

Molecole Adesione

1. Introduzione

Molecole di adesione

- ✚ Permettono alle cellule di **comunicare** una con l'altra e con il loro ambiente.
- ✚ Le interazioni tra molecole di adesione e i loro ligandi orchestrano **l'assemblaggio delle cellule in tessuti, organi e sistemi**, e portano alla formazione di organismi multicellulari.
- ✚ Numerosi e diversi eventi adesivi, che possono essere **sinergici** oppure **antagonisti**, sono richiesti per organizzare un tessuto o il comportamento della cellula.
- ✚ E' l'equilibrio tra questi eventi che determina la struttura di un tessuto o se le cellule rimangono in stretta associazione con le altre cellule o migrano disseminandosi nel corpo.

Adesione, segue

- ✚ L'adesione cellulare è il risultato di molteplici eventi di legame fra molecole di adesione e i loro ligandi specifici.
- ✚ Coinvolge un **dialogo incrociato** e **cooperazione** fra molteplici e diverse molecole di adesione, ciascuna ligando i loro ligandi con affinità diversa.
- ✚ Gli eventi adesivi possono andare da estremamente **stabili** a **transitori**:
 - ✚ Interazioni tra cellule muscolari cardiache o le cellule epiteliali, sono forti e stabili.
 - ✚ Gli eventi adesivi che permettono ai leucociti di muoversi attraverso la parete dei vasi sanguigni sono più deboli e transitori.
- ✚ Esiste una notevole **ridondanza** fra le molecole di adesione, aumentando la complessità delle interazioni cellula-cellula e cellula matrice.

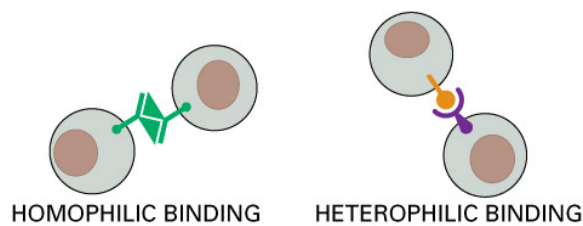
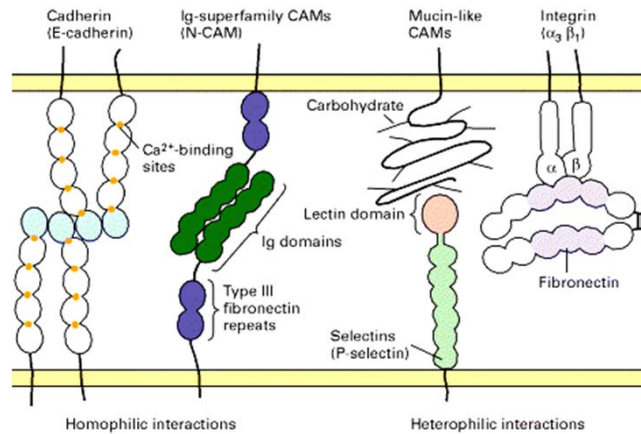


Figure 19-26. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Meccanismi mediante i quali le molecole sulla superficie cellulare possono mediare l'adesione cellula-cellula

Principali famiglie di molecole di adesione cellulare (1)

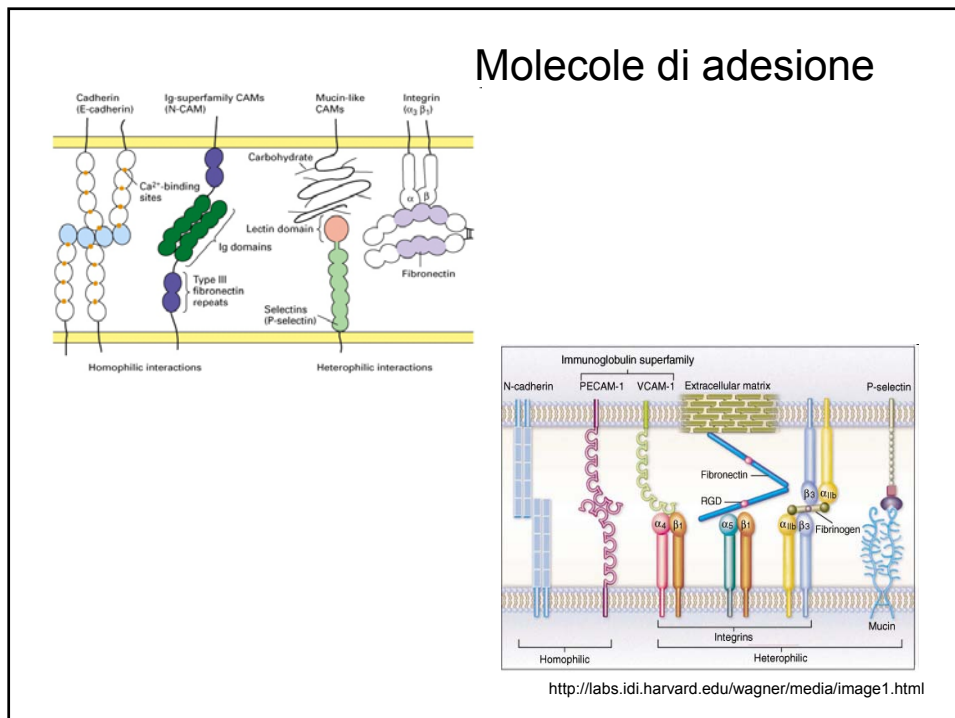


Principali famiglie di molecole di adesione cellulare (CAMs) (2)

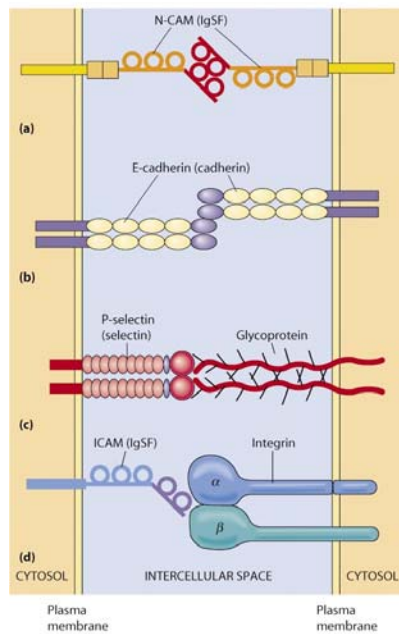
- Le proteine integrali di membrana sono fatte da domini multipli. Le **caderine** e la **superfamiglia delle immunoglobuline (Ig)** mediano **adesioni cellula-cellula di tipo omofilo**.
- Per la **caderina**, il legame (arancione) del Ca^{2+} a siti fra i cinque domini del segmento extracellulare è necessario per l'adesione cellulare; il dominio N-terminale (blu) provoca la dimerizzazione della caderina e il suo legame ai dimeri di caderina della membrana opposta.
- La **superfamiglia delle Immunoglobuline** contiene domini multipli (verdi) somiglianti in struttura alle immunoglobuline e contiene frequentemente ripetizioni di fibronectina (viola).

Principali famiglie di molecole di adesione cellulare (CAMs) (3)

- Esempio di **interazione eterofilica**: legame di tipo lectina delle **selectine** con catene di carboidrati in CAMs di tipo mucinico su cellule adiacenti in presenza di Ca^{2+} . Il dominio lectina è separato dalla membrana da una serie di domini ripetuti.
- Il principale tipo di molecola di adesione cellula-matrice, l'**integrina**, è un eterodimero di subunità α e β . Queste si legano al dominio di adesione per le cellule, presente nella fibronectina, laminina o in altre molecole della matrice.



Molecole di adesione,
segue



PATOLOGIE DIRETTAMENTE COLLEGATE ALLE MOLECOLE DI ADESIONE

Patologia	Molecola di Adesione	Lesione	Manifestazioni cliniche
Pemphigous vulgaris	Caderine	Autoanticorpo	Perdita di adesione cellula-cellula nell'epitelio. Vescicolazione dell'epiderma anche con traumi minimi.
"Leukocyte Adhesion Deficiency-1" (deficienza di adesione leucocitaria) (LAD-1)	Integrine β_2	Espressione diminuita o assente	Un'ampia gamma che va da infezioni croniche alla pelle all'amortalità infantile precoce secondaria a sepsi da stafilococco
"Leukocyte Adhesion Deficiency-2" (LAD-2)	Ligando della selettina	Diminuita fucosilazione dei ligandi di tipo Lewis dei gruppi sanguigni	Come sopra, più difetti neurologici, dimorfismo craniofaciale e fenotipo Bombay (hh) degli eritrociti
Tromboastenia di Glanzemann	gpIIb β_3	Diminuita espressione o funzione dovuta a mutazioni sia nelle subunità α che β	Aumentata suscettibilità al sanguinamento e alle scerpolature.

MOLECOLE DI ADESIONE E CONDIZIONI PATOLOGICHE

Condizione	Molecole di Adesione	Aberrazione	Effetto
Aterosclerosi	VCAM, ICA; integrine β_2 , selectine	Espressione aumentata di VCAM, di ICAM e di selettine sulle cellule endoteliali. Attivazione locale delle integrine	Passi iniziali della formazione delle placche. Accumulo di leucociti nell'intima. Danno all'endotelio da parte di metaboliti formati dai leucociti.
Danno da Ischemia/Riperfusione	ICAM, selettine E- e P, integrine	Aumentata espressione	Accumulo di leucociti nelle aree ipossiche. La riossigenazione può facilitare la produzione di metaboliti reattivi derivati dall'ossigeno (ROS), portando a danno del tessuto.
Vasculopatia diabetica	Integrine β_2	Aumentata espressione nei monociti	La sovraregolazione costitutiva può contribuire ad aterosclerosi coronarica aggressiva e a patologia vascolare periferica.
Invasione e metastasi tumorali	Integrine	Aumentata espressione del ligando per le integrine nel fronte di invasione dei tumori	Può giocare un ruolo nel processo metastatico

MOLECOLE DI ADESIONE E CONDIZIONI PATOLOGICHE

Condizione	Molecole di Adesione	Aberrazione	Effetto
Aterosclerosi	VCAM, ICA; integrine β_2 , selectine	Espressione aumentata di VCAM, di ICAM e di selettine sulle cellule endoteliali. Attivazione locale delle integrine	Passi iniziali della formazione delle placche. Accumulo di leucociti nell'intima. Danno all'endotelio da parte di metaboliti formati dai leucociti.
Danno da Ischemia/Riperfusione	ICAM, selettine E- e P, integrine	Aumentata espressione	Accumulo di leucociti nelle aree ipossiche. La riossigenazione può facilitare la produzione di metaboliti reattivi derivati dall'ossigeno (ROS), portando a danno del tessuto.
Vasculopatia diabetica	Integrine β_2	Aumentata espressione nei monociti	La sovraregolazione costitutiva può contribuire ad aterosclerosi coronarica aggressiva e a patologia vascolare periferica.
Invasione e metastasi tumorali	Integrine	Aumentata espressione del ligando per le integrine nel fronte di invasione dei tumori	Può giocare un ruolo nel processo metastatico