

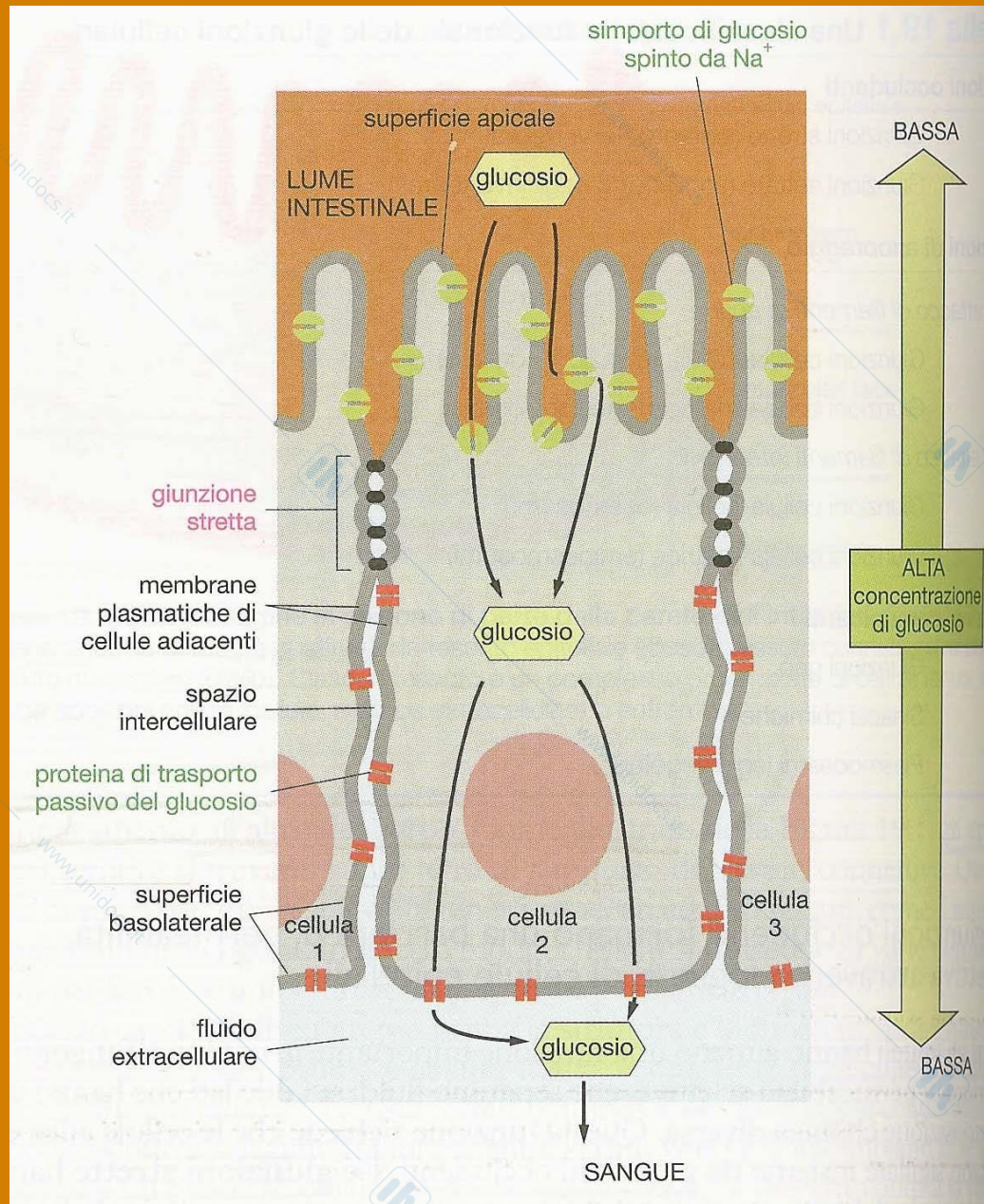
# Giunzioni cellulari

Le giunzioni cellulari possono essere classificate in tre gruppi funzionali

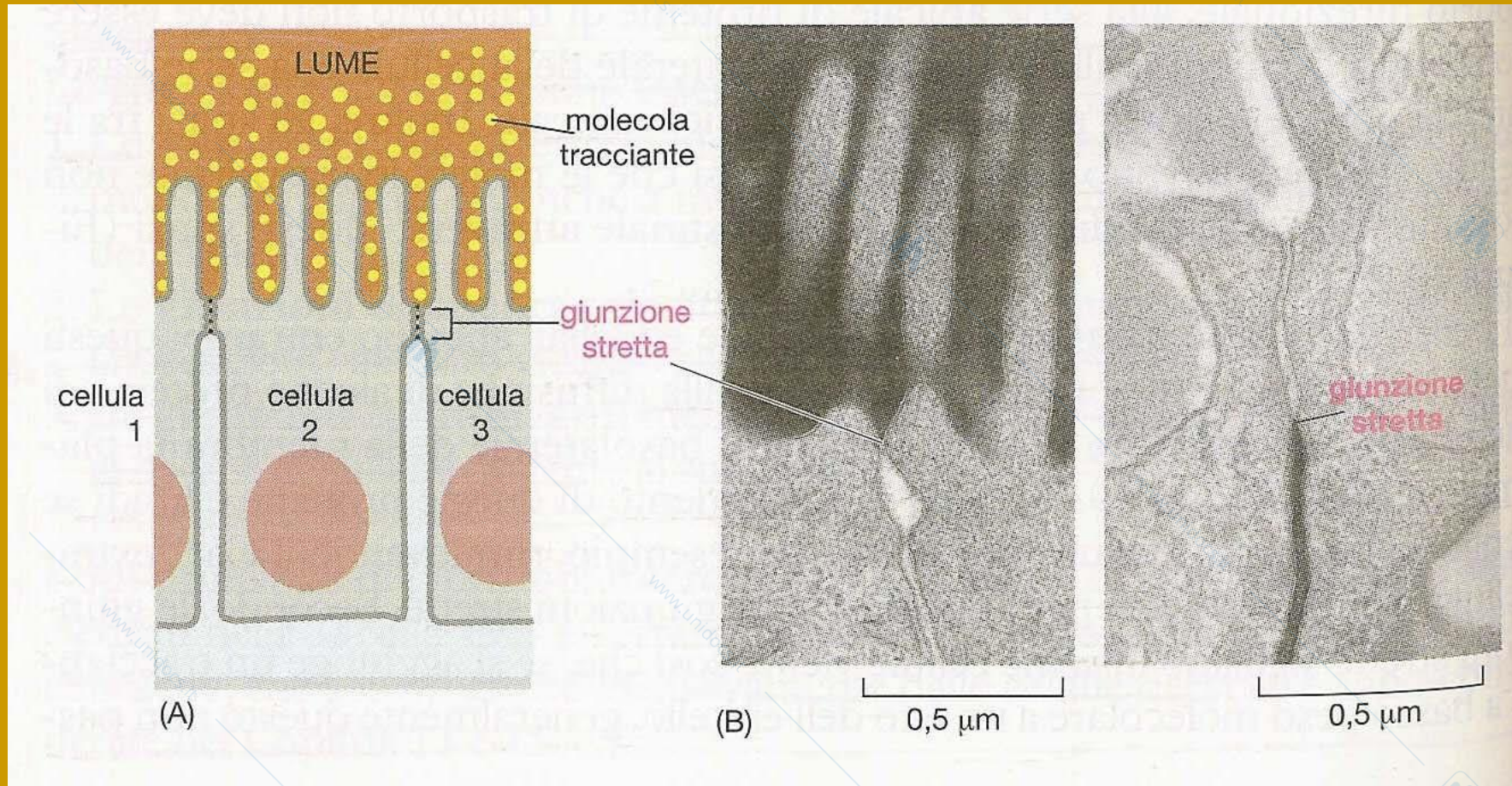
- 1) **Giunzioni occludenti**: saldano insieme le cellule di un epitelio in modo da impedire, anche a piccole molecole, di filtrare da un lato all'altro del foglietto
- 2) **Giunzioni di ancoraggio**: attaccano meccanicamente le cellule (e i loro citoscheletri) alle loro vicine o alla matrice extracellulare
- 3) **Giunzioni comunicanti**: mediano il passaggio di segnali chimici o elettrici da una cellula interagente al suo partner

# Epitelio dell'intestino tenue dei Mammiferi

## Ruolo delle giunzioni strette nel trasporto selezionato transcellulare di nutrienti



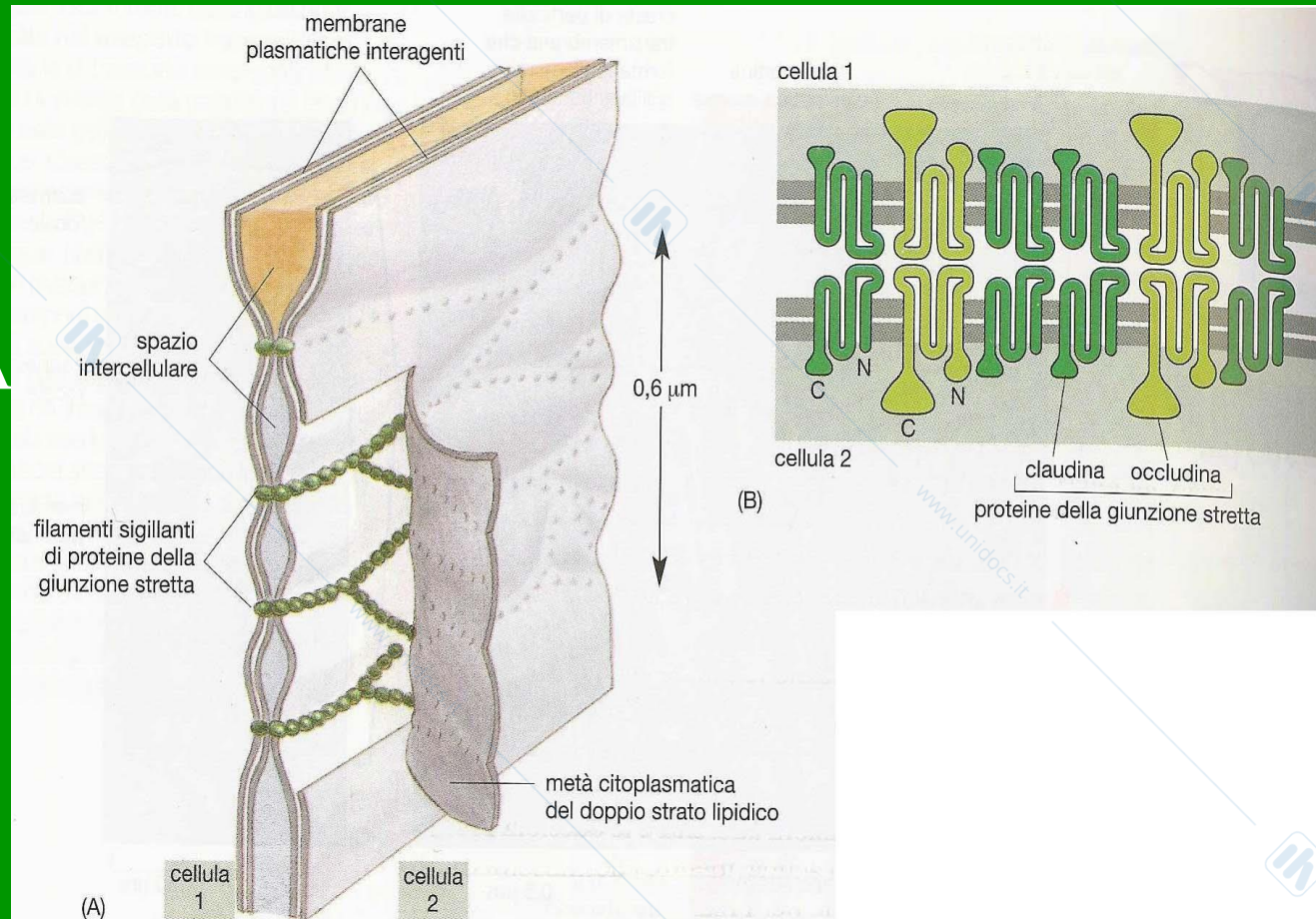
# Ruolo delle giunzioni strette come barriera alla diffusione di soluti



**Nonostante l'impermeabilità alle macromolecole, la permeabilità alle piccole molecole varia in epiteli differenti**

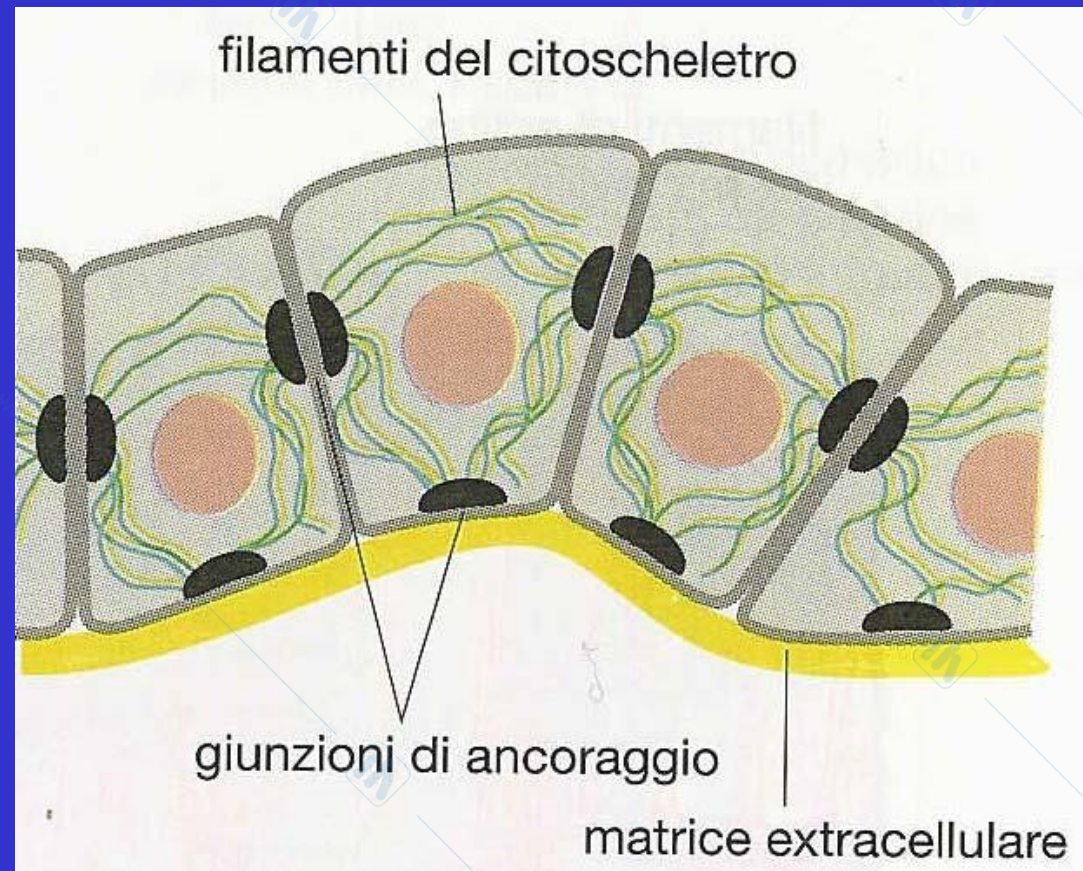
# Le principali proteine transmembrana in una giunzione stretta sono:

## CLAUDINE E OCCLUDINA



**Il doppio strato lipidico** è poco resistente, non può trasmettere grande forza da una cellula all'altra o alla matrice extracellulare

Le **giunzioni di ancoraggio** formano forti strutture che sopportano tensione del citoscheletro

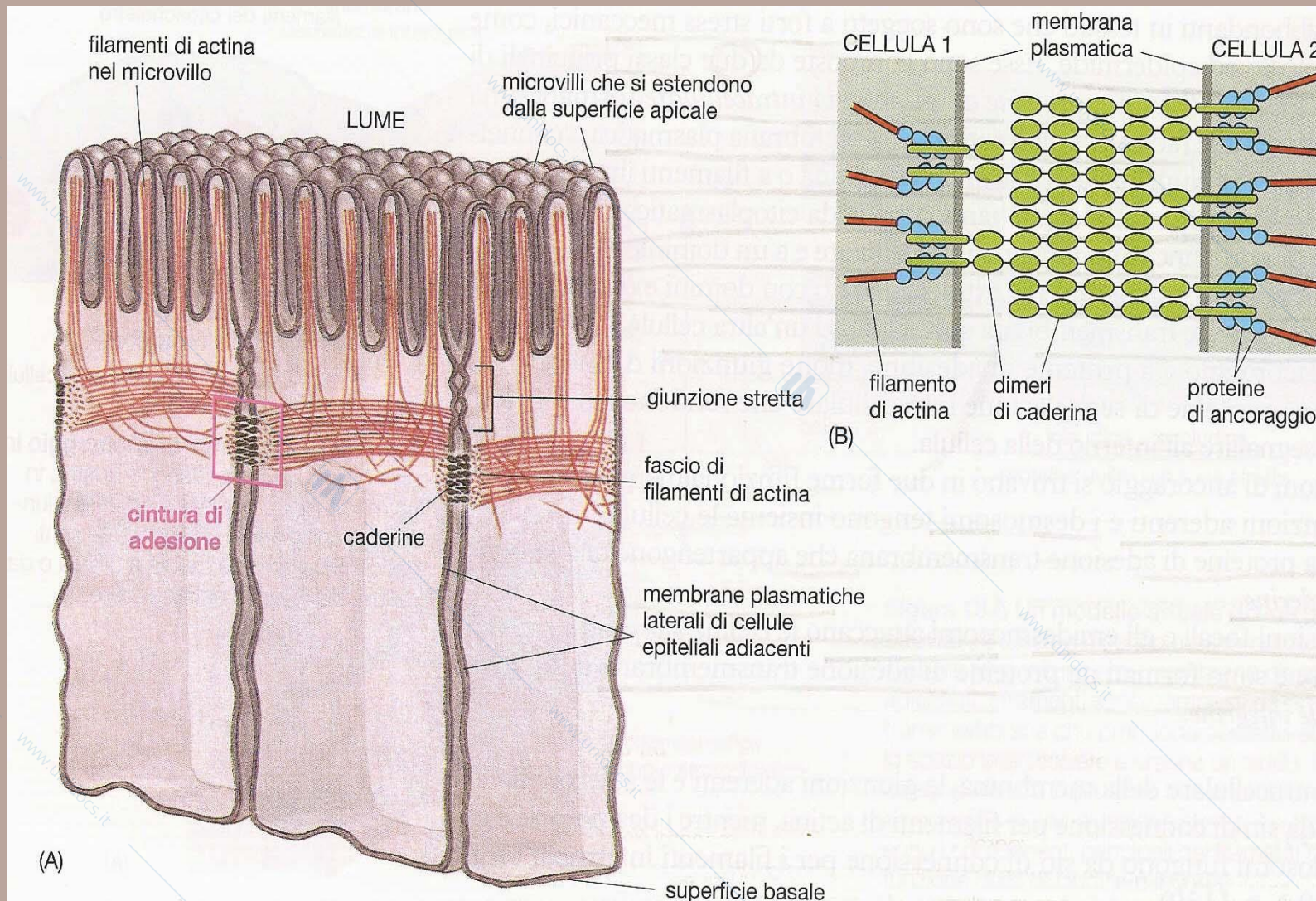


Le giunzioni di ancoraggio si trovano in **due forme funzionalmente diverse:**

**Giunzioni aderenti e desmosomi** tengono insieme le cellule e sono formate da proteine di adesione transmembrana che appartengono alla famiglia delle **caderine**

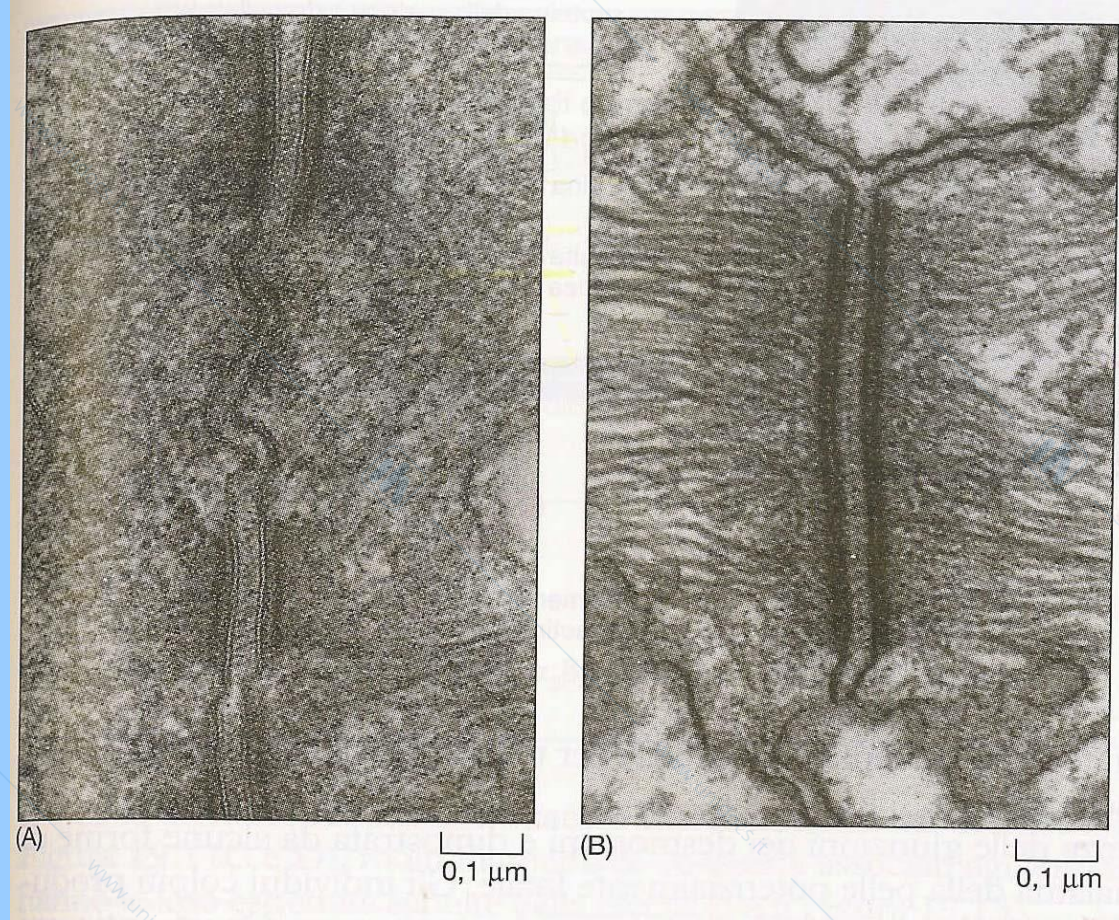
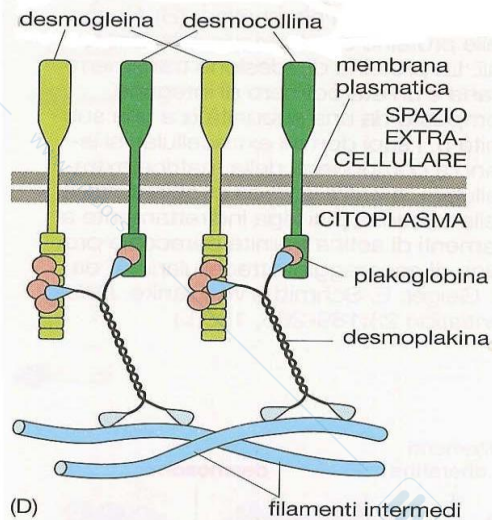
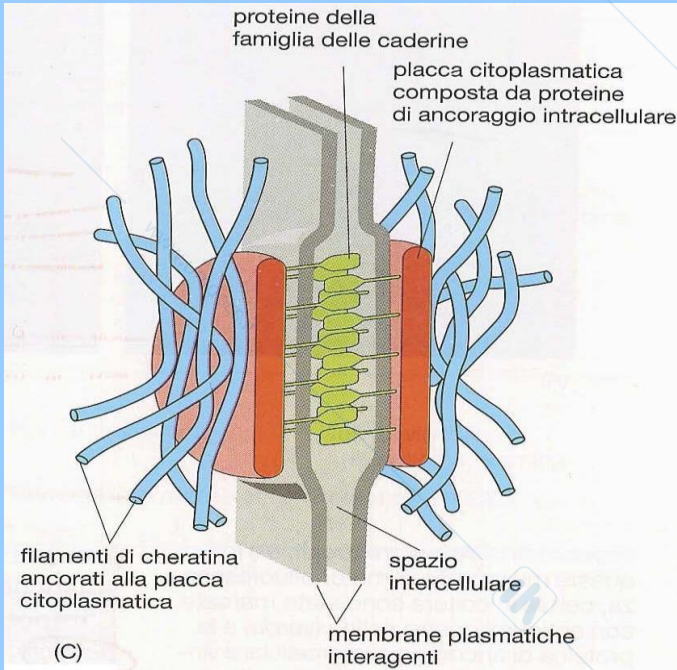
**Adesioni focali e emidesmosomi** attaccano le cellule alla matrice extracellulare e sono formati da proteine di adesione transmembrana che appartengono alla famiglia delle **integrine**

# Giunzioni aderenti



**Si trovano in varie forme ed in molti tessuti non epiteliali, ma gli esempi prototipici sono negli epitelii dove spesso formano una cintura di adesione o *zonula adherens***

# DESMOSOMI



I **desmosomi** osservati al microscopio elettronico a trasmissione. Il tipo di filamenti intermedi attaccati dipende dal tipo cellulare, nelle cellule **epiteliali** si ritrovano i filamenti di **cheratina**, nelle cellule del **muscolo cardiaco** sono filamenti di **desmina**

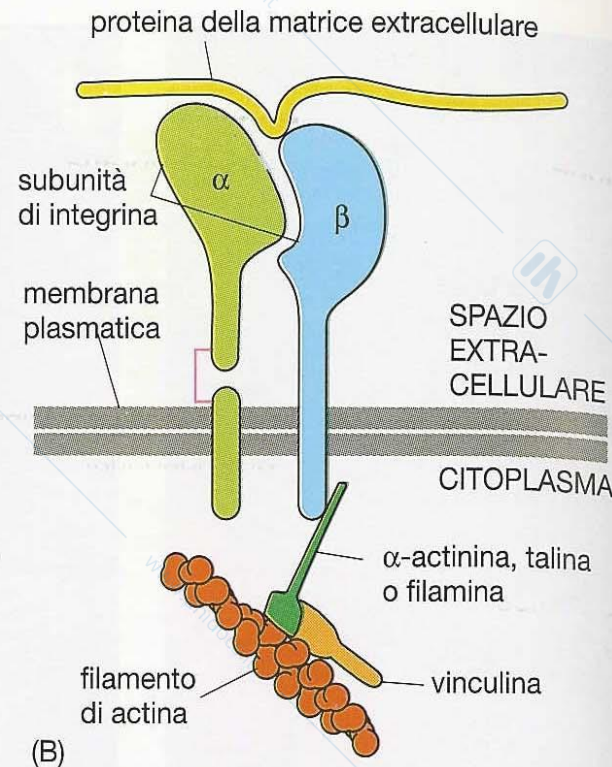
# ADESIONI FOCALI



(A)



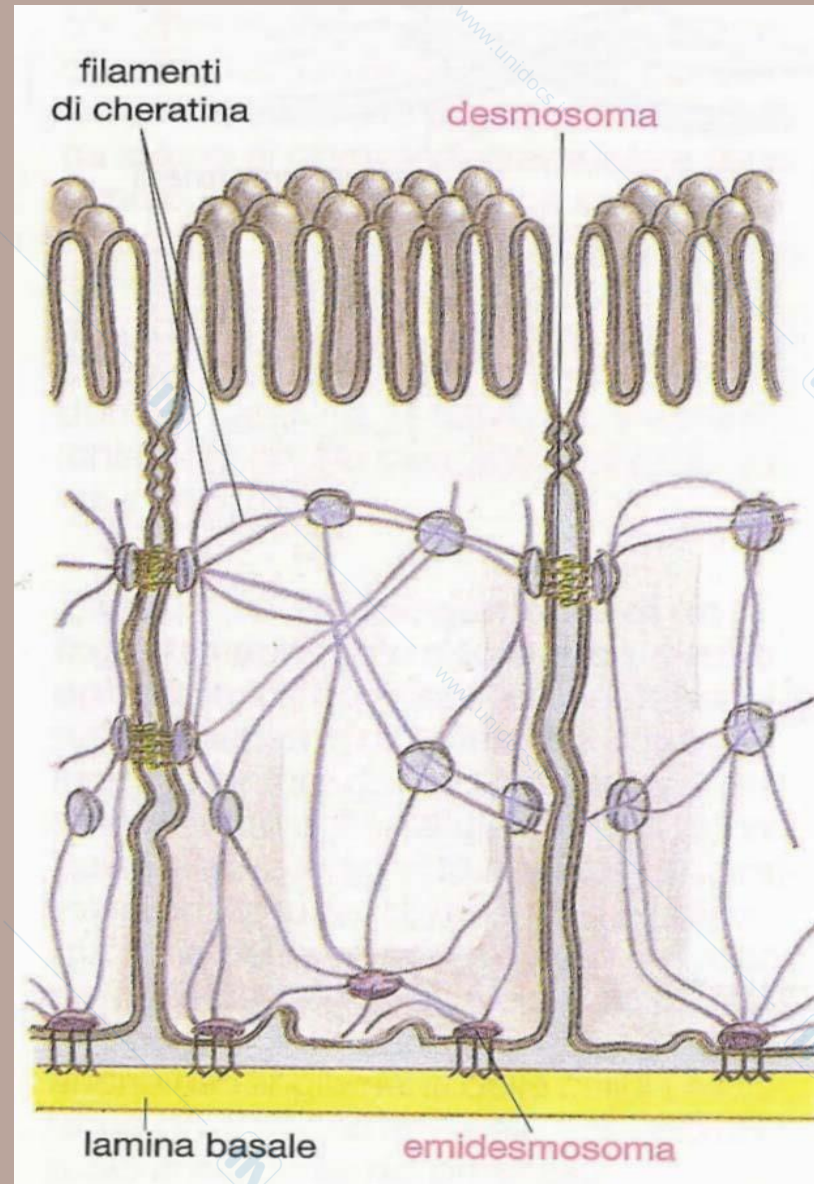
10  $\mu$ m



**Alcune giunzioni di ancoraggio attaccano le cellule alla matrice extracellulare invece che ad altre cellule. In queste giunzioni le proteine di adesione sono le integrine**

# DESMOSOMI E EMIDESMOSOMI

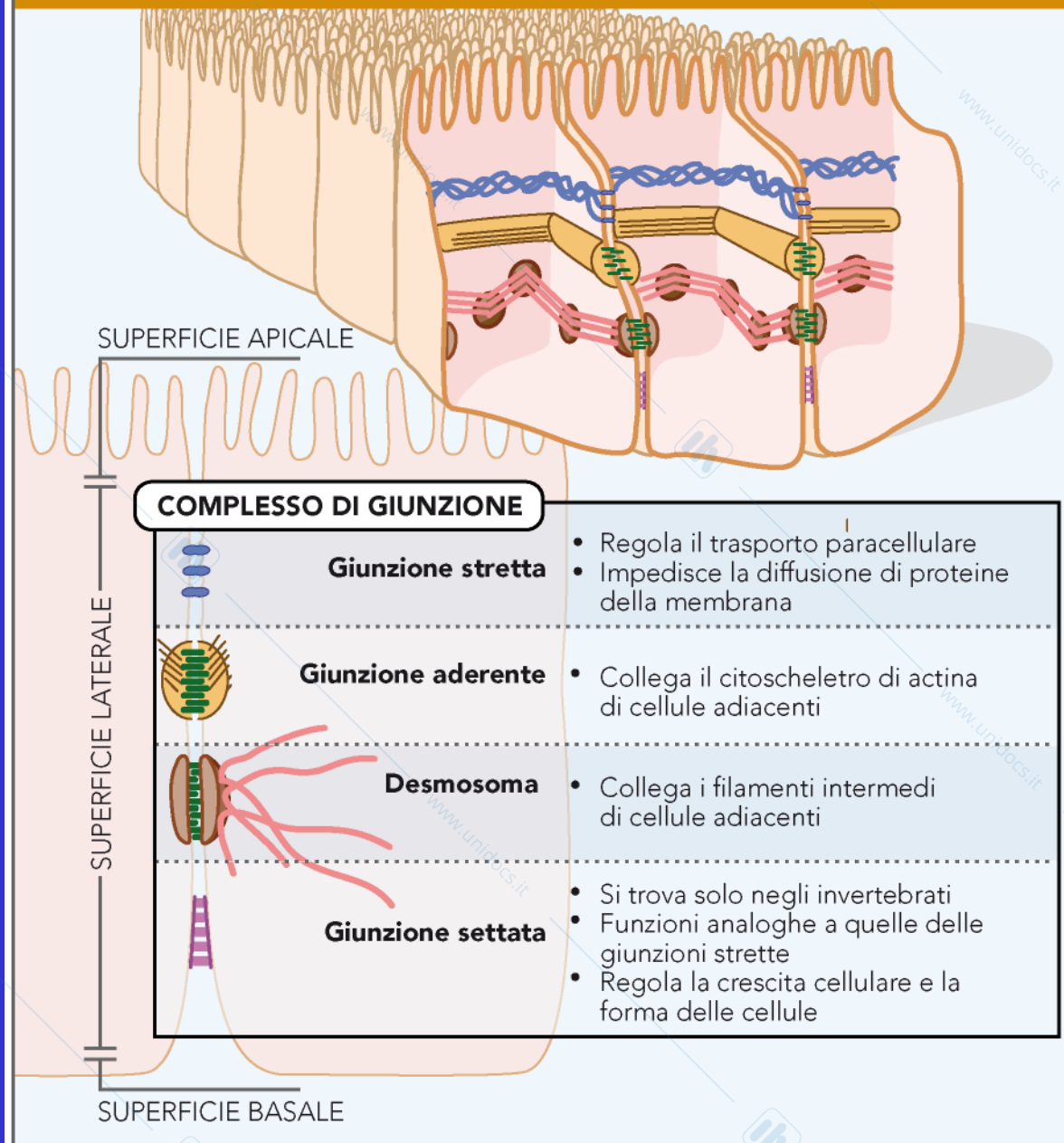
**Gli emidesmosomi connettono la superficie basale di una cellula epiteliale con la lamina basale sottostante**



# Quindi, schematizzando

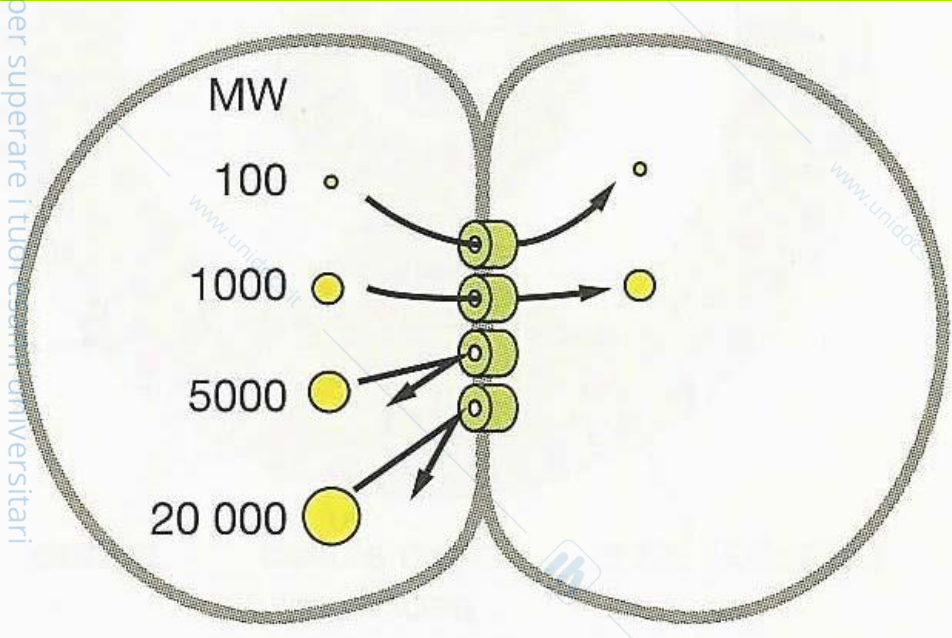
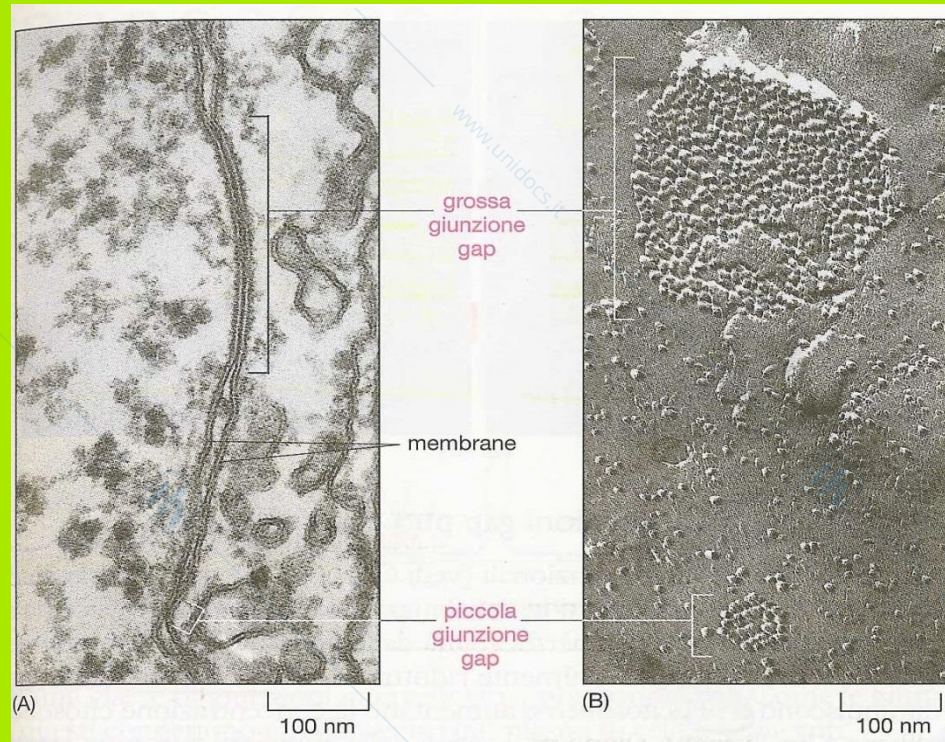
Giunzioni di ancoraggio				
Giunzione	Proteina di adesione transmembrana	Ligando extracellulare	Attacco intracellulare al citoscheletro	Proteina di ancoraggio intracellulare
<i>Cellula-cellula</i>				
Giunzione aderente	caderina (E-caderina)	caderina nella cellula vicina	filamenti di actina	$\alpha$ e $\beta$ -catenine, vinculina, $\alpha$ -actinina, plakoglobina ( $\gamma$ -catenina)
Desmosoma	caderina (desmogleina, desmocollina)	desmogleine e desmocolline nella cellula adiacente	filamenti intermedi	desmoplakine, plakoglobina ( $\gamma$ -catenina)
<i>Cellula-matrice</i>				
Adesione focale	integrina	proteine della matrice extracellulare	filamenti di actina	talina, vinculina, $\alpha$ -actinina, filamina
Emidesmosoma	integrina $\alpha_6\beta_4$ , BP180	proteine della matrice extracellulare	filamenti intermedi	plectina, BP230

## Il complesso di giunzione nelle cellule epiteliali

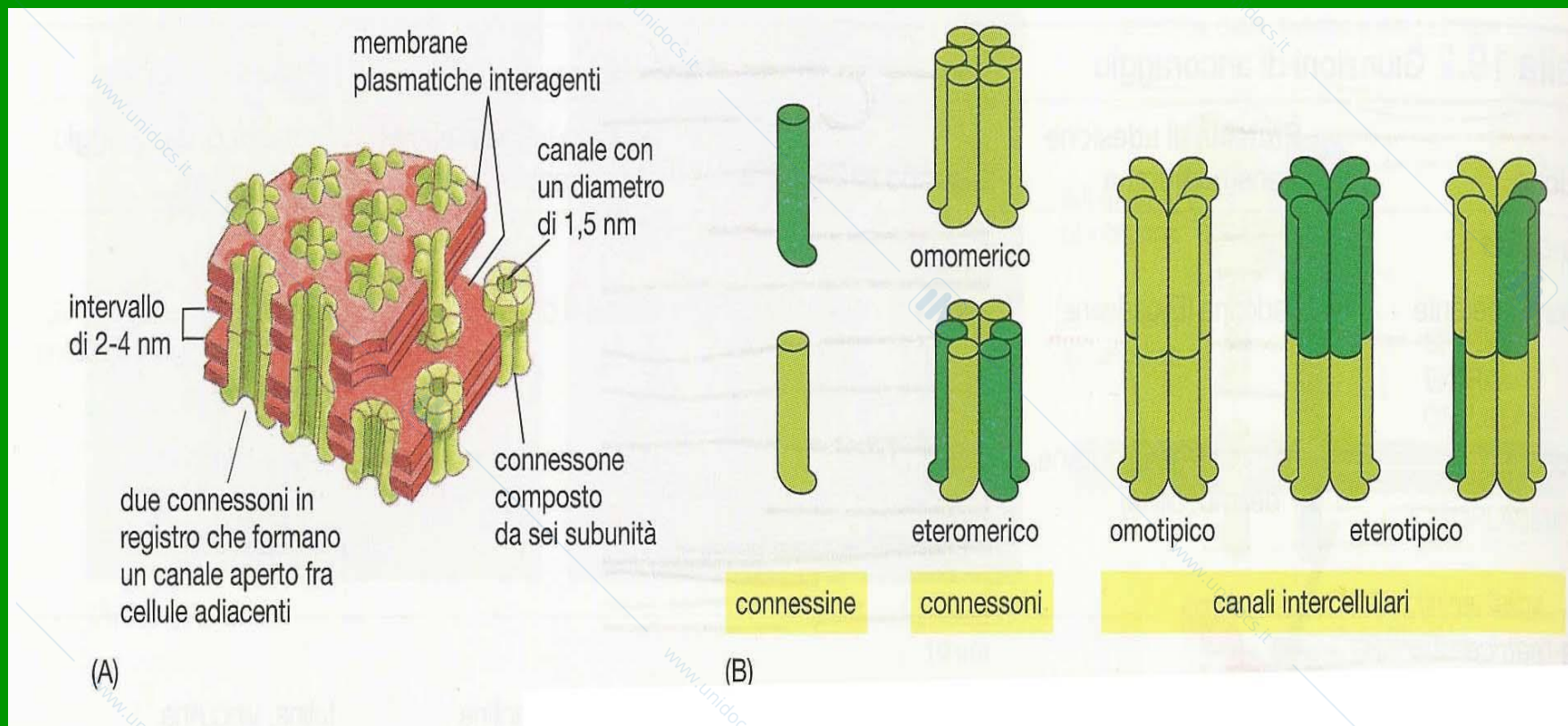


# Giunzione gap

**Condivisione di ioni inorganici, zuccheri, aminoacidi, nucleotidi, mediatori intracellulari come inositolo fosfato e AMP ciclico**  
**Non condivise macromolecole come acidi nucleici, polisaccaridi, proteine.**

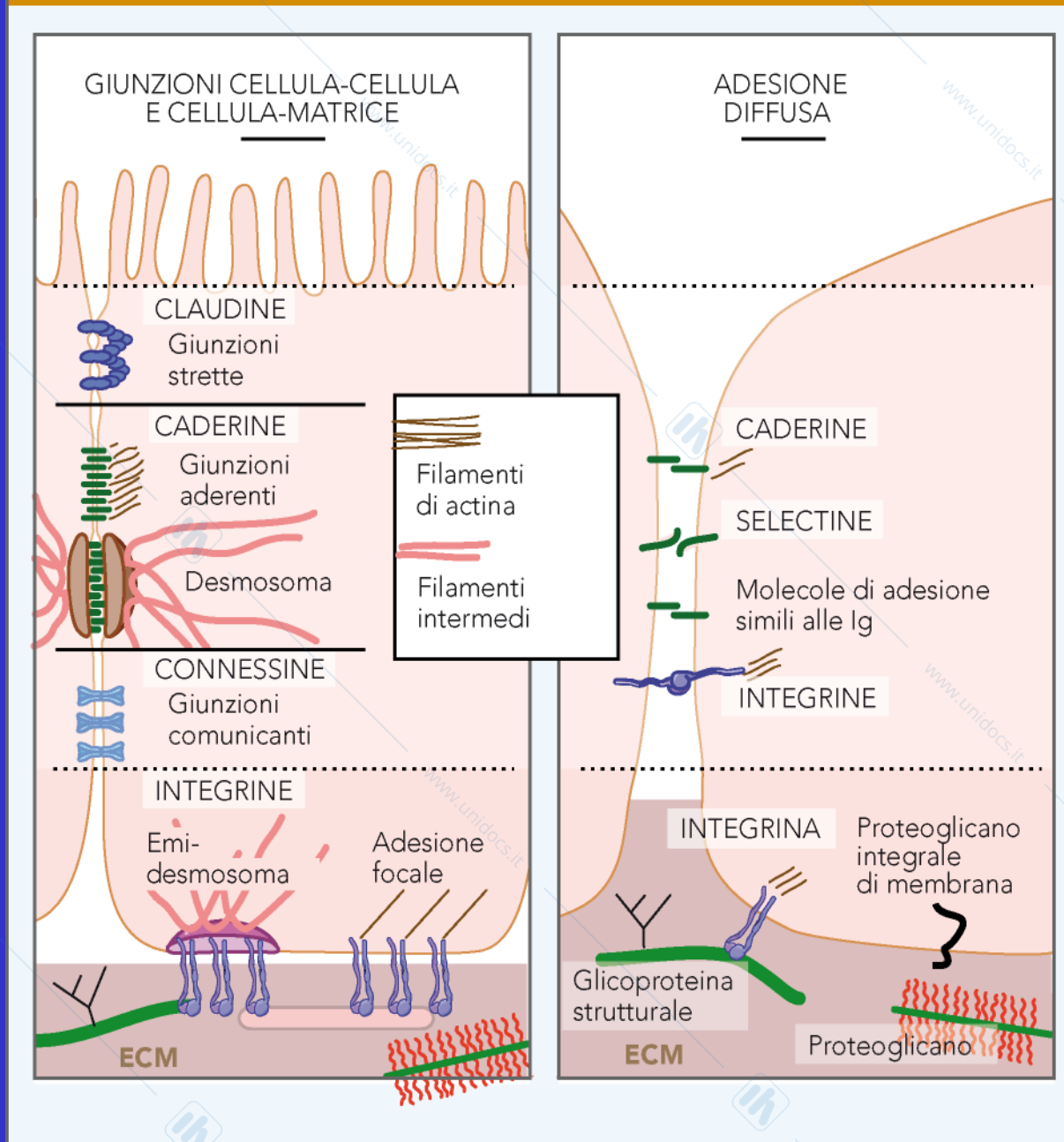


## Dimensioni del canale delle giunzioni gap

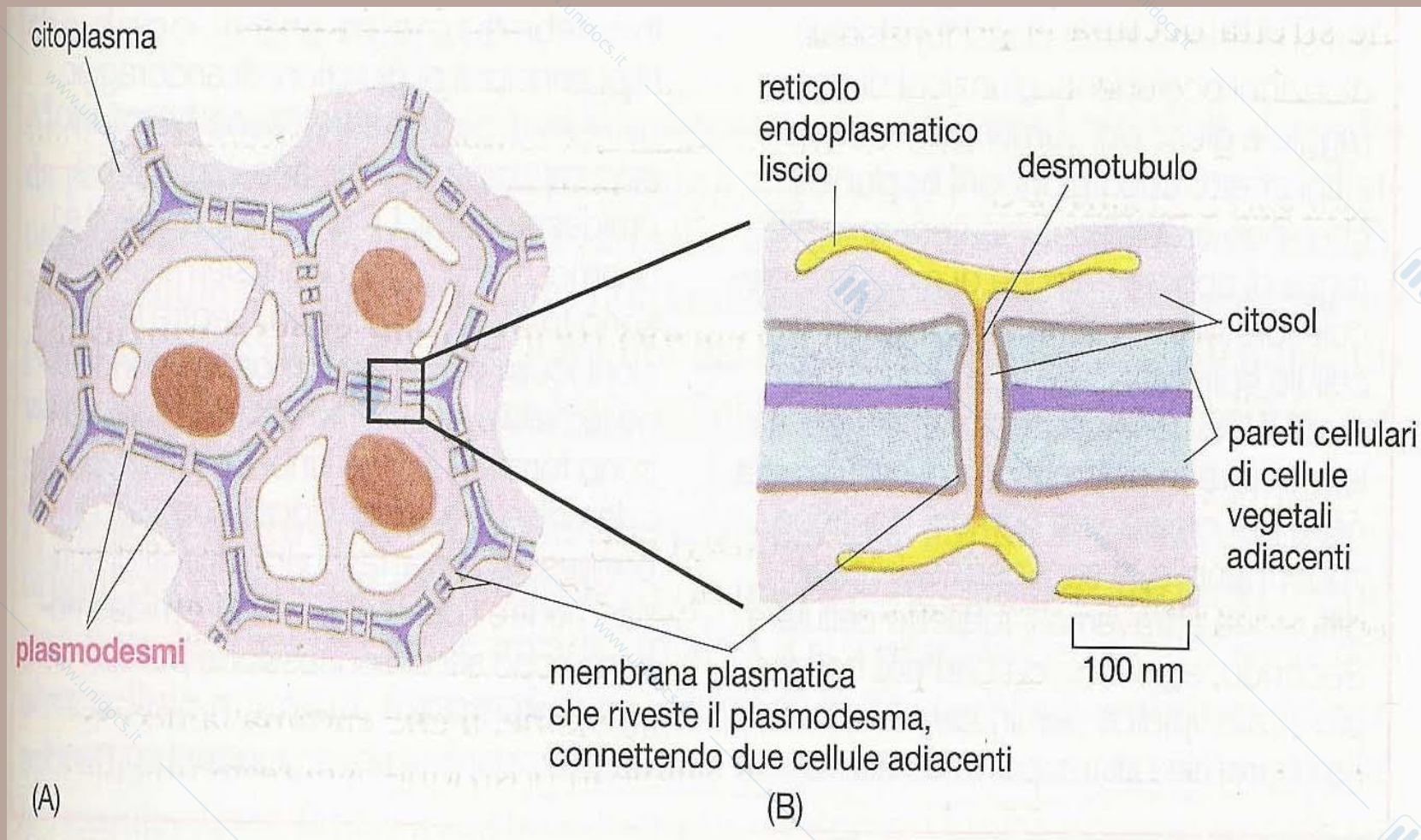


# GIUNZIONI GAP: I CONNESSONI

# Una sintesi dell'organizzazione della matrice extracellulare e delle giunzioni cellulari



# La cellula vegetale



## Plasmodesmi

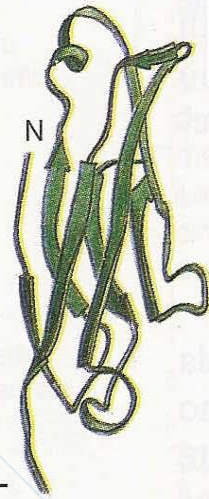
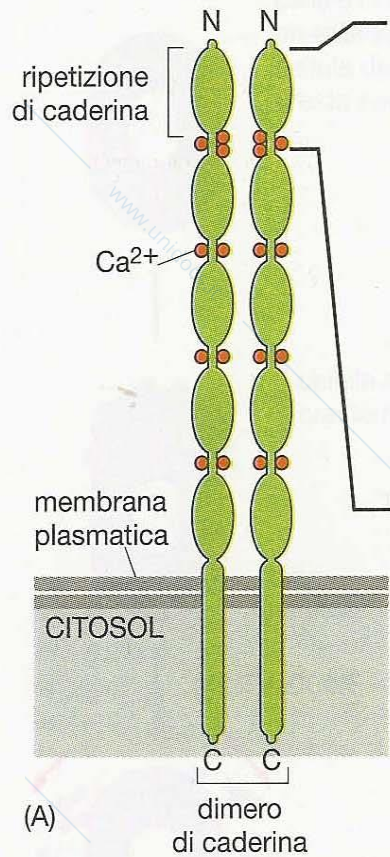
# MOLECOLE DI ADESIONE CELLULARE (CAM)

Le **CAM** possono essere molecole di adesione cellula-cellula o cellula-matrice

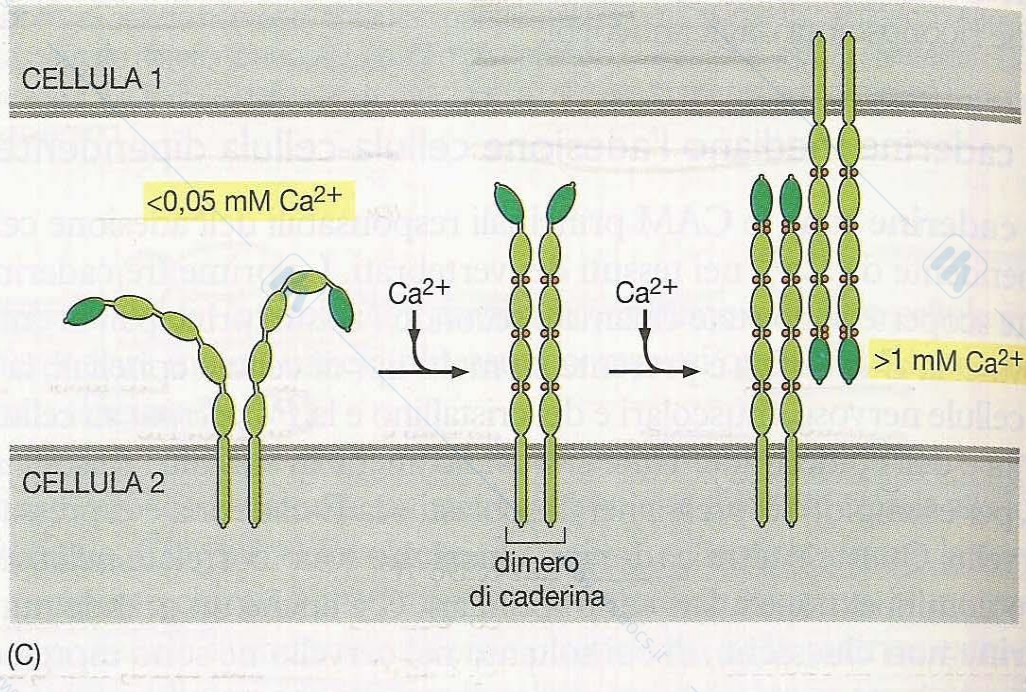
Alcune CAM sono **dipendenti da  $\text{Ca}^{2+}$** , altre sono **indipendenti**

Le **caderine** sono le CAM principali responsabili dell'adesione **cellula-cellula** dipendente da calcio nei tessuti dei vertebrati

# Le caderine



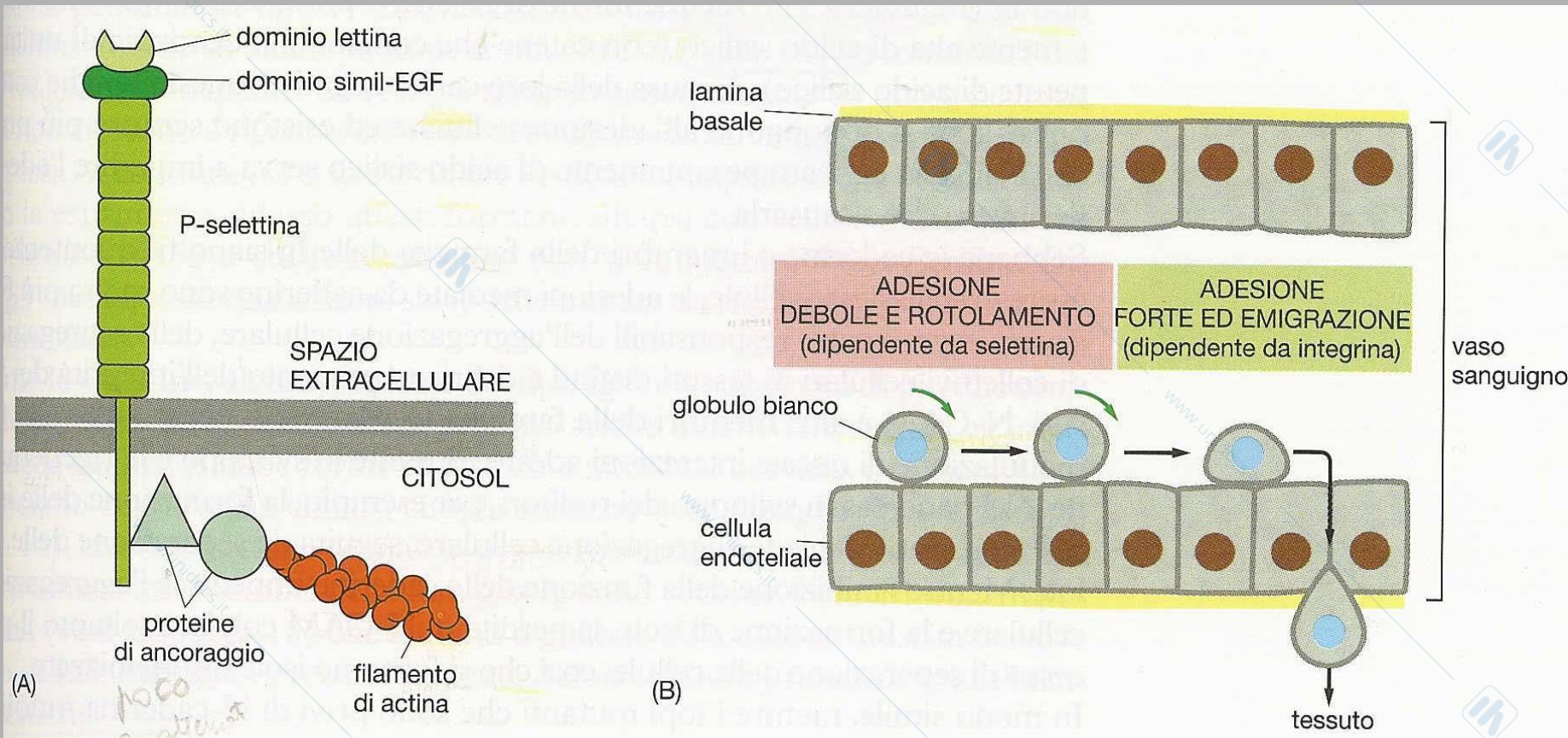
(B)



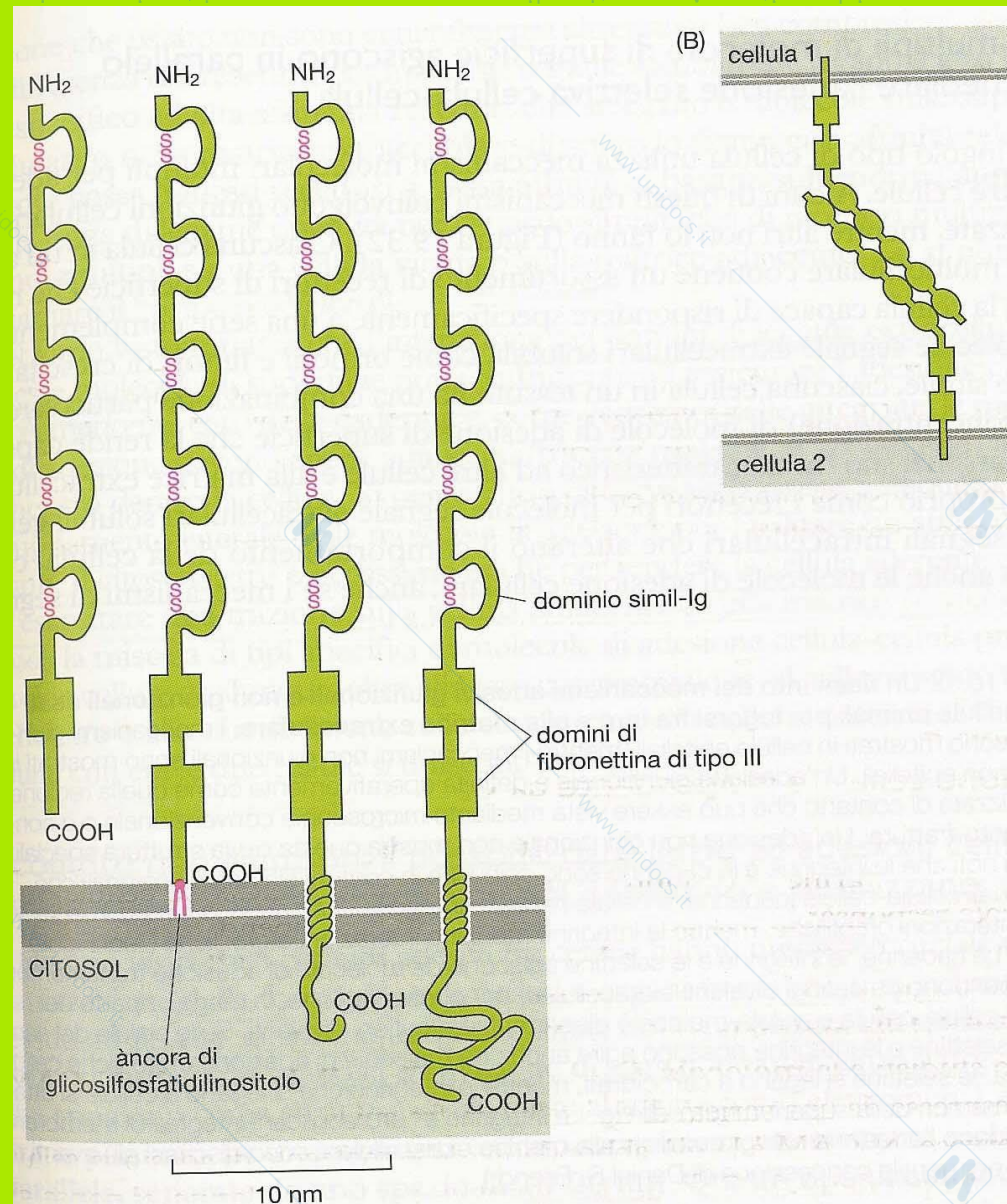
(C)

**Glicoproteine transmembrana, 700-750 aminoacidi, la gran parte extracellulare è ripiegata in cinque o sei ripetizioni**

# I globuli bianchi conducono una vita nomade tra il torrente circolatorio e i tessuti e ciò richiede proprietà adesive speciali che dipendono dalle selettine



**N-CAM è la più  
abbondante delle  
molecole di adesione  
indipendenti dal  
calcio dei Vertebrati**



**Quattro forme di N-CAM, *in rosso*  
legami di-solfuro.**

# I tessuti non sono composti soltanto da cellule

Una parte sostanziale del loro  
volume è *spazio extracellulare*,  
riempito da una rete intricata di  
macromolecole che costituiscono  
la matrice extracellulare

# Non è una impalcatura inerte

- **Ruolo complesso e attivo nella regolazione del comportamento cellulare**
- **Sopravvivenza, sviluppo, migrazione, proliferazione, forma, funzione**
- **Origini antichissime**, praticamente tutti gli organismi multicellulari la producono (cuticole dei vermi, insetti, i gusci dei molluschi, le pareti dei vegetali)

# Le **macromolecole** della matrice sono prodotte soprattutto localmente dalle **cellule nella matrice**

- Nella maggior parte dei **connettivi** dai **FIBROBLASTI**

# Due classi principali di macromolecole extracellulari compongono la matrice:

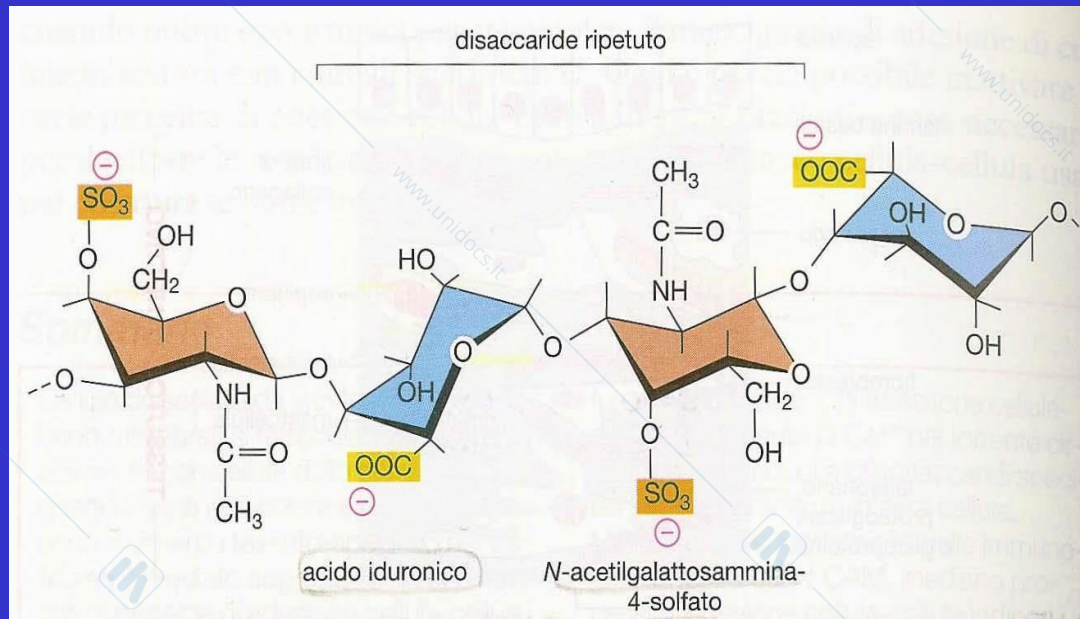
- 1) **Catene polisaccaridiche della classe chiamata *glicosamminoglicani* (GAG) solitamente uniti covalentemente a proteine sotto forma di *proteoglicani***
- 2) **Proteine fibrose, fra cui *collageno, elastina, fibronettina, laminina* con funzione strutturale ed adesiva**

# GLICOSAMMINOGLICANI (GAG)

Catene polisaccaridiche non ramificate composte da **unità ripetute di disaccaridi**

Uno zucchero è sempre **amminico** (*N-acetilglucosammina o N-acetilgalattosammina*) nella maggior parte dei casi **solcato**

Il secondo zucchero è di solito un **acido uronico** (*glucuronico o iduronico*)

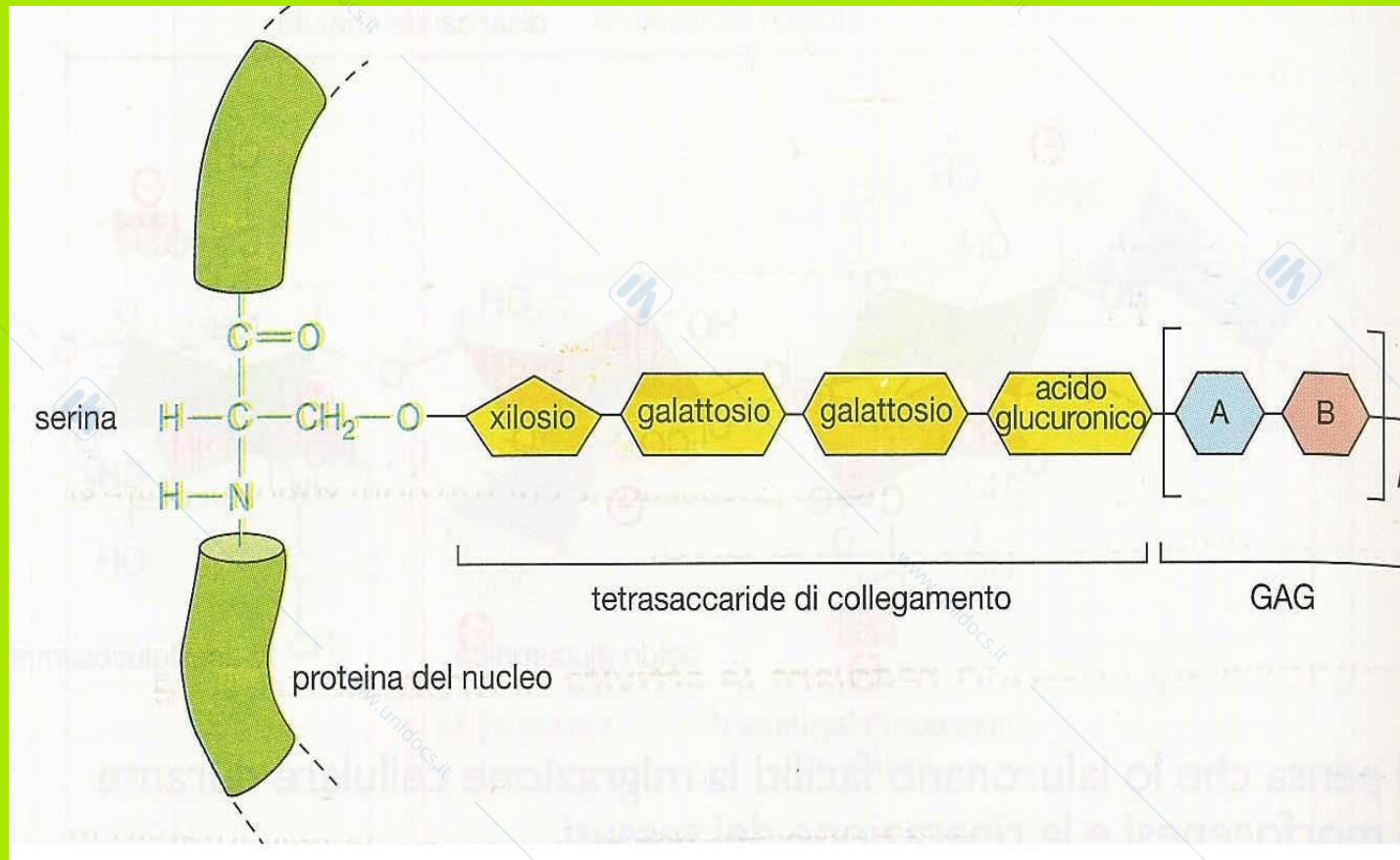


# I **GAG**, avendo gruppi solfato e/o carbossilici, hanno una **carica altamente negativa**

- Si distinguono **4 gruppi principali** secondo i loro zuccheri, il tipo di legame tra gli zuccheri, il numero e la posizione dei gruppi solfato:
- **1) ialuronano, 2) condroitinsolfato e dermatan solfato, 3)eparina solfato, 4) cheratan solfato**

# Proteoglicani

*Nucleo proteico  
proviene da  
reticolo  
endoplasmatico  
rugoso e Golgi*



# COLLAGENI

Famiglia di **proteine fibrose** presente in tutti gli animali multicellulari

Sono secreti dal tessuto connettivo e da altri tipi cellulari

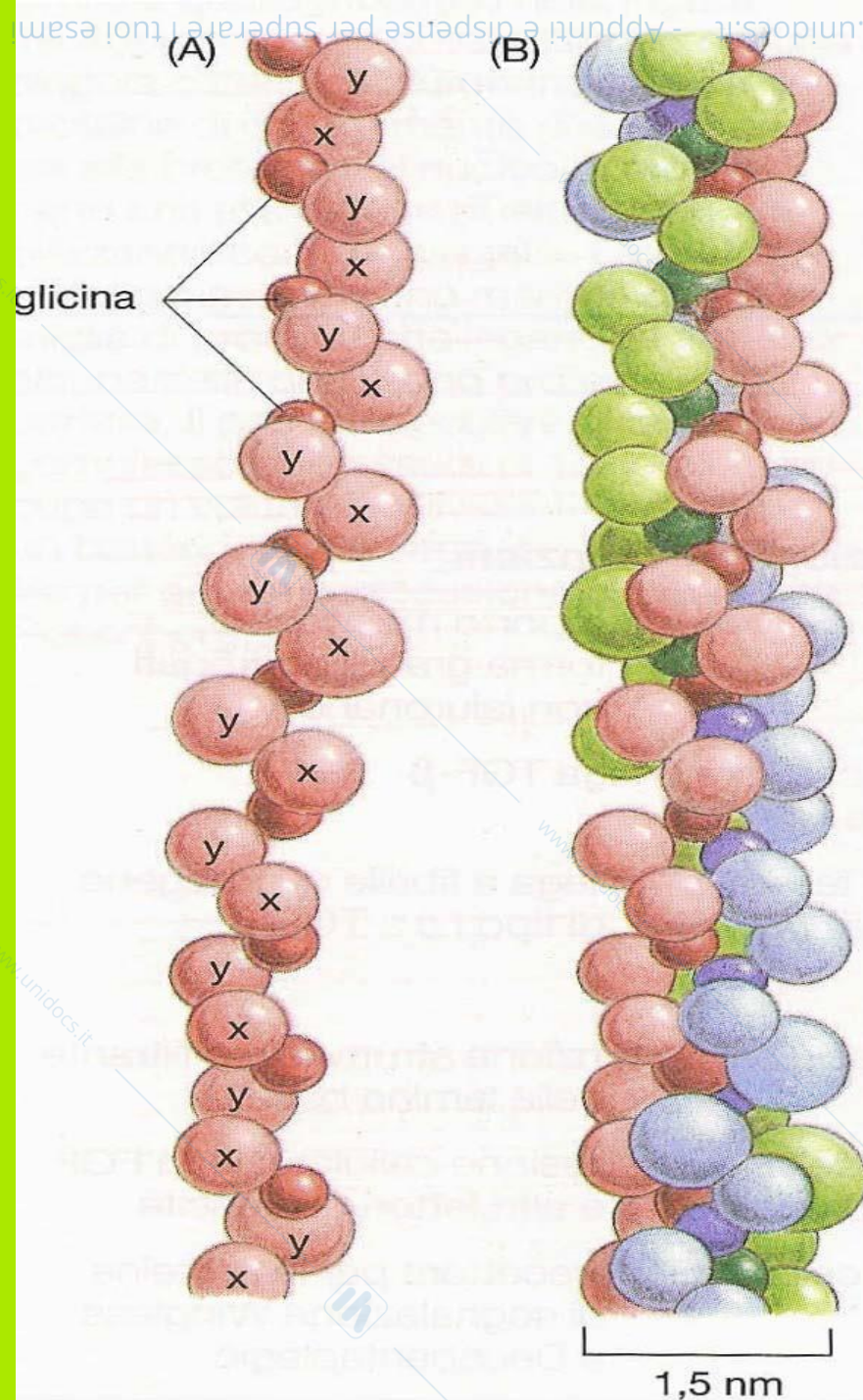
Sono le proteine **più abbondanti dei Mammiferi (25%)**

**Struttura rigida a tripla elica (catene  $\alpha$ ) ricca di glicina e prolina**

Ad oggi sono state identificate **25 catene  $\alpha$**  ciascuna codificata da un gene separato

# La struttura di una tipica molecola di collageno.

- A) una singola catena con una glicina ogni tre aminoacidi (generalmente X prolina e Y idrossiprolina).
- B) Molecola a tre filamenti, l'unico piccolo aa all'interno è la glicina

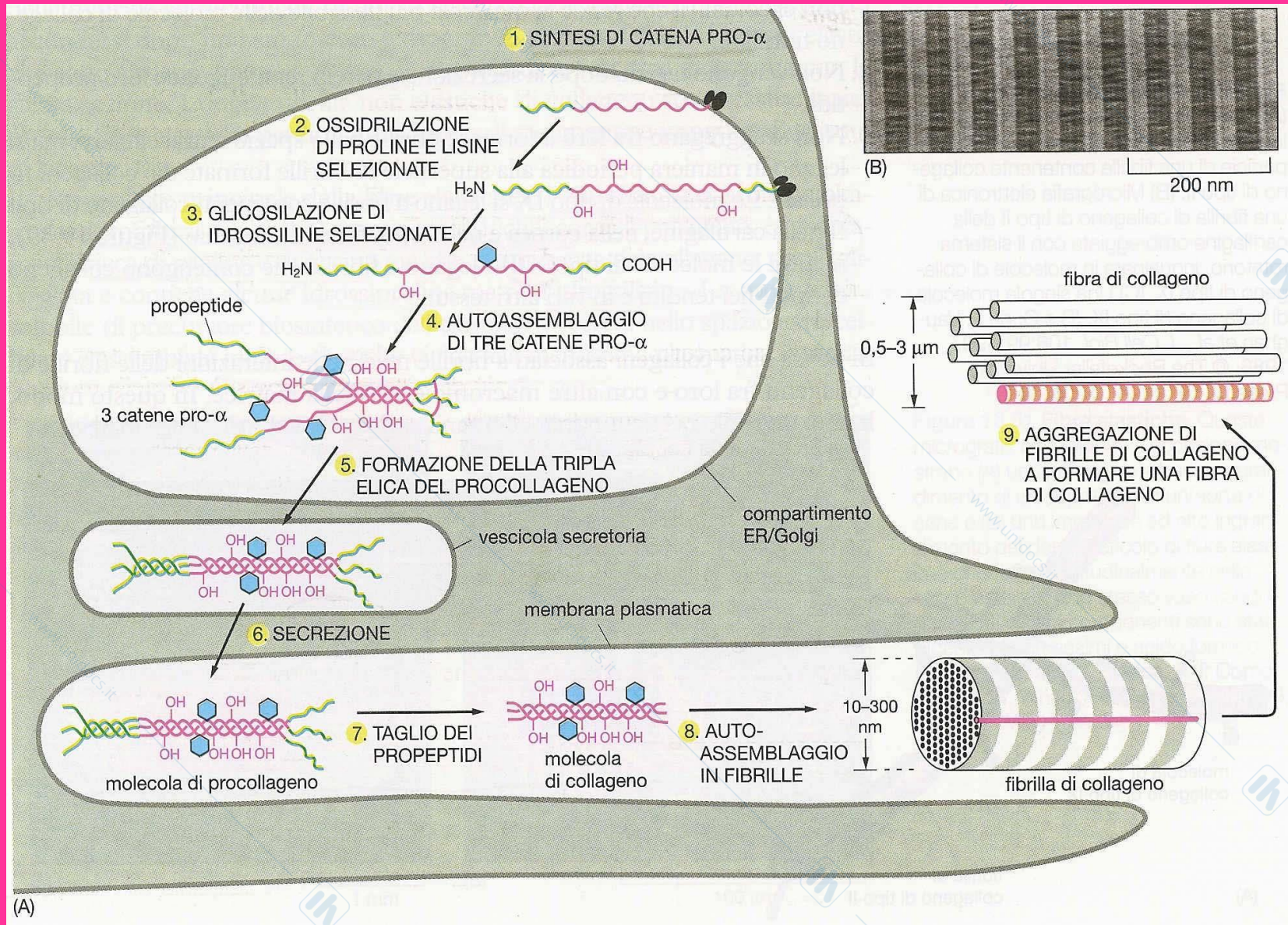


### Alcuni tipi di collagene e le loro proprietà

	Tipo	Formula molecolare	Forma polimerizzata	Distribuzione tissutale
Che formano fibrille (fibrillari)	I	$[\alpha 1(I)]_2\alpha 2(I)$	fibrilla	osso, pelle, tendini, legamenti, cornea, organi interni (costituisce il 90% del collagene del corpo)
	II	$[\alpha 1(II)]_3$	fibrilla	cartilagine, dischi intervertebrali, notocorda, umor vitreo dell'occhio
	III	$[\alpha 1(III)]_3$	fibrilla	pelle, vasi sanguigni, organi interni
	V	$[\alpha 1(V)]_2\alpha 2(V)$ e $\alpha 1(V)\alpha 2(V)\alpha 3(V)$	fibrilla (con tipo I)	come per il tipo I
	XI	$\alpha 1(XI)\alpha 2(IX)\alpha 3(XI)$	fibrilla (con tipo II)	come per il tipo II
Associati a fibrille	IX	$\alpha 1(IX)\alpha 2(IX)\alpha 3(IX)$	associazione laterale con fibrille di tipo II	cartilagine
	XII	$[\alpha 1(XII)]_3$	associazione laterale con fibrille di tipo I	tendini, legamenti, alcuni altri tessuti
Che formano reticoli	IV	$[\alpha 1(IV)]_2\alpha 2(IV)$	reticolo a foglietto	lamina basale
	VII	$[\alpha 1(VII)]_3$	fibrille di ancoraggio	sotto epiteli squamosi stratificati
Transmembrana	XVII	$[\alpha 1(XVII)]_3$	sconosciuta	emidesmosomi
Altri	XVIII	$[\alpha 1(XVIII)]_3$	sconosciuta	lamina basale intorno ai vasi sanguigni

Si noti che i tipi I, IV, V, IX e XI sono composti da due o tre tipi di catene, mentre i tipi II, III, VII, XII, XVII e XVIII sono composti da un solo tipo di catena  $\alpha$ . Sono mostrati soltanto 11 tipi di collagene, ma fino a ora sono stati identificati circa 20 tipi di collagene e circa 25 tipi di catene  $\alpha$ .

# Gli eventi intracellulari ed extracellulari nella formazione di una fibrilla di collageno



Una **rete di fibre elastiche** dà alla matrice extracellulare di molti tessuti (polmoni, pelle, vasi sanguigni) **elasticità** necessaria per le loro funzioni

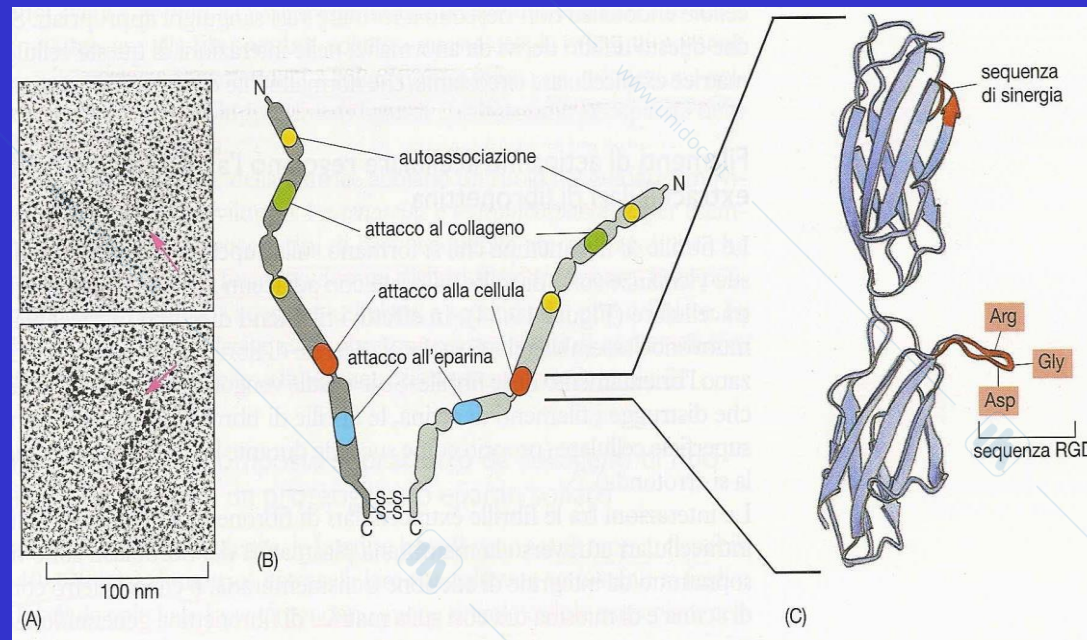
Il componente principale di queste fibre è  
**L'ELASTINA**

Una proteina come il collageno **ricca di glicina e prolina, ma non è glicosilata**

**E' la proteina extracellulare dominante nelle arterie**  
**costituendo il 50 % dell'aorta**

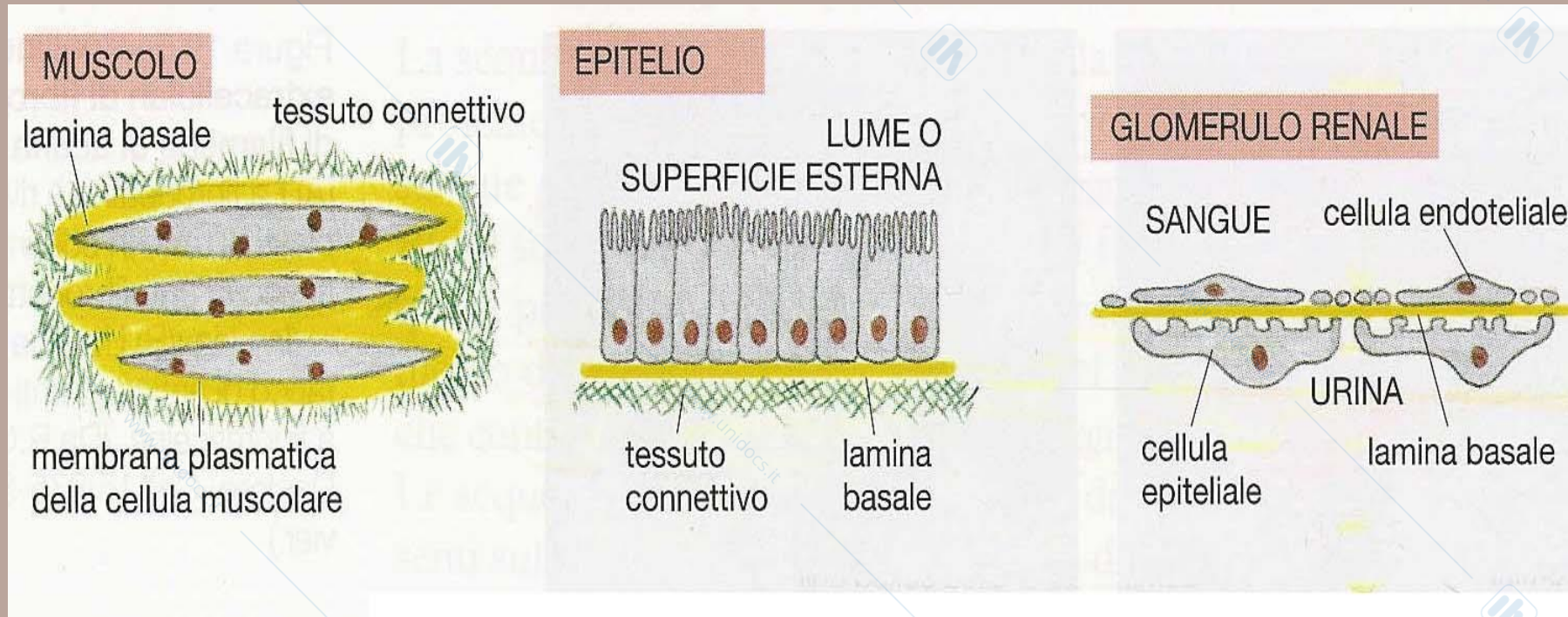
# La **matrice extracellulare** contiene numerose **proteine** diverse dal collagene con **domini multipli** **FIBRONECTINA**

Dimero, le due catene  
sono simili, ma non  
identiche. Proteina  
multifunzionale, con  
dominio (sequenza  
RGD) presente in  
molte proteine  
extracellulari

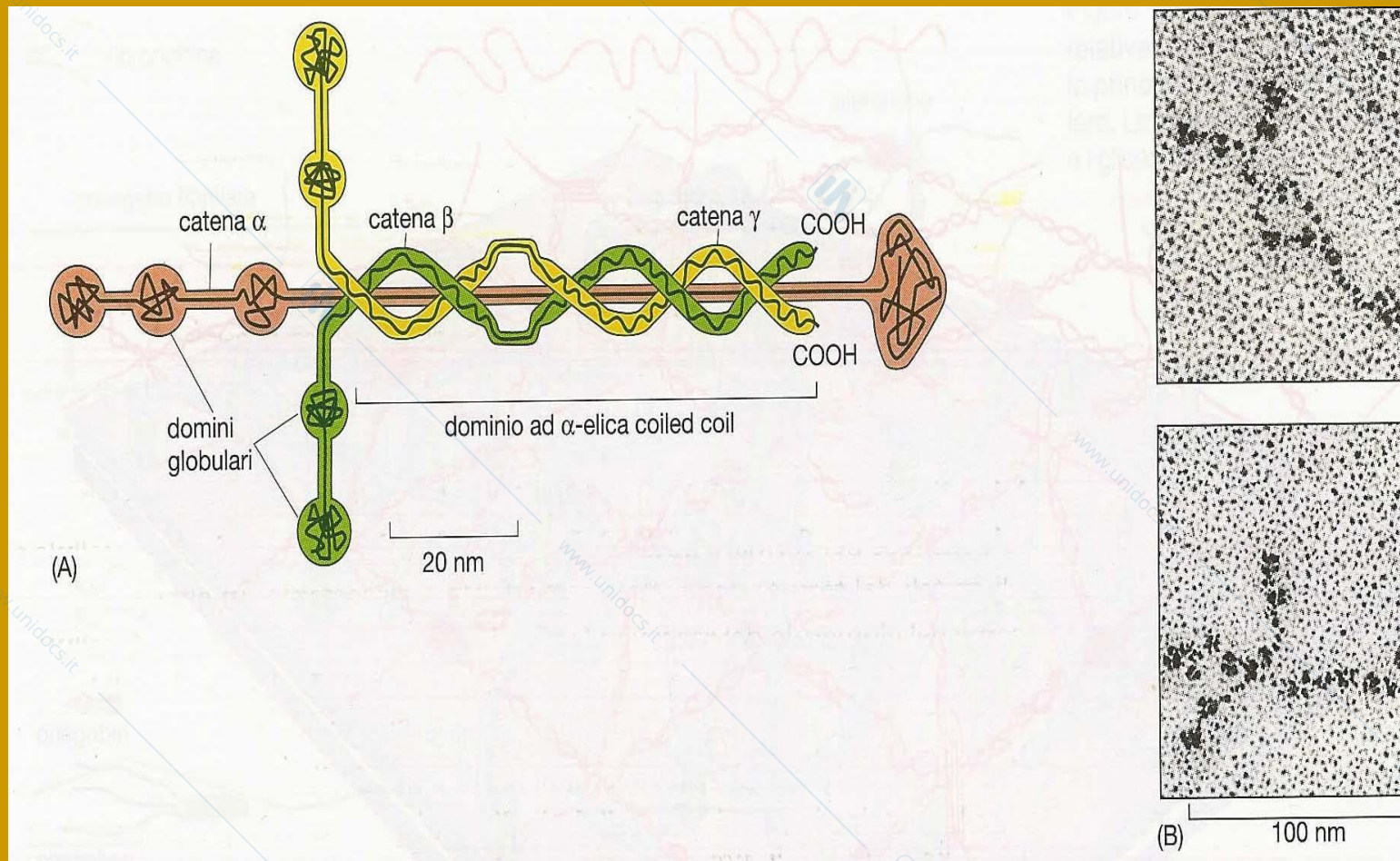


# Lamine Basali

**Sottili *tappeti flessibili* (40-120 nm) di *matrice extracellulare specializzata* sottostanti ai fogli e ai tubi di *cellule epiteliali*.**



# La laminina-1 è una grossa proteina flessibile composta da tre catene polipeptidiche molto lunghe, a croce asimmetrica e legate da legami disolfuro, con parecchi domini funzionali



**Ogni catena più lunga di 1500 aminoacidi**

I **principali recettori** delle cellule animali per il legame con la maggior parte delle proteine della matrice extracellulare, compresi *collageni, fibronettina e lamine*, sono le **INTEGRINE**

**Una grande famiglia di recettori omologhi transmembrana**

**Regolano forma, orientamento, movimento cellulare ed anche attivano vie di segnalazione intracellulare**

**Una integrina è composta da *due* subunità glicoproteiche associate; l'attacco al ligando dipende da *cationi divalenti* extracellulari (*calcio o magnesio*), le due subunità sono tenute insieme da legami non covalenti**

