



Laurea in Biotecnologie Agro-Industriali

Corso di Biologia Cellulare

Docente: Maria Elena Miranda Banos

Lezione 13:

Matrice extracellulare e adesione cellulare

Per formare gli organismi pluricellulari, le cellule si organizzano in gruppi strutturati e funzionali: i **tessuti**.

La disposizione e funzione al interno dei tessuti dipende:

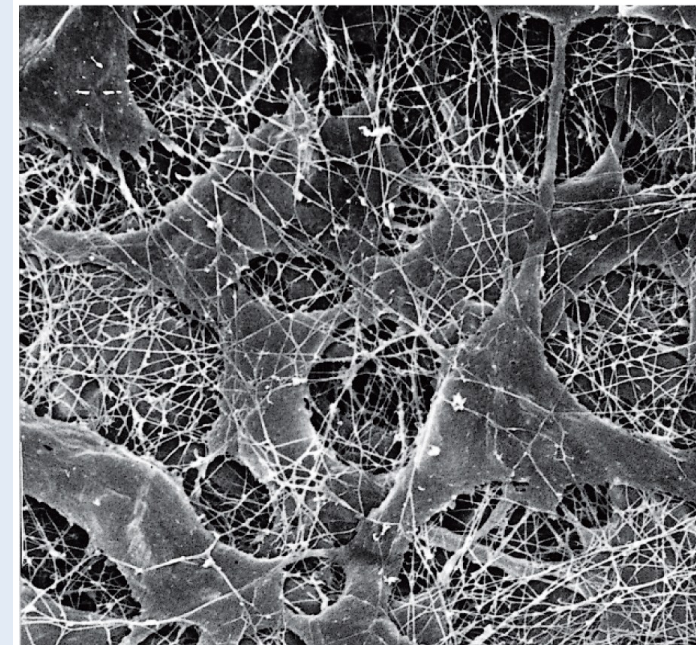
- Delle interazioni delle cellule con un medio extracellulare pure esso strutturato, la **matrice extracellulare**, che conferisce ai tessuti la loro resistenza e partecipa nelle sue funzioni, e viene prodotta dalle cellule stesse.
- Delle interazioni delle cellule fra di loro, le **giunzioni cellulari**, che li uniscono strutturalmente e tante volte funzionalmente.

LA MATRICE EXTRACELLULARE

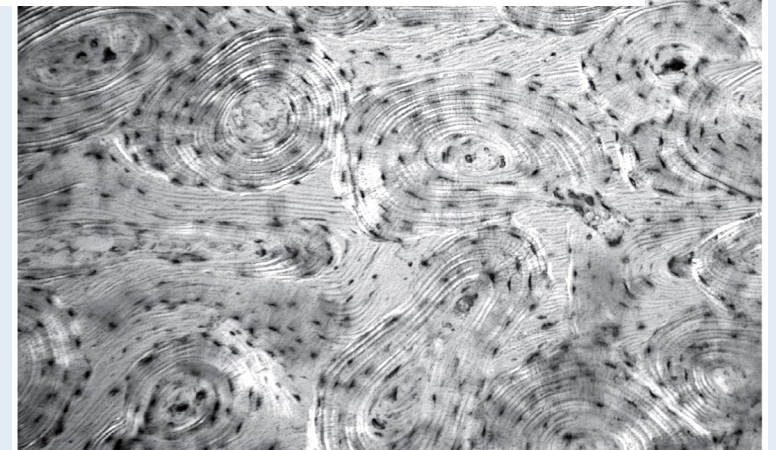
E particolarmente abbondante e importante nei tessuti connettivi: cartilagini, ossi, tendoni, derma, etc. In questi tessuti c'è una grande quantità di materiale extracellulare prodotto dalle cellule immerse nel tessuto, che dà al tessuto le sue proprietà.

Per il corretto funzionamento dei tessuti, le cellule devono essere in grado di produrre matrice, ma pure di romperla, per processi di rimodellazione o per permettere la migrazione cellulare.

Il componente principale della matrice extracellulare animale è il **collagene**. Le proprietà del tessuto dipendono del tipo di collagene e delle molecole che interagiscono con esso. In tanti tessuti, le cellule produttrici di collagene sono i **fibroblasti** (derma, tendini, etc), nelle ossa sono gli **osteoblasti**.



0.1 μm



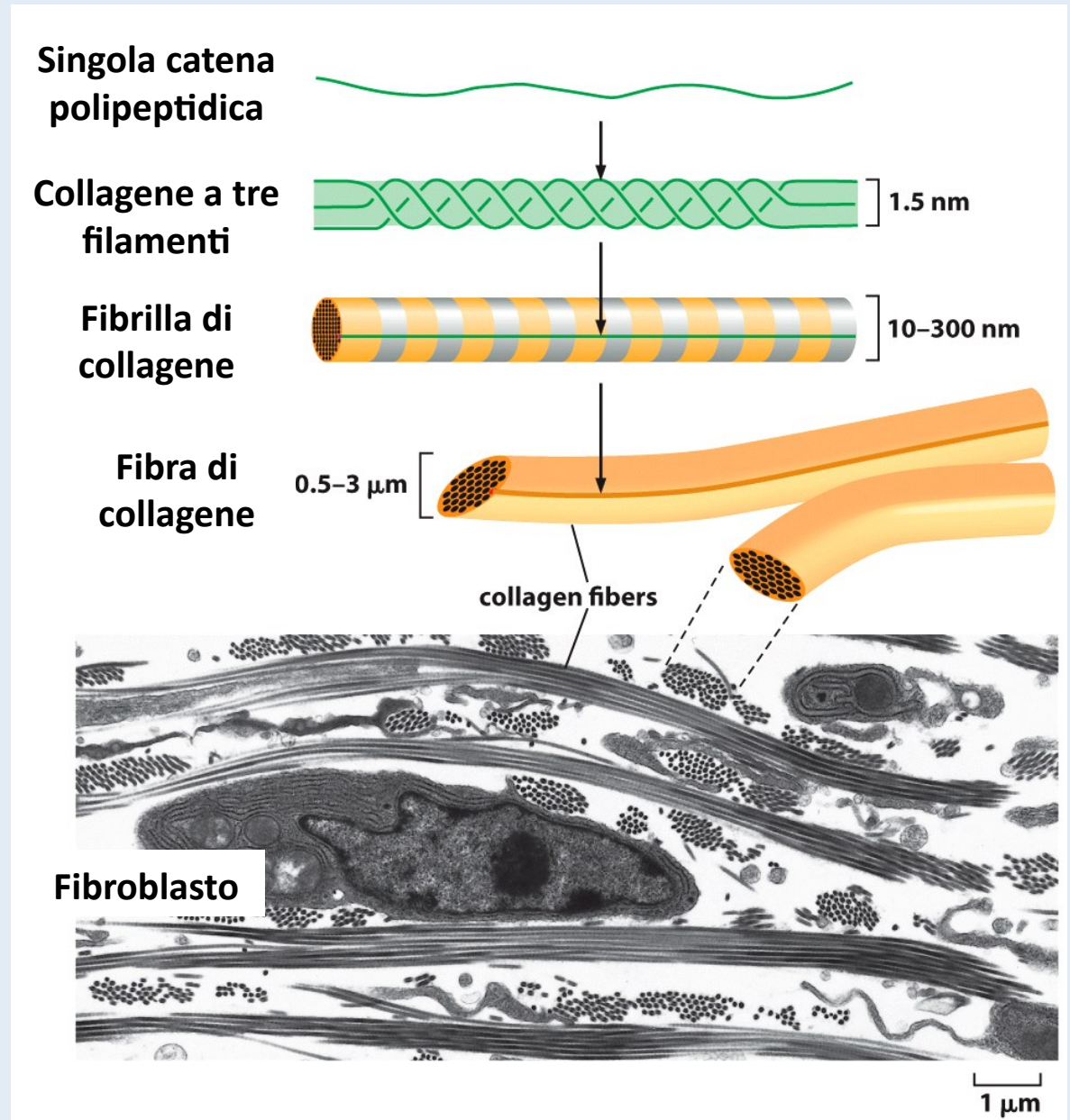
100 μm

Il collagene.

È la proteina più abbondante nei mammiferi (25% della massa proteica), e ci sono tanti tipi diversi.

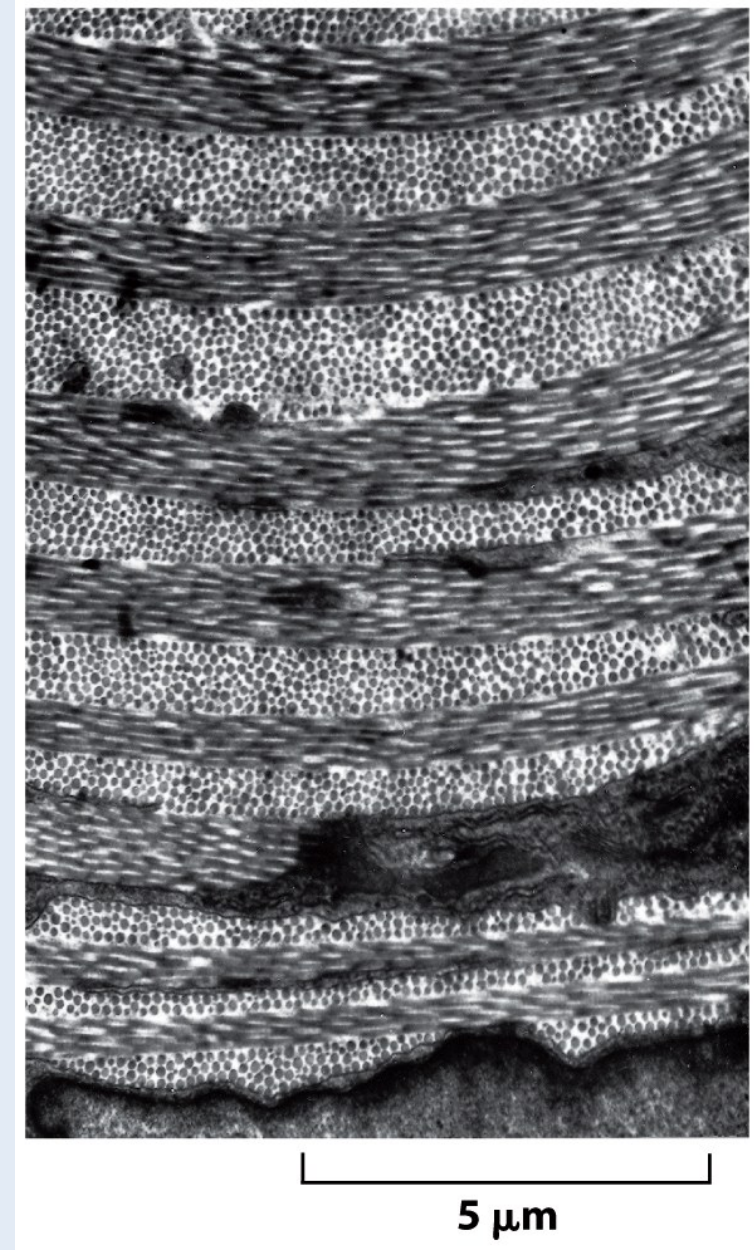
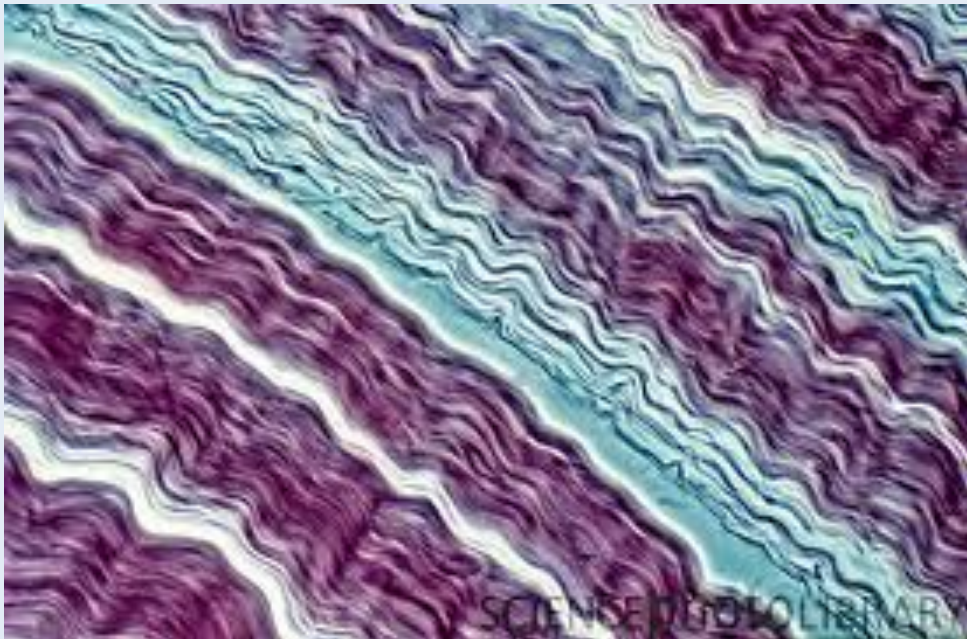
Si organizza in maniera sequenziale in elici di tre catene, fibrille e fibre.

Dentro la cellula c'è il **procollagene**, che si assembla in triple eliche, ma per continuare la associazione gli estremi devono essere processati da enzimi extracellulari (procollagene proteinasi) dopo la secrezione.

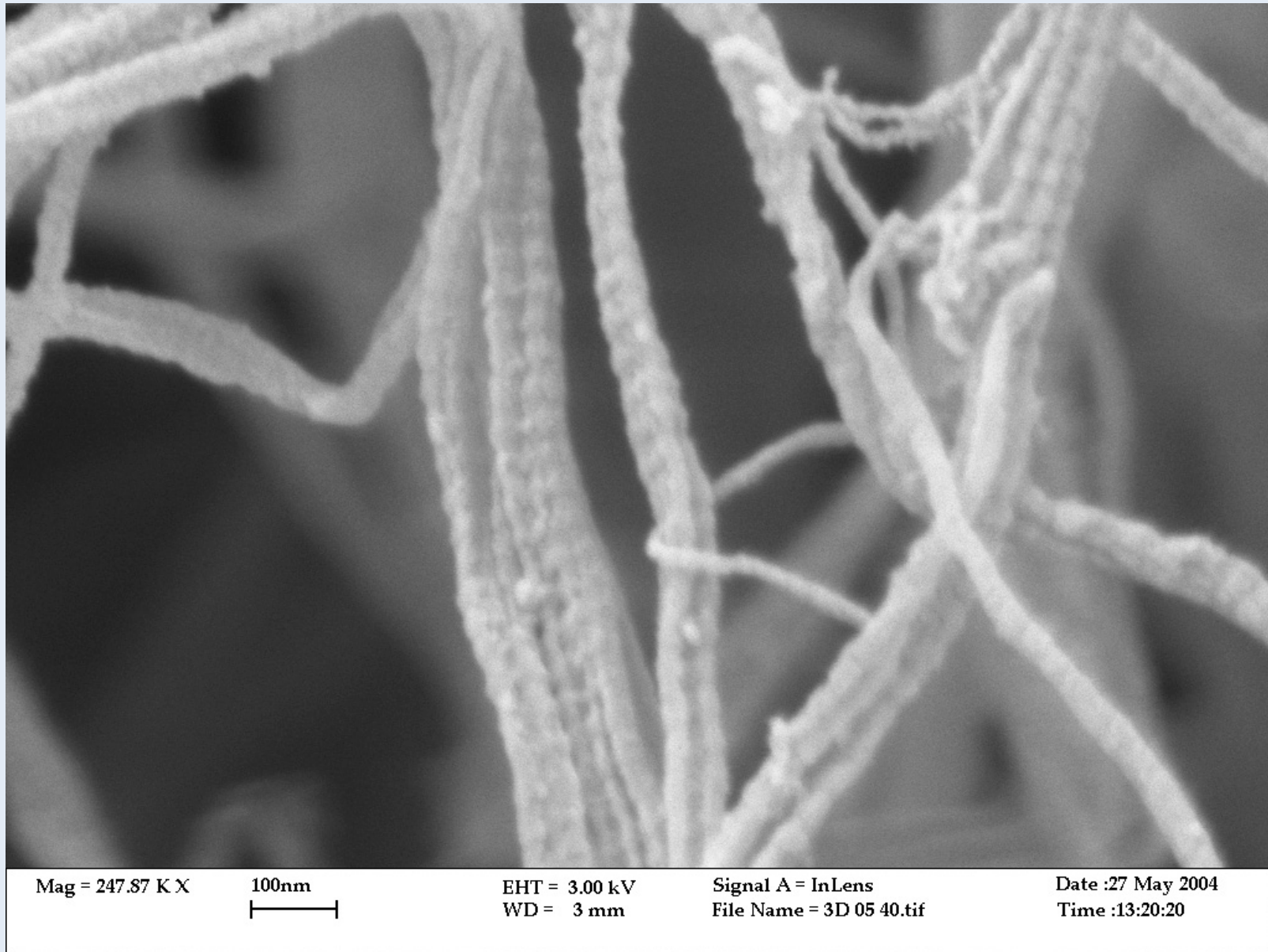


Matrice extracellulare e adesione cellulare

Le fibre di collagene non restano disposte a caso: nei tessuti le fibre sono altamente organizzate. Per esempio nella pelle si alternano strati perpendicolari (immagine a destra), per resistere la trazione da diversi angoli; nei tendini si formano fasci di fibre nella direzione della trazione (immagine sotto), etc.



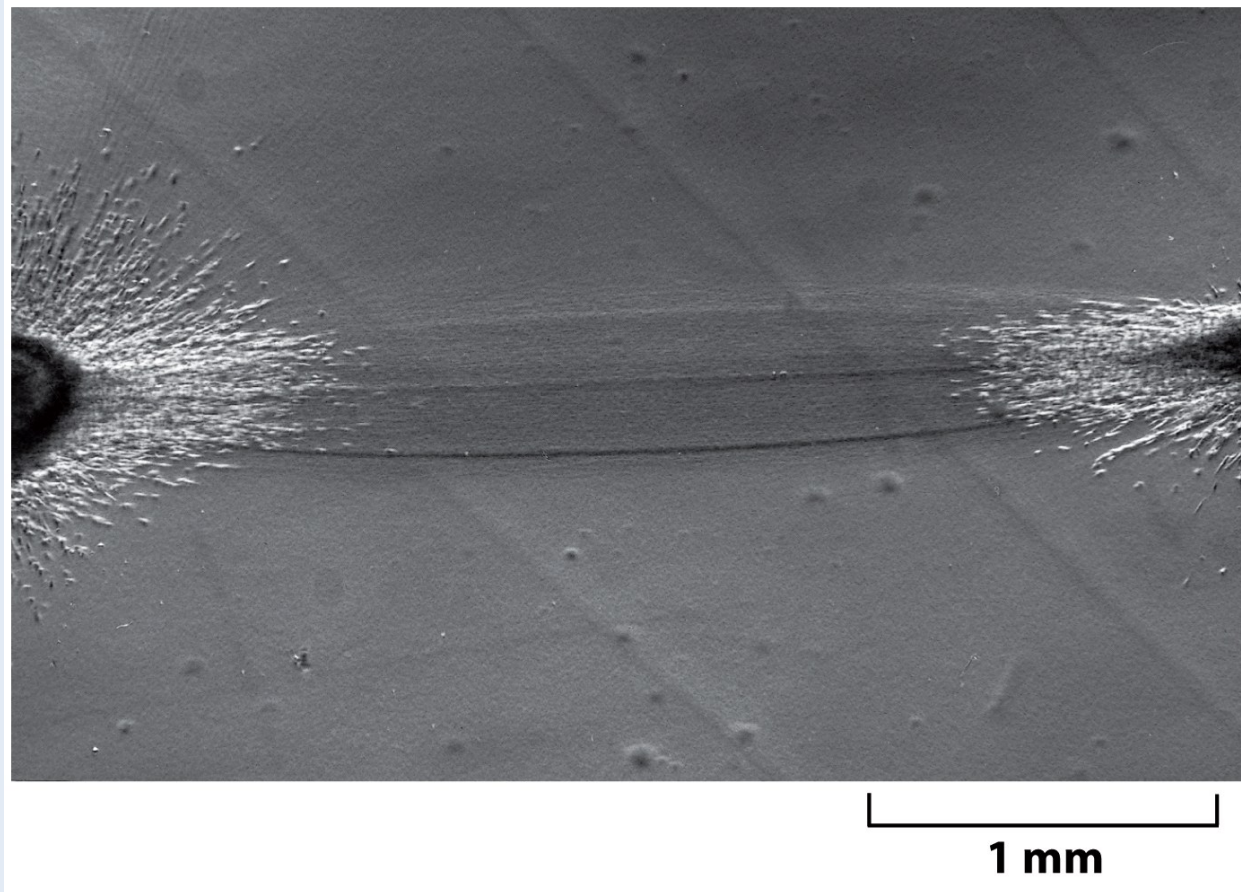
Matrice extracellulare e adesione cellulare



Matrice extracellulare e adesione cellulare

I fibroblasti sono in grado di secernere il collagene in maniera ordinata, e pure di ordinarlo dopo che è stato rilasciato al ambiente extracellulare.

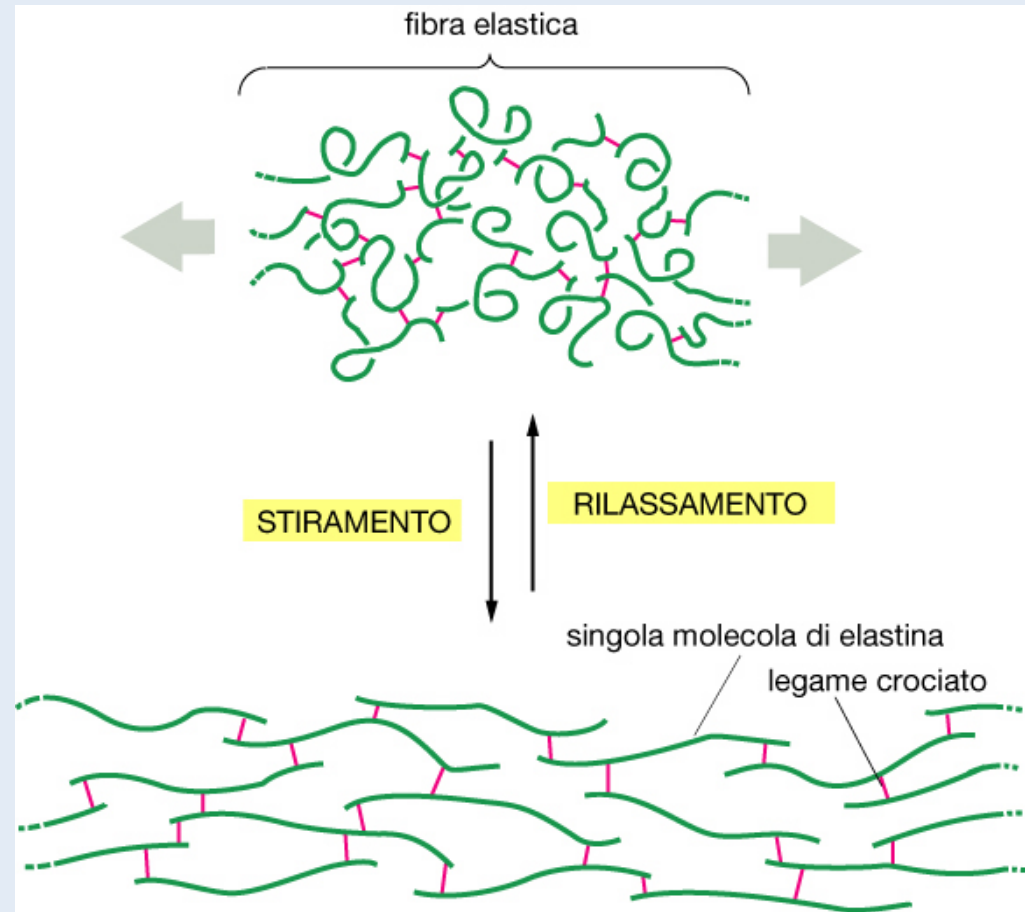
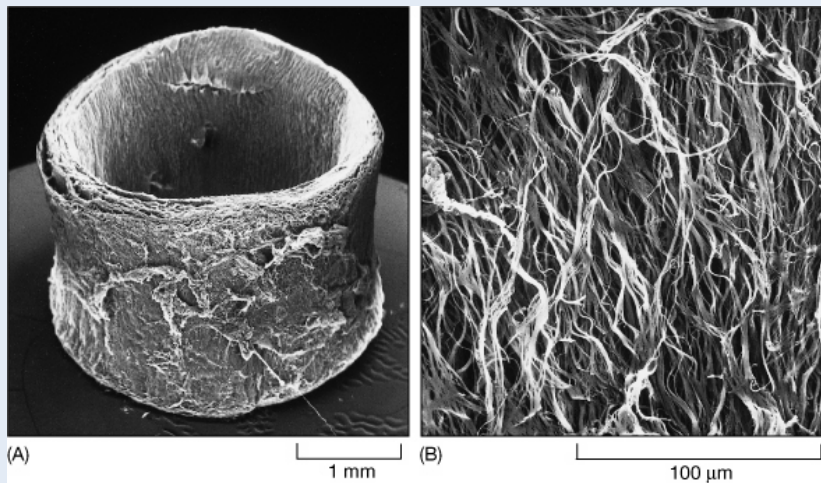
A sua volta, i fibroblasti si organizzano seguendo la struttura extracellulare di collagene della matrice.



Matrice extracellulare e adesione cellulare

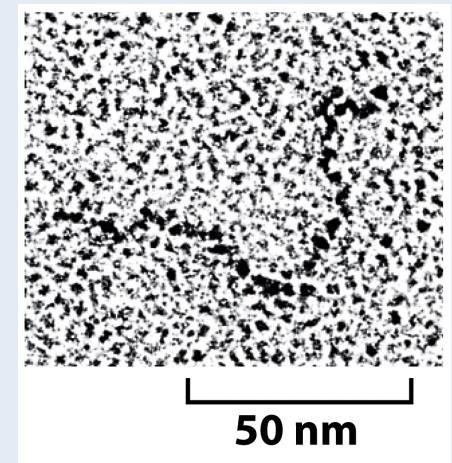
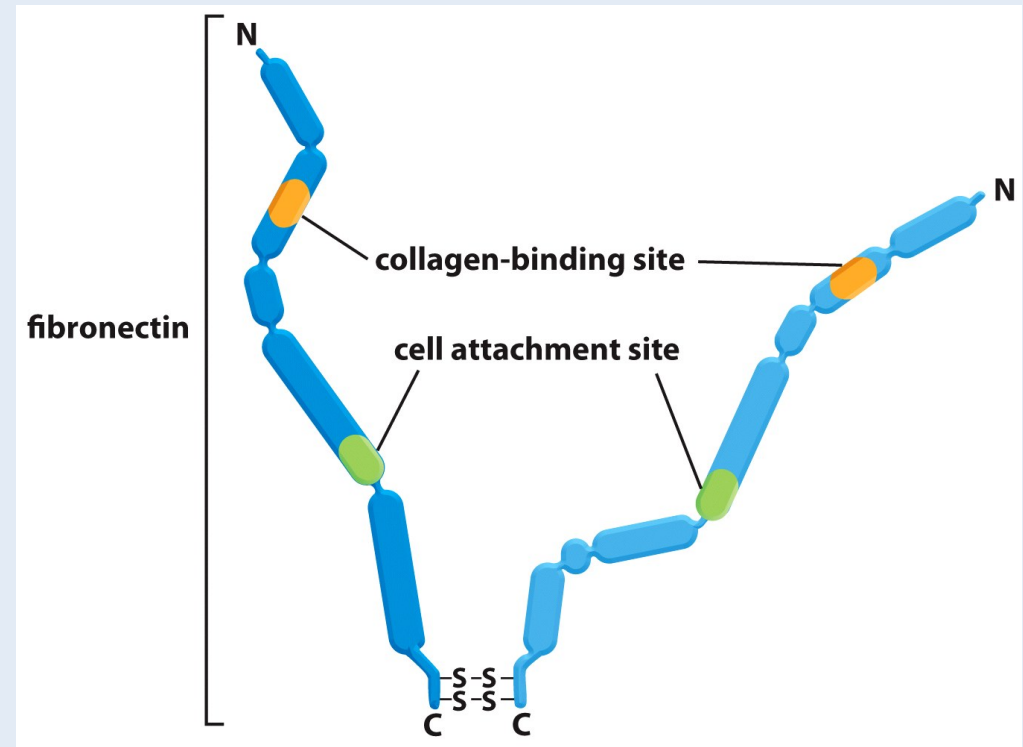
Un'altra proteina abbondante nella matrice extracellulare è la **elastina**, che conferisce elasticità ai tessuti, come i vasi sanguigni (molto importante), la pelle e il tessuto polmonare.

Si assembla pure nello spazio extracellulare. Contiene tratti idrofobici che si avvolgono e si possono stirare.



Matrice extracellulare e adesione cellulare

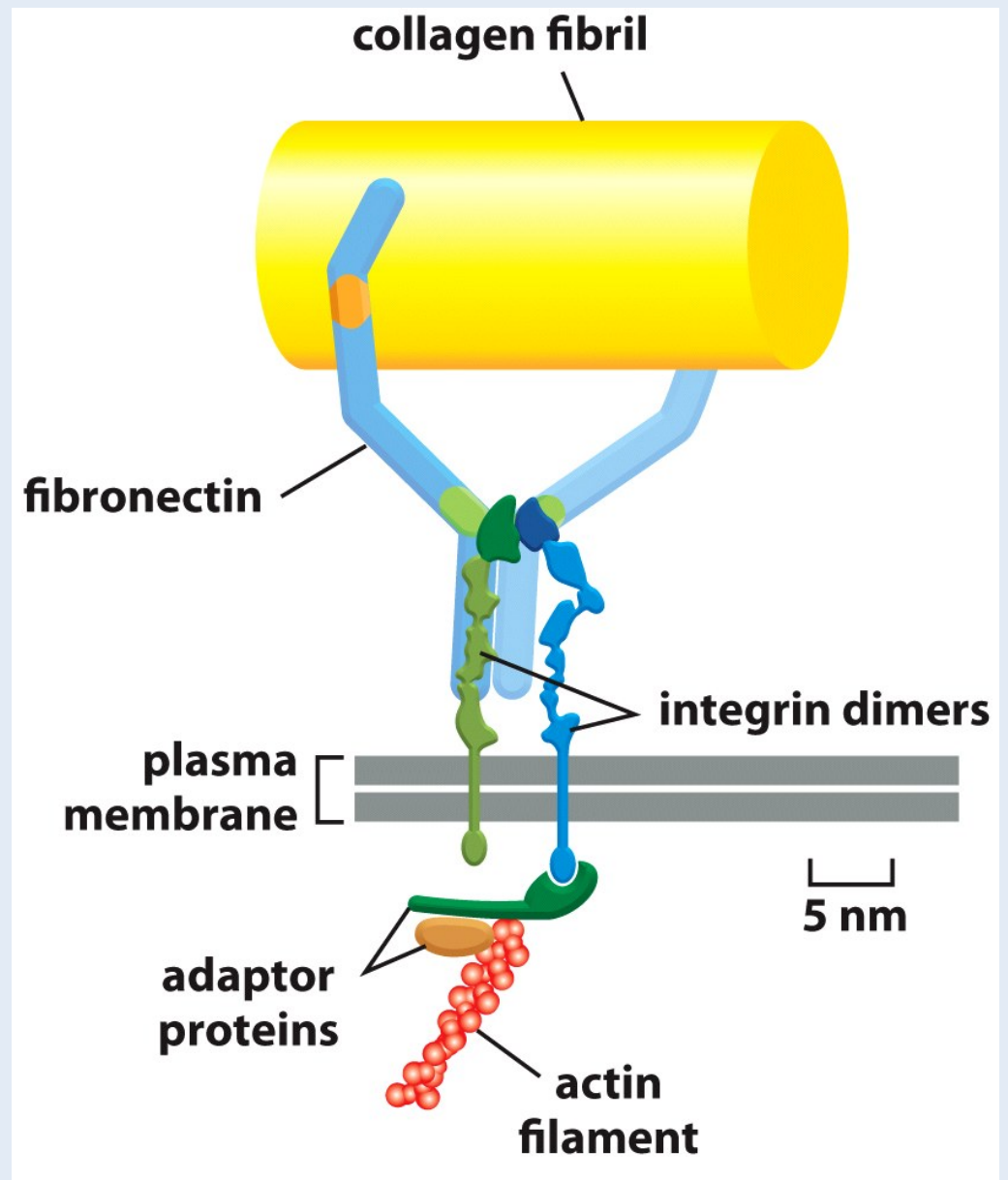
Le cellule hanno bisogno di attaccarsi alla matrice extracellulare per muoversi, ma non si attaccano bene al collagene. In vece, un'altra proteina della matrice fa di ponte: la **fibronectina**. I dimeri di fibronectina hanno due siti di legame al collagene e due siti di legame a proteine di membrana nelle cellule: le **integrine**.



Matrice extracellulare e adesione cellulare

Le **integrine** sono proteine che formano dimeri (1 subunità alfa e una beta, 24 combinazioni diverse) che legano la fibronectina dal lato extracellulare e il citoscheletro di actina o filamenti intermedi dal lato intracellulare (tramite altre proteine adattatrici), in maniera che la tensione del legame non rompa la membrana.

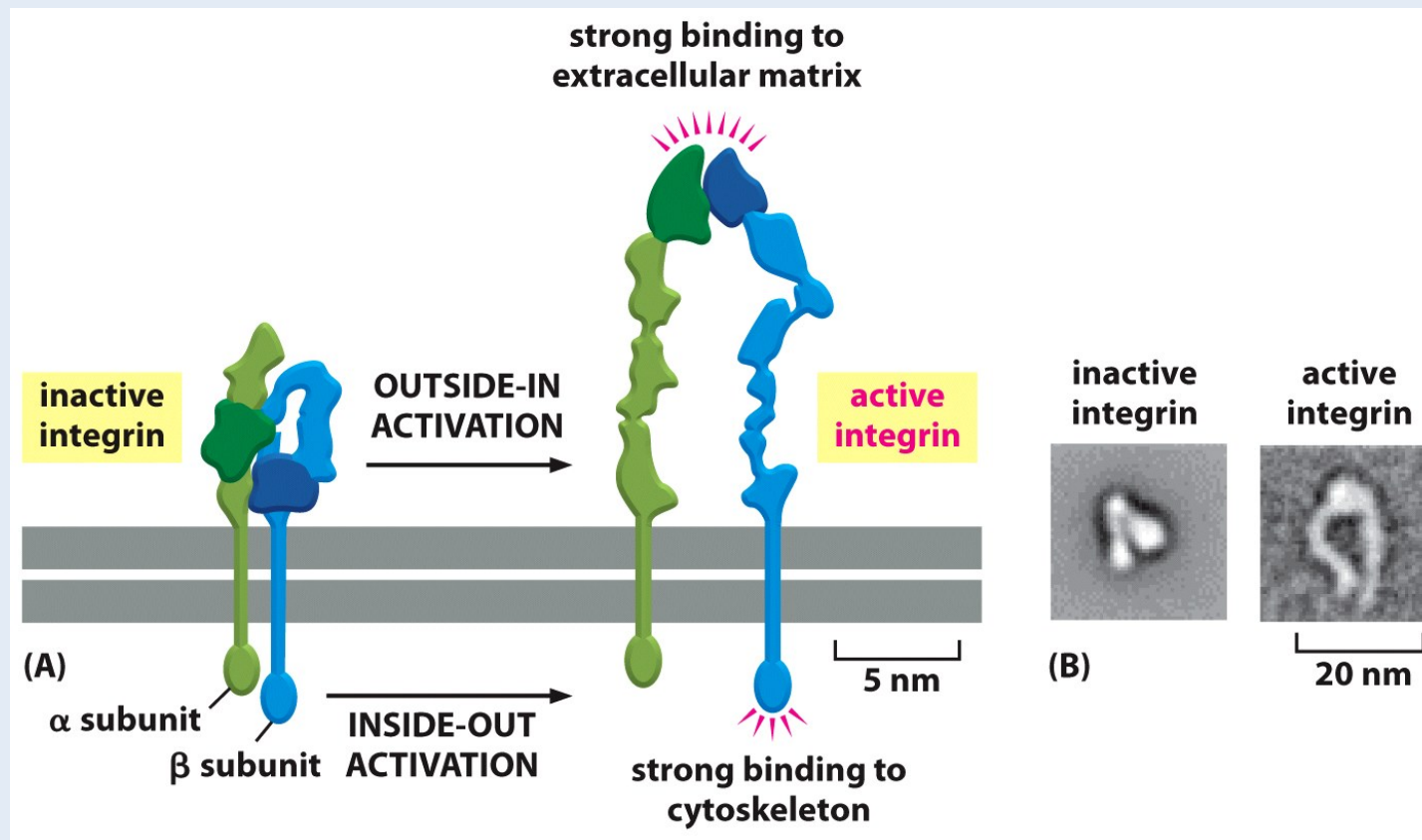
Questo legame fisico è pure in grado di trasmettere segnali: è dinamico e serve d'interazione fra la cellula e la matrice extracellulare.



Matrice extracellulare e adesione cellulare

Le integrine cambiano conformazione fra uno stato slegato, dove sono ripiegate, e uno stesso, causato dalla attivazione per legame sia dal lato extra- che intracellulare. Il legame da un lato serve di segnale per fare legare l'altro.

Il legame della cellula alla matrice cambia a seconda della attività motoria della cellula, o della sua divisione, crescita, differenziamento, etc.



Matrice extracellulare e adesione cellulare

Così come il collagene offre resistenza alla trazione, c'è un altro componente che conferisce resistenza alla compressione: i **proteoglicani**, che servono pure a riempire gli spazi.

Proteoglicani: proteina + **glicosamminoglicano (GAG)**

I GAG sono lunghe catene polisaccaridiche di diversi tipi, a seconda del tipo di unità che li formano. Fatti da unità disaccaridiche che si ripetono, dove una è un ammino zucchero (come la N-acetil glusoammina). Di solito sono solfati e hanno forte carico negativo, che attira cationi come il Na^+ .

I proteoglicani sono macromolecole, di milioni di dalton, molti con l'aspetto di scovolini, in grado di attirare tanta acqua e così riempire tanto spazio, e dare una consistenza gelatinosa alla matrice extracellulare.

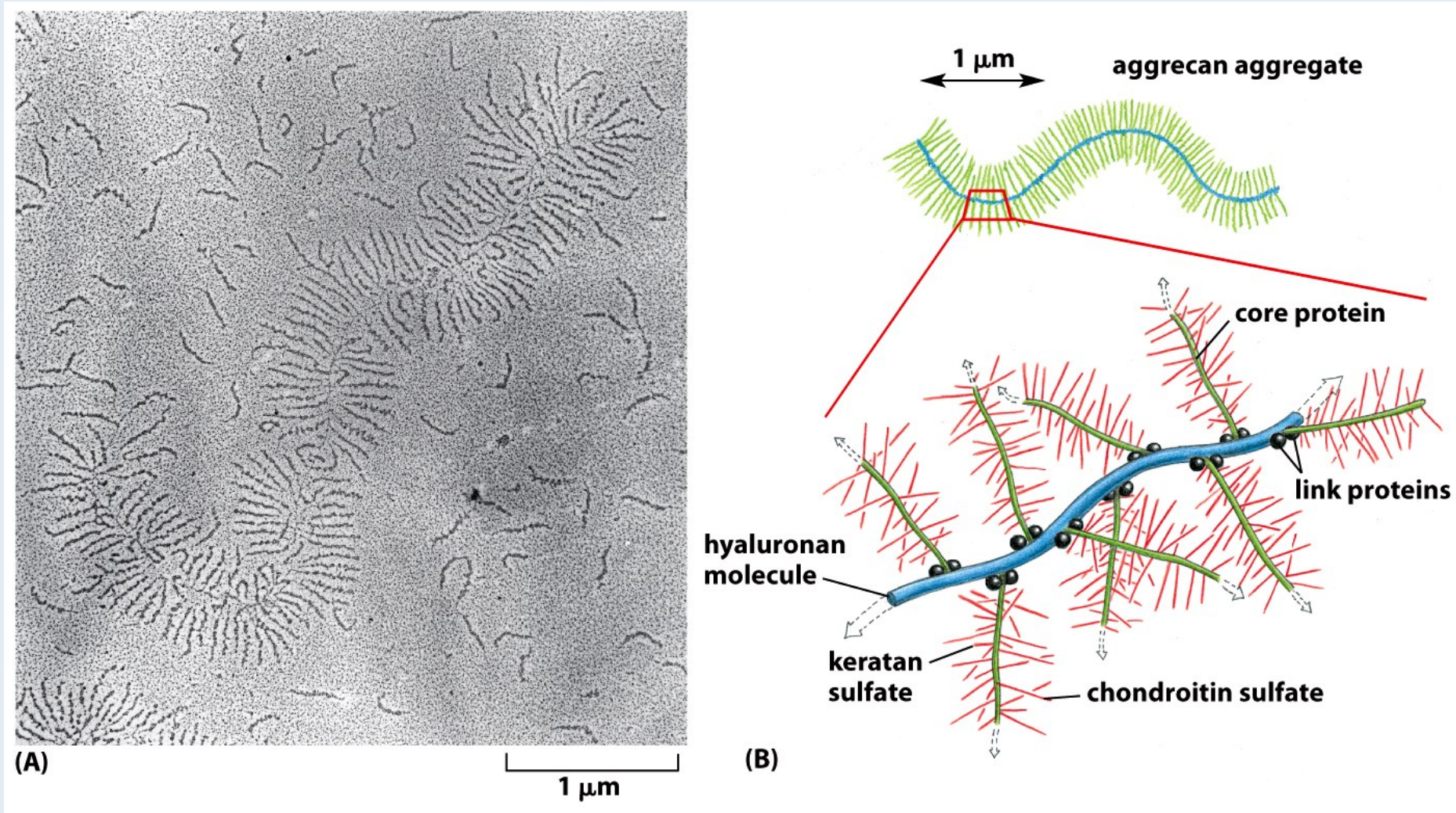
I tessuti di matrice più compatta: più collagene, meno proteoglicani: ossa (più cristalli di fosfato di calcio), tendini...

I tessuti di matrice più gelatinosa: meno collagene, più proteoglicani: interno dell'occhio, etc.

I tessuti dove ci sono collagene e proteoglicani: grande resistenza alla compressione più resistenza alla tensione: cartilagini come quella del ginocchio.

Matrice extracellulare e adesione cellulare

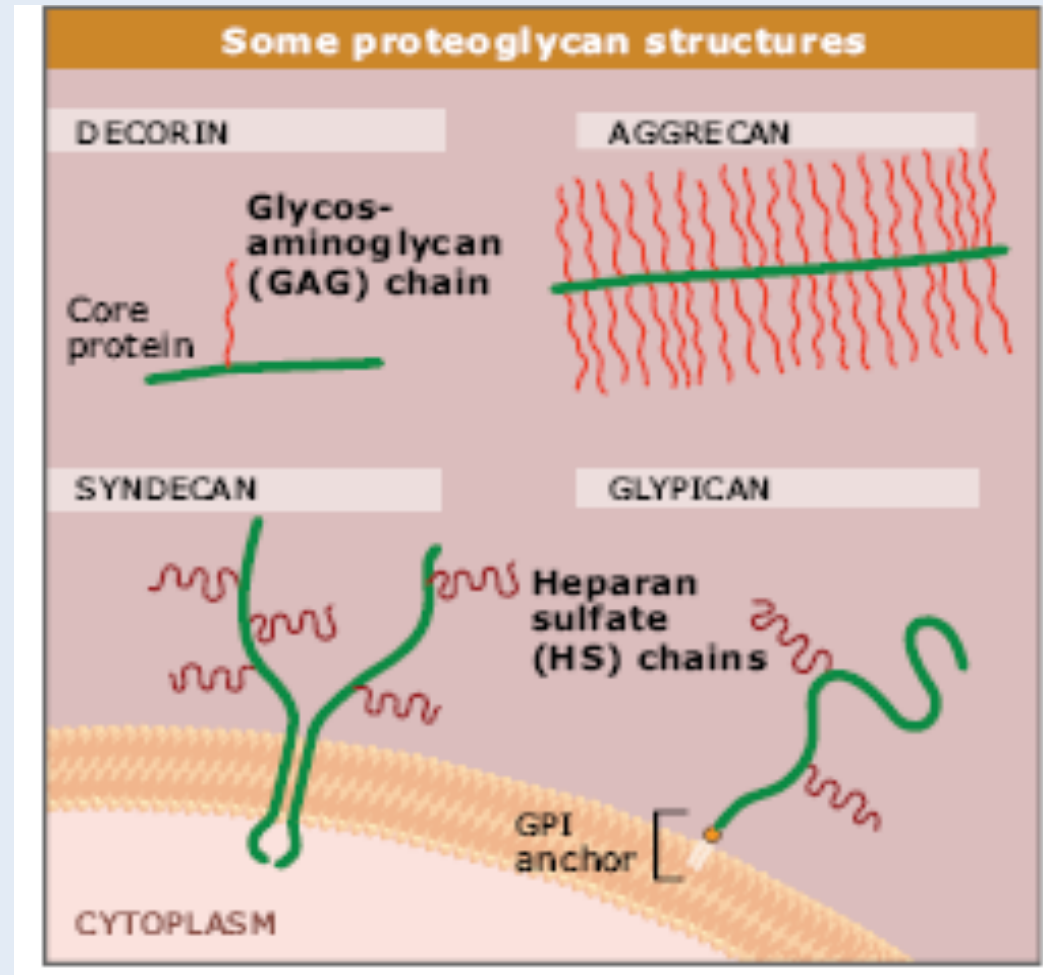
Molti GAG si legano a una proteina centrale, che si può legare a sua volta da un estremo a un altro GAG centrale, formando enormi molecole.



Altri proteoglicani sono più semplici.

La sintesi di proteoglicani comincia nel RE con la sintesi del componente proteico, che può essere una proteina solubile, transmembrana o legata a GPI.

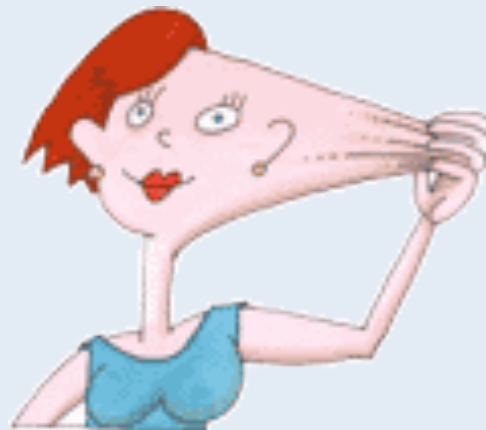
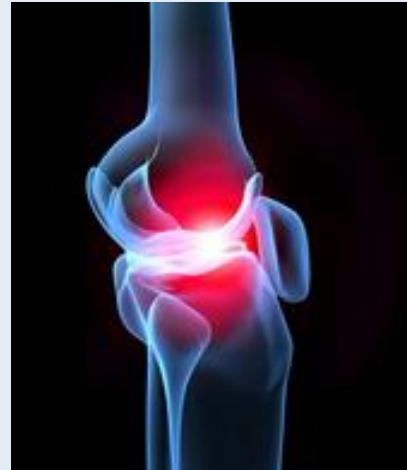
I zuccheri vengono aggiunti prima nel RE e dopo nel Golgi. Nella rete trans del Golgi si aggiungono interi GAG e accade la solfatazione.



L'acido ialuronico è un GAG non legato a proteina e non solfatato.

Le infiltrazioni intra-articolari di acido ialuronico sono la soluzione ottimale per il ripristino delle proprietà lubrificanti ed elastiche del liquido sinoviale compromesso dall'artrosi.

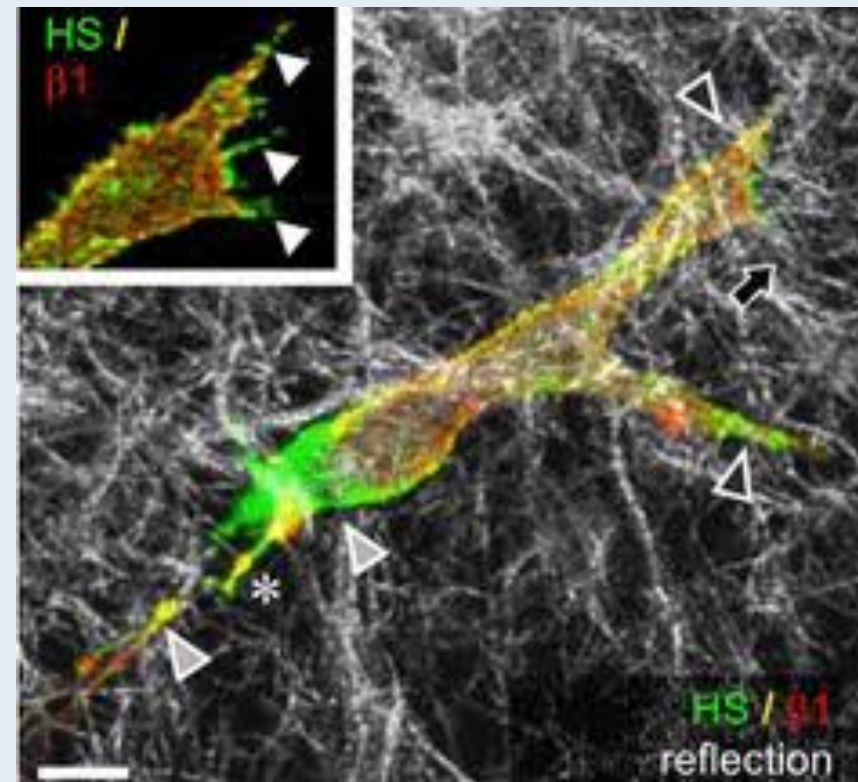
L'acido ialuronico contenuto nei prodotti commerciali (derivato batterico ottenuto tramite tecniche di bioingegneria) è simile a quello prodotto dall'organismo. Si tratta di un gel viscoelastico che può essere iniettato nei solchi delle rughe dove, idratandosi, crea un effetto di riempimento.



Matrice extracellulare e adesione cellulare

Ma il ruolo della matrice non è solo strutturale.

- Serve di filtro che permette il passaggio di cellule e sostanze in maniera controllata.
- Lega fattori proteici che sono necessari alle funzioni delle cellule: segnali extracellulari, fattori d'adesione, etc.
- Interagisce con le cellule per i processi di migrazione, crescita, divisione, differenziamento...



LE GIUNZIONI CELLULARI

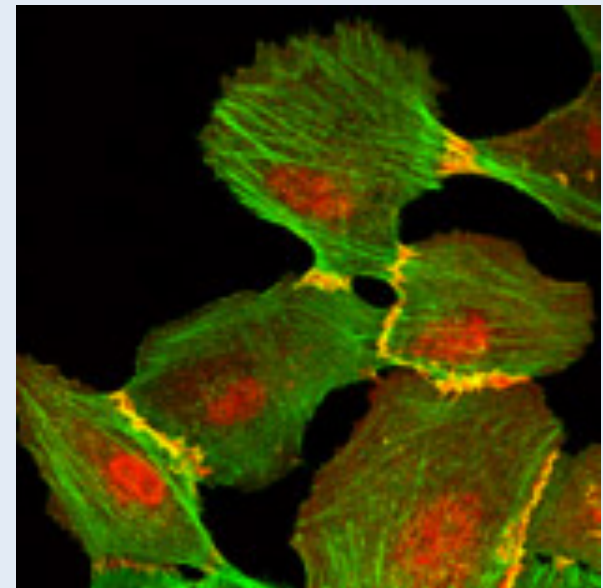
Le adesioni cellula-cellula sono molto importanti per gli organismi pluricellulari:

- Sono essenziali per la formazione di tessuti, che si avvinano per formare organi.
- Sono importanti durante lo sviluppo, per definire gruppi di cellule diverse.
- Partecipano alla migrazione cellulare.
- Importanti per la comunicazione fra le cellule.
- Ruolo nel comportamento cellulare: sopravvivenza, crescita, divisione, differenziamento e morte cellulare.

L'adesione fra le cellule è mediata da

molecole di adesione cellulare

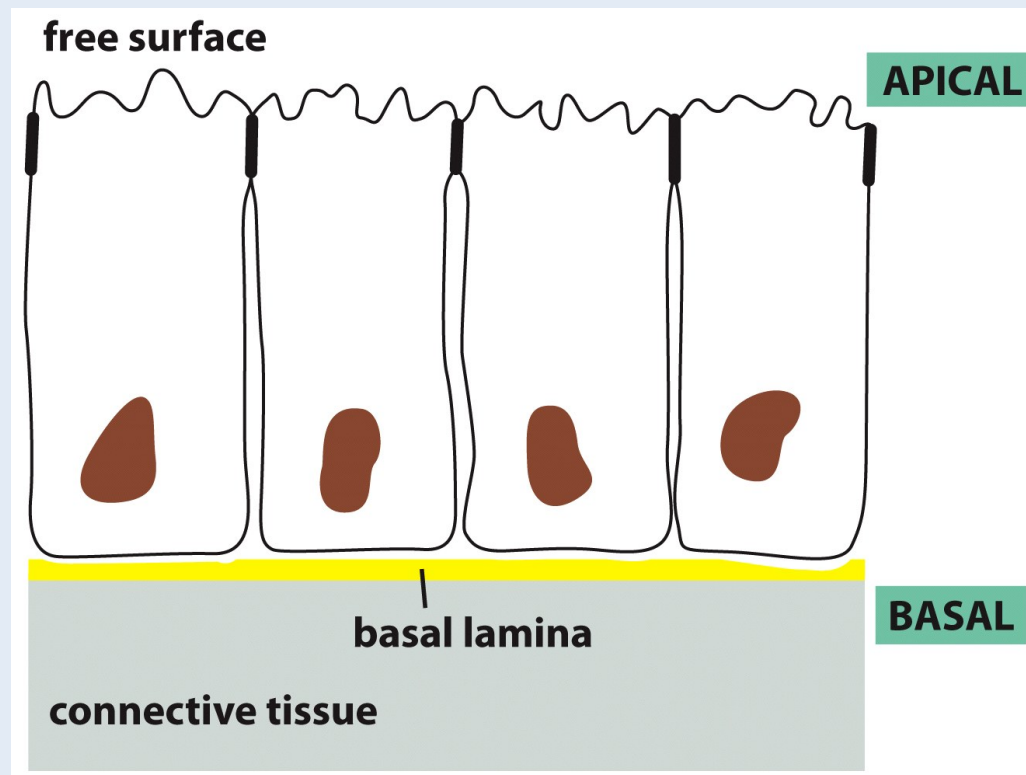
(*cell adhesion molecules*), in genere proteine di membrana che stabiliscono contatti con proteine simili nella cellula accanto.



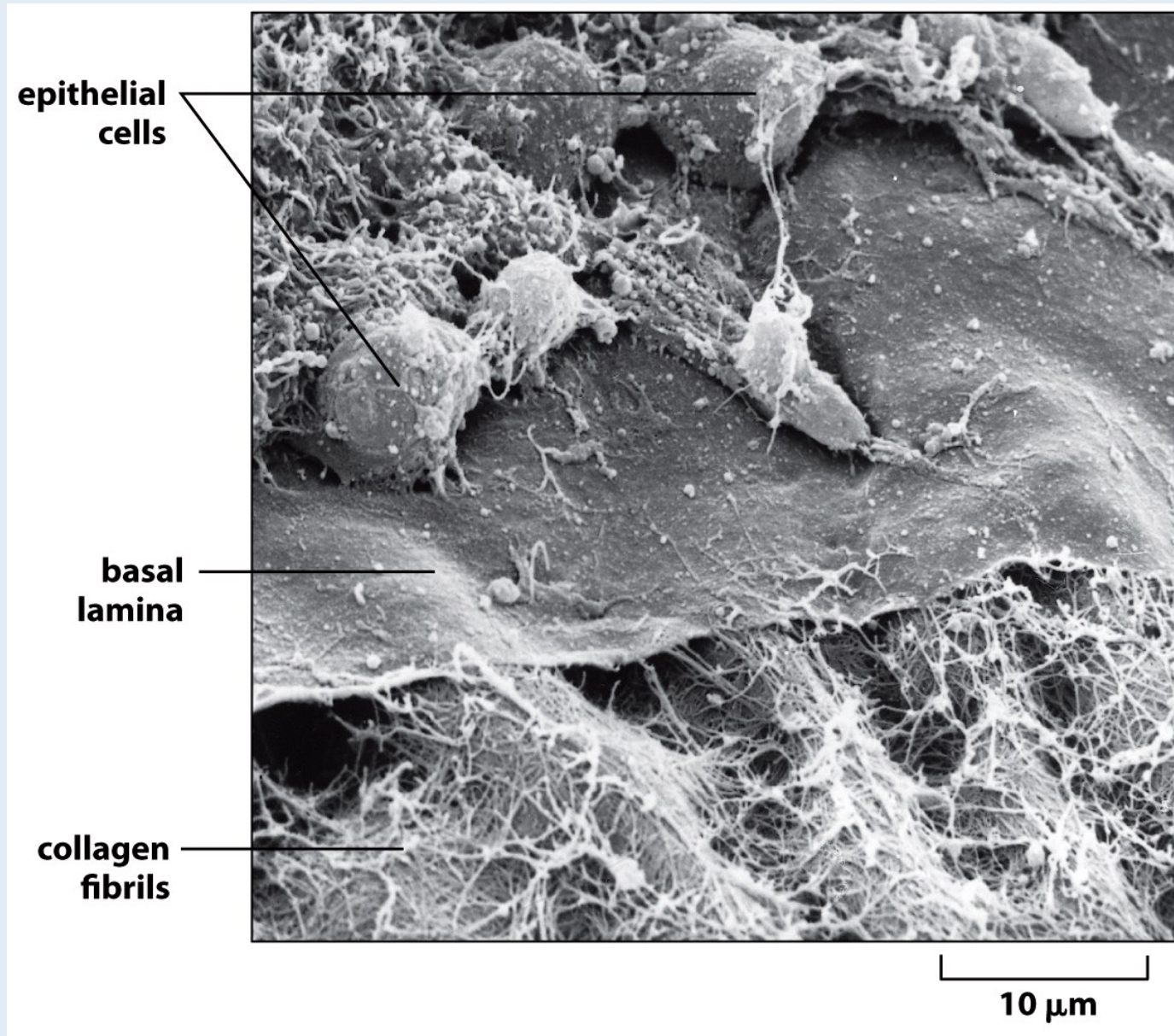
Matrice extracellulare e adesione cellulare

Le giunzioni cellulari si possono studiare particolarmente in un altro tipo di tessuto: il tessuto epiteliale.

Ci sono diversi tipi di tessuto epiteliale (da vedere più avanti), ma in genere sono fatti di estratti di cellule **polarizzate** che hanno un lato **apicale**, esposto a un lume acquoso o pieno d'aria, e uno **basale**, a contatto con uno estratto sottile ma forte di matrice extracellulare chiamato **lamina basale**, con **collagene tipo IV** e **laminina**, un'altra proteina che lega il collagene a le integrine.



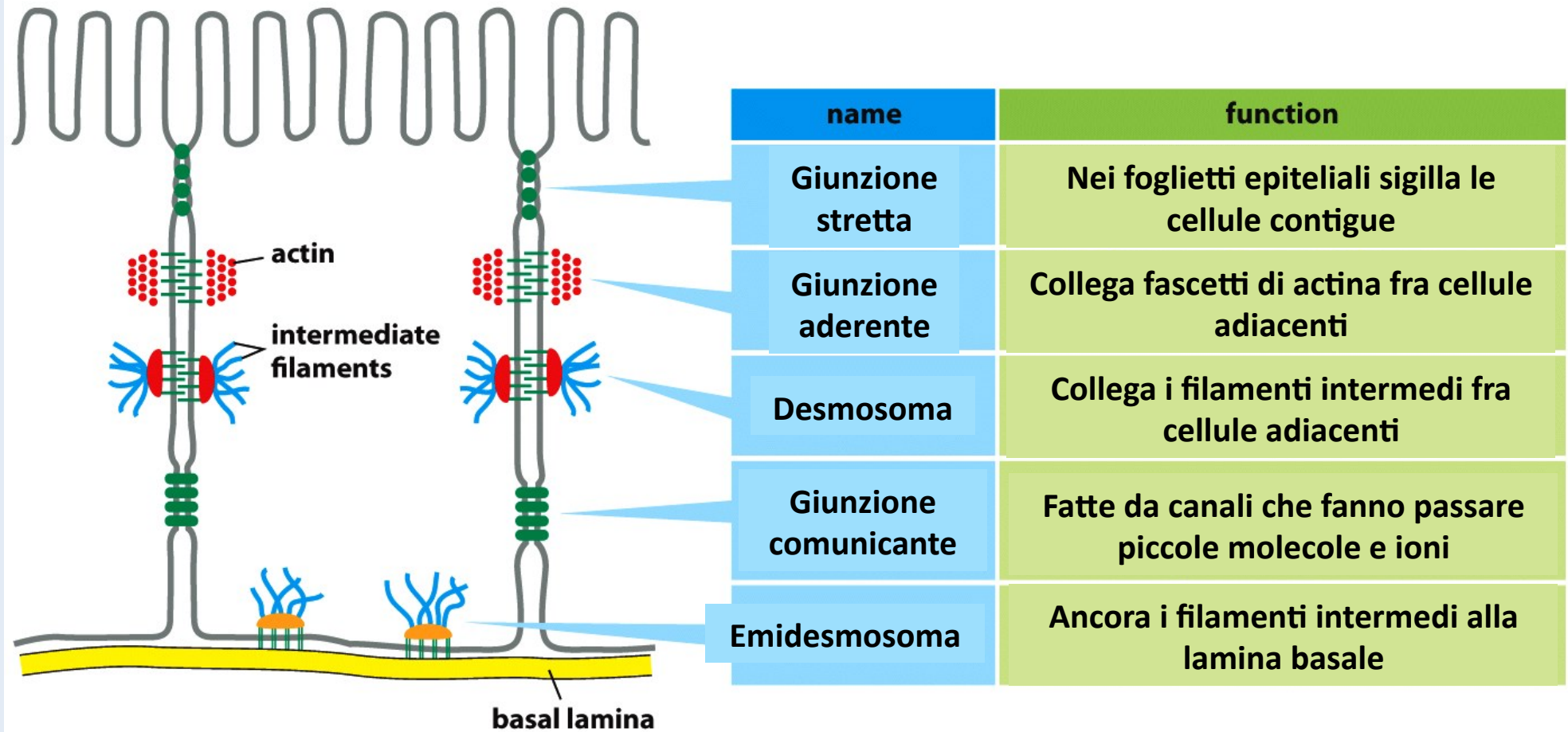
Matrice extracellulare e adesione cellulare



Matrice extracellulare e adesione cellulare

Principali tipi di giunzioni cellulari

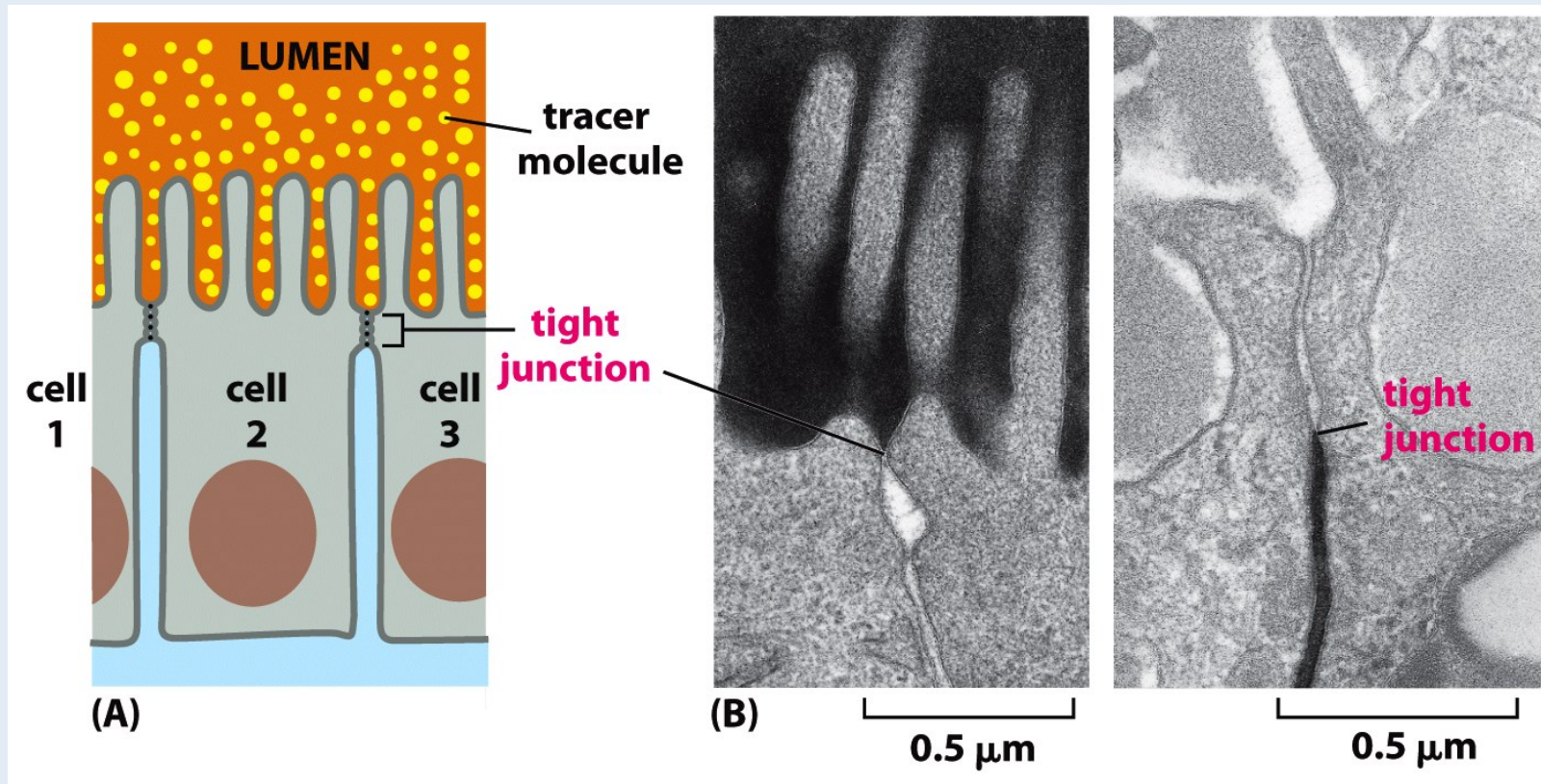
La giunzione stretta è tipicamente epiteliale, ma le altre si trovano in altri tipi cellulari.



Giunzioni strette

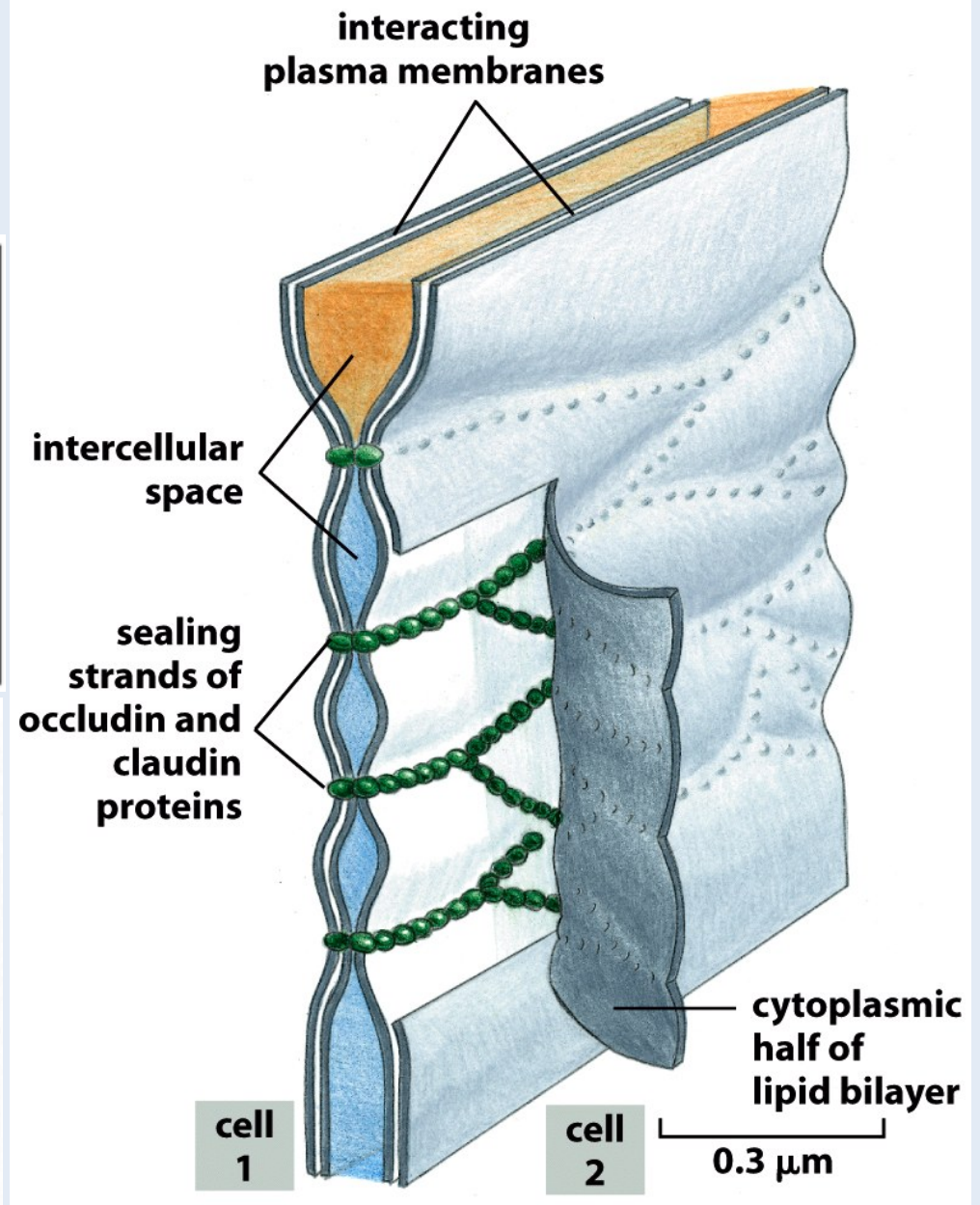
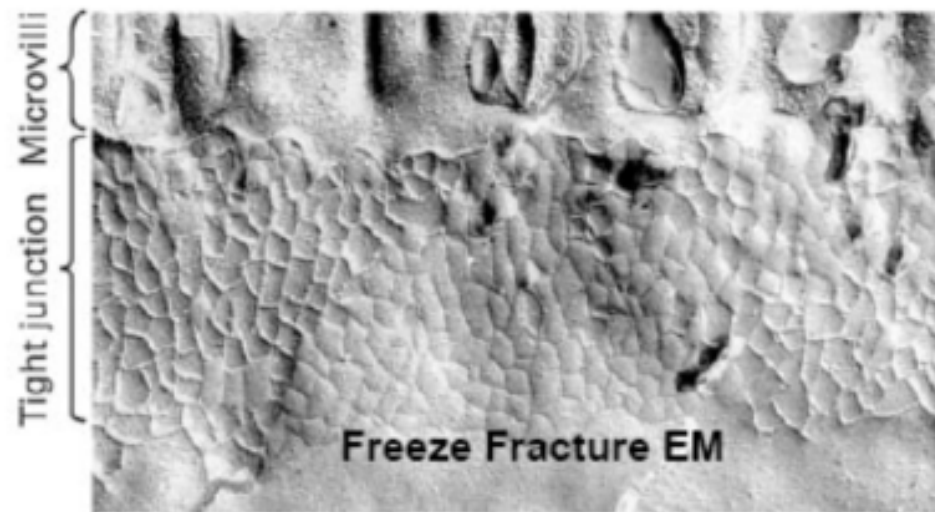
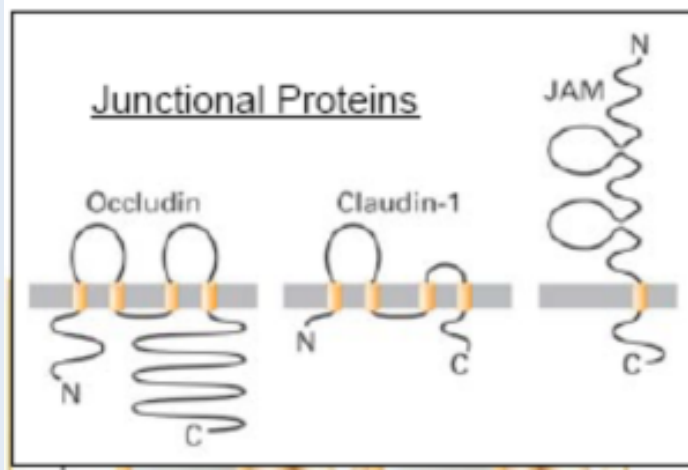
Sono giunzioni molto importanti per la funzione degli epitelii. Hanno un ruolo sigillante, separano la parte apicale da quella basolaterale:

- Per gli ambienti extracellulari.
- Per i domini di membrana differenziati funzionalmente (diverse proteine).
- Per l'interno della cellula polarizzata, facendo di impalcatura per altre proteine.



Matrice extracellulare e adesione cellulare

Sono fatte da proteine, fra altre le **claudine** e **occludine**, che attraversano la membrana plasmatica.



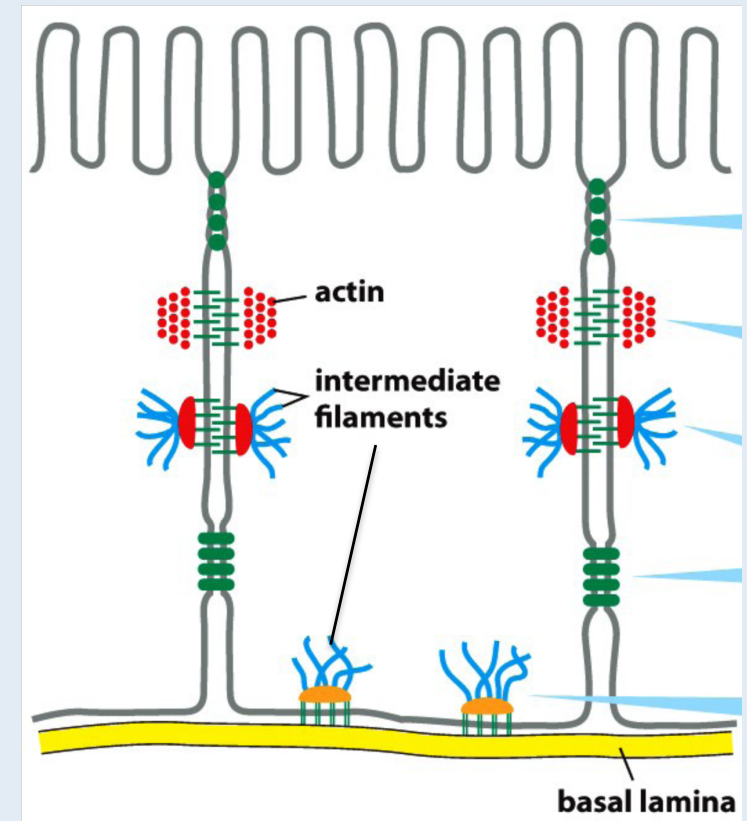
Matrice extracellulare e adesione cellulare

Dal punto di vista meccanico, ci sono tre tipi di giunzioni che tengono le cellule unite fra di loro o alla lamina basale.

Sono giunzioni che legano in realtà i citoscheletri delle cellule, non le membrane in se stesse, altrimenti le membrane si strapperebbero a ogni tensione!

- Giunzioni fra le cellule: giunzioni aderenti e desmosomi.
- Giunzioni alla lamina basale: emidesmosomi.

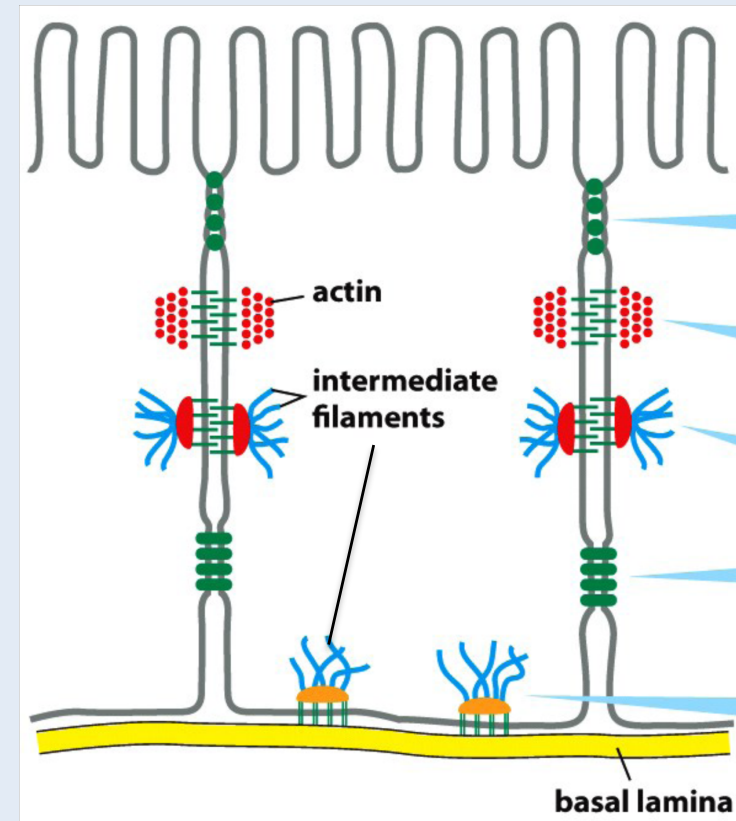
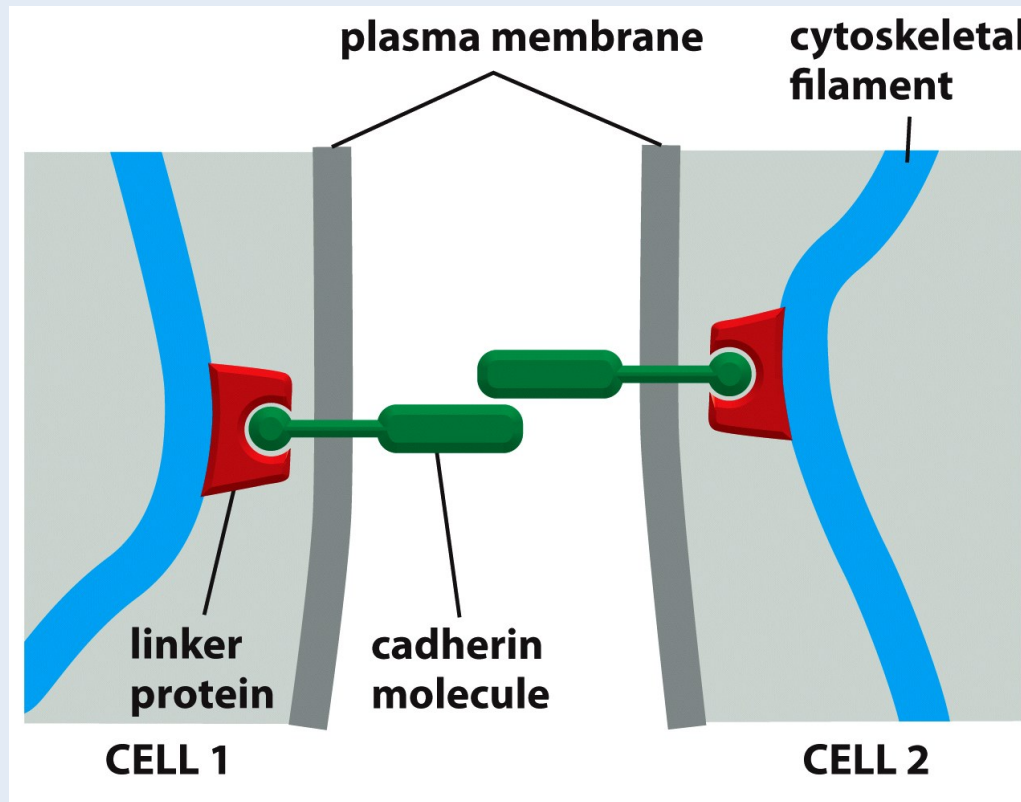
- Giunzioni che legano i citoscheletri di actina: giunzioni aderenti.
- Giunzioni che legano i citoscheletri di filamenti intermedi: desmosomi ed emidesmosomi.



Matrice extracellulare e adesione cellulare

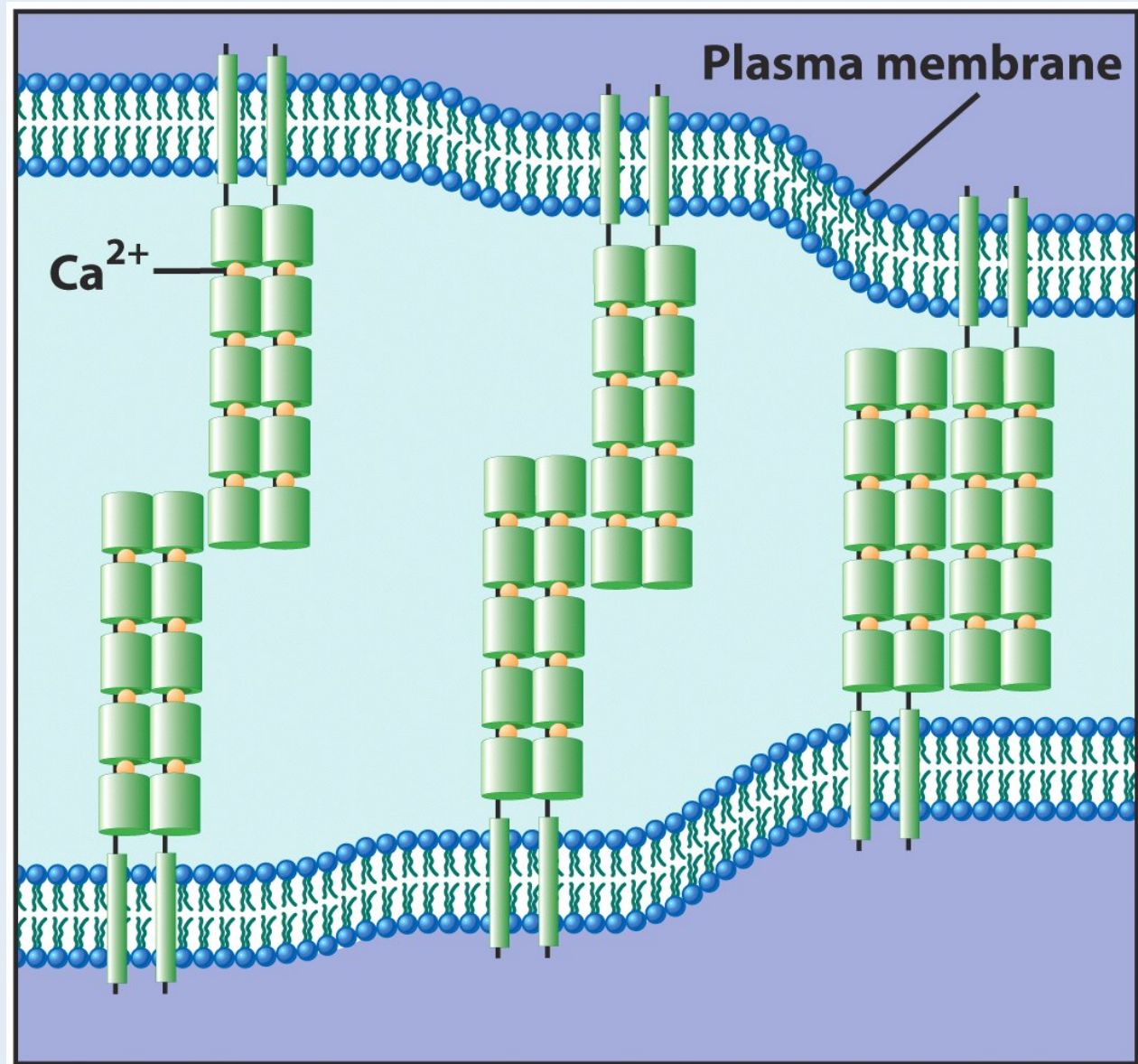
Le giunzioni aderenti e i desmosomi si formano per l'interazione di proteine di adesione chiamate **caderine**.

Le caderine sono proteine transmembrana che si legano fra di loro nei domini extracellulari (legame **omofilo u omofilico**), e hanno bisogno di Ca^{2+} per questo legame. Il loro dominio intracellulare si lega al citoscheletro (actina o cheratina) grazie a proteine di collegamento.



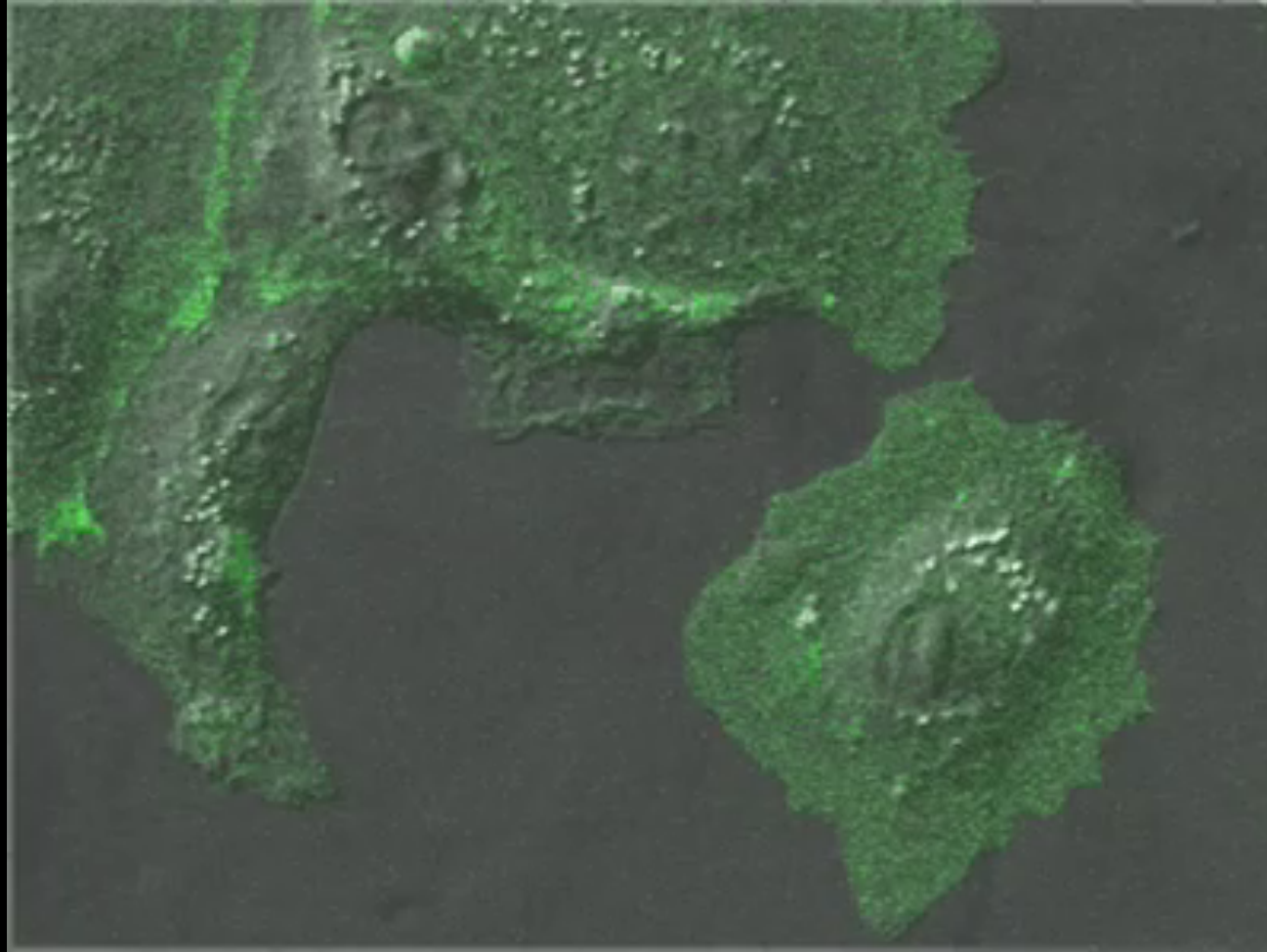
Matrice extracellulare e adesione cellulare

Le caderine si associano in gruppi per unire le cellule fra di loro, come una cerniera.



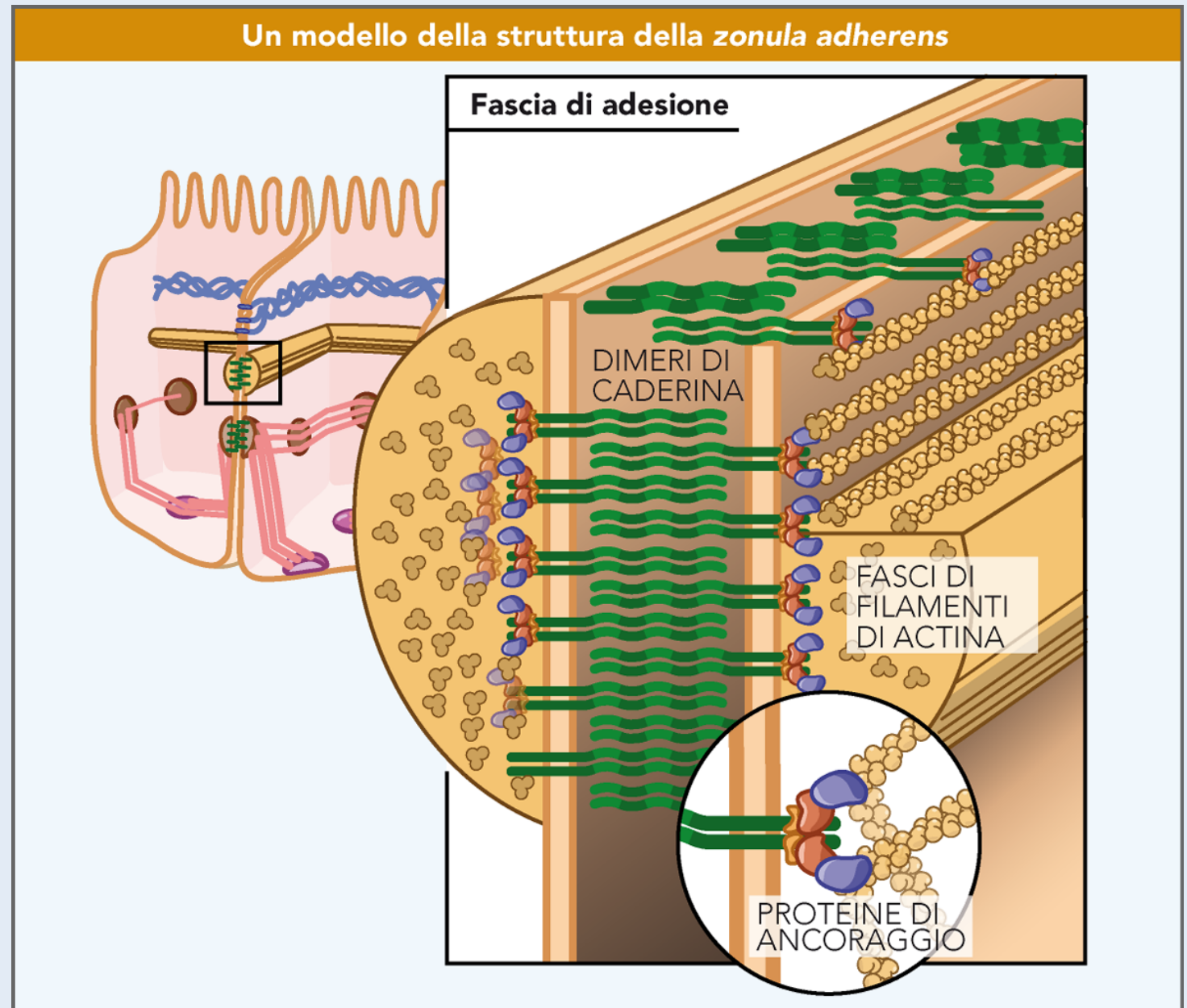
Matrice extracellulare e adesione cellulare

Le molecole di caderina si concentrano nei punti di adesione fra cellule.

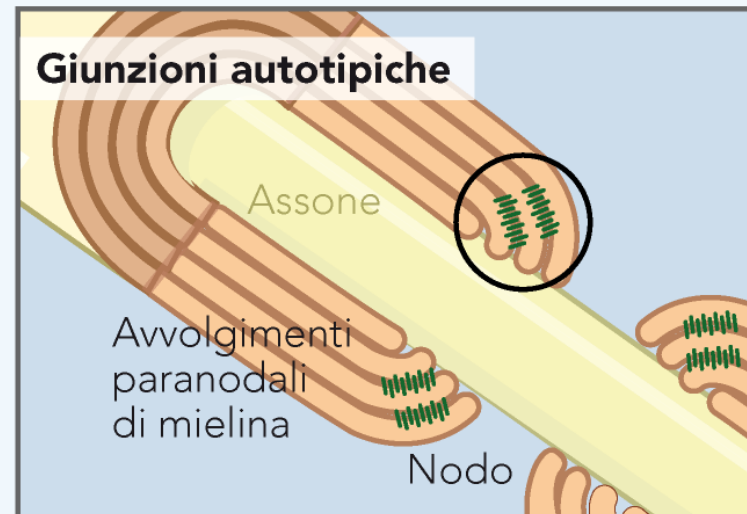
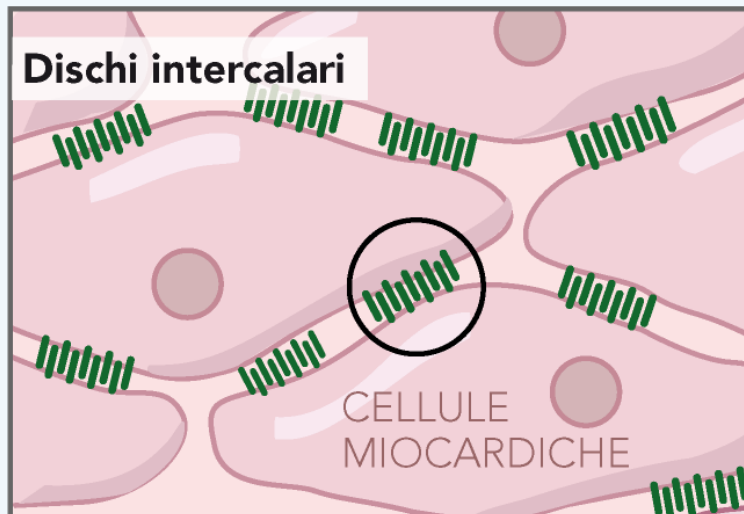
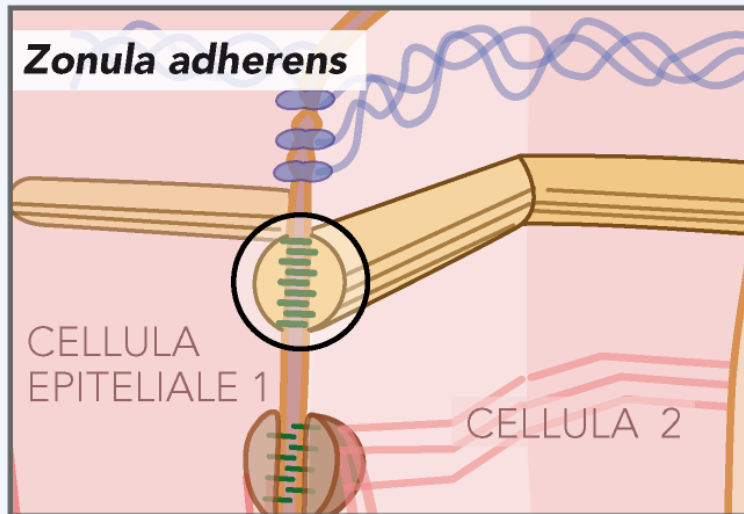


Giunzioni aderenti

Le molecole di **caderina** si legano ai filamenti di **actina**, grazie a proteine di connessione, formando una fascia di adesione.



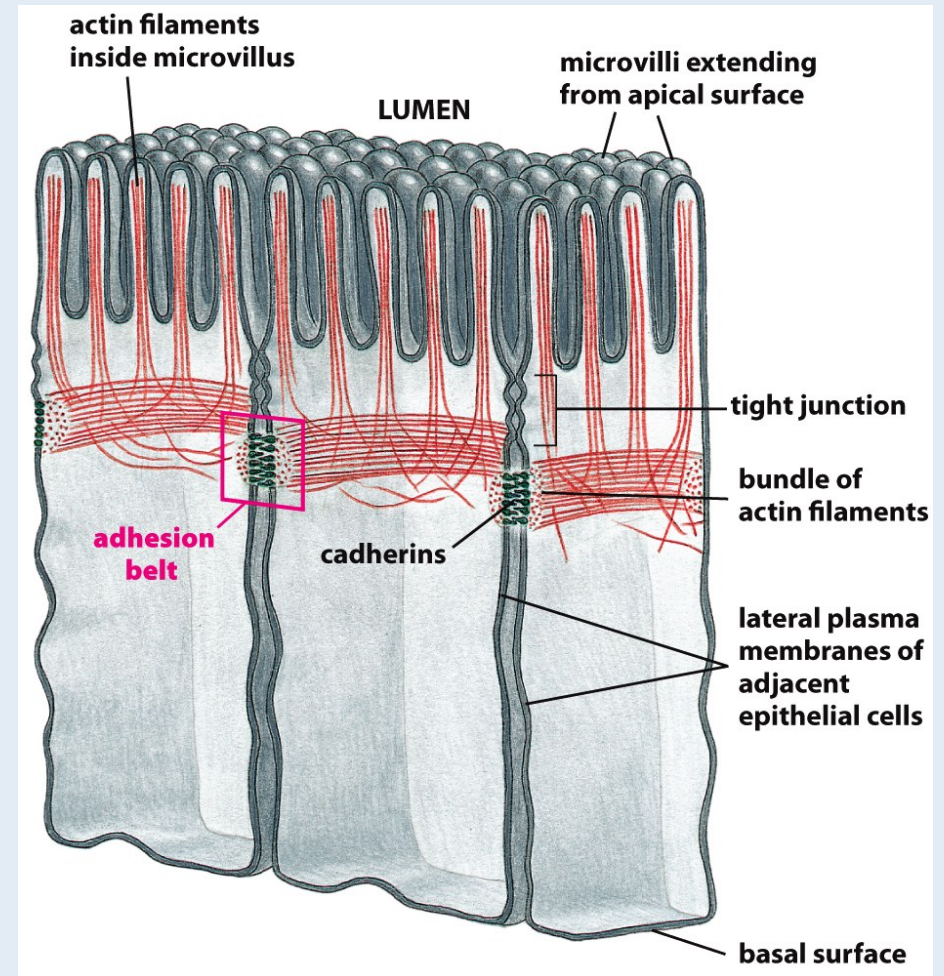
Esempi di giunzioni aderenti



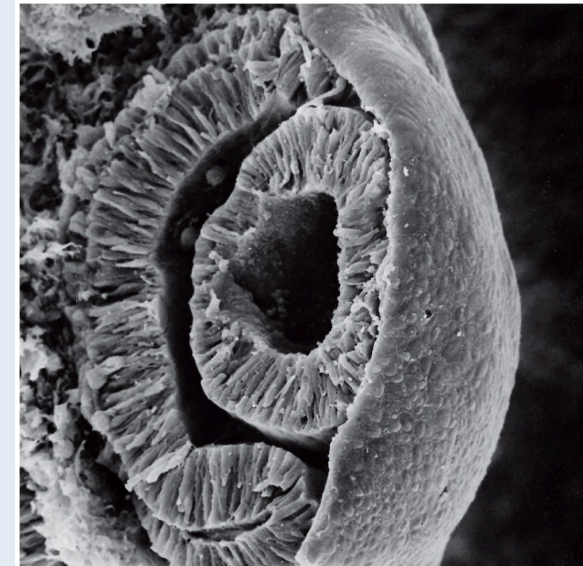
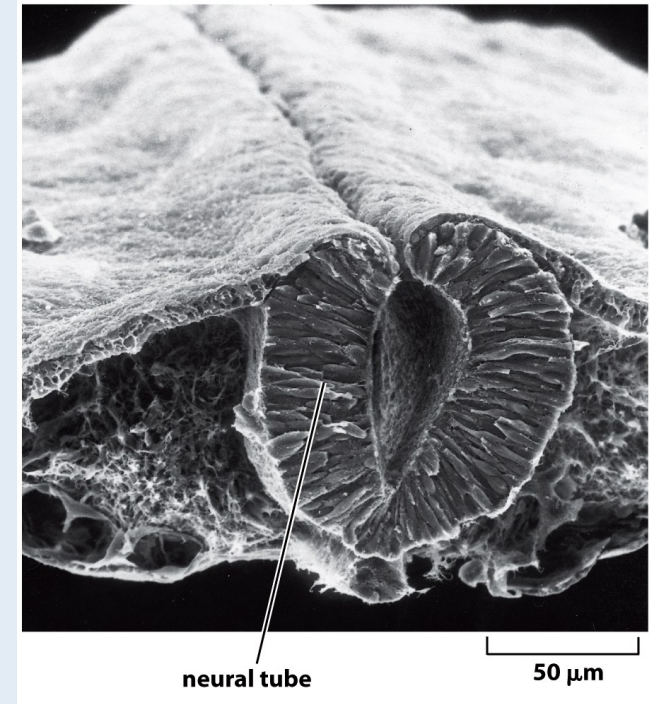
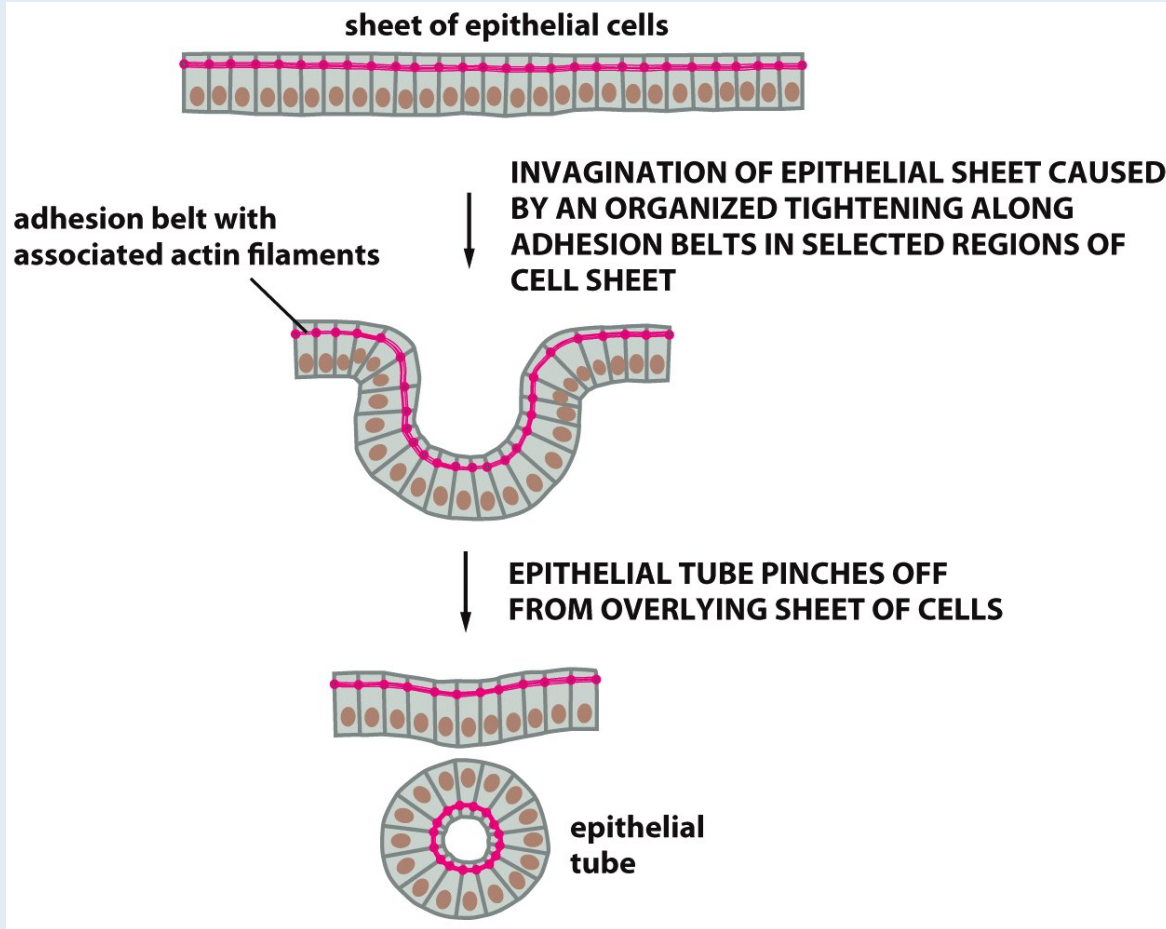
Matrice extracellulare e adesione cellulare

Nelle cellule epiteliali, le giunzioni aderenti si formano sotto quelle strette, e legano fasci di filamenti di actina a modo di cinture, in tutto l'epitelio.

Queste reti di actina che attraversano l'epitelio sono contrattili, e possono modificare la forma di tutto l'epitelio, ad esempio durante la formazione del tubo neurale (contrazione lungo un asse) o della vescicola che forma il cristallino del occhio (contrazione in due direzioni in contemporanea).

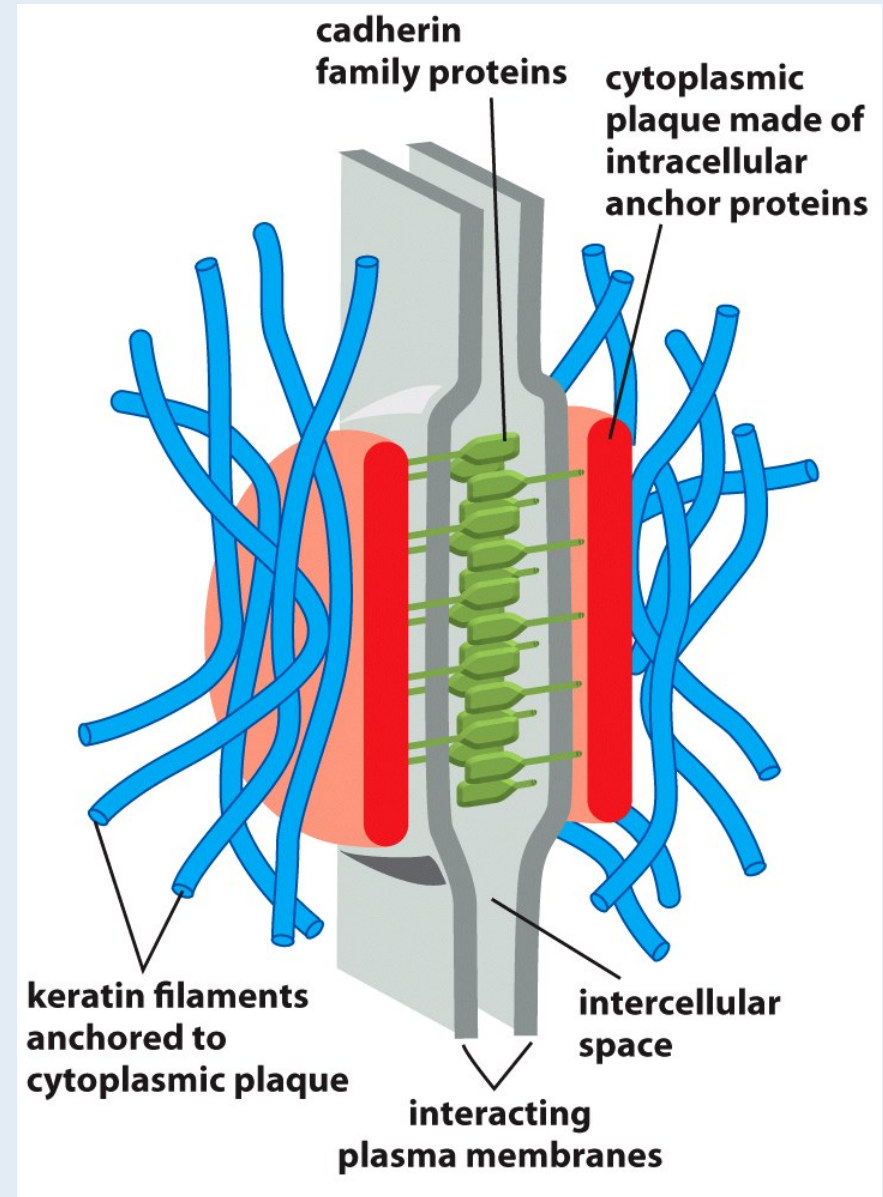


Matrice extracellulare e adesione cellulare



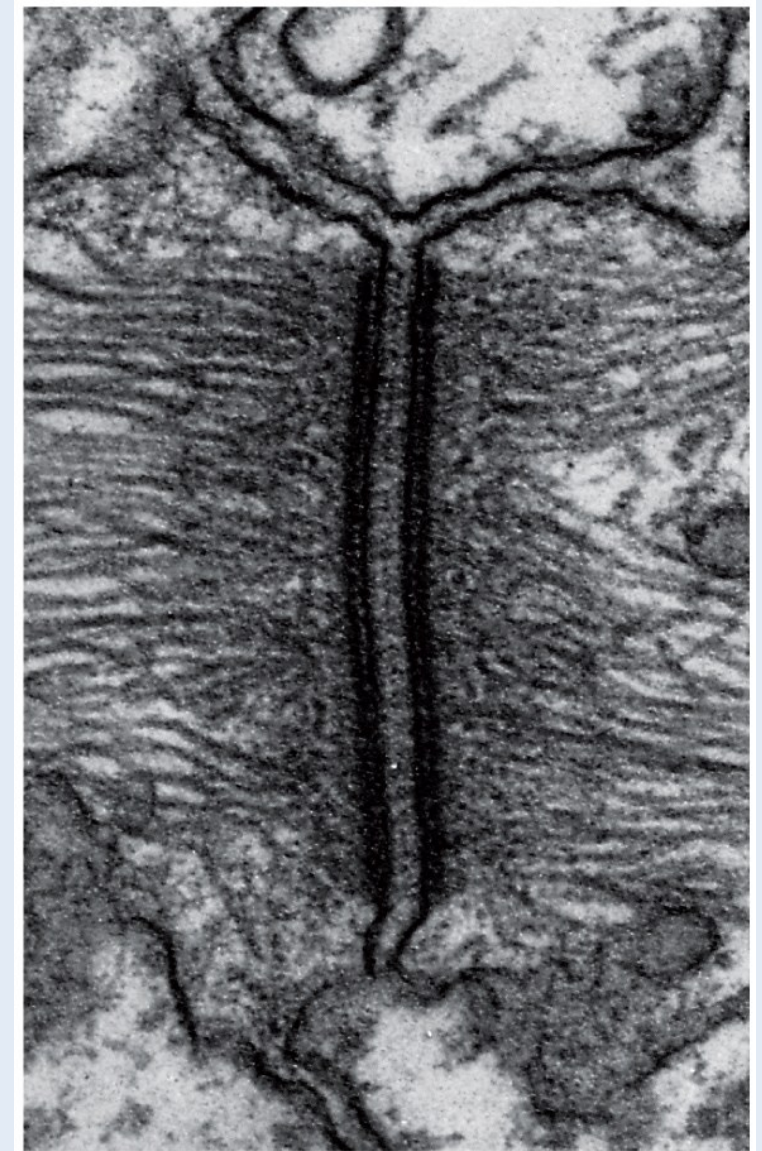
Desmosomi

Le molecole di **cadherina** si legano ai **filamenti intermedi**, soprattutto alle cheratine degli epitelii. Queste formano pure dei fasci che, uniti da una cellula all'altra grazie ai desmosomi, in tutto il epitelio, danno a questi tessuti una grande resistenza meccanica, come nella pelle.



Matrice extracellulare e adesione cellulare

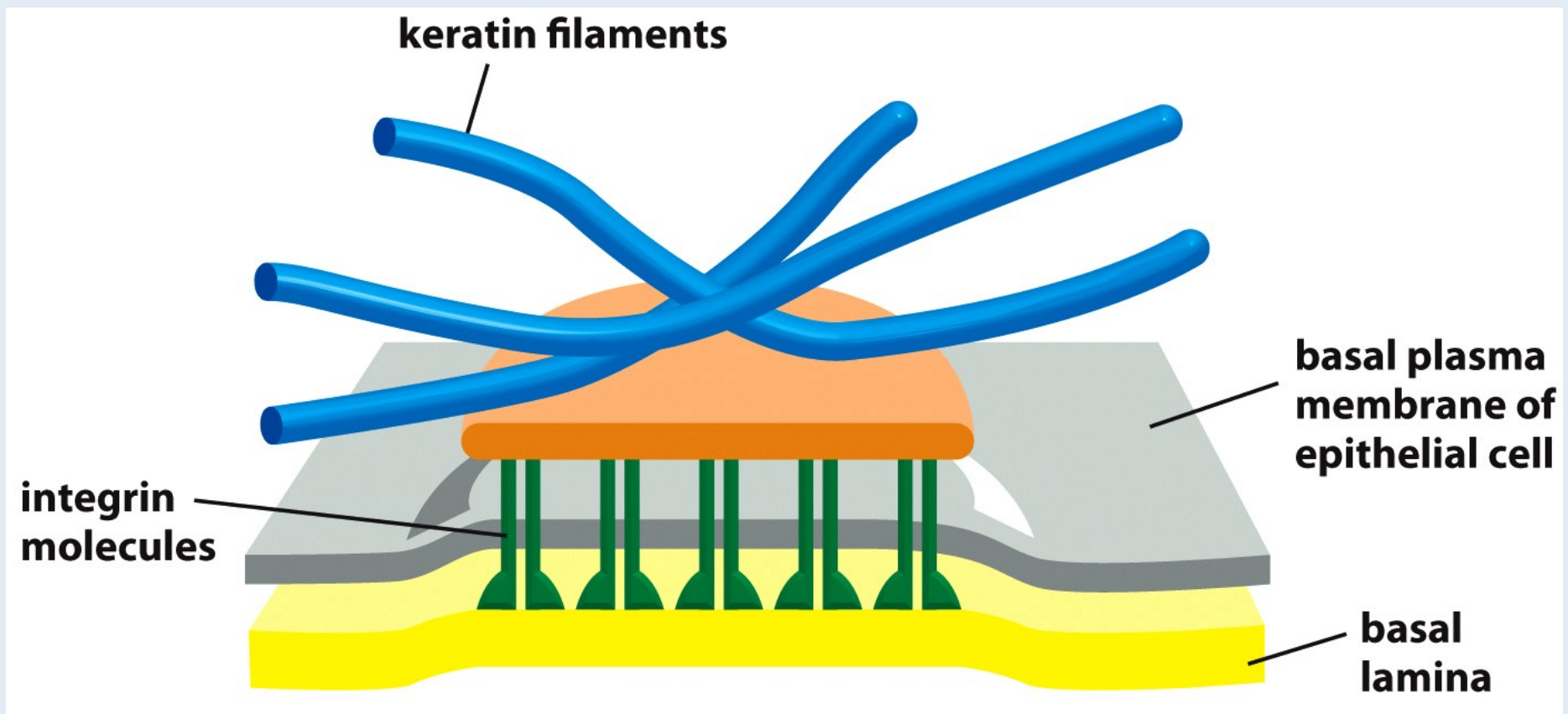
Visti al microscopio elettronico, sembrano dei bottoni che saldano le cellule adiacenti.



0.1 μm

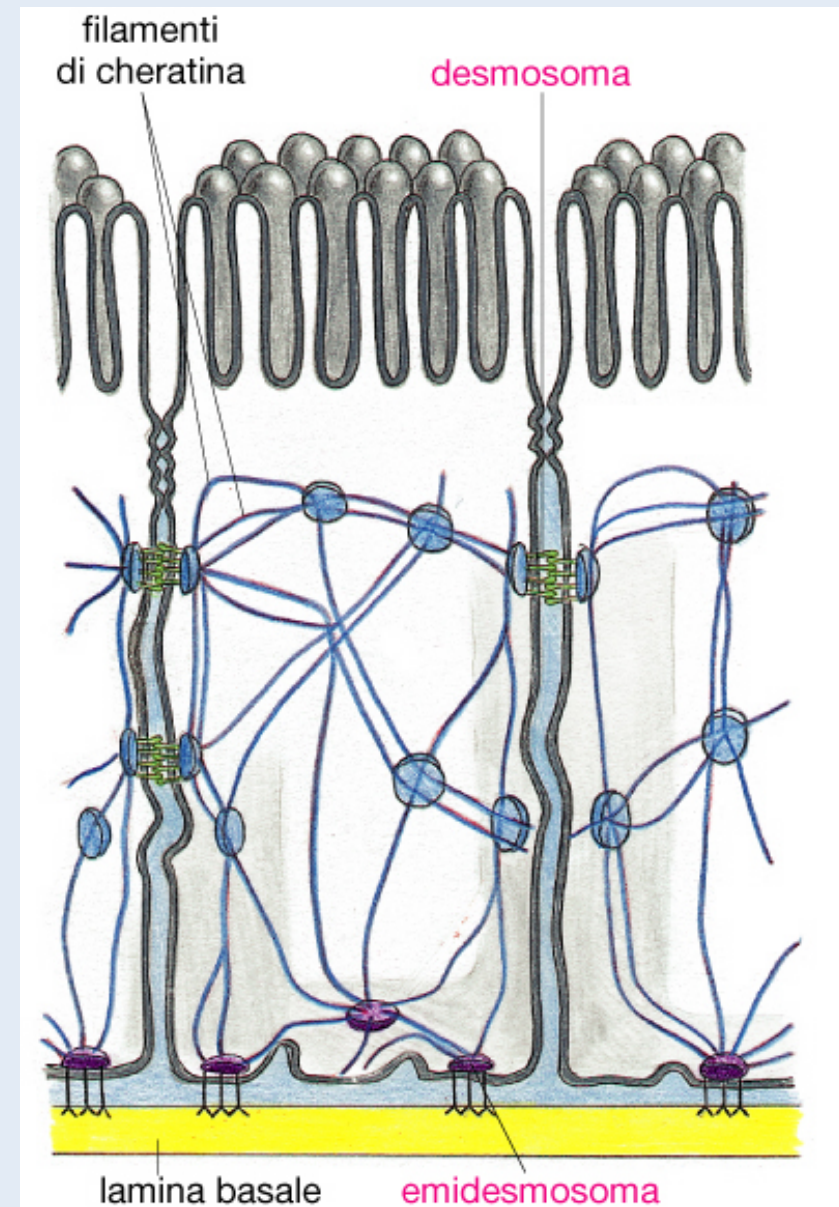
Emidesmosomi

Sono giunzioni che legano i **filamenti intermedi** (cheratine) con la matrice extracellulare, grazie alla interazione delle **integrine** con molecole della matrice. Così succede ad esempio fra la parte basale delle cellule epiteliali e la **laminina** della lamina basale.



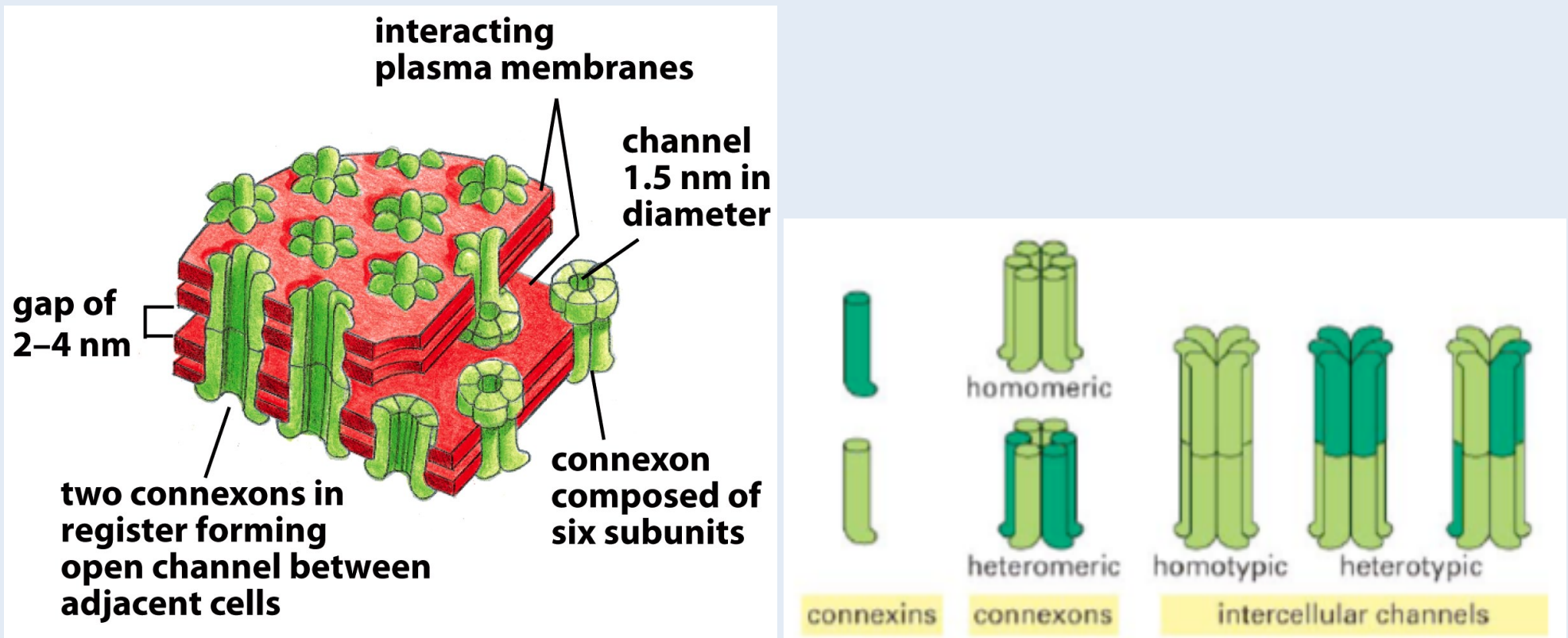
Matrice extracellulare e adesione cellulare

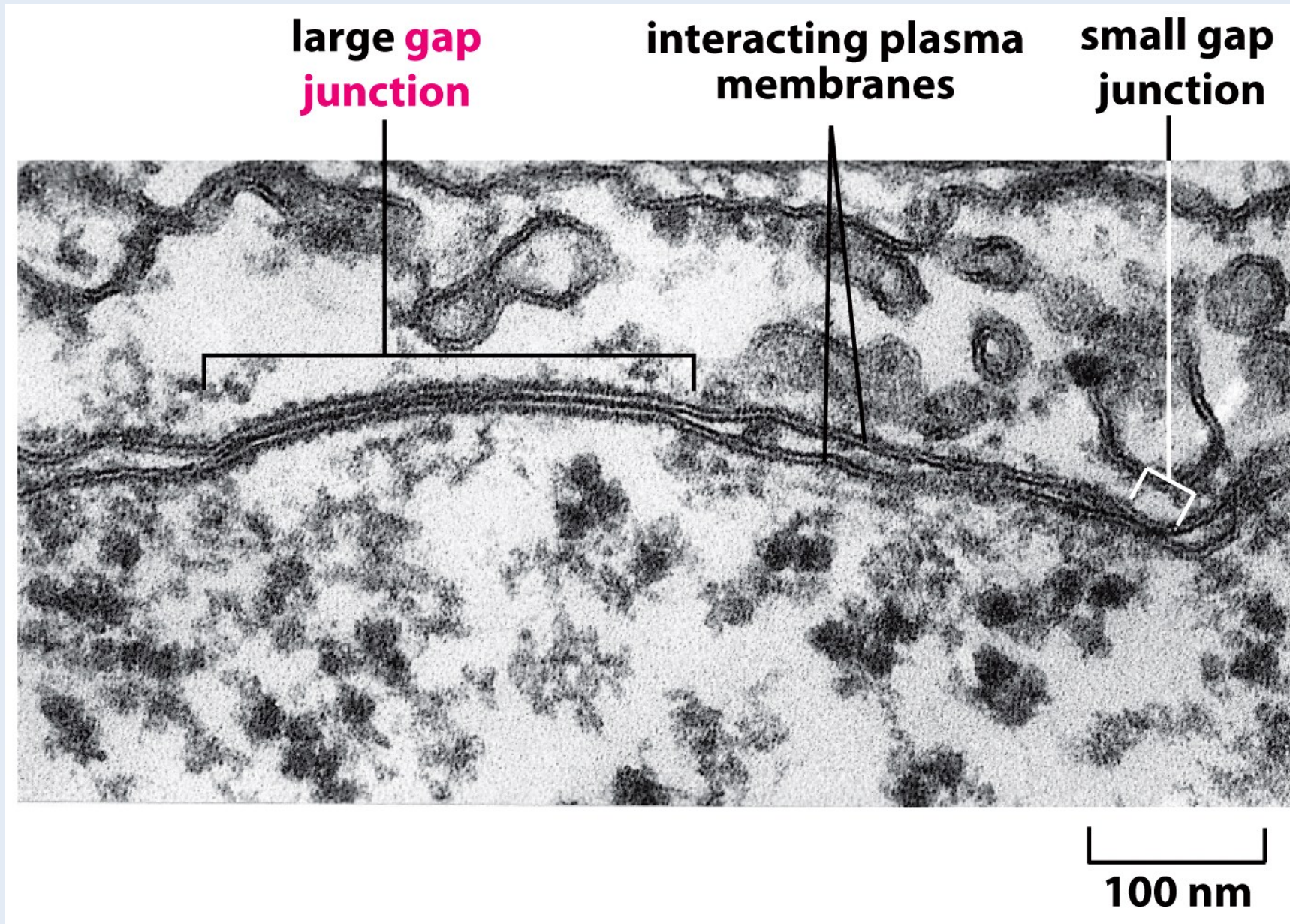
Desmosomi ed emidesmosomi insieme formano una saldatura a punti' che unisce tutte le cellule de un foglietto epiteliale fra di se e alla lamina basale.



Giunzioni comunicanti

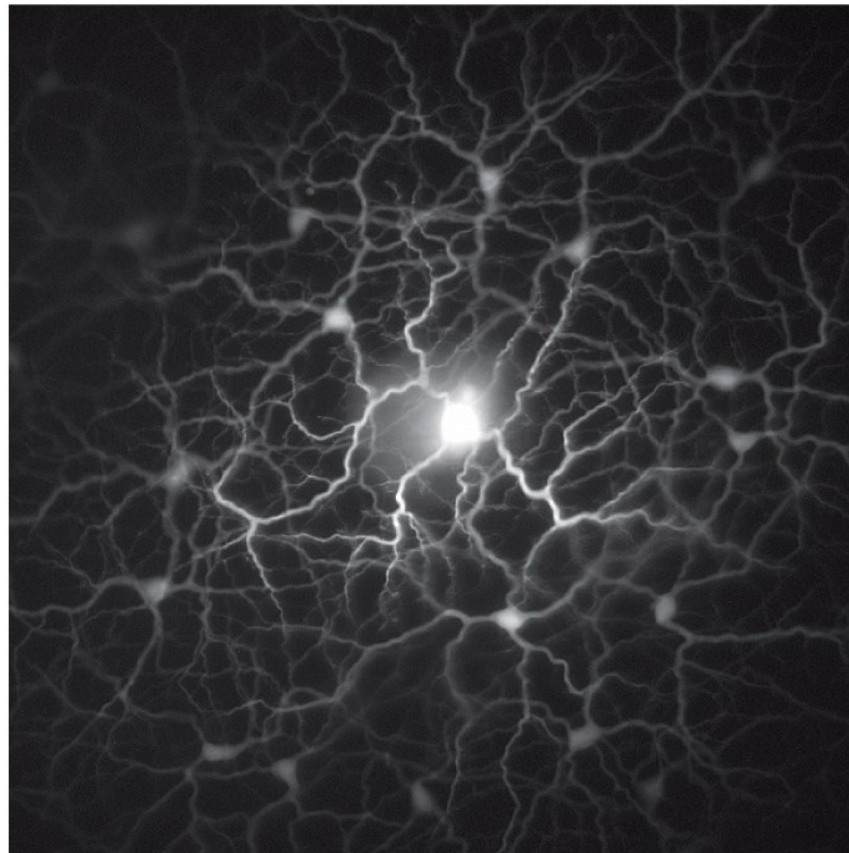
Sono giunzioni dove le membrane plasmatiche di cellule adiacenti sono molto vicine, a solo 2-4 nm di distanza, e sono attraversate da complessi proteici identici nelle due cellule, i **connessoni**, che allineati fra le due membrane formano dei canali acquosi che permettono il passaggio di piccole molecole (<1000 dalton) e ioni: le cellule sono accoppiate elettricamente e metabolicamente. Ad esempio, le cellule miocardiche sono collegate da giunzioni comunicanti per battere simultaneamente durante la contrazione del muscolo cardiaco.





Matrice extracellulare e adesione cellulare

Il passo di molecole si può controllare, si possono aprire e chiudere. Il Ca^{2+} , il pH e segnali extracellulari possono regolare l'apertura dei connessioni. Ad esempio la dopamina può chiudere le giunzioni comunicanti.



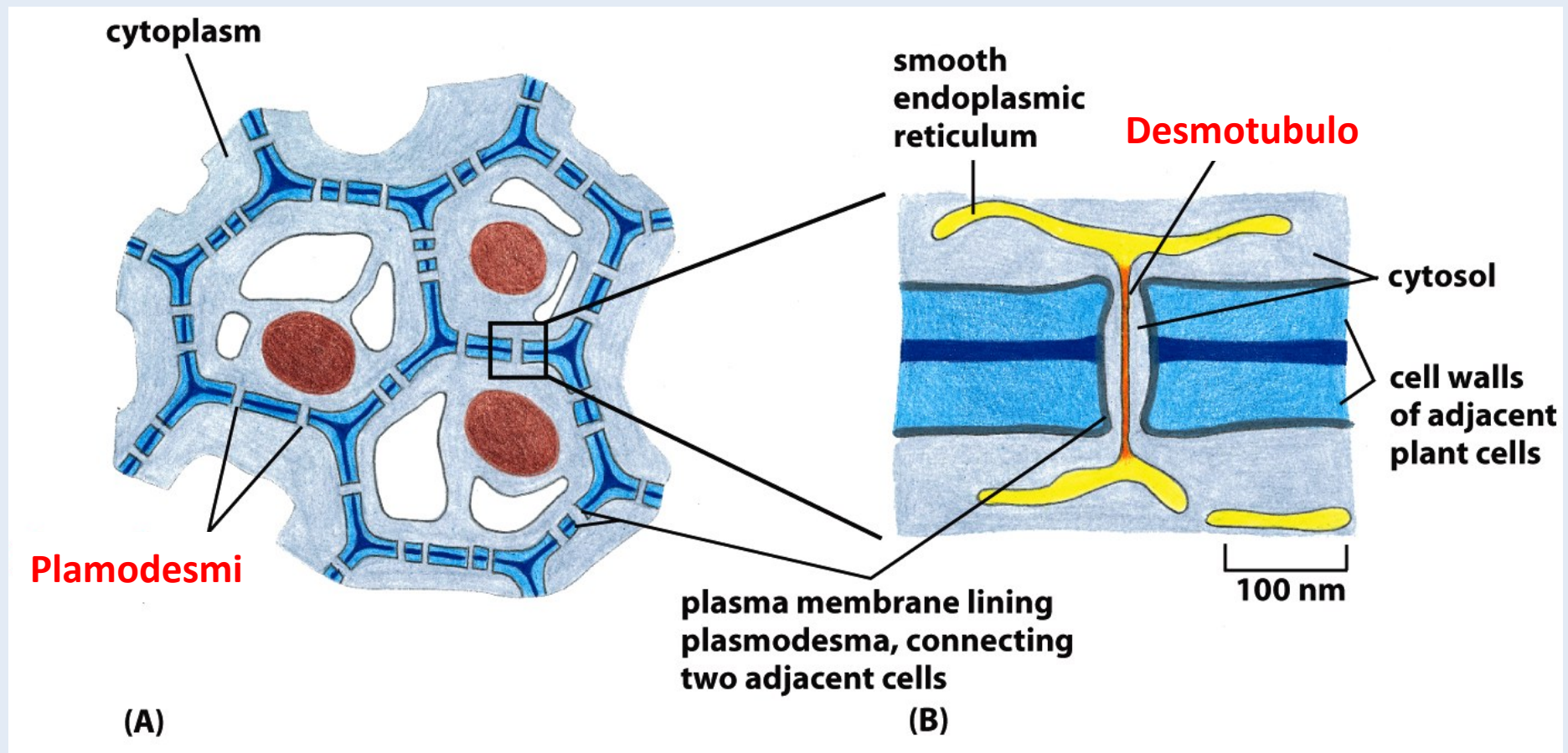
(A) before dopamine



(B) after dopamine

Matrice extracellulare e adesione cellulare

Nelle piante l'unico tipo di giunzione cellulare simile a quelle animali sono i **plasmodesmi**, simili alle giunzioni comunicanti. Sono dei piccoli canali rivestiti di membrana plasmatica che attraversano le pareti cellulari e collegano i citosoli delle cellule vegetali fra di loro, permettendo il passaggio di piccole molecole, incluse piccole proteine e microRNA.



Matrice extracellulare e adesione cellulare

Un tipo in più di proteine di membrana che legano le cellule fra di loro: le proteine di adesione cellulare della **superfamiglia delle immunoglobuline**. Nel dominio extracellulare hanno diverse ripetizioni del dominio delle immunoglobuline, si legano fra di loro (legame omofilo) o ad altre proteine di adesione (legame **eterofilo**), e non hanno bisogno di Ca^{2+} . Il loro dominio intracellulare può legare o no il citoscheletro, e ha pure funzioni di segnalazione.

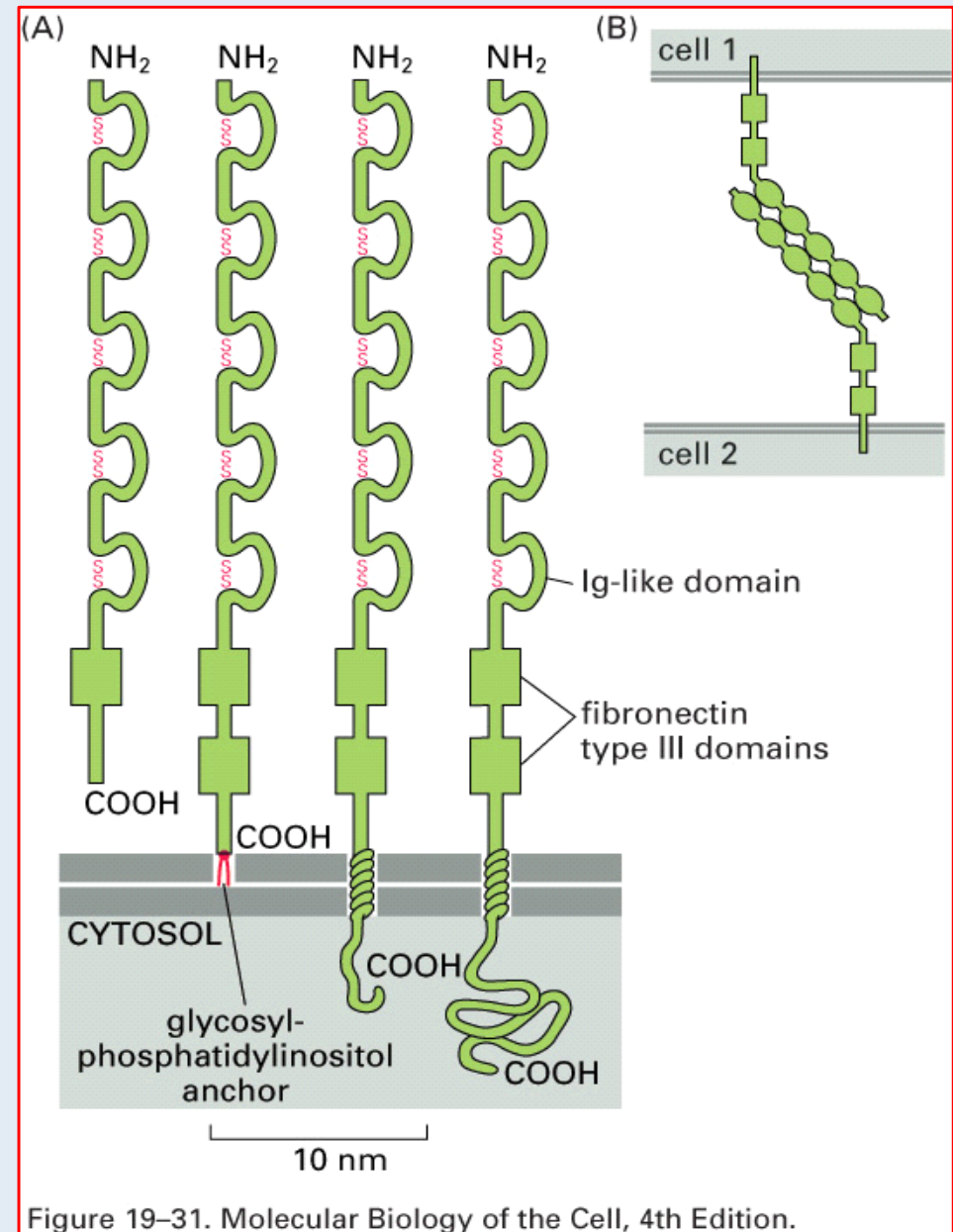


Figure 19-31. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Matrice extracellulare e adesione cellulare

E finalmente un altro tipo di giunzione intercellulare altamente specializzata: la **sinapsi**, fra neuroni.

