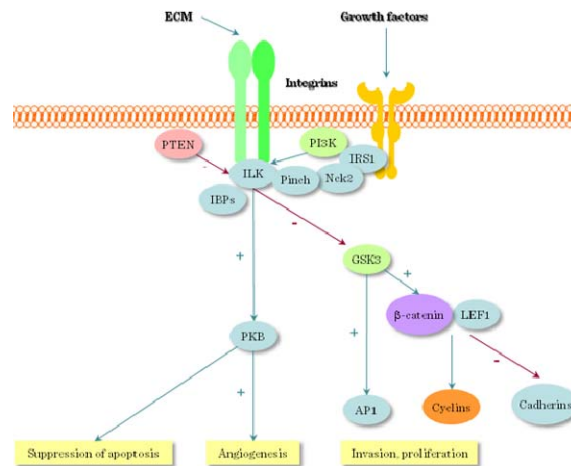


Integrine & trasduzione di segnale

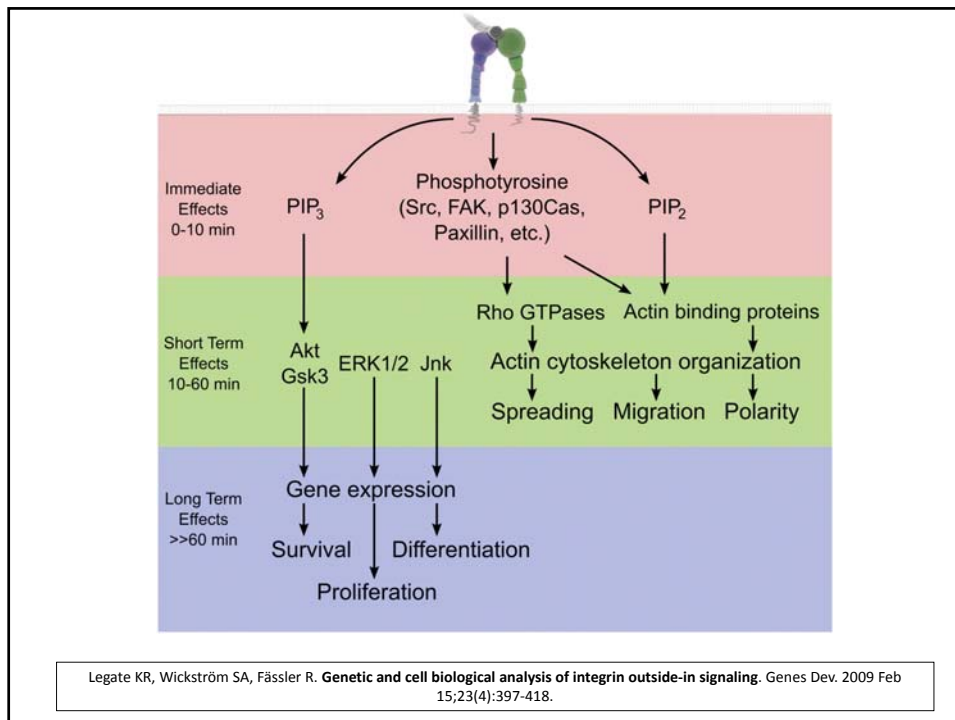


http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/0011_1A_jelativitel_en_book/ch03s05.html

SEGNALAMENTO MEDIATO DA INTEGRINE

- ✚ L'interazione delle integrine con la matrice extracellulare nei punti di contatto o di **adesioni focali** porta all'**aggregazione delle integrine** e al **reclutamento di molecole di segnalamento e di filamenti di actina ai domini citoplasmatici delle integrine**.
- ✚ L'adesione cellulare alla matrice di per se può **attivare diverse molecole di segnalamento** che includono la "**Focal Adhesion Kinase**" (FAK), le «MAP kinase» Erk e «c-Jun» kinase (JNKs) e i membri Rho della famiglia delle **GTPasi**, incluso RhoA, Rac1 e CDC42.
- ✚ Le integrine regolano l'**adesione cellulare**, lo "**spreading**" delle cellule sulla matrice, la **proliferazione**, la **sopravvivenza** (o **l'apoptosi**) e **alterazioni morfologiche** di diversi tipi cellulari (ad es. cellule epiteliali, endoteliali, fibroblasti e altri tipi di cellule mesenchimali).

Lee JW, Juliano R. Mitogenic signal transduction by integrin- and growth factor receptor-mediated pathways. Mol Cells. 2004 Apr 30;17(2):188-202.



Didascalia Figura 1- Legate, 2009

Figure 1. Consequences of integrin activation. Integrin activation leads to downstream signaling events that can be divided into three temporal stages. The immediate effects of integrin activation are the up-regulation of lipid kinase activity that increases the concentrations of the phosphoinositide second messengers PtdIns-4,5-P₂ and PtdIns-3,4,5-P₃, and the rapid phosphorylation of specific protein substrates, particularly at the nascent adhesion itself. Within several minutes these immediate effects then lead to the activation of signaling pathways and the activation of Rho family GTPases and other actin regulatory proteins, which drive the reorganization of the actin cytoskeleton. Long-term consequences of integrin activation ultimately lead to the activation of proliferation and survival pathways, and the induction of genetic programs to control cell morphology.

Legate KR, Wickström SA, Fässler R. Genetic and cell biological analysis of integrin outside-in signaling. Genes Dev. 2009 Feb 15;23(4):397-418.

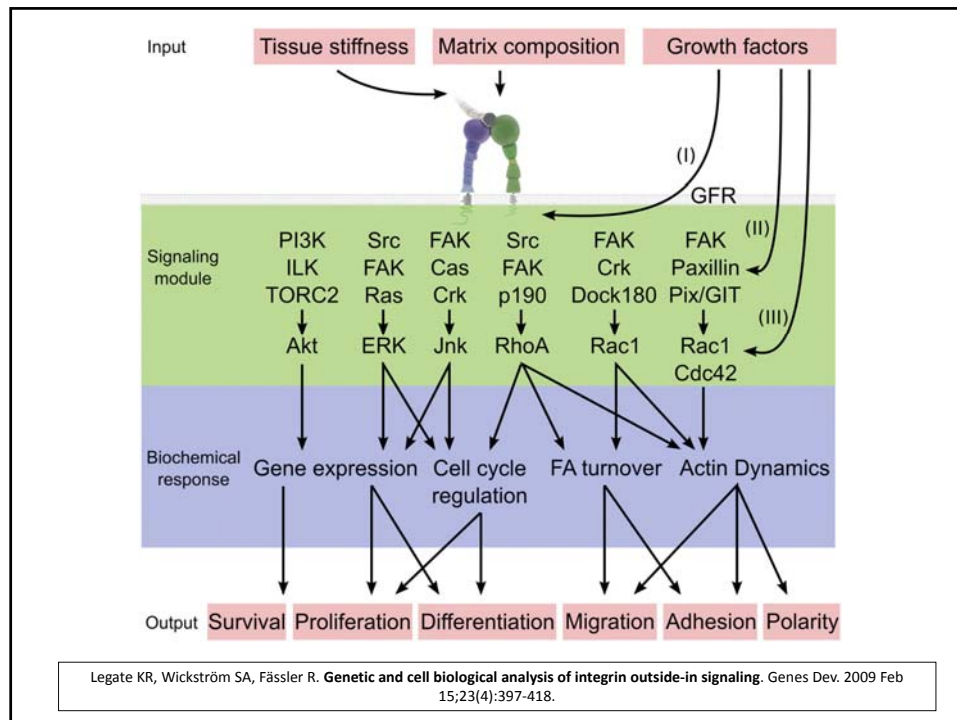
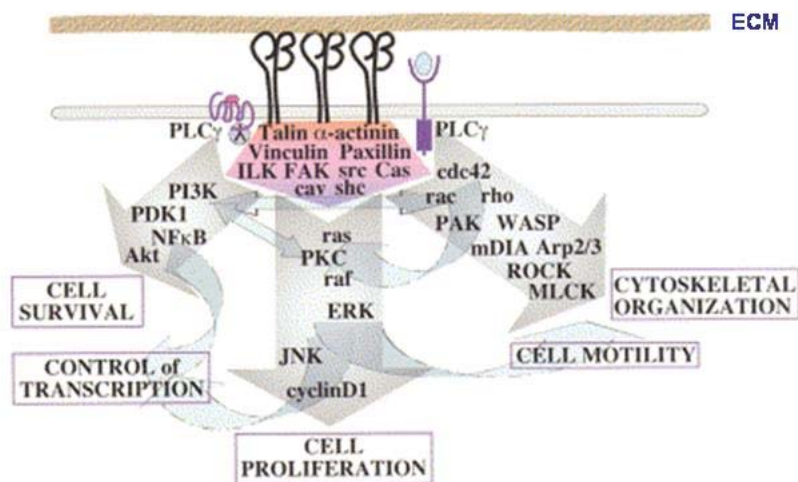


Figure 2. Examples of signaling pathways located downstream from integrin activation. The composition of the extracellular matrix, its mechanical properties, and the growth factor environment regulate the outside-in signaling by integrins in cooperation with growth factor receptors (GFR). Growth factor signaling interacts with integrin-mediated signaling on multiple levels: by regulating integrin affinity for ligands (I), by regulating the activity of the integrin-associated signaling proteins such as FAK, Src, and PI3K (II), and by regulating the activity of the downstream effectors such as ERK, Akt, JNK, and the Rho GTPases (III). The central signaling module downstream from integrins is the Src/FAK complex, which activates ERK and JNK to regulate cell survival, proliferation, and differentiation. In addition, through activation of Crk/Dock180 or alternatively PIX/GIT pathways, the Src/FAK complex regulates Rho GTPase activity, resulting in cytoskeletal reorganization and regulation of migration, adhesion, and polarity. Integrins also activate PI3K, which in collaboration with ILK and mTOR regulates cell survival through Akt. Cross-talk between the various pathways as well as alternative activation pathways are not depicted. (GFR) Growth factor receptor; (PI3K) PI-3-kinase; (ILK) integrin linked kinase; (TORC) mammalian target of rapamycin complex; (FAK) FA kinase; (ERK) extracellular signal-regulated kinase; (Cas) Crk-associated substrate; (JNK) Janus kinase; (DOCK180) dedicator of cytokinesis 1; (PIX) PAK interactive exchange factor; (GIT) G protein-coupled receptor kinase-interacting protein.

*Didascalia Figura 2-
Legate, 2009*

Legate KR, Wickström SA, Fässler R. Genetic and cell biological analysis of integrin outside-in signaling. Genes Dev. 2009 Feb 15;23(4):397-418.

Il segnalamento tramite Integrine inizia nei contatti focali



Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. Cell. 2002 Sep 20;110(6):673-87.

- ✚ **L'interazione con le proteine della matrice extracellulare** (es. fibronectina e vitronectina) o **con immunoglobuline sulle superficie cellulare** [es. «intercellular adhesion molecule 1» (ICAM-1) e «vascular adhesion molecule-1» VCAM-1)] promuove l'**aggregazione** delle integrine e conseguente **trasduzione di segnale** mediata dalle integrine.
- ✚ In conseguenza del legame, le integrine (che non hanno attività enzimatiche o chinasiche intrinseche) **attivano complesse vie di segnalamento** associandosi con chinasi e proteine adattatrici nei complessi delle **adesioni focali**.

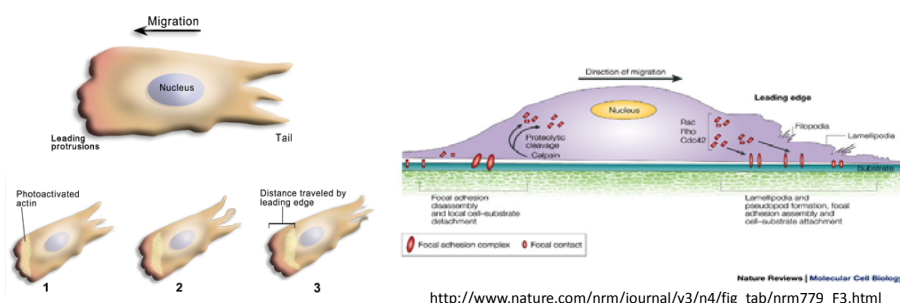
FrancaVilla C, Maddaluno L, Cavallaro U. The functional role of cell adhesion molecules in tumor angiogenesis. Semin Cancer Biol. 19:98-309, 2009.

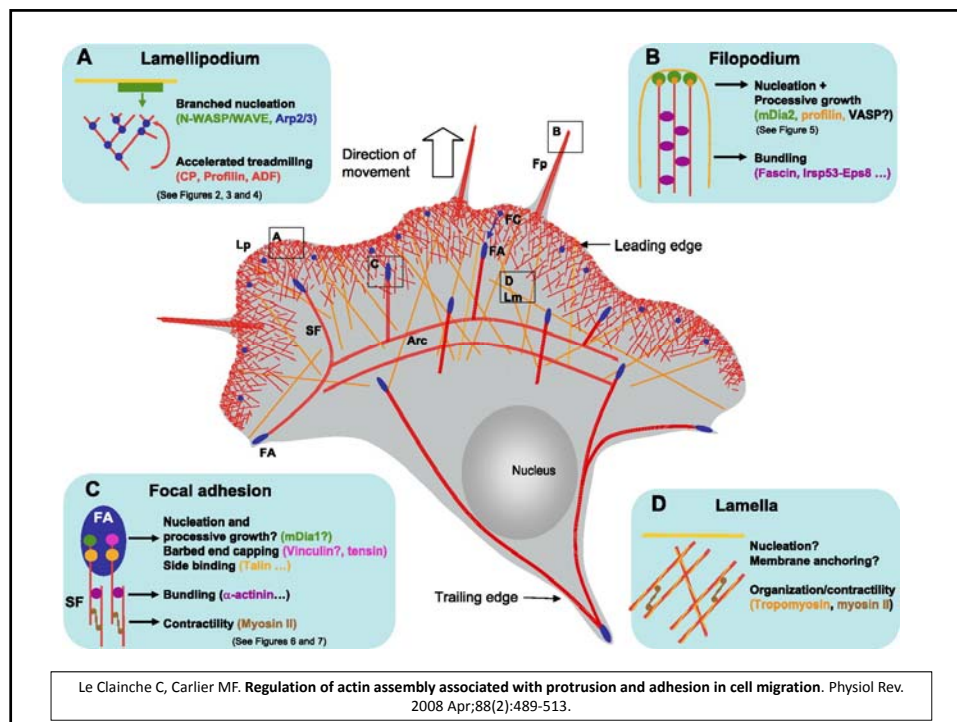
Integrine/actina e trasduzione di segnale

Il legame **integrine-actina** è molto importante per il funzionamento delle integrine sotto diversi aspetti:

1. La polimerizzazione attiva dell'actina, la formazione di legami incrociati e l'ulteriore generazione di forza sono fondamentali per la **maturazione delle adesioni** mediate da integrine che si creano e sono di vita breve diventando adesioni focali stabili e in grado di trasmettere il segnale.
2. E' richiesto per il preciso **controllo spazio-temporale delle protrusioni cellulari** e loro retrazione durante la migrazione cellulare.
3. Permette alle cellule di adottare o modificare la loro **forma caratteristica**, ad esempio, per diventare polarizzate.
4. E' critico per l'assemblaggio della matrice di fibronectina

Cell migration is an essential process involved in wound healing, the immune response, embryo development and the spread of cancer.





✚ I **complessi delle adesioni focali**, identificati come strutture specializzate di adesione, sono composti da:

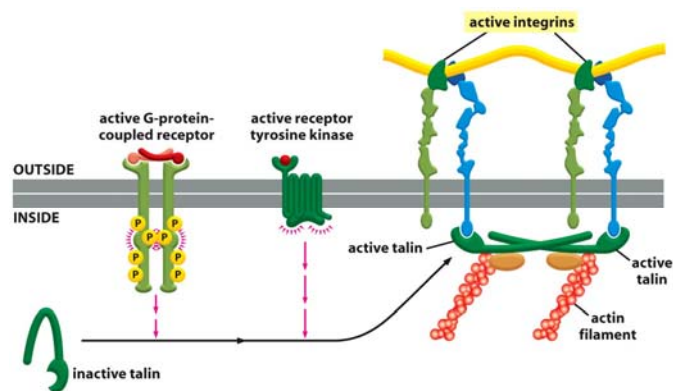
- **Integrine**
- **Proteina chinasi**, quali le «focal adhesion kinase», FAK, e il «non-receptor tyrosine kinase receptor Src
- **Proteine adattatrici** (es. Shc)
- **Intermediari di segnalamento** (es. famiglia Rho delle GTPasi)
- **Proteine citoscheletriche che legano l'actina** (es. talina, la α -actinina, la paxillina, la tensina e la vinculina)
- Altre proteine di segnalamento.

✚ Il signaling mediato dalle integrine regola **l'espressione genica**, la **crescita cellulare**, il **differenziamento** e la **sopravvivenza**.

FrancaVilla C, Maddaluno L, Cavallaro U. The functional role of cell adhesion molecules in tumor angiogenesis. *Semin Cancer Biol.* 19:98-309, 2009.

- Un'impedita regolazione del segnalamento mediato dalle integrine può contribuire alla progressione della malattia in diverse tipologie di patologie, che includono le **malattie autoimmuni**, le **disfunzioni trombotiche** e il **cancro**.

Francavilla C, Maddaluno L, Cavallaro U. **The functional role of cell adhesion molecules in tumor angiogenesis.** Semin Cancer Biol. 19:98-309, 2009.



Attivazione delle integrine mediante comunicazione intrecciata con altre vie di segnalazione. Segnali ricevuti dall'esterno della cellula mediante altri tipi di recettori di superficie, quali recettori accoppiati a proteine G e recettori ad attività tirosina chinasi, possono alterare la conformazione della talina e quindi attivare le integrine

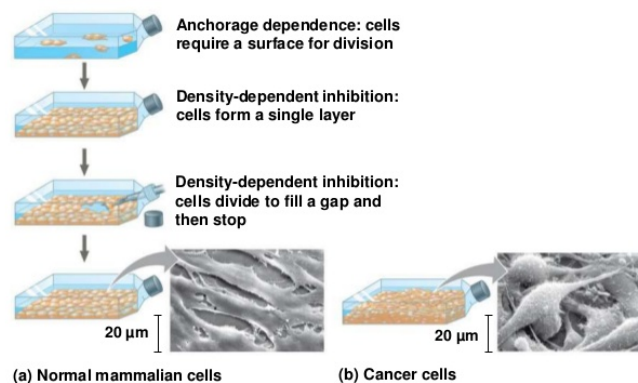
I punti di collegamento con la matrice extracellulare controllano la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule tramite integrine – [1]

- Oltre che a creare **collegamenti**, le integrine **attivano vie di segnalamento intracellulare** permettendo il **controllo di quasi tutti i comportamenti cellulari a seconda della natura della matrice circostante e dello stato delle cellule ad essa collegate**.
- *In vitro* **le cellule normali non crescono né proliferano a meno che non siano ancorate alla matrice extracellulare**: non bastano i nutrienti e i fattori di crescita nel mezzo di coltura.
- **Se perdono l'aggancio alla MEC vanno in apoptosi: DIPENDENZA DA ANCORAGGIO.**
- Mutazioni che annullano o disturbano questa forma di controllo sono comuni nella cellula tumorali e giocano un ruolo fondamentale nei processi di invasione.

Alberts et al., 2015

Dipendenza o indipendenza da ancoraggio in cellule normali e tumorali

Figure 12.19



© 2014 Pearson Education, Inc.

<https://classconnection.s3.amazonaws.com/662/flashcards/3330662/png/densitylabeled-13F880A838F181E700C.png>

Le integrine reclutano proteine di segnalamento ai siti di adesione cellula-matrice

- ✚ I meccanismi tramite i quali le integrine segnalano verso l'interno della cellula sono complessi e coinvolgono diverse vie.
- ✚ Integrine e recettori convenzionali di segnalamento spesso si influenzano reciprocamente e regolano il comportamento cellulare.
- ✚ Ad es. la via **Ras/MAP kinase** può essere attivata sia da recettori convenzionali che da integrine, ma le cellule spesso hanno bisogno **contemporaneamente di entrambi i tipi di stimolazione** per raggiungere un'attivazione sufficiente tale da promuovere la proliferazione o la sopravvivenza cellulare.

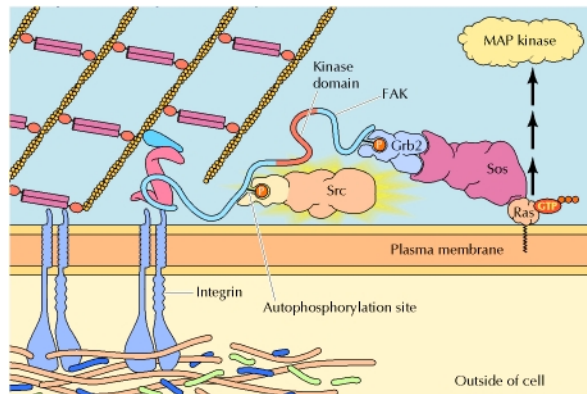
Alberts et al., 2015

Segnalamento tramite FOCAL ADHESION KINASE (FAK)

- ✚ *In vitro* i siti di adesione focale sono spesso siti di fosforilazione di tirosina prominenti.
- ✚ **FAK**: principali **proteine fosforilate in tirosina delle adesioni focali**.
- ✚ Quando le integrine si aggregano nei siti di contatto cellula-matrice, **la FAK viene reclutata alla subunità β** mediante molecole adattatrici quali la talina oppure la paxilina (che si lega a un tipo di subunità α).
- ✚ **Le molecole di FAK aggregate si fosforilano una con l'altra** su tirosina specifiche, creando un **sito di ancoraggio di fosfotirosina per membri della famiglia Src di tirosina chinasi citoplasmatiche**.
- ✚ Oltre a fosforilare altre proteine dei siti di adesione, le Src fosforilano le FAKs in ulteriori siti di tirosina, creando altri siti di ancoraggio per ulteriori proteine di segnalamento.
- ✚ In questo modo, **il segnalamento dall'esterno mediato da integrine tramite le famiglie FAK e Src viene convogliato all'interno della cellula in un modo simile a quello dei recettori ad attività tirosina chinasi**.

Alberts et al., 2015

Segnalamento tramite integrine mediato da "Focal Adhesion Kinase"



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9964/figure/A2267/?report=objectonly>

Il legame delle integrine alla matrice extracellulare stimola l'attività FAK, portando alla sua autofosforilazione. A questo punto Src si lega al sito di autofosforilazione di FAK e fosforila la FAK in ulteriori residui di tirosina. Queste fosfotirosine servono da siti di legame per il complesso Grb2-Sos, portando all'attivazione di Ras e alla cascata delle MAP chinasi, nonché ad aggiuntive molecole di segnalamento a valle, incluso la PI 3-chinasi.

Seminario

Focal adhesion kinases (FAKs) – [2]

- ✚ La FAK comprende un dominio catalitico centrale fiancheggiato da grandi domini N- e C-terminali non catalitici.
- ✚ Il **dominio N-terminale** ha somiglianza di sequenza con una famiglia di proteine che contiene domini detti FERM (erythrocyte band four.1 ezrin-radixin-moesin).
- ✚ Di solito, i membri di questa famiglia collegano glicoproteine transmembrana al citoscheletro di actina, Nel caso della FAX il ruolo del dominio FERM non è chiaro.
- ✚ In vitro il N-terminale della FAX si lega a sequenze del dominio citoplasmatico delle subunità β delle integrine, ma non ci sono prove di un simile collegamento in vivo.
- ✚ Il dominio N-terminale media inoltre l'interazione con forme attivate del recettore per l'Epidermal Growth Factor (EGF).
- ✚ Diversi dati indicano che il dominio FERM può **indirizzare la FAK a siti di aggregazione di integrine o di recettori per fattori di crescita e regolare l'attività catalitica e la localizzazione subcellulare della FAK.**

Parsons JT. Focal adhesion kinase: the first ten years. J Cell Sci. 2003 Apr 15;116(Pt 8):1409-16.

Seminario

Focal adhesion kinases (FAKs) – [3]

- ✚ La **regione C-terminale** della FAK è ricca di siti di interazione proteina-proteina.
- ✚ Una sequenza con circa 100 residui di AA designata «FAT» (Focal Adhesion Targetting») indirizza la FAK verso complessi adesivi di nuova formazione o già formati.
- ✚ L'integrità di questa regione è essenziale per il segnalamento della FAK.
- ✚ Il dominio FAT è inoltre un sito di legame per la proteina delle adesioni focali **paxilina**.
- ✚ Poiché la paxilina si lega direttamente ai domini citoplasmatici dei recettori integrinici nonché alla proteina delle adesioni focali **vinculina**, la **paxilina può fungere da «docking partner» per la FAK nei complessi di adesione**.
- ✚ Il **dominio chinasi della FAK** condivide somiglianza di sequenza con altre tirosina chinasi sia recettoriali che non.

Parsons JT. Focal adhesion kinase: the first ten years. J Cell Sci. 2003 Apr 15;116(Pt 8):1409-16.

**I punti di adesione cellula-matrice
rispondono a forze meccaniche – [1]
(MECCANOTRASDUZIONE)**

- Come le giunzioni cellula-cellula, anche **le giunzioni cellula-matrice sentono e rispondono alle forze meccaniche che agiscono su di esse**.
- La maggior parte delle giunzioni cellula-matrice è collegata da un anello contrattile di actina che tende a tirare le giunzioni verso l'interno, allontanandole dalla matrice.
- Quando le cellule sono collegate ad una **matrice rigida** che resiste fortemente a tali forze di trazione la **giunzione** è in grado di sentire la risultante alta tensione e di scatenare una risposta in cui **recluta integrine aggiuntive e altre proteine per aumentare la capacità della giunzione di resistere alla tensione**.
- Il collegamento di una cellula ad una **matrice** relativamente **morbida** genera meno tensione e quindi una risposta meno robusta.

Alberts et al., 2015

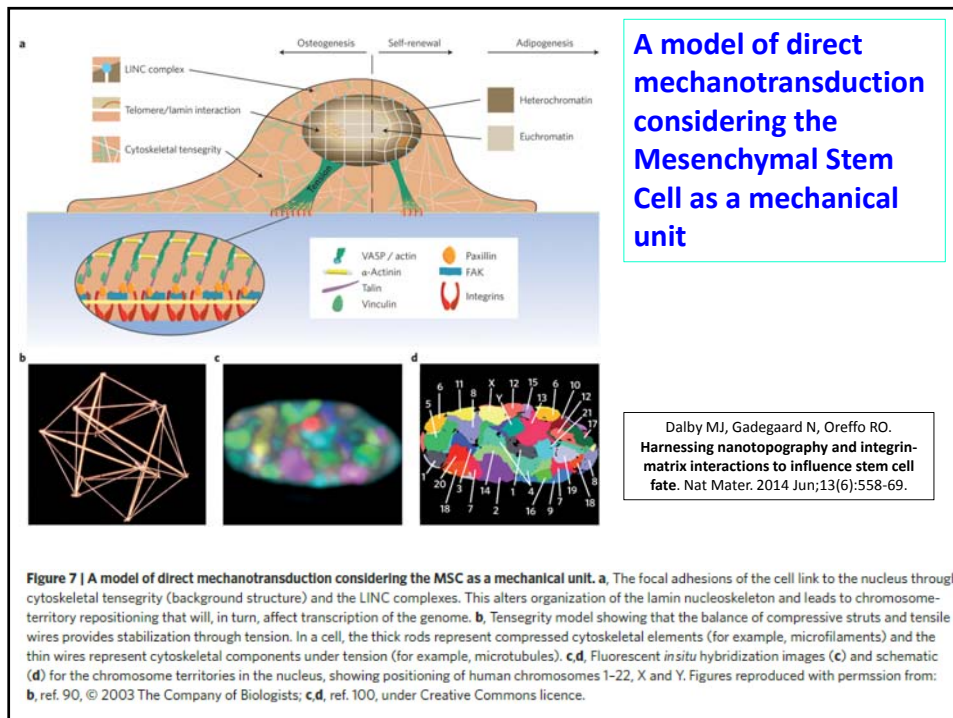


Harnessing nanotopography and integrin-matrix interactions to influence stem cell fate

Matthew J. Dalby^{1*}, Nikolaj Gadegaard² and Richard O. C. Oreffo³

Stem cells respond to nanoscale surface features, with changes in cell growth and differentiation mediated by alterations in cell adhesion. The interaction of nanotopographical features with integrin receptors in the cells' focal adhesions alters how the cells adhere to materials surfaces, and defines cell fate through changes in both cell biochemistry and cell morphology. In this Review, we discuss how cell adhesions interact with nanotopography, and we provide insight as to how materials scientists can exploit these interactions to direct stem cell fate and to understand how the behaviour of stem cells in their niche can be controlled. We expect knowledge gained from the study of cell-nanotopography interactions to accelerate the development of next-generation stem cell culture materials and implant interfaces, and to fuel discovery of stem cell therapeutics to support regenerative therapies.

Dalby MJ, Gadegaard N, Oreffo RO. Harnessing nanotopography and integrin-matrix interactions to influence stem cell fate. Nat Mater. 2014 Jun;13(6):558-69.

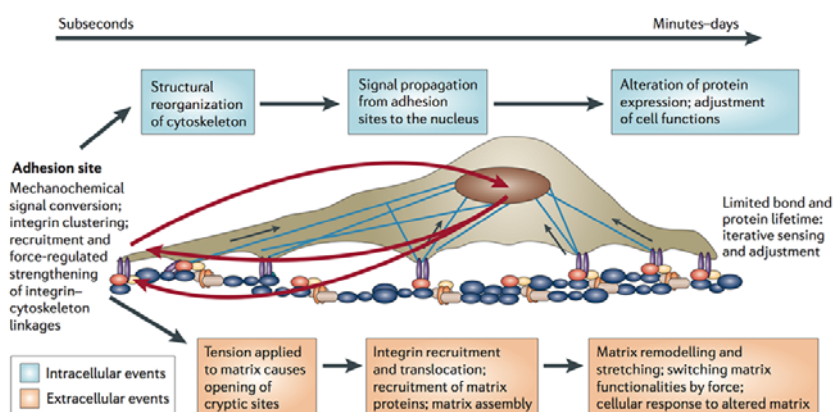


Local force and geometry sensing regulate cell functions

Viola Vogel* and Michael Sheetz†

Abstract | The shapes of eukaryotic cells and ultimately the organisms that they form are defined by cycles of mechanosensing, mechanotransduction and mechanoresponse. Local sensing of force or geometry is transduced into biochemical signals that result in cell responses even for complex mechanical parameters such as substrate rigidity and cell-level form. These responses regulate cell growth, differentiation, shape changes and cell death. Recent tissue scaffolds that have been engineered at the micro- and nanoscale level now enable better dissection of the mechanosensing, transduction and response mechanisms.

Processi cellulari di meccanosensibilità e risposte indotte



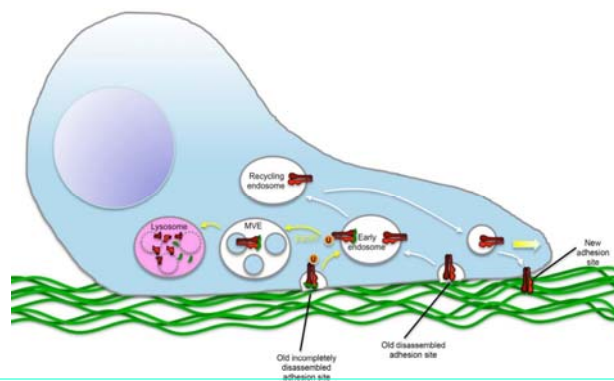
Vogel V, Sheetz M. Local force and geometry sensing regulate cell functions. Nat Rev Mol Cell Biol. 2006 Apr;7(4):265-75.

I punti di adesione cellula-matrice rispondono a forze meccaniche – [2] (MECCANOTRASDUZIONE)

- ✚ La meccanotrasduzione mediata da integrine è simile a quella mediata da caderine.
- ✚ La lunga coda C-terminale della talina include un gran numero di siti di legame per la proteina vinculina, che regola il citoscheletro di actina.
- ✚ Molti di questi siti sono nascosti all'interno di domini proteici della proteina ripiegata, ma vengono esposti quando quei domini si dispiegano mediante stiramento della proteina.
- ✚ **Il N-terminale della talina si collega all'integrina mentre il C-terminale si lega all'actina.**
- ✚ Quindi, quando i filamenti di actina sono stirati da motori di miosina all'interno della cellula, la tensione risultante stira il bastoncino di talina esponendo i siti di legame per la vinculina.
- ✚ A loro volta le molecole di vinculina reclutano e organizzano ulteriori filamenti di actina.
- ✚ La tensione perciò aumenta la resistenza della giunzione.

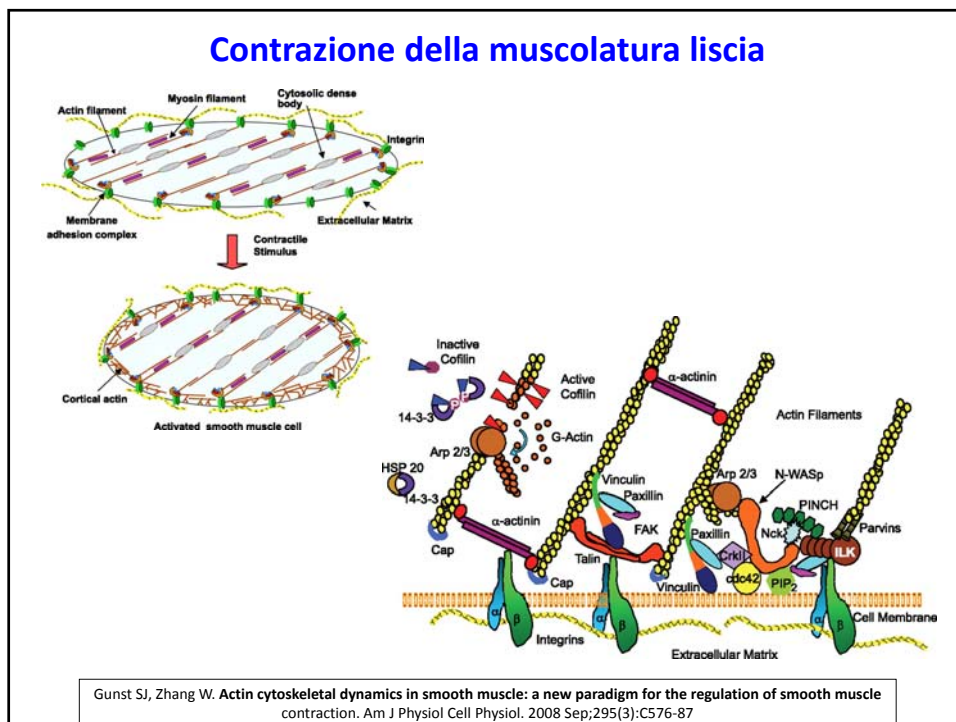
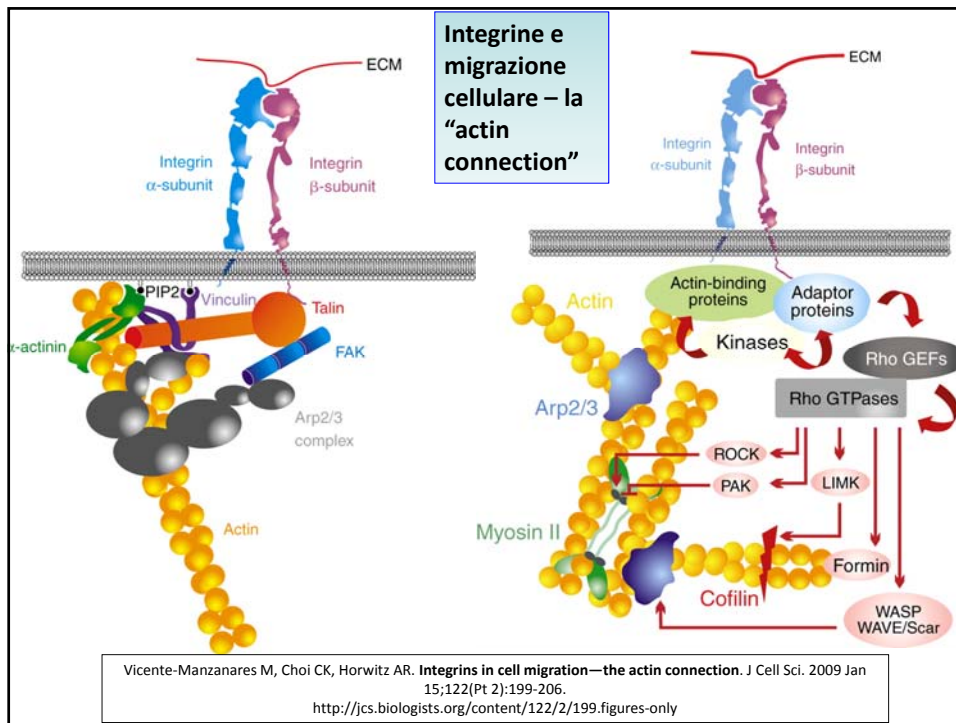
Alberts et al., 2015

Migrazione cellulare



Endocytosis and recycling of alpha5 (red) and beta1 (purple) integrin heterodimers at the leading edge of a migrating cell is important for the correct turnover and assembly of adhesion sites. The present paper shows that those integrin molecules that are internalised in complex with fibronectin (green) are ubiquitinated and thereafter sorted by the ESCRT machinery to lysosomes via multivesicular endosomes (MVEs). This prevents recycling of ligand-bound integrins that would otherwise form nonproductive adhesion sites.

<http://ous-research.no/home/institute/news/10650>



L'asse integrine – actina – [1]

- Al contrario di quanto avviene con $\alpha 6 \beta 4$, la maggior parte delle integrine in seguito a legame con un ligando sono collegate funzionalmente al citoscheletro di actina.
- Un ligando fondamentale delle integrine associate all'actina è la **fibronectina** (FN) che nell'Uomo e nei topi è riconosciuta da 11 eterodimeri di integrine.
- La **fibronectina** è una grande glicoproteina che esiste in due forme:
 - **Fibronectina cellulare**: presente nei tessuti dove si assembla in una matrice fibrillare.
 - **Fibronectina plasmatica**: prodotta dagli epatociti e secreta nel sangue dove rimane in forma solubile non fibrillare, oppure, quando penetra nei tessuti, rimane incorporata nella ECM
- La fibronectina si trova solo nei Vertebrati ed è **fondamentale per lo sviluppo della vascolarizzazione** in cui si trova fra l'endotelio e le cellule perivascolari.

Wickstrom et al. In: **Extracellular matrix Biology**, Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2012

FIBRONECTINA (verrà ripresa capitolo MEC)

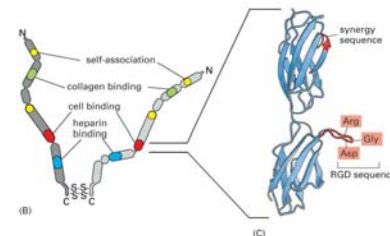
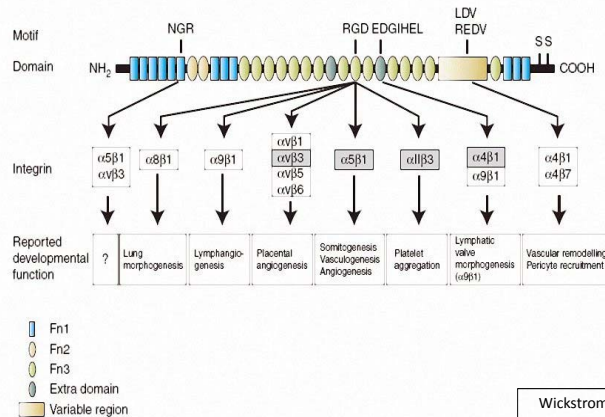


Figure 19-53 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



Wickstrom et al. In: **Extracellular matrix Biology**, Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2012

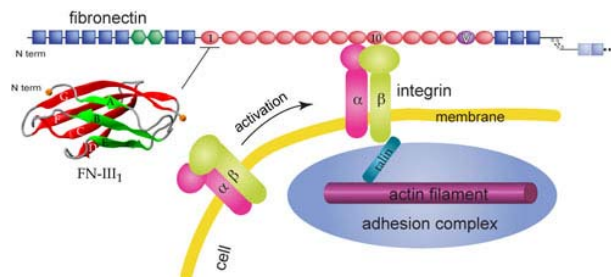
L'asse integrine – actina – [2]

- ✚ La **fibronectina (FN)** è un dimero legato da ponti disolfuro e la sua deposizione in una matrice fibrillare è un processo cellulare che dipende in modo critico dalle integrine.
- ✚ Le integrine $\alpha 5\beta 1$, $\alpha v\beta 3$, $\alpha 4\beta 1$ e $\alpha 11\beta 3$ inducono la fibrillogenesi in vitro.
- ✚ Queste **integrine si legano alla FN**, che è secreta come struttura compatta globulare **in cui i siti di legame per altre molecole di FN sono sepolti all'interno della proteina («siti criptici»)**.
- ✚ Il legame è seguito dall'**attivazione del segnalamento** mediato da integrine, portando al **reclutamento di proteine citoplasmatiche per formare complessi di adesione focale (FCs)**.
- ✚ Diversi componenti delle adesioni focali sono **proteine che legano e modulano l'actina** permettendo il reclutamento e la riorganizzazione del citoscheletro di actina verso questi siti e la loro maturazione in FAs.

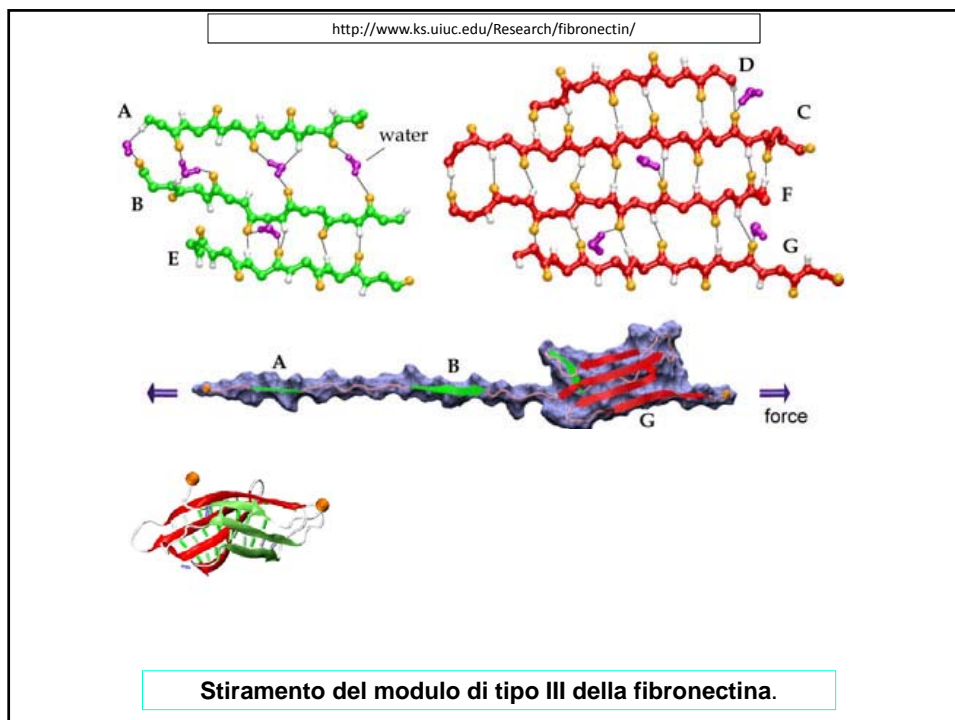
Wickstrom S.A., Radovanac K., Fässler R.: **Genetic analyses of integrin signaling**. In: Extracellular Matrix Biology Hynes R.O., Yamada K.M., eds), Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, pp. 223-244, 2012

L'asse integrine – actina – [3]

- ✚ La principale integrina che contribuisce alla formazione di fibrille di FN, la **$\alpha 5\beta 1$** , **lascia le adesioni focali (FA) e si muove lungo la F-actina per formare adesioni fibrillari**. In questo modo **facilita la generazione di tensione meccanica tramite il citoscheletro di actina**, portando allo **stiramento della molecola di FN legata** che provoca **la comparsa in superficie di siti di auto-assemblamento precedentemente criptici** e, successivamente al legame di altre molecole di FN, con la risultante produzione di **fibrille di FN**.



Wickstrom et al. In: **Extracellular matrix Biology**, Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2012
<http://www.ks.uiuc.edu/Research/fibronectin/images/fn-int.jpg>

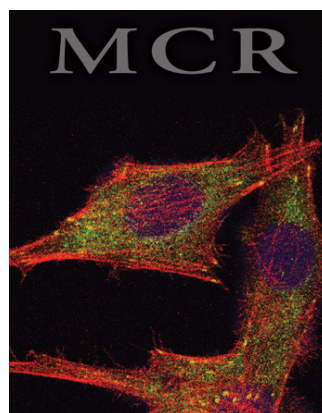


Immunofluorescence image captured by two-photon microscopy showing cell nuclei (blue), fibronectin (green), and actively proliferating cells (red) in a three dimensional "tissue body".

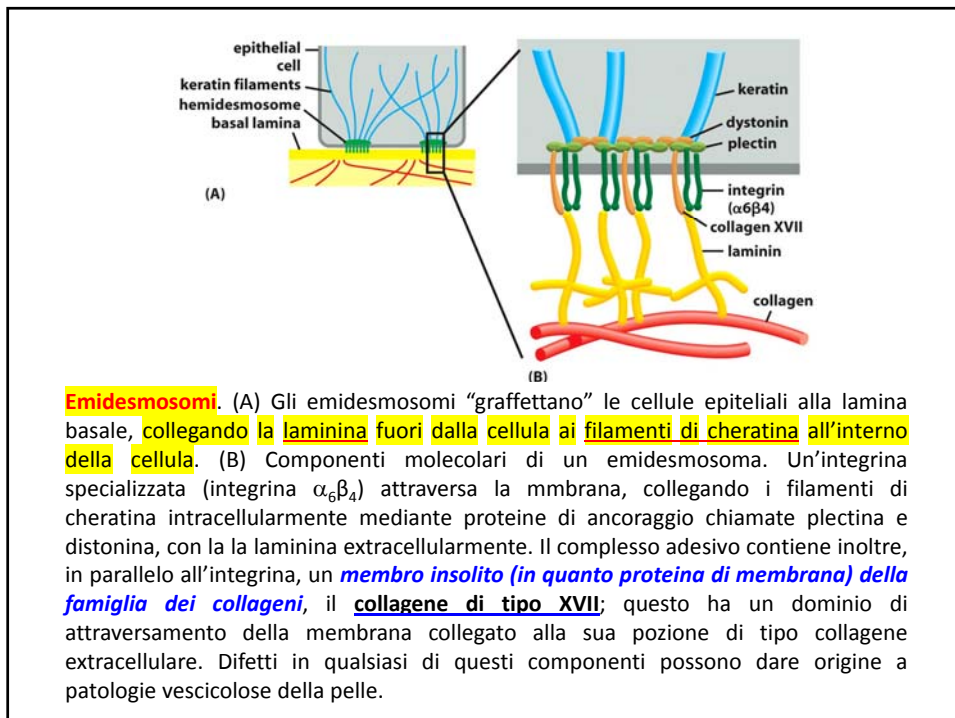
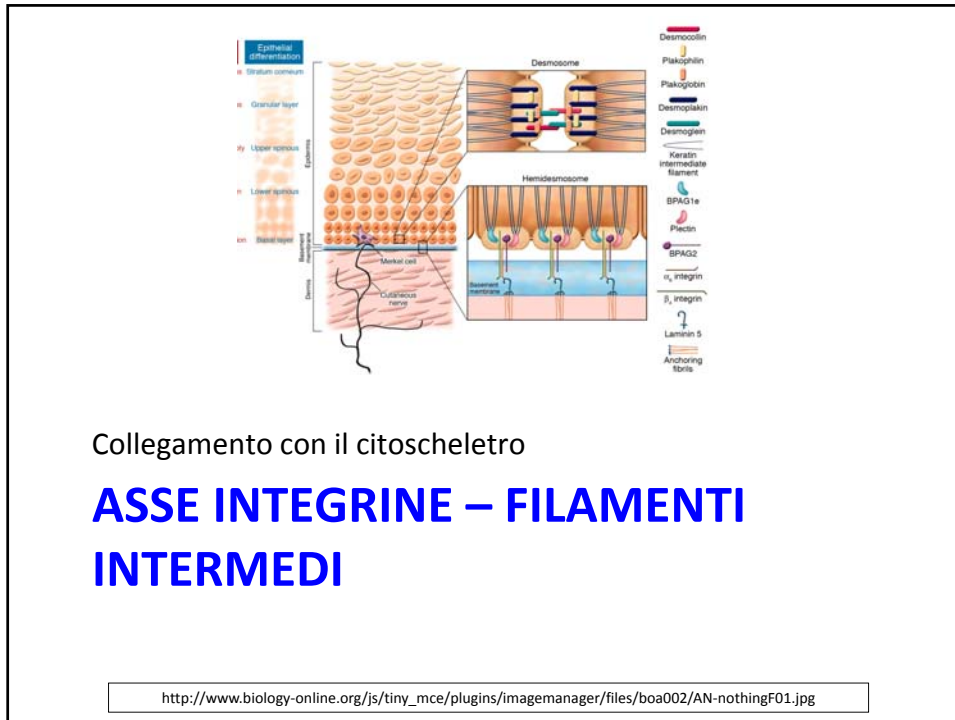


<https://www.urmc.rochester.edu/labs/Dalecki-Lab/news/?display=2010>

Fibronectin, one of the typical ligands of integrin, may induce cell attachment and cell spread. On activated integrins binding to the fibronectin, they cluster at the binding site, recruit cytoplasmic proteins to organize focal adhesions and initiate actin stress fibers to rearrange, and finally result in cell adhesion and spreading.



<http://mcr.aacrjournals.org/content/6/2.cover-expansion>



Asse Integrine – Filamenti intermedi – [1]

- ✚ Le **membrane basali** («Basement Membranes», **BM**s) sono strati densi di matrice extracellulare che fungono da **barriere strutturali che separano le cellule epiteliali, cellule endoteliali, assoni dei nervi periferici, cellule adipose e cellule muscolari dal sottostante stroma.**
- ✚ Le BMs fornisce **sostegno strutturale, separano i tessuti in compartimenti e regolano il comportamento cellulare.**
- ✚ Tutti i tipi cellulari producono componenti della BM: **collagene di tipo IV, laminina, fibronectina, proteoglicani ad eparan solfato e nidogeno/entattina** oltre a componenti minori.
- ✚ La composizione molecolare della BM varia nei differenti tessuti conferendo ad essi una **specificità di segnalamento** importante per definire le funzioni specializzate delle cellule epiteliali ed endoteliali nei diversi organi.
- ✚ Tutte le BM contengono **laminine**, una famiglia di 16 glicoproteine eteropolimeriche generate dalla combinazione di catene 5α , 4β e 3γ .

Wickstrom et al. In: **Extracellula matrix Biology**, Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2012
<http://www.ks.uiuc.edu/Research/fibronectin/images/fn-int.jpg>

Asse Integrine – Filamenti intermedi – [2]

- ✚ Quando presenti in concentrazione sufficiente, le **laminine** possono auto-assemblarsi in **polimeri** che **interagiscono con altre componenti della ECM, nonchè con recettori sulla superficie cellulare quali le integrine e il distroglicano.**
- ✚ Le isoforme di laminina presenti nei tessuti sono regolate in modo tessuto-specifico e regolato nel tempo durante lo sviluppo embrionale.
- ✚ La **laminina-332** (che contiene catene $\alpha 3$, $\beta 3$ e $\gamma 2$; preferenzialmente nota come **laminina-5**) è un componente delle **BM epiteliali**, e quindi è presente nella pelle, mucosa squamosa stratificata, amnio, e cornea.
- ✚ La sua principale funzione è quella di mantenere l'integrità epiteliale e la coesione epitelio-mesenchima in tessuti esposti a forze meccaniche elevate.
- ✚ Questa funzione è facilitata dalla capacità unica della laminina-332 di interagire con integrine distinte.
- ✚ La sua **interazione con l'integrina $\alpha 3\beta 1$** porta all'assemblaggio dei canonici punti di **adesione focale (FA)**, mentre **l'interazione con le integrine $\alpha 6\beta 4$** porta alla formazione di **emidesmosomi.**

Wickstrom et al. In: **Extracellula matrix Biology**, Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2012
<http://www.ks.uiuc.edu/Research/fibronectin/images/fn-int.jpg>

Asse Integrine – Filamenti intermedi – [3] Emidesmosomi: struttura e assemblaggio – [1]

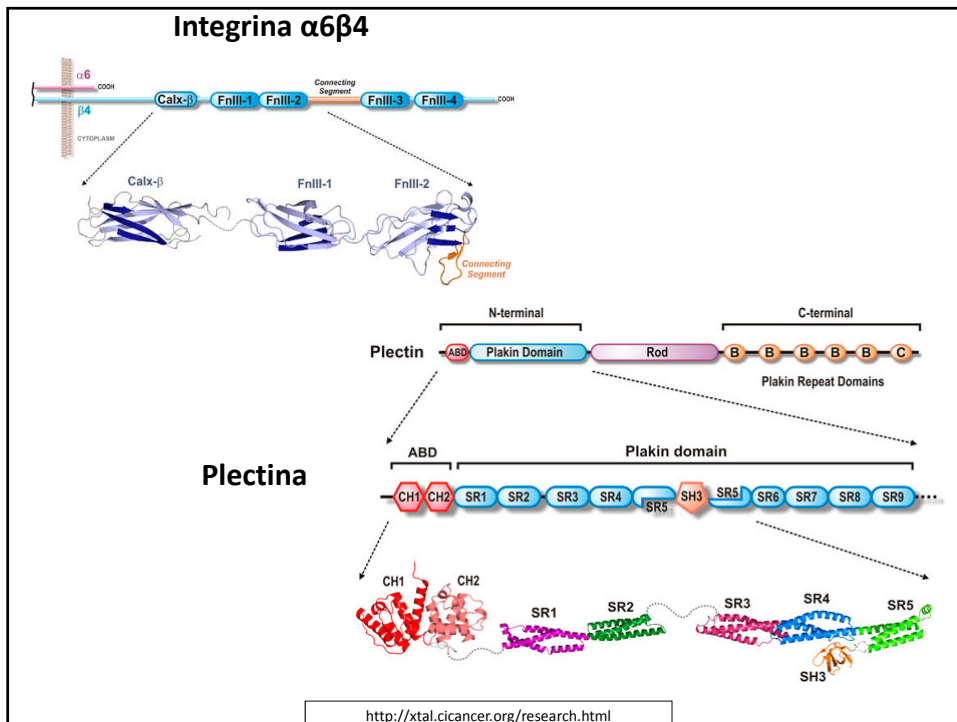
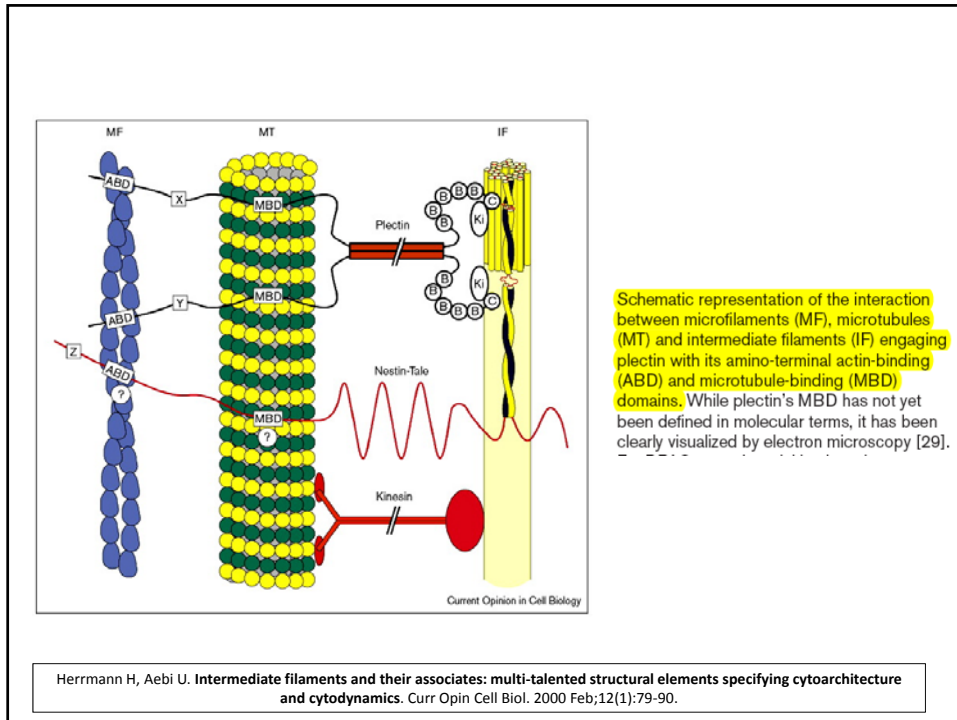
- ✚ Gli **emidesmosomi** sono complessi multiproteici presenti negli epitelii semplici e stratificati.
- ✚ Ci sono due tipi che si distinguono in base alla composizione molecolare.
- ✚ **Tipo I (emidesmosomi classici)**: si trovano negli epitelii **stratificati** (es. pelle) e contengono tre proteine transmembrana:
 - **Integrina $\alpha 6\beta 4$, tetraspanina CD151, e collagene di tipo XVII** («antigene 180 bullous pemphigoid, [PD]).
- ✚ **Tipo II**: si trovano negli epitelii **semplici** (es. Intestino) e contengono solo l'integrina $\alpha 6\beta 4$.

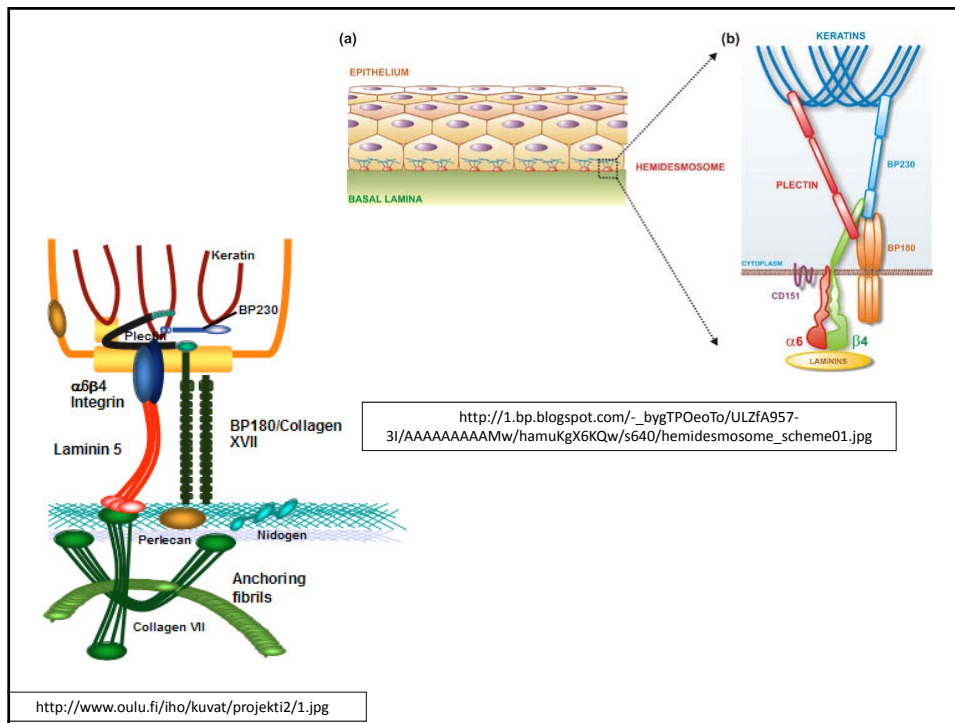
Wickstrom et al. In: **Extracellular matrix Biology**, Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2012
<http://www.ks.uiuc.edu/Research/fibronectin/images/fn-int.jpg>

Asse Integrine – Filamenti intermedi – [3] Emidesmosomi: struttura e assemblaggio – [2]

- ✚ L'aspetto unico degli **emidesmosomi** è che essi **collegano la ECM alla rete dei filamenti intermedi (FI)**.
- ✚ Quest'interazione è stabilita da due proteine della famiglia delle placchine: la **plectina** e la **BP230** (anche nota come BPAG1); solo la plectina è presente sia negli emidesmosomi di tipo I che di tipo II.
- ✚ Le **plectine** sono grandi proteine citoplasmatiche, che nel loro C-terminale contengono sei ripetizione di tipo placchina.
- ✚ **Le interazioni della plectina con i filamenti intermedi è mediata da una sequenza di residui basici che collega la 4^a e la 5^a ripetizione placchina.**
- ✚ Il N-terminale delle plectine contiene tuttavia due domini «calponin-homology» (CH) che costituiscono un dominio di legame con l'actina.
- ✚ **Mediante il dominio di legame con l'actina le plectine si possono associare sia con il dominio citoplasmatico dell'integrina $\alpha 6\beta 4$ che con i filamenti di actina**, però in modo **mutuamente esclusivo**, che spiega l'assenza di actina negli emidesmosomi.

Wickstrom et al. In: **Extracellular matrix Biology**, Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2012
<http://www.ks.uiuc.edu/Research/fibronectin/images/fn-int.jpg>





Seminario

Collagene di tipo XVII (noto anche come BP180) - [1]

- ✚ Proteina **transmembrana** che gioca un **ruolo critico nel mantenimento del collegamento tra gli elementi strutturali intracellulari e extracellulari coinvolti nell'adesione dell'epidermide**.
- ✚ E' un eterotrimerico con tre catene $\alpha 1$ (XVII).
- ✚ Proteina transmembrana di tipo II (C-terminale rivolto verso l'esterno della cellula).
- ✚ Ogni catena di 180 kDa contiene un **dominio intracellulare** globulare di circa 70 kDa che **interagisce con la subunità $\beta 4$** delle integrine, con la plectina e con la BP230 ed è necessaria per il collegamento stabile degli emidesmosomi ai filamenti intermedi di cheratina.

http://en.wikipedia.org/wiki/Collagen,_type_XVII,_alpha_1

Seminario

Asse Integrine – Filamenti intermedi – [3] Emidesmosomi: struttura e assemblaggio – [3]

- ✚ L'interazione della plectina con la coda citoplasmatica dell'integrina $\alpha6\beta4$ è considerato il passo iniziale per la formazione degli emidesmosomi.
- ✚ **La coda dell'integrine $\alpha6\beta4$ è insolitamente lunga** e **non** condivide alcuna omologia con le altre subunità β delle integrine.
- ✚ La sua interazione con la plectina induce un'alterazione conformazionale nella coda dell'integrina.
- ✚ Poichè il reclutamento del collagene di tipo XVII e della placchina BP230 ai desmosomi richiede una previa interazione della plectina con la $\beta4$, questo cambiamento conformazionale potrebbe facilitare le interazioni di entrambe le proteine con l'integrina.

http://en.wikipedia.org/wiki/Collagen,_type_XVII,_alpha_1

Seminario

Collagene di tipo XVII (noto anche come BP180) - [2]

- ✚ Il grande **ectodominio C-terminale** di circa 120 kDa consiste in 15 **subdomini collagenosi**, caratterizzati dalle tipiche sequenze ripetute G-X-Y dei collagene.
- ✚ La struttura globale **dell'ectodominio** è quella di una **triplice elica flessibile** con una significativa stabilità termica.
- ✚ La parte prossimale alla membrana dell'ectodominio, all'interno degli aminoacidi 506-519, è responsabile del **legame con la subunità $\alpha6$ dell'integrina** – aspetto apparentemente importante per l'integrazione del collagene di tipo XVII nell'emidesmosoma.
- ✚ Il maggiore dominio colagenoso, Col15, che contiene 232 aminoacidi (aa 567-808) contribuisce significativamente a stabilizzare l'omotrimerico del collagene XVII.
- ✚ **Il C-terminale del collagene XVII si lega alla laminina 5** e la corretta integrazione della laminina 5 nella ECM richiede il collagene XVII.

http://en.wikipedia.org/wiki/Collagen,_type_XVII,_alpha_1