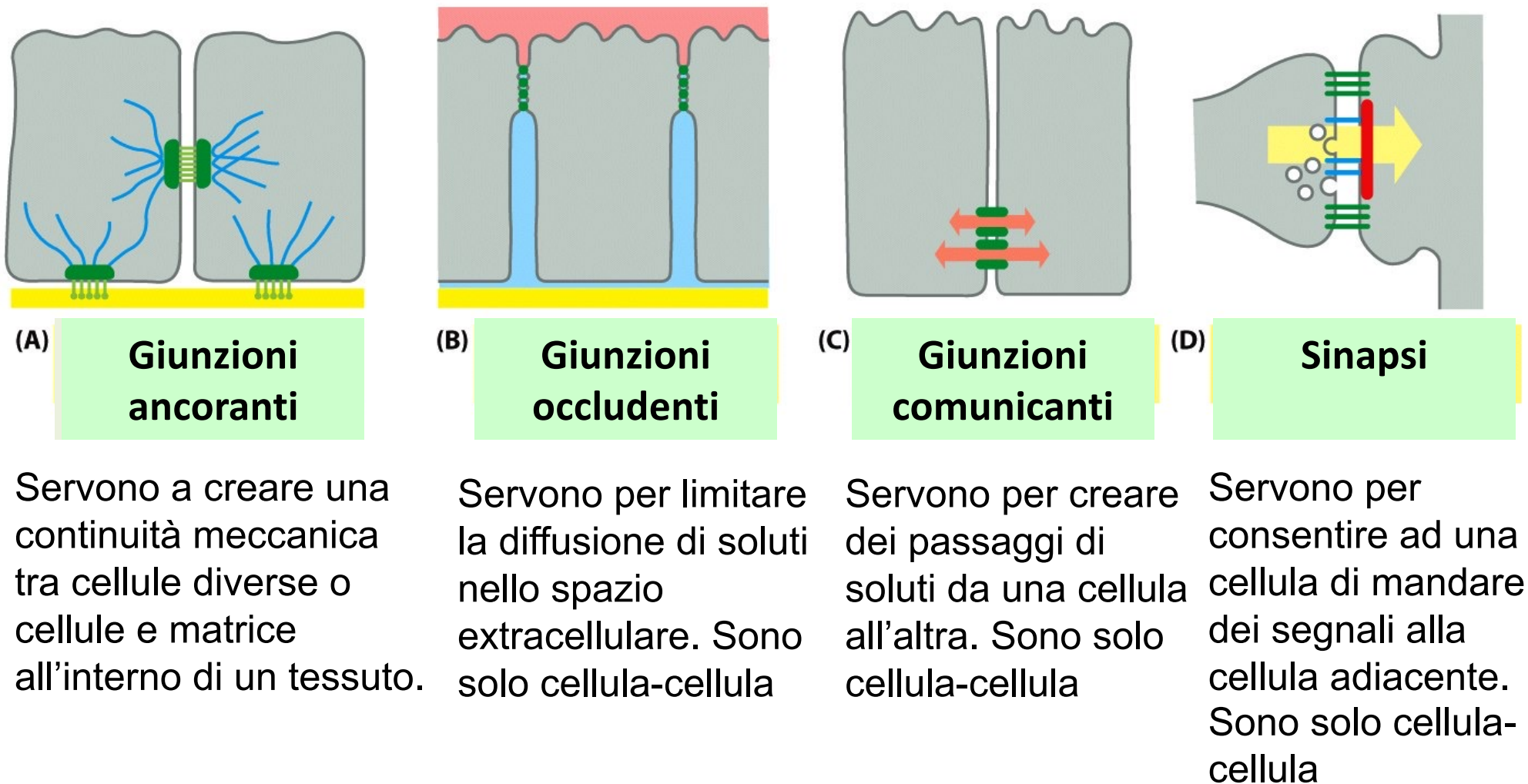
rotolamento:  
adesione debole  
mediata da selettine

arresto: adesione  
stabile mediata da  
integrine (LFA)

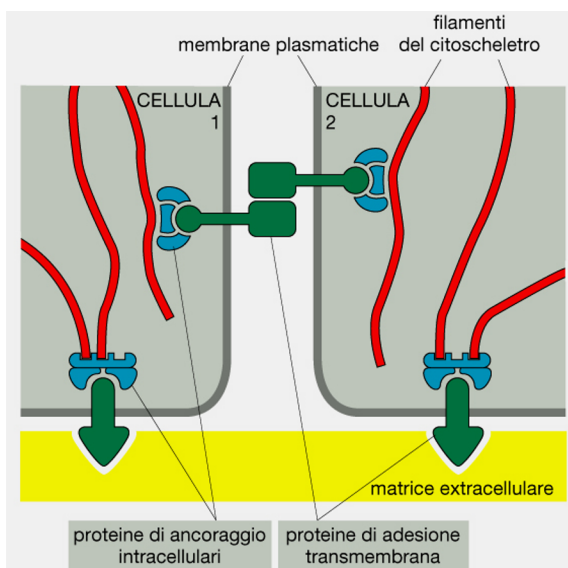
segue la diapedesi del  
leucocita che supera la  
barriera endoteliale e  
penetra nel tessuto  
sottostante

# GIUNZIONI

Sono delle specializzazioni della membrana plasmatica dove sono concentrate proteine di adesione. Esistono quattro tipi di giunzioni che si distinguono per funzioni aggiuntive oltre all'adesione



# GIUNZIONI ANCORANTI

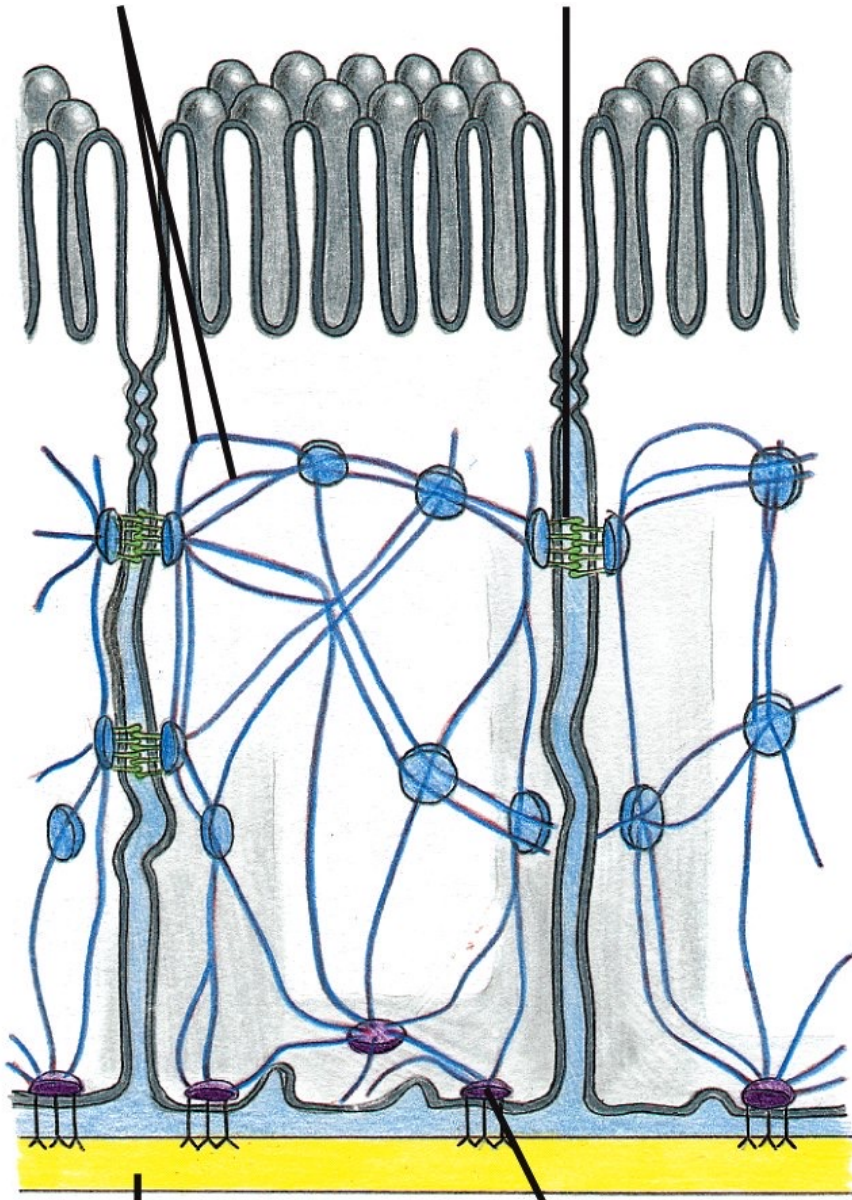


JUNCTION	TRANSMEMBRANE ADHESION PROTEIN	EXTRACELLULAR LIGAND	INTRACELLULAR CYTOSKELETAL ATTACHMENT	INTRACELLULAR ANCHOR PROTEINS
<i>Cell-Cell</i>				
Adherens junction	cadherin (E-cadherin)	cadherin in neighboring cell	actin filaments	$\alpha$ - and $\beta$ -catenins, vinculin, $\alpha$ -actinin, plakoglobin ( $\gamma$ -catenin)
Desmosome	cadherin (desmoglein, desmocollin)	desmogleins and desmocollins in neighboring cell	intermediate filaments	desmoplakins, plakoglobin ( $\gamma$ -catenin)
<i>Cell-Matrix</i>				
Focal adhesion	integrin	extracellular matrix proteins	actin filaments	talin, vinculin, $\alpha$ -actinin, filamin
Hemidesmosome	integrin $\alpha_6\beta_4$ , BP180	extracellular matrix proteins	intermediate filaments	plectin, BP230

Le giunzioni ancoranti sono sempre connesse a filamenti del citoscheletro. Possono mediare l'adesione cellula-cellula o l'adesione cellula-matrice. Il tipo di proteine di adesione e di filamenti citoscheletrici associati alla giunzione cambia molto a seconda del tipo di giunzione



Filamenti intermedi **Desmosoma**

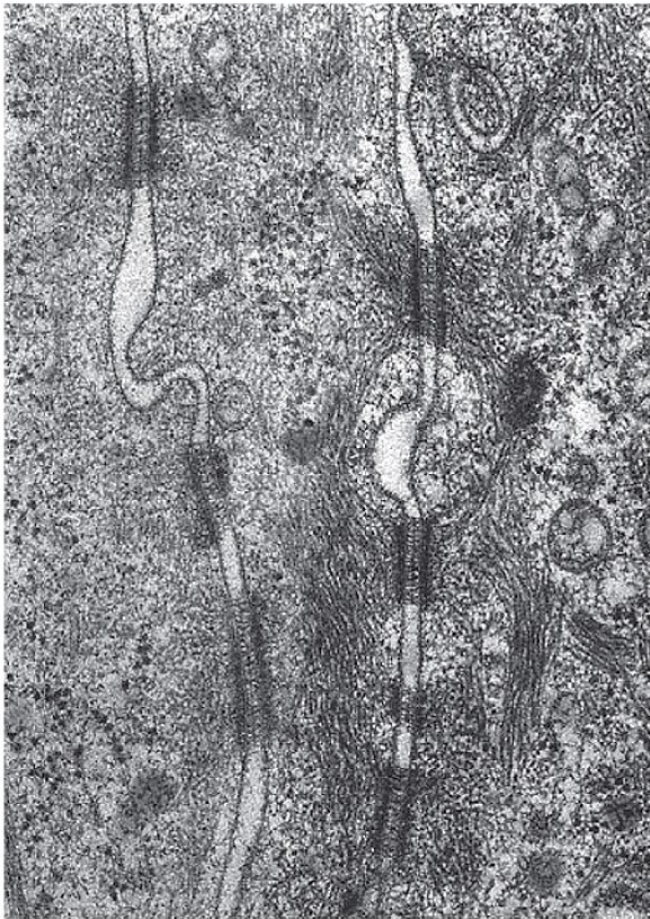


Lamina basale **Emidesmosoma**

Desmosomi e emidesmosomi costituiscono un sistema integrato con i filamenti intermedi che mantiene l'integrità tissutale, pur consentendo deformazioni del tessuto.

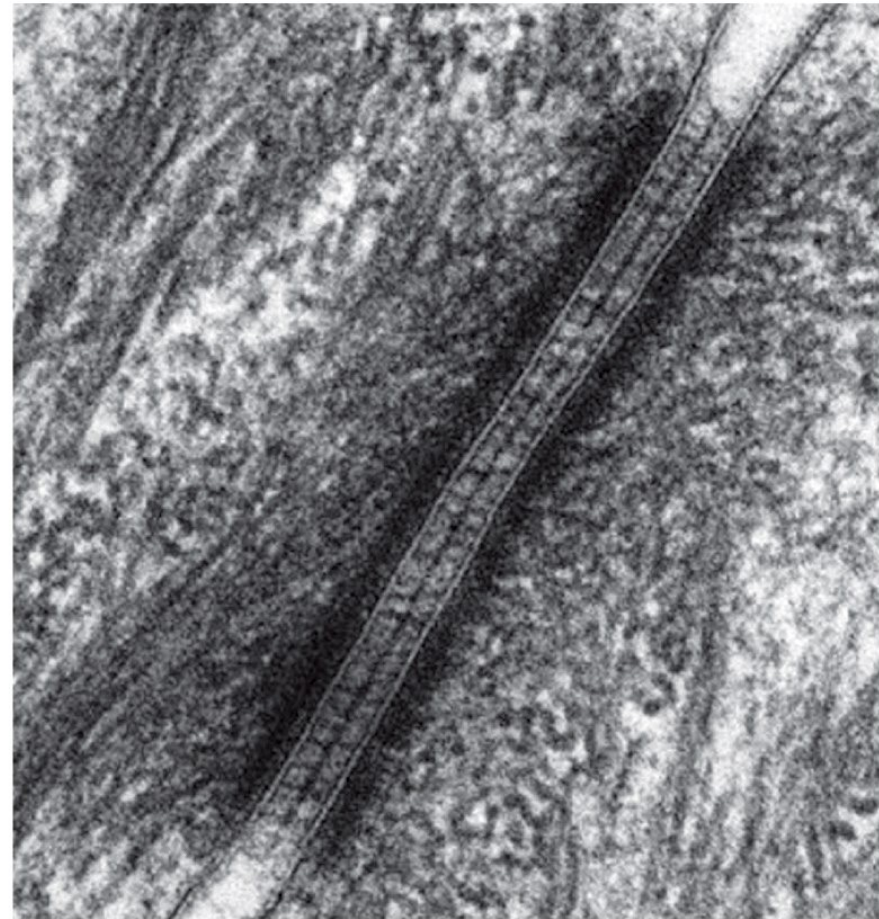
# Desmosomi

Specializzazioni di membrana dove le membrane delle due cellule contrapposte corrono in parallelo e sono separate da uno spazio di circa 15nm. I versanti citoplasmici sono fortemente elettrondensi (placche). Nello spazio extracellulare è ravvisabile la presenza di materiale elettrondenso (fibrille) che spesso forma una linea mediana. Sono connessi ai Filamenti intermedi.



(C)

0.5  $\mu\text{m}$

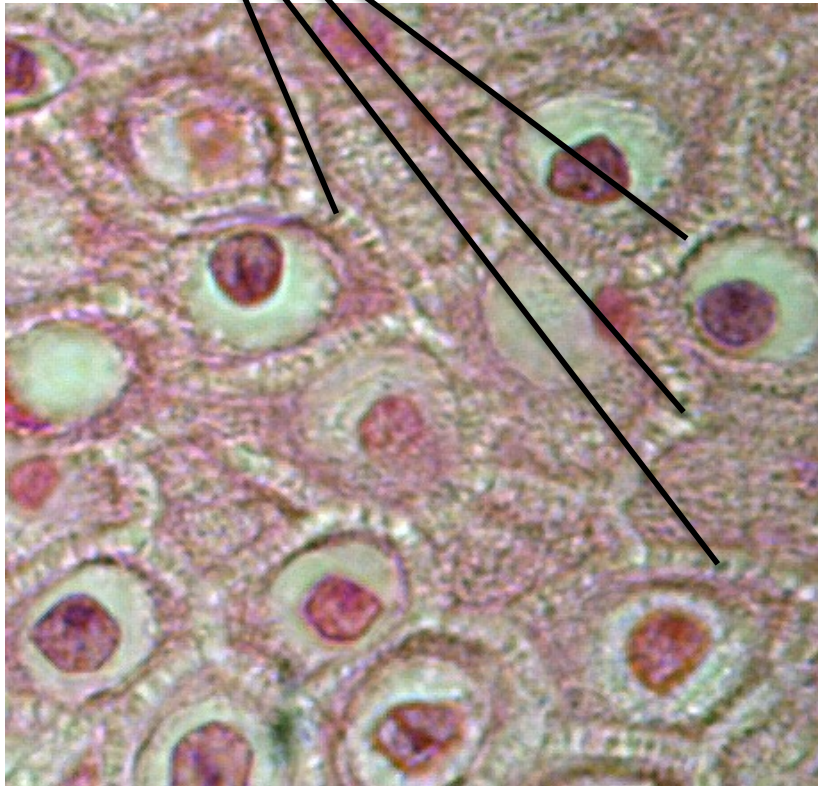


(D)

100 nm

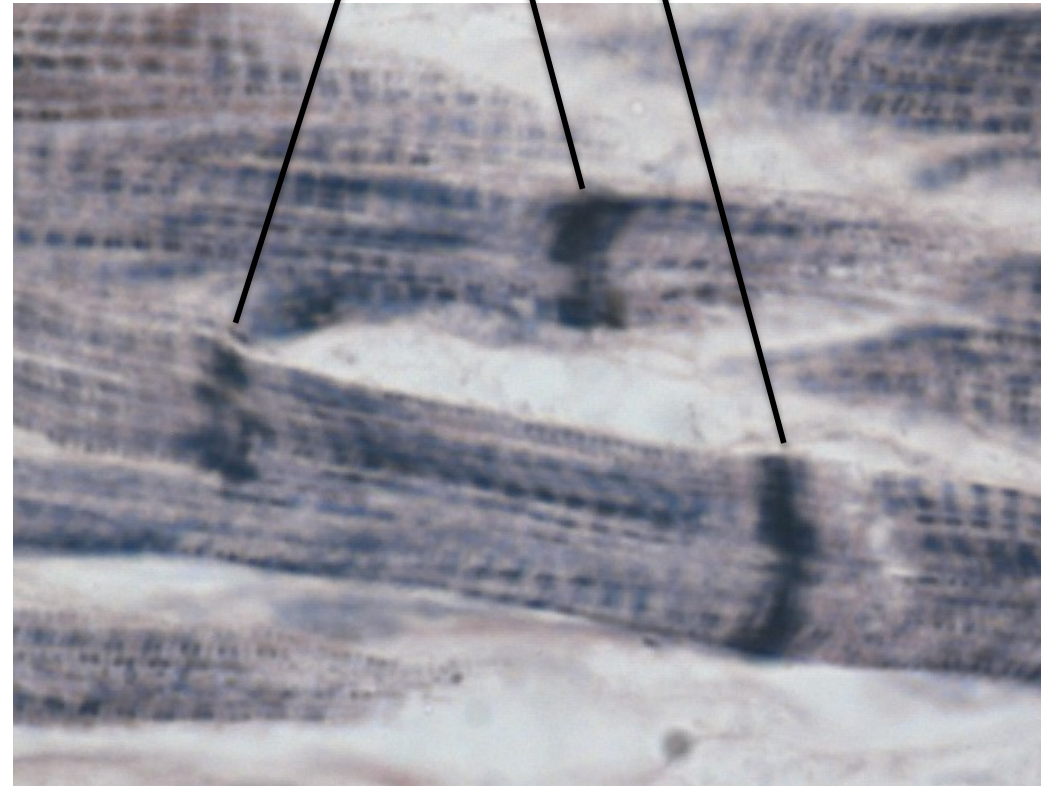
**Alcune cellule, come quelle dell'epidermide o i cardiomiociti hanno regioni del plasmalemma molto ricche di desmosomi**

**spine**



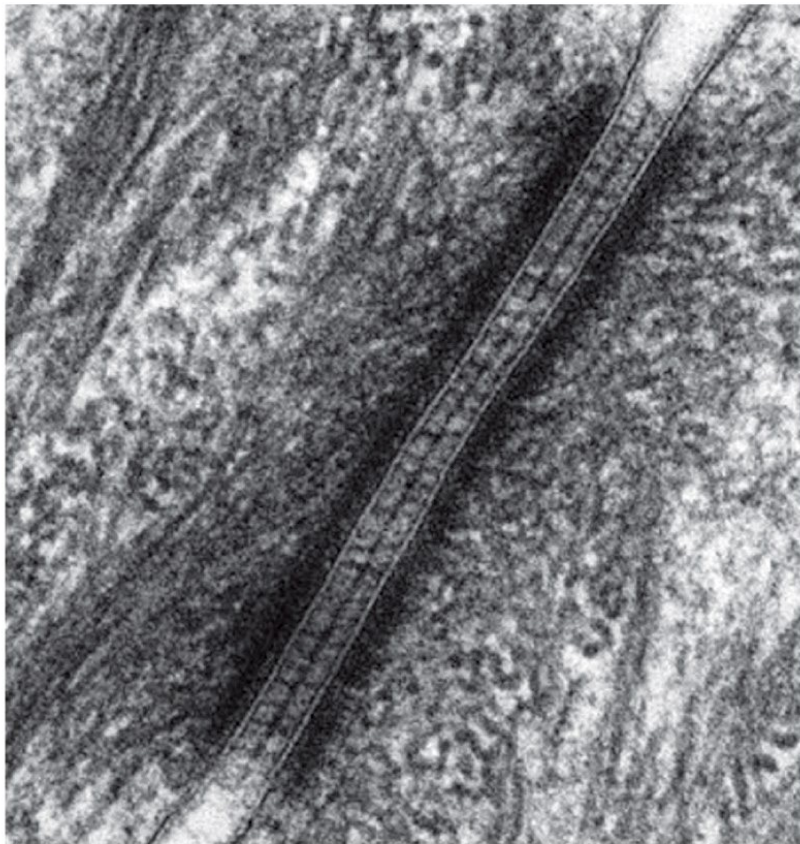
**Strato spinoso dell'epidermide  
(ematossilina-eosina)**

**Dischi intercalari**



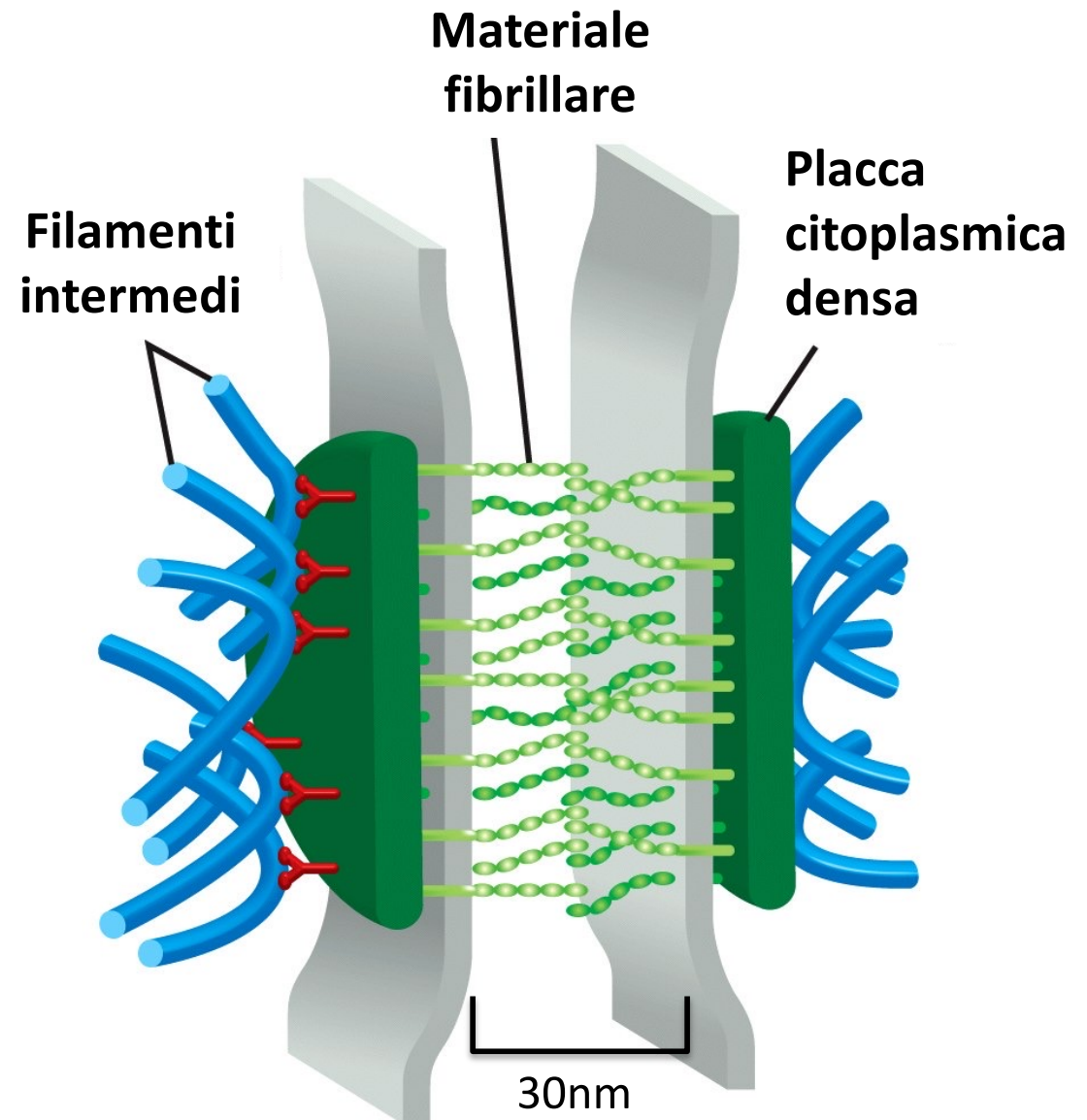
**Cellule muscolari cardiache  
(ematossilina ferrica)**

Ciascun desmosoma copre una regione molto limitata della membrana plasmatica a forma di bottone (macule adherens)



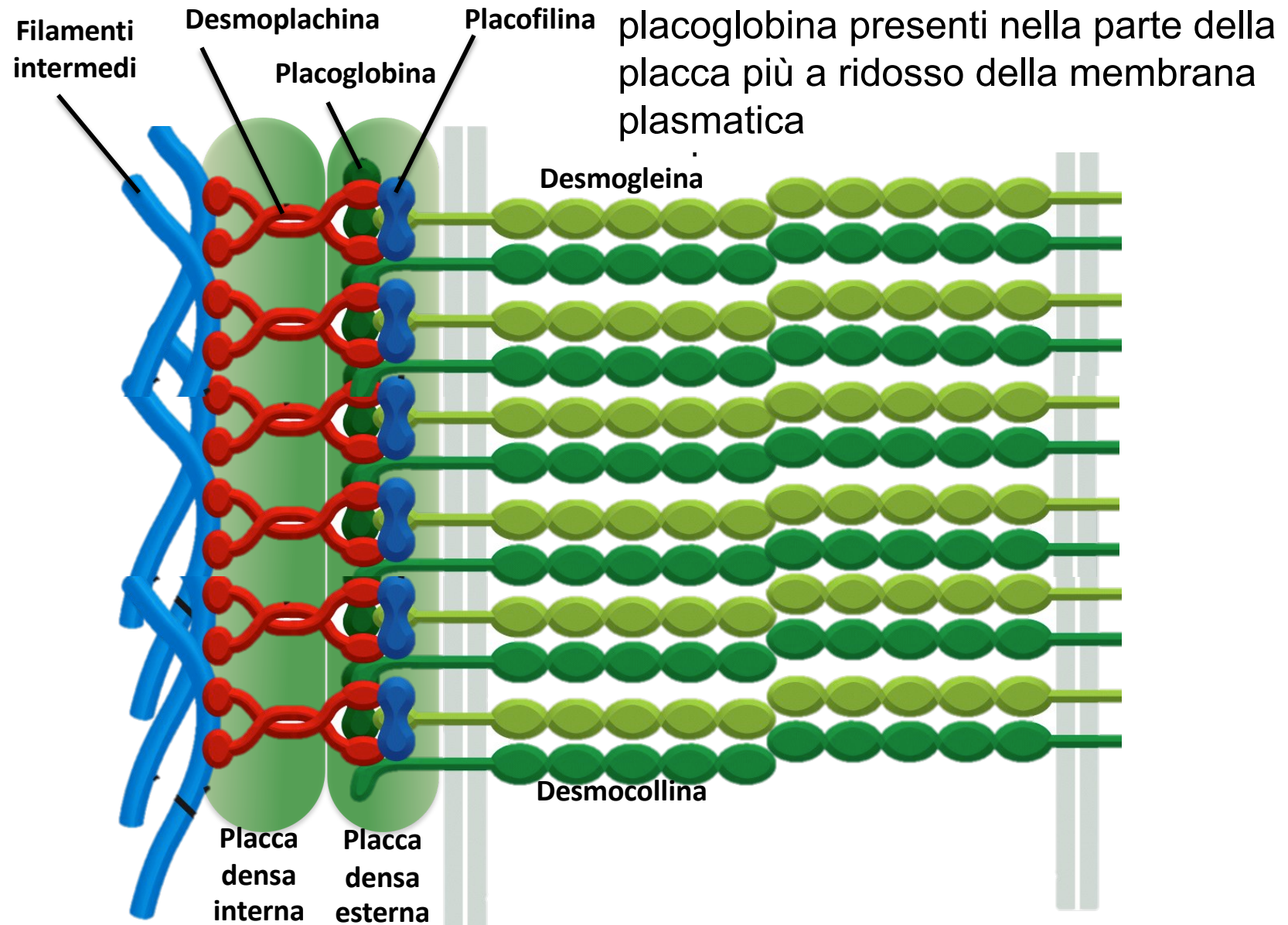
(D)

100 nm



# Struttura molecolare di un desmosoma

La desmoplachina connette le proteine della placca ai filamenti intermedi, che attraversano la faccia della placca rivolta verso il citoplasma

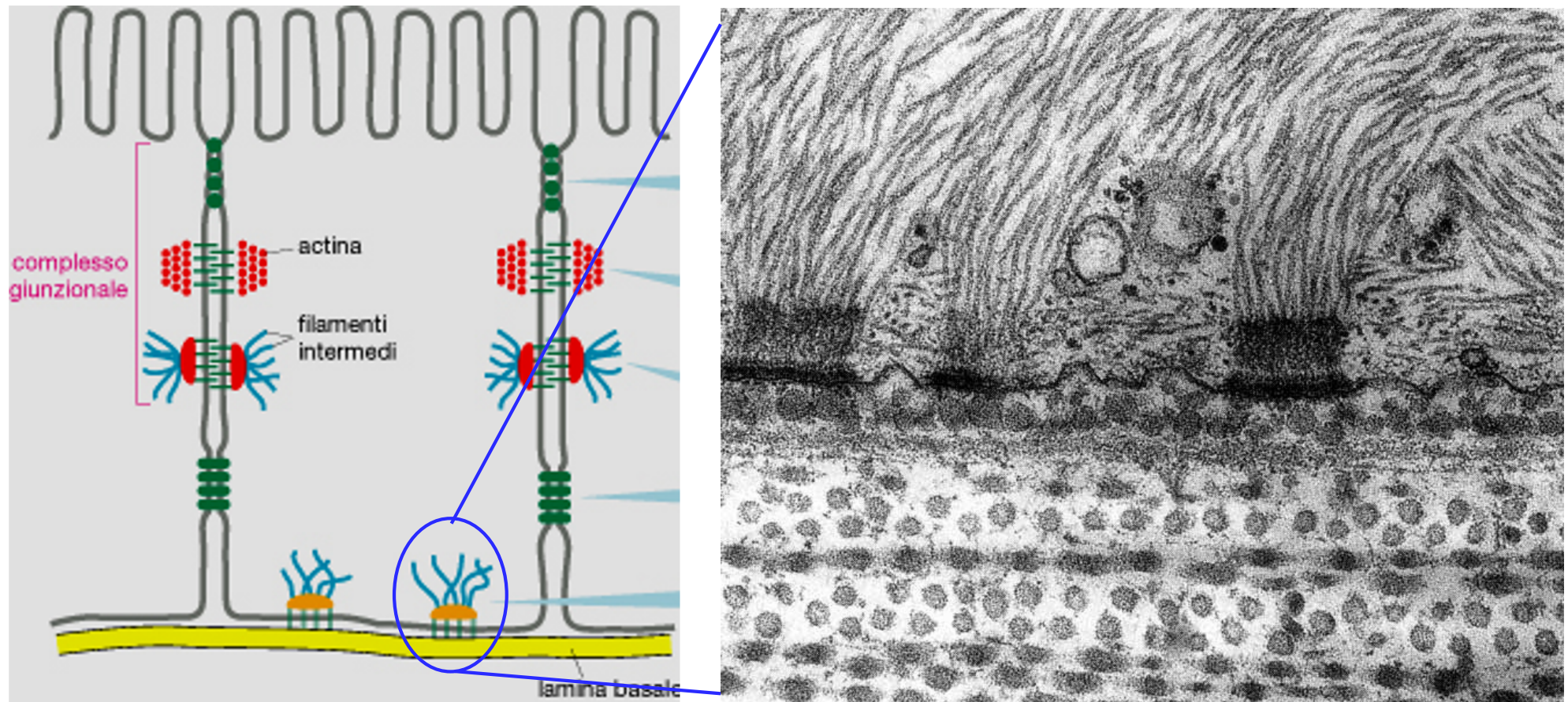


La mutazione dei componenti molecolari dei desmosomi causa patologie ereditarie simili a quelle causate dalle mutazioni dei filamenti intermedi

Dsg1	Haploinsufficienza	SPPK
	Autoanticorpi	Pemphigus foliaceus
	Exfoliative toxin	<i>Staphylococcus</i> scalded-skin syndrome
Dsg3	Autoanticorpi	Pemphigus vulgaris
Dsg4	Hair follicle abnormalities, hair loss	Autosomal recessive hypotrichosis
Plakoglobin	C-terminal truncation	Naxos disease (PPK, woolly hair, ARVC)
Plakophilin-1	Compound heterozygous mutations (premature stop codons and absence of protein)	Ectodermal dysplasia and skin fragility syndrome
Plakophilin-2	Various heterozygous mutations and haploinsufficienza	ARVC
Desmoplakin	Haploinsufficienza	SPPK
	Compound heterozygosity with missense (N-terminal) and nonsense (C-terminal) mutations	Keratoderma, keratin retraction, skin fragility and woolly hair/alopecia
	N-terminal missense mutation	Autosomal-dominant ARVC
	C-terminal missense	Autosomal-dominant ARVC
	C-terminal truncation	Dilated left ventricular cardiomyopathy, SPPK, woolly hair (Carvajal syndrome)
	Compound heterozygous mutations with C-terminal truncation	Lethal acantholytic epidermolysis bullosa

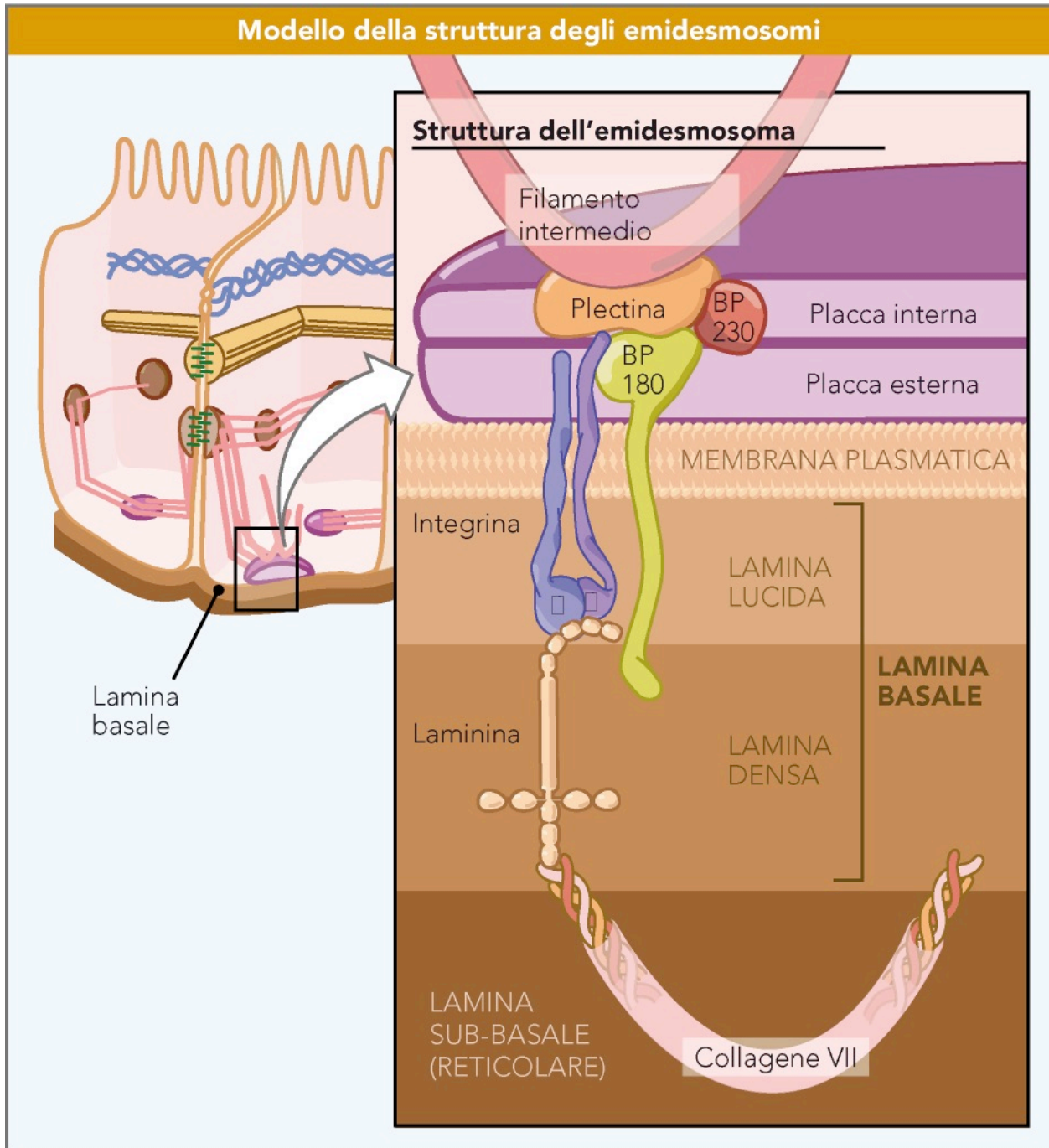
Abbreviations: ARVC, arrhythmogenic right-ventricular cardiomyopathy; PPK, palmoplantar keratoderma; SPPK, striate palmoplantar keratoderma.

# Emidesmosomi



Gli emidesmosomi sono giunzioni cellula-matrice con caratteristiche ultrastrutturali superficialmente simili a mezzo desmosoma. Come i desmosomi, gli emidesmosomi sono connessi ai filamenti intermedi e possiedono una placca citoplasmatica densa. Molecolarmente, però, sono molto diversi.

# Struttura molecolare di un emidesmosoma



L'adesione cellula-matrice (laminina) viene mediata dall'integrina  $\alpha 6/\beta 4$  con l'assistenza del collagene XVII (BP 180).

Queste proteine transmembrana sono collegate a proteine della placca: la plectina e la distonina (BP230, detta anche BPAG1e). La plectina media il legame con i filamenti intermedi.

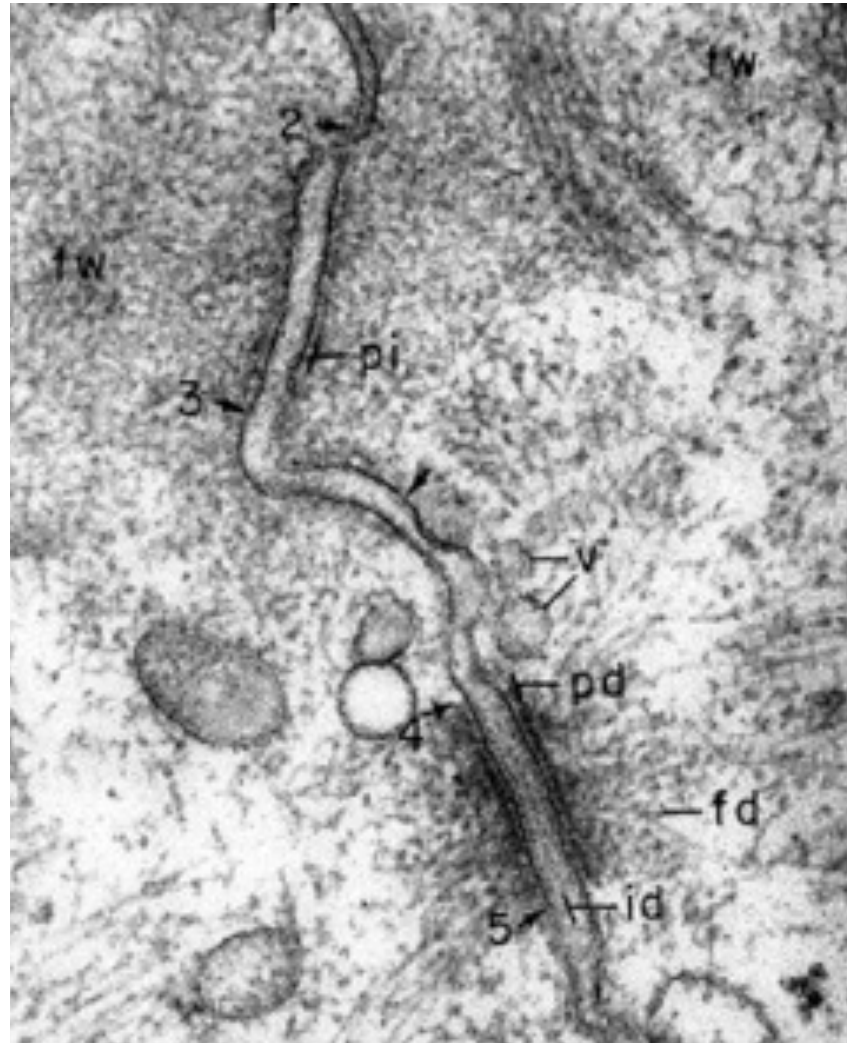


# Giunzioni aderenti

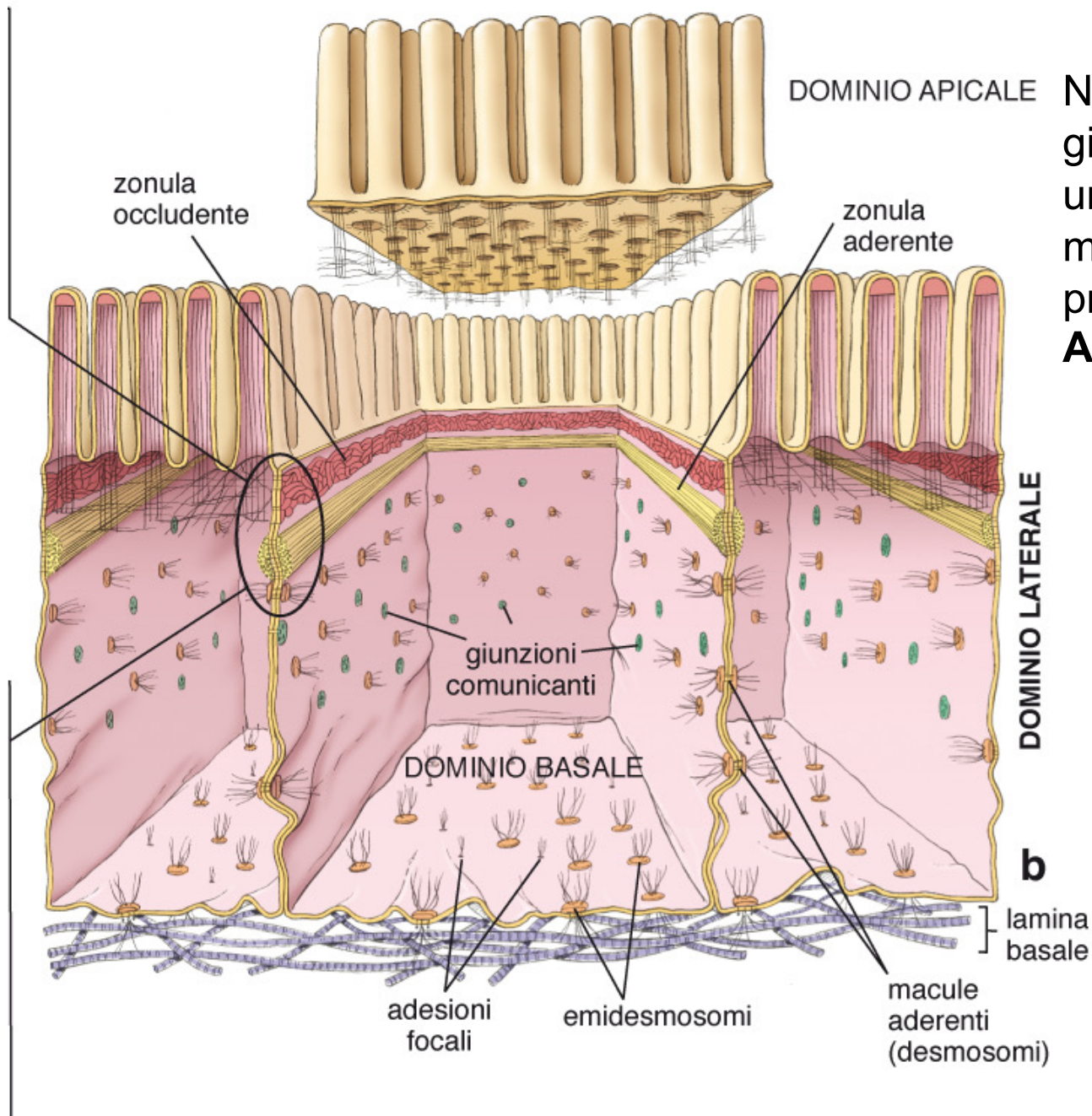
Specializzazioni di membrana dove le membrane delle due cellule contrapposte corrono in parallelo e sono separate da uno spazio di circa 10nm. I versanti citoplasmici sono elettrondensi, ma meno che nei desmosomi. Nello spazio extracellulare è ravvisabile la presenza di materiale debolmente elettrondenso. Sono connesse ai microfilamenti.

Giunzione aderente

Desmosoma

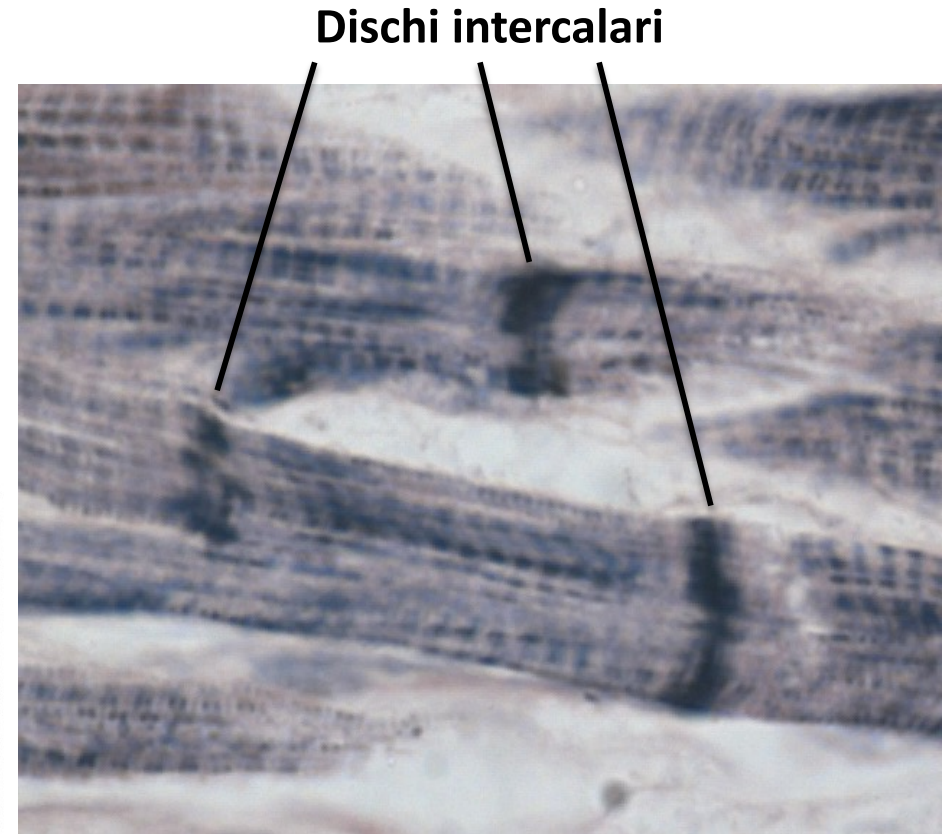
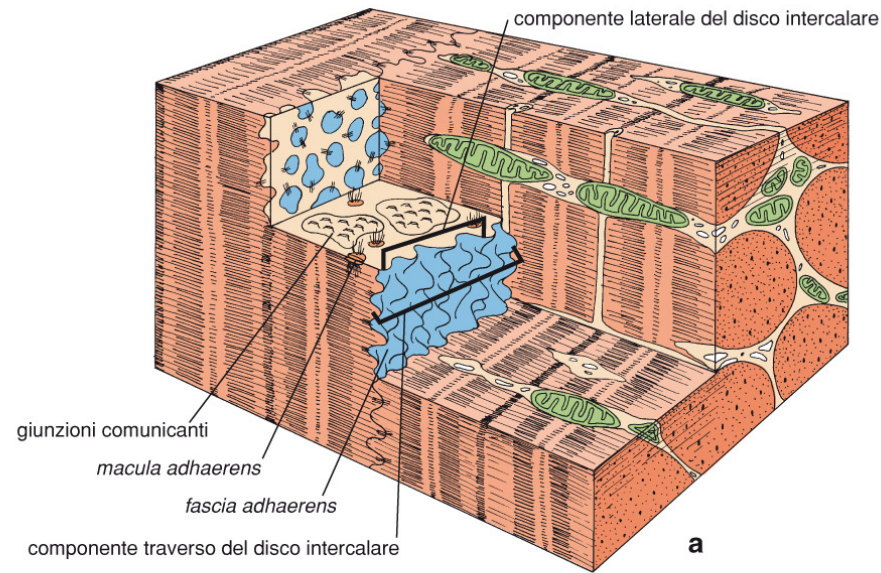


# Giunzioni aderenti

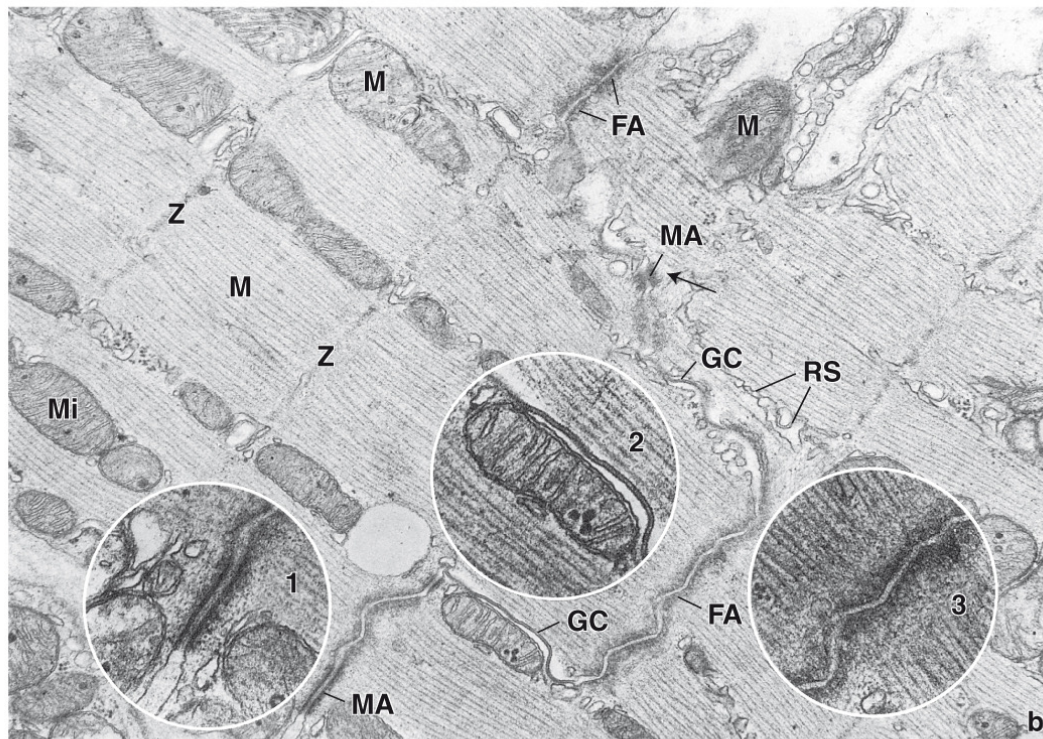


Nelle cellule epiteliali le giunzioni aderenti formano una cintura continua sulla membrana plasmatica che prende il nome di **Zonula Adherens**

Nei cardiomiociti le giunzioni aderenti coprono larghe parti dei duchi intercalari e sono dette Fasce aderentes

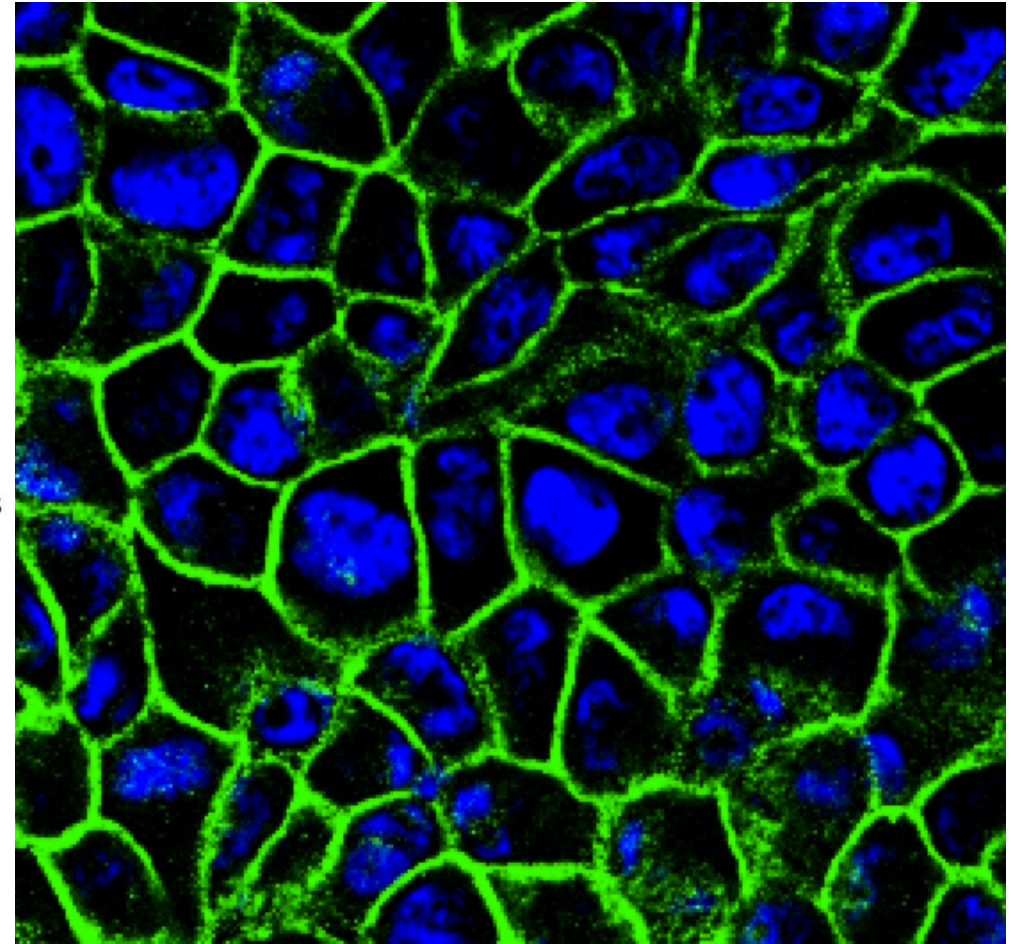
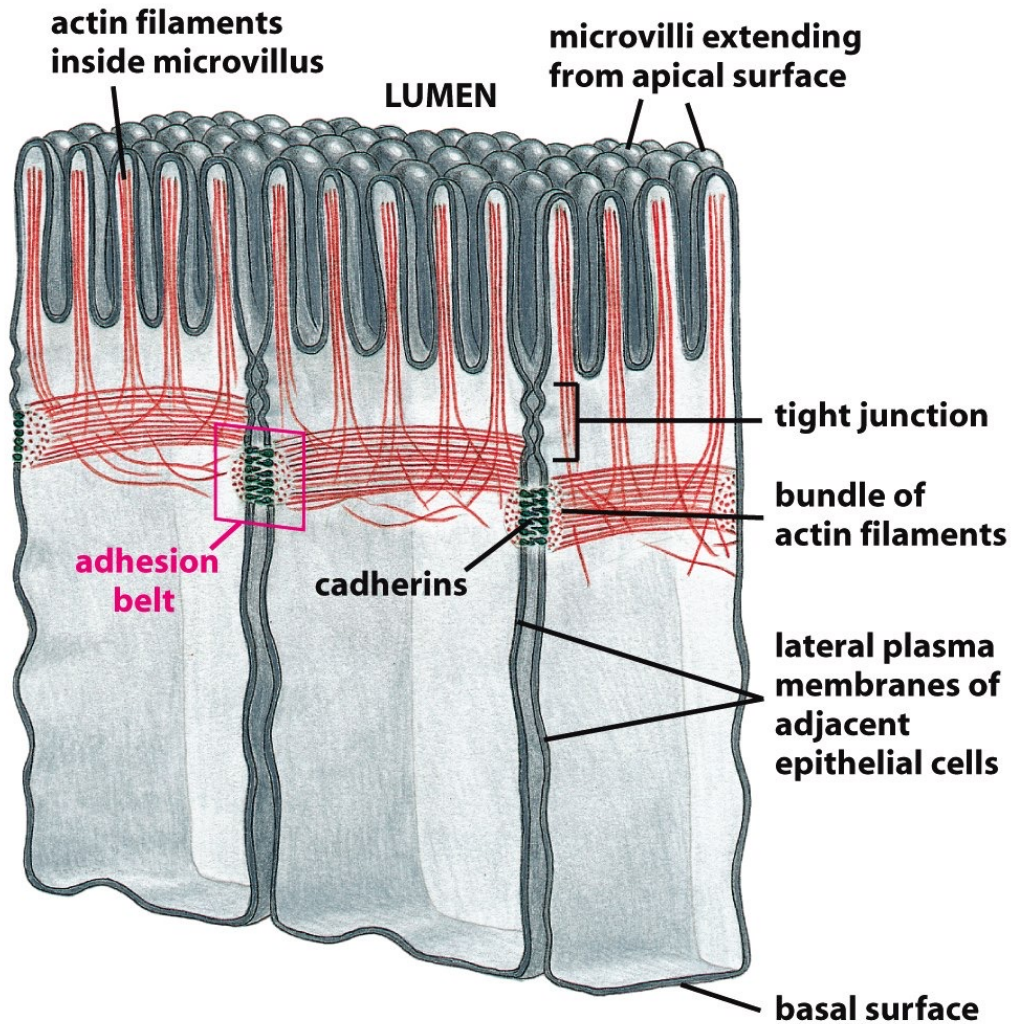


Cellule muscolari cardiache  
(ematossilina ferrica)



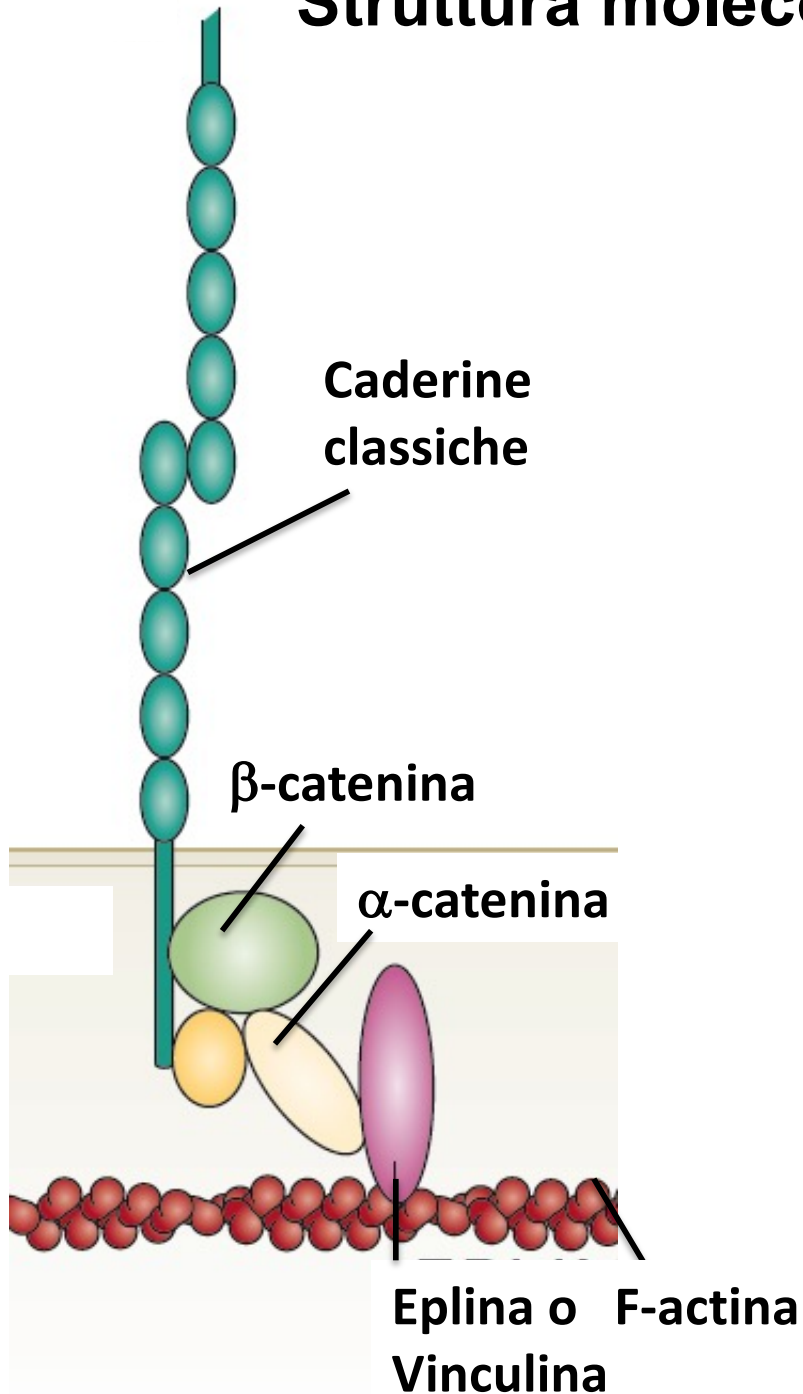
# Giunzioni aderenti

Le proteine che mediano l'adesione cellula-cellula a livello delle giunzioni aderenti sono le caderine classiche. Cellule di tessuti diversi usano caderine diverse nelle loro giunzioni aderenti.



E-caderina in cellule epiteliali

# Struttura molecolare delle giunzioni aderenti



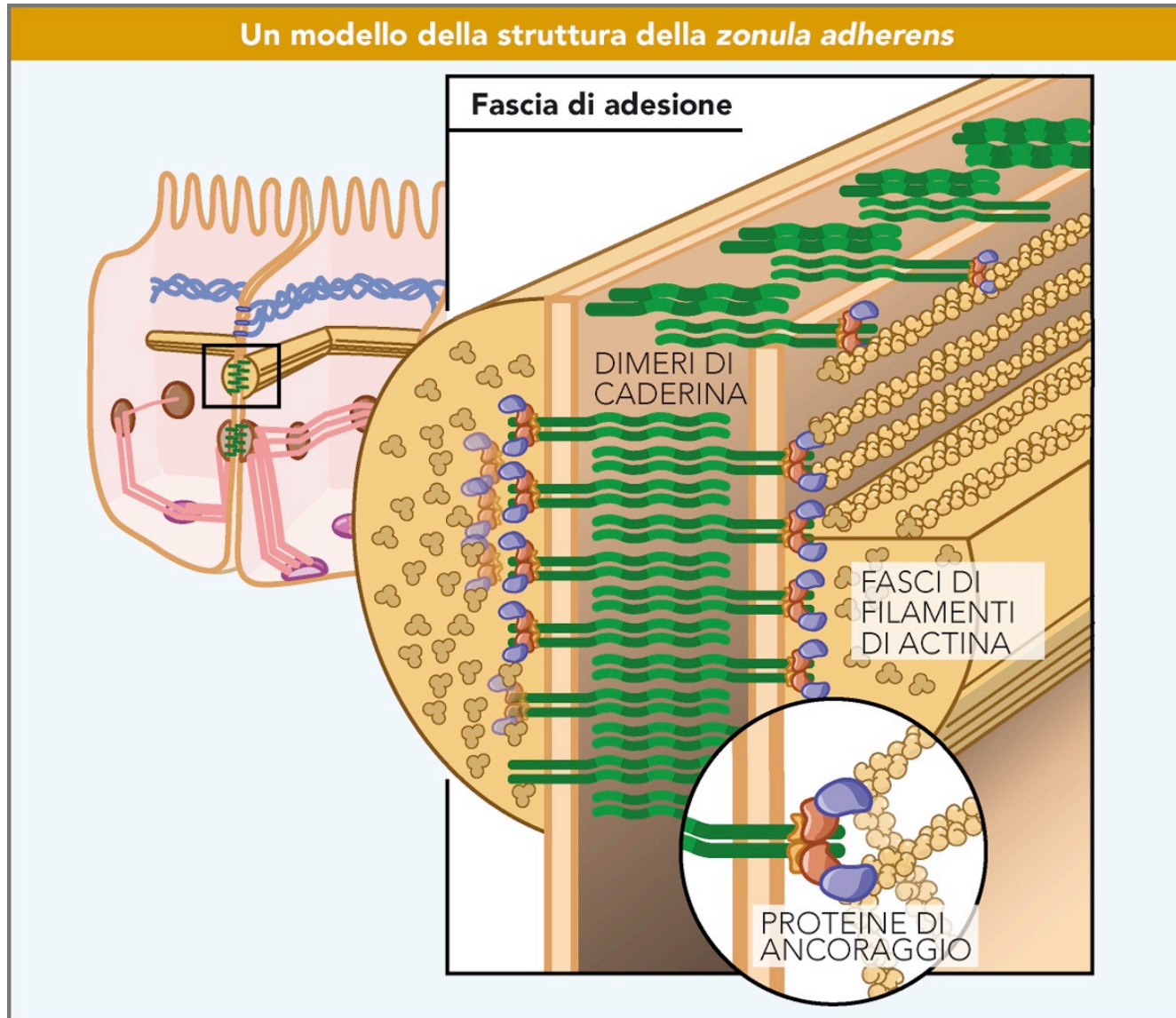
Le caderine sono connesse ai microfilamenti tramite delle proteine, dette **catenine**, che si legano al loro dominio citoplasmico.

La  **$\beta$ -catenina** si lega direttamente al dominio citoplasmico della caderina e funge da ponte con l' **$\alpha$ -catenina**. A sua volta questa può legare direttamente i microfilamenti oppure legare altre proteine (eplina o vinculina) che mediano il legame all'actina.

La  **$\beta$ -catenina** può entrare nel nucleo dove funziona come fattore di trascrizione, quando non intrappolata nelle giunzioni.

La **placoglobina** (detta anche  **$\gamma$ -catenina**) può sostituire la  $\beta$ -catenina nelle giunzioni aderenti, ma non ha funzioni trascrizionali. La placoglobina è presente anche nei desmosomi dove contribuisce a legare i filamenti intermedi alle caderine desmosomiali.

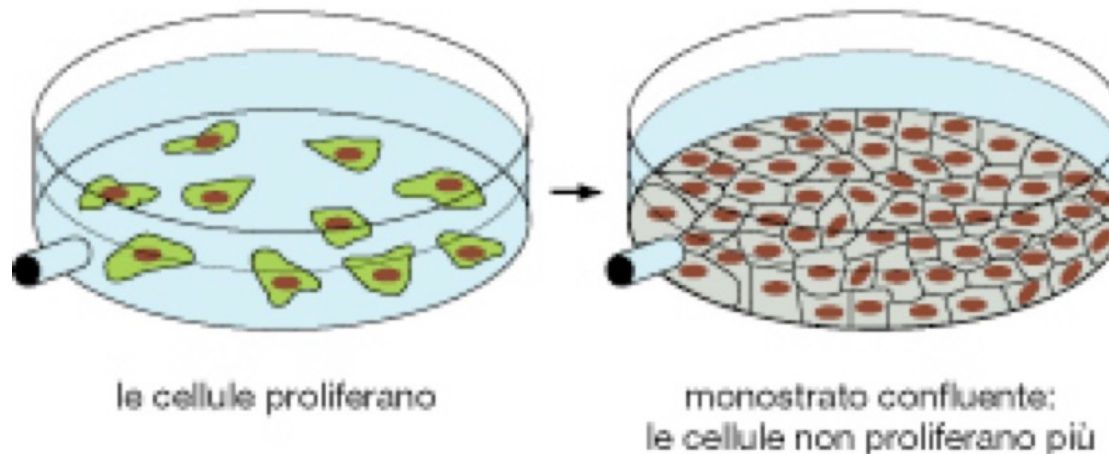
# Struttura molecolare delle giunzioni aderenti



Le cellule epiteliali possiedono un anello di filamenti contrattili di actina posto in corrispondenza della Zonula Adherens. Le catenene legano questi microfilamenti nella loro parte centrale, non alle estremità

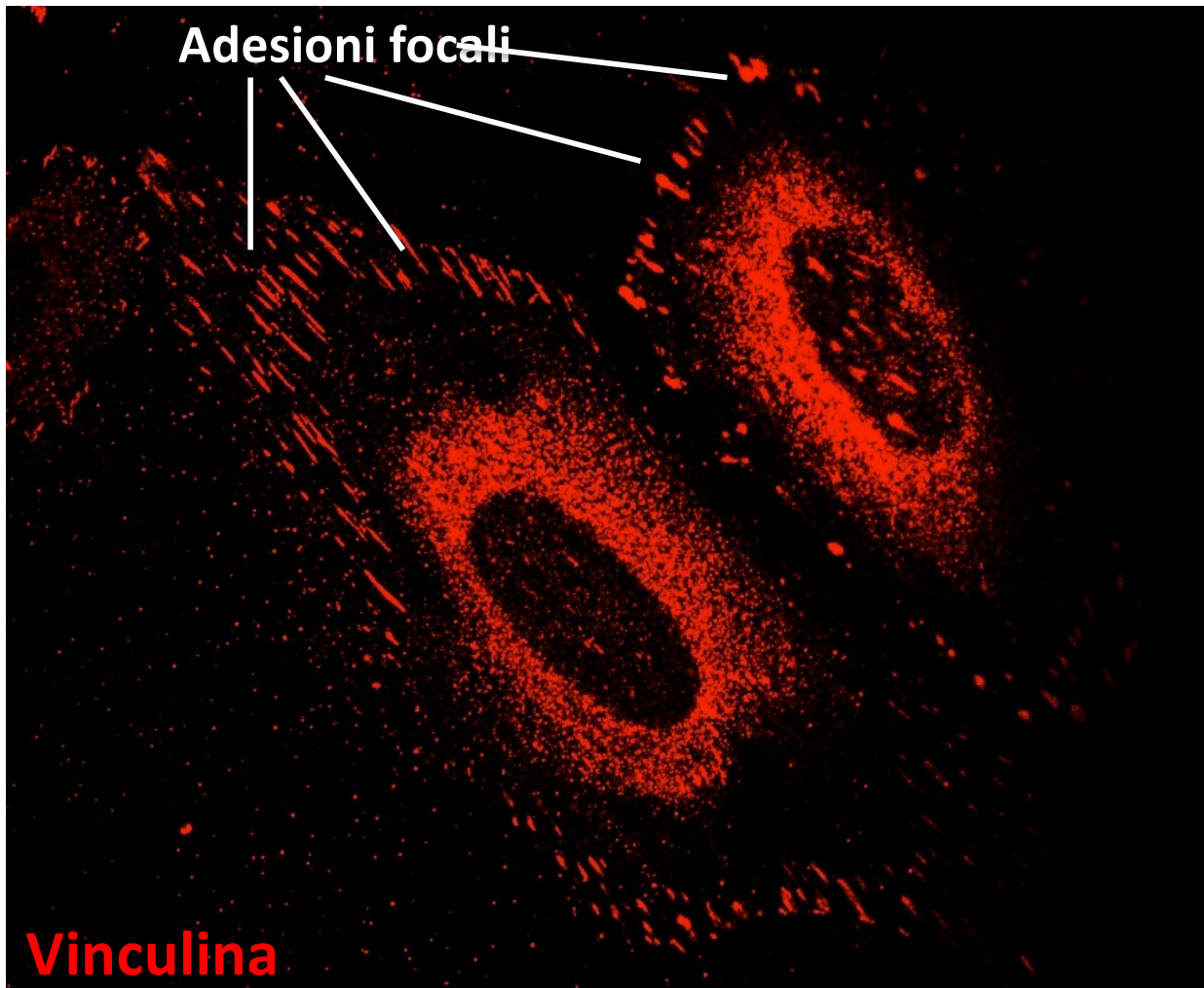
# Funzioni delle giunzioni aderenti

- Ancorano le cellule le une alle altre;
- Mediano l'accoppiamento meccanico tra i microfilamenti di cellule adiacenti: permettono ad un intero tessuto di contrarsi pur mantenendone l'integrità strutturale;
- Organizzano il citoscheletro dei microtubuli, che si legano ad esse tramite la dineina
- Organizzano le strutture di membrana, compresi gli altri sistemi giunzionali
- Attivano dei segnali intracellulari che regolano la divisione cellulare



## Adesioni focali

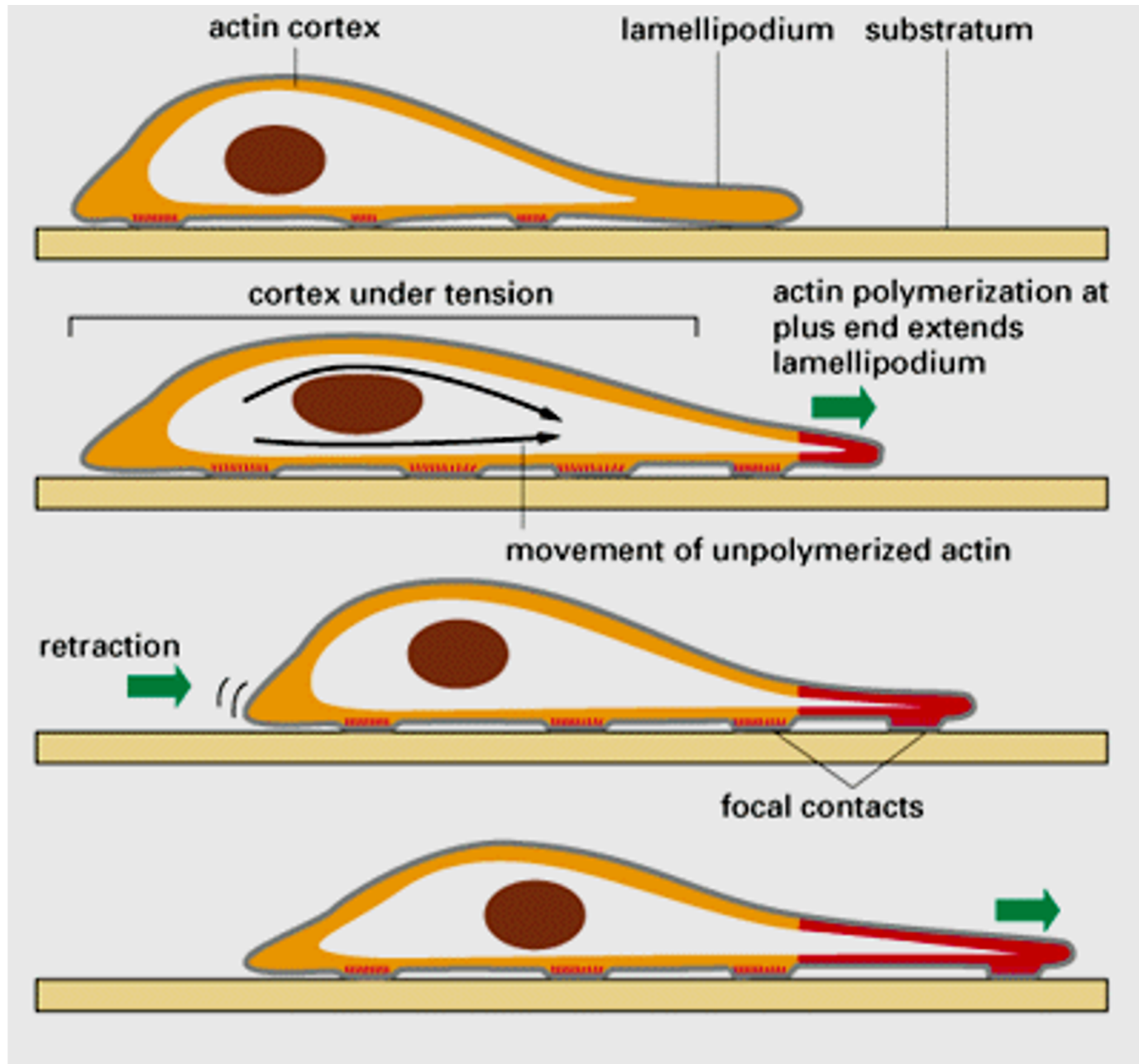
Le adesioni focali sono giunzioni ancoranti cellula matrice connesse ai microfilamenti. A differenza del sistema emidesmosomi-filamenti intermedi-desmosomi, le adesioni focali sono indipendenti dalle giunzioni aderenti, e non condividono lo stesso tipo di microfilamenti



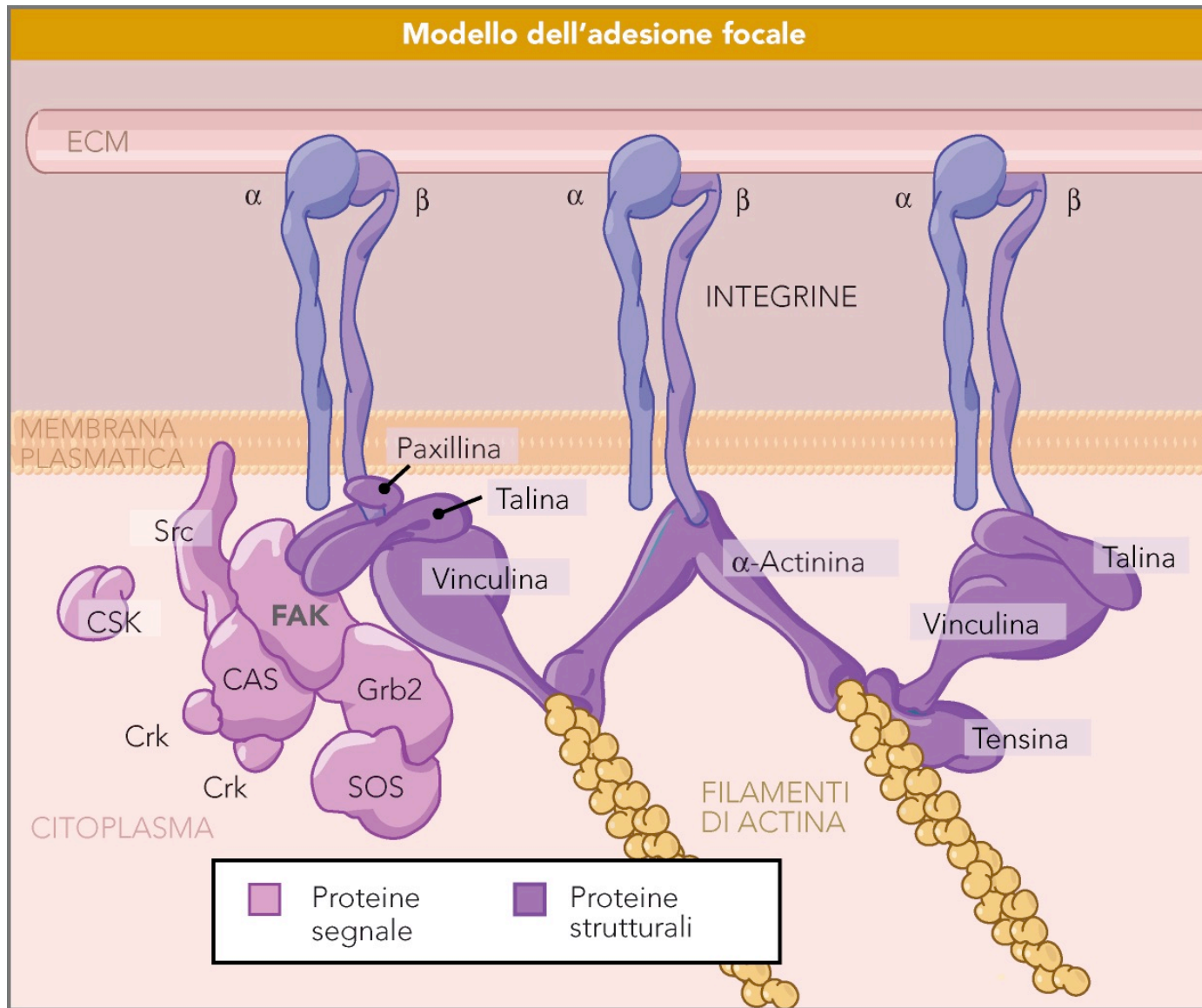
Le adesioni focali sono spesso delle strutture temporanee, non stabili come le altre giunzioni ancoranti.



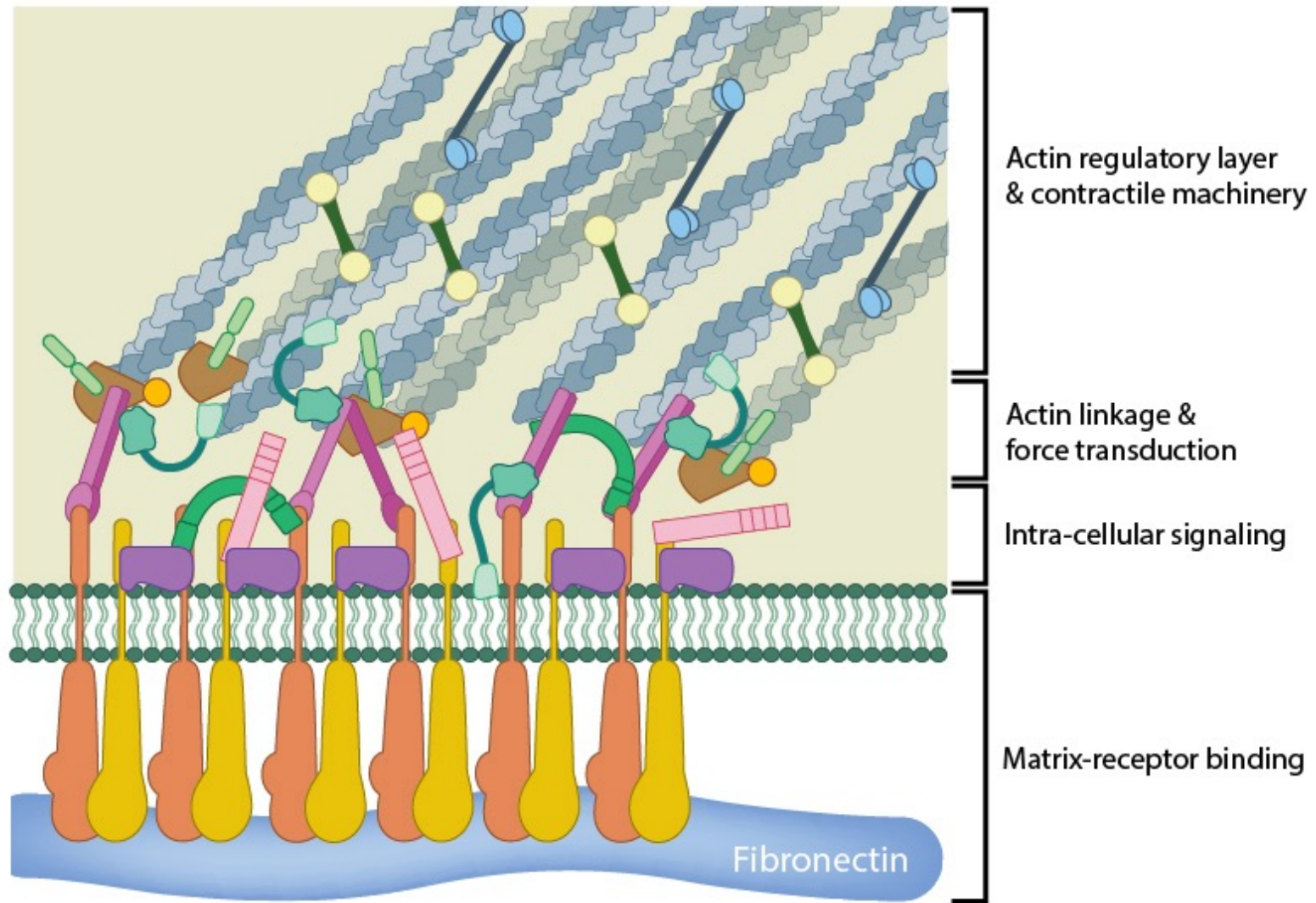
# MOVIMENTO AMEBOIDE



# Struttura molecolare delle adesioni focali



L'adesione cellula-matrice viene garantita dalle integrine. I domini citoplasmatici delle integrine sono legate ad altre proteine, tra cui la **vinculina**, la **talina** e l' **$\alpha$ -actinina**, che fungono da ponte con i filamenti di actina. Tipicamente i fasci di F-actina associati alle adesioni focali sono fasci contrattili. I microfilamenti sono contattati tramite le loro estremità meno (punte).













Actin regulatory layer & contractile machinery

Actin linkage & force transduction

Intra-cellular signaling

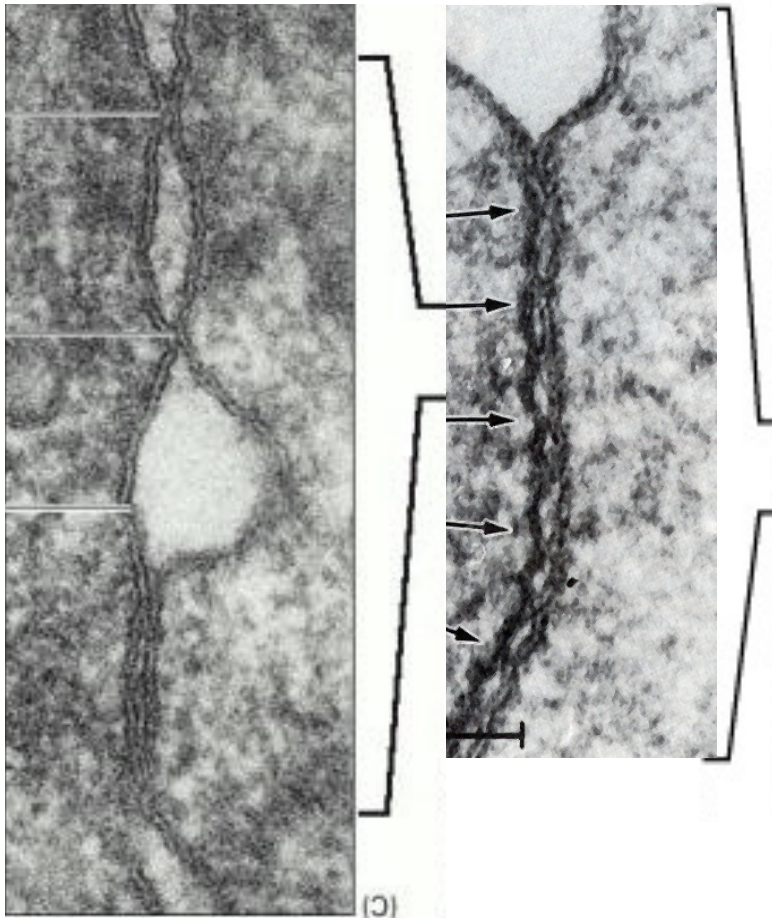
Matrix-receptor binding

Fibronectin

	Integrin		FAK		Myosin		Paxillin		Ena/Vasp
	Vinculin		Actinin		Talin		Zyxin		Tensin

# GIUNZIONI OCCLUDENTI: le Giunzioni strette (tight junctions)

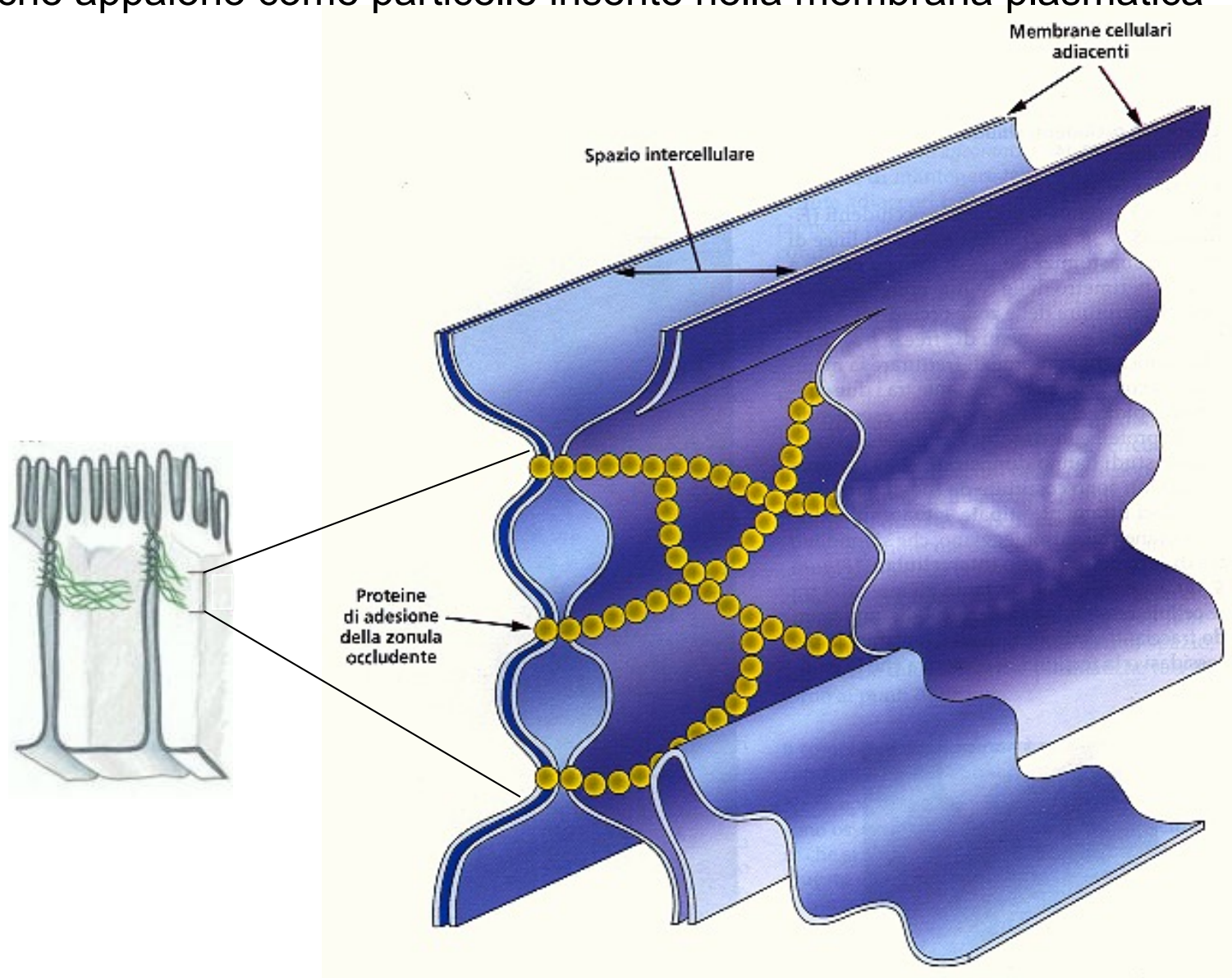
Le giunzioni strette sono giunzioni che  
compongono i tessuti epiteliali.



Sono dette "strette" dato che appaiono come delle zone in cui le membrane plasmatiche delle due cellule adiacenti sono strettamente ravvicinate e apparentemente fuse in alcuni punti

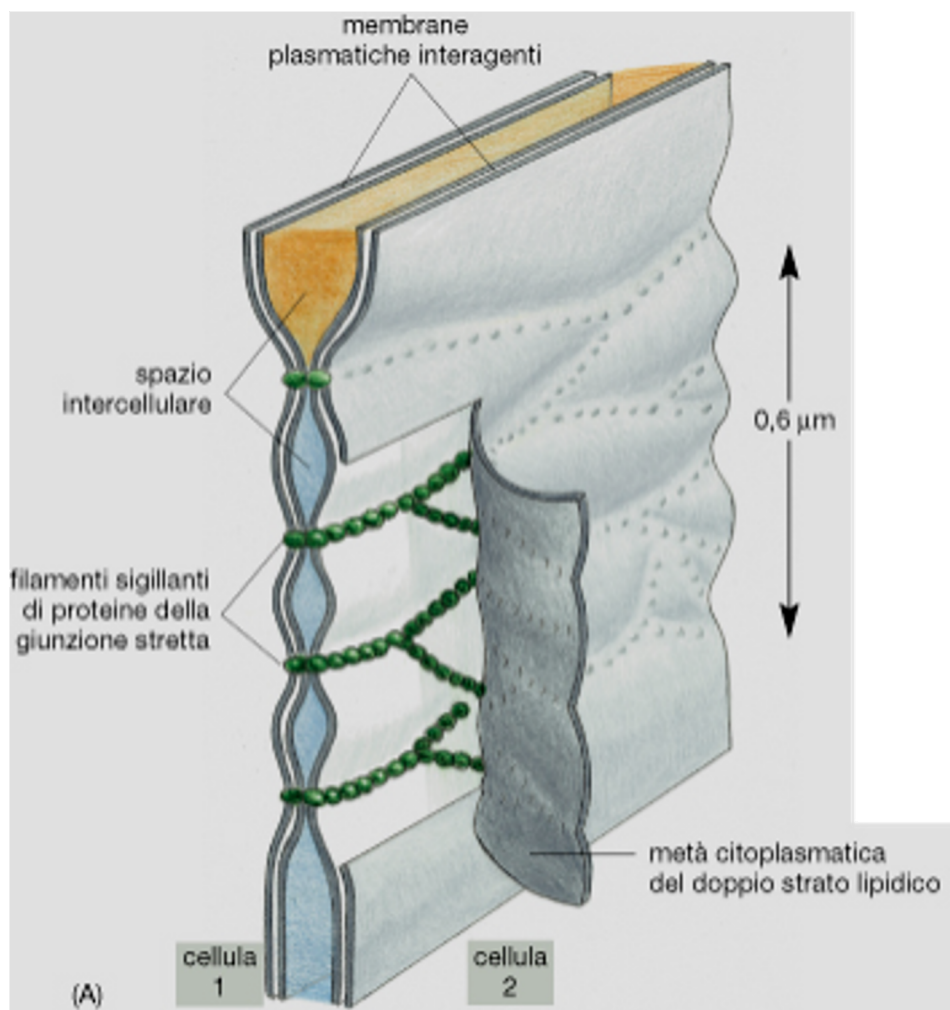
Queste zone apparentemente fuse  
cellula epiteliale, appaiono sulla  
reticolato di filamenti. Questa giur

I filamenti sigillanti non sono punti dove le membrane delle cellule adiacenti sono in contatto diretto o fuse, ma dei siti in cui sono inserite delle proteine transmembrana che appaiono come particelle inserite nella membrana plasmatica

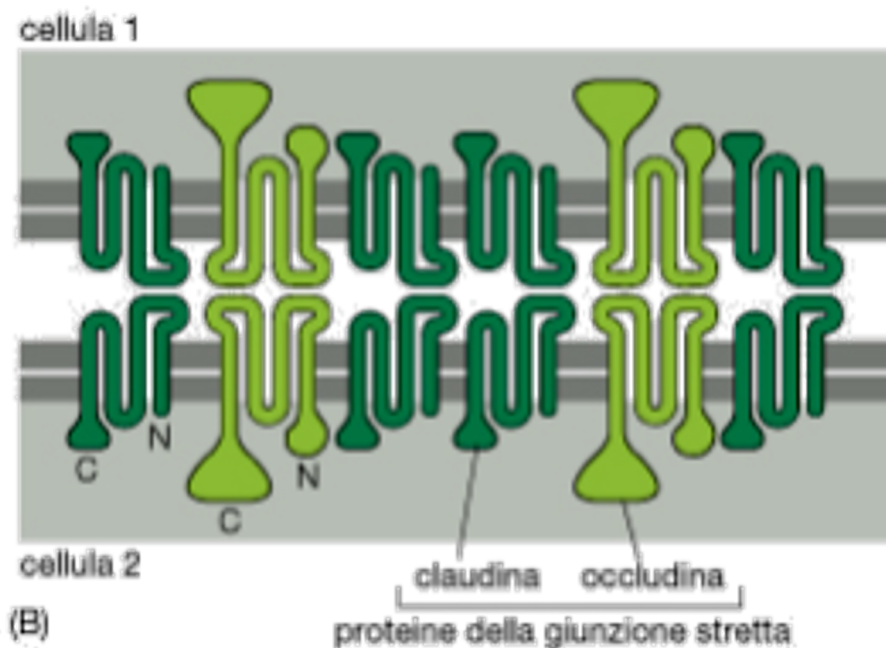


## Giunzioni strette: proteine intrinseche della membrana

Le proteine componenti queste particelle appartengono alla famiglia delle tetraspannine, hanno quattro domini transmembrana e corti domini extracellulari. Mediano un'adesione di tipo omofilico



Possiamo distinguere l'**occludina**, le **claudine** e, nei siti dove si incontrano tre cellule, le **tricelluline**

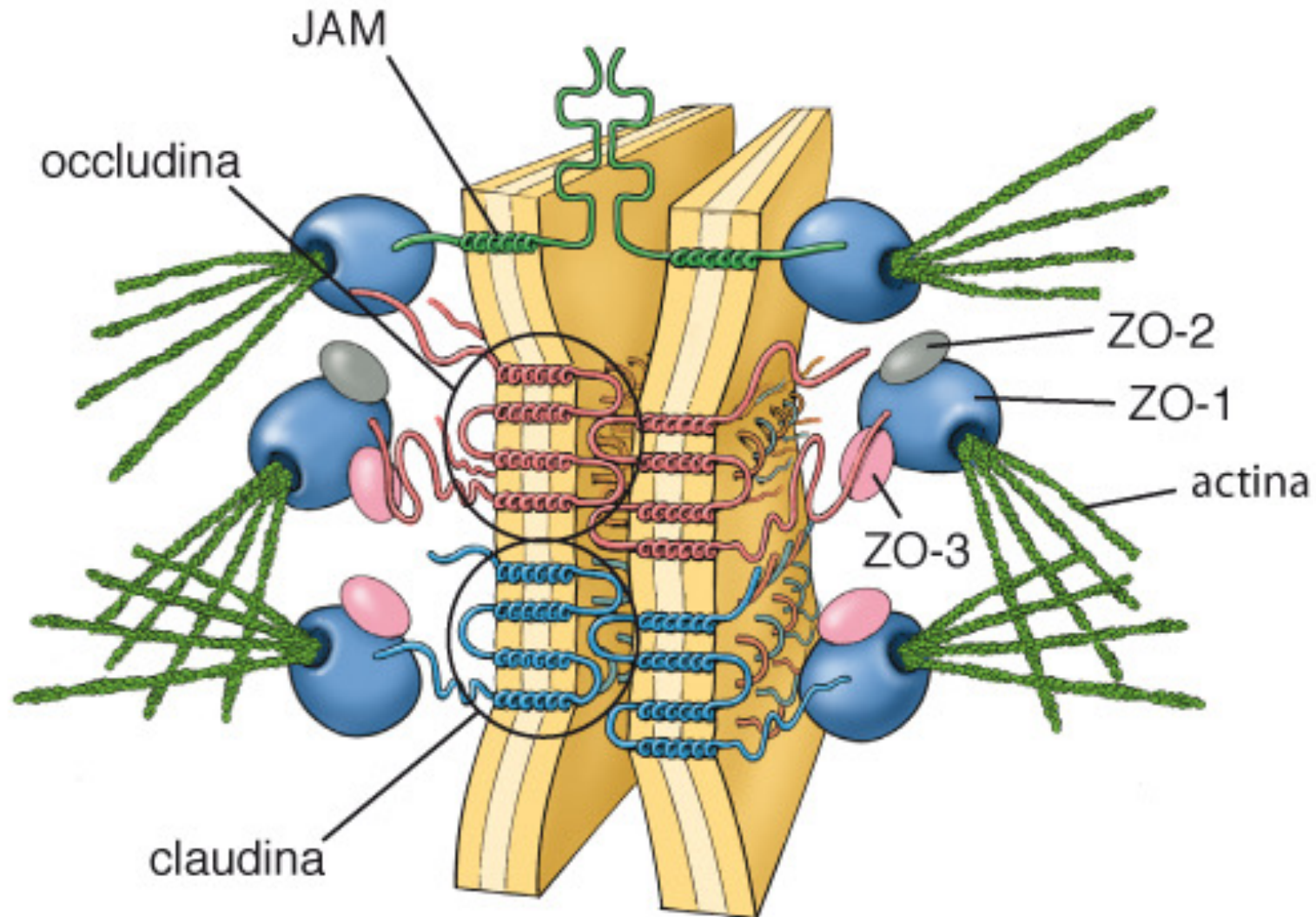


L'adesione di queste proteine porta all'occlusione degli spazi extracellulari

Oltre alle tetraspannine, nelle ZO si possono trovare altre proteine transmembrana, come la Junctional adhesion molecule (JAM), che svolge altre funzioni

# Struttura molecolare delle giunzioni strette

Le tetraspannine e la JAM sono connesse con i microfilamenti grazie a delle proteine che appartengono alla famiglia delle proteine ZO: ZO-1, ZO-2 e ZO-3

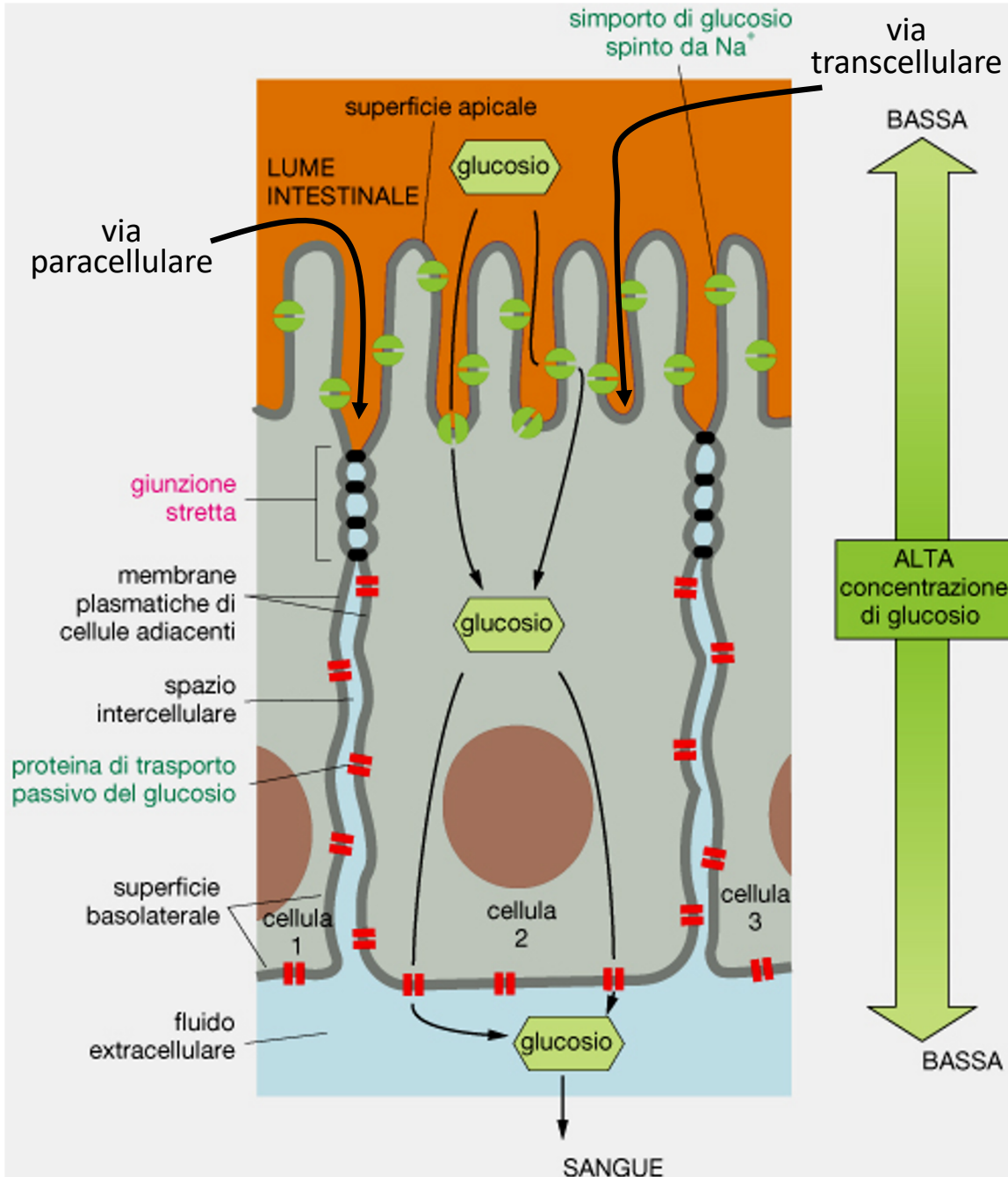


## FUNZIONI DELLE GIUNZIONI OCCLUDENTI

- 1) **Funzione di *steccato***: impediscono la libera diffusione dei componenti molecolari della membrana plasmatica, contribuendo alla distizione di un comparto apicale da uno basolaterale
- 2) **Funzione di *barriera***: impediscono il passaggio di grandi molecole attraverso lo spazio extracellulare; possono impedire anche il passaggio a a vari tipi di soluti e ioni.
- 3) **Funzione di *cancello***: creano dei passaggi controllati per alcune molecole dello spazio extracellulare, consentendo il flusso paracellulare.

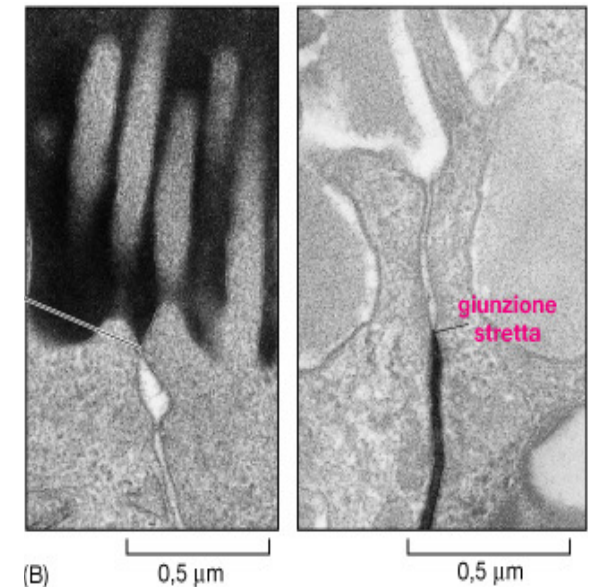
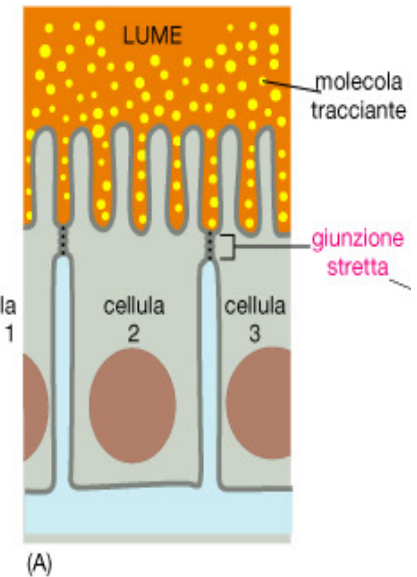


# Giunzioni strette: funzione di barriera

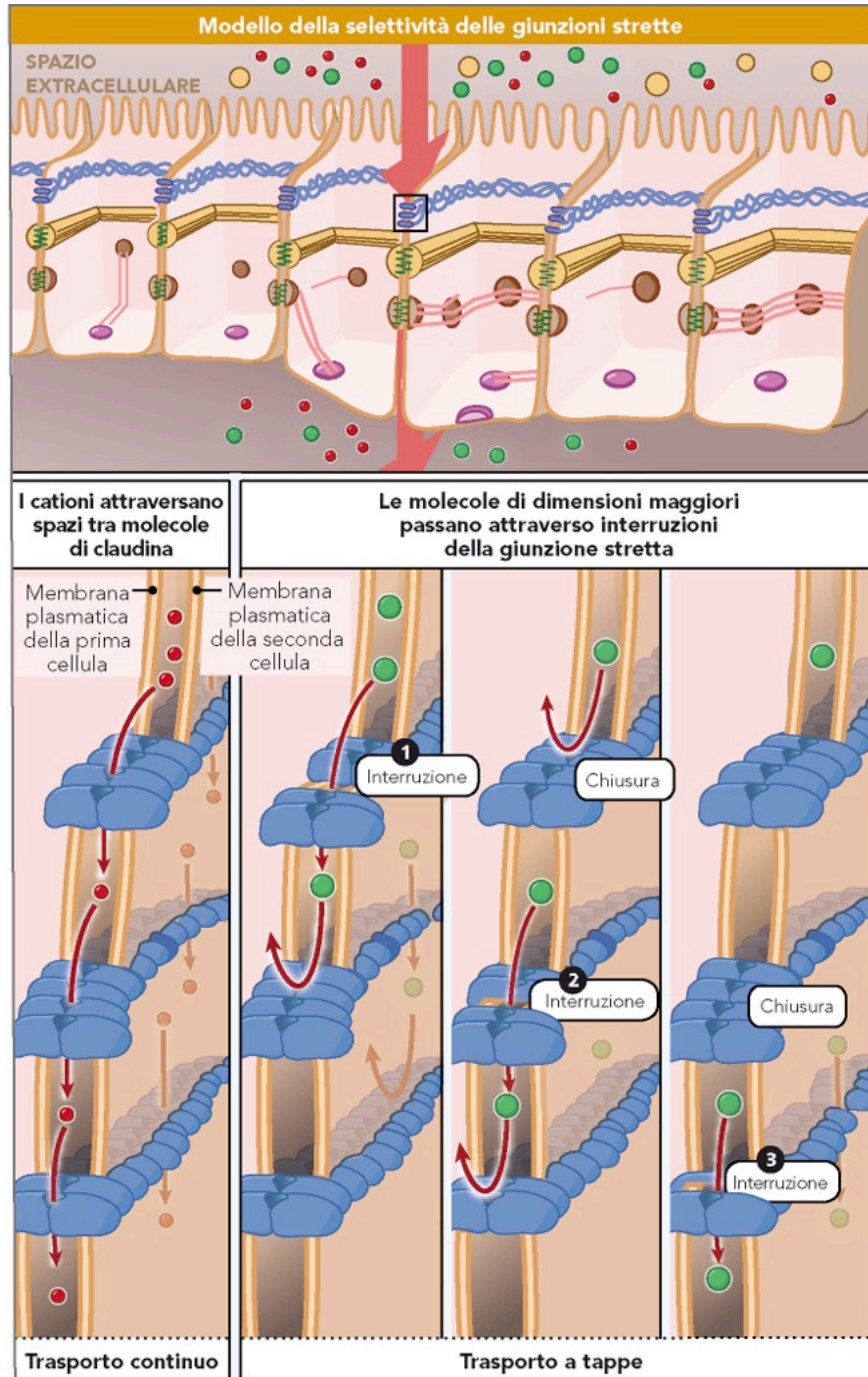


Le giunzioni occludenti impediscono il passaggio dei soluti attraverso la via paracellulare

Questo è direttamente visualizzabile usando dei traccianti

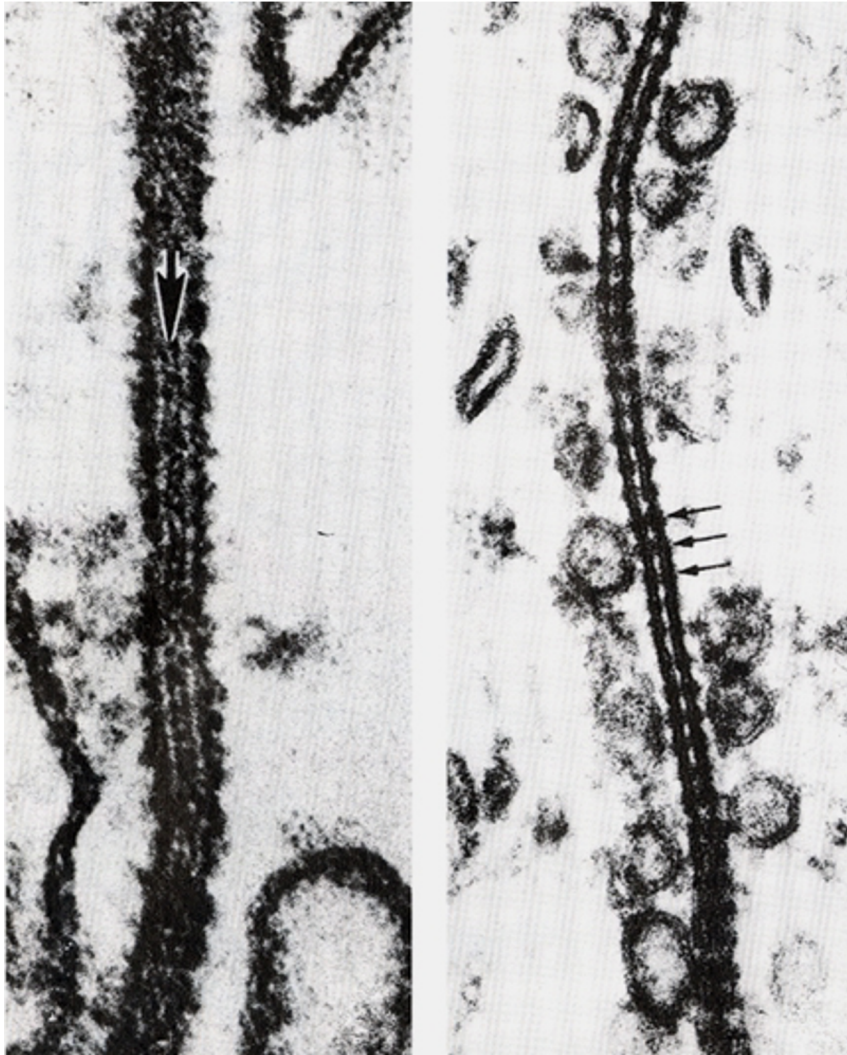


# Giunzioni strette: funzione di cancello



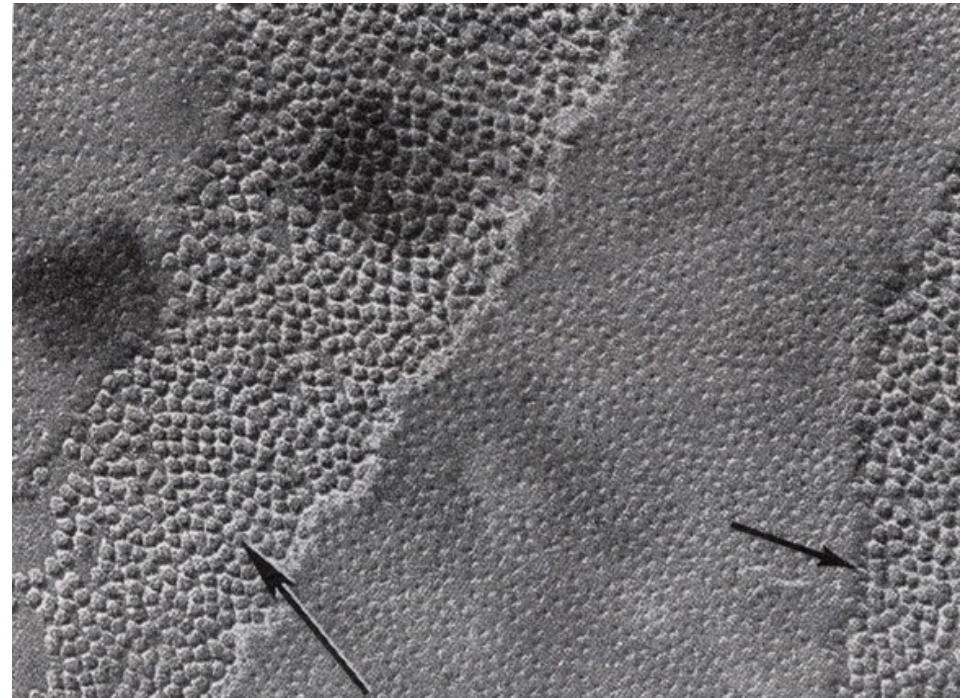
Le occludine e le claudine possono formare dei pori selettivi attraverso la barriera, che consentono il passaggio ad alcuni soluti. Le dimensioni limite delle molecole per la diffusione attraverso le giunzioni strette varia da 0,4 a 4 nm a seconda del tessuto

## Giunzione serrata (gap)

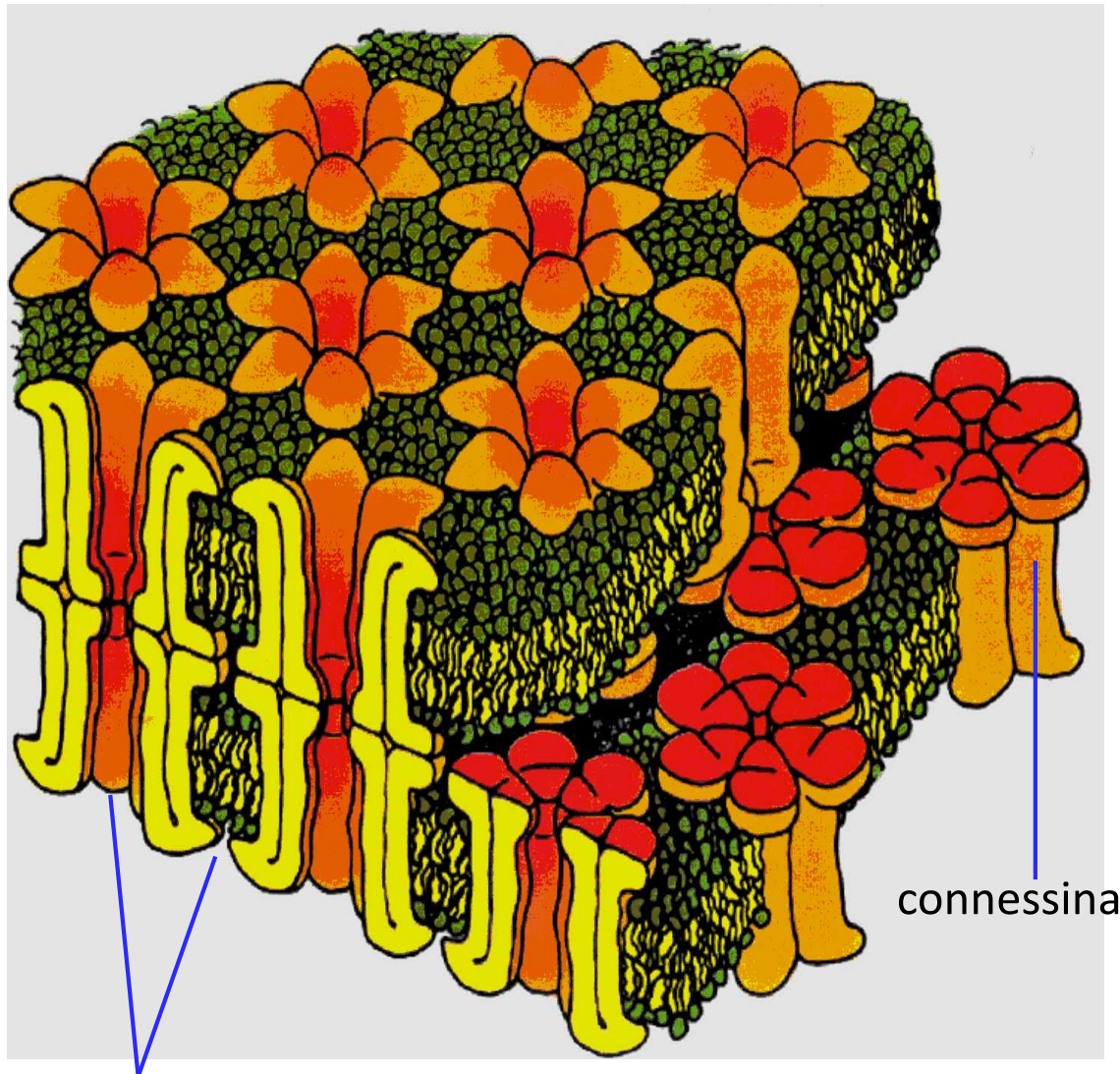


Porzione della membrana plasmatica in cui le membrane delle cellule adiacenti appaiono molto vicine (2-4 nm di distanza) ma non arrivano a fondersi. Da qui il nome di **nexus** o **gap junction**

Vista dall'interno, la membrana appare costellata da varie strutture esagonali



# Struttura molecolare delle giunzioni gap



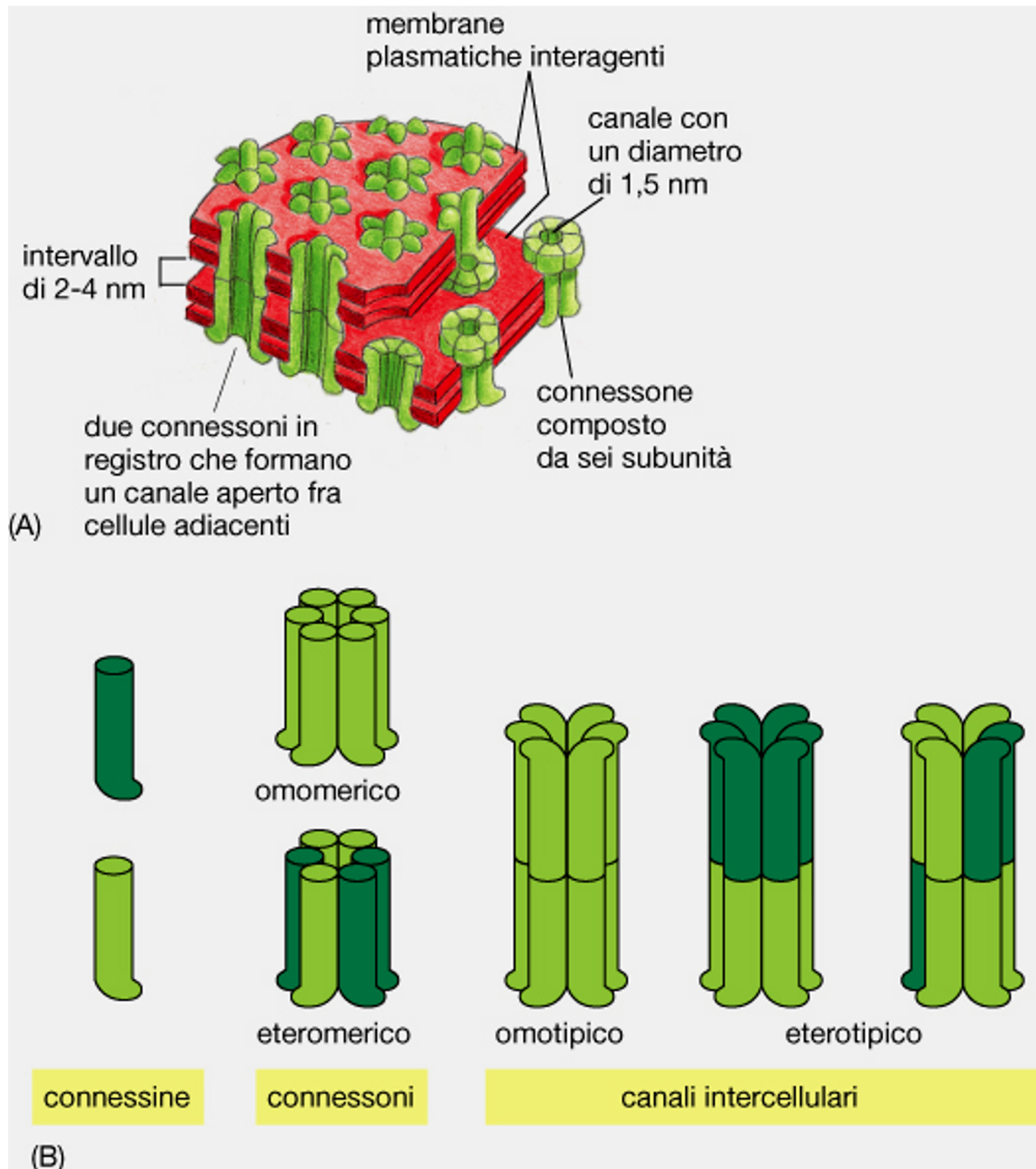
L'adesione è mediata da dei complessi proteici chiamati **connessoni**. I connessoni possiedono un canale centrale che è in continuità con il citosol.

Nelle giunzioni gap, I canali dei connessoni presenti nelle membrane delle due cellule adiacenti sono in registro, creando un passaggio da una cellula all'altra.

Questo tipo di giunzione non entra in contatto con il citoscheletr

Canali tra cellule formati da due connessoni in registro

anche chiamate giunzioni comunicanti

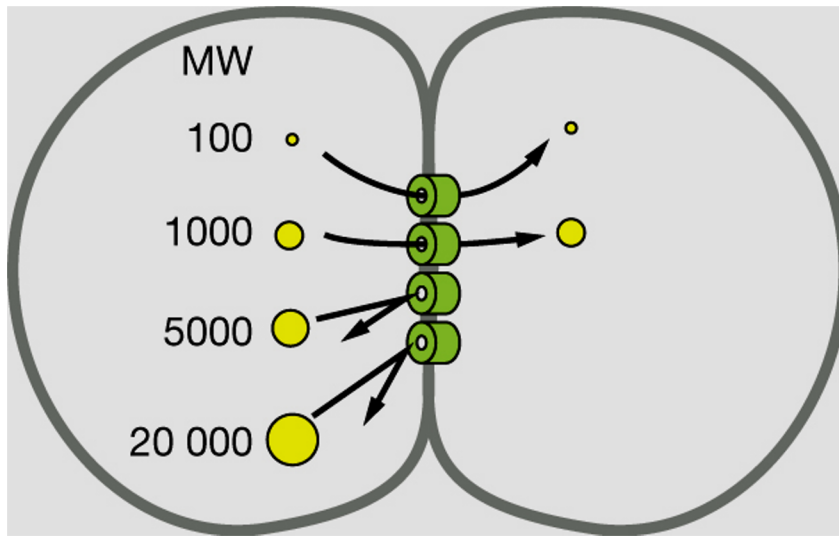


Ogni connessione è formato da sei subunità proteiche dette connessine.

Le connessine sono proteine dotate di quattro domini transmembrana come le claudine e l'occludina.

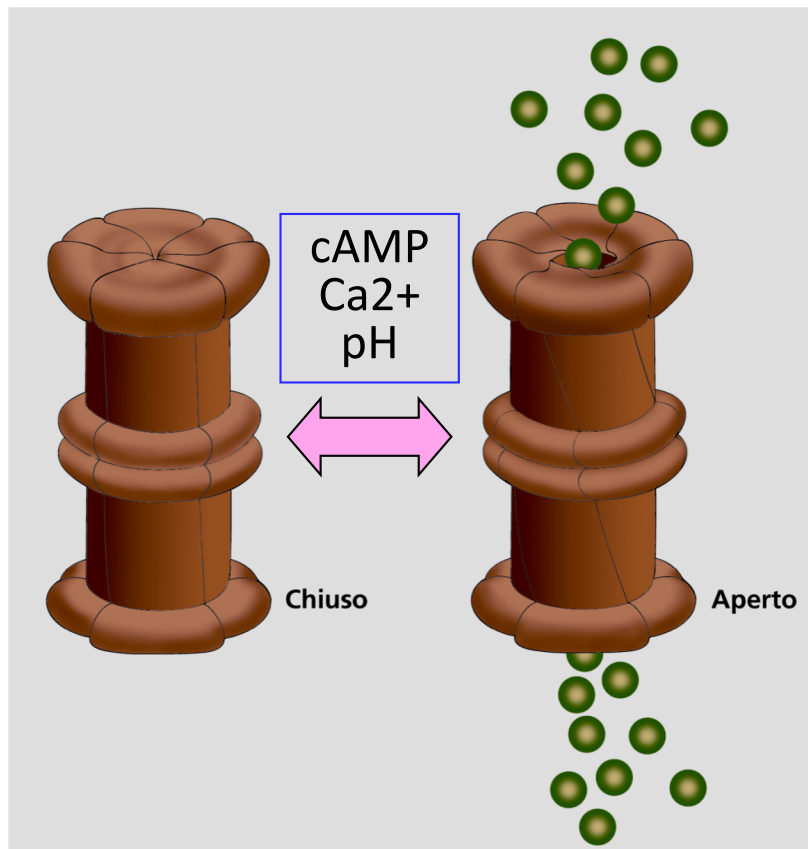
Esistono vari sottotipi di connessine. Un connessione può essere formato da un solo tipo di connessina (connessione omomeric), o da tipi diversi (connessione eteromeric).

Il legame tra connessioni di cellule adiacenti può essere tra connessioni uguali (legame omotipico) o tra connessioni diversi (eterotipico)



Le giunzioni serrate accoppiano le cellule elettricamente (sono permeabili agli ioni) e metabolicamente.

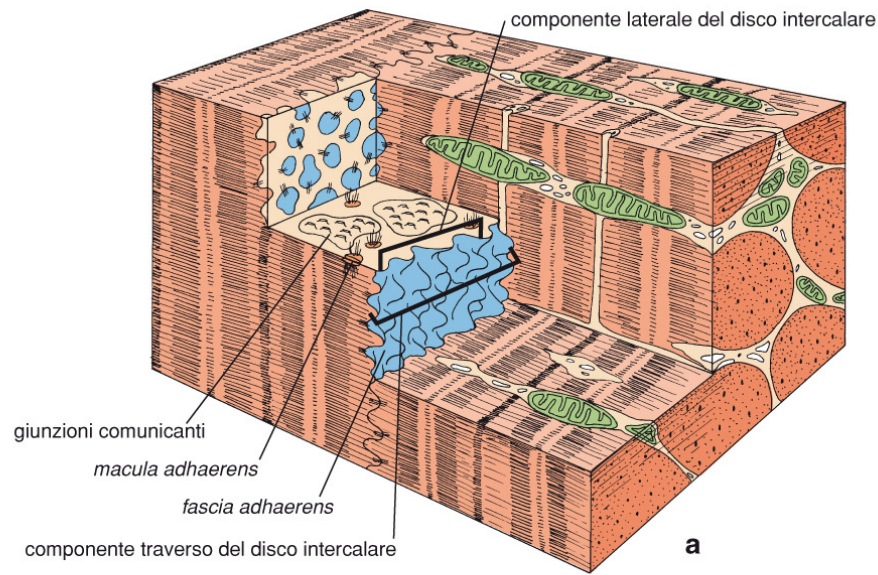
Possono far passare soluti con dimensione inferiore ad 1 kD.



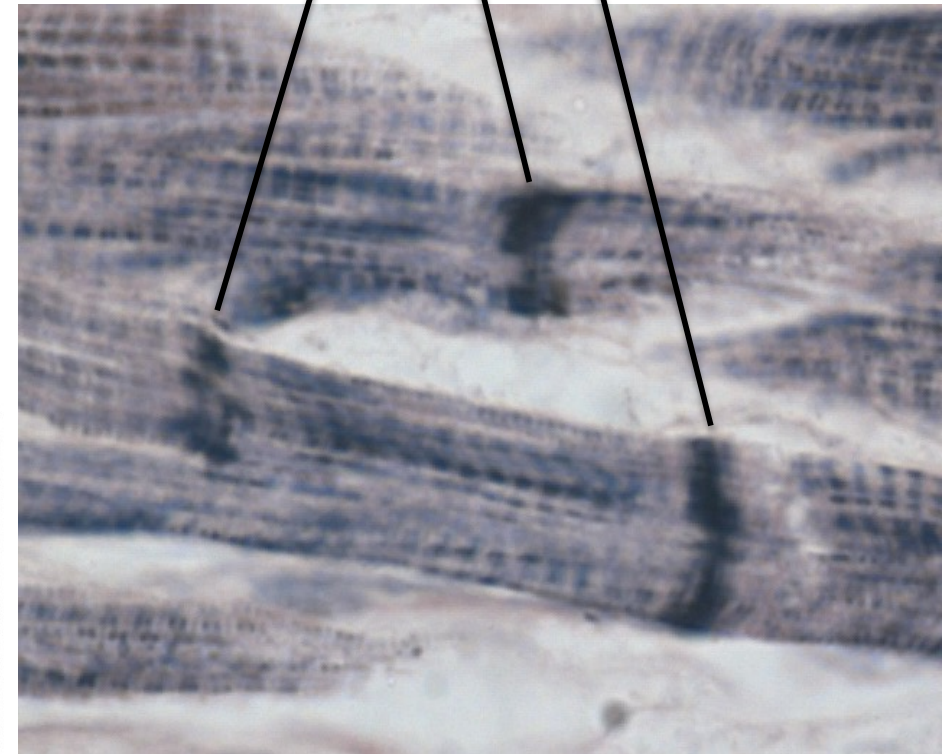
L'apertura dei connessioni può essere regolata.

Ad esempio il repentino cambio delle concentrazioni ioniche del citosol in seguito a rottura del plasmalemma, induce la chiusura dei connessioni. Questo impedisce la diffusione degli ioni da una cellula all'altra, limitando i danni alla sola cellula la cui membrana si era rotta.

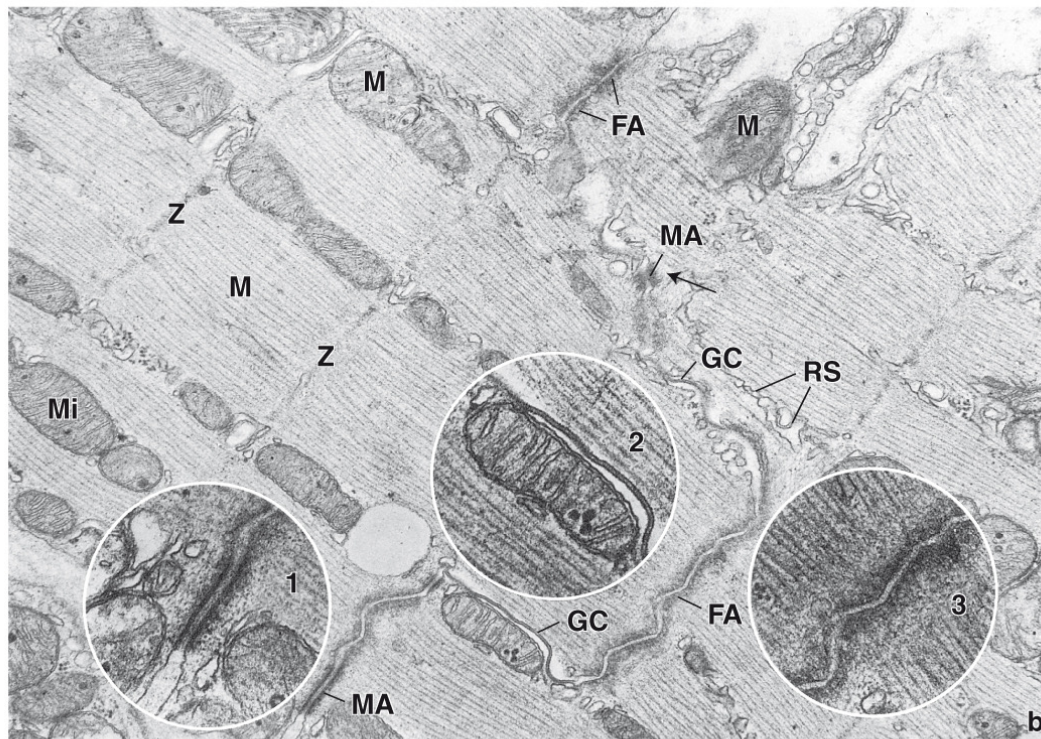
Nei cardiomiociti le giunzioni comunicanti assicurano una contrazione sincrona



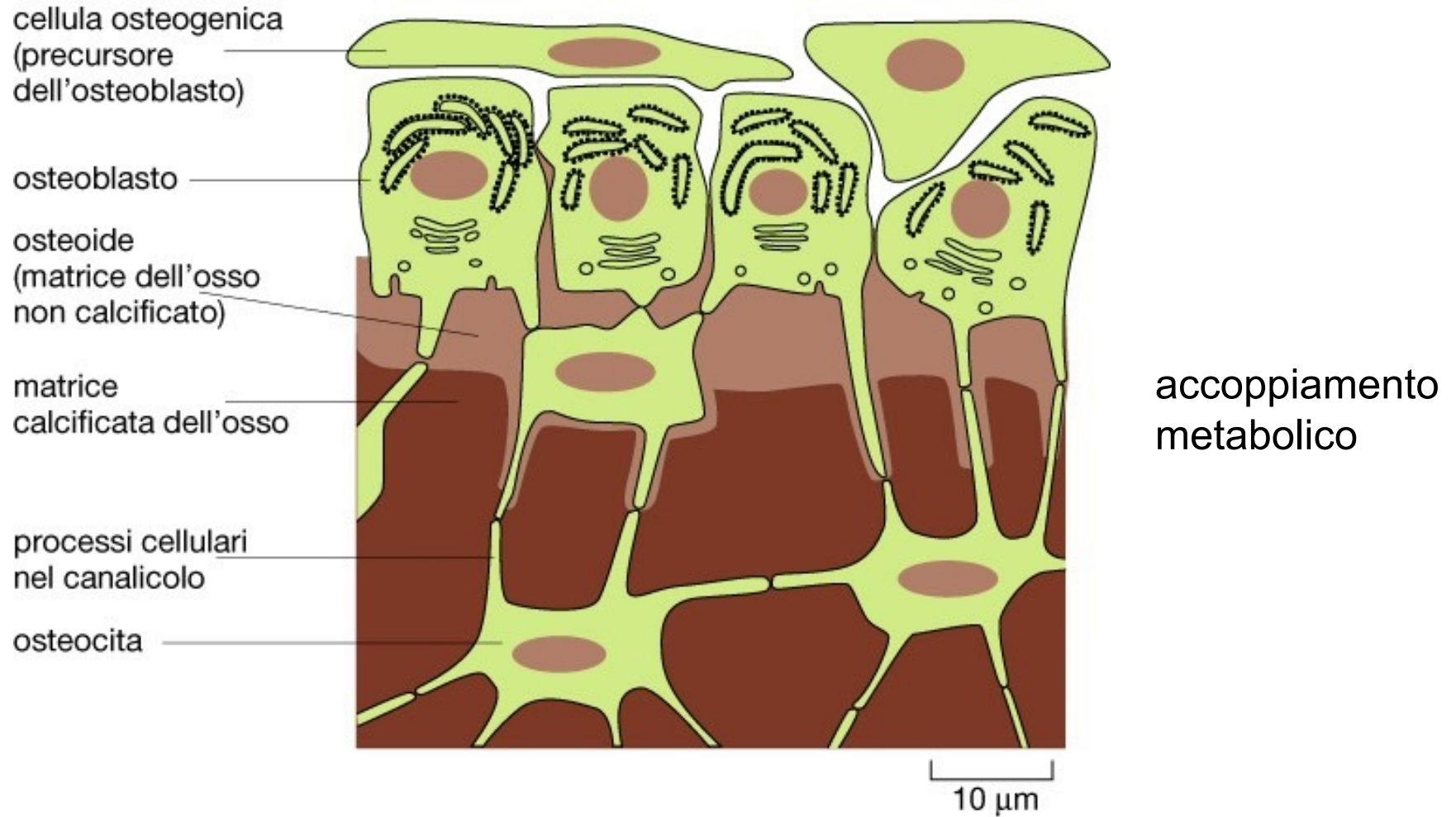
**Dischi intercalari**



**Cellule muscolari cardiache  
(ematossilina ferrica)**



# Deposizione di matrice ossea da parte degli osteoblasti



Le cellule inglobate in una *lacuna* di matrice e si trasformano in *osteociti*