

# GENERALITÀ

I tessuti sono costituiti da cellule e matrice extracellulare interposta fra esse, la matrice è presente in quantità variabile rispetto al tipo di tessuto. Le cellule epiteliali sono divise da uno spazio intracellulare di circa 10-30nm, nel quale circolano liquidi che garantiscono gli scambi metabolici o gassosi tra l'epitelio e la rete di capillari del tessuto connettivo sottostante. L'adesione delle cellule lateralmente è garantita dalle giunzioni che nel caso dell'osteone lo portano ad essere continuo e compatto.

## CLASSIFICAZIONE DEI DISPOSITIVI DI GIUNZIONE

Le Giunzioni sono divise in tre categorie a seconda della loro estensione e funzione:

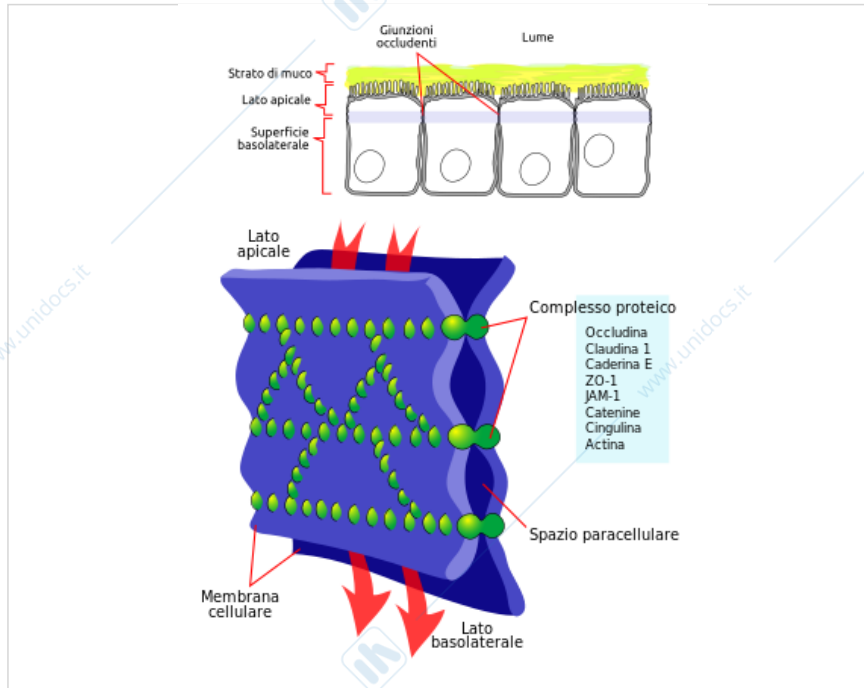
- 1) giunzioni occludenti
  - zonule occludenti
  - fasce occludenti
- 2) giunzioni ancoranti
  - zonule aderenti
  - desmosomi
  - emidesmosomi
- 3) gap junctions

### giunzioni occludenti

#### ZONULE OCCLUDENTI

Rendono impermeabili gli spazi intercellulari e si trovano sulla superficie laterale della cellula. Sono formate da linee di contatto stretto anastomizzato e disposte lungo l'intero perimetro della cellula. Il loro livello di impermeabilità, dimostrato grazie a sostanze come il lantano, la perossidasi o la ferritina, è maggiore quante più linee di fusione si formano. Esso dipende anche dal tipo di epitelio per esempio quello della vescica è molto meno permeabile di quello dell'intestino.

Struttura molecolare:



Le zonule occludenti presentano una complessa struttura molecolare costituita da proteine transmembrana e da proteine di ancoraggio. Le principali sono le proteine transmembrana e comprendono:

- le Claudine: almeno 27 isoforme e hanno distribuzione tessuto- e organo-specifica, esse sono essenziali e sufficienti per la formazione della giunzione occludente.
- le occludine: sono sempre presenti e non hanno un ruolo ben chiaro

- le JAMs: hanno un unico dominio transmembrana e contribuiscono a mantenere la stabilità della giunzione.

Il dominio citoplasmatico delle proteine transmembrana è coeso a proteine di ancoraggio che mediano tra loro con i filamenti di actina. Tra queste un ruolo primario è svolto da ZO-1, ZO-2, ZO-3 che interagiscono da un lato con Claudine e occludine e dall'altro con i microfilamenti di actina che stabilizza la giunzione. A ciò partecipano anche MUPP1, MAG1 e Cingulina.

Funzione:

2 funzioni fondamentali

- 1) è una barriera con permeabilità protettiva e selettiva che separa due compartimenti funzionalmente diversi, in particolare la zona luminare ed intercellulare (Caratteristica degli organi cavi).
- 2) Mantenimento della polarità morfo-funzionale (fence barrier o cancello). Grazie a queste giunzioni si crea una barriera tra la zona apicale e la zona baso-laterale, il dominio apicale è rivolto verso l'interno dell'organo rivestito dal tessuto in questione, la zona basale verso l'esterno ed è a contatto con la matrice extracellulare. Grazie a ciò viene impedita la diffusione di proteine nel dominio errato.

## FASCE OCCLUDENTI

Struttura simile a quella delle zonule quindi linee di fusione presenti sulle superfici laterali della cellula a discontinue e non necessariamente simmetriche. Si trovano per lo più nell'epitelio intestinale, in particolare nelle cellule M e negli eritrociti adiacenti.

Barriera emato-encefalica: non permette il libero passaggio di molecole dai vasi sanguigni ai neuroni

Barriera emato-testicolare: fra le superfici laterali delle cellule del Sertoli, il

compartimento basale e il compartimento luminale vengono separati per permettere la corretta maturazione degli spermatozoi

## CCORRELAZIONI CLINICHE DELLE GIUNZIONI OCCLUDENTI

Apparato gastro-enterico:

- malattia infiammatoria intestinale → si presenta nel morbo di croon ed è caratterizzata da un aumento della permabilità intestinale.
- Morbo celiaco: male assorbimento di nutrienti per deficit di claudina -3, -5, -7, aumento d Claudine -2, -15

Apparato respirataorio

Dermatite atomica e psoriasi, deficit Claudine -1, -23

Vasi sanguigni

Tendono ad avere una efficace diffusione passiva delle molecole ma con un aumentato di permeabilità vascolare dovuta a un difetto dell'endotelio, riscontriamo un malfunzionamento della barriera emato-encefalica e gallio-vascolare con conseguenti patologie del sistema nervoso centrale (Alzheimer's, demenza, sclerosi)

**Giunzioni  
ancoranti**

## Struttura

Sono coinvolte anch qui le Proteine di adesione transmembrana e grazie a queste giunzioni è possibile il collegamento da cellule adiacenti o tra cellula e matrice. Dei contatti cellula-cellula sono coinvolte proteine calcio-dipendente che fanno parte della famiglia delle caderine. Nelle giunzioni cellula-matrice intervengono invece molecole della famiglia delle integrie. A livello delle giunzioni ancoranti si determina quindi un collegamento tra il citoscheletro di due cellule o il citoscheletro e la matrice. Esse sono più abbondanti in tessuti sollecitati da stimoli meccanici come epidermide, tessuto muscolare striato e cardiaco.

## ZONULE ADAERENTI

Sono situate in prossimità della regione apicale della membrana laterale della cellula, subito sotto le zonule occludenti nel complesso di giunzioni. Esse avvolgono tutto il perimetro della cellula e per questo sono dette a cintura o a nastro e sono supportate da filamenti di actina.



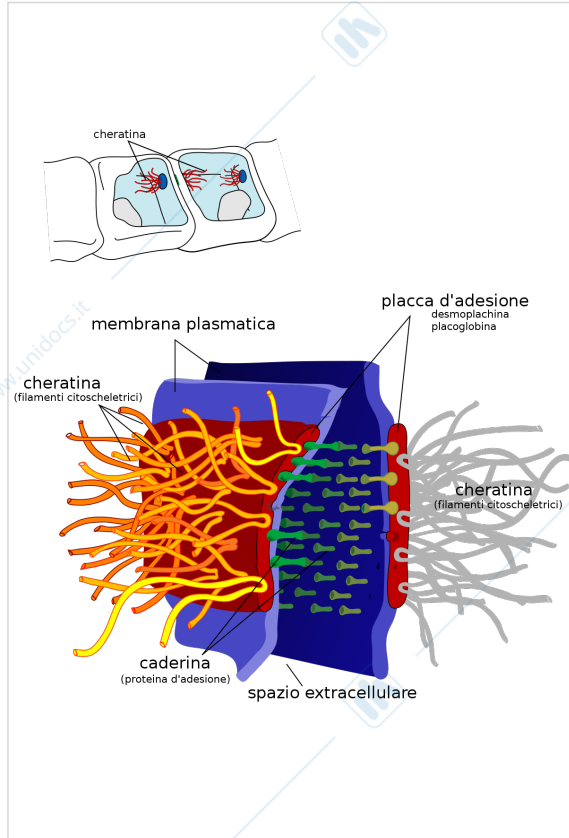
collegamento della b-catenina con la a-catenina che si lega all'actina e garantisce l'interità della giunzione.

Studi hanno dimostrato che la CADERINA E è essenziale per quando riguarda il fenotipo epiteliale. È stato infatti dimostrato in vivo una correlazione tra l'inibizione dell'espressione della CADERINA E e la perdita del fenotipo epiteliale. Nel caso in cui la giunzione aderente va incontro a disassemblaggio, la catenina b del complesso caderina E/b-catenina, viene liberata e trasloca nel nucleo dove funge da fattore di trascrizione e influenza l'espressione di geni delle cellule coinvolte.

### FASCE ADERENTI

Sono simili alle zonule ma non sono estese a tutto il perimetro ma sono in brevi sezioni. Sono osservabili nei dischi intercalari che uniscono i cardiomiociti e tra i fibroblasti del tessuto connettivo.

## I DESMOSOMI

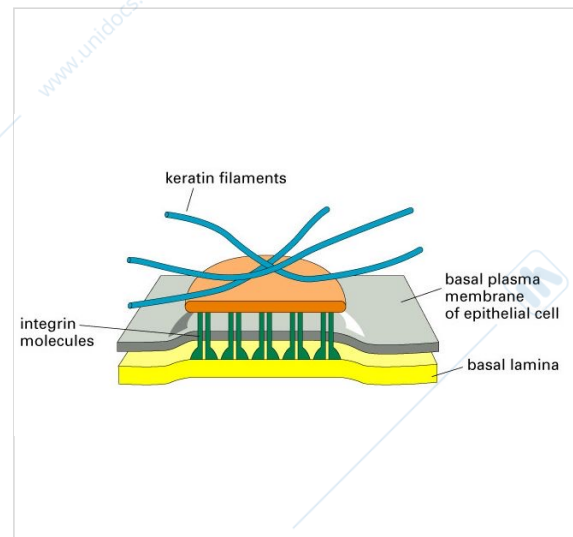


Sono il dispositivo giunzionale più comune tra le cellule aderenti. Hanno un diametro di circa 0.5 micrometri. Anche loro garantiscono giunzioni molto salde ma al contrario delle giunzioni aderenti, si localizzano in piccole aree circoscritte con la caratteristica forma detta "a bottone". La componente principale della giunzione sono le proteine transmembrana facenti parte delle caderine (desmocolline DSC, desmogleine DSG) di adesione che formano un fitto intreccio filamentoso. Le membrane plasmatiche coinvolte nella giunzione risultano ispessite a seguito della presenza di una placca elettrodensa sul lato del citoplasma nella quale convergono i filamenti di cheratina. I desmosomi inoltre non sono strutture statiche ma vanno incontro a rimodellamento trovandosi in due momenti

funzionali reversibili determinata dalla presenza di ioni calcio. La forza adesiva dei desmosomi è inoltre regolata dai motori microtubulari delle diverse forme delle chiosine 1 e 2 (trasportano desmogleina e desmocollina). Grazie a questi movimenti è possibile ad esempio il passaggio dei cheratine nei strati superficiali durante il differenziamento. Possiamo trovare i desmosomi tra le cellule dell'intestino, della cistifellea, dell'utero, del pancreas, della tiroide.

### EMIDESMOSOMI

Giunzioni posizionate sul dominio basale della cellula con la funzione di mediare stabilmente l'adesione tra membrana basale e matrice extracellulare. Le proteine caratteristiche di queste giunzioni sono le integrine, molecole eterodimeriche costituite da due subunità di glicoproteine  $\alpha$  e  $\beta$ . Esse interagiscono con la placca proteica, detta placca densa, all'interno della membrana plasmatica, che collega le integrine con i filamenti interni del citoscheletro.



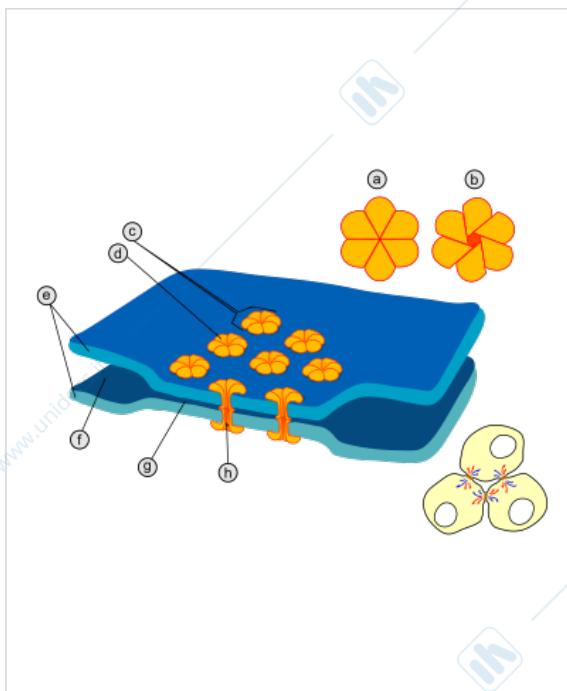
### GAP junctions

Sono anche dette sinapsi elettriche per la loro capacità di accoppiare elettricamente le cellule. Si tratta di strutture specializzate che mettono in comunicazione cellule adiacenti permettendo loro un rapidissimo scambio di informazioni, ioni, metaboliti.

È inoltre possibile lo scambio di ioni di dimensioni maggiori grazie a dei canali transmembrana.

### Struttura della giunzione

Sono costituite da piccole particelle che variano da poche dozzine a migliaia, le membrane plasmatiche sono separate da 2-3 nm interrotti da punti di contatto che si fronteggiano in corrispondenza delle particelle proteiche contenute in ciascuna membrana. Ogni particella ha un emicanale definito connessione che permette la comunicazione intercellulare. Ogni connessione ha 6 subunità simmetriche costituite da proteine transmembrana appartenenti alle connessioni (CX). Le connessioni sono dotate di 4 domini transmembrana collegati da due aste extracellulare e una intracellulare che permette il collegamento col citoscheletro. Le connessioni hanno una vita media di 5 ore e sono quindi continuamente soggette a ricambio.



I canali delle giunzioni non sono condotti passivi ma si tratta di

strutture con permeabilità finemente regolata mediante meccanismi di apertura e chiusura del canale, cioè modulazione del gating. Il controllo del canale dipende dalla fosforilazione delle subunità delle connessioni da parte di protein-chinasi, modificazione della concentrazione di ioni calcio, variazioni del PH.

Sono presenti in diversi tessuti come.

- epiteliale
- Muscolare cardiaco e liscio
- Cellule nervose
- Cellule embrionali nelle prime fasi dello sviluppo

Funzioni

- mantenimento dell'omeostasi cellulare e tissutale con la regolazione della proliferazione cellulare
- Nelle cellule embrionali dello sviluppo hanno un probabile ruolo per quanto riguarda la simmetria corporea
- Bystander effect: quando una cellula compromessa per danno inizia il processo di morte cellulare, trasmette segnali a cellule che connesse tramite giunzioni cellulari e ciò può portare alla morte di cellule tecnicamente non colpite dal problema.

Correlazioni cliniche

La Cx43 è la proteina impiegata nelle giunzioni gap degli astrociti e delle cellule del glioblastoma, un tumore cerebrale altamente maligno che origina dalla trasformazione neoplastica degli astrociti. È stato quindi evidenziato che una ridotta espressione della Cx43 porta a una proliferazione e malignità maggiore del tumore. Per questo motivo la terapia è incentrata sulla sovrapproduzione della proteina volta

all'indebitamento del tumore. In relazione a questo è stato attribuito alla connessioni il ruolo di "tumor suppressor gene".

