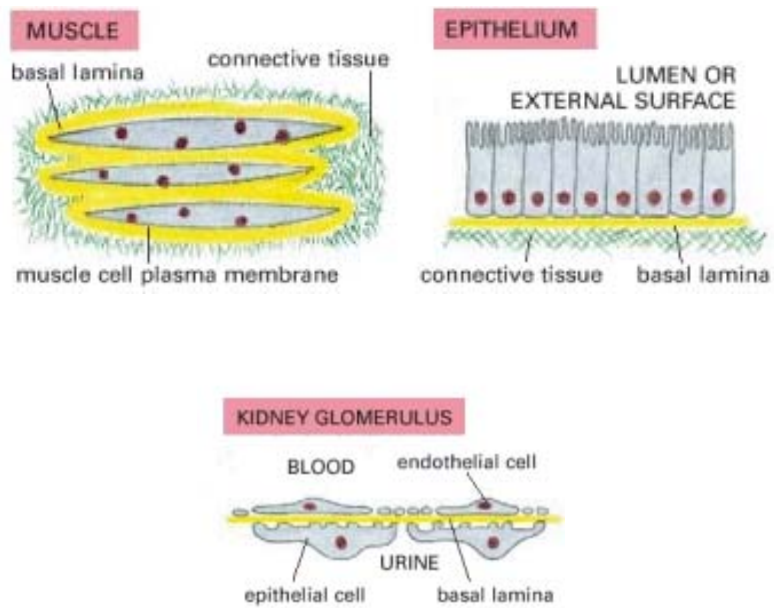


**Matrice Extracellulare**

**«Basement Membrane», Lamina Basale**

[http://203.250.122.194/image/Histoimage/newHis/chp2/F04\\_01.jpg](http://203.250.122.194/image/Histoimage/newHis/chp2/F04_01.jpg)



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26810/figure/A3578/?report=objectonly>

## Basement Membranes: Cell Scaffoldings and Signaling Platforms

Peter D. Yurchenco

*Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011;3:a004911

- Le «**membrana basali**» sono matrici extracellulari ampiamente distribuite che **rivestono il dominio basale** delle **cellule epiteliali** ed **endoteliali** e circondano le cellule **muscolari**, **adipose** e di **Schwann**.
- Queste MEC, espresse per prima nella fase precoce dell'embriogenesi, si autoassemblano su superficie cellulari competenti mediante interazioni di legame fra **laminine**, **collageni di tipo IV**, **nidogeni**, e **proteoglicani**.
- Esse formano **estensioni funzionali specializzate della membrana plasmatica** che forniscono adesione cellulare e fungono da agonisti nello stato solido.
- Le membrana basali giocano un ruolo importante nella **morfogenesi** dei tessuti e degli organi ed aiutano a mantenere la **funzione nell'adulto**.
- Mutazioni che influenzano in modo differenziale i diversi componenti strutturali sono associate all'interruzione dello sviluppo in stadi diversi e anche a malattie post-natali del muscolo, nervo, cervello, occhio, pelle, vascolatura e pelle.

### «Membrane Basali» (Yurchenco; 2011) - [1]

- Sono MECs stratificate e adese alle cellule che formano parte dell'architettura tissutale, contribuendo sia al **differenziamento embrionale** che al **mantenimento della funzione nell'adulto**.
- Servono come:
  - «estensioni funzionali» della membrana plasmatica
  - proteggono i tessuti da stress fisici dirompenti
  - e, fornendo un'interfaccia interattiva fra le cellule e il microambiente circostante, possono mediare segnali locali e distanti all'interno e fra tali compartimenti.
- Tali segnali sembrano essere processati in gran parte tramite **integrine**, interazioni con **fattori di crescita** e con **distroglicani**.

Yurchenco PD. Basement membranes: cell scaffoldings and signaling platforms. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011 Feb 1;3(2).

## «Membrane Basali» (Yurchenco; 2011) - [2]

### ✚ Funzioni specifiche delle membrane basali:

- Promozione di forte collegamento derma-epidermide.
- Stabilizzazione della membrana plasmatica del muscolo scheletrico (sarcolemma).
- Selettività della filtrazione glomerulare.
- Istaurazione della polarizzazione delle cellule epiteliali e gliali.

Yurchenco PD. Basement membranes: cell scaffoldings and signaling platforms. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011 Feb 1;3(2).

## Lamina Basale – [1]

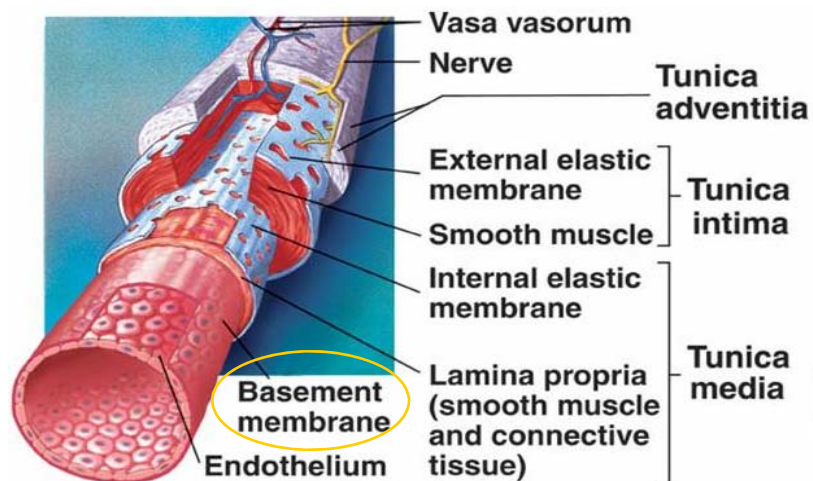
- ✚ Le **lamine basali** somigliano a delle **stuoie sottili e flessibili** (40-120 nm di spessore) di matrice extracellulare specializzata, che si trovano sotto tutti gli **strati** e **tubi di cellule epiteliali**.
- ✚ Circondano inoltre le **singole cellule muscolari**, gli **adipociti** e le **cellule di Schwann** (che avvolgono gli assoni delle cellule nervose periferiche per formare la *mielina*).
- ✚ La **lamina basale** perciò **separa** queste cellule e **strati cellulari** dal **tessuto connettivo sottostante** o circostante.
- ✚ In altre localizzazioni, come nei **glomeruli renali** e negli **alveoli dei polmoni**, si trova una lamina basale fra due strati cellulari che funziona come un **filtro altamente selettivo**.

## Lamina Basale - [2]

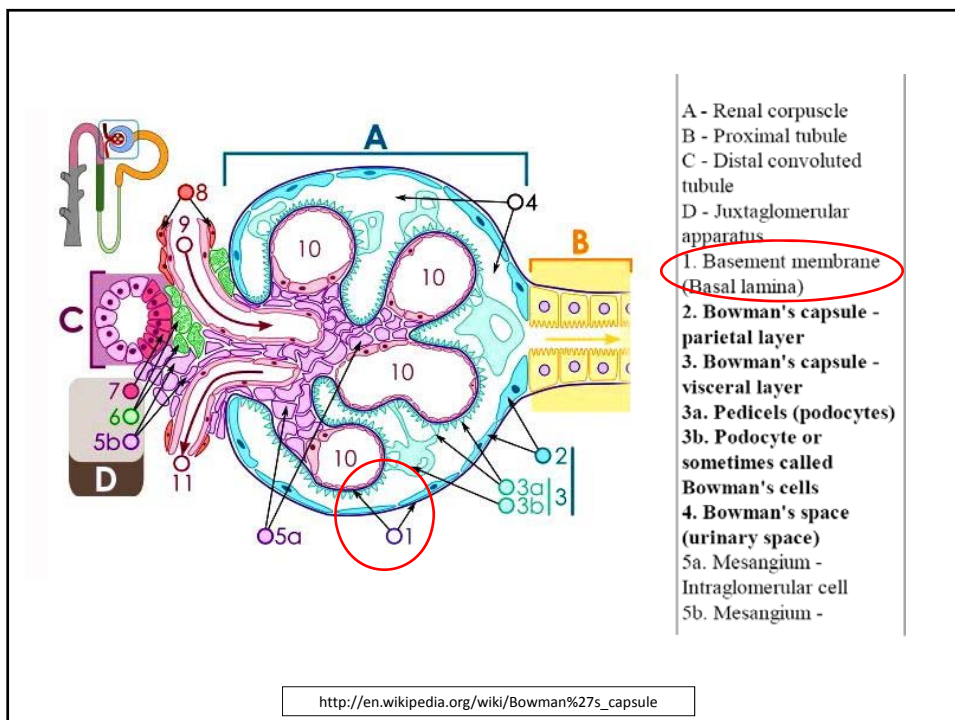
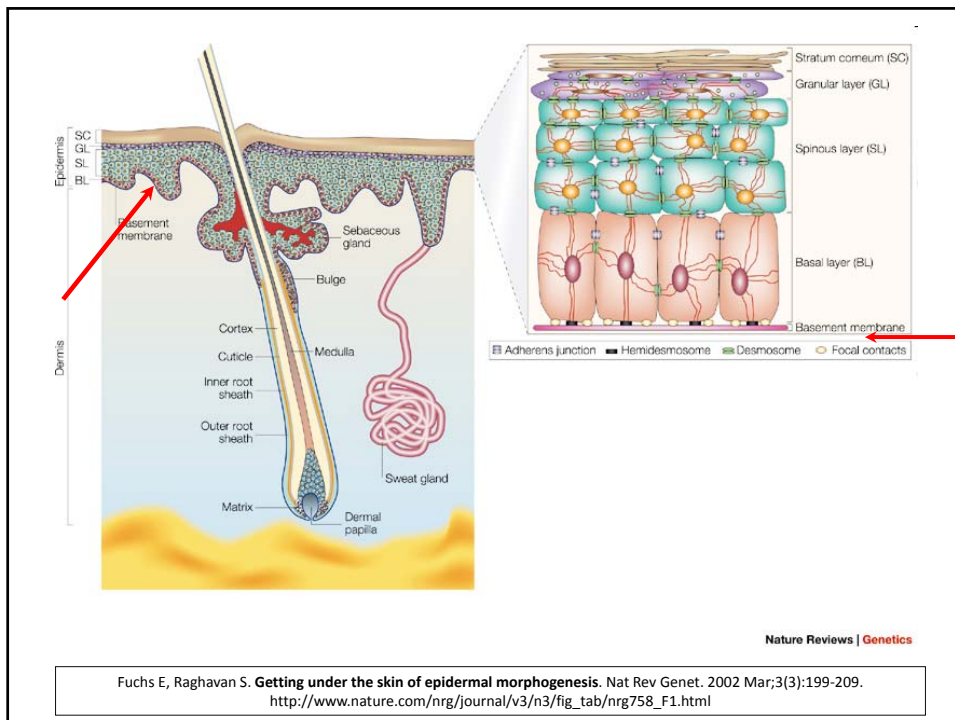
✚ Tuttavia, le lamine basali svolgono un ruolo che **non** è solo **strutturale** o di **filtrazione**.

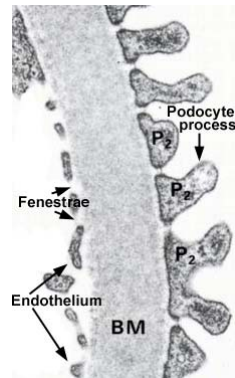
■ Infatti, sono in grado di:

- determinare la **polarità delle cellule**
- influenzare il **metabolismo cellulare**
- organizzare le **proteine nelle adiacenti membrane plasmatiche**
- indurre il **differenziamento cellulare**
- servire come **via specifica** per la **migrazione cellulare**



[http://www.rci.rutgers.edu/~uzwiak/AnatPhys/Blood\\_Vessels.html](http://www.rci.rutgers.edu/~uzwiak/AnatPhys/Blood_Vessels.html)

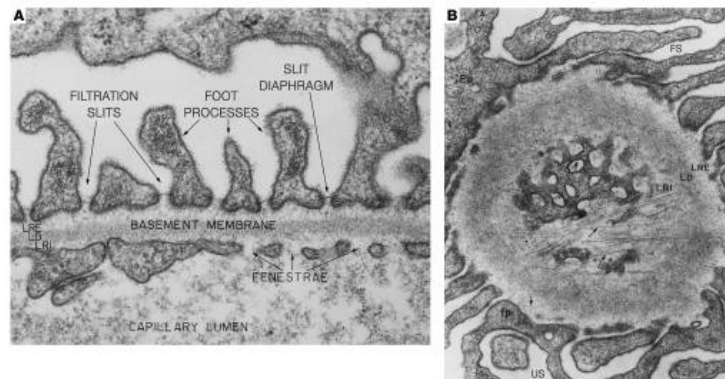




La *barriera di filtrazione del glomerulo* è formata da:

- ✚ Lo strato di podociti della capsula di Bowman
- ✚ L'endotelio fenestrato del glomerulo
- ✚ Una spessa "membrana basale" carica negativamente condivisa fra le due componenti cellulari.

<https://courses.stu.qmul.ac.uk/smd/kb/microanatomy/senior/metabolism/renal/index.htm>

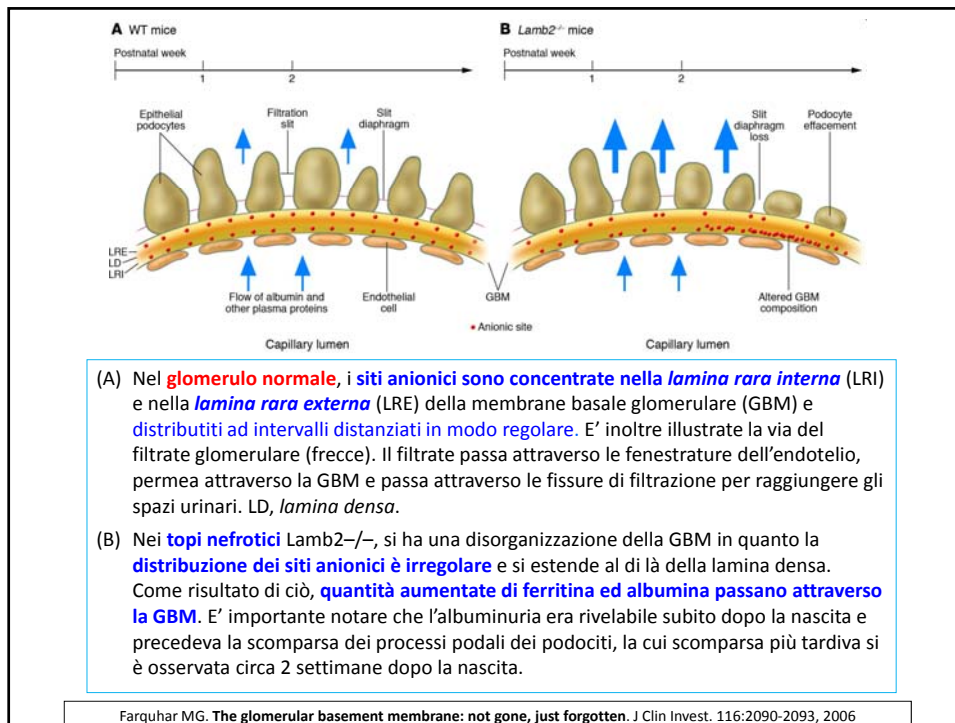


Electron micrographs showing a peripheral region of a glomerular capillary where filtration takes place.

**(A) The filtration surface consists of the endothelium, which is interrupted by fenestrae; the GBM; and the epithelial foot processes.** The latter are attached to one another at their base by slit diaphragms. Note that the endothelial fenestrae are open and the GBM is directly exposed to the blood plasma. The GBM consists of 3 layers: the lamina densa and 2 lighter regions known as the lamina rara interna and lamina rara externa on either side. The lamina densa is composed of a fine (~3-nm) filamentous meshwork, which also extends across the lamina rara from the lamina densa to the endothelium and foot processes of the epithelium. Magnification, ×50,000. Figure reproduced with permission from Lippincott Williams & Wilkins.

**(B) Glomerular capillary wall cut in grazing section.** In this EM view, the endothelial fenestrae (F) appear as open portholes, and the 3 layers of the GBM are cut broadly. The fine fibrils of the lamina densa meshwork extend across the lamina rara externa to the base of the podocytes' foot processes (fp, short arrow), and larger (10-nm) fibrils (long arrows) are located between the endothelium and GBM. The epithelial (Ep) filtration slits (FS) are also cut in grazing section, and the slit membranes are not detectable in this plane of section. Magnification, ×40,000. US, urinary space.

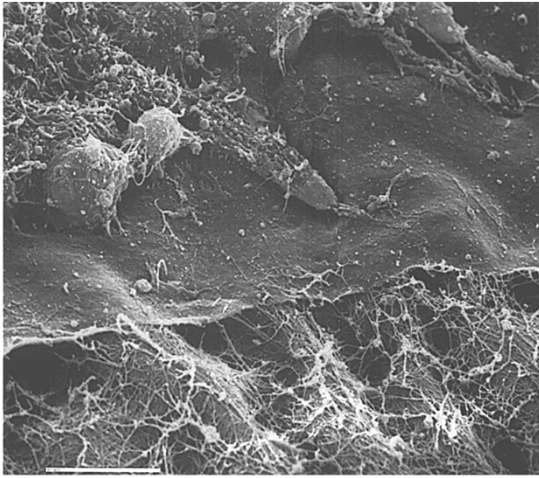
Farquhar MG. The glomerular basement membrane: not gone, just forgotten. J Clin Invest. 116:2090-2093, 2006.



## Lamina Basale - [3]

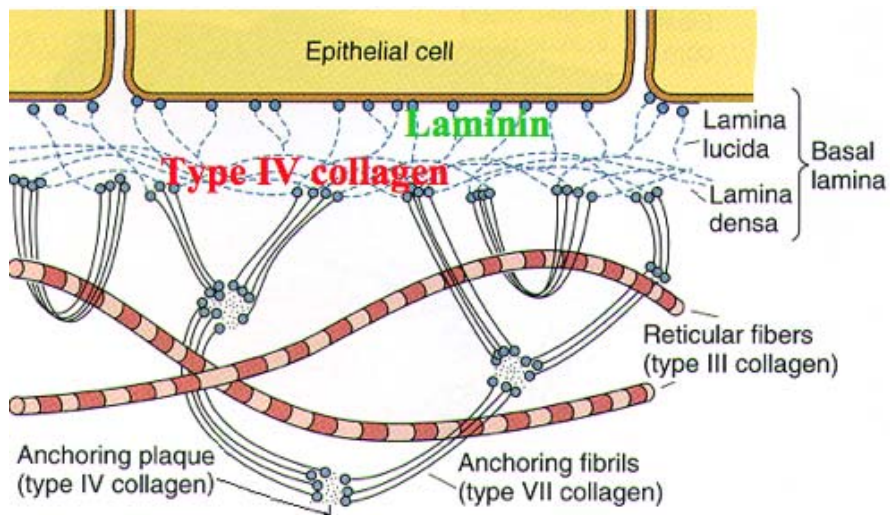
- ✚ La **lamina basale** è in gran parte **sintetizzata dalle cellule che vi poggiano**.
- ✚ Al microscopio elettronico la membrana basale appare costituita da due componenti:
  - **lamina basale**: elaborata dalle cellule epiteliali.
  - **lamina reticolare**: elaborata dalle cellule presenti nel connettivo.





<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26810/figure/A3579/>

Immagine della cornea di embrione di pollo di 6 giorni di cui una parte dell'epitelio è stata rimossa per mettere in evidenza **le cellule epiteliali sulla sottostante membrana basale**. Anche la membrana è stata parzialmente rimossa per mostrare il sottostante stroma della cornea, composto da fibrille collagene disposte in modo ortogonale. Barra: 10µm.

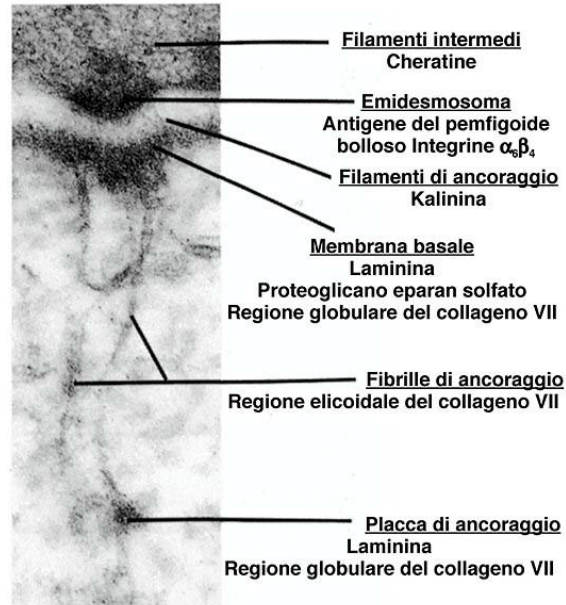


[https://s3.amazonaws.com/classconnection/944/flashcards/831944/png/screen\\_shot\\_2015-10-06\\_at\\_114952\\_am-1503DD883326FDBE772.png](https://s3.amazonaws.com/classconnection/944/flashcards/831944/png/screen_shot_2015-10-06_at_114952_am-1503DD883326FDBE772.png)



## Microfotografia elettronica della lamina basale dell'epitelio della cornea

(x 165.000)



Gartner

## Lamina Basale – [4]

**LAMINA BASALE:** Costituita da:

- **Lamina lucida**, elettron-trasparente, di 50 nm di spessore, costituita da:
  - ✚ glicoproteine **laminina** ed **entactina**
  - ✚ **integrine** e **distroglicani** (glicoproteine, recettori transmembrana per la laminina), che si proiettano dalla superficie delle cellule epiteliali nella lamina basale

## Lamina Basale – [5]

- **Lamina densa**, elettrone-densa, di 50 nm di spessore, costituita da:
  - Rete di **collagene tipo IV** rivestita, sia sul lato della lamina lucida che dalla lamina reticolare, dal proteoglicano **perlecano**.
  - Le catene laterali di **eparan solfato** che si proiettano dall'asse proteico del perlecano formano un **polianione**.
  - La faccia della lamina densa, dalla parte rivolta verso la lamina reticolare, possiede **fibronectina**.

## Lamina Basale – [6]

- ✚ **Nella lamina lucida la LAMININA** si collega a:
  - **collagene tipo IV**
  - **eparan solfato** (del perlecano)
  - **integrine** e **distroglicani** delle cellule epiteliali
- ✚ Determinando così l'**ancoraggio** delle cellule epiteliali alla membrana basale.

## Lamina Basale – [7]

- ✚ La lamina basale, a sua volta, è ben ancorata alla lamina reticolare tramite:
  - **fibronectina**
  - **fibrille di ancoraggio** (collagene tipo VII)
  - **microfibrille** (fibrillina), ecc
- ✚ Tutte sostanze elaborate dai **fibroblasti** del connettivo.

## LAMINA RETICOLARE – [1]

(elaborata dai fibroblasti)

- ✚ Composta da **collageni tipo I e III**
- ✚ Situata all'interfaccia tra la lamina basale ed il sottostante tessuto connettivo
- ✚ Spessore che varia a seconda dalle **forze di frizione** cui è sottoposto il sovrastante epitelio:
  - sottile sotto gli epitelii che delimitano gli alveoli polmonari.
  - molto spessa nella pelle.

## LAMINA RETICOLARE – [1]

(elaborata dai fibroblasti)

- ✚ I collagene tipo I e III del tessuto connettivo si agganciano alla lamina reticolare, dove interagiscono e si legano alle microfibrille e alle fibrille di ancoraggio della lamina reticolare.
- ✚ Inoltre c'è **un'interazione fra i gruppi basici del collagene ed i gruppi acidi dei glicosaminoglicani della lamina densa.**
- ✚ I siti della **fibronectina** che si legano al **collagene** ed ai **glicosaminoglicani** rafforzano ulteriormente l'ancoraggio della lamina basale alla lamina reticolare.

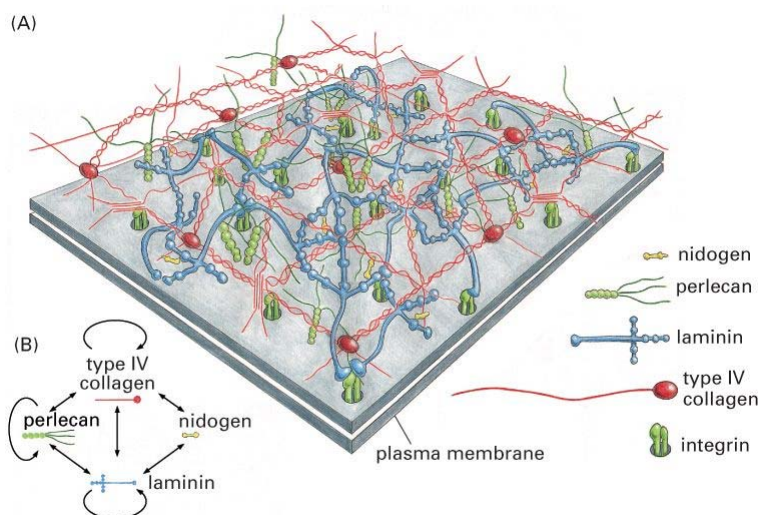
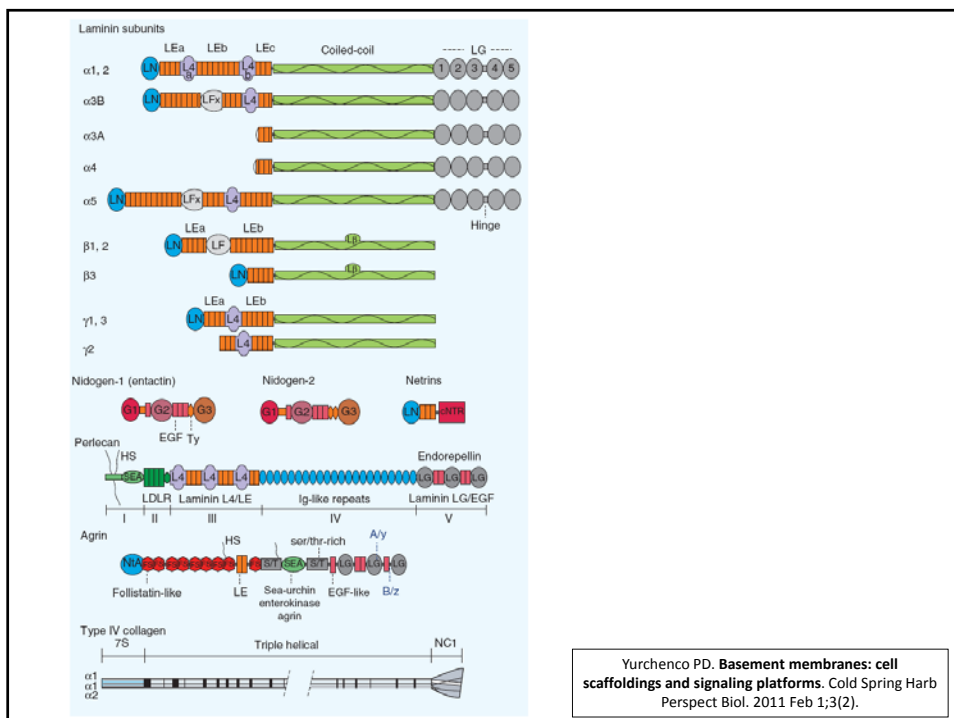
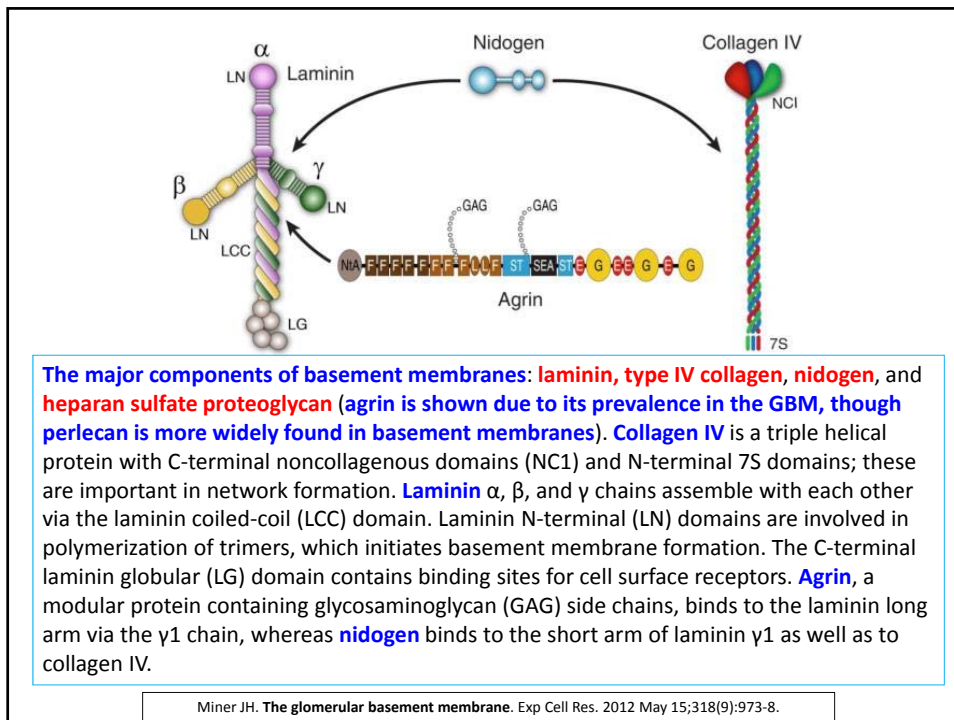
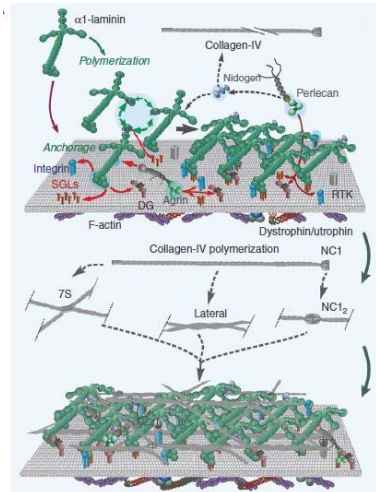


Figure 19-58. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26810/figure/A3581/?report=objectonly>



## Assemblaggio della lamina basale mediante laminina che polimerizza



Vedi didascalia

Yurchenco PD. Basement membranes: cell scaffoldings and signaling platforms. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011 Feb 1;3(2).

### Didascalia Figura Yurchenco

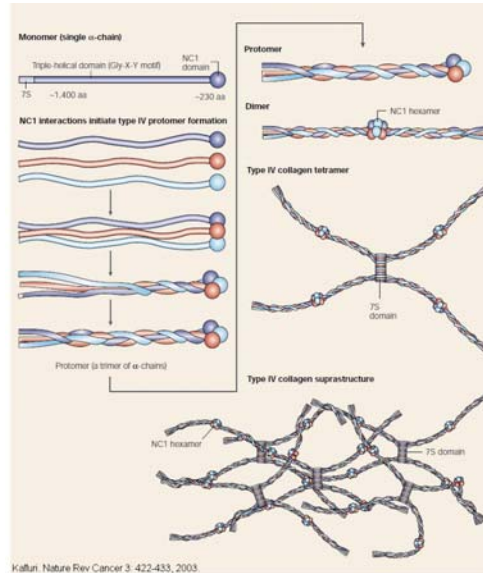
**Figure 3. Basement membrane assembly.** (A) Steps in the assembly of a basement membrane initiated by a polymerizing laminin. The laminin LG domains bind to a competent cell surface through sulfated glycolipids (SGL), available integrins and  $\alpha$ -dystroglycan, promoting laminin polymerization through its LN domains. The  $\alpha$ -LN domain also binds to sulfatides and integrins, forcing the laminin onto its side and enabling activation of a new subset of integrins. Nidogens bind to the coiled-coil domain of laminin and to type IV collagen, forming a stabilizing bridge (the collagen also binds to the developing basement membrane through other poorly characterized interactions). Type IV collagen polymerizes to form a second covalently stabilized network. Agrin and perlecan bind to the laminin coiled-coil and to nidogen respectively and also bind to dystroglycan (DG), integrins, and sulfated glycolipids, establishing collateral linkages to additional receptors. (Legend continued on following page.)

**Figure 3. (Continued)** Heparin-binding growth factors (GF) bind to the heparan sulfate chains and to their receptor tyrosine kinases (RTK), activating signaling pathways in concert with integrin activation. (B) Steps

Yurchenco PD. Basement membranes: cell scaffoldings and signaling platforms. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011 Feb 1;3(2).

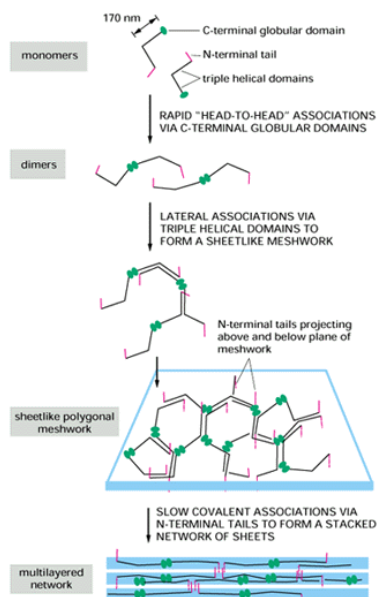


## Formazione delle reti di Collagene di tipo IV – [1]

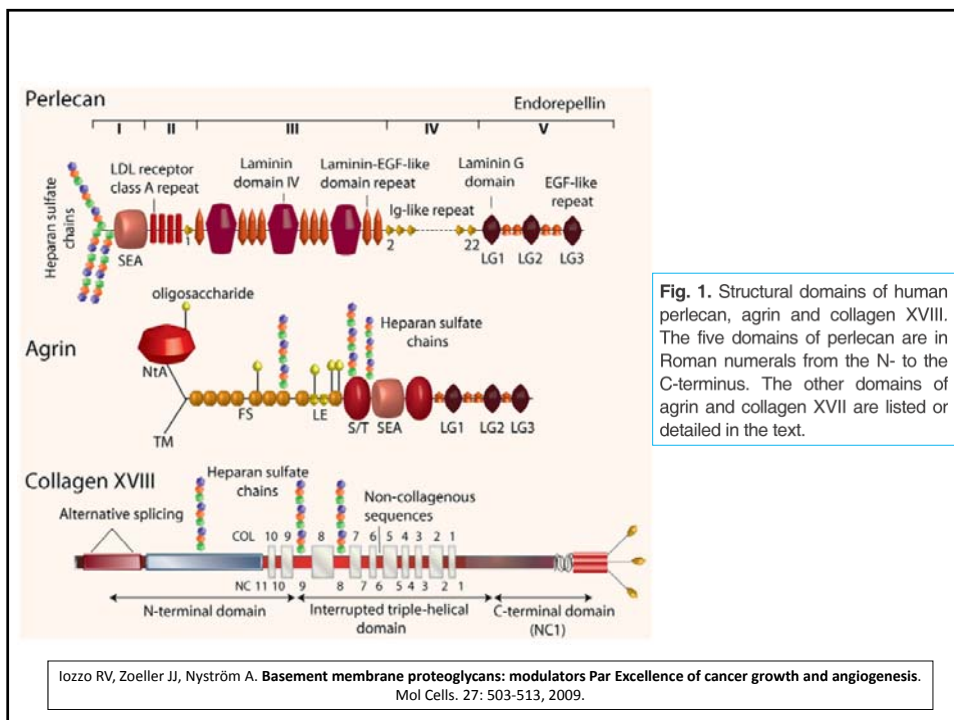
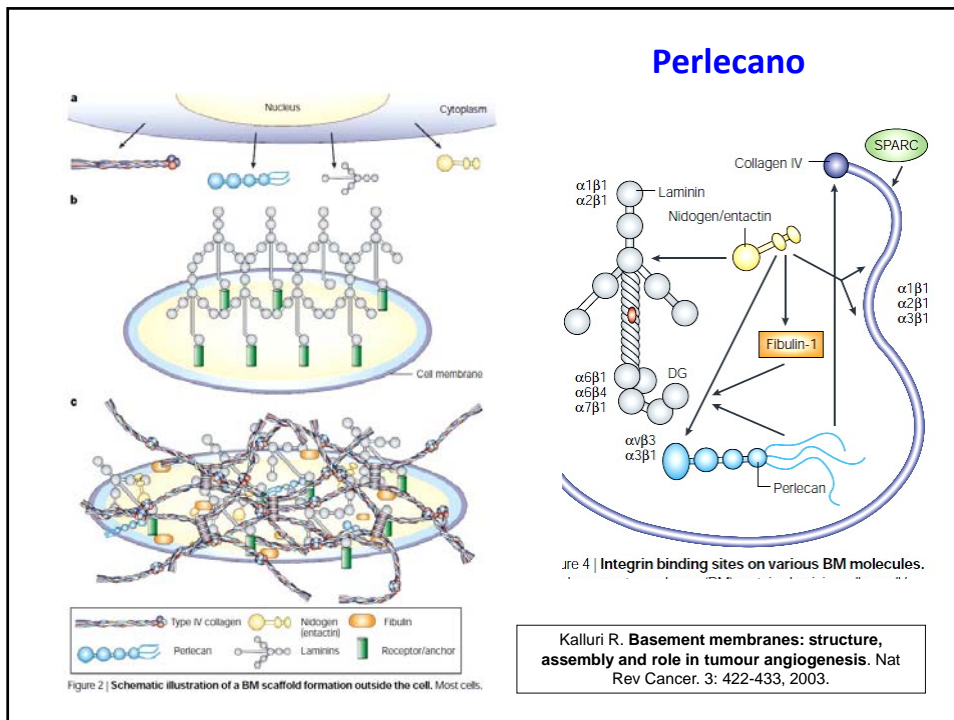


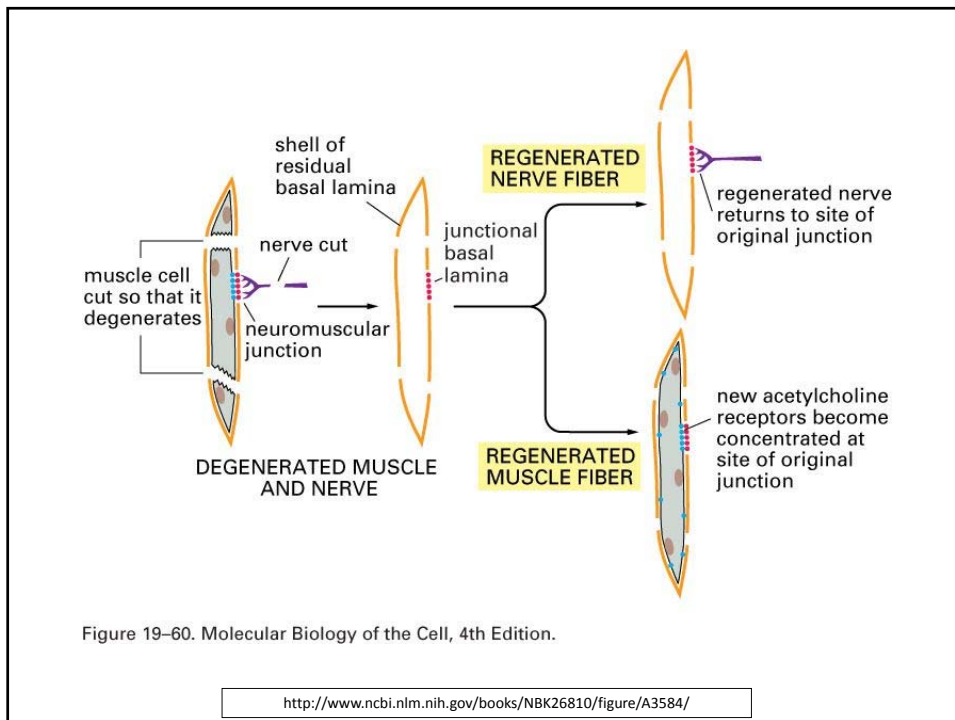
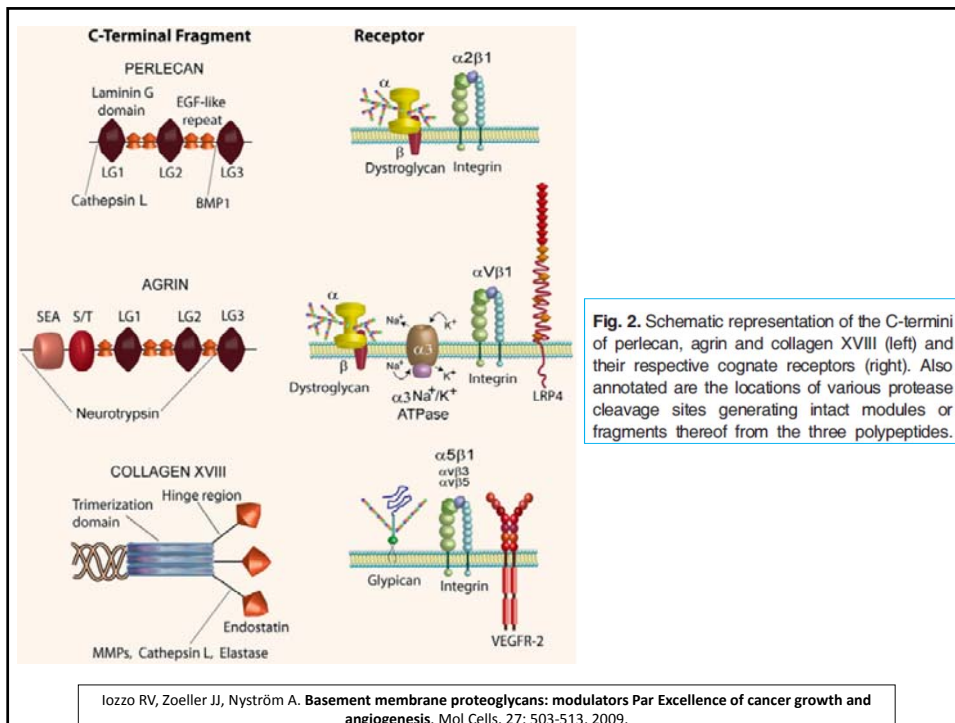
Kalluri R. Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis. Nat Rev Cancer.3: 422-433, 2003.

## Formazione delle reti di Collagene di tipo IV – [2]

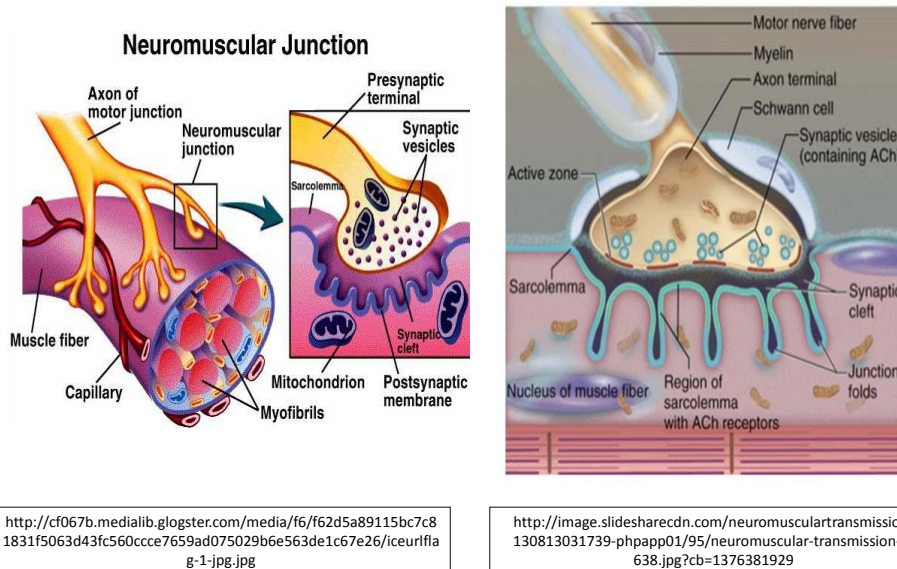


<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28430/figure/A5184/>





## Giunzione neuromuscolare - [1]



## Giunzione neuromuscolare - [2]

- ✚ Nei vertebrati, la lamina basale che circonda la cellula muscolare separa le membrane plasmatiche della cellula nervosa e della cellula muscolare a livello delle sinapsi;
- ✚ Nella regione sinaptica la lamina ha caratteristiche chimiche distintive, contenendo **isoforme speciali del collagene di tipo IV e della laminina** e un proteoglicano ad eparan solfato chiamato **agrina**.
- ✚ In seguito a danno al nervo o al muscolo la lamina basale a livello della sinapsi gioca un ruolo fondamentali nella ricostruzione della sinapsi nella localizzazione corretta.
- ✚ Disfunzioni dei componenti della membrana basale a livello della sinapsi sono responsabili di alcune forme di distrofia muscolare, in cui i muscoli si sviluppano in modo corretto ma in seguito, nell'arco della vita, vanno incontro a degenerazione.

Alberts et al., 2015

**Gruppi di proteoglicani basati sui siti con i quali si associano**

- Il proteoglicano **serglycina** si trova in vescicole di secrezione delle cellule endoteliali e emopoietiche.
- Tre gruppi di proteoglicani extracellulari includono:
  - lalectani** – aggregano, versicano, neurocano e brevicano – che si associano con l’ialurano nella matrice extracellulare
  - «**Small Leucine-Rich Proteoglycans**» (SLRPs): decorina, biglicano e lumicano
  - Proteoglicani della lamina basale**: perlecano, agrina e collagene XVIII.
- Le due principali famiglie di proteoglicani associati alle cellule sono i **syndecani** transmembrana e i **glipicani** ancorati ad un’ancora di GPI.

Edwards J. **Proteoglycans in prostate cancer**. Nat Rev Urol. 2012 Feb 21;9(4):196-206. doi: 10.1038/nrurol.2012.19.

Seminaro

**Proteoglicani ad eparan solfato della lamina basale –[1]**

- Nonostante il **perlecano** sembri essere il principale HSPG nella maggior parte delle lamine basali, e nella matrice del mesangio, **il principale HSPG del glomerulo è l’agrina**.
- Le catene laterali solfatate dei GAGs dell’agrina conferiscono un’elevata carica negativa.
- Il dominio N-terminale dell’agrina (NtA) si lega avidamente al braccio lungo della LM-521 mentre il suo C-terminale porta domini che si possono legare a recettori sulla superficie cellulare quali i distroglicani e le integrine.
- Queste proprietà dell’**agrina** suggeriscono che potrebbero essere rilevanti nel **mediare la selettività verso le cariche elettriche** all’interno della barriera di filtrazione glomerulare e nel **collegamento della “membrana” basale glomerulare (GBM) alle cellule adiacenti**.
- Inoltre, le **catene laterali di eparan solfato** sono importanti in alcuni contesti per il **legame e sequestro di fattori di crescita**; uno di questi fattori di crescita secreto dai podociti che deve attraversare la GBM e potrebbe beneficiare dalla presenza di tali catene laterali è il **VEGF**.

Suh JH, Miner JH. **The glomerular basement membrane as a barrier to albumin**. Nat Rev Nephrol. 2013 August ; 9(8): . doi:10.1038/nrneph.2013.109.