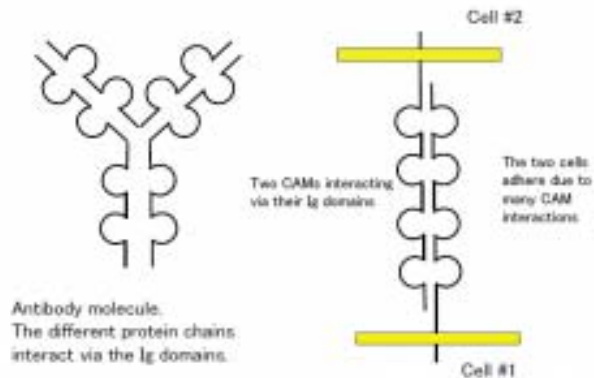


Molecole Adesione

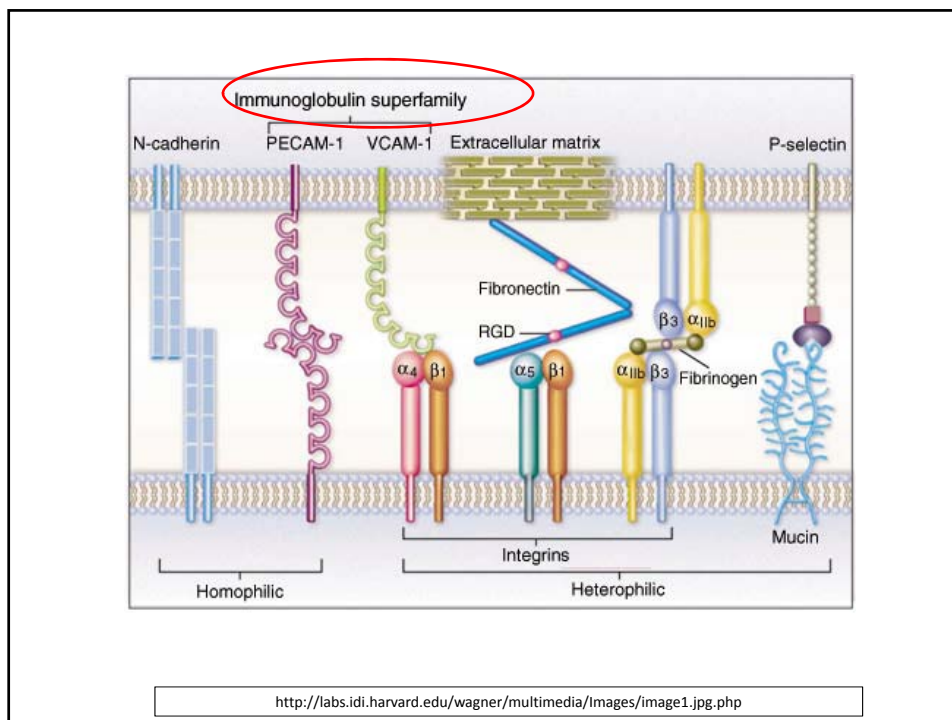
Superfamiglia delle Immunoglobuline (Ca²⁺-inpendenti)

<http://neuromuscular.wustl.edu/lab/adhesion.htm>

Ig domains are protein-protein binding domains.



http://fce-study.netdna-ssl.com/2/images/upload-flashcards/74/42/00/2744200_m.png

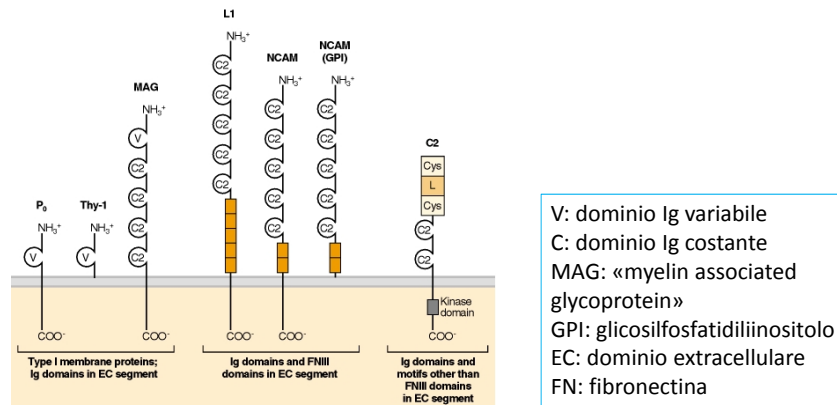


Superfamiglia delle Immunoglobuline (IgSF)

- ✚ E' una delle più estese e diversa famiglia proteiche del genoma, con più di 750 membri.
- ✚ Le proteine della **IgSF** possiedono **uno o più domini tipo immunoglobulinico (Ig)** che sono omologhi all'unità strutturale di base delle molecole di immunoglobuline (anticorpi).
- ✚ La maggior parte dei membri della IgSF sono proteine della membrana plasmatica e molte sono «Cell Adhesion Molecules» (CAMs).

Coombe & Dye. In: Adhesion Molecules, CRC press

Molecole della superfamiglia di geni Ig



Diverse varietà di molecole contenenti domini Ig sono comprese all'interno della superfamiglia di geni Ig. La maggior parte sono proteine di tipo I; altre hanno soltanto domini Ig o altre porzioni che potrebbero avere ruoli specifici.

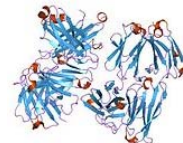
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28187/figure/A503/>

Seminario

Domini Ig delle Immunoglobuline (1)

Consistono di 70-110 aminoacidi e sono classificati in due sottotipi:

- **Dominio variabile (V)**
- **Dominio costante (C)**



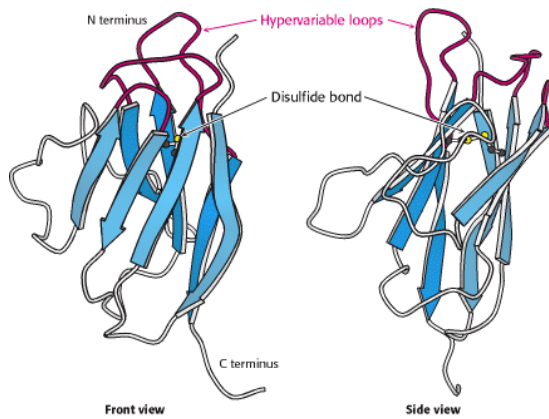
I domini **V** e **C** condividono una tipica struttura detta («sandwich») (forma di panino), che consiste in **due strati di filamenti β anti-paralleli stabilizzati da un ponte disolfuro**, che produce una **struttura compatta** relativamente **insensibile alla scissione proteolitica**.

Negli anticorpi il **tipo V** contiene le **proprietà di legame all'antigene** e consiste di 9 foglietti β .

Il **tipo C** svolge le funzioni di **effettore** e contiene 7 foglietti β .

Coombe & Dye. In: Adhesion Molecules, CRC press

Ripiegamento di tipo immunoglobulina



- Un dominio di tipo immunoglobulinico consiste in una **coppia di foglietti β** collegati da un **ponte disolfuro** e da **interazioni di tipo idrofobico**.
- Tre loops ipervariabili si trovano ad una delle estremità di questa struttura.

Foglietti β (β -strands) e strati β (β -sheet)

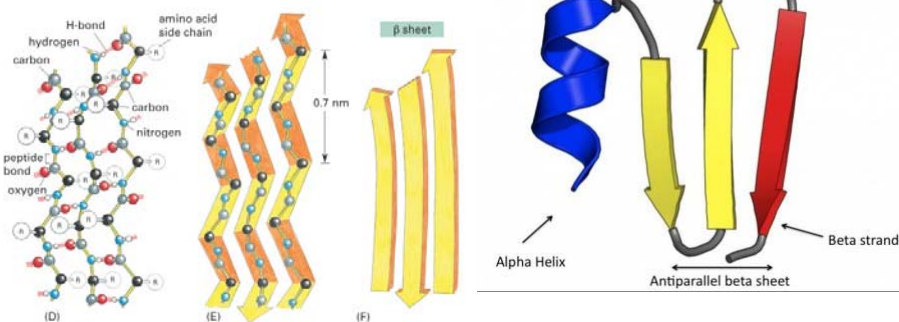


Figure 4-10 part 2 of 2 Essential Cell Biology, 2/e. (© 2004 Garland Science)

http://www.ebi.ac.uk/training/online/sites/ebi.ac.uk.training.online/files/resize/user/526/documents/slide1_5-457x343.jpg

Seminario

Domini Ig delle Immunoglobuline (2)

- ✚ I domini IgSF sono classificati come **V**, **C1**, **C2** o **I** («**intermedio**»), a seconda della lunghezza e dei «pattern» delle sequenze.
 - **C1**: corrispondente al dominio C delle immunoglobuline
 - **C2**: variante che si trova nella maggior parte delle altre proteine IgSF.
 - **I**: strutturalmente simile al dominio V, ma contiene anche aspetti caratteristici dei domini C.
- ✚ I domini IgSF contengono relativamente pochi residui altamente conservati.
- ✚ Aspetti caratteristici dei domini IgSF includono **residui idrofobici alternati nei foglietti β e i residui di cisteina conservati che formano legami disolfuro fra i due foglietti β** .

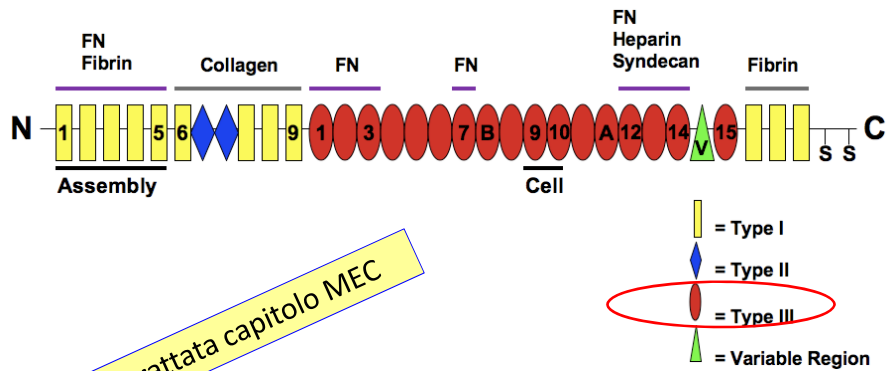
Coombe & Dye. In: Adhesion Molecules, CRC press

Struttura delle molecole di adesione della IgSF (1)

- ✚ Sono proteine transmembrana di tipo I, con una regione N-terminale extracellulare, un singolo dominio transmembrana e un dominio C-terminale citoplasmatico.
- ✚ Il dominio extracellulare contiene **diversi domini tipo Ig** e può anche contenere **uno o più domini di tipo fibronectina** di tipo **III** (FNIII).
- ✚ Il dominio FNIII è stato prima descritto nella proteina della matrice extracellulare **fibronectina** e consiste in **stratti β che sovrapposti contengono 7 β -foglietti antiparalleli**.
- ✚ Nelle CAMs con **diversi domini tipo Ig**, uno o più domini di tipo V si trovano di solito più vicini al N-terminale, seguiti da uno o più domini di tipo C2.

Coombe & Dye. In: Adhesion Molecules, CRC press

Struttura modulare della fibronectina e suoi domini di legame ad altre molecole



Verrà trattata capitolo MEC

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:The_Modular_Structure_of_Fibronectin_and_its_Binding_Domains.png

Struttura delle molecole di adesione della IgSF (2)

- ✚ Quando presenti, i domini FNIII si trovano vicino alla membrana.
- ✚ I **domini transmembrana** sono corti.
- ✚ I **domini intracellulari** variano in lunghezza, e molti contengono **motivi di segnalamento e/o regioni che interagiscono con il citoscheletro o con elementi adattatori**.
- ✚ Quindi, le interazioni delle CAMs IgSF sulla superficie cellulare possono portare a **segnalamento «outside-in» o «inside-out»**.

Coombe & Dye. In: Adhesion Molecules, CRC press

Interazioni delle molecole di adesione cellulare IgSF (1)

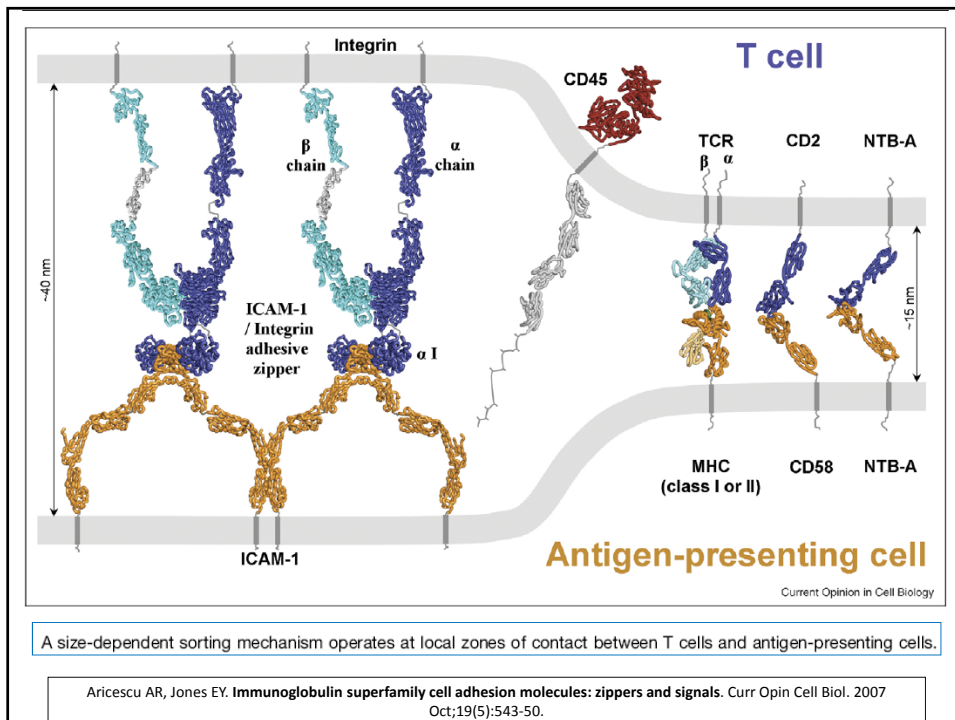
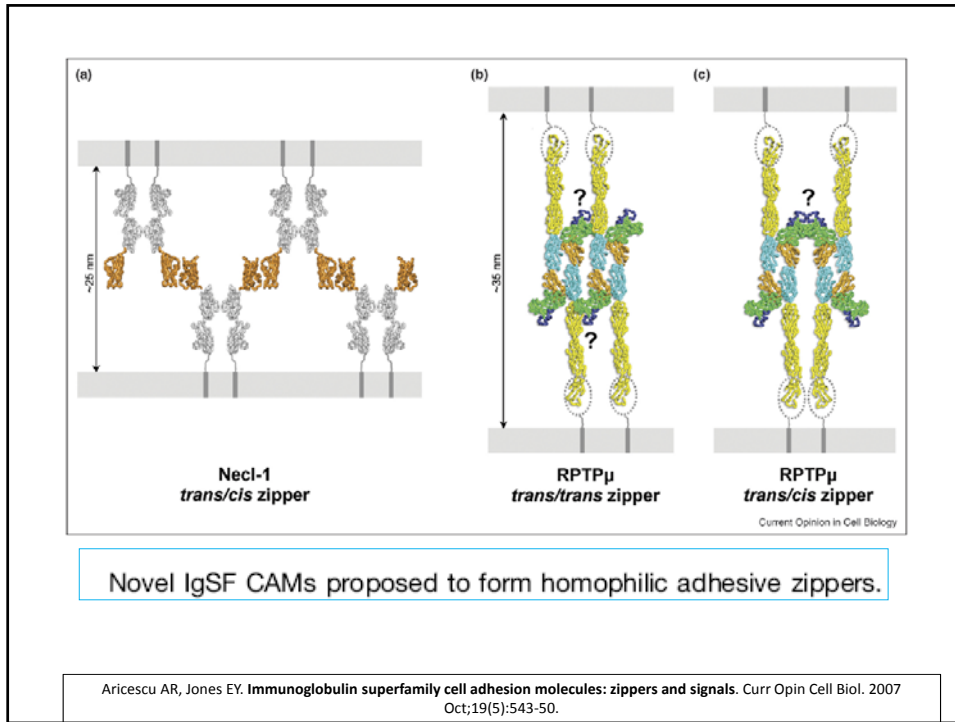
- ✚ Si legano a ligandi sia **omofilici** che **eterofilici**.
- ✚ Queste interazioni sono spesso mediate dai domini tipo Ig N-terminali, che **di solito si legano ad altri domini Ig**, ma che si **possono** legare anche a **integrine** o a **carboidrati [I-type lectins]**.
- ✚ **Al contrario del legame ad alta affinità che si ha fra un anticorpo e un antigene, le interazioni tra IgSF CAMs e i loro ligandi sono deboli.**
- ✚ Tuttavia, studi cristallografici dei domini extracellulari di diverse IgSFs suggeriscono che queste molecole formano aggregati ordinati nei punti di contatto cellula-cellula.
- ✚ Le interazioni funzionali recettore-ligando derivano dall'effetto cumulativo, sinergico, di molti eventi specifici di legami deboli («**effetto Velcro**»).

Coombe & Dye. In: Adhesion Molecules, CRC press

Interazioni delle molecole di adesione cellulare delle IgSF (2)

- ✚ Questi aggregati richiedono interazioni fuori dal sito primario di legame con il ligando sia in **cis** (**fra molecola della stessa cellula**) che in **trans** (**fra molecole su un'altra superficie cellulare**).
- ✚ Le proteine **IgSF** formano interazioni **trans** con molecole come le **integrine**.
- ✚ Ad es., l'interazione tra la «Intracellular Adhesion Molecule» (ICAM-1) con integrine specifiche probabilmente coinvolge una cerniera («zip») di adesione eterofilica.
- ✚ Altre proteine IgSF sono impegnate in eventi di legame **omofilico**; un complesso di adesione a doppio zip sembra stabilizzare l'adesione mediata dalle N-CAM

Coombe & Dye. In: Adhesion Molecules, CRC press



Molecole di adesione cellulare appartenenti alla superfamiglia delle immunoglobuline [1]

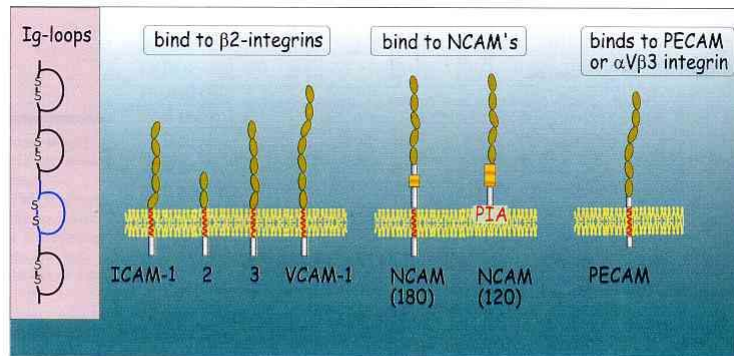


Figure 14.3 Cellular adhesion molecules belonging to the immunoglobulin superfamily. These adhesion molecules are characterized by the presence of repeated loop-like structures that are homologous to those present in immunoglobulins (Ig-loops). There are several members of this family, all having a single membrane-spanning domain. They interact with different ligands (or counter-receptors). PIA, phosphatidylinositol anchor.

<http://bioweb.wlu.edu/courses/biol566/121adhesionigtransdctn.html>

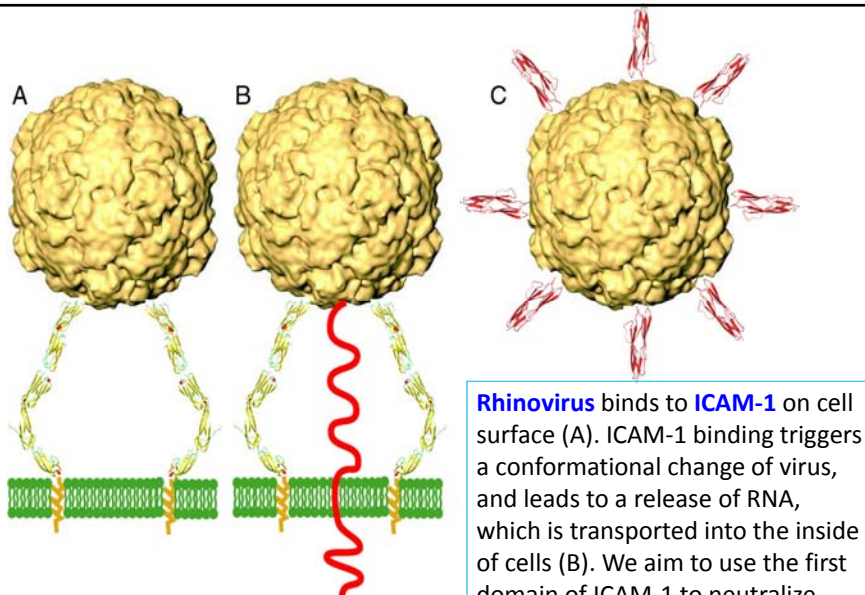
ESEMPI DI MOLECOLE DI ADESIONE DELLA FAMIGLIA DELLE IMMUNOGLOBULINE

CAPIRE LIGANDI (TIPO MOLECOLA) & TIPI CELLULARI IN CUI SONO ESPRESSE & I PROCESSI IN CUI SONO COINVOLTE

ICAM-1 (CD 54) (Intercellular adhesion molecule -1)

- Proteine di 80-114 kDa a singola catena con 5 domini tipo Ig, una singola regione transmembrana e un corto dominio citoplasmatico
- Si può legare a **LFA-1** (integrina), **Mac-1** (integrina), **fibrinogeno**, **acido ialuronico** e **CD43** (principale sialoglicoproteina della membrana dei T linfociti, monociti, granulociti e alcuni linfociti B).
- I leucociti a riposo esprimono poco o non rilevabile ICAM-1, ma l'espressione viene indotta dopo attivazione.
- Le cellule endoteliali non attivate hanno bassi livelli di ICAM-1, e l'attivazione con citochine infiammatorie quali IL-1, IFN- γ e TNF- α dà origine ad aumentata espressione di ICAM-1 sulle cellule endoteliali oltre alla sua induzione su cellule epiteliali e mesenchimali.
- La ICAM-1 umana è utilizzata come recettore per il principale gruppo di rinovirus; *in vitro*, è stato identificato come recettore per il legame di eritrociti infetti da *Plasmodium falciparum* all'endotelio delle venule postcapillari.

BD Bioscience - Pharmingen, «Cell Adhesion Molecules», www.bdbiosciences.com



<http://jin-lab.org/wiki/research/index?rev=1176949999>

ICAM-2 (CD102)

- ✚ Proteina di 55-65 kDa, con 2 domini tipo Ig.
- ✚ I linfociti e i monociti quiescenti, ma non i neutrofili, esprimono bassi livelli di ICAM-2 in superficie,
- ✚ L'espressione è elevata nell'endotelio e nelle cellule follicolari dendritiche dei centri germinali nei linfonodi.
- ✚ Il quadro di ICAM-2 non è sovra-regolato nei leucociti o endotelio attivati da mediatori infiammatori.
- ✚ **Ligandi: LFA-1 e Mac-1 (integrine).**
- ✚ Ruolo preciso non ancora identificato, ma si ritiene che sia importante per la ricircolazione dei leucociti attraverso l'endotelio di tessuti NON infiammati.

BD Bioscience - Pharmingen, «Cell Adhesion Molecules», www.bdbiosciences.com

ICAM-3 (CD50)

- ✚ Molecola di 120- 160 kDa con 5 domini tipo-Ig.
- ✚ E' espressa costitutivamente a livelli elevati sui leucociti, ma non si trova nella maggior parte delle cellule endoteliali (al contrario di ICAM-1 e ICAM-2)
- ✚ **Ligandi: LFA-1 (integrina), ma non a Mac-1 (integrina)**
- ✚ Si presume che l'interazione di ICAM-3 con LFA-1 sia coinvolta nel legame iniziale delle cellule T alle cellule che presentano l'antigene.

BD Bioscience - Pharmingen, «Cell Adhesion Molecules», www.bdbiosciences.com

LFA-2 (CD2) (Leukocyte Function Associated molecule-2)

- ✚ Molecola di 50 kDa con due domini tipo-Ig.
- ✚ Nell'uomo e nei ratti è presente solo nei timociti, linfociti T e linfociti NK.
- ✚ Nel topo è anche espresso dai linfociti B.
- ✚ **Nell'uomo LFA-2 si lega a LFA-3** (Superfamiglia delle immunoglobuline).
- ✚ **Nel ratto e topo il principale ligando è CD48** (Superfamiglia delle immunoglobuline).
- ✚ **Il legame fra LFA-2 e i suoi ligandi contribuisce all'adesione fra cellule T e le cellule che presentano l'antigene o alle cellule bersaglio.**
- ✚ Il LFA-2 può trasmettere segnali di attivazione al linfocito, e ci sono prove che questi segnali abbiano un effetto sinergico sull'attivazione dei linfociti T.

BD Bioscience - Pharmingen, «Cell Adhesion Molecules», www.bdbiosciences.com

LFA-3 (CD58)

- ✚ E' simile a LFA-2 in struttura: contiene 2 domini tipo-Ig.
- ✚ Può esistere sia nelle forme transmembrana che legate a code di glicosil-fosfatidilinositolo (GPI).
- ✚ E' espresso da una gran varietà di cellule, che includono leucociti, cellule endoteliali, cellule epiteliali, eritrociti e fibroblasti.
- ✚ **Ligando: CD2 (LFA-2) (IgSF).**

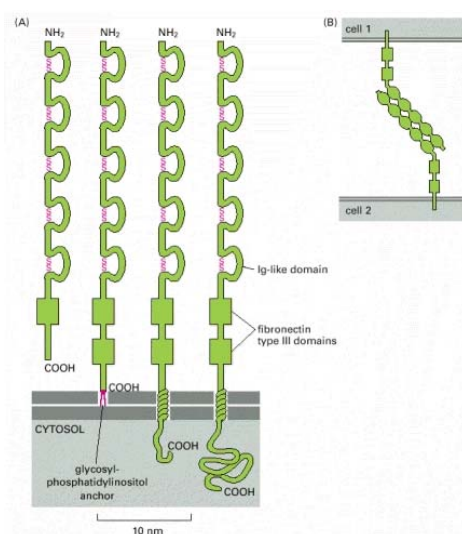
BD Bioscience - Pharmingen, «Cell Adhesion Molecules», www.bdbiosciences.com

N-CAM (CD56) (Neural Adhesion Molecule) - 1 MOLTO IMPORTANTI NEL SISTEMA NERVOSO

- ✚ Ha varie isoforme (120-180 kDa) che includono sia forme transmembrana che legate ad ancora a GPI.
- ✚ Le varie forme sono **generate mediante "splicing" alternativo e modificazioni post-traduzionali**.
- ✚ E' espressa da **cellule** del tessuto **nervoso** e **muscolare** ed è transitoriamente espressa da molte cellule durante l'embriogenesi.
- ✚ Nell'uomo (ma non nel ratto o nel topo) è anche espressa dalla cellule NK e da un sotto-tipo di cellule T.
- ✚ E' coinvolta in legami di tipo **omotipico**.
- ✚ Può **anche** interagire con il **collagene** e **proteoglicani** ad eparina/eparan e condroitin solfato.
- ✚ Media interazioni cellula-cellula e cellula-matrice.
- ✚ Si pensa che sia coinvolta anche nel controllo dello sviluppo neuronale.
- ✚ Ruolo nei linfociti umani ancora non definito.

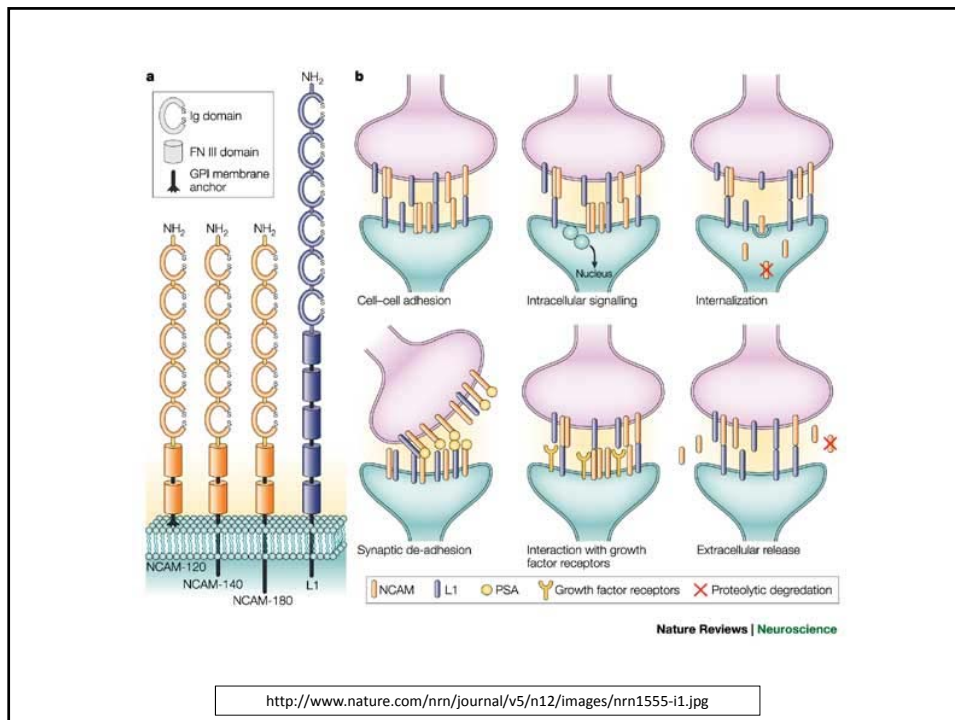
BD Bioscience Pharmingen «Cell Adhesion Molecules» www.bdbiosciences.com

Proteina di adesione cellulare N-CAM



(A) Quattro forme di N-CAM. La parte extracellulare della catena polipeptidica in ogni caso è ripiegata in cinque domini di tipo Ig (e uno o due altri domini, detti "**fibronectin type III repeats**"). Le estremità di ogni loop che costituisce un dominio tipo Ig sono collegate da legami disolfuro (S-S; rosso).

(B) Modello per le **interazioni omofiliche** che sono alla base dell'adesione cellula – cellula mediata da N-CAM.

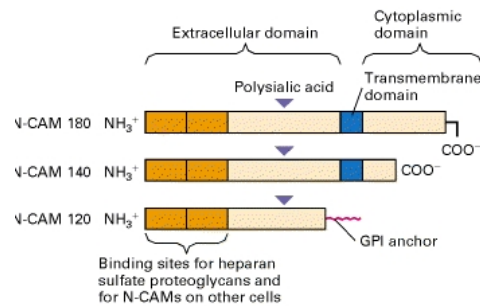


Proteine di adesione cellulare N-CAMs - 2

- ⚡ Le **N-CAMs**, un gruppo di proteine di adesione cellulare **Ca²⁺-indipendenti** dei vertebrati, appartengono alla superfamiglia Ig delle CAMs.
- ⚡ Il loro nome riflette la loro particolare importanza nel tessuto nervoso
- ⚡ Come le caderine, le N-CAMs mediano primariamente interazioni di tipo **omofilico**, collegando cellule che esprimono molecole N-CAM simili.
- ⚡ Al contrario delle caderine, **le N-CAM sono codificate da un singolo gene**; la loro diversità deriva da **splicing alternativo** del mRNA e da differenze nel grado di glicosilazione.
- ⚡ Come la N-caderina, le N-CAMs compaiono durante la morfogenesi, giocando un ruolo importante nel differenziamento delle cellule muscolari, gliali e nervose.
- ⚡ Il loro ruolo nell'adesione cellulare è stato dimostrato con anticorpi specifici. Ad es., l'adesione di neuroni della retina in coltura è inibita dall'aggiunta di anticorpi contro le N-CAMs.

Coombe & Dye. In: Adhesion Molecules, CRC press

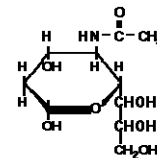
Tre delle N-CAMs prodotte mediante splicing alternativo del trascritto primario prodotto da un singolo gene CAM



- ✚ N-CAM 180 (180,000 MW) e N-CAM 140 sono ancorate alla membrana mediante una singola α elica e differiscono nella lunghezza dei loro domini citoplasmatici.
- ✚ La N-CAM 120 è legata alla membrana mediante un'ancora a glicosilfosfatidilinositolo (GPI)
- ✚ Ciascuna di queste tre N-CAMs possono anche differenziarsi a seconda della lunghezza della catena di poli- α -acidosialico (2 \rightarrow 8), il cui sito di legame è indicato.

Proteine di adesione cellulare N-CAMs - 3

- ✚ Le proprietà adesive delle N-CAMs sono modulate da **lunghe catene di acido sialico**, uno **zucchero carico negativamente**.



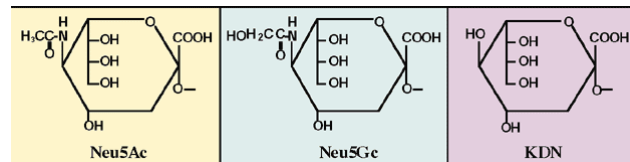
N-acetylneuraminic acid (sialic acid)

- ✚ Le **N-CAMs** che sono **pesantemente sialate formano interazioni omofile più deboli delle forme con un minore contenuto di acido sialico**, probabilmente a causa della **repulsione** fra i residui di acido sialico carichi negativamente.
- ✚ Nei tessuti embrionali come ad es nel cervello, l'acido polisialico costituisce fino al 25% della massa di N-CAMs
- ✚ Viceversa, le N-CAMs dei tessuti adulti contengono solo un terzo di acido sialico rispetto all'embrione.
- ✚ Le inferiori proprietà adesive delle N-CAMs embrionali permettono che i contatti cellula-cellula si formino e in seguito si rompano, una proprietà necessaria per la formazione di contatti cellulari specifici nell'embrione in via di sviluppo.
- ✚ Le superiori proprietà adesive delle N-CAMs adulte stabilizzano questi contatti.
- ✚ Quindi, **la forza delle proprietà adesive fra le cellule viene modificata durante il differenziamento dalla glicosilazione differenziale delle N-CAMs.**

Seminario

Acidi sialici

- ✚ Gli acidi sialici (**Sia**) sono **zuccheri acidi** che comprendono una famiglia di almeno 40 derivati naturali dell'acido *N*-acetilneuraminico (Neu5Ac), dell'acido *N*-glicolilneuraminico (Neu5Gc) e dell'acido deaminoneuraminico (KDN; 2-cheto-3-deossi-*D*-glicero-*D*-galattononurosonico) con modificazioni mediante acetilazione, solfatazione, metilazione, lattilazione e lactonazione.
- ✚ Nella maggior parte dei casi, gli **Sia** sono localizzati in forma **monomerica** nelle estremità non riducenti delle catene di carboidrati di **glicoproteine** e **glicolipidi** e giocano un ruolo importante nelle **interazioni ligando-recettore** e nella **comunicazione cellula-cellula**.

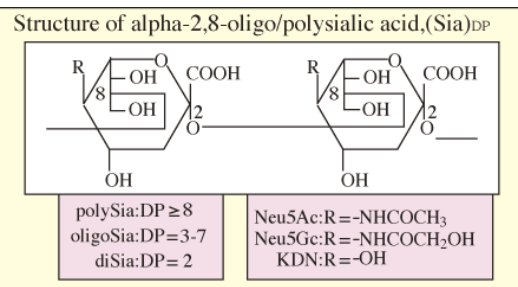


<http://www.glycoforum.gr.jp/science/glycogenes/05/05E.html>

Seminario

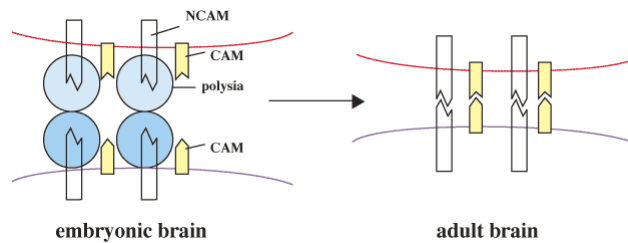
Acidi polisialici

- ✚ In alcuni casi rari, gli acidi sialici sono legati fra di loro, formando una struttura polimerizzata: **poliSia**.
- ✚ Il glicotipo **poliSia** esibisce diversità strutturale a seconda delle tipologie di Sia (Neu5Ac, Neu5Gc and KDN) e dei legami interni fra i Sia ($\alpha 2 \rightarrow 5$ *Oglicoly*, $\alpha 2 \rightarrow 8$, $\alpha 2 \rightarrow 9$, $\alpha 2 \rightarrow 8/9$).



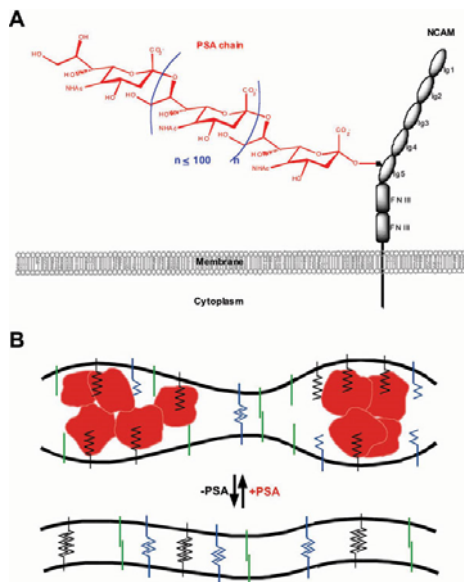
N-CAM e poliSia

- Fra le glicoproteine contenenti **poliSia**, le più studiate sono le N-CAMs.
- Le NCAM con legata una struttura di poliSia $\alpha 2 \rightarrow 8$ sono espresse soprattutto nel **cervello embrionale**.
- Dopo il differenziamento in cervello adulto, la quantità della struttura poliSia è grandemente ridotta, mentre quella di NCAM non cambia.
- Tuttavia, **nel cervello adulto**, sono presenti **NCAMs nell'ippocampo** e nei **nuclei ipotalamici** dove si osservano **neurogenesi, migrazione cellulare e plasticità sinaptica**.
- Il poliSia legato in posizione $\alpha 2 \rightarrow 8$ viene attualmente considerato come un importante **fattore di regolazione che impedisce legami forti fra NCAMs**.



<http://www.glycoforum.gr.jp/science/glycogenes/05/05E.html>

Acido polisialico

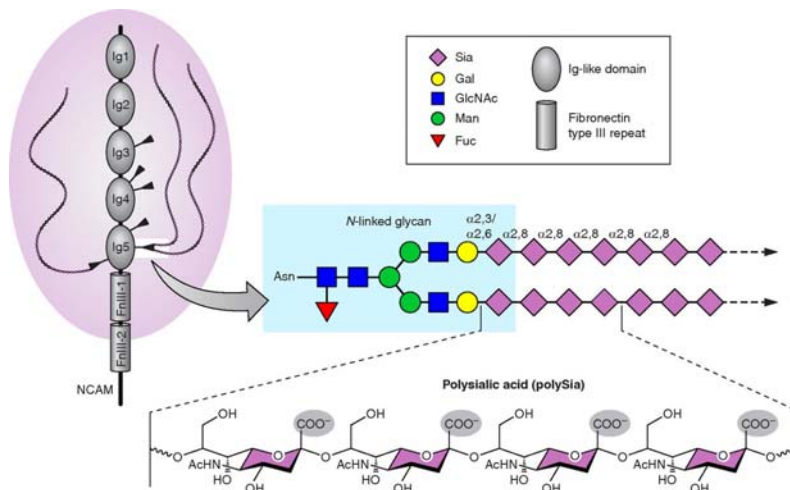


- (PSA) è un **carboidrato presente sulla superficie cellulare legato alla molecola di adesione neuronale (N-CAM)** che **regola (inibendo)** le interazioni cellulari.

- Durante lo sviluppo embrionale il PSA gioca un ruolo importante nel **promuovere la migrazione dei precursori delle cellule neuronali e l'individuazione del percorso del cono di crescita**.

<http://www.pnas.org/content/suppl/2006/11/14/0608036103.DC1/08036Fig4.jpg>

Rappresentazione schematica di NCAM polisialato



Schnaar RL, Gerardy-Schahn R, Hildebrandt H. Sialic acids in the brain: gangliosides and polysialic acid in nervous system development, stability, disease, and regeneration. *Physiol Rev.* 2014 Apr;94(2):461-518.

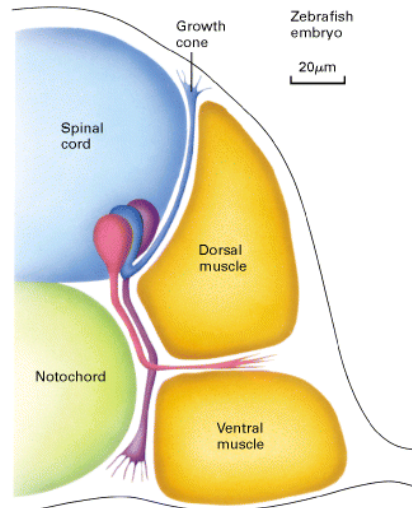
Didascalia Figura Schnaar et al., 2014

- ✚ NCAM è un membro prototipo della superfamiglia delle immunoglobuline delle molecole di adesione con cinque moduli tipo immunoglobulina (Ig1 a Ig5) e due ripetizioni di fibronectina di tipo III (FnIII-1 e FnIII-2) nel dominio extracellulare.
- ✚ Dei sei siti di N-glicosilazione (indicati da teste di freccia marrone su Ig3, Ig4 e Ig5), solo due, localizzati nel 5° dominio di tipo Ig possono essere allungati dall'aggiunta di polySia, un omopolimero di residui di acido sialico legati $\alpha 2-8$. È illustrato uno dei diversi possibili di glicani centrali.
- ✚ Le catene di PolySia chains sono legate a glicani complessi con il primo acido sialico in legame $\alpha 2-3$ o $\alpha 2-6$.
- ✚ Le catene di PolySia possono contenere >90 unità monomeriche, che formano polianioni (i gruppi carbossilato carichi negativamente sono sottolineati da sfere grigie), con elevata capacità idrofilica.
- ✚ La grande coltre di idratazione formata dai residui di polySia aumentano marcatamente il volume idrodinamico dalla molecola a cui sono legati e ciò interferisce con le sue naturali capacità di legame.
- ✚ Si ritiene che i polySia legati al NCAM, siano in grado di convertirla da **molecola adesiva** a **molecola repellente**.

Schnaar RL, Gerardy-Schahn R, Hildebrandt H. Sialic acids in the brain: gangliosides and polysialic acid in nervous system development, stability, disease, and regeneration. *Physiol Rev.* 2014 Apr;94(2):461-518.

Seminario

Cono di crescita dei neuroni [2]

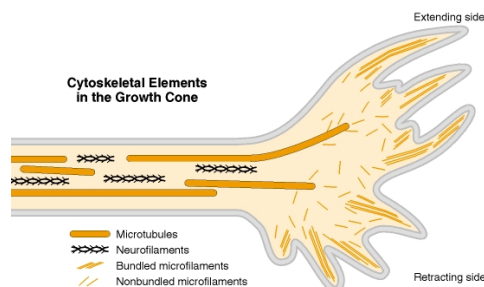


Durante lo sviluppo dell'embrione del pesce zebra, **i coni di crescita dei motoneuroni** pionieri seguono percorsi distinti. Una sezione trasversale di una sezione del tronco di un embrione di 19h mostra che gli assoni di tre neuroni motori adiacenti escono dalla stessa radice ventrale e si estendono verso l'esterno dal midollo spinale in sviluppo. Essi seguono lo stesso percorso per uscire dal midollo spinale ma in seguito prendono strade diverse. Uno degli assone si stende all'ingiù, innervando i muscoli ventrali, uno va insù innervando quelli dorsali e il terzo migra lateralmente innervando entrambi.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21542/figure/A6838/?report=objectonly>

Seminario

Cono di crescita dei neuroni [4]



The cytoskeletal elements of a growth cone are organized for motility.

In this diagram of a growth cone, a typical distribution of major cytoskeletal structures is shown. The microfilaments are longer and more prominent in the growth cone than in other regions of a neuron. They are bundled in the lamellipodia and particularly in the filopodia. A combination of actin assembly, microfilament cross-linking and myosin motors is thought to mediate this movement. In the central core of the growth cone, the microtubules may interact with axonal microtubules which do not extend to the periphery. These microtubules may be pulled toward the preferred direction of growth and appear to be necessary for net advance. In the absence of microtubules, filopodia extend and retract but the growth cone does not advance. Microtubule movements are thought to be a combination of assembly and contractility. Finally, the neurofilaments appear to stabilize the neurite and consolidate advances but appear to be excluded from the growth cone proper.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28122/figure/A580/>

PECAM-1 (CD31)

- ✚ Molecola di superficie con 120-130 kDa e 6 domini tipo-Ig
- ✚ Presente sulle **piastrine**, alcuni **leucociti** e, a maggiori livelli, nelle **giunzioni intercellulari** delle **cellule endoteliali**.
- ✚ **E' espresso dall'endotelio di tutti i tipi di vasi ed è un utile marcatore dei vasi sanguigni**
- ✚ Fra i leucociti può essere espresso dai monociti e neutrofili e da sotto-tipi caratteristici di linfociti T, soprattutto dai linfociti T CD8⁺ "naive".
- ✚ Può anche essere espresso da **cellule staminali del midollo osseo** e cellule trasformate delle linee mieloide e piastrinopoietica (dei megacariociti)
- ✚ **Può interagire in modo omofilico.**
- ✚ **Può anche interagire con le integrine CD38 e $\alpha_v\beta_3$.**
- ✚ Anticorpi anti-CD31 interferiscono con la formazione delle giunzioni tra cellule endoteliali e bloccano la chemotassi di neutrofili e di monociti.
- ✚ Ci sono prove che il CD31 sia necessario per la **transmigrazione di neutrofili e monociti** in vivo.

BD Bioscience - Pharmingen - Cell Adhesion Molecules - www.bdbiosciences.com

PECAM- 1 (segue)

- ✚ PECAM-1 è una molecola di adesione espressa sulla superficie di cellule endoteliali, piastrine e leucociti.
- ✚ E' una proteina transmembrana con una regione extracellulare che contiene sei domini Ig-like, un dominio transmembrana e una corta coda citoplasmatica conservata che contiene un **motivo immunomodulatorio (ITIM)**. Questo motivo **consiste in due residui di tirosina che, dopo fosforilazione, si legano alla fosfatasi 2 (SHP2) che inibisce diverse vie di attivazione.**
- ✚ Nelle **cellule endoteliali**, il PECAM-1 si localizza soprattutto nelle **giunzioni intercellulari** dove è **coinvolto in interazioni omofile trans con PECAM-1** nelle cellule vicine.
- ✚ Il PECAM-1 può anche legarsi a diversi altri controrecettori, che includono l'integrina $\alpha_v\beta_3$ ma le funzioni di tali interazioni sono state poco caratterizzate.

BD Bioscience - Pharmingen - Cell Adhesion Molecules - www.bdbiosciences.com

VE-cadherin and PECAM-1

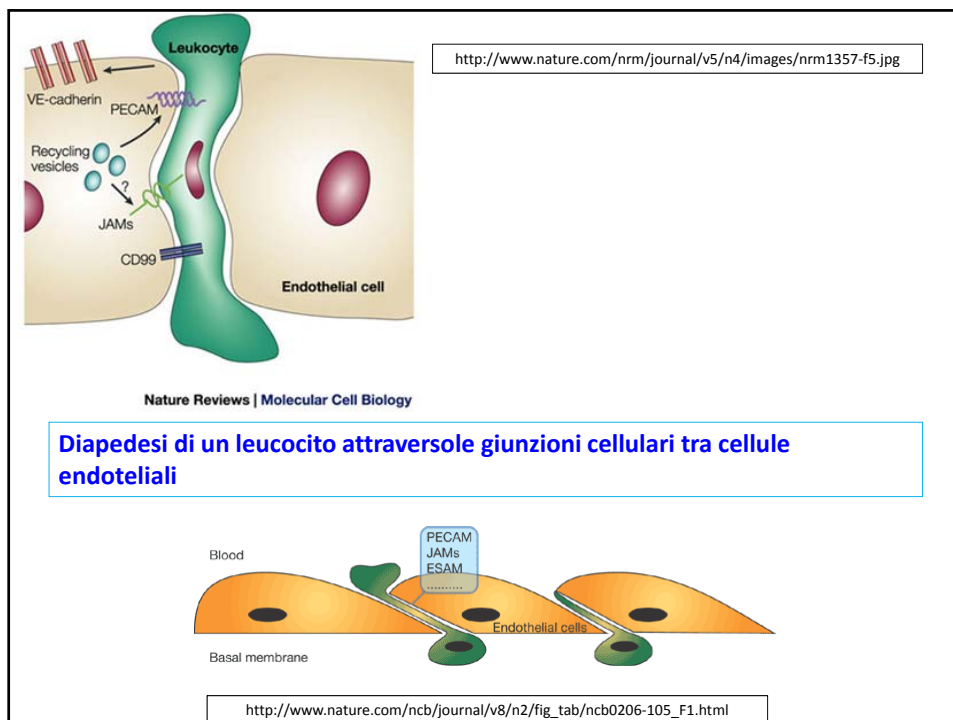
© 2011 QIAGEN Inc.

General structure of **VE-cadherin** (A) and **PECAM-1** (B). Both transmembrane proteins contain an extracellular region responsible for forming trans homodimers with neighboring cells. The intracellular cytoplasmic tails of each molecule can interact with the actin cytoskeleton.

<http://www.sabiosciences.com/pathwaymagazine/minireview/Adhesionmoleculesmechanotransduction.php>

Adhesive proteins within the interendothelial cleft. Claudins, occluding, JAMs and ESAM are located in TJs, VE-cadherin in AJs and connexins in gap junctions. Nectin was detected in both AJs and TJs, while PECAM, Pcdh12, CD99 and S-endo-1 are outside of these structures. TJs and AJs are both linked to the actin cytoskeleton and VE-cadherin may also be associated with vimentin filaments in some vascular beds.

Wallez Y, Huber P. **Endothelial adherens and tight junctions in vascular homeostasis, inflammation and angiogenesis.** *Biochim Biophys Acta.* 2008 Mar;1778(3):794-809.
<http://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S000527360700346X-gr2.jpg>



VCAM-1 (CD106) (Vascular Cell Adhesion Molecule)

- ✚ Molecola di 110 kDa con 7 domini tipo-Ig
- ✚ La sua espressione è indotta sulle cellule infiammatorie da mediatori infiammatori quali IL-1 e TNF- α .
- ✚ Espressa anche in alcuni macrofagi, cellule dendritiche, cellule stromali del midollo osseo, cellule della sinovia nelle articolazioni infiammate e nelle cellule muscolari.
- ✚ **Ligandi: integrine $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4) e $\alpha 4\beta 7$**
- ✚ **Promuove l'extravasazione dei leucociti, soprattutto nei siti di infiammazione.**
- ✚ Inoltre può partecipare all'adesione fuori dalla vascolatura, che include il **legame de linfociti alle cellule dendritiche** (presentatrici di antigene) e alle **cellule del midollo osseo**.

BD Bioscience - Pharmingen, «Cell Adhesion Molecules»; www.bdbiosciences.com

Seminario

IgCAMs

APPROFONDIMENTI

ENDOTHELIAL CELL-CELL JUNCTIONS: HAPPY TOGETHER

Elisabetta Dejana | NATURE REVIEWS | MOLECULAR CELL BIOLOGY | VOLUME 5 | APRIL 2004 | 261

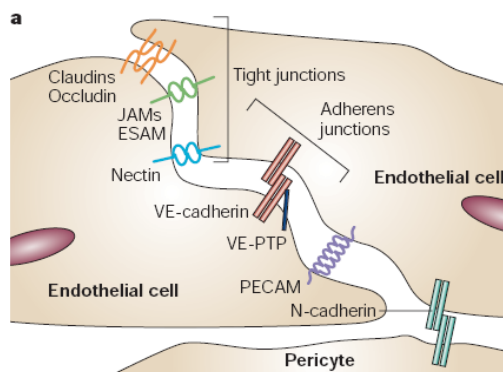
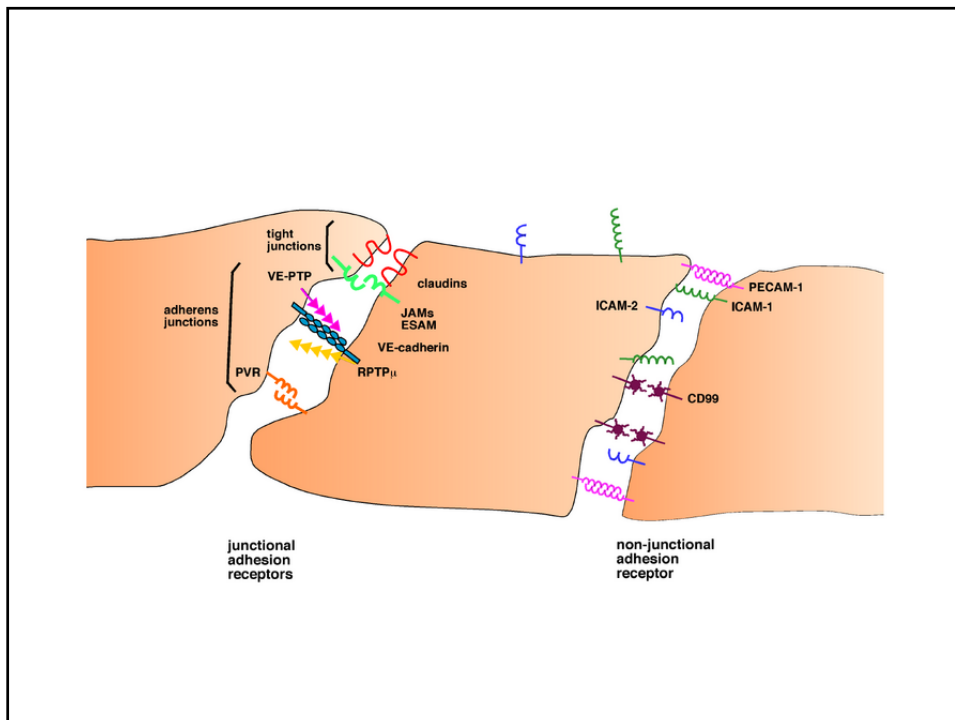
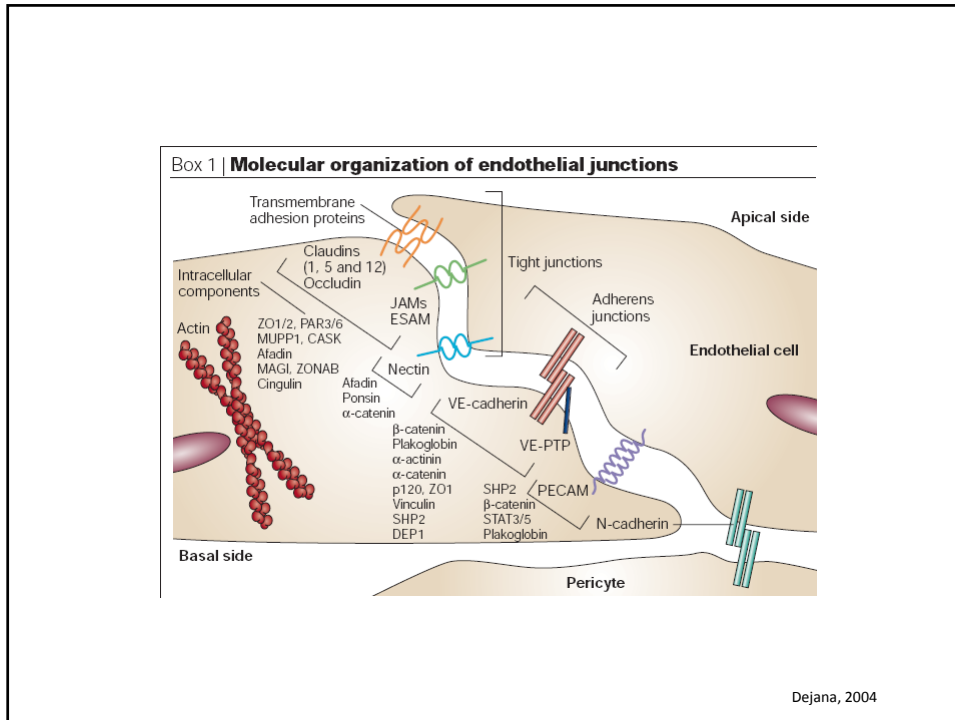


Figure 1 | The organization of endothelial cell-cell junctions. a Transmembrane adhesive proteins at endothelial junctions. At tight junctions, adhesion is mediated by claudins, occludin, members of the junctional adhesion molecule (JAM) family and endothelial cell selective adhesion molecule (ESAM). At adherens junctions, adhesion is mostly promoted by vascular endothelial cadherin (VE-cadherin), which, through its extracellular domain, is associated with vascular endothelial protein tyrosine phosphatase (VE-PTP)¹⁰⁰. Nectin participates in the organization of both tight junctions and adherens junctions. Outside these junctional structures, platelet endothelial cell adhesion molecule (PECAM) contributes to endothelial cell-cell adhesion. In endothelial cells, neuronal cadherin (N-cadherin) is not concentrated at adherens junctions, but instead probably induces the adhesion of endothelial cells to pericytes and smooth muscle cells. For more detail, see BOX 1. **b** A transmission-electron-microscopy



PECAM-1: Conflicts of Interest in Inflammation

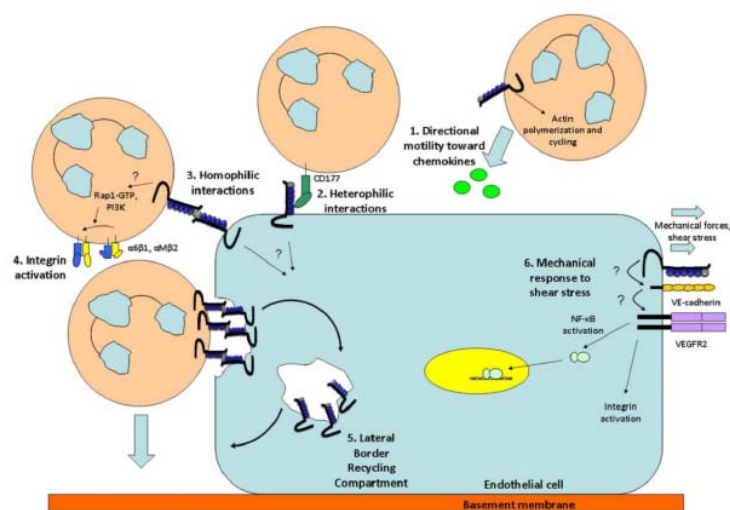
Jamie R. Privratsky^{a,b}, Debra K. Newman^{a,b,c,d}, and Peter J. Newman^a,

Life Sci. 2010 July 17; 87(3-4): 69–82.

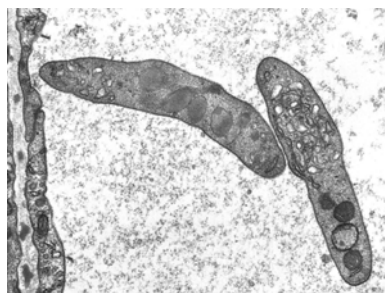
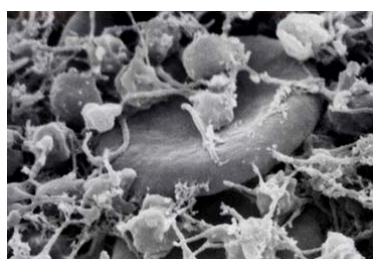
Abstract

Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1, CD31) is a cell adhesion and signaling receptor that is expressed on hematopoietic and endothelial cells. PECAM-1 is vital to the regulation of inflammatory responses, as it has been shown to serve a variety of pro-inflammatory and anti-inflammatory functions. Pro-inflammatory functions of PECAM-1 include the facilitation of leukocyte transendothelial migration and the transduction of mechanical signals in endothelial cells emanating from fluid shear stress. Anti-inflammatory functions include the dampening of leukocyte activation, suppression of pro-inflammatory cytokine production, and the maintenance of vascular barrier integrity. Although PECAM-1 has been well-characterized and studied, the mechanisms through which PECAM-1 regulates these seemingly opposing functions, and how they influence each other, are still not completely understood. The purpose of this review, therefore, is to provide an overview of the pro- and anti-inflammatory functions of PECAM-1 with special attention paid to mechanistic insights that have thus far been revealed in the literature in hopes of gaining a clearer picture of how these opposing functions might be integrated in a temporal and spatial manner on the whole organism level. A better understanding of how inflammatory responses are regulated should enable the development of new therapeutics that can be used in the treatment of acute and chronic inflammatory disorders.

Funzioni pro-infiammatorie del PECAM-1



Privratsky et al., 2010



Adesione

AGGREGAZIONE PIASTRINICA

Seminario

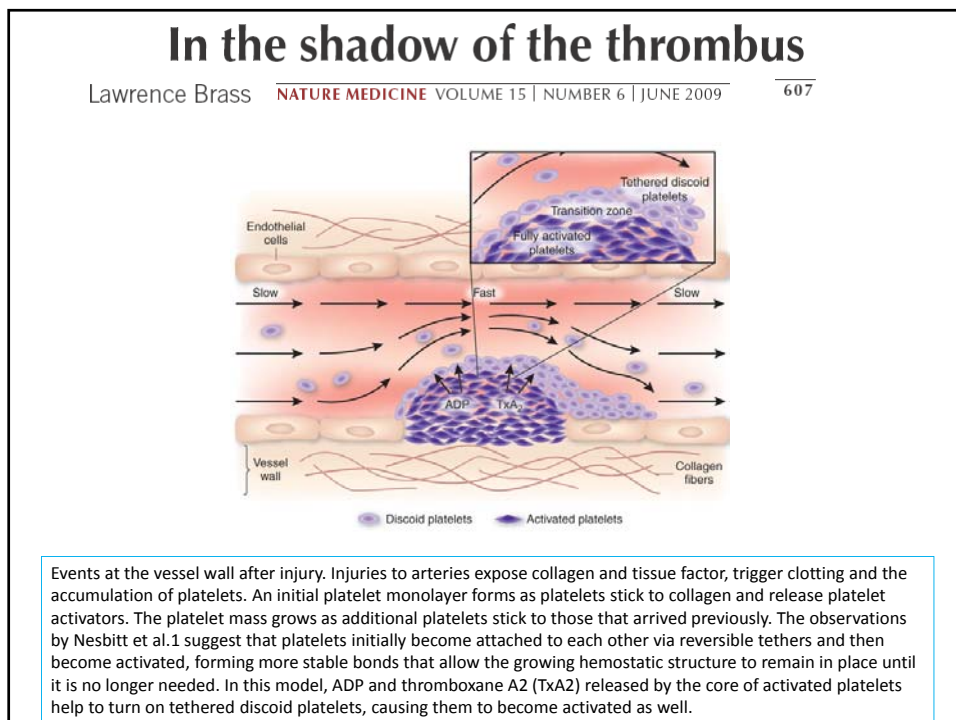
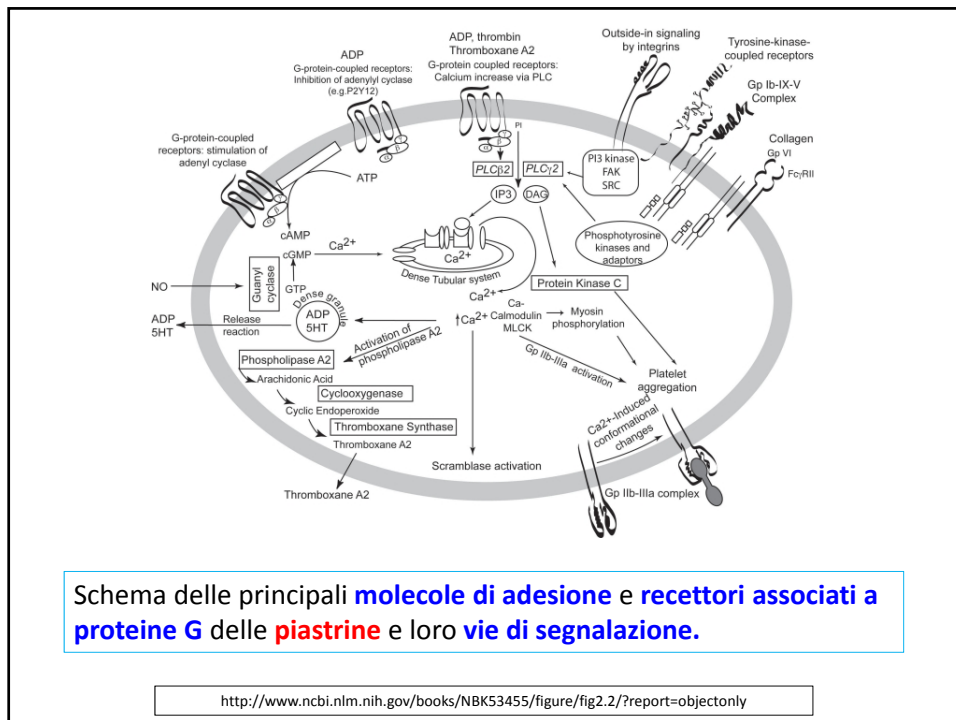
<http://www.ouhsc.edu/platelets/Platelet%20Pics/Platelets3.jpg>

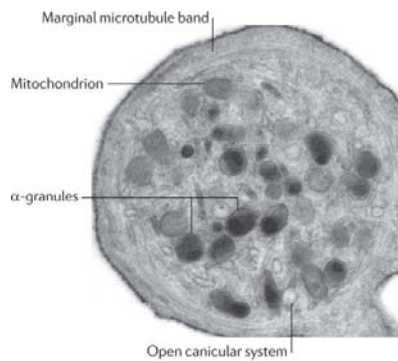


**Giulio Bizzozero (1846-1901; «padre dell'Istologia»,
docente dell'Università di Pavia)**

Le piastrine furono riconosciute come elementi ematici distinti alla fine del 19° secolo; il lavoro di fondamentale importanza svolto da Bizzozero nel 1882 ha dimostrato che erano le piastrine (e non i leucociti) i responsabili dei coaguli "bianchi" che si formavano nei siti di danno vascolare nei microvasi della cavità *in vivo*.

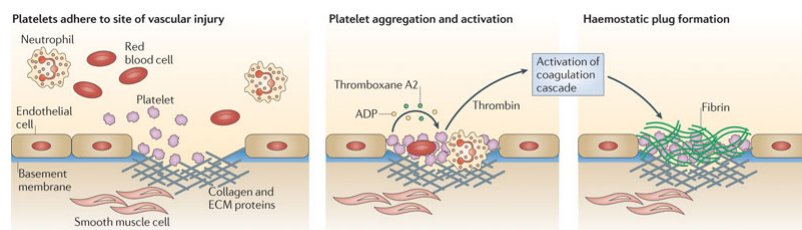
http://it.wikipedia.org/wiki/Giulio_Bizzozero





Nature Reviews | Immunology

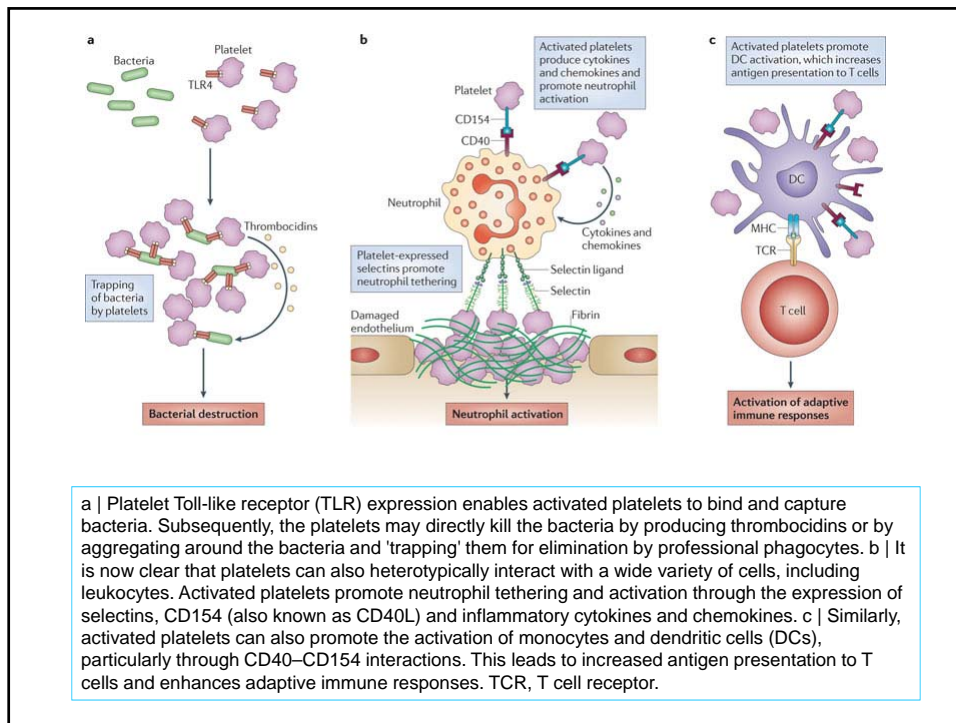
The figure shows the subcellular organization of a resting platelet viewed by thin-section electron microscopy. The marginal microtubule band encircles the cytoplasm of the platelet, maintaining its discoid shape. The α -granules constitute the majority of the storage granules, interspersed with dense granules, mitochondria, peroxisomes and lysosomes. The open canicular system is formed by invaginations of the plasma membrane and is a complex network of interwinding membrane tubes that permeate the platelet's cytoplasm.








Nature Reviews | Immunology

The platelet's primary physiological role is thought to be in haemostasis.

In the first step of this process, a vascular injury exposes collagen and basement membrane proteins that allow the platelets to adhere to the substratum. The adherent platelets then aggregate and release platelet activation mediators, such as ADP and thromboxane A₂. Following activation, the platelets produce thrombin, which catalyses the initiation of the coagulation cascade that eventually generates a mesh-like fibrin deposition. This structure contracts to form a tightly packed haemostatic plug that arrests blood leakage. ECM, extracellular matrix.



SYSTEMIC IgCAMs		
Molecule	Ligands	Distribution
ALCAM (CD166)	CD6; CD166; NgCAM; 35 kD protein	Neural; Leukocytes
Basigin (CD147)	MMP1	Leukocytes; RBCs; Platelets; Endothelial cells
BL-CAM (CD22)	Sialylated glycoproteins LCA (CD45)	B-Lymphocytes
CD44	Hyaluronin; Ankyrin; Fibronectin; MIP1β Osteopontin	Lymphocytes; Epithelial; WM perivascular astrocytes Glial tumors (malignant) Metastases (CD44v splice variant)
ICAM-1 (CD54)	αLβ2; LFA-1	Leukocytes; Endothelial cells; Dendritic cells; Fibroblasts; Epithelium; Synovial cells Disease: Lys29Met mutation é Susceptibility to cerebral malaria
ICAM-2 (CD102)	αLβ2 (LFA-1)	Endothelial cells; Lymphocytes; Monocytes
ICAM-3 (CD50)	αLβ2	Leukocytes
Lymphocyte function antigen-2 (LFA-2) (CD2)	LFA-3	Lymphocytes; Thymocytes

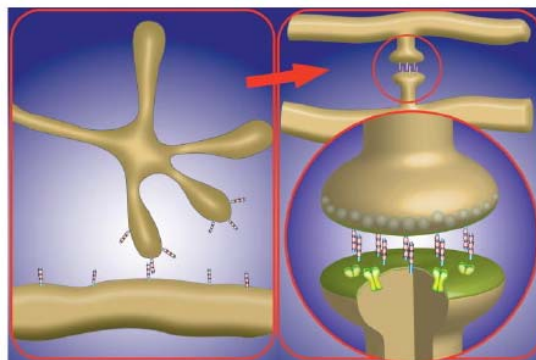
LFA-3 (CD 58) 	LFA-2	Leukocytes; Stroma Endothelial cells Astrocytoma
Major histocompatibility complex (MHC) molecules		
MA.dCAM-1 	$\alpha 4\beta 7$; L-selectin	Mucosal endothelial cells
PECAM (CD31) 	CD31; $\alpha \beta 3$	Leukocytes; Synovial cells Endothelial cells
T-cell receptor (C-region) 		
VCAM-1 	$\alpha 4\beta 1$; $\alpha 4\beta 7$	Satellite cells Monocytes; Synovial cells; Activated endothelial cells

<http://neuromuscular.wustl.edu/lab/adhesion.htm>

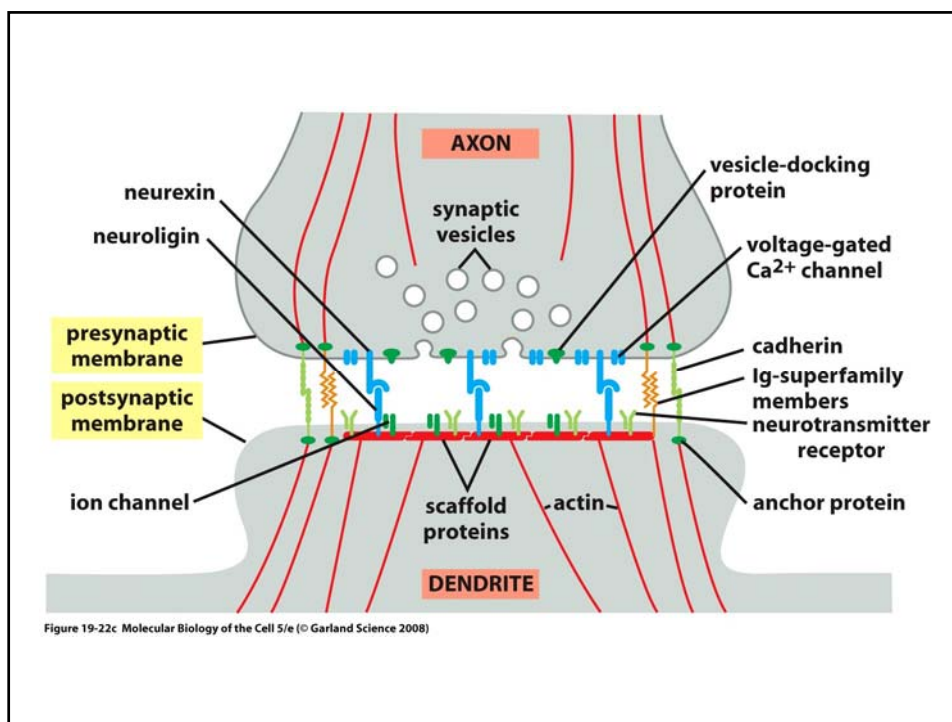
Cell Adhesion Molecules in Synapse Formation

Philip Washbourne,¹ Alexander Dityatev,² Peter Scheiffele,³ Thomas Biederer,⁴ Joshua A. Weiner,⁵ Karen S. Christopherson,⁶ and Alaa El-Husseini⁷

J. Neurosci., October 20, 2004 • 24(42):9244–9249 •



Neuronal transmission relies on signals transmitted through a vast array of excitatory and inhibitory neuronal synaptic connections. How do axons communicate with dendrites to build synapses, and what molecules regulate this interaction? There is a wealth of evidence suggesting that cell adhesion molecules (CAMs) provide much of the information required for synapse formation. This review highlights the molecular mechanisms used by CAMs to regulate presynaptic and postsynaptic differentiation.



Alcune delle componenti delle sinapsi che si assemblano in questi siti

- Molecole di **adesione cellula-cellula**, incluso **caderine** e **neuroligine** e **neurexine**, tengono insieme le membrane pre-e post-sinaptica.
- Proteine scaffolding** aiutano a formare una sorta di stuoia (corrispondente al materiale scuro della Figura A) che **collega le molecole di adesione**, attraverso le loro code citoplasmatiche, **alle componenti del macchinario di trasduzione di segnale** (ad es. i canali ionici, e i recettori per i neurotrasmettitori).
- La struttura di questo complesso assemblaggio multiproteico non è ancora nota in dettaglio.
- Essa include siti di ancoraggio per centinaia di componenti aggiuntive, qui non illustrate, che includono molecole del citoscheletro e varie chinasi e fosfatasi regolatorie.

(Alberts)

The Role of Immunoglobulin Superfamily Cell Adhesion Molecules in Cancer Metastasis

Chee Wai Wong, Danielle E. Dye, and Deirdre R. Coombe

International Journal of Cell Biology
Volume 2012, Article ID 340296, 9 pages
doi:10.1155/2012/340296

Metastasis is a major clinical problem and results in a poor prognosis for most cancers. The metastatic pathway describes the process by which cancer cells give rise to a metastatic lesion in a new tissue or organ. It consists of interconnecting steps all of which must be successfully completed to result in a metastasis. **Cell-cell adhesion is a key aspect of many of these steps.** Adhesion molecules belonging to the immunoglobulin superfamily (Ig-SF) commonly play a central role in cell-cell adhesion, and a number of these molecules have been associated with cancer progression and a metastatic phenotype. Surprisingly, the contribution of Ig-SF members to metastasis has not received the attention afforded other cell adhesion molecules (CAMs) such as the integrins. Here we examine the steps in the metastatic pathway focusing on how the Ig-SF members, melanoma cell adhesion molecule (MCAM), LICAM, neural CAM (NCAM), leukocyte CAM (ALCAM), intercellular CAM-1 (ICAM-1) and platelet endothelial CAM-1 (PECAM-1) could play a role. Although much remains to be understood, this review aims to raise the profile of Ig-SF members in metastasis formation and prompt further research that could lead to useful clinical outcomes.

Stages in metastasis	Involvement of IgSF members	
	Known role	Potential role
(1) Cell proliferation in primary tumour		
(i) Apoptotic evasion	NCAM [24] ALCAM [29]	MCAM [27, 28]
(ii) Angiogenesis	PECAM-1 [30, 31] ICAM-1 [33, 34]	VCAM [32]
(2) Local cell invasion		
(i) Cell-cell interactions	MCAM [8, 35, 36] ALCAM [37] LICAM [14, 38]	ICAM-1 [40] VCAM-1 [40]
(ii) Directional cell migration and cell polarity	MCAM [39]	PECAM-1 [41] NCAM [27] MCAM [25, 42, 43] LI-CAM [44]
(iii) Matrix degradation	MCAM [35, 36, 45] NCAM [47]	ALCAM [46]
(3) Intravasation and dissemination		MCAM [48] ALCAM [49]
(4) Extravasation		MCAM [8, 35, 36] ALCAM [14, 37] NCAM [50] LICAM [38, 51, 52] PECAM-1 [53, 54]
(5) Colonization and proliferation	As for (1) and (2)	As for (1) and (2)
(6) Immunological escape		MCAM [8, 36] ALCAM [14, 37] NCAM [50]

Molecole di adesione della superfamiglia delle immunoglobuline coinvolte nella cascata metastatica

Wai Wong C, Dye DE, Coombe DR. **The role of immunoglobulin superfamily cell adhesion molecules in cancer metastasis.** Int J Cell Biol. 2012;2012:340296.

I-type lectins

Takashi Angata*, Els C.M. Brinkman-Van der Linden'

Biochimica et Biophysica Acta 1572 (2002) 294–316

Abstract

The immunoglobulin superfamily is a large category of proteins defined by their structural similarity to immunoglobulins. The majority of these proteins are involved in protein–protein binding as receptors, antibodies or cell adhesion molecules. The I-type lectins are a subset of the immunoglobulin superfamily that are capable of carbohydrate–protein interactions. There are I-type lectins recognizing sialic acids, other sugars and glycosaminoglycans. The occurrence, structure, binding properties and (potential) biological functions of the I-type lectins are reviewed here.

“I-type lectin” is a collective term introduced by Powell and Varki [1] to describe carbohydrate-recognizing proteins that belong to the immunoglobulin (Ig) superfamily. This classification is somewhat broader compared with C-type lectins [2–7] or S-type lectins (or galectins [8–13]), which are defined by conserved amino acid residues in their carbohydrate-recognition domains (CRDs).

I-type lectins

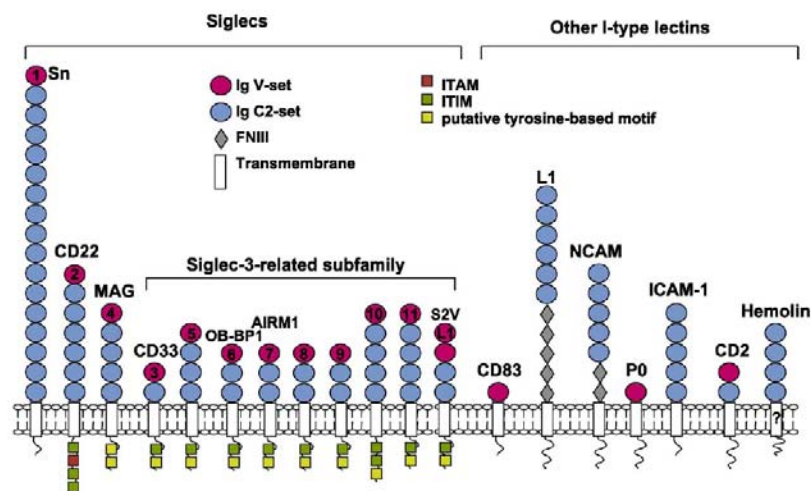


Fig. 1. Schematic representation of the I-type lectins. The extracellular domains of the I-type lectins consist of Ig-like domains (V-set and C2-set). L1 and NCAM also contain fibronectin type III (FNIII)-like domains. Many of the Siglecs contain ITIM and putative tyrosine-based motifs in their intracellular domains. Not shown here, but present in many of these molecules, are threonine/serine phosphorylation sites. For comprehensive overview of all animal lectins, see Fig. 4 in Ref. [293]. See also Refs. [294,295].

Angata T, Brinkman-Van der Linden E. I-type lectins. Biochim Biophys Acta. 2002 Sep 19;1572(2-3):294-316.