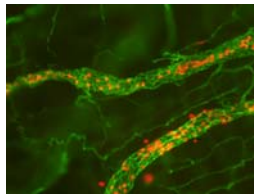
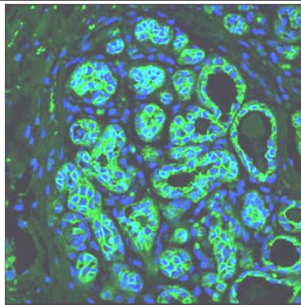


Molecole Adesione

2. Caderine



<http://a.abcam.com/ps/datasheet/images/11/ab11512/E-Cadherin-Primary-antibodies-ab11512-5.jpg>

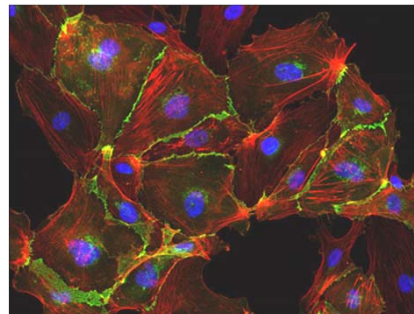


http://www.cellsignal.com/products/images/3199_ifp_070430.jpg

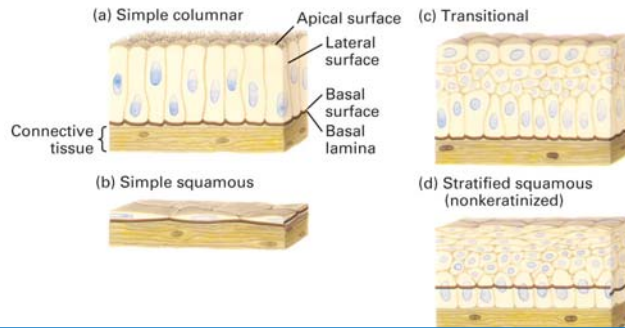
Confocal immunofluorescent analysis of paraffin-embedded human breast carcinoma using **E-Cadherin** (24E10) Rabbit mAb (Alexa Fluor® 488 Conjugate) (**green**). **Blue** pseudocolor = DRAQ5® (fluorescent **DNA** dye).

Immunofluorescent analysis of HUVE cells using **VE-Cadherin** (D87F2) XP® Rabbit mAb #2500 (**green**) and **DAPI /DNA** (blue). **Actin** filaments were labeled with DY-554 phalloidin (**red**).

http://www.cellsignal.com/products/images/4083_huve_ific.jpg



Principal types of epithelium



- External and internal surfaces of organs covered by epithelial tissue = epithelium
- Polarized (plasma membrane organized into >2 discrete regions: apical, lateral and basal)
- Types above:
 - a) **lining stomach** and **cervical tract**;
 - b) line blood vessels and body cavities;
 - c) cavities subjected to expansion and contraction, eg urinary bladder;
 - d) mouth, vagina

A

Right ventricle

B Cardiac myocytes

Adherens junction
Desmosome
Gap junction

C Desmosome

Intermediate filaments
Nucleus
Desmoplakin
Plakophilin
Plakoglobin

(A) Arrhythmogenic right ventricular Cardiomyopathy (ARVC) predominantly affects the right ventricle of the heart. (B) The **intercalated discs** of cardiac myocytes are characterized by gap junctions, **adherens junctions**, and **desmosomes**. (C) Cell-cell adhesion is largely dependent on interaction of intracellular components of the **desmosomal plaque** such as **desmoplakin** and **plakoglobin**.

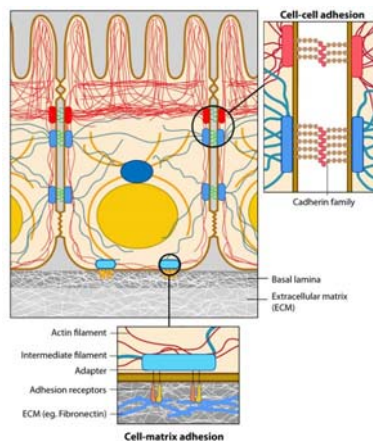
<https://www.jci.org/articles/view/29174/figure/1>

Annu. Rev. Biomed. Eng.
2006. 8:259–87

Deborah Leckband^{1,2} and Anil Prakasam¹

Mechanism and Dynamics of Cadherin Adhesion

Cadherins are essential cell adhesion molecules involved in tissue morphogenesis and the maintenance of tissue architecture in adults. The adhesion and selectivity functions of cadherins are located in their extracellular regions. Biophysical studies show that the adhesive activity is not confined to a single interface. Instead, multiple cadherin domains contribute to binding. By contrast, the specificity-determining site maps to the N-terminal domains, which adhere by the reciprocal binding of Trp2 residues from opposing proteins. Structural cooperativity can transmit the effects of subtle structural changes or ligand binding over large distances in the protein. Increasingly, studies show that differential cadherin-mediated adhesion, rather than exclusive homophilic binding between identical cadherins, direct cell segregation and the organization of tissue interfaces during morphogenesis. Force measurements quantified both kinetic and strength differences between different classical cadherins that may underlie cell sorting behavior. Despite the complex adhesion mechanisms and differences in binding properties, cadherin-mediated cell adhesion is also regulated by many other biochemical processes. Elucidating the mechanisms by which cadherins organize cell junctions and tissue architecture requires not only quantitative, mechanistic investigations of cadherin function but also investigations of the biochemical and cellular processes that can modulate those functions.



Un importante ruolo per le caderine

**ADESIONE NELLE GIUNZIONI ADERENTI E NEI
DESMOSOMI**

<http://www.mechanobio.info/figure/1384241826996.jpg.html#>

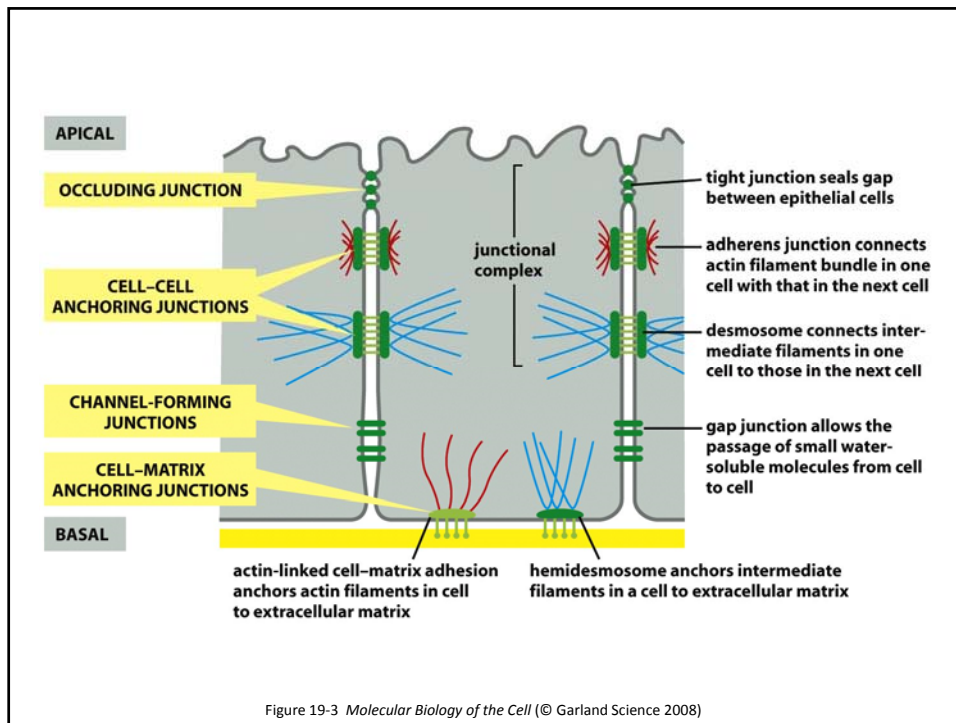
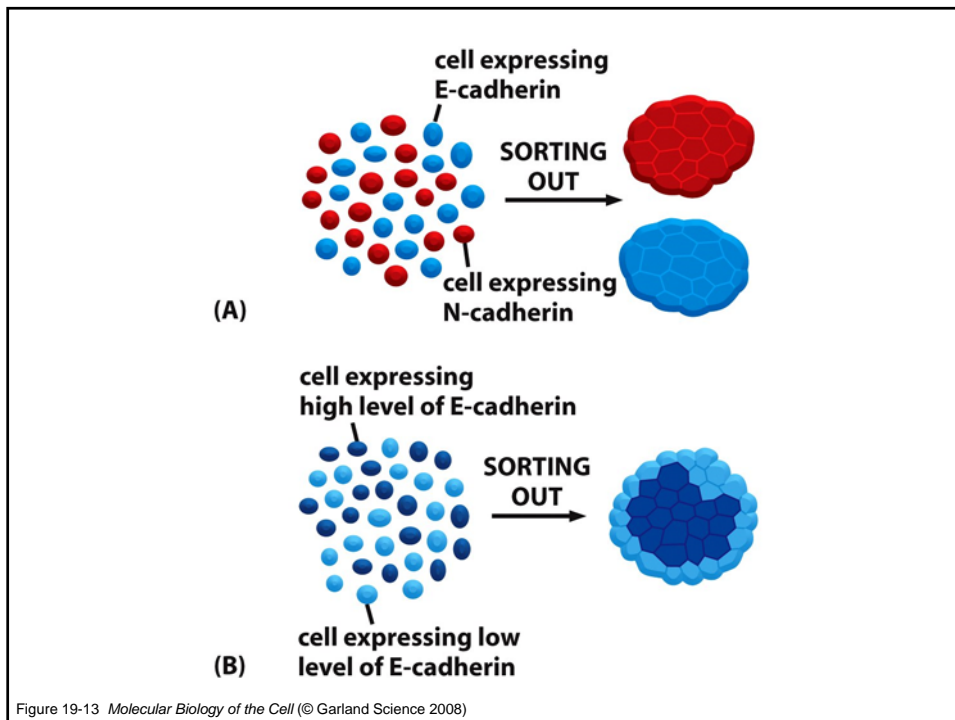
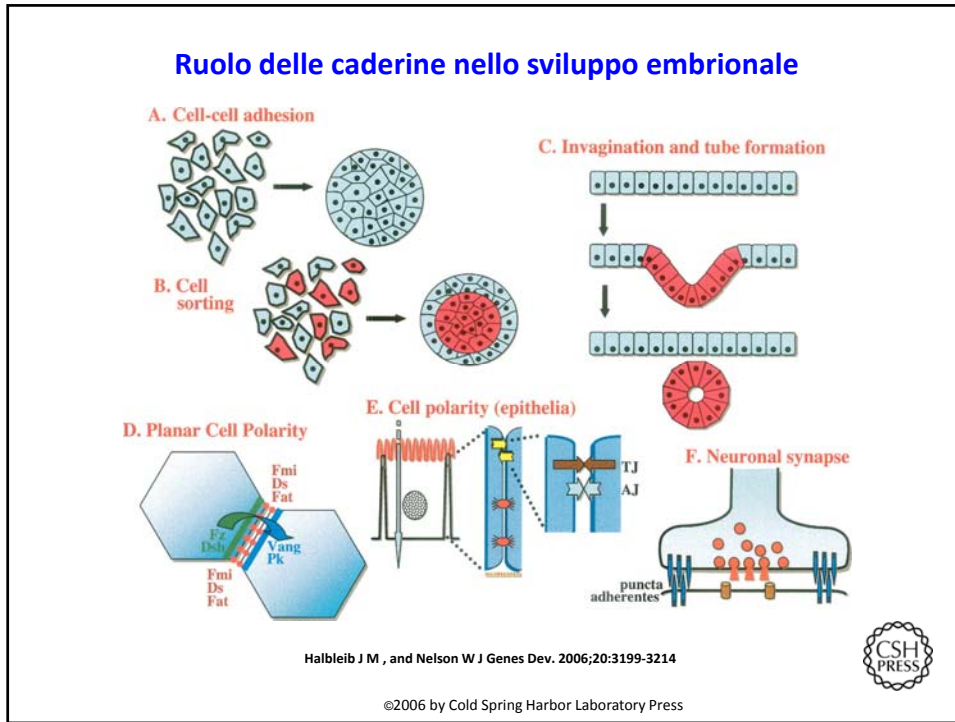
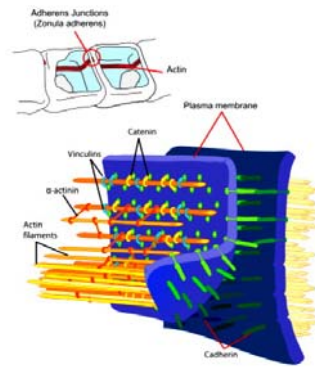


Table 19-2 Anchoring Junctions

JUNCTION	TRANSMEMBRANE ADHESION PROTEIN	EXTRACELLULAR LIGAND	INTRACELLULAR CYTOSKELETAL ATTACHMENT	INTRACELLULAR ANCHOR PROTEINS
<i>Cell-Cell</i>				
adherens junction	cadherin (classical cadherin)	cadherin in neighboring cell	actin filaments	α -catenin, β -catenin, plakoglobin (γ -catenin), p120-catenin, vinculin, α -actinin
desmosome	cadherin (desmoglein, desmocollin)	desmoglein and desmocollin in neighboring cell	intermediate filaments	plakoglobin (γ -catenin), plakophilin, desmoplakin
<i>Cell-Matrix</i>				
actin-linked cell-matrix adhesion	integrin	extracellular matrix proteins	actin filaments	talin, vinculin, α -actinin, filamin, paxillin, focal adhesion kinase (FAK)
hemidesmosome	integrin $\alpha 6\beta 4$, type XVII collagen (BP180)	extracellular matrix proteins	intermediate filaments	plectin, dystonin (BP230)

Table 19-2 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)





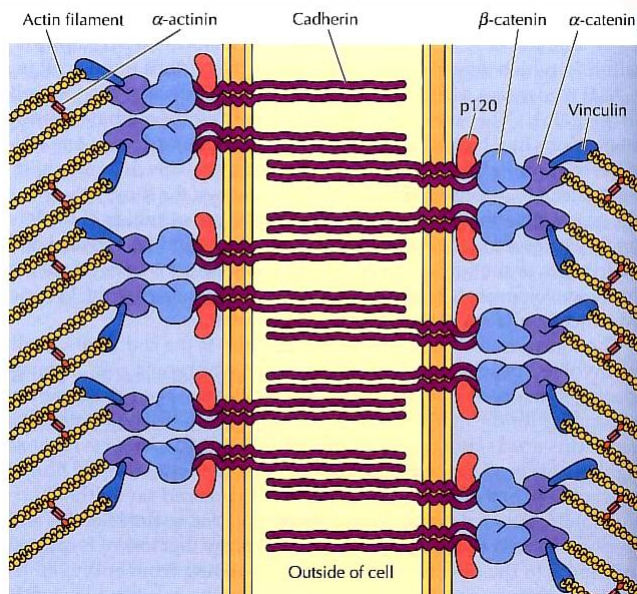
Giunzioni

GIUNZIONI ADERENTI (DESMOSOMI A CINTURA; ZONULAE ADHERENS)

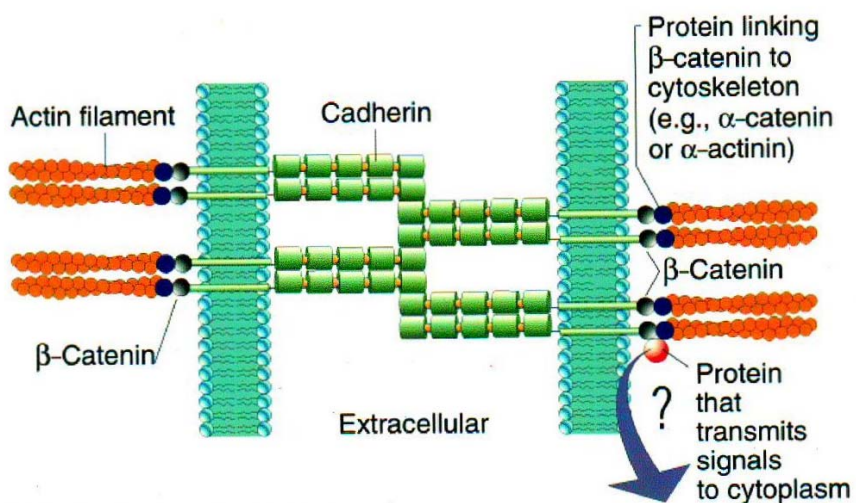
Zonula adherens (desmosomi a cintura)

- ✦ **Interazione con i filamenti di actina** all'interno della cellula.
- ✦ Composta della **molecola di adesione** transmembrana **E-caderina**.
- ✦ La coda intracellulare della E-caderina si lega alla **β-catenina** sul versante citoplasmatico della membrana plasmatica, formando un complesso **caderina-catenina**.
- ✦ Questo complesso si lega a sua volta alla **α-catenina** e al citoscheletro di **actina**.
- ✦ La componente extracellulare della molecola di E-caderina si lega al **Ca²⁺** rendendo l'integrità morfologica e funzionale della zonula adherens dipendente dal calcio.
- ✦ La resistenza allo stress meccanico è limitata.
- ✦ Forma una banda o cintura continua che circonda completamente la cellula.
- ✦ Spazio di 15-20 nm fra le membrane opposte che è trasparente agli elettroni nelle foto di microscopia elettronica.

Giunzione aderenti – Desmosomi a cintura



Struttura di una giunzione aderente (1)



Desmosomi («maculae adherens») (1)

- ✦ Giunzioni adesive a forma di disco (diametro: circa 1 μm) presenti in diversi tessuti.
- ✦ Sono **particolarmente abbondante nei tessuti soggetti a stress meccanici** (es. **muscolo cardiaco**, **strati epiteliali della cute** e della **cervice uterina**).
- ✦ Come succede nelle giunzioni aderenti, contengono **caderine** che legano le due cellule attraverso un ristretto spazio extracellulare.
- ✦ Le caderine dei desmosomi (**desmogleine** e **desmocolline**) hanno domini con struttura diversa rispetto alle caderine classiche presenti nelle giunzioni aderenti.
- ✦ Densse **placche citoplasmatiche**, sulla superficie interna delle membrane plasmatiche, servono da siti di ancoraggio ripiegati ad ansa per i **filamenti intermedi**.
- ✦ **I domini citoplasmatici delle caderine dei desmosomi entrano in contatto, mediante altre proteine, con i filamenti intermedi.**

Desmosomi («maculae adherens») (2)

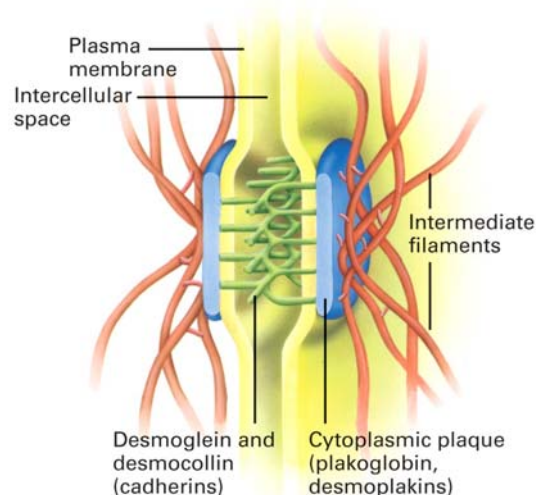
- ✦ La rete tridimensionale di filamenti intermedi fornisce **continuità strutturale e resistenza alla trazione all'intero strato di cellule**.
- ✦ **Pemphigus vulgaris**: malattia autoimmune in cui vengono prodotti anticorpi contro le desmogleine.
 - Malattia caratterizzata dalla perdita dell'adesione cellula-cellula nell'epidermide e da una estesa produzione di bolle nella cute.

Filamenti intermedi e giunzioni cellulari

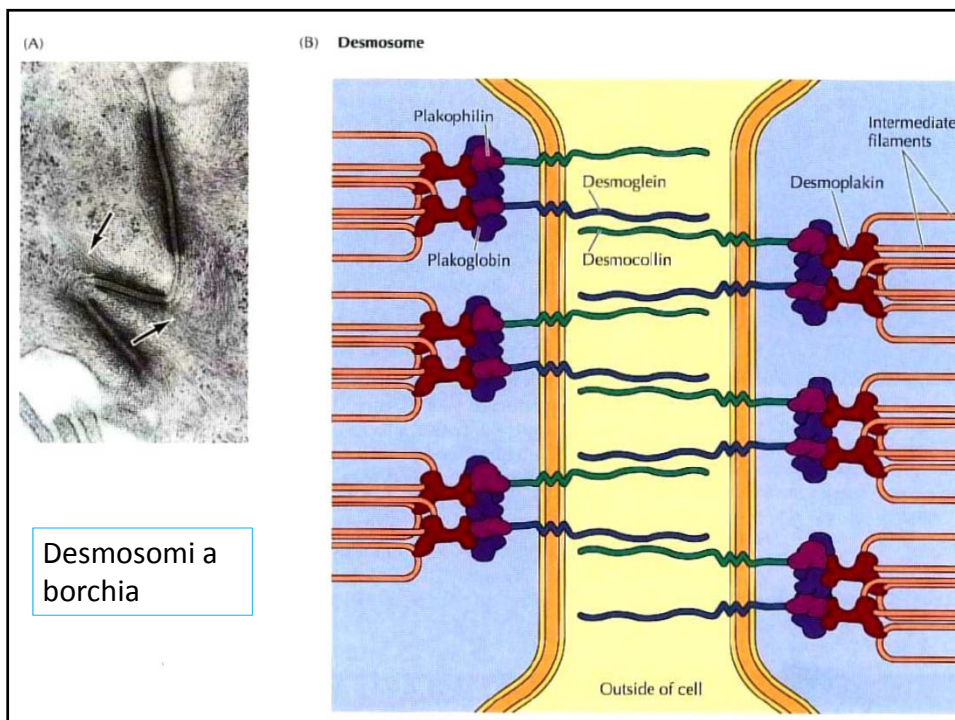
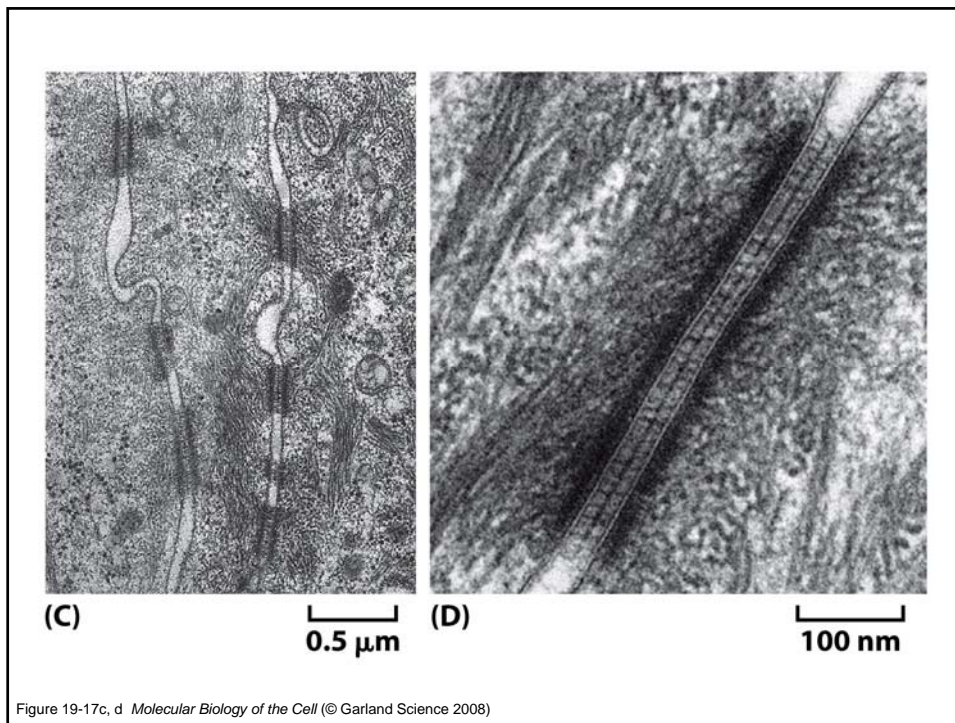
- ✚ Le interazioni fra cellule negli strati cellulari dei tessuti o organi quali l'epidermide e il cuore è mediata in parte da **desmosomi**.
- ✚ Queste giunzioni cellula-cellula usano molecole di adesione specifiche dei desmosomi, Ca^{2+} -dipendenti, quali le **desmogleine** e le **desmocolline**, e quindi si ancorano a diversi **Filamenti Intermedi** in modo tipo cellulare-specifico:
 - alle **cheratine** negli **epiteli**
 - alla **desmina** nei **cardiomiociti**
 - alla **vimentina** nelle cellule della *arachnoid mater* e *pia mater* delle membrane (**meningi**) che avvolgono il sistema nervoso centrale, e anche in **cellule endoteliali specializzate**.

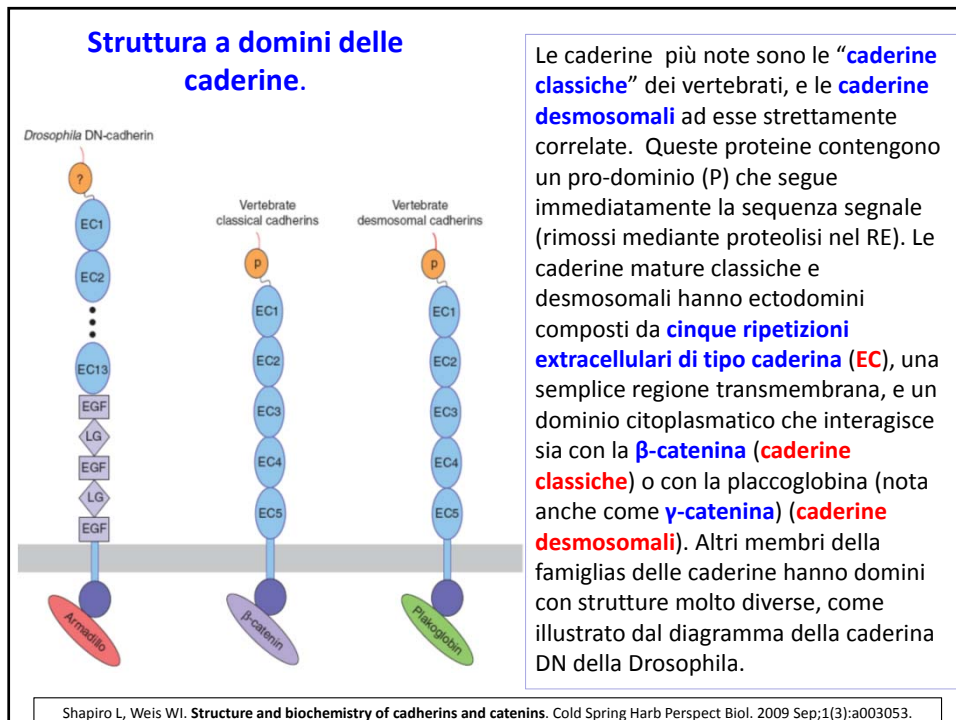
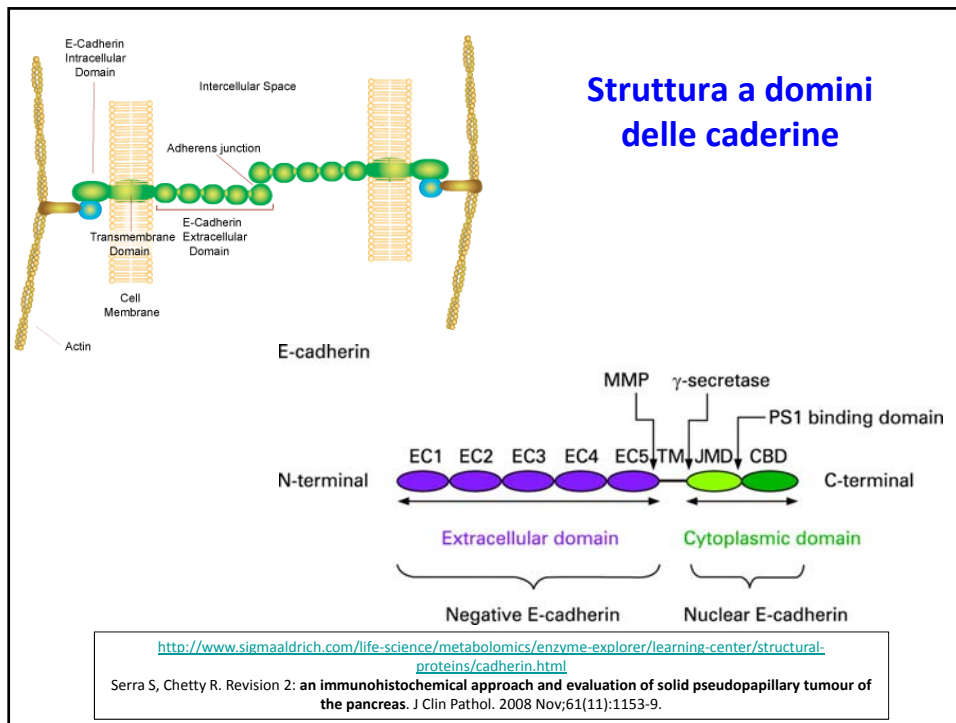
Herrmann et al. *Intermediate filaments: from cell architecture to nanomechanics*. *Nature Rev Mol Cell Biol* 8, 562-573, 2007.

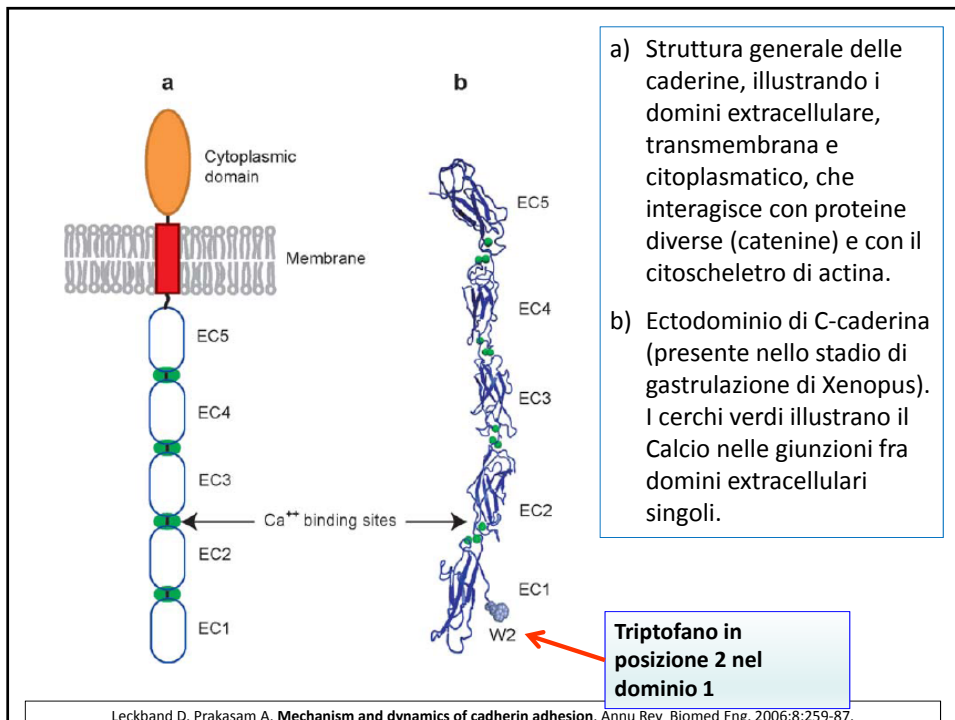
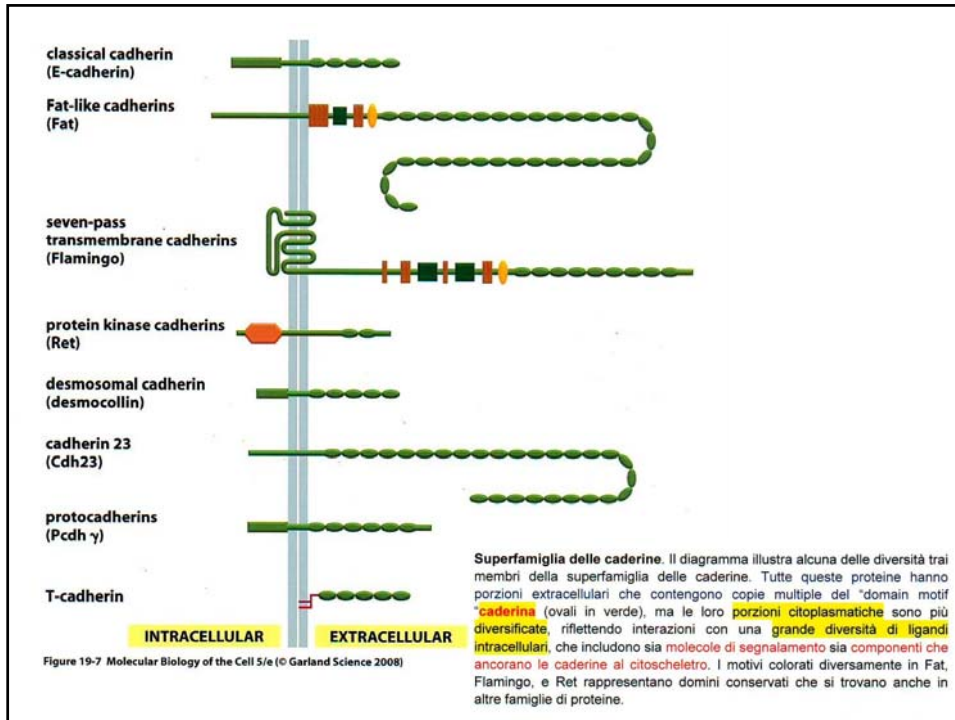
Desmosoma fra cellule epiteliali



Fungono da "rivetti" tra cellule

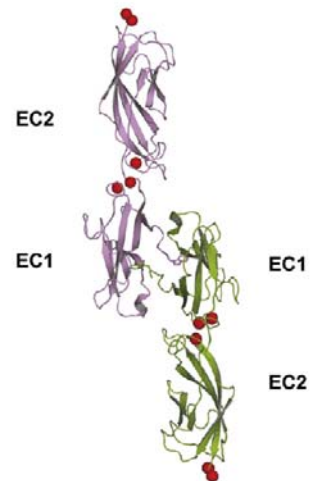




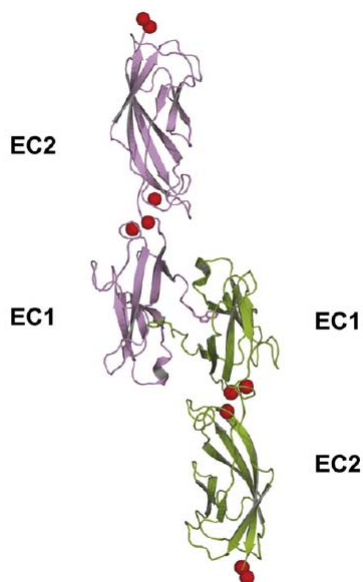


Caderine classiche (tipo I) (1)

- ✚ Sono state le prime ad essere identificate e sono nominate in funzione dei tessuti in cui sono state identificate.
- ✚ Il dominio extracellulare consiste in un **pre-dominio N-terminale** seguito da **5 domini EC**; il EC5 è caratterizzato da 4 cisteine conservate non presenti negli altri domini.
- ✚ Il **EC1** contiene un **triptofano** [W] conservato in posizione 2 nella proteina matura [W2] e una **tasca idrofobica** in grado di accomodare il W2 di un dominio EC1 vicino.



Coombe D.R., Dye D.E.: **Feature, Structure and Classification of Adhesion Molecules: An Overview**, In: *Adhesion Molecules* (Preedy V.R. ed.) CRC Press, 2010

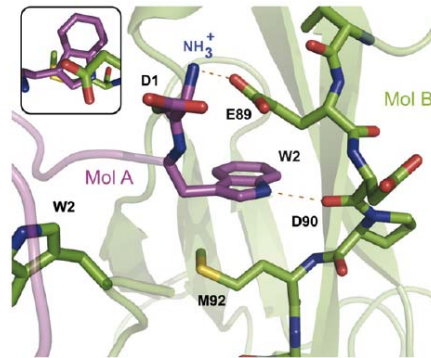


Schema della struttura del dimero di filamenti dei domini EC1-EC2 di E-caderina umana.

Le due molecole sono correlate da un asse di simmetria binaria. Ogni molecola interagente inserisce il suo residuo Trp-2 nella tasca accettrice della molecola correlata della diade. Tre atomi di Ca^{2+} , qui illustrati da cerchi rossi, si trovano all'interfaccia fra i singoli domini caderinici della E-caderina, in questo modo conferendo rigidità alla molecola.

● Atomi di Ca^{2+}

Parisini E et al. **The crystal structure of human E-cadherin domains 1 and 2, and comparison with other cadherins in the context of adhesion mechanism.** J Mol Biol. 2007 Oct 19;373(2):401-11.



Dettagli delle interazioni tra la **porzione N-terminale** della molecola A (magenta) e la **tasca acettrice idrofobica** della molecola B (verde) all'interno di un dimer di filamenti. Le linee tratteggiate mostrano i **legami ionici** fra i residui **^AAsp1-NH₃⁺** e **^BGlu89**, nonché i **legami di idrogeno** fra **N^H dell' ^ATrp2** e il **gruppo carbonilico di ^BAsp90**. Anche la **disposizione accatastata** dei residui **^BGlu89**, **^ATrp2** e **^BMet92** (vedi inserto in alto a sinistra) probabilmente contribuisce alla stabilizzazione di questa interazione, di tipo «chiave-serratura», che si osserva in tutte le molecole di caderina.

Parisini E et al. The crystal structure of human E-cadherin domains 1 and 2, and comparison with other cadherins in the context of adhesion mechanism. J Mol Biol. 2007 Oct 19;373(2):401-11.

Table 19-3 Some Members of the Cadherin Superfamily

NAME	MAIN LOCATION	JUNCTION ASSOCIATION	PHENOTYPE WHEN INACTIVATED IN MICE
<i>Classical cadherins</i>			
E-cadherin	many epithelia	adherens junctions	death at blastocyst stage; embryos fail to undergo compaction
N-cadherin	neurons, heart, skeletal muscle, lens, and fibroblasts	adherens junctions and chemical synapses	embryos die from heart defects
P-cadherin	placenta, epidermis, breast epithelium	adherens junctions	abnormal mammary gland development
VE-cadherin	endothelial cells	adherens junctions	abnormal vascular development (apoptosis of endothelial cells)
<i>Nonclassical cadherins</i>			
Desmocollin Desmoglein	skin skin	desmosomes desmosomes	blistering of skin blistering skin disease due to loss of keratinocyte cell-cell adhesion
T-cadherin Cadherin 23	neurons, muscle, heart inner ear, other epithelia	none links between stereocilia in sensory hair cells	unknown deafness
Fat (in <i>Drosophila</i>) Fat1 (in mammals)	epithelia and central nervous system various epithelia and central nervous system	signal-relaying junction (planar cell polarity) slit diaphragm in kidney glomerulus and other cell junctions	enlarged imaginal discs and tumors; disrupted planar cell polarity loss of slit diaphragm; malformation of forebrain and eye
α , β , and γ - Protocadherins Flamingo	neurons sensory and some other epithelia	chemical synapses and nonsynaptic membranes cell-cell junctions	neuronal degeneration disrupted planar cell polarity; neural tube defects

Table 19-3 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Caderine (1)

- ✚ Superfamiglia di recettori di adesione espressa da tutte le cellule che formano tessuti solidi
- ✚ Mediano **interazioni omotipiche** nelle **giunzioni aderenti**, **giunzione occludenti** (“tight junctions”), **giunzioni comunicanti** (“gap junctions”) e **desmosomi**.
- ✚ Un tipo cellulare può esprimere molteplici caderine.
- ✚ L'espressione di caderine è **tessuto-specifica**.
- ✚ La superfamiglia delle caderine può essere suddivisa nelle:
 - caderine **classiche tipo I e II**
 - caderine **dei desmosomi**
 - **protocaderine**
 - altre **proteine correlate alle caderine**.

Caderine classiche

- ✚ Contengono una **regione N-terminale extracellulare di grandi dimensioni che consiste in domini a botte β ripetuti che contengono siti di legame per il Ca^{2+}** . Il **C-terminale** consiste in una regione transmembrana e in un dominio citoplasmatico, mediante il quale le caderine interagiscono con le catenine, molecole citoplasmatiche che collegano le caderine alle componenti citoscheletriche.
- ✚ Posseggono un **dominio citoplasmatico conservato che interagisce sia con la **catenina- β** che con la **catenina- γ** , che a loro volta si legano alla **catenina- α**** .
- ✚ La **catenina- α** è una proteina che lega l'actina (Actin-binding protein, ABP) che collega il complesso caderina-catenine al citoscheletro. Questo ancoraggio intracellulare è richiesto per **un'adesione cellulare funzionante mediata da caderine**.

Caderine classiche (tipo I) (2)

- ✚ Dopo la rimozione del pre-dominio (nel Reticolo Endoplasmatico), i residui N-terminali [che includono il triptofano in posizione 2 (W2)], formano un «**braccio di adesione**» che interagisce con la «**tasca accettrice**» nel corpo dell'EC1; si forma inoltre un **legame ionico** tra il **N-terminale carico positivamente** di un **asparagina (Asp)** in posizione 1 [D1] e un residuo conservato di **acido glutamico** [E89] vicino alla tasca accettrice.
- ✚ Se questa interazione ha luogo nell'ambito della stessa molecola di caderina, la molecola è «**chiusa**» e **non è in grado di dimerizzare**.
- ✚ La forma «chiusa» è in equilibrio con un forma «**aperta**» che può interagire con altre molecole sulla stessa cellula (**cis**) e quindi fra molecole su cellule vicine (**trans**) per mediare adesione cellula-cellula omofilica.

Caderine classiche (tipo I) (3)

- ✚ Si ha adesione omofilica quando l'ancoraggio tra due molecole diverse è fatto mediante «dimerizzazione con scambio di filamenti» («strand swap»).
- ✚ Un **tripeptide** che consiste in **istidina, alanina e valina** [HAV; aminoacidi 79-81] all'interno di EC1 è una **sequenza di riconoscimento essenziale per l'adesione cellulare mediata dalla caderine di tipo 1**.
- ✚ Le caderine classiche manifestano **specificità omofilica**:
 - La E-caderina si lega più fortemente alla E-caderina di quando non non si legni ad altre caderine.

Caderine classiche (tipo I) (4)

- ✚ I **domini citoplasmatici** delle caderine classiche interagiscono con proteine coinvolte nell'**endocitosi** e nel **segnalamento intracellulare** ed anche con il **citoscheletro di actina**.
- ✚ Le **interazioni con l'actina** sono cruciali per la loro **aggregazione** e per formare **adesioni** cellula-cellula **stabili**.
- ✚ La coda citoplasmatica delle caderine ha un «**juxtamembrane domain**» (**JMD**) e un «**C-terminal catenin-binding domain**» (**CBD**).
- ✚ Il **JMD si lega alla catenina p-120** e stabilizza la molecola sulla superficie cellulare mentre il **CBD si lega alla β -catenina** che lega le caderine classiche al citoscheletro di actina mediante intermediari quali la **α -catenina** e la **vinculina**.

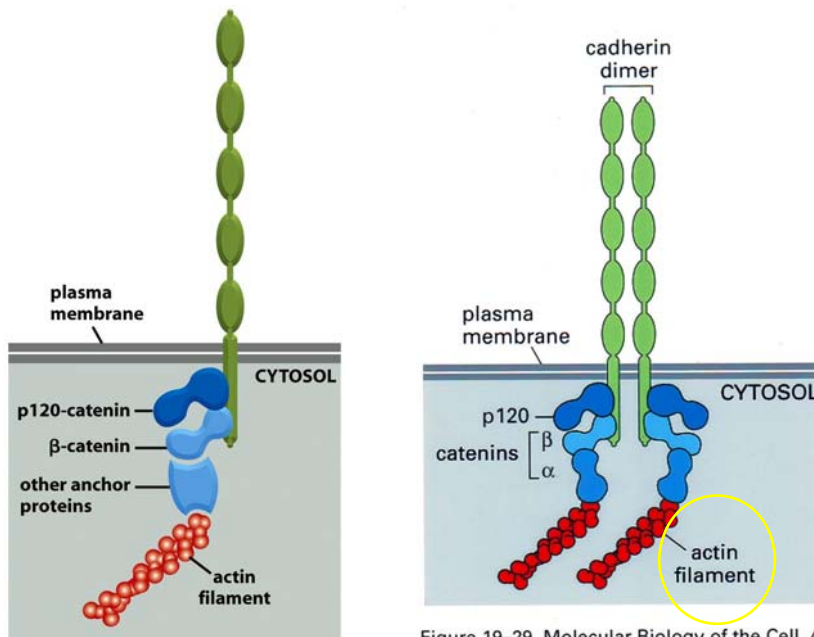
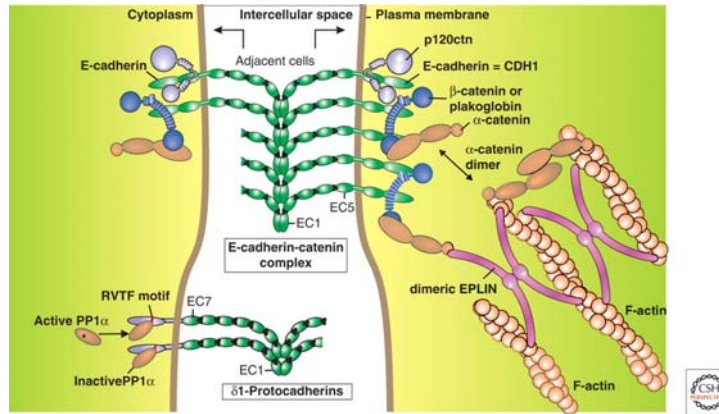


Figure 19-29. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Figure 19-14. Molecular Biology of the Cell (© Garland Science 2008)

Schematic overview of the E-Cadherin-Catenin Complex (CCC) at the junction between two neighboring epithelial cells



The armadillo catenins p120ctn and β-catenin/plakoglobin bind to, respectively, membrane-proximal and C-terminal halves of the cytoplasmic domain of E-cadherin. Left: Monomeric α-catenin binds to the CCC via β-catenin, whereas dimeric α-catenin cannot. Dimeric α-catenin inhibits the F-actin nucleation complex, Arp2/3. In addition to their specific functions in the CCC, both β-catenin and p120ctn have roles in the cytoplasm and in the nucleus, as depicted by double-headed arrows. Right: Dimeric α-catenin can bind and cross-link filamentous actin (F-actin), whereas the monomeric form cannot. On the other hand, EPLIN was recently reported as the 'missing' link that connects the CCC to F-actin [56]. LIM, LIM zinc finger domain; N, N-terminal end or domain. See text for more details and references.

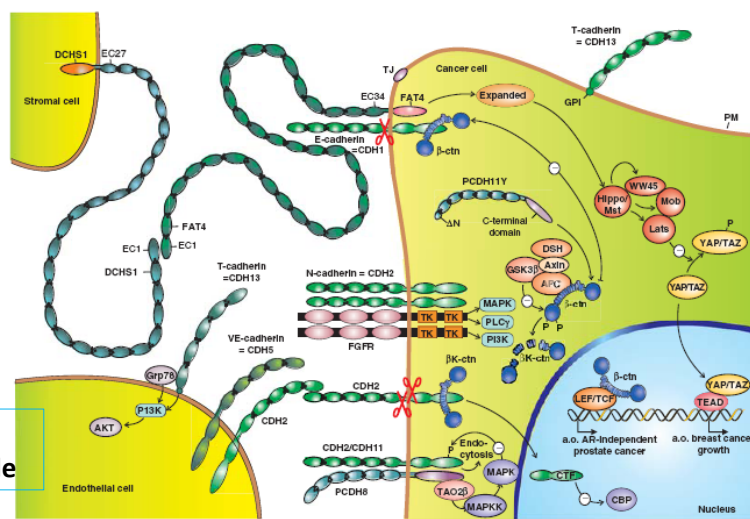
van Roy F, Berx G. The cell-cell adhesion molecule E-cadherin. Cell Mol Life Sci. 2008 Nov;65(23):3756-88

Involvement of Members of the Cadherin Superfamily in Cancer

Cellula tumorale

Cellula stromale

Cellula endoteliale



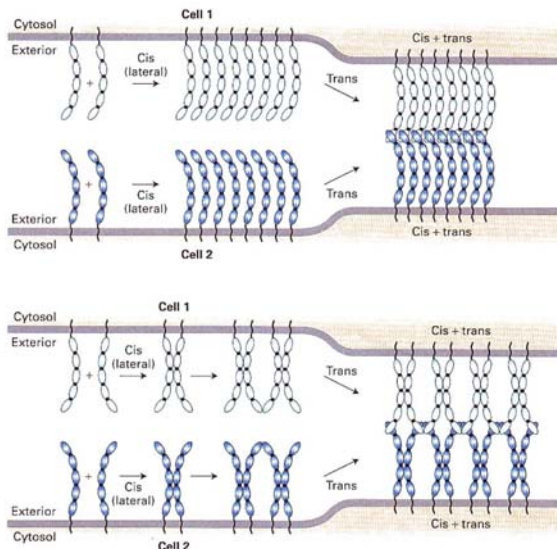
Berx G, van Roy F. Involvement of members of the cadherin superfamily in cancer. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2009 Dec;1(6):a003129.

Interazioni laterali fra molecole di adesione cellulare (CAMs)

- ✚ La formazione di molte adesioni cellula-cellula spesso comporta due tipi di interazioni molecolari:
 1. Monomeri di CAMs su una cellula possono legarsi allo stesso tipo o a un tipo diverso di CAM sulla **cellula adiacente**: **interazioni intercellulari, adesive, o trans**.
 2. CAMs monomeriche **in una cellula** possono aggregarsi sulla membrana cellulare, formando omodimeri o oligomeri di ordine superiore, mediante i loro domini extracellulari, oppure citosolici, o entrambi: **interazioni intracellulari, laterali o cis**.
- ✚ L'aggregazione laterale in una cellula può aumentare la probabilità delle interazioni trans monomero-monomero oppure oligomero-oligomero con gli aggregati di CAMs sulle cellule vicine.
- ✚ Inoltre, la formazione di interazioni trans monomero-monomero può indurre **l'aggregazione laterale che rafforza le interazioni adesive**.

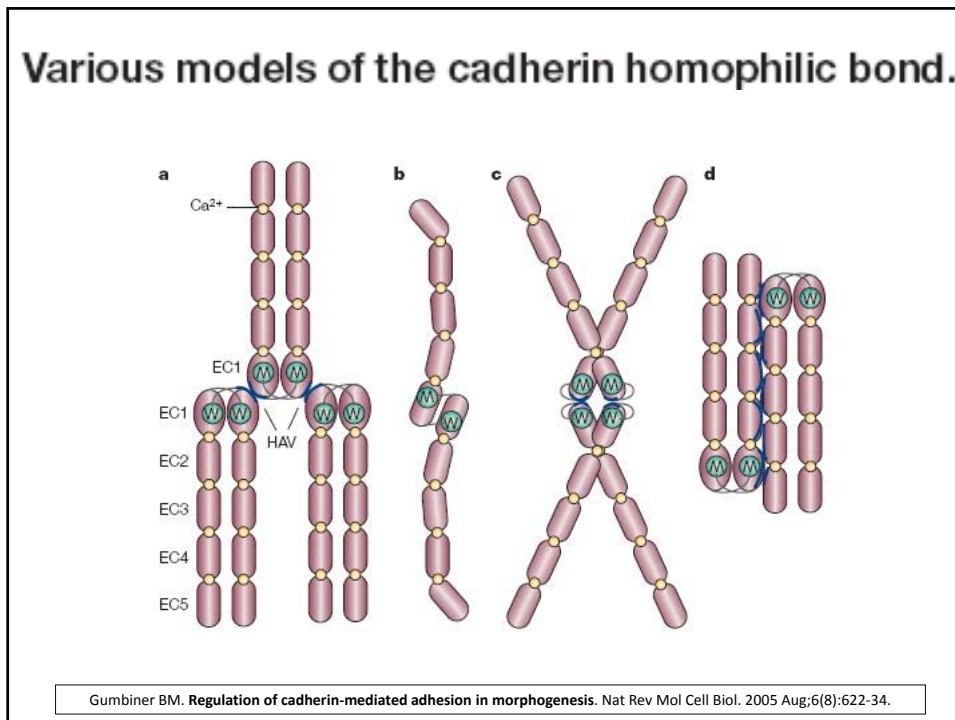
Lodish et al., 7° ed.

Modello per la generazione di adesioni cellula-cellula



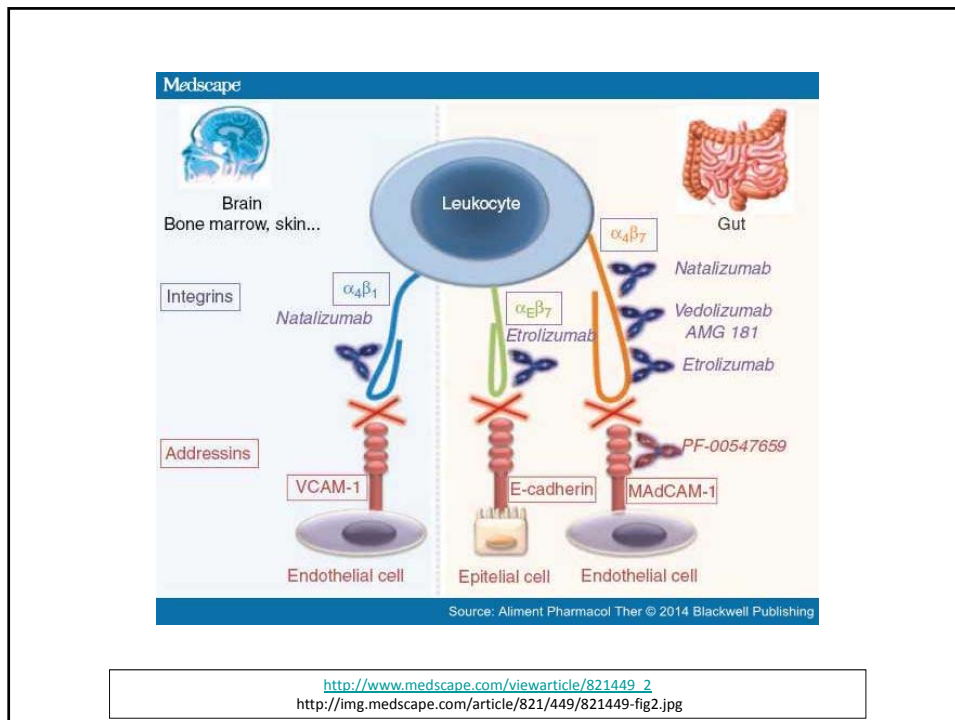
Lodish et al., 7° ed.

- ✚ Interazioni laterali fra CAMs all'interno di una membrana plasmatica di una cellula possono formare **aggregati di monomeri** (*in alto a sinistra*) oppure legare direttamente dimeri e oligomeri superiori (*in basso a sinistra*). I domini delle molecole che partecipano a queste **interazioni cis** variano a seconda del tipo di CAM.
- ✚ Interazioni successive in **trans** fra i domini distali delle CAMs in cellule adiacenti (*in alto a destra*) o interazioni in trans tra oligomeri (*in basso a destra*) generano una **forte adesione tipo-Velcro** fra le cellule.



CADERINE CLASSICHE DI TIPO I: E-CADERINE

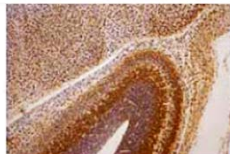
- ✚ Si trovano nella maggior parte dei tessuti epiteliali e sono richieste per molti aspetti della morfogenesi epiteliale.
- ✚ Una **ridotta espressione di caderine** correla con **l'invasività e potenziale metastatico** dei tumori umani, il che suggerisce che la disfunzione delle E-caderine possa contribuire alla progressione dei carcinomi.
- ✚ Oltre che partecipare a legami omofilici, la E-caderina può legarsi all'integrina $\alpha_E\beta_7$.



CADERINE CLASSICHE DI TIPO I N-CADERINE

- La N-caderina è espressa nelle cellule endoteliali, nelle cellule neurali e in alcuni tipi di tessuto muscolare; inoltre ha il potere di promuovere l'attività di crescita dei neuriti.

Anti-N Cadherin antibody images



Immunohistochemistry (Formalin/PFA-fixed paraffin-embedded sections) - N Cadherin antibody (ab12221)

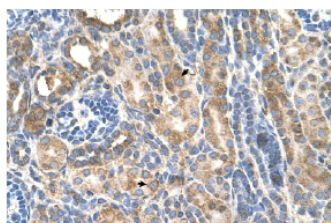
Paraffin-embedded sections of 15-day mouse embryo.
 Antigen retrieval: microwave treatment, 3 minutes x 10 times, 10 mM citrate buffer. Primary antibody: 10 ug/ml ab12221, 1 hour, room temperature. Secondary antibody: Envision plus Colorimetric detection: DAB

http://www.abcam.com/n-cadherin-antibody-ab12221.html#description_images_1

CADERINE CLASSICHE DI TIPO I: P-CADERINE

- ✚ La P- caderina è particolarmente espressa nel tessuto embrionale e nella placenta.
- ✚ L'espressione di P-caderina durante l'embriogenesi è regolata in modo dipendente dalla fase di sviluppo e sembra essere diversa nei topi rispetto agli esseri umani.

Immunohistochemistry-Paraffin: P-cadherin Antibody [NBP1-59222]
- Human kidney Tissue, antibody concentration 4-8ug/ml. Cells with positive label: renal corpuscle cells (indicated with arrows) 400X magnification.



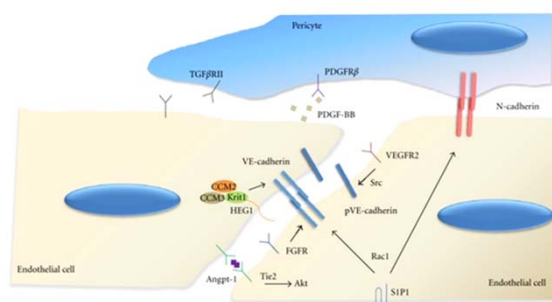
<http://www.novusbio.com/PDFs/NBP1-59222.pdf>

Caderine di tipo II

- ✚ Hanno un **pre-dominio più corto** delle caderine classiche, **mancano di sequenza di riconoscimento HAV** (Histidine, Alanine, Valine), e hanno **due residui** conservati di **triptofano** in **EC1** nelle posizioni 2 e 4 [**W2** e **W4**] della proteina matura (dopo che il pre-dominio è stato eliminato nell'ER), con una **tasca di riconoscimento più ampia**.
- ✚ I domini EC1 di di caderine di tipo II vicine dimerizzano in modo simile a quello delle caderine di tipo I, sia mediante inserimento di W2 e W4 in un sito accettore su una molecola vicina ,che mediante formazione di un **legame ionico** tra il N-terminale e un residuo conservato di acido glutamico.
- ✚ Tuttavia, **le caderine di tipo II hanno una maggiore tendenza a formare legami eterofilici** con altri sotto-membri del tipo II di quanto non lo facciano le caderine di tipo I.
- ✚ Il **dominio intracellulare delle caderine di tipo II** è simile a quello delle caderine di tipo I tranne che nel fatto che il CBD si lega alla **γ-catenina** invece che alla β-catenina.

CADERINE CLASSICHE DI TIPO II: CADERINE 5-12 SCOPERTE RECENTEMENTE

- ✚ La caderina 5 (**VE-caderina**) è ristretta alle **cellule endoteliali** e può essere importante nell'**angiogenesi** e nel controllo della **permeabilità vascolare**.



Murakami M. Signaling required for blood vessel maintenance: molecular basis and pathological manifestations. Int J Vasc Med. 2012;2012:293641; <http://www.hindawi.com/journals/ijvm/2012/293641/fig1/>

Caderine desmosomali (1)

- ✚ Nell'Uomo ci sono 7 caderine desmosomali: tre **DeSmoColline** (DSC 1-3) e quattro **DeSmoGleine** (DSG 1-4).
- ✚ Entrambe le famiglie hanno 5 domini EC, nonostante il 5° dominio sia meno ben conservato.
- ✚ I domini EC1 delle proteine desmocollina e desmogleine sono strutturalmente simili a quelli delle proteine classiche (ad es. contengono un triptofano in posizione 2 [W2] e un acido glutamico in posizione 89 [E89] conservati) ed è probabile che dimerizzino anche essi tramite «strand swapping» (scambio di filamenti).
- ✚ Si ritiene che le caderine desmosomali formino dimeri *cis* all'interno del desmosoma, che interagiscono con dimeri su una cellula vicina, con preferenza fra interazioni eterofiliche fra proteine DSC e DSG.

Caderine desmosomali (2)

- Le proteine **desmocolline** (DSC) e **desmogleine** (DSG) differiscono dalle caderine classiche e una dall'altra nei loro **domini citoplasmatici**.
- Entrambi i gruppi contengono un dominio intracellulare prossimale di ancoraggio alla membrana che corrisponde al JMD delle caderine di tipo I e un «intracellular cadherin segment» (ICS) simile al CBD delle caderine classiche
- Tuttavia il ICS delle proteine DSC e DSG si lega predominantemente alla **γ -catenina** e collega ai **filamenti intermedi**.

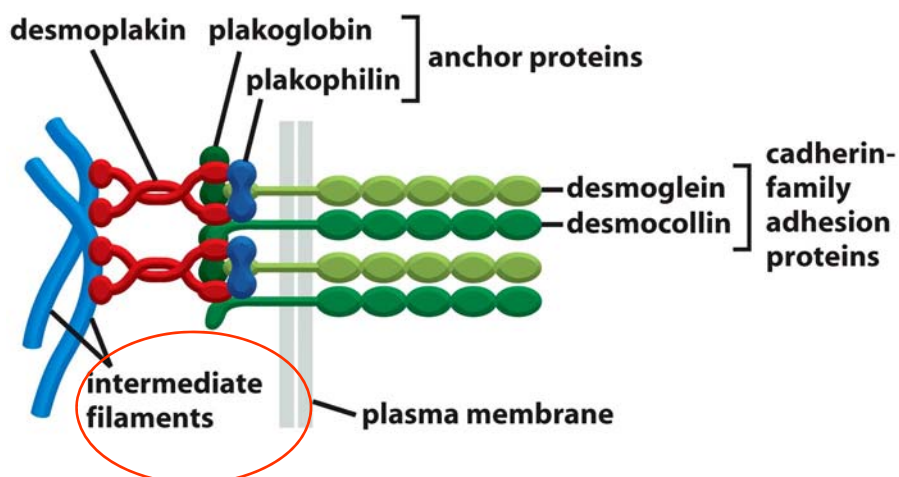
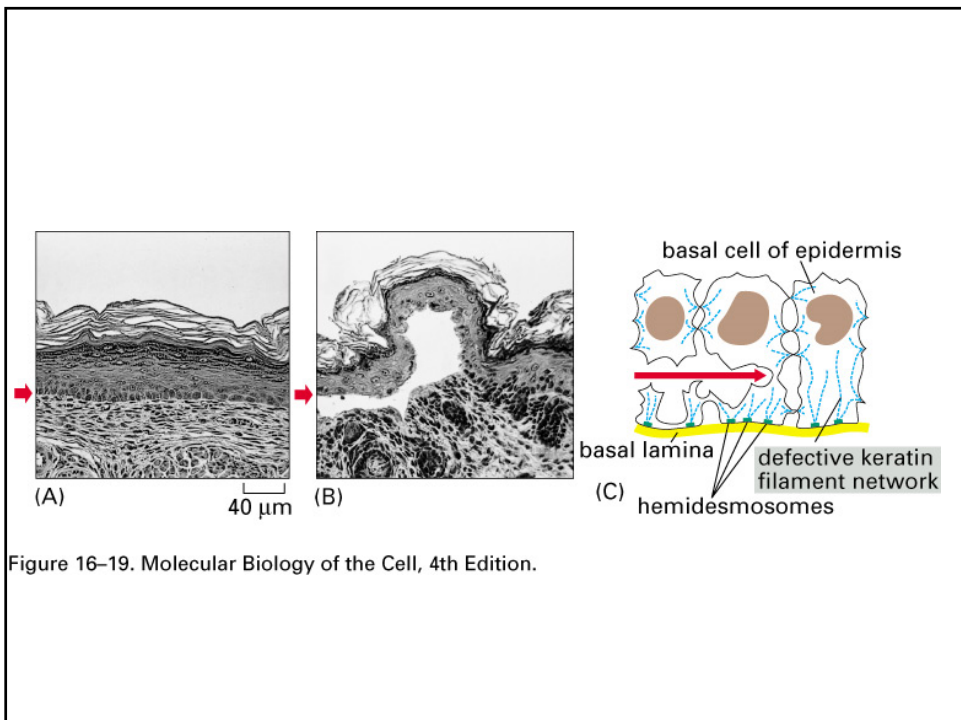
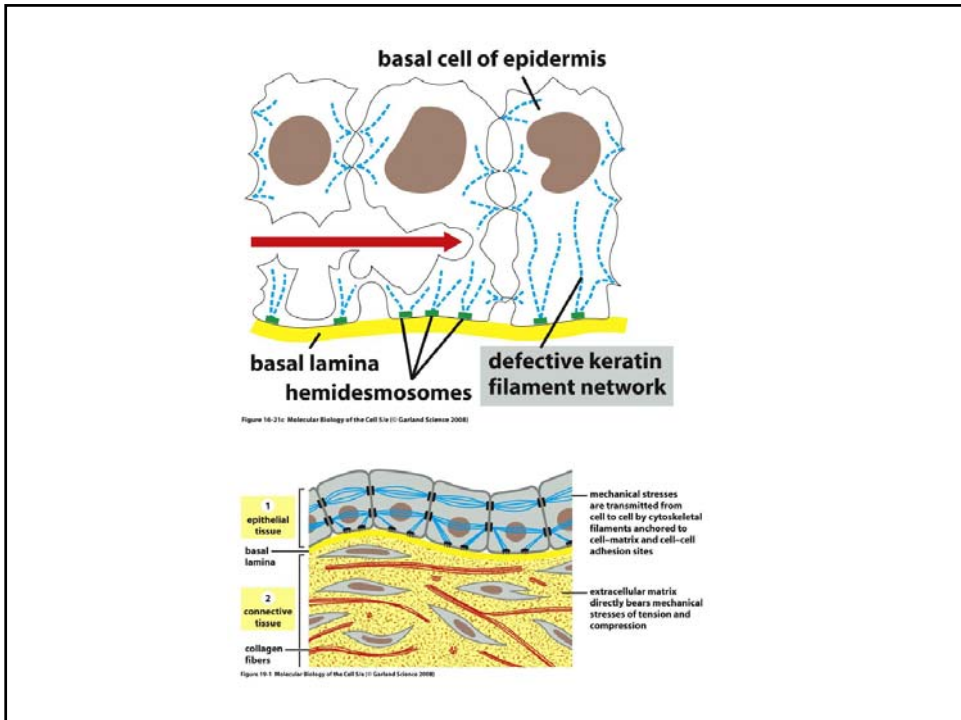


Figure 19-17b *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)



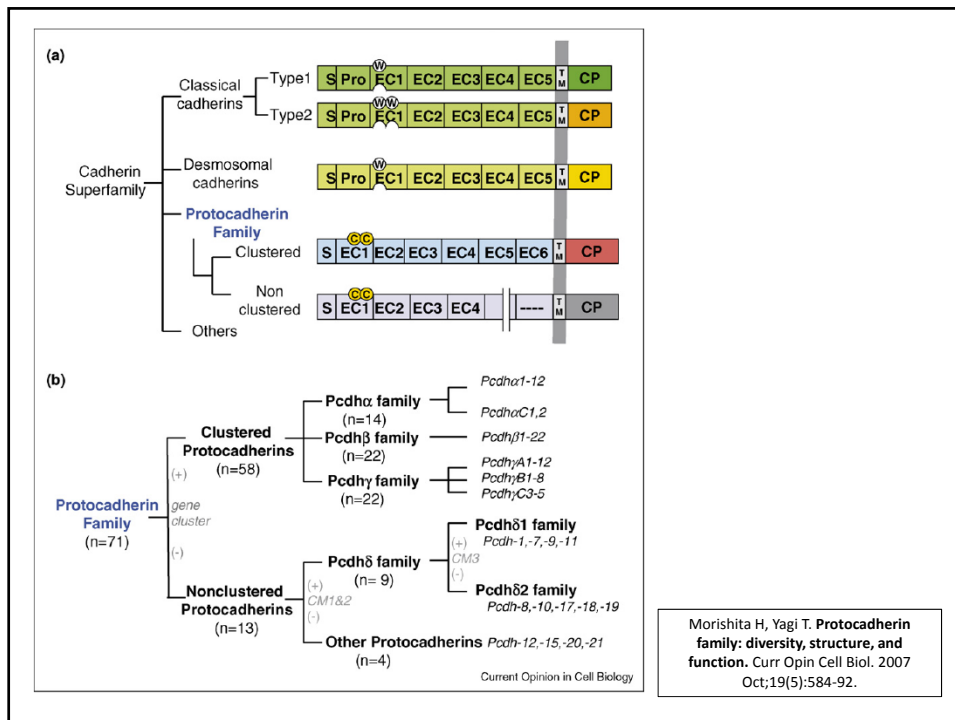
Desmosomes: New Perspectives on a Classic

Kathleen J. Green^{1,2} and Cory L. Simpson¹ *Journal of Investigative Dermatology* (2007) 127, 2499-2515;

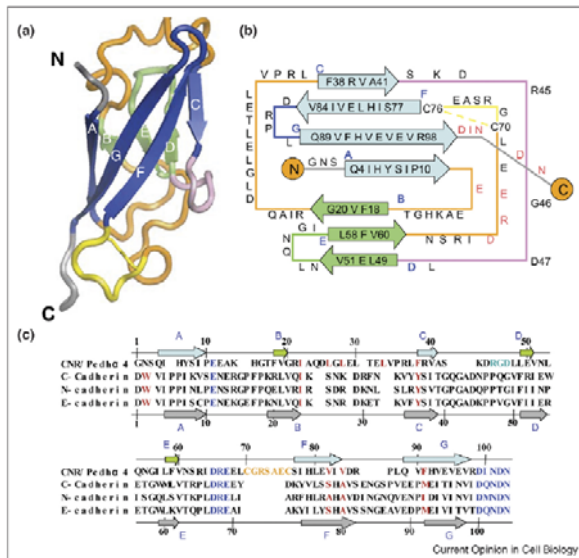
Desmosomes are highly specialized anchoring junctions that link intermediate filaments to sites of intercellular adhesion, thus facilitating the formation of a supracellular scaffolding that distributes mechanical forces throughout a tissue. These junctions are thus particularly important for maintaining the integrity of tissues that endure physical stress, such as the epidermis and myocardium. The importance of the classic mechanical functions of desmosomal constituents is underscored by pathologies reported in animal models and an ever-expanding list of human mutations that target both desmosomal cadherins and their associated cytoskeletal anchoring proteins. However, the notion that desmosomes are static structures that exist simply to glue cells together belies their susceptibility to remodeling in response to environmental cues and their important tissue-specific roles in cell behavior and signaling. Here, we review the molecular blueprint of the desmosome and models for assembling its protein components to form an adhesive interface and the desmosomal plaque. We also discuss emerging evidence of supra-adhesive roles for desmosomal proteins in regulating tissue morphogenesis and homeostasis. Finally, we highlight the dynamic nature of these adhesive organelles, examining mechanisms in health and disease for modulating adhesive strength and stability of desmosomes.

Protocaderine (1)

- ✚ Sono il gruppo più esteso di caderine con almeno 70 membri.
- ✚ Hanno 5 o 7 domini EC, un'unica regione transmembrana e domini citoplasmatici divergenti.
- ✚ I suoi membri **non** contengono un residuo di triptofano in posizione 2 (W2) né un sito accettore conservati nel loro dominio EC1.
- ✚ Invece, hanno **due residui di cisteina conservati e un loop S-S nel loro dominio EC1 e un motivo RGD (arginina, glicina, aspartato).**



Struttura proteica del dominio EC1 di una protocaderina



Morishita H, Yagi T. Protocadherin family: diversity, structure, and function. *Curr Opin Cell Biol.* 2007 Oct;19(5):584-92.

The structural characterization of **the protocadherin EC1 domain** also revealed crucial variations mainly in the loop regions, including the protocadherin-specific disulfide bonded Cys-(X)₅-Cys motif, and **the RGD (Arg-Gly-Asp) motif** [14••] (Figure 2). The Cys-(X)₅-Cys sequence is well conserved among the clustered and non clustered protocadherins, but not in classical cadherins. Structural analysis of the amino acid sequence revealed that the Cys-(X)₅-Cys sequence is not only exposed to solvent as a loop, but also forms a disulfide bond between the cysteine amino acids. Generally, **the disulfide-bonded loops of Cys-X₅-Cys sequences are involved in the protein-protein interactions of viral glycoproteins.** This example suggests that the Cys-X₅-Cys sequence of the protocadherin family could function as a novel adhesion interface. **An RGD motif, well known from integrin ligands,** is shown in the EC1 of CNR/Pcdhα4 to be placed on a loop and exposed to the solvent.

Morishita H, Yagi T. **Protocadherin family: diversity, structure, and function.** *Curr Opin Cell Biol.* 2007 Oct;19(5):584-92.

Protocaderine (2)

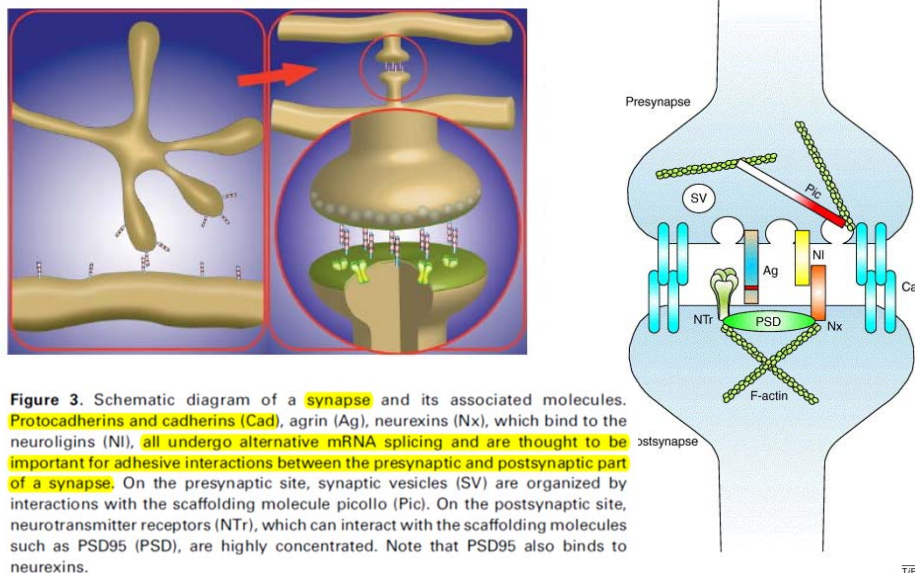
- ✚ E' interessante notare che **le protocaderine mediano adesioni omofiliche e eterofiliche** in conformazione *cis* e possono essere coinvolte in adesione omofilica *trans* dopo avere formato complessi con altre molecole.
- ✚ Sono stati identificati pochi partners di legame per i domini intracellulari, ma uno di questi è la **tirosina chinasi Fyn**, che si lega al dominio costante della famiglia delle α-protocaderine.

Protocadherins

Marcus Frank* and Rolf Kemler†

Protocadherins constitute the largest subgroup within the cadherin family of calcium-dependent cell–cell adhesion molecules. Recent progress in genome sequencing has enabled a refined phylogenetic analysis of protocadherins and led to the discovery of three large protocadherin clusters on human chromosome 5/mouse chromosome 18. Interestingly, many of the circa 70 protocadherins in mammals are highly expressed in the central nervous system. Roles in tissue morphogenesis and formation of neuronal circuits during early vertebrate development have been inferred. In the postnatal brain, protocadherins are possibly involved in the modulation of synaptic transmission and the generation of specific synaptic connections.

Current Opinion in Cell Biology 2002, 14:557–562



Stetefeld J, Ruegg MA. **Structural and functional diversity generated by alternative mRNA splicing.** Trends Biochem Sci. 2005 Sep;30(9):515-21.

Washbourne P, et al., **Cell adhesion molecules in synapse formation.** J Neurosci. 2004 Oct 20;24(42):9244-9.

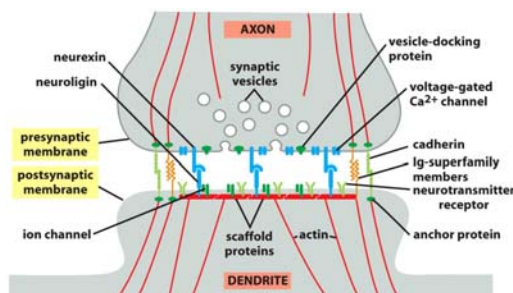


Figure 19-22: Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Diagramma schematico che illustra 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.

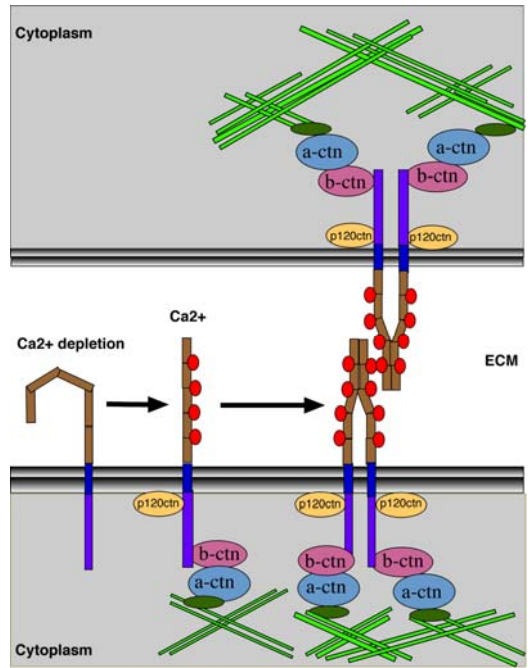


Protocadherins, not prototypical: a complex tale of their interactions, expression, and functions

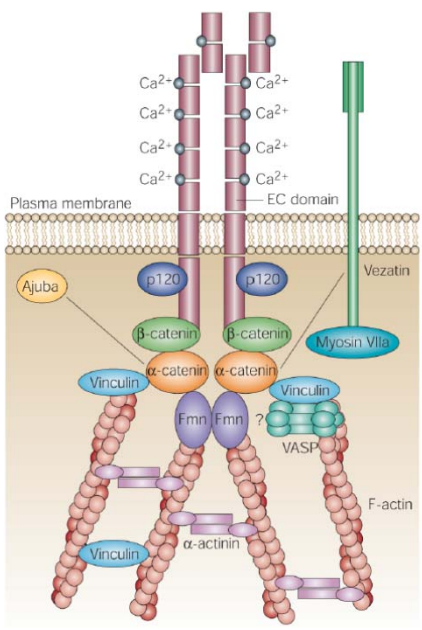
Joshua A. Weiner^{1*} and James D. Jontes^{2**}

The organization of functional neural circuits requires the precise and coordinated control of cell-cell interactions at nearly all stages of development, including neuronal differentiation, neuronal migration, axon outgrowth, dendrite arborization, and synapse formation and stabilization. This coordination is brought about by the concerted action of a large number of cell surface receptors, whose dynamic regulation enables neurons (and astrocytes) to adopt their proper roles within developing neural circuits. The protocadherins (Pcdhs) comprise a major family of cell surface receptors expressed in the developing vertebrate nervous system whose cellular and developmental roles are only beginning to be elucidated. In this review, we highlight selected recent results in several key areas of Pcdh biology and discuss their implications for our understanding of neural circuit formation and function.

- Alcune cellule possono **regolare l'adesività delle loro caderine**.
- Questa regolazione può essere importante per i **riarrangiamenti cellulari che hanno luogo negli epitelii quando questi strati di cellule alterano la loro forma e organizzazione durante lo sviluppo embrionale**.
- Le basi molecolari di questa regolazione sono poco note ma potrebbero coinvolgere la **fosforilazione di proteine di ancoraggio collegate alla coda citoplasmatica delle caderina**.



Un complesso multiproteico nelle giunzioni adiacenti



Vedi didascalia

Kobielak A, Fuchs E. **Alpha-catenin: at the junction of intercellular adhesion and actin dynamics**. Nat Rev Mol Cell Biol. 2004 Aug;5(8):614-25.

Didascalìa Fig. KobielaK & Fuchs, 2004 - 1

- ✚ La regione extracellulare della E-caderina, che contiene domini caderinici extracellulare (EC), subisce **alterazioni conformazionali Ca²⁺-dipendenti** che le permettono di **omodimerizzare** sulla membrana.
- ✚ Mediante interazioni extracellulari con le E-caderine sulle cellule vicine, i dimeri di caderina opposti possono integrare il citoscheletro di actina.
- ✚ La **stabilizzazione dell'adesione intercellulare** richiede il **dominio citoplasmatico della E-caderina**, che **si lega alla β -catenina**. A sua volta la β -catenina si lega all' **α -catenina**, che è fondamentale per **reclutare un gran numero di proteine del citoscheletro**, incluso le proteine formina (Fmn) che nucleano la formazione dell'actina filamentosa (F-actina), e le proteine leganti l'actina **vinculina**, **Ajuba**, **miosina VIIA**, **vezatina**, α -actinina e membri della famiglia di allungamento della F-actina della famiglia dei "vasodilator-stimulated phosphoprotein" (VASP).

KobielaK A, Fuchs E. **Alpha-catenin: at the junction of intercellular adhesion and actin dynamics**. Nat Rev Mol Cell Biol. 2004 Aug;5(8):614-25.

Didascalìa Fig. KobielaK & Fuchs, 2004 - 2

- ✚ Almeno alcune di queste interazioni sono essenziali per la **polimerizzazione e l'organizzazione dell'actina** in funi che aiutano a sigillare le membrane e ad integrare il citoscheletro di actina attorno lo strato epiteliale.
- ✚ Viceversa, la catenina **p120 catenina** (p120), che è correlata alla β -catenina, si lega alla E-caderina mediante un dominio vicino alla membrana e **sembra svolgere un ruolo nel turnover della caderina**, forse regolando il traffico di caderina.

KobielaK A, Fuchs E. **Alpha-catenin: at the junction of intercellular adhesion and actin dynamics**. Nat Rev Mol Cell Biol. 2004 Aug;5(8):614-25.

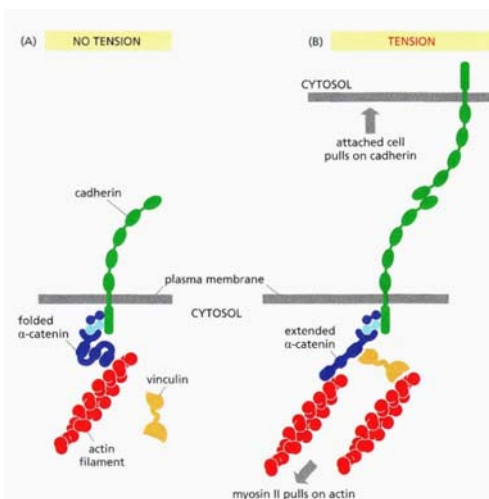
Meccanotrasduzione – caderine - 1

- Le **giunzioni aderenti** sembrano **sentire le forze** che agiscono su di esse e di essere in grado di **modificare il comportamento locale di actina e miosina** per **equilibrare le forze esercitate su entrambi i lati della giunzione**.
- Sono quindi **sensori dinamici di tensione** che **regolano il loro comportamento in risposta a sollecitazioni meccaniche mutevoli**: esempio di **MECCANOTRASDUZIONE**.
- Si ritiene che la meccanotrasduzione nelle giunzioni dipenda, almeno in parte, da **proteine del complesso caderinico che alterano la loro conformazione quando stirate dalla tensione**.
- L' **α -catenina** viene **stirata da una conformazione ripiegata ad una distesa** quando l'attività contrattile aumenta nella giunzione, **esponendo un sito criptico** per un'altra proteina, la **vinculina** che promuove il reclutamento di ulteriore actina nella giunzione.

Alberts, 2015

Meccanotrasduzione – caderine - 2

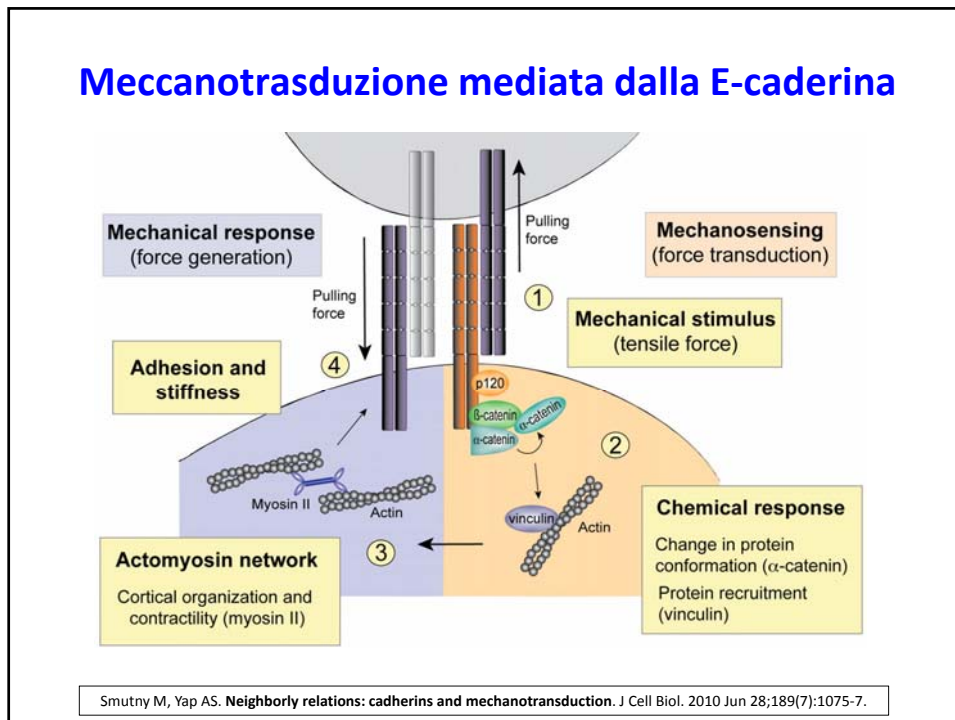
Meccanotrasduzione in una giunzione aderente



Alberts, 2015

- Le **giunzioni cellula-cellula** sono, in grado di **sentire un aumento di tensione** e di rispondere mediante un **rafforzamento dei loro legami all'actina**.
- Quando i **filamenti di actina sono tirati dall'interno della cellula**, tramite miosina non muscolare di tipo II, **la forza risultante fa emergere un dominio nella catenina α , esponendo il sito di legame per la proteina adattatrice vinculina**. La **vinculina** a sua volta **promuove un reclutamento aggiuntivo di actina**, rafforzando i legami tra la giunzione e il citoscheletro.

Meccanotrasduzione mediata dalla E-caderina



Didascalia figura Smutny & Yap - 1

✚ **Meccanotrasduzione mediata dalla E-caderina.** Le forze che agiscono sulla superficie della molecole di E-caderina attivano processi di **meccanosensibilità** che portano a **dosare le risposte meccaniche tra le cellule.**

- 1) In questo modello, la E-caderina coinvolta in interazioni adesive omofiliche funge da recettore di superficie per le forze che stirano le cellule.
- 2) Ciò induce una **cascata intracellulare di segnalamento**, che include eventi quali alterazioni della conformazione delle proteine (in particolare della α-catenina) e reclutamento di proteine quali la vinculina (3 e 4).

Smutny M, Yap AS. **Neighborly relations: cadherins and mechanotransduction.** J Cell Biol. 2010 Jun 28;189(7):1075-7.

Didascalia figura Smutny & Yap - 2

- ✚ La successiva risposta meccanica coinvolge il **citosteleto di actomiosina** (3), che può **alterare la rigidità dell'adesione** (4) mediante diversi processi quali le **alterazioni dell'organizzazione e contrattilità corticale**. Un potenziale risultato finale è che questa risposta cellulare sarà sentita come una **forza di trazione** dalla cellula vicina che inizierà la cascata, portando ad interazioni competitive fra le cellule.

Smutny M, Yap AS. *Neighborly relations: cadherins and mechanotransduction*. J Cell Biol. 2010 Jun 28;189(7):1075-7.

- ✚ Alcune **cadherine** possono **collaborare alla trasmissione di segnali verso l'interno della cellula**. La caderina vasculo-endoteliale (**VE-caderina**), ad esempio, media non solo l'adesione fra cellule endoteliali ma viene anche richiesta per la sopravvivenza dell'endotelio. Nonostante le cellule endoteliali che non esprimono la VE-caderina siano ancora in grado di aderire una all'altra tramite la N-caderina, esse non sopravvivono e vanno incontro ad **apoptosi**. La loro sopravvivenza dipende da una proteina segnalatrice extracellulare chiamata **Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)**, il quale si lega ad un recettore ad attività tirosina chinasi che usa la VE-caderina come co-recettore.

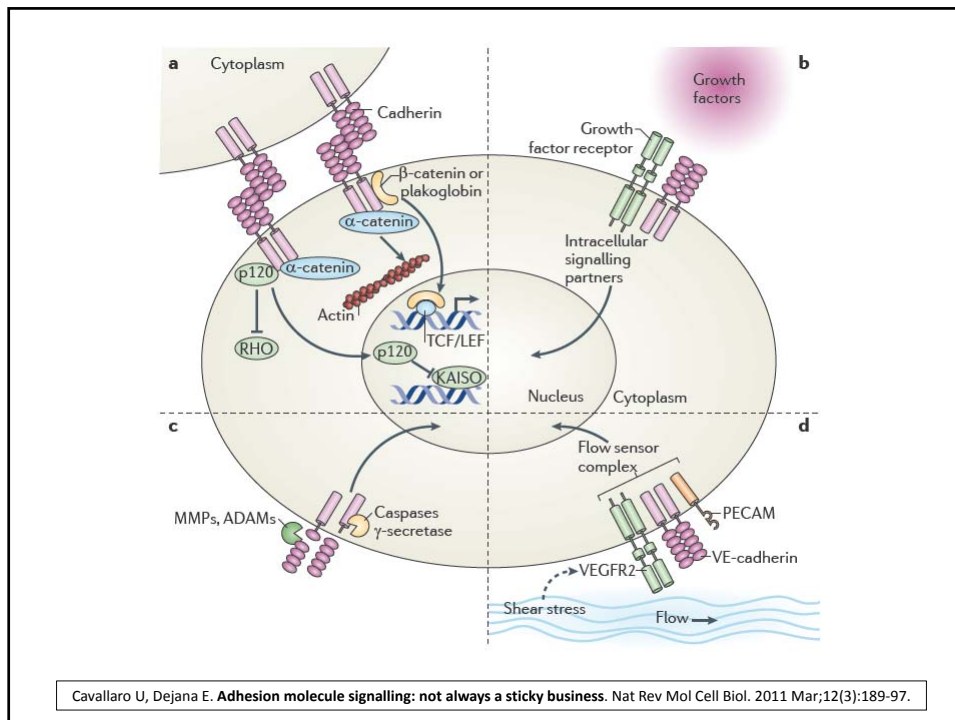
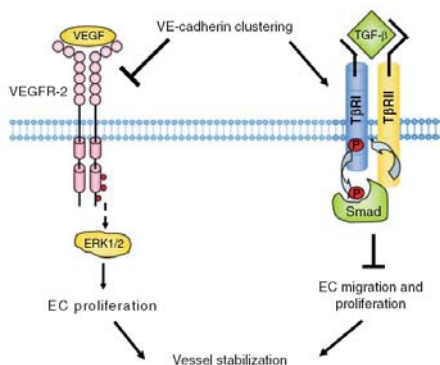


Figure 1 | **Signalling through cadherins.** Schematic view of the signalling pathways regulated by cadherins. **a** | Cadherins may signal indirectly by recruiting signalling proteins, including β -catenin, p120 catenin (p120) and junction plakoglobin (plakoglobin) to the membrane, which, once they are released from the cadherin tail, can translocate to the nucleus and regulate transcription. Unbound p120 can also regulate cell motility by inhibiting the activity of RHO GTPases. When it is free in the cytosol, α -catenin can regulate actin bundling. The recruitment of α -catenin to the cadherin complex is mediated by β -catenin. **b** | Cadherins may form signalling units by interacting with growth factor receptors such as vascular endothelial growth factor 2 (VEGFR2), epidermal growth factor receptor (EGFR), fibroblast growth factor receptor (FGFR), platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) and transforming growth factor- β (TGF β) receptors. Furthermore, they can form signalling units with intracellular signalling partners such as kinases (for example, SRC family kinases and the Tyr-protein kinase CSK (CSK)), as well as with phosphatases such as density-enhanced phosphatase (DEP1; also known as RPTP η), Tyr-protein phosphatase non-receptor type 11 (also known as SHP2) and vascular endothelial protein Tyr phosphatase (VE-PTP; also known as RPTP β). Finally, adaptor proteins such as SHC family members can also form signalling units with cadherins. **c** | After MMP (matrix metalloprotease) or ADAM (a member of the disintegrin and metalloprotease) family protease-mediated shedding of the ectodomain, intracellular proteases such as caspases and γ -secretase cleave the cadherin cytoplasmic tail, which may then translocate to the nucleus and regulate transcription. **d** | Vascular endothelial cadherin (VE-cadherin) in endothelial cells may form a flow sensor complex with platelet endothelial cell adhesion molecule (PECAM) and VEGFR2. This complex transfers intracellular signals that help the cells to adapt to conditions of shear stress. See the main text for more details. LEF, lymphoid enhancer factor; TCF, T cell factor.

Cavallaro U, Dejana E. Adhesion molecule signalling: not always a sticky business. Nat Rev Mol Cell Biol. 2011 Mar;12(3):189-97.

VE-cadherin is a critical endothelial regulator of TGF-beta signalling

(Rudini N, Felici A, Giampietro C, Lampugnani M, Corada M, Swirsding K, Garrè M, Liebner S, Letarte M, ten Dijke P, Dejana E. VE-cadherin is a critical endothelial regulator of TGF-beta signalling. EMBO J. 2008 Apr 9;27(7):993-1004.)



Modello proposto per il ruolo della VE-caderina nell'endotelio quiescente. La VE-caderina regola le vie di segnalazione VEGF/ERK1/2 e TGF-beta/Smad in modo opposto ma con risultato finale identico nelle cellule endoteliali. La formazione del complesso VE-caderina-VEGFR-2 limita la proliferazione cellulare impedendo l'attivazione di ERK1/2 MAPK. La formazione del complesso VE-caderina-TbetaR promuove la fosforilazione indotta da TGF-beta di Smad, il che porta alla stabilizzazione vascolare.

MORFOGENESI

REGULATION OF CADHERIN-MEDIATED ADHESION IN MORPHOGENESIS

Barry M. Gumbiner

Abstract | Cadherin cell-adhesion proteins mediate many facets of tissue morphogenesis. The dynamic regulation of cadherins in response to various extracellular signals controls cell sorting, cell rearrangements and cell movements. Cadherins are regulated at the cell surface by an inside-out signalling mechanism that is analogous to the integrins in platelets and leukocytes. Signal-transduction pathways impinge on the catenins (cytoplasmic cadherin-associated proteins), which transduce changes across the membrane to alter the state of the cadherin adhesive bond.

