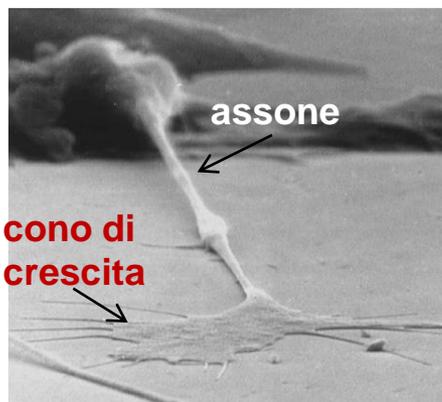
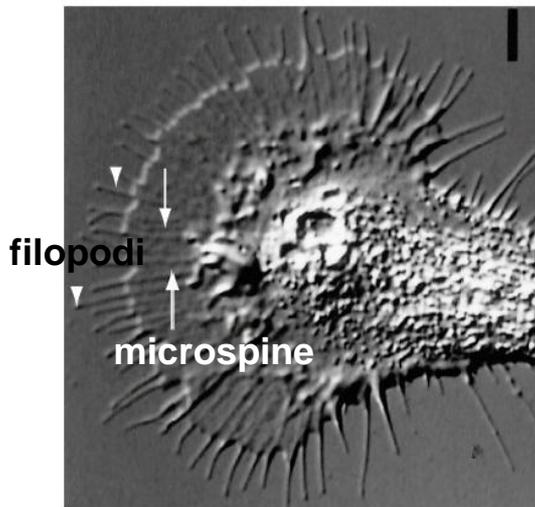


Cono di crescita di un assone



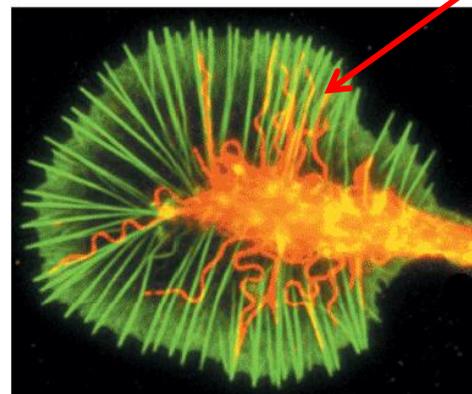
Mentre il **corpo di un assone** mostra pochi segni esterni di attività motoria, la punta, o **cono di crescita**, assomiglia ad un fibroblasto strisciante, molto mobile



(a)

FIGURA 9.75 La struttura di un cono di accrescimento: l'estremità mobile di un assone in crescita. (a) Un'immagine video di un cono di accrescimento *in vivo*. La terminazione si estende in un lamellipodio appiattito che striscia in avanti sul substrato. Sono visibili delle microspine (freccie) all'interno del velo trasparente del lamellipodio e processi sottili detti filopodi (punte di freccia) che sporgono in avanti dal margine guida del lamellipodio. Barra, 5 μm . (b) Micrografia a fluorescenza del cono di accrescimento di un neurone, che mostra i filamenti di actina (in verde), concentrati

■ Filamenti di actina
■ Microtuboli



(b)

MT altamente dinamici, se consolidati potrebbero determinare la direzione della crescita assonale

nel dominio periferico, ed i microtubuli (in arancione), concentrati nella parte centrale del dominio. Vari microtubuli occupano il dominio periferico, dove interagiscono con i fasci dei filamenti di actina. (A: DA PAUL FORSCHER AND STEPHEN J. SMITH, J. CELL BIOL. 107:1508, 1988; B: DA FENG-QUAN ZHOU, CLARE M. WATERMAN-STORER, AND CHRISTOPHER S. COHAN, J. CELL BIOL. VOL. 157, #5, COVER, 2002. ENTRAMBI PER GENT. CONC. DELLA ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS.)

Segnali extracellulari e riarrangiamenti del citoscheletro

Una cellula riarrangia il proprio citoscheletro di actina e si muove in seguito a stimoli esterni: **fattori di crescita, molecole chemoattraenti**, etc.. Questi segnali agiscono tramite **recettori di membrana** che attivano poi una cascata di segnali intracellulari.

Un ruolo particolare è svolto dalla **famiglia Rho delle 'small GTPases'**. Questa famiglia comprende Rho-H, Rac e Cdc42. Queste proteine ciclano tra uno stato attivo (GTP-bound) ed uno inattivo (GDP-bound).

Ciascuna GTPasi sembra avere ruoli distinti nel controllo dell'organizzazione del citoscheletro di actina.

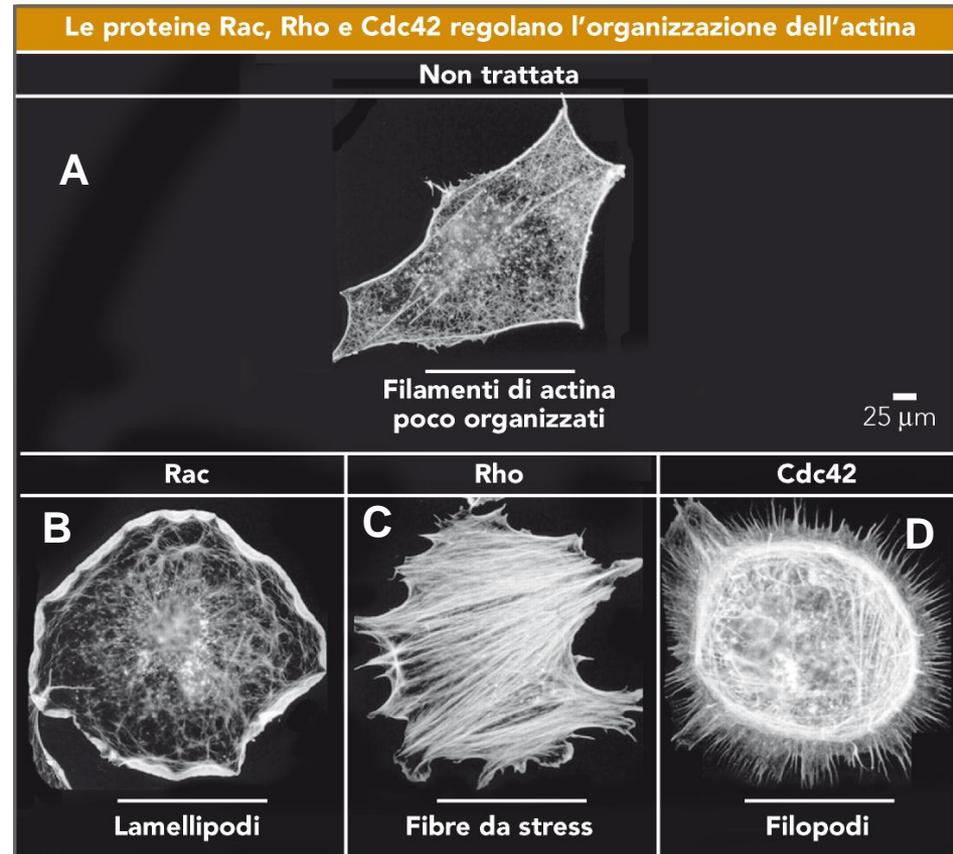
Cdc42: polimerizzazione e formazione di fasci di actina nei **filopodi**.

Rac: polimerizzazione di actina alla periferia della cellula e formazione di **lamellipodi**.

Rho: formazione di fasci di actina nelle **fibre da stress** e formazione di **contatti focali**.

Gli effetti di Rac, Rho e Cdc42 sull'organizzazione di actina nei fibroblasti

(microiniezione di forme attive di Rho, Rac e Cdc42)



- A) Nei fibroblasti non stimolati l'actina si trova principalmente nella cortex
- B) **Rac** provoca formazione di un enorme **lamellipodio** che si estende per tutta la circonferenza della cellula (aumento nucleazione actina da complessi **ARP**)
- C) **Rho** provoca formazione di **fibre da stress** (non ramificate) e contatti focali
- D) **Cdc42** provoca formazione di numerosi **filopodi** (attivazione delle **formine**)

Il cono di crescita esplora l'ambiente prima di accrescersi in una determinata direzione. Spesso è attratto da una **sostanza diffusibile** e ne segue il gradiente di concentrazione.

Ciò significa che i lamellipodi e i filopodi rispondono agli stimoli incontrati o continuando l'allungamento nella stessa direzione (**stimolo attrattivo**) o allontanandosi (**stimolo repulsivo**)

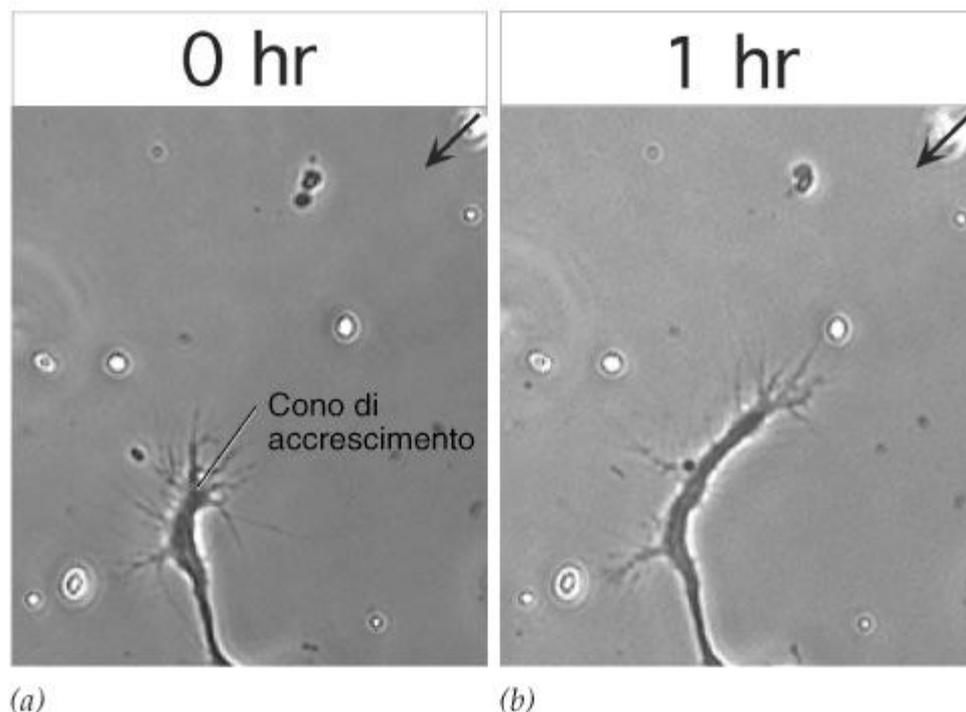
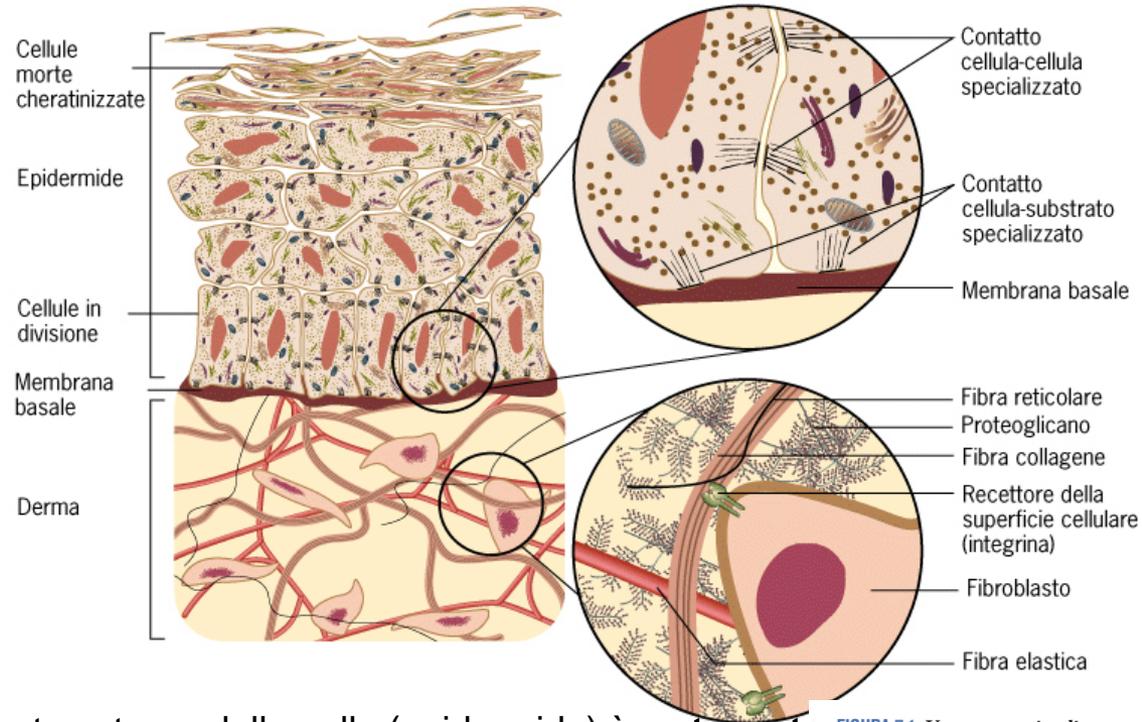
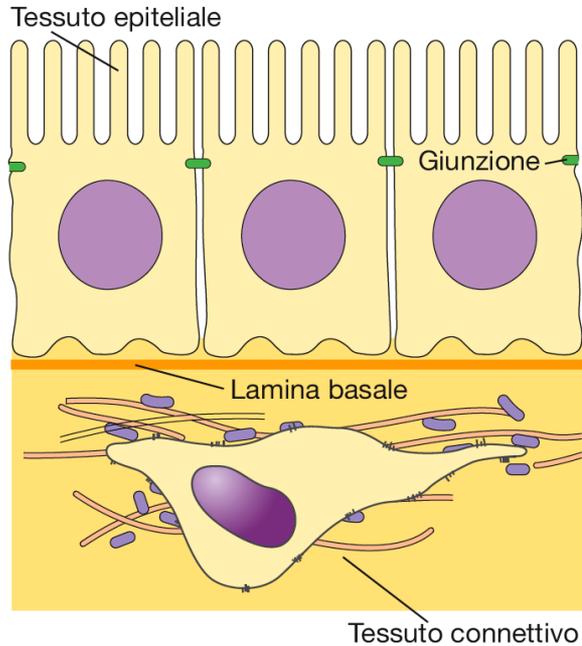


FIGURA 9.76 Movimenti direzionali del cono di accrescimento. Un'immagine video di un cono di accrescimento di un neurone di *Xenopus*, che si è diretto verso una proteina diffusibile (netrina-1) rilasciata da una pipetta, la cui posizione è indicata dalla freccia. (RISTAMPATA CON IL PERMESSO DI ELKE STEIN E MARC TESSIER-LAVIGNE, SCIENZE 291:1929, 2001, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE.)

Le giunzioni cellulari



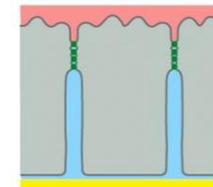
I tessuti sono strutture multicellulari che contengono uno o più tipi cellulari collegati tra loro o alla matrice extracellulare tramite **giunzioni** di vario tipo

Lo strato esterno della pelle (epidermide) è un **tessuto epiteliale**, con cellule strettamente attaccate l'una all'altra e a uno strato acellulare sottostante (membrana o **lamina basale**) mediante **giunzioni specializzate**. Invece lo strato più profondo della pelle (il derma) è un **tessuto connettivo**, costituito in gran parte da materiale extracellulare e poche cellule sparse (fibroblasti), sulla cui membrana sono presenti recettori che riconoscono componenti della matrice extracellulare

FIGURA 7.1 Una panoramica di come le cellule sono organizzate nei tessuti e di come interagiscono tra loro e con l'ambiente extracellulare. In questa rappresentazione schematica di una sezione di pelle umana, le cellule dell'epidermide aderiscono tra loro mediante contatti specializzati. Lo strato basale delle cellule epidermiche aderisce anche ad un sottostante strato non cellulare (la membrana basale). Il derma consiste prevalentemente di elementi extracellulari che interagiscono tra loro e con la superficie di cellule sparse (principalmente fibroblasti). Le cellule contengono recettori che interagiscono con materiali extracellulari e che trasmettono i segnali all'interno.

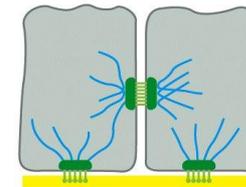
In che modo cellule adiacenti possono essere collegate tra di loro?

Giunzioni occludenti (impermeabilizzazione di un epitelio)



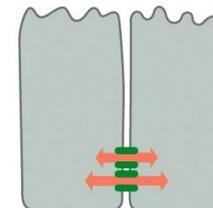
(B) OCCLUDING JUNCTIONS

Giunzioni di ancoraggio
(ancoraggio meccanico tra cellule e con la matrice extracellulare)

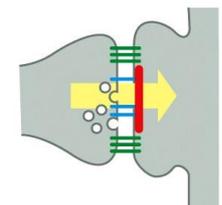


(A) ANCHORING JUNCTIONS

Giunzioni comunicanti
(trasferimento di molecole attraverso canali tra cellule adiacenti, o trasmissione di segnali di tipo recettore/ligando)

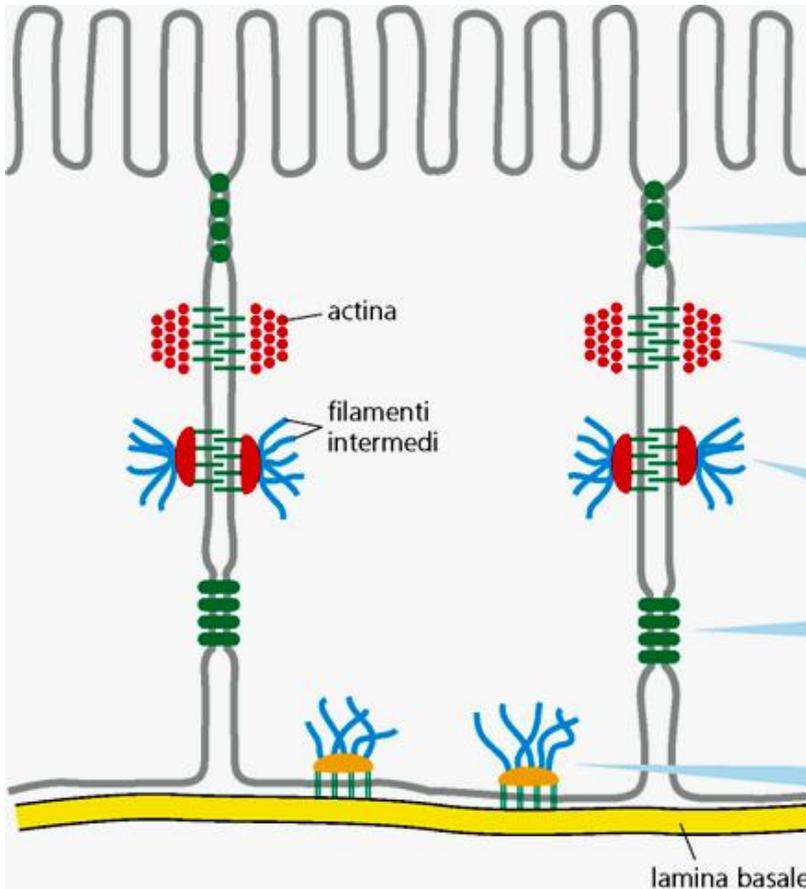


(C) CHANNEL-FORMING JUNCTIONS



(D) SIGNAL-RELAYING JUNCTIONS

Le giunzioni cellulari nelle cellule epiteliali



nome	funzione
giunzione stretta (occludente)	nei foglietti epiteliali sigilla le cellule contigue e impedisce il libero passaggio di molecole tra l'una e l'altra
giunzione aderente	collega fascetti di actina di una cellula ad analoghi fascetti di un'altra cellula
desmosoma	collega i filamenti intermedi di una cellula a quelli di una cellula adiacente
giunzione comunicante	contiene canali che lasciano passare ioni e piccole molecole idrosolubili da cellula a cellula
emidesmosoma	ancora i filamenti intermedi di una cellula alla lamina basale

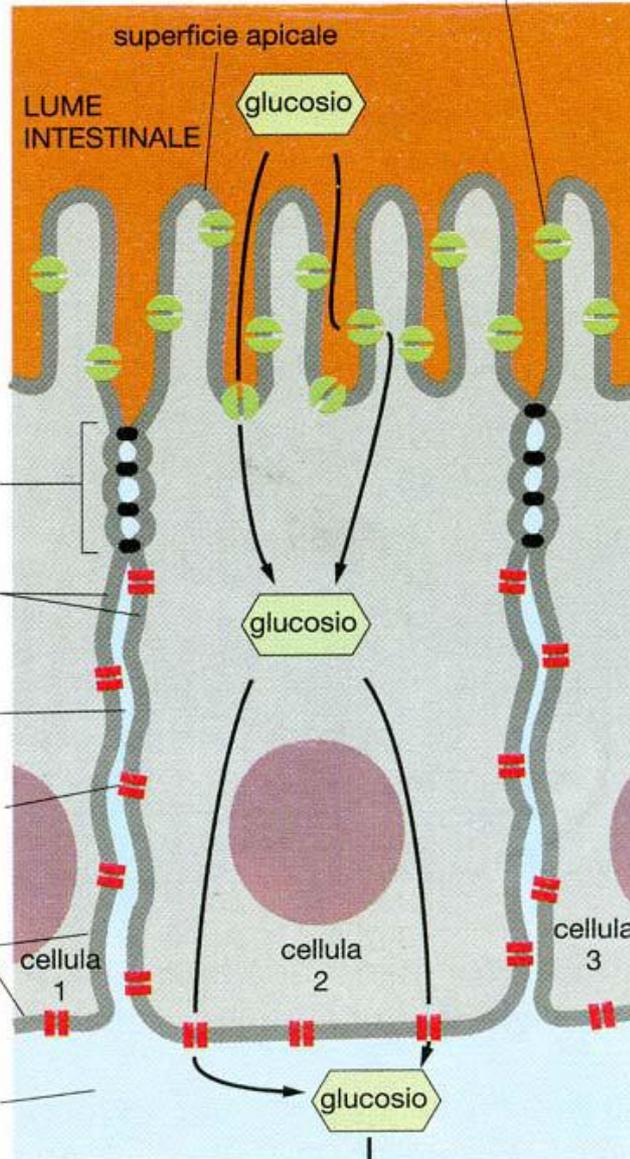
Table 19–1 A Functional Classification of Cell Junctions

ANCHORING JUNCTIONS	
<i>Actin filament attachment sites</i>	
1.	cell–cell junctions (adherens junctions)
2.	cell–matrix junctions (actin-linked cell–matrix adhesions)
<i>Intermediate filament attachment sites</i>	
1.	cell–cell junctions (desmosomes)
2.	cell–matrix junctions (hemidesmosomes)
OCCLUDING JUNCTIONS	
1.	tight junctions (in vertebrates)
2.	septate junctions (in invertebrates)
CHANNEL-FORMING JUNCTIONS	
1.	gap junctions (in animals)
2.	plasmodesmata (in plants)
SIGNAL-RELAYING JUNCTIONS	
1.	chemical synapses (in the nervous system)
2.	immunological synapses (in the immune system)
3.	transmembrane ligand–receptor cell–cell signaling contacts (Delta-Notch, ephrin-Eph, etc.). Anchoring, occluding, and channel-forming junctions can all have signaling functions in addition to their structural roles

Giunzioni comunicanti



simporto di glucosio
spinto da Na^+



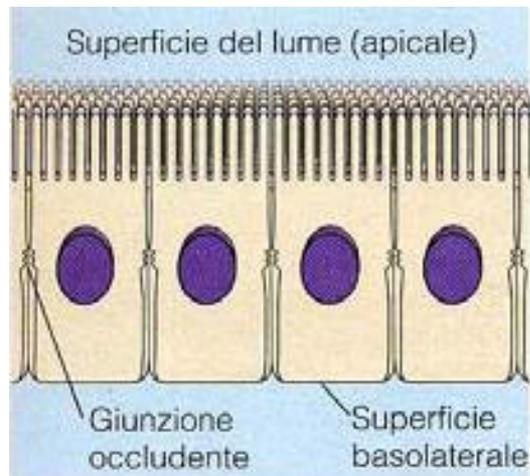
BASSA

ALTA
concentrazione
di glucosio

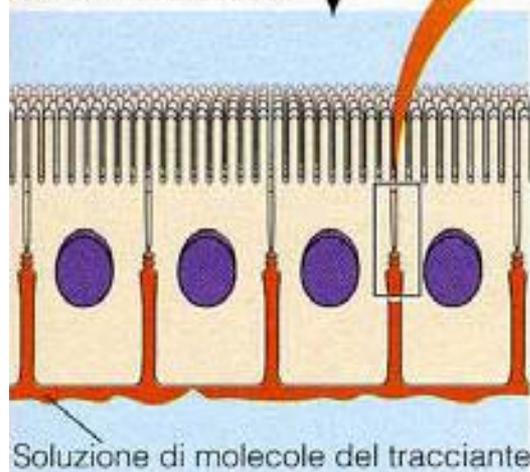
BASSA

Le **giunzioni strette (occludenti)**

prevengono la diffusione di proteine di membrana dalla regione apicale a quella baso-laterale e impediscono il passaggio incontrollato di acqua e di soluti dai tessuti all'ambiente e viceversa

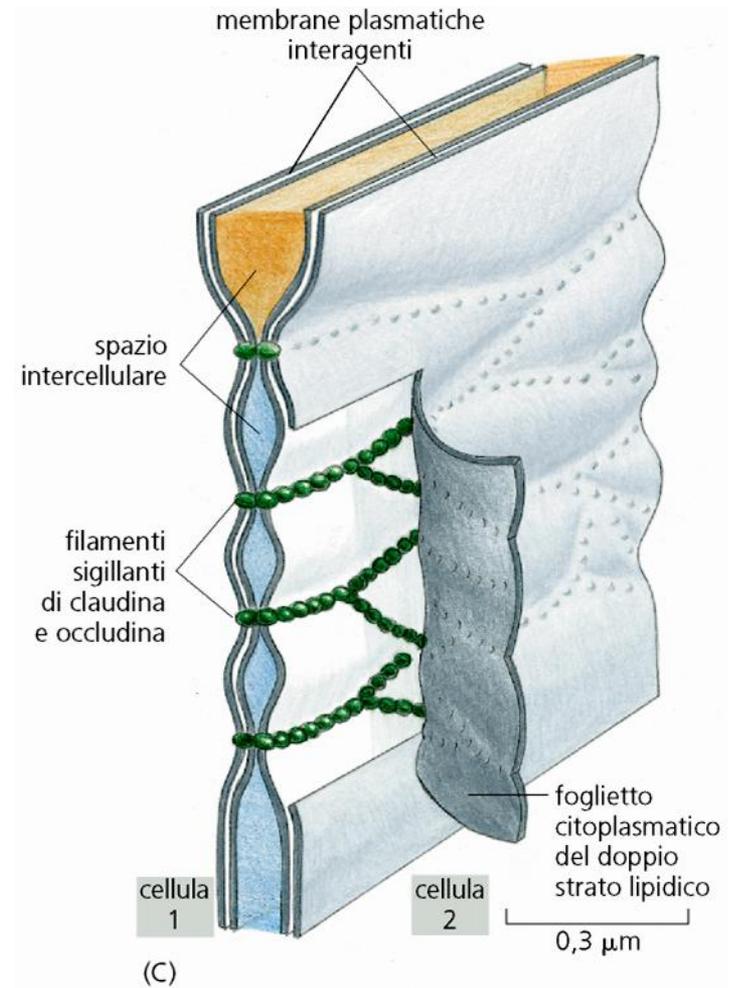
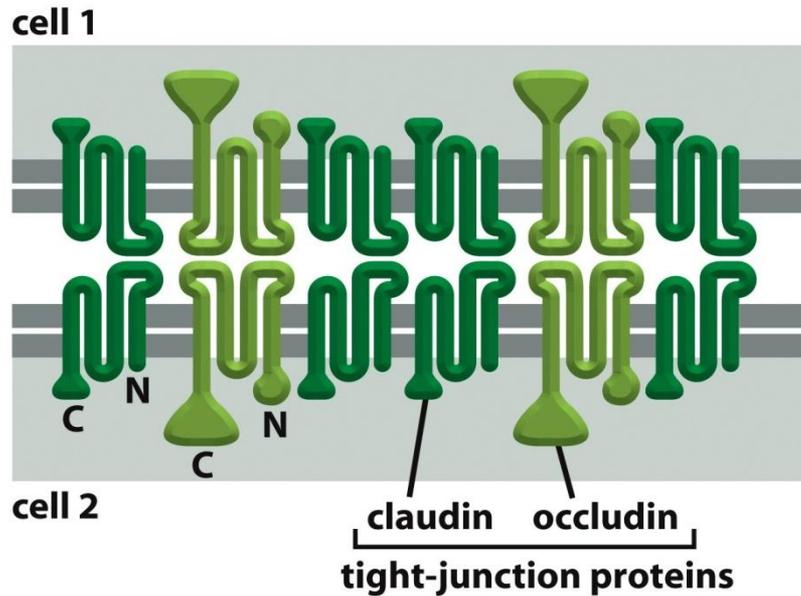


Tracciante opaco agli elettroni aggiunto ad un versante dello strato cellulare

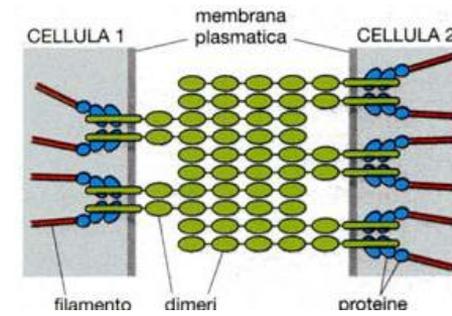
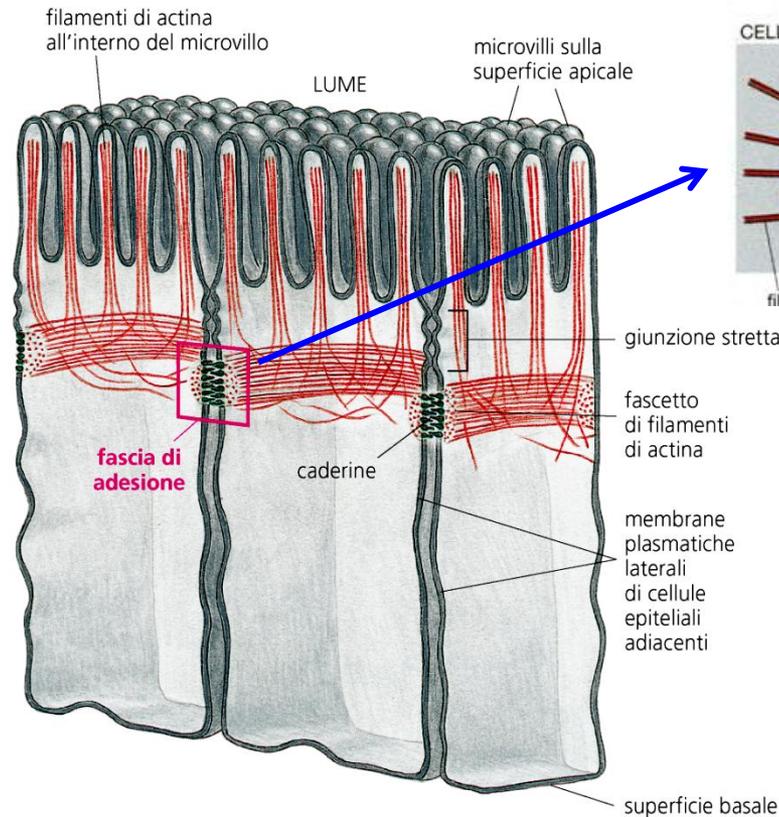
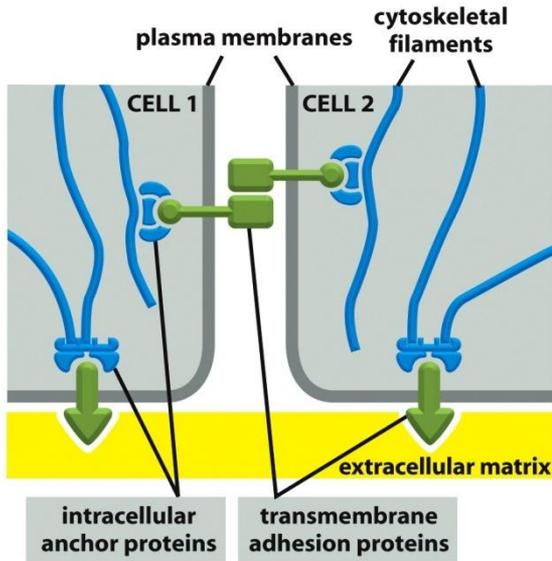


Un colorante immesso nel lume intestinale o dal lato basolaterale non supera la barriera delle giunzioni strette

Le giunzioni occludenti sono costituite da proteine dette **claudine** e **occludine** (in verde) situate nello strato lipidico esterno della membrana plasmatica



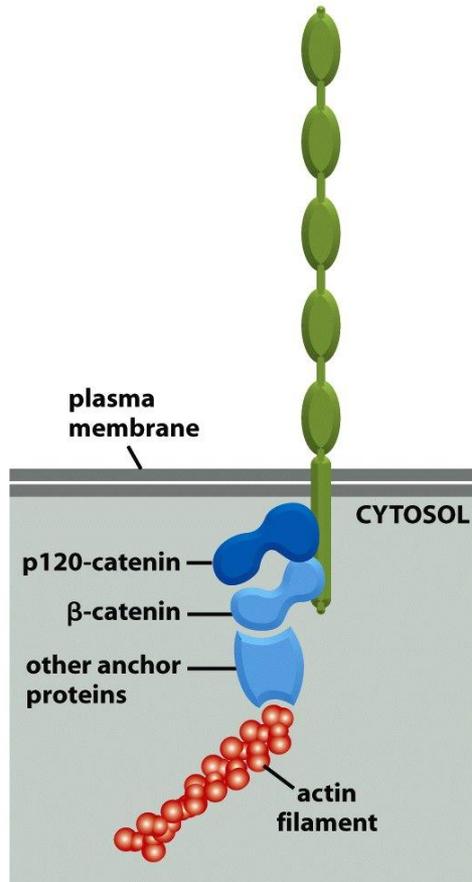
Tra le giunzioni di ancoraggio troviamo le **giunzioni aderenti**



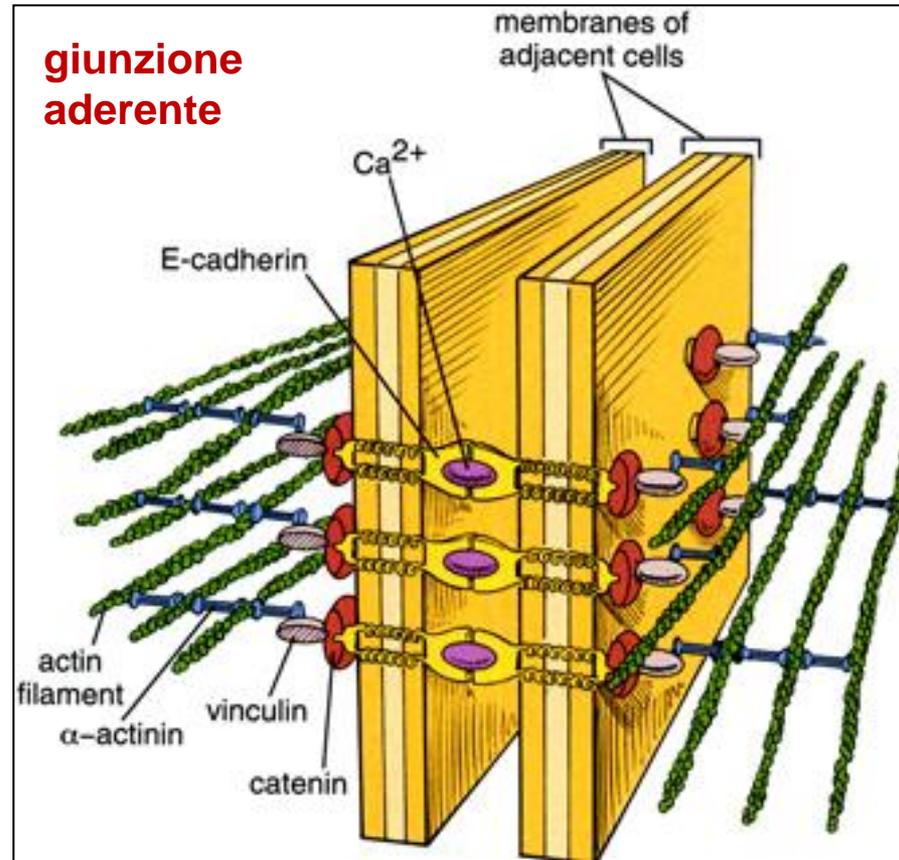
Caderine
(molecole verdi transmembrana)

Nelle **giunzioni di ancoraggio**, proteine di adesione transmembrana uniscono le due cellule e si fissano su proteine di ancoraggio intracellulari, che sono a loro volta collegate al citoscheletro.

Nell'epitelio intestinale le giunzioni aderenti sono fasce di adesione che cingono le cellule epiteliali verso il lato apicale. Fascetti di actina presenti dal lato citoplasmatico delle membrane di cellule adiacenti sono collegati tra loro da molecole di **caderina** che attraversano la membrana



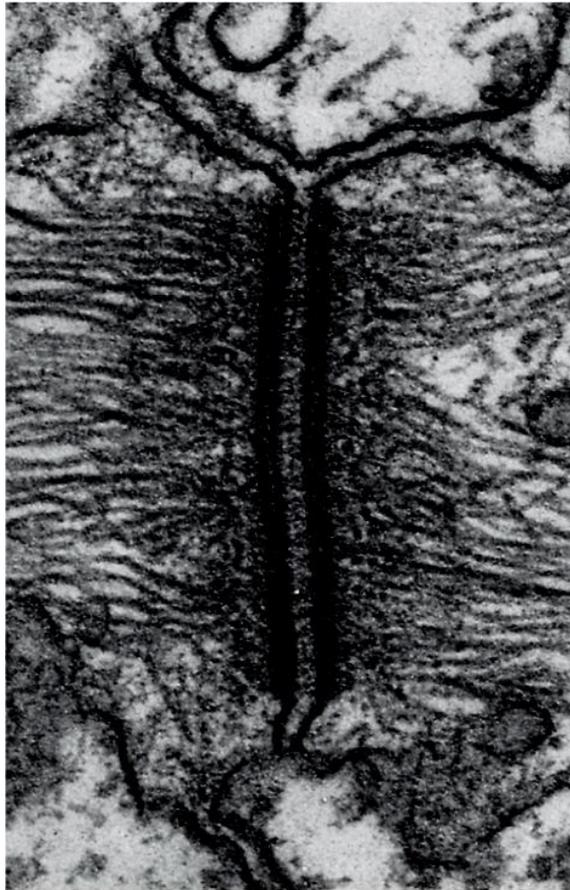
Modello di una molecola di **CADERINA**, ancorata alla membrana plasmatica e a proteine citoscheletriche.



Le caderine possono legarsi a molecole analoghe presenti su altre cellule, mediante l'intervento di ioni **CALCIO**

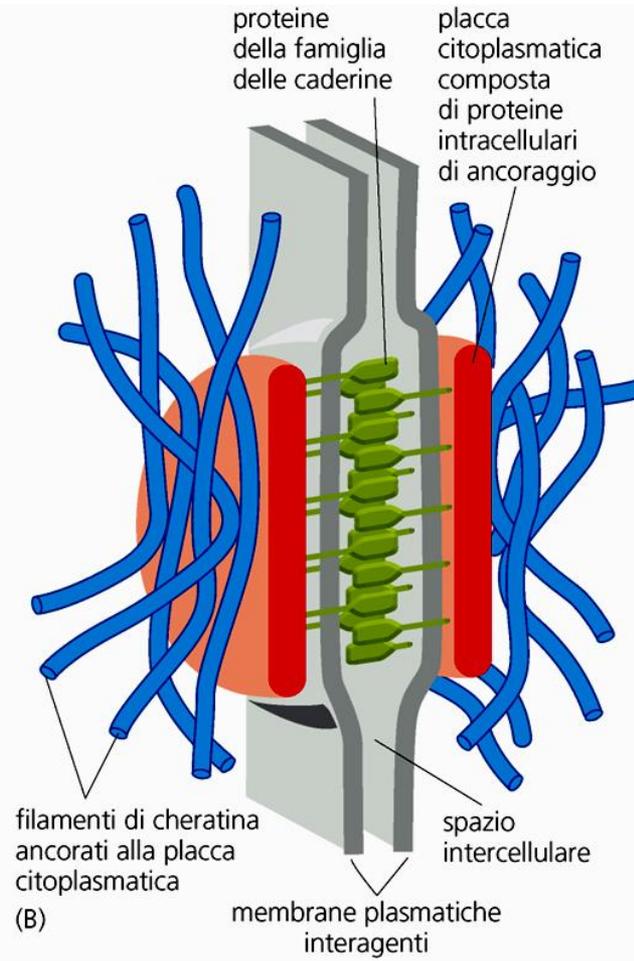
Un'altra giunzione di ancoraggio: il **DESMOSOMA**

ancora filamenti di cheratina di cellule adiacenti



(A)

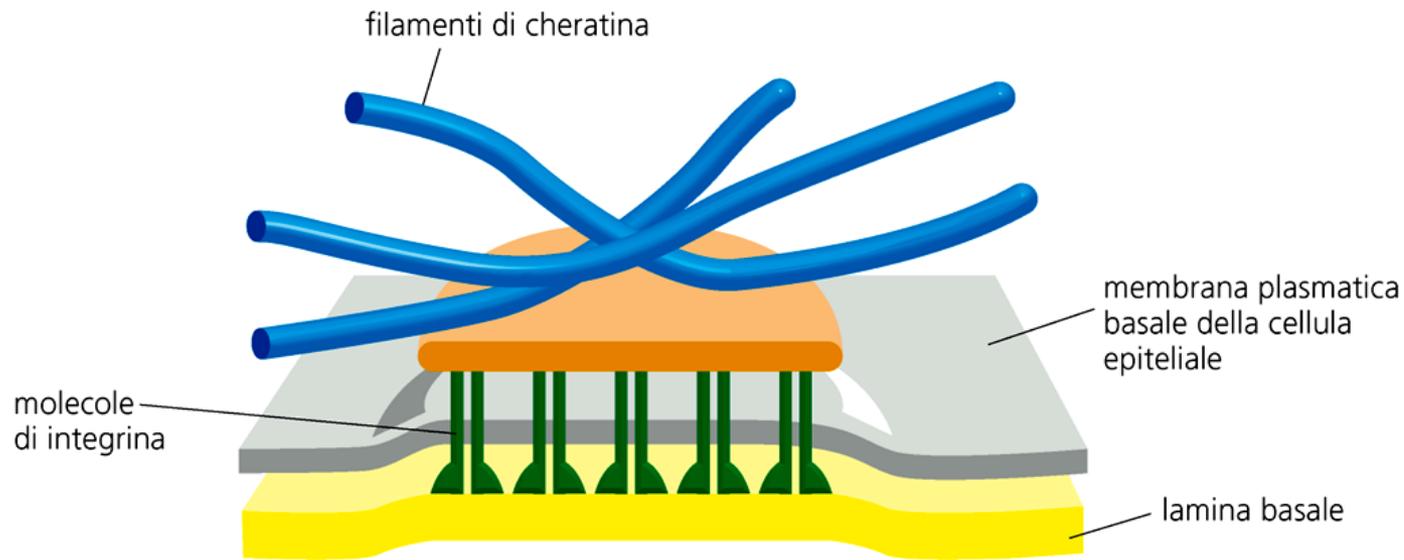
0,1 μm



(B)

membrane plasmatiche interagenti

Le cellule aderiscono alla lamina basale mediante **EMIDESMOSOMI**,
in questo caso le proteine di adesione transmembrana sono le **integrine**



Giunzioni comunicanti: le **GAP JUNCTIONS**

Il poro idrofilo delle Gap junctions ha dimensioni tali da permettere il passaggio di molecole fino a un peso molecolare di circa 1000 (acqua, ioni, aminoacidi e monosaccaridi, metaboliti, secondi messaggeri)

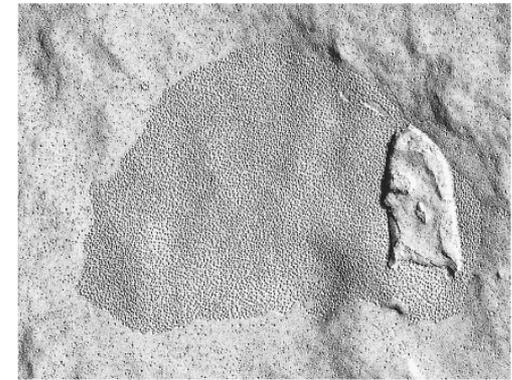
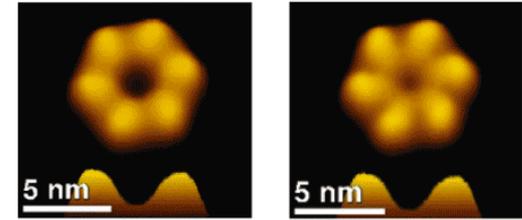
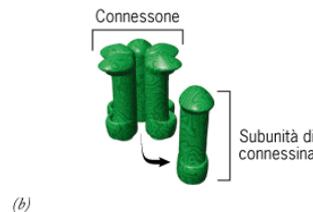
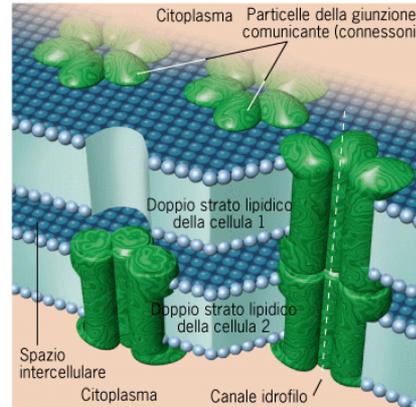
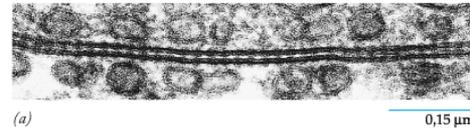


FIGURA 7.32 Giunzioni comunicanti (gap). (a) Fotografia al microscopio elettronico di una sezione attraverso una giunzione gap perpendicolare al piano delle due membrane adiacenti. Le vie di comunicazione tra le due cellule appaiono come granuli elettron-densi sulle membrane plasmatiche adiacenti. (b) Modello schematico di una giunzione gap che mostra le sei subunità di connessina organizzate a formare un connesone, contenente metà del canale che collega i citoplasmici delle due cellule adiacenti. Ciascuna subunità di connessina è una proteina integrale con quattro domini transmembrana. (c) Immagine ad alta risoluzione ottenuta con un microscopio

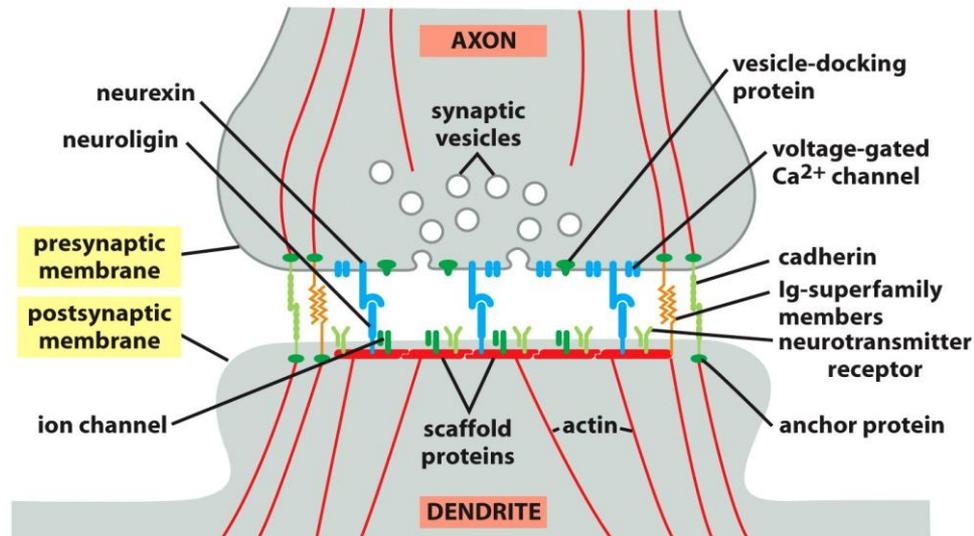
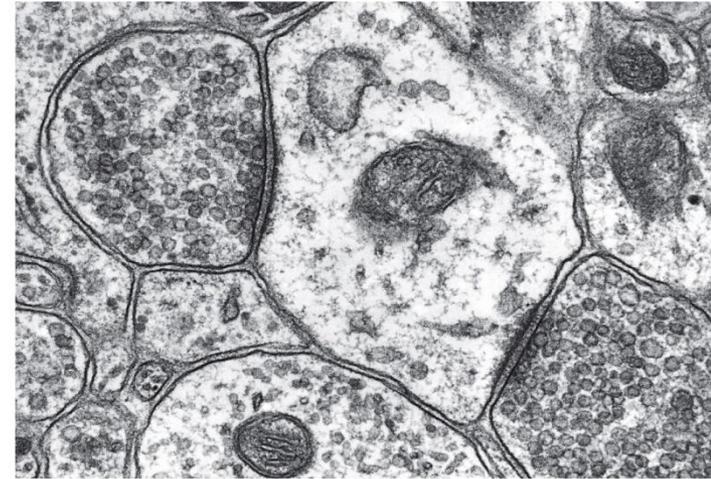
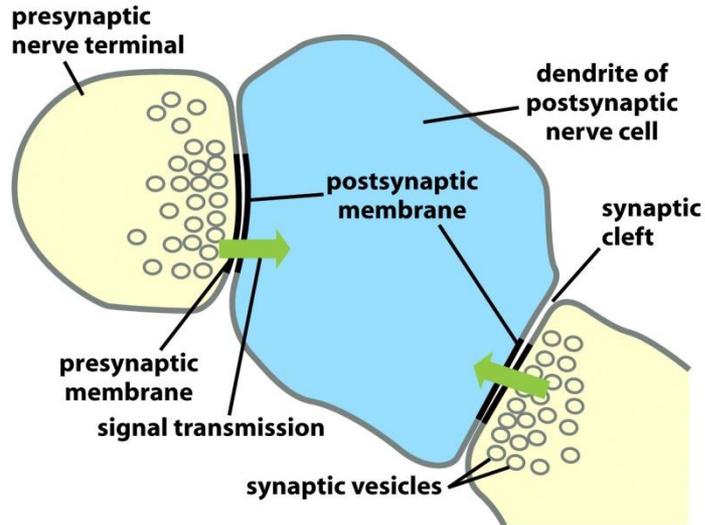
a forza atomica della superficie extracellulare di un singolo connesone nelle conformazioni aperta (sinistra) e chiusa (destra). La chiusura del connesone è stata indotta dall'esposizione a concentrazioni elevate di calcio. (d) Replica per congelamento-frattura di una placca di giunzioni gap, dove è evidente il gran numero di connessioni ed il loro elevato grado di concentrazione. (A: DA CAMILLO PERACCHIA E ANGELA F. DULHUNTY, J. CELL BIOL. 70:419, 1976, PER GENT. CONC. DELLA ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS; C: PER GENT. CONC. DI GINA E. SOSINSKY; D: PER GENT. CONC. DI DAVID ALBERTINI).

GAP JUNCTIONS

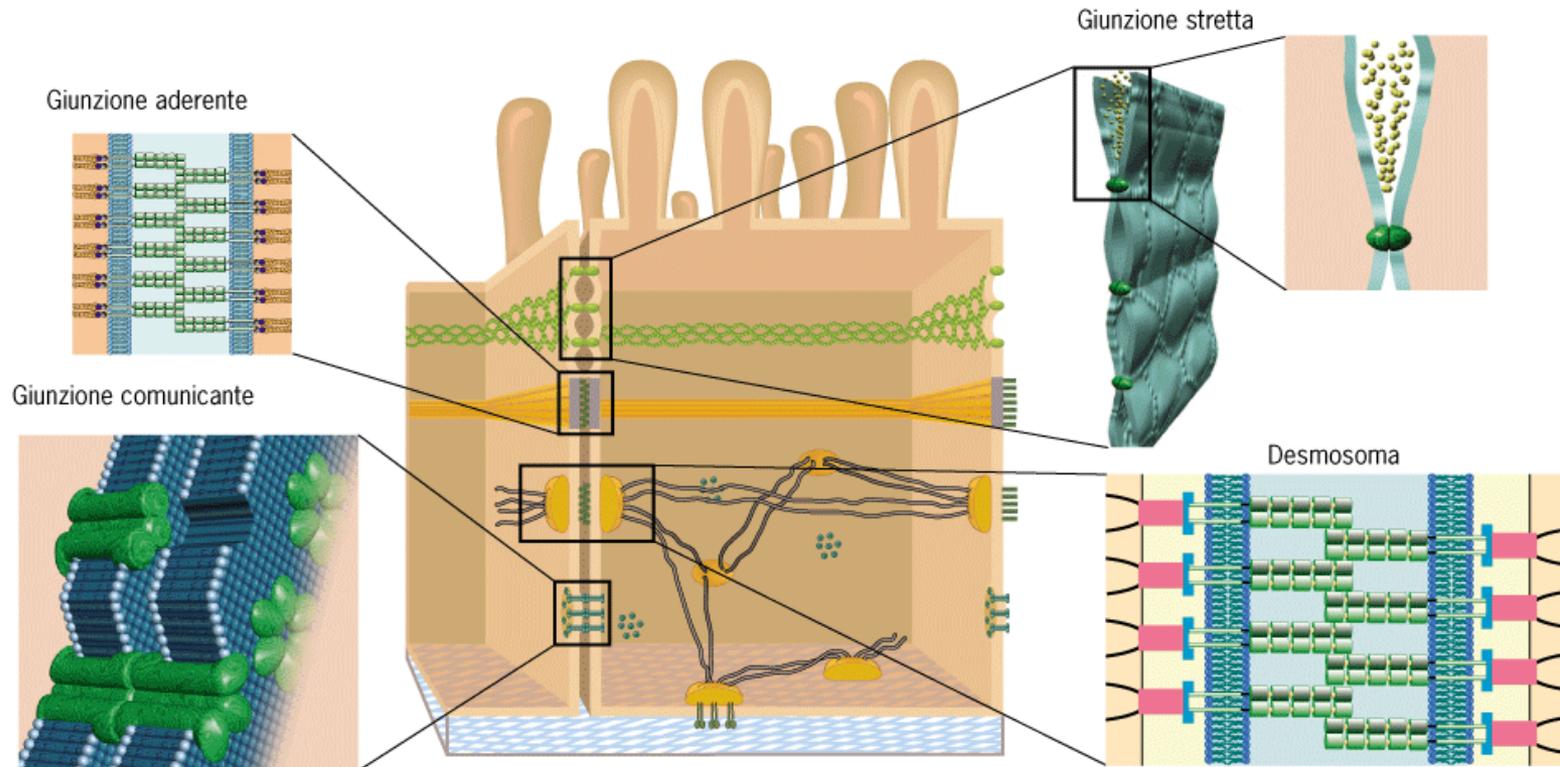
L'accoppiamento mediante giunzioni Gap permette ad esempio la **sincronizzazione della contrazione del miocardio** o di cellule muscolari lisce, ma anche il coordinamento metabolico grazie alla diffusione della risposta a stimoli ormonali.

Giunzioni gap tra cellule nervose rappresentano **sinapsi elettriche** ad alta velocità (prive del ritardo sinaptico)

Giunzioni comunicanti: **SINAPSI CHIMICA**



Riassunto delle giunzioni cellulari



(a)

FIGURA 7.25 Complesso giunzionale intercellulare. (a) Disegno schematico di un complesso giunzionale presente sulla superficie laterale di una cellula di un epitelio cilindrico semplice. Il complesso è costituito da una giunzione stretta (zonula occludens), da una giunzione aderente (zonula adherens) e da un desmosoma (macula adherens). Altri desmosomi e giunzioni comunicanti sono localizzati più profondamente lungo le superfici laterali delle cellule. Le giunzioni strette e quelle aderenti circondano la cellula, mentre i desmosomi e le giunzioni comunicanti sono ristretti a particolari siti tra le cellule adiacenti. Gli emidesmosomi sono mostrati alla superficie basale della cellula. (b) Fotografia al microscopio elettronico di un complesso giunzionale fra due cellule epiteliali delle vie respiratorie di ratto. (TJ, giunzione stretta; AJ, giunzione aderente; D, desmosoma). (B: DA EVELINE E. SCHNEEBERGER E ROBERT D. LYNCH, AM. J. PHYSIOL. 262:L648, 1992).

Table 19–5 Cell Adhesion Molecule Families

	SOME FAMILY MEMBERS	Ca ²⁺ OR Mg ²⁺ DEPENDENCE	HOMOPHILIC OR HETEROPHILIC	CYTOSKELETON ASSOCIATIONS	CELL JUNCTION ASSOCIATIONS
<i>Cell–Cell Adhesion</i>					
Classical cadherins	E, N, P, VE	yes	homophilic	actin filaments (via catenins)	adherens junctions, synapses
Desmosomal cadherins	desmoglein, desmocollin	yes	homophilic	intermediate filaments (via desmoplakin, plakoglobin, and plakophilin)	desmosomes
Ig family members	N-CAM, ICAM	no	both	unknown	neuronal and immunological synapses
Selectins (blood cells and endothelial cells only)	L-, E-, and P-selectins	yes	heterophilic	actin filaments	(no prominent junctional structure)
Integrins on blood cells	αLβ2 (LFA1)	yes	heterophilic	actin filaments	immunological synapses
<i>Cell–Matrix Adhesion</i>					
Integrins	many types	yes	heterophilic	actin filaments (via talin, paxillin, filamin, α-actinin, and vinculin)	focal adhesions
	α6β4	yes	heterophilic	intermediate filaments (via plectin and dystonin)	hemidesmosomes
Transmembrane proteoglycans	syndecans	no	heterophilic	actin filaments	(no prominent junctional structure)