

La morfogenesi e l'adesione cellulare

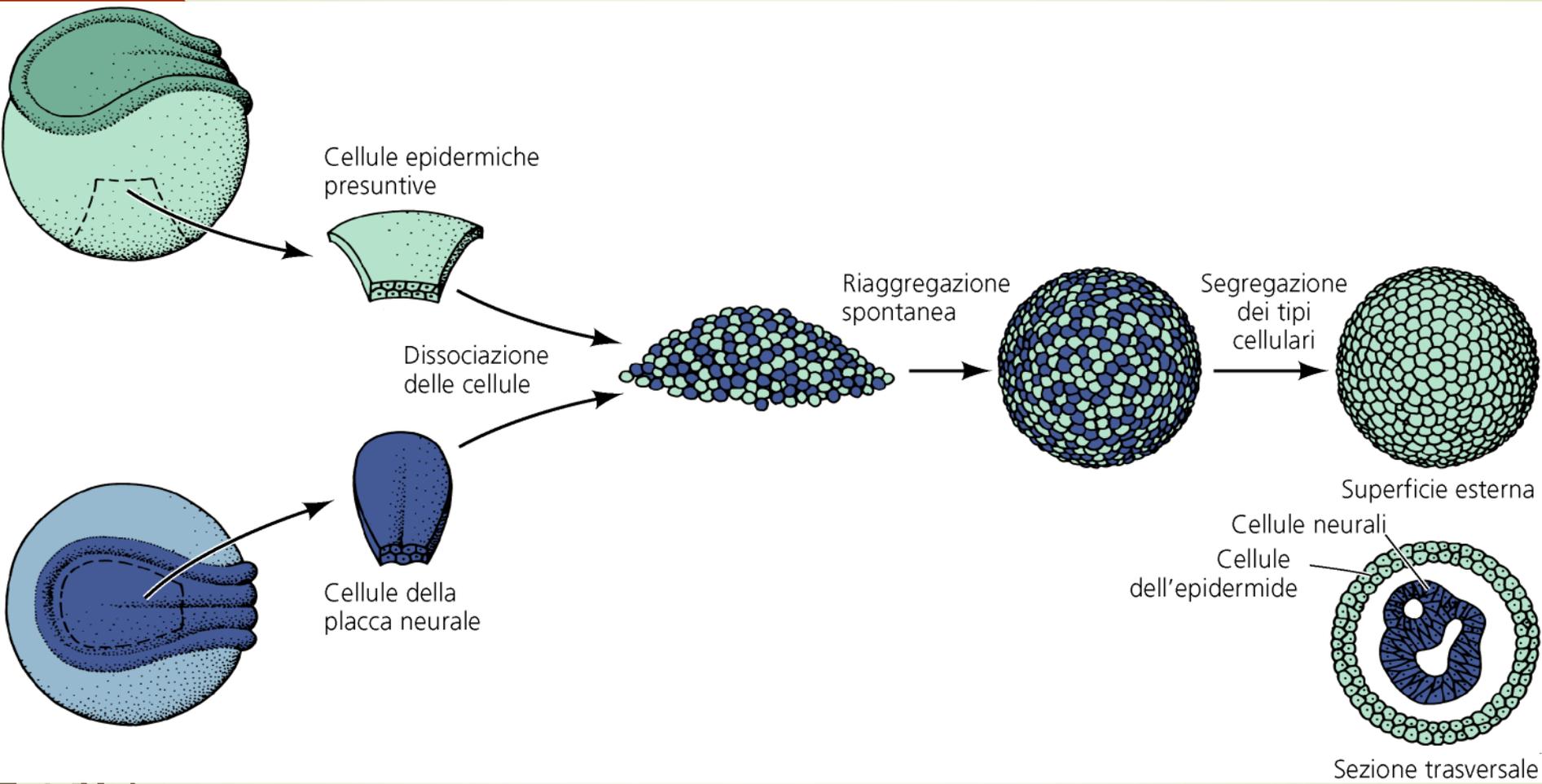


► La formazione di un tessuto/organo è dipendente:

1. Commitment → (indirizzamento/
espressione genica differenziale)

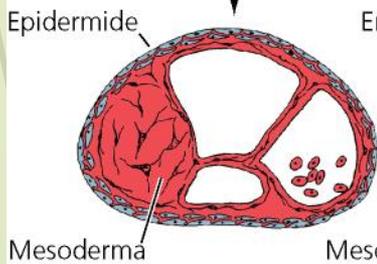
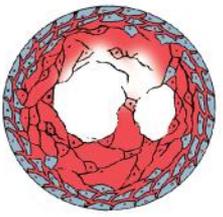
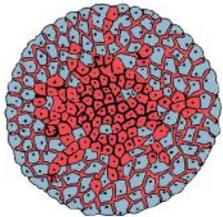
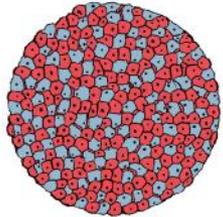
2. Morfogenesi (differenziale affinità cellulare)

3. Differenziamento



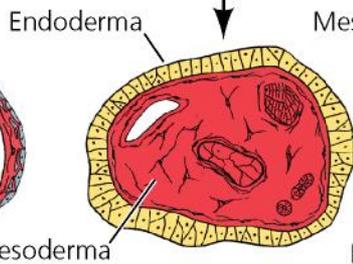
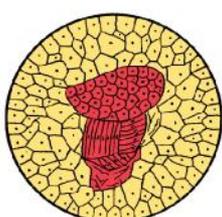
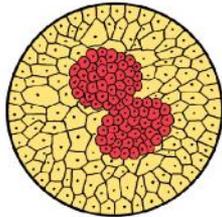
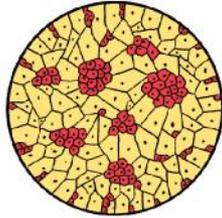
Holtfreter 1955

Epidermide
+
mesoderma



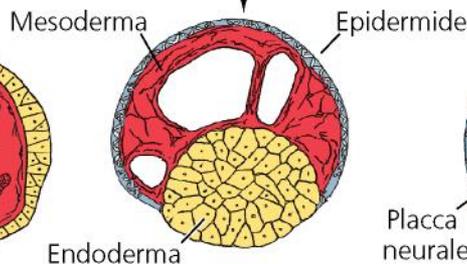
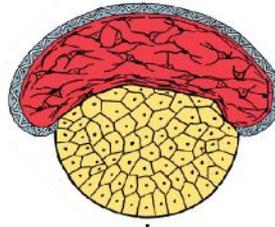
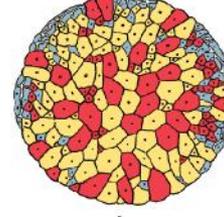
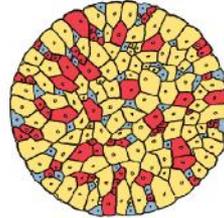
(A)

Mesoderma
+
endoderma



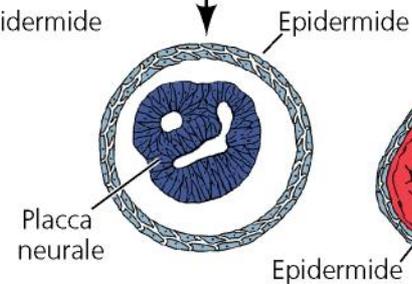
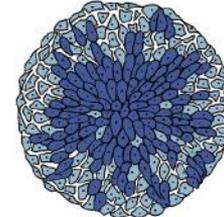
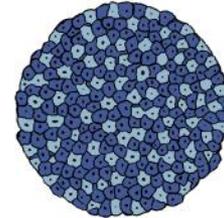
(B)

Epidermide
+
mesoderma
+
endoderma



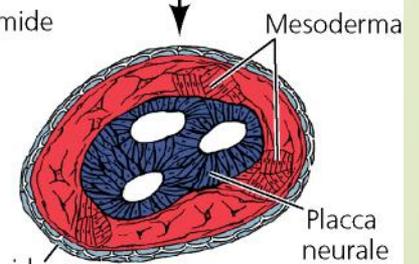
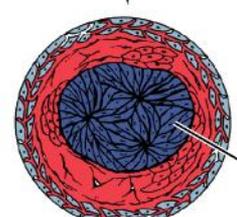
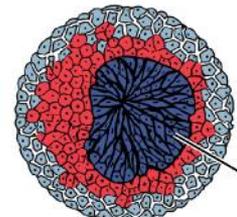
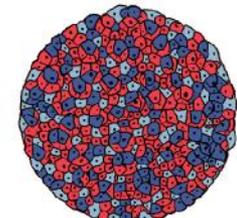
(C)

Placca neurale
+
epidermide

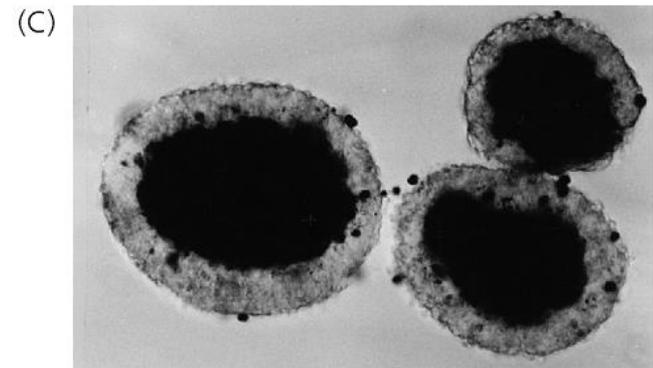
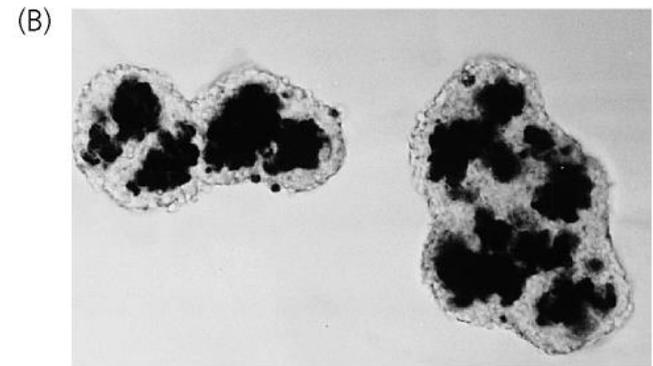
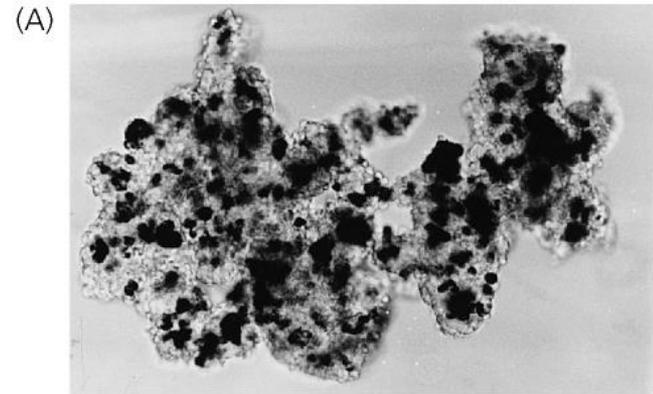
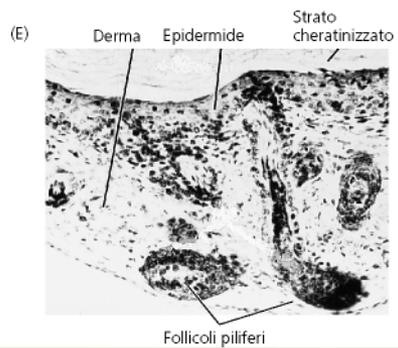
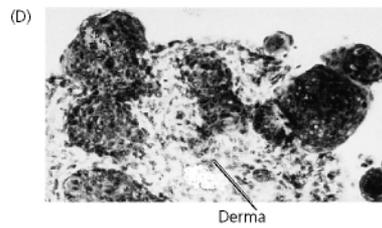
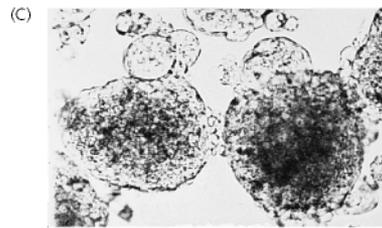
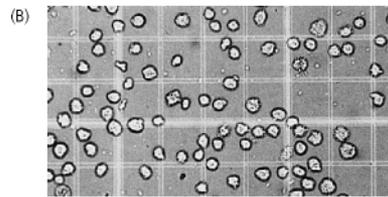
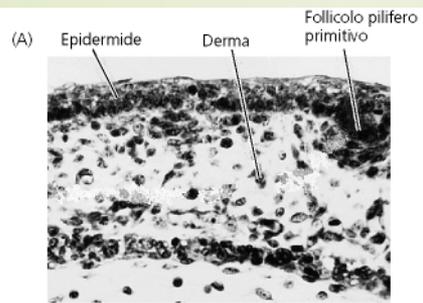


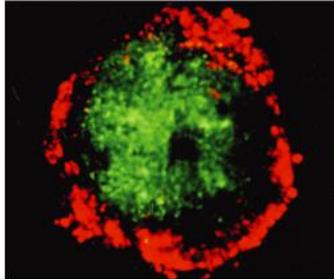
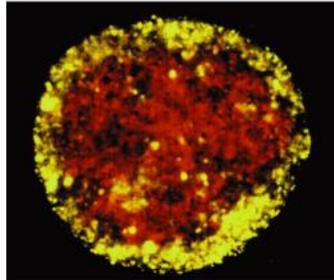
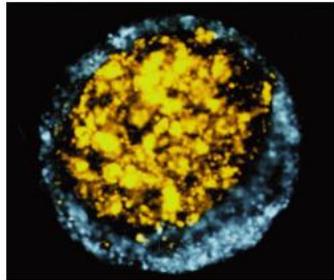
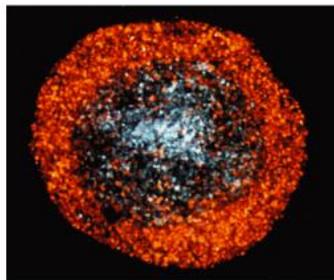
(D)

Placca neurale
+
mesoderma assiale
+
epidermide



(E)



Tessuto	Tensione superficiale (dine/cm)	Configurazione d'equilibrio
Abbozzo di arto (verde)	20,1	
Epitelio pigmentato (rosso)	12,6	
Cuore (giallo)	8,5	
Fegato (azzurro)	4,6	
Cellule retiniche neurali (arancio)	1,6	



Quindi le cellule dei vari tessuti embrionali mostrano

1. Affinità differenziale

2. Segregazione spaziale

3. Identificazione di una posizione



Da cosa dipende questa gerarchia
di interazione????



Modello termodinamico per spiegare l'affinità differenziale

(A) RIDISTRIBUZIONE



$$w_{aa} > w_{ab} \geq w_{bb}$$

$$w_{ab} \leq \frac{w_{aa} + w_{bb}}{2}$$

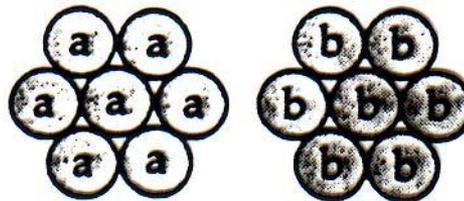
(B) A CASO



$$w_{aa} = w_{ab} > w_{bb}$$

$$w_{ab} = \frac{w_{aa} + w_{bb}}{2}$$

(C) SEPARAZIONE



$$w_{aa} \approx w_{bb} > w_{ab}$$

$$w_{ab} \ll \frac{w_{aa} + w_{bb}}{2}$$

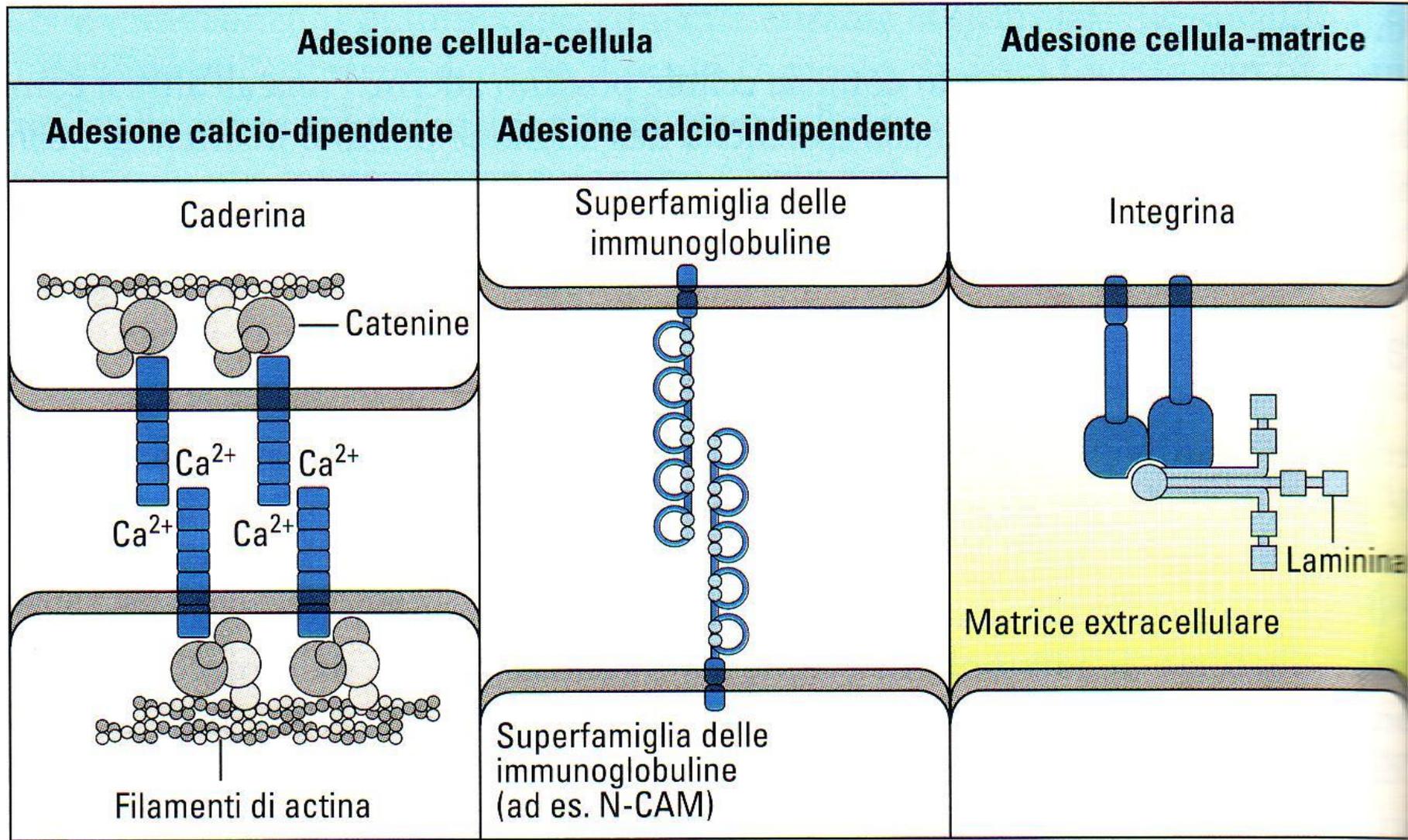


La affinità differenziale è
dipendente

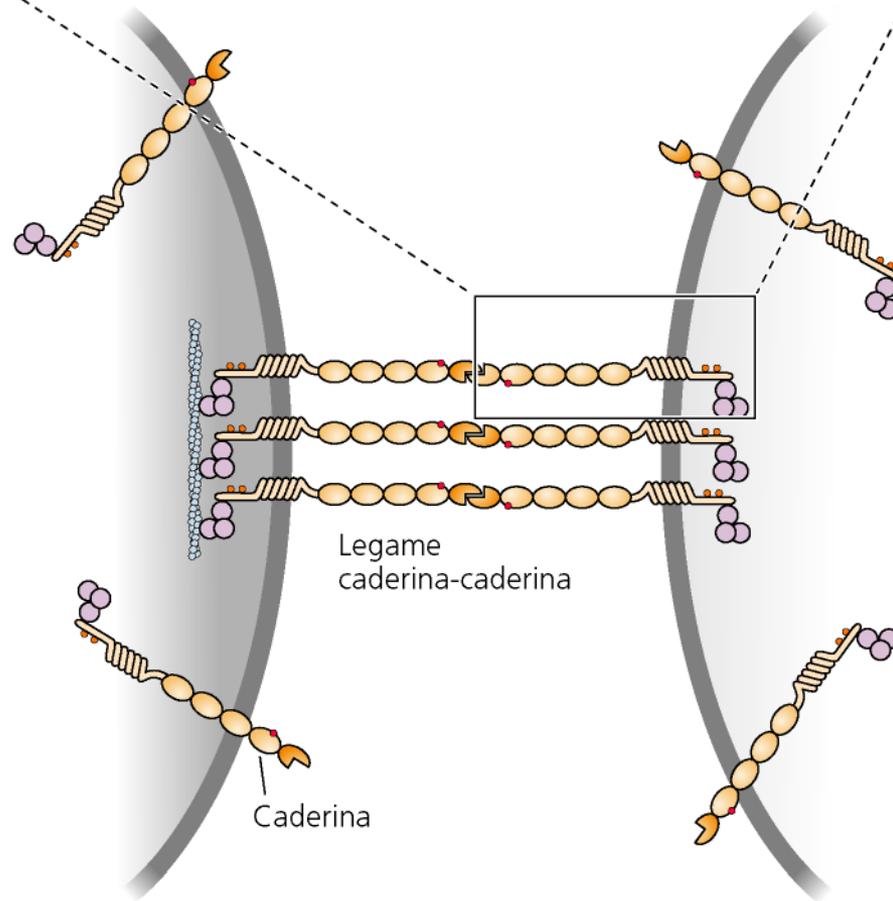
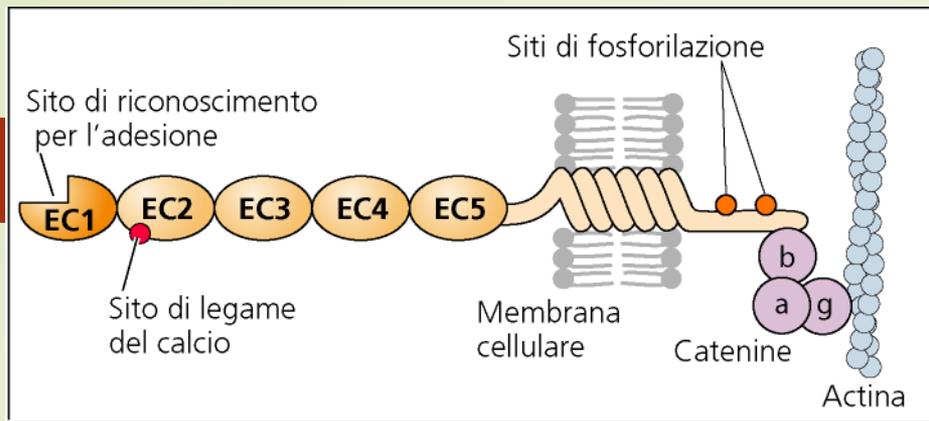
1. Contatto diretto tra le
cellule
2. Interazioni cellula-matrice

CAM

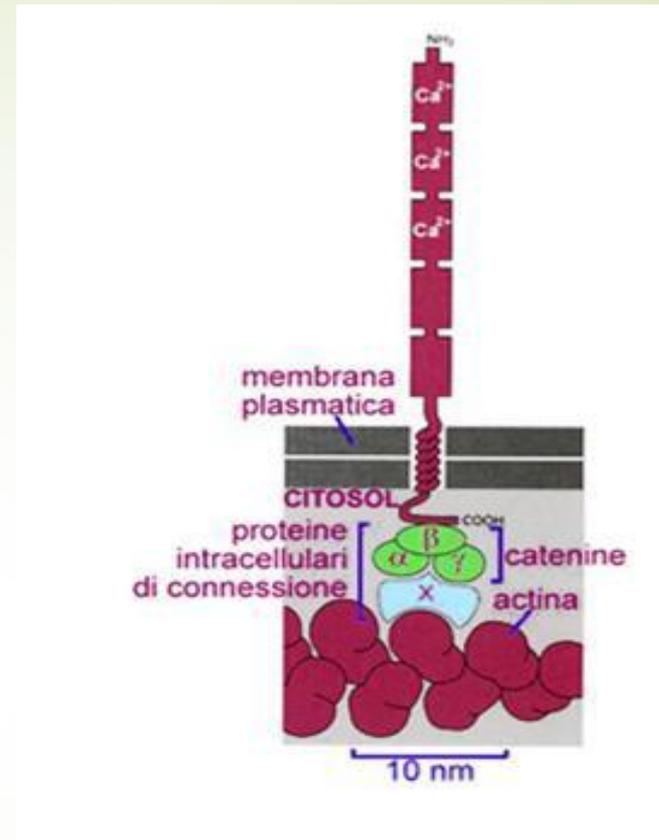
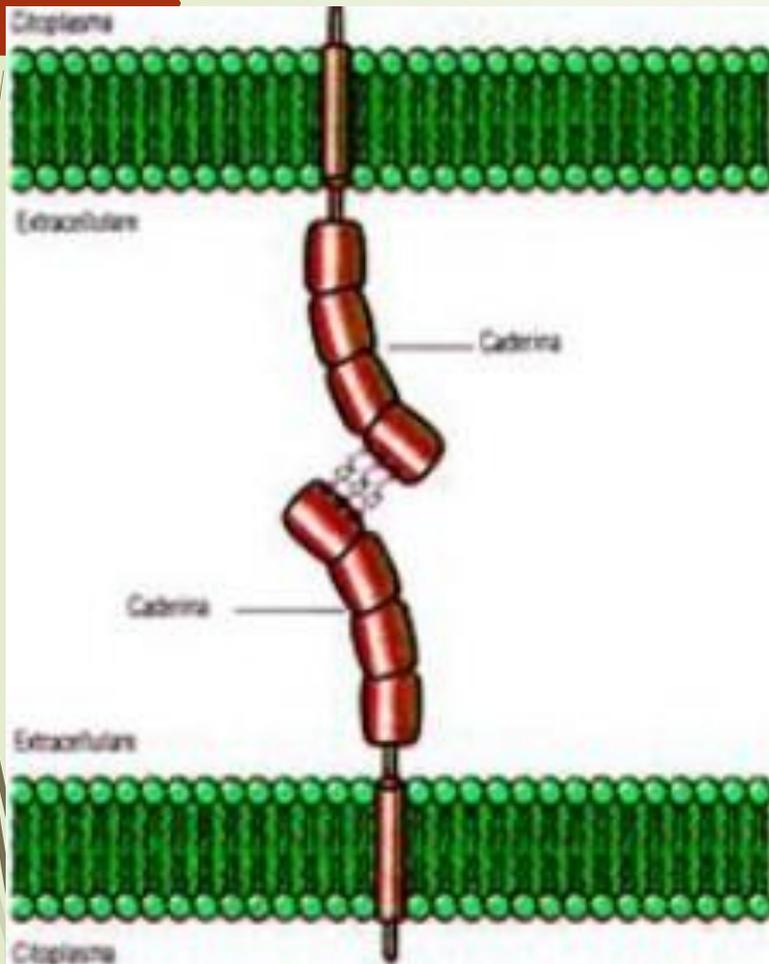
SAM



CADERINE



- **Binding omofilico**
- **Legame è Calcio dipendente**
- **Legame è mediato da un residuo HAV**

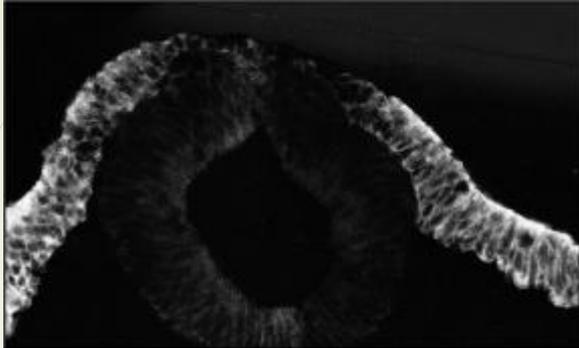


Mediano compattazione nei blastomeri di mammifero

Mediano la primaria interazione del trofoblasto con endometrio

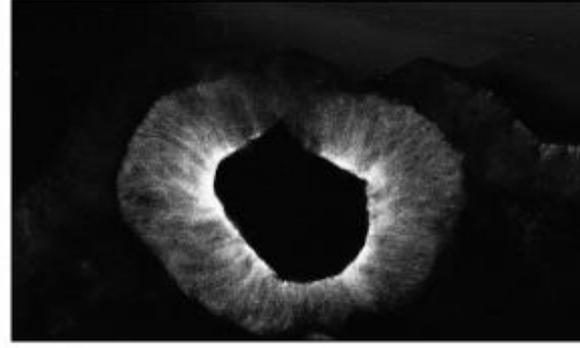
Favorisce interazione cellula-cellula in modo tessuto specifico

E-caderina



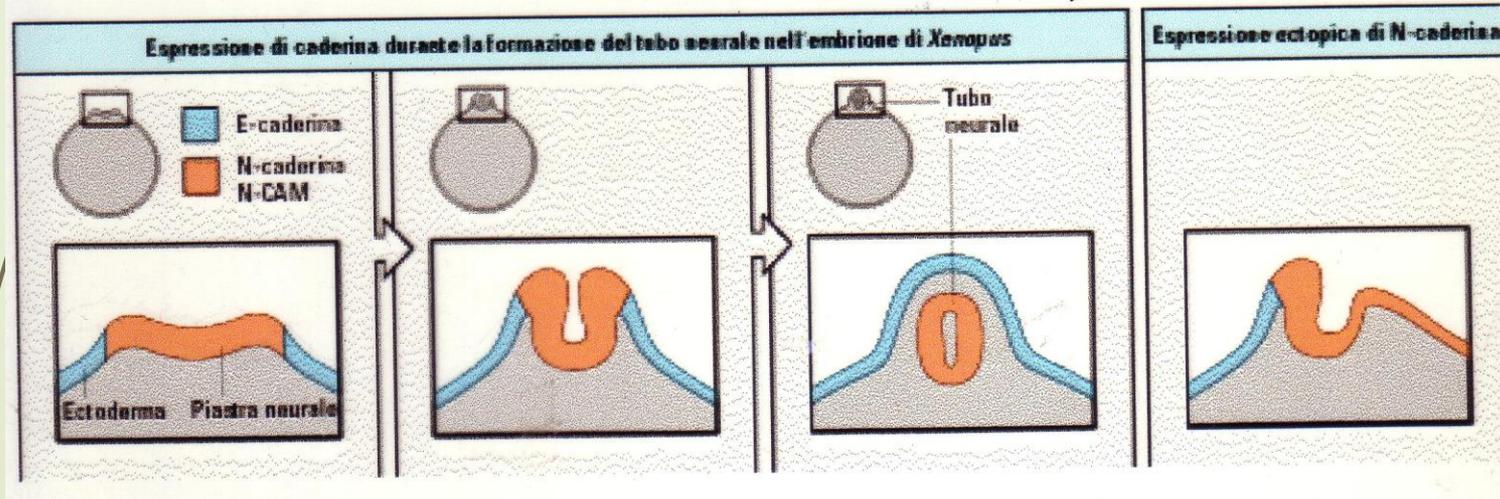
(A)

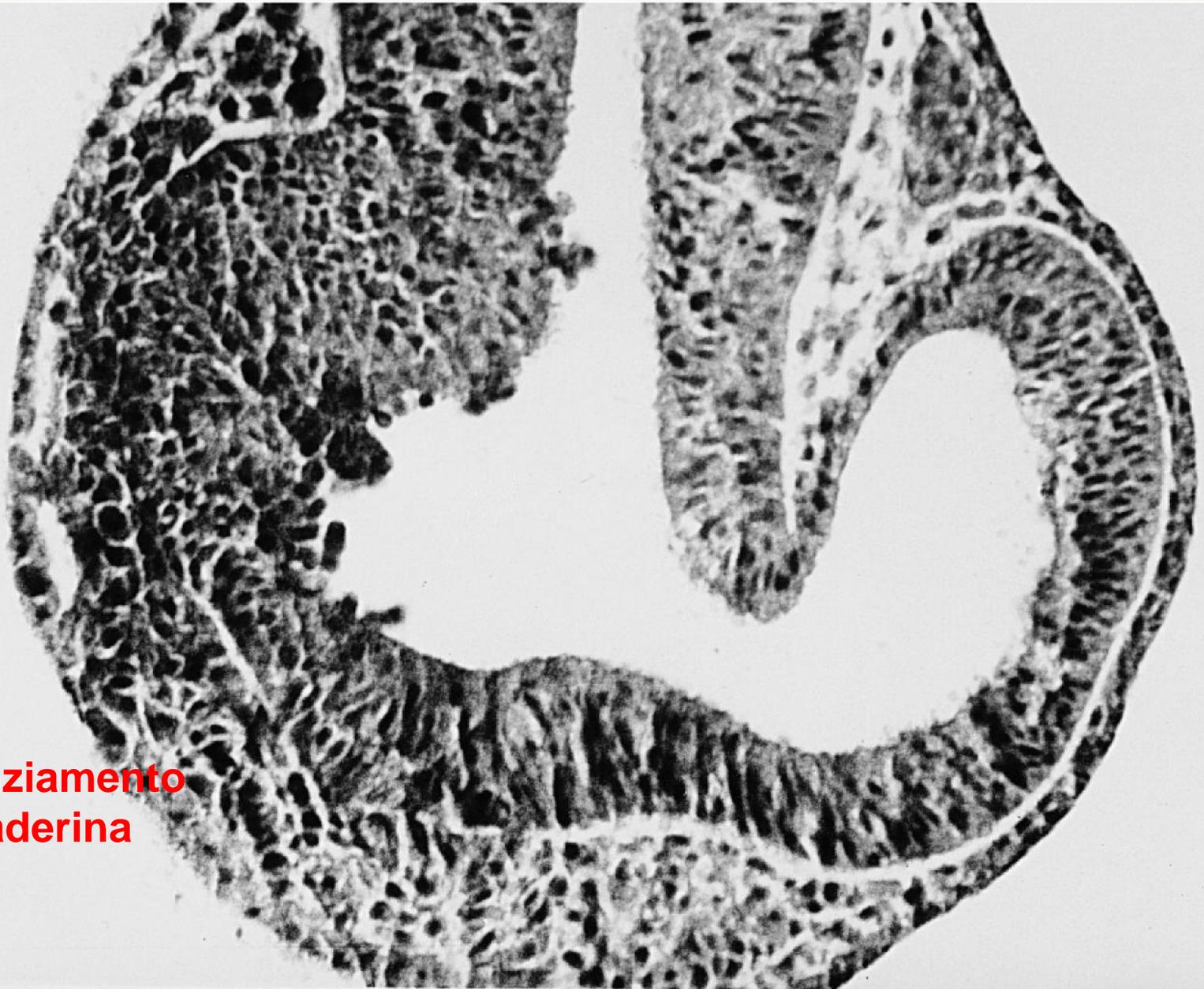
N-caderina



(B)

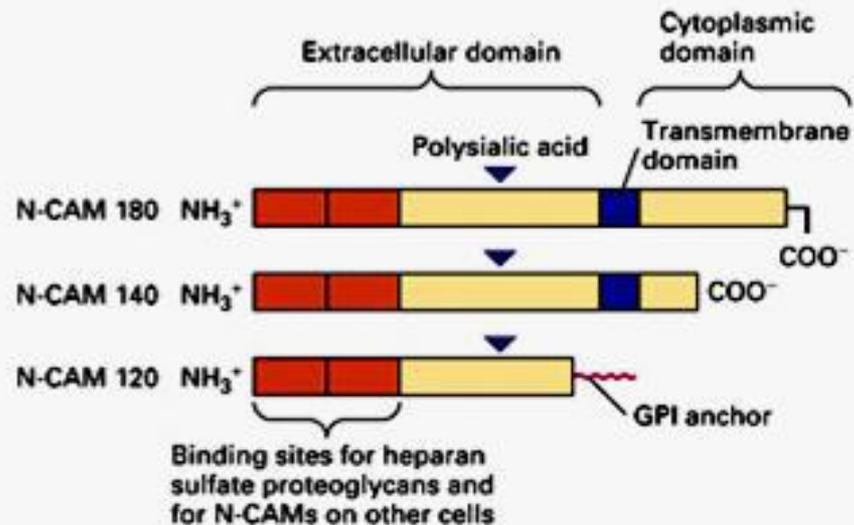
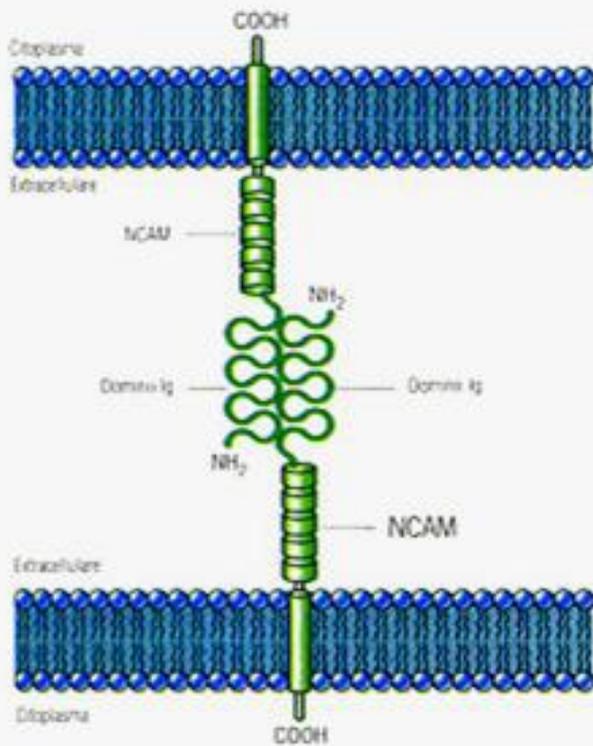
100 μ m





**silenziamento
N-Caderina**

CAM propriamente dette



Tre proteine N-CAM generate tramite splicing alternativo del trascritto primario sintetizzato su un gene singolo.

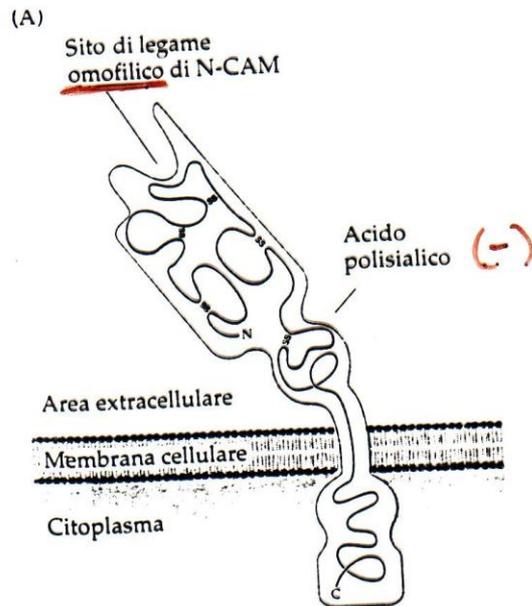
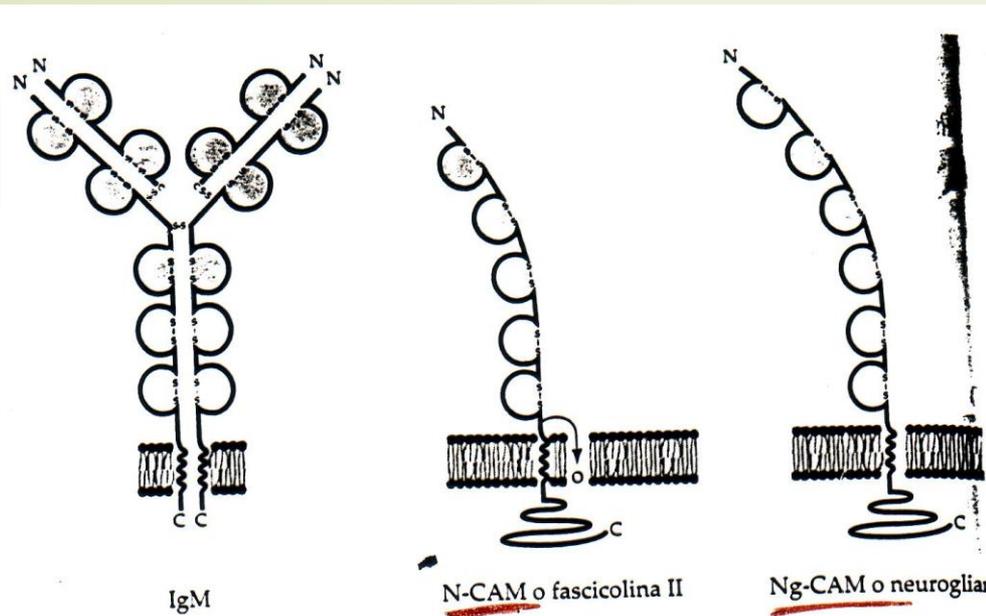
CAM

Cell adesion molecules

- Binding omofilico

- Legame è calcio indipendente

- Legame dipendente da residui di acido polisialico



Edelman



Interazione cellula-matrice

Migrazione

1. *Chemiotassi*: Movimento cellulare in risposta ad un gradiente di una molecola solubile
2. **Apotassi**: *Migrazione regolata da fattori adesivi alla matrice extracellulare*
3. *Galvanotassi*: movimento regolato da cariche ioniche



► La MEC contribuisce a determinare la forma e le proprietà meccaniche dei tessuti e degli organi. Oltre a fornire un supporto strutturale influenza l'estensibilità del tessuto, la forma delle cellule ed il loro movimento.

Nonostante le diverse funzioni la MEC è formata quasi sempre dalle stesse molecole:

- ✓ Proteine strutturali come **il collagene e l'elastina** che conferiscono resistenza e flessibilità
- ✓ Complessi di proteine e polisaccaridi, **i proteoglicani**, che costituiscono una matrice altamente idratabile
- ✓ Glicoproteine adesive, **la fibronectina e la laminina**, che collegano le cellule alla matrice



Il collagene

- E' la componente più abbondante della
- MEC.
- Formano fibre ad elevata resistenza alla trazione
- Sono secreti da diversi tipi cellulari del tessuto connettivo
- Tutti i collageni hanno due caratteristiche specifiche: una tripla elica rigida e una composizione aminoacidica particolare

Collagene

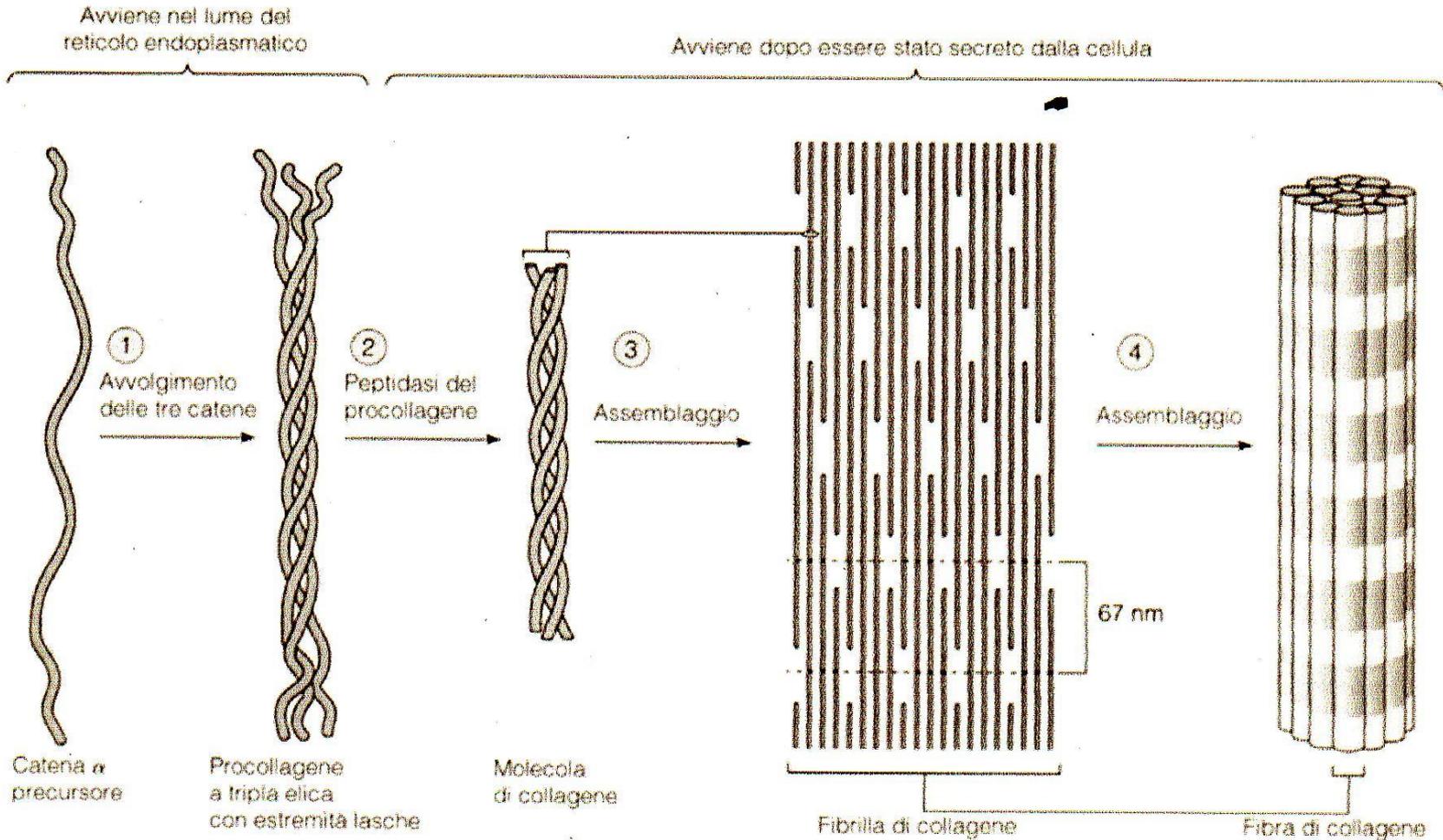
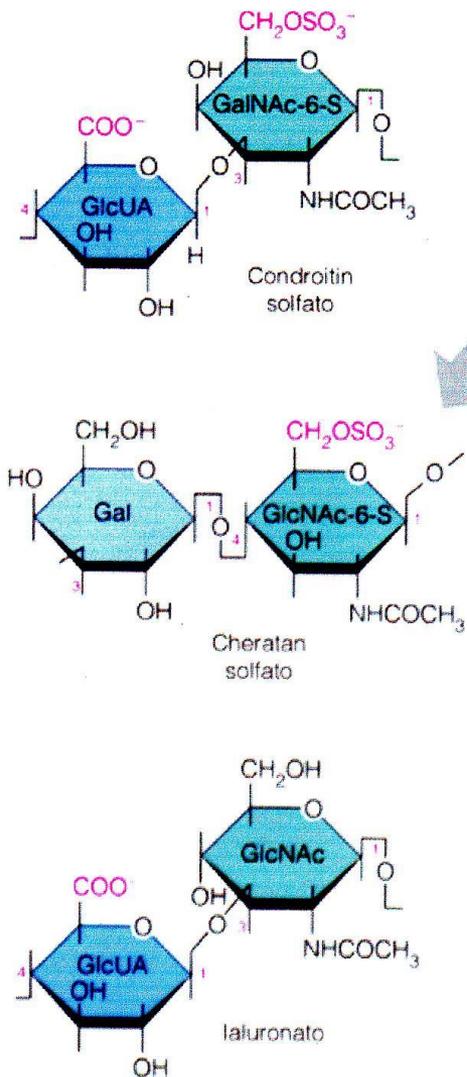


Figura 11-3

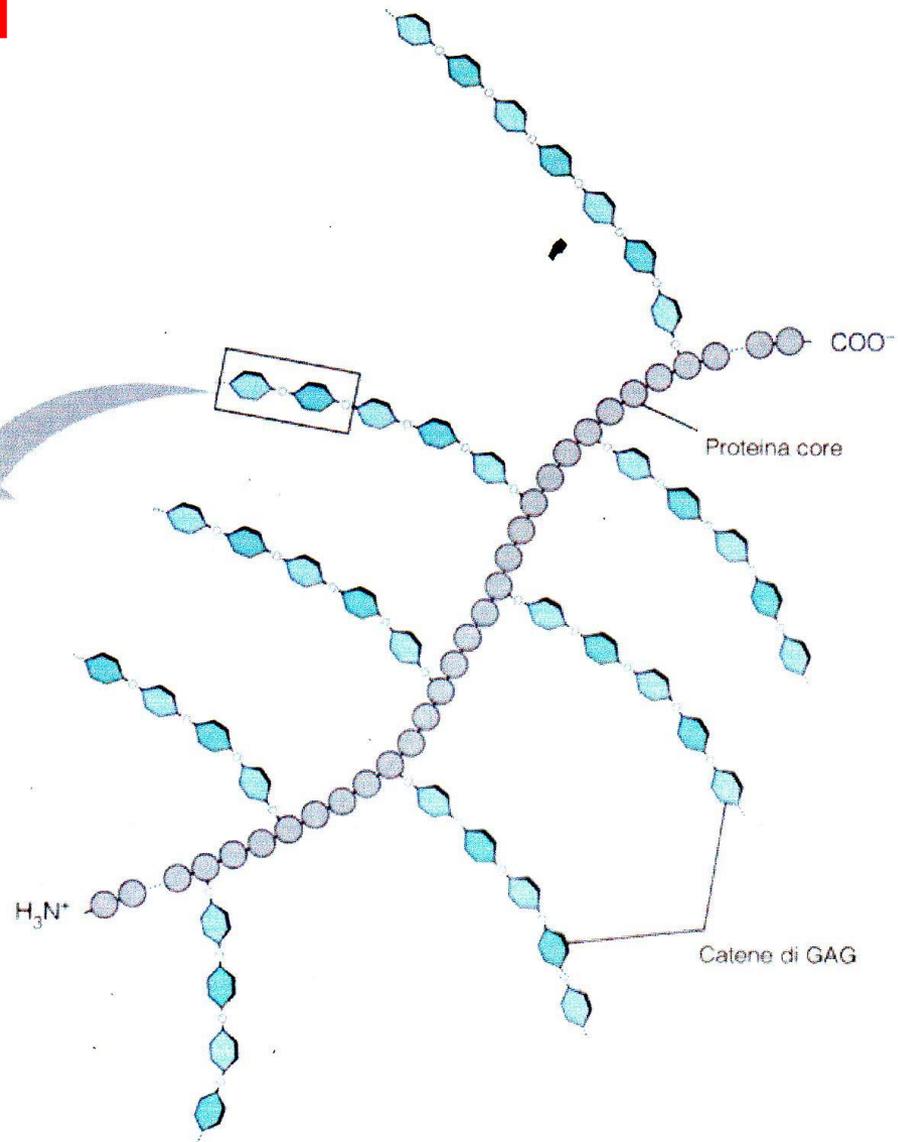
I proteoglicani

- Costituiscono una rete gelatinosa ed idratata in cui sono
- immerse le proteine della MEC.
- Sono glicoproteine che portano legati un certo numero di glicosaminoglicani (GAG).
- I GAG sono costituiti da unità disaccaridiche ripetute tra cui i più comuni sono l'acido ialuronico, il condroitin solfato, il cheratan solfato.
- In queste molecole uno degli zuccheri che compongono il disaccaride è un aminozucchero, l'altro è generalmente uno zucchero acido come il galattosio.
- I GAG si legano covalentemente alle proteine formando i proteoglicani

Proteoglicani



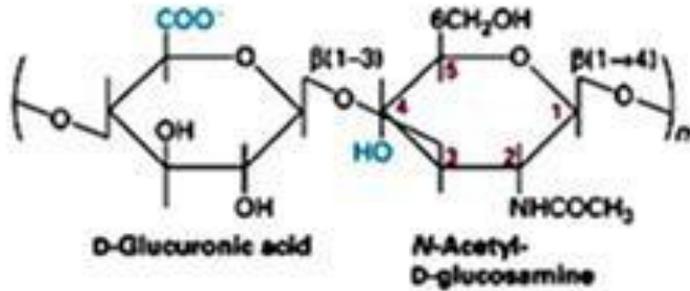
(a) Disaccaridi ripetuti nei GAG piú comuni



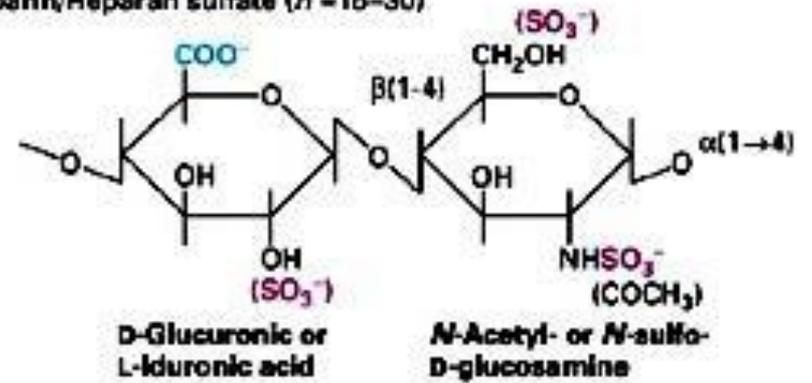
(b) Struttura di un proteoglicano

Figura 11-5

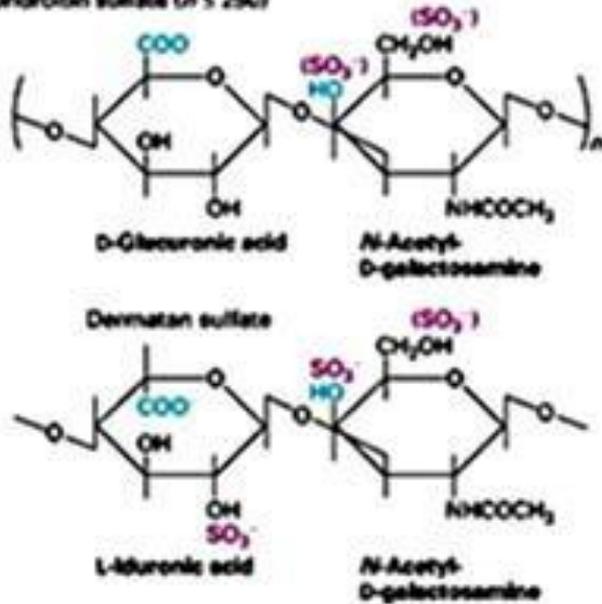
(a) Hyaluron ($n \leq 50,000$)



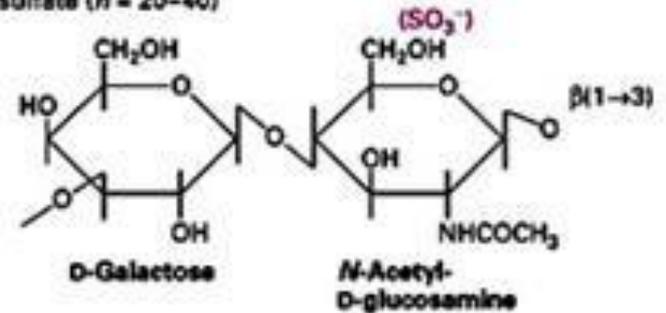
(c) Heparin/Heparan sulfate ($n = 15-30$)



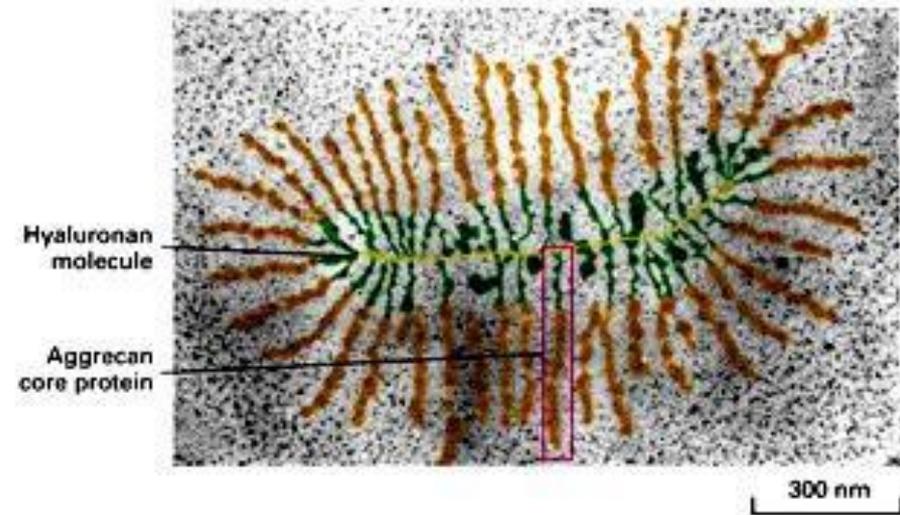
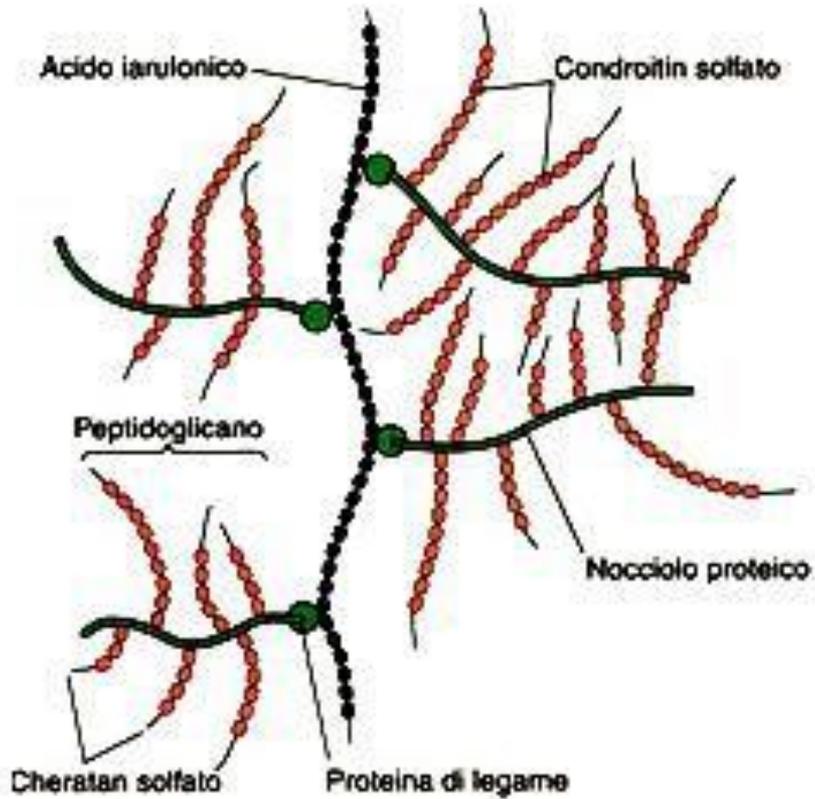
(b) Chondroitin sulfate ($n \leq 250$)



(d) Keratan sulfate ($n = 20-40$)

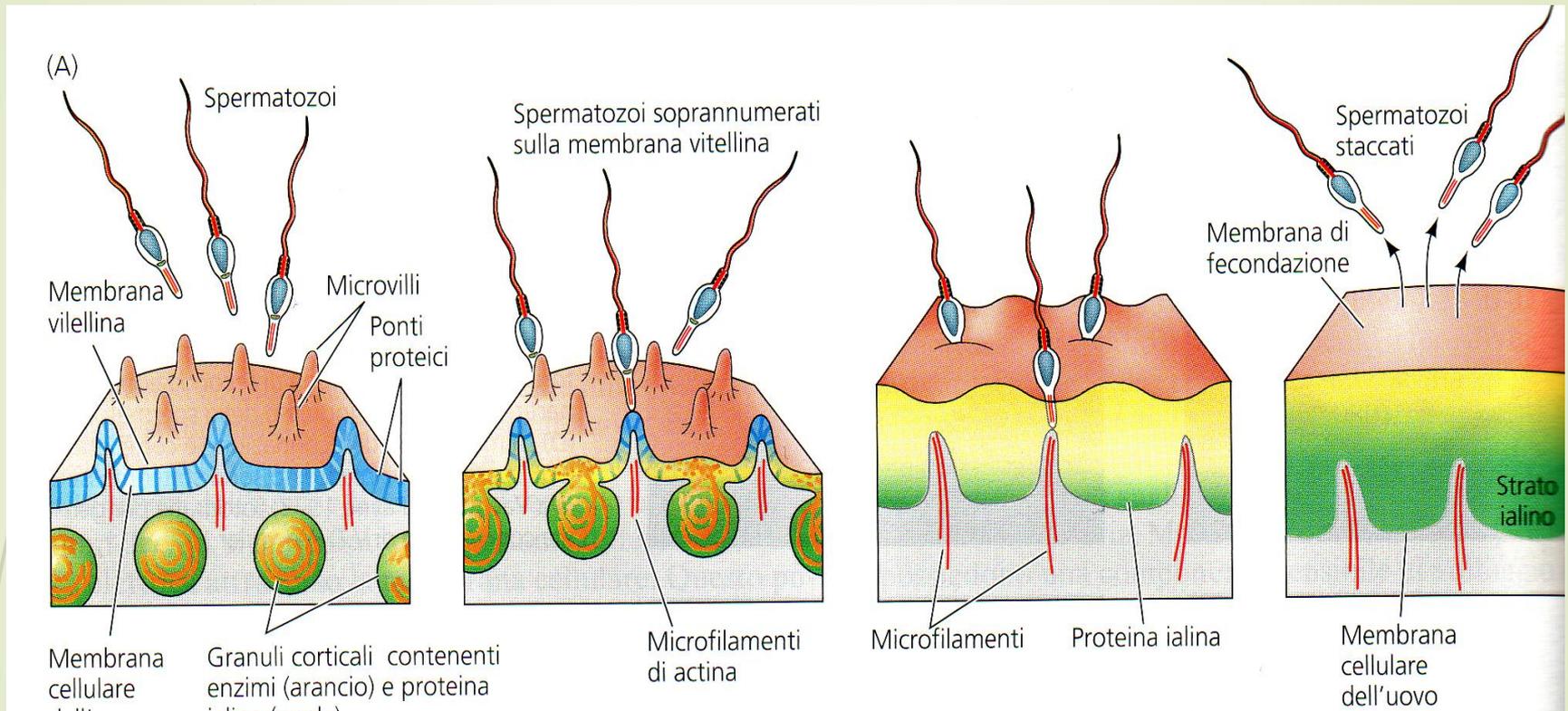


ACIDO IALURONICO



BLOCCO LENTO

Reazione dei granuli corticali

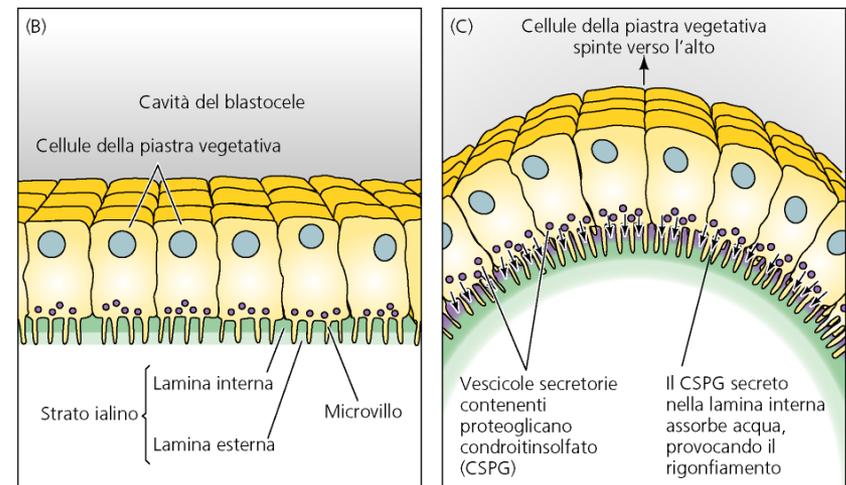
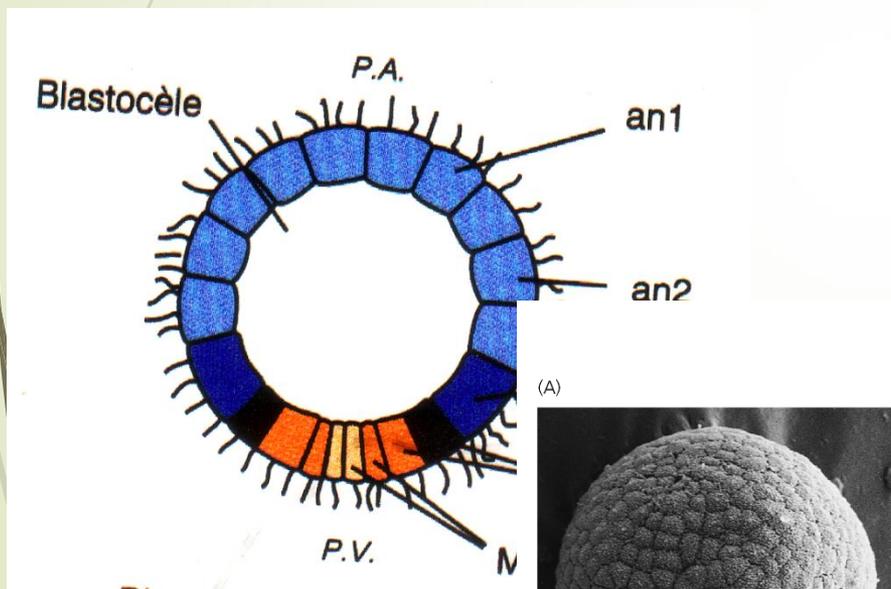


Granuli corticali del riccio di mare contengono :

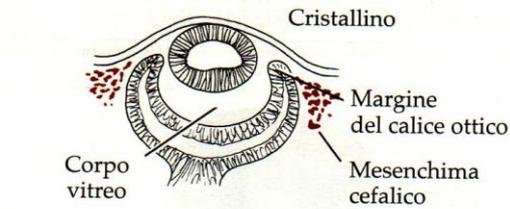
- Enzimi litici
- Proteoglicani

- *Formazione blastocele*
- Alta affinità tra i blastomeri
- Deposizione di proteoglicani nella cavità blastocelica
- Forza che determina il progressivo allontanamento dei blastomeri.

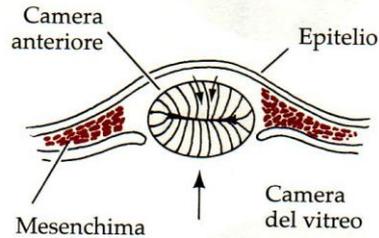
deposizione di proteoglicani nello strato ialino
rigonfiamento dello strato ialino



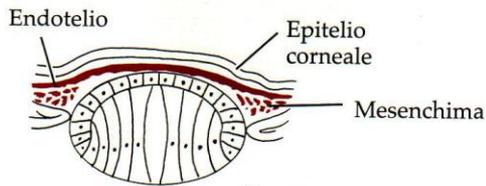
LA CORNEA



Il calice ottico induce la formazione del cristallino

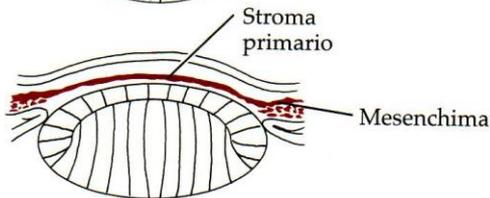


I fattori di crescita della camera anteriore e di quella del vitreo causano la differenziazione delle cellule dorsali del cristallino e la proliferazione delle cellule ventrali del cristallino

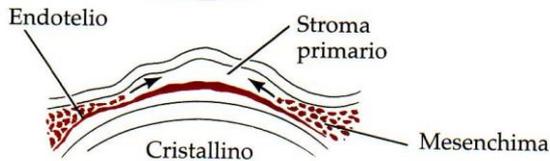


Il cristallino induce l'ectoderma soprastante a divenire epitelio secretivo e cilindrico

Il cristallino induce ectoderma a secernere Stroma primario (collagene)

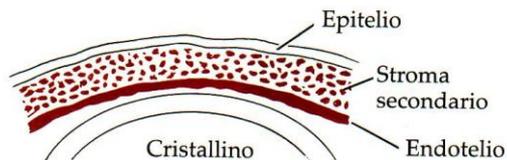


Granuli indotti secernono lo stroma primario contenente collagene



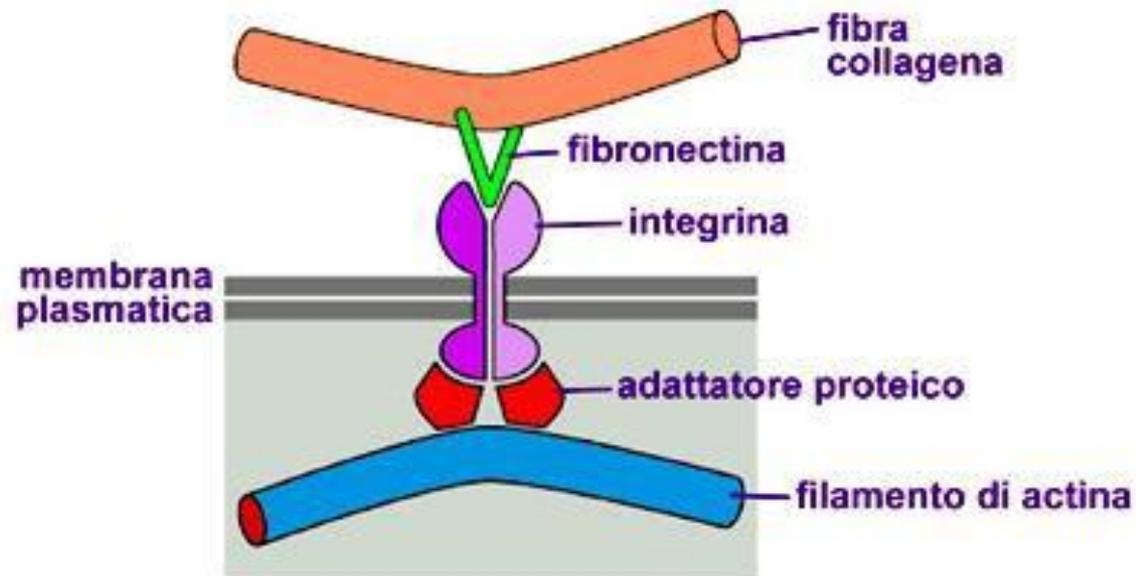
Le cellule endoteliali entrano e secernono acido ialuronico, causando un rigonfiamento dello stroma; entrano le cellule mesenchimali

Cellule endoteliali e acido ialuronico (stroma 2°)



Le secrezioni delle cellule mesenchimali causano un assottigliamento dello stroma sotto l'influenza della tiroxina lo stroma si trasformerà infine in cornea

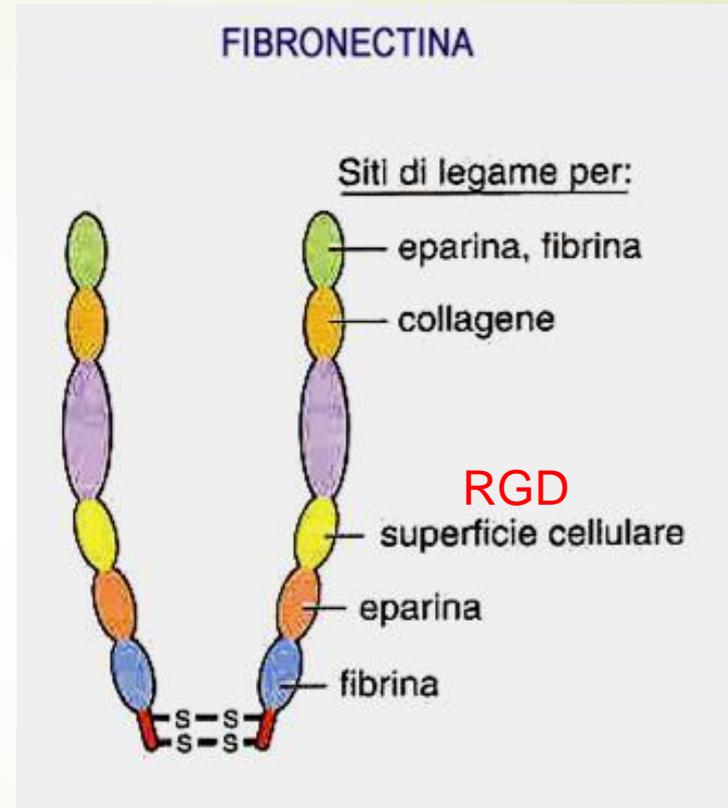
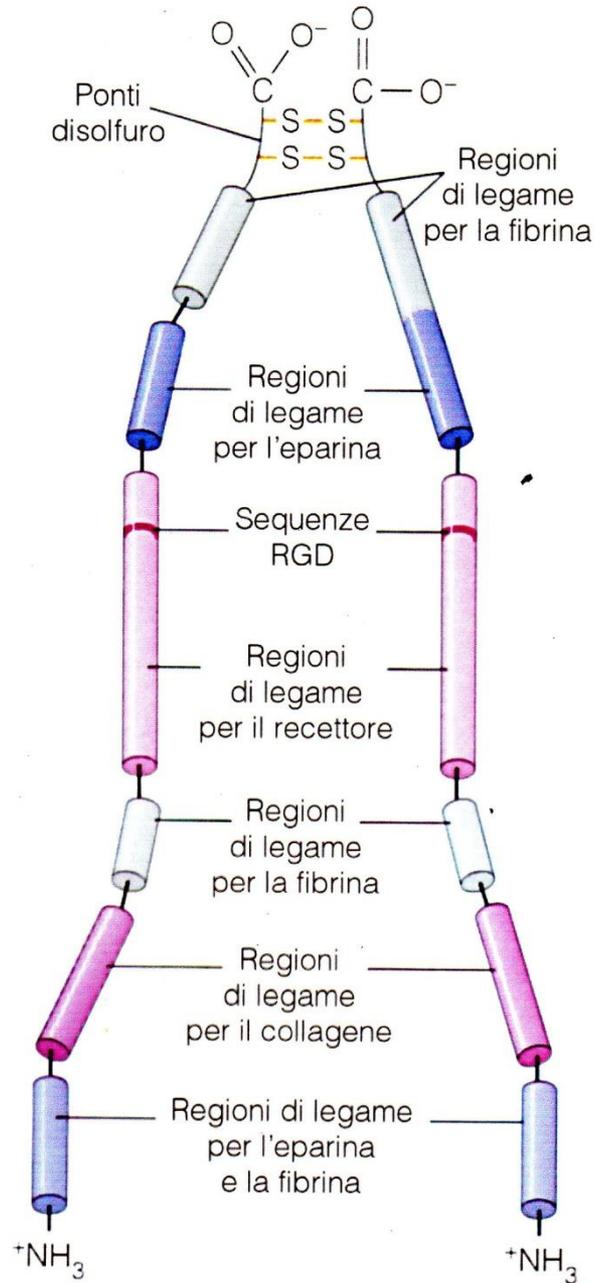
LA CONNESSIONE TRA MATRICE EXTRACELLULARE E CITOSCHELETRO NELLE CELLULE ANIMALI



La fibronectina

- Le fibronectine sono glicoproteine adesive; esistono in forma solubile nel sangue, sotto forma di fibrille insolubili nella MEC ed in una forma intermedia associata alla superficie cellulare.
- Le diverse forme di fibronectina vengono sintetizzate a partire da un unico RNA che viene poi processato in modi diversi per dare origine alle diverse fibronectine.
- La molecola di fibronectina è costituita da due catene polipeptidiche legate da due ponti disolfuro.

Fibronectina



Ogni catena è organizzata in domini. Alcuni riconoscono e legano una o più molecole della MEC, altri riconoscono e legano recettori sulla membrana cellulare

Fibronectina e la migrazione delle cellule della cresta neurale

26 *Migration of neural crest cells*

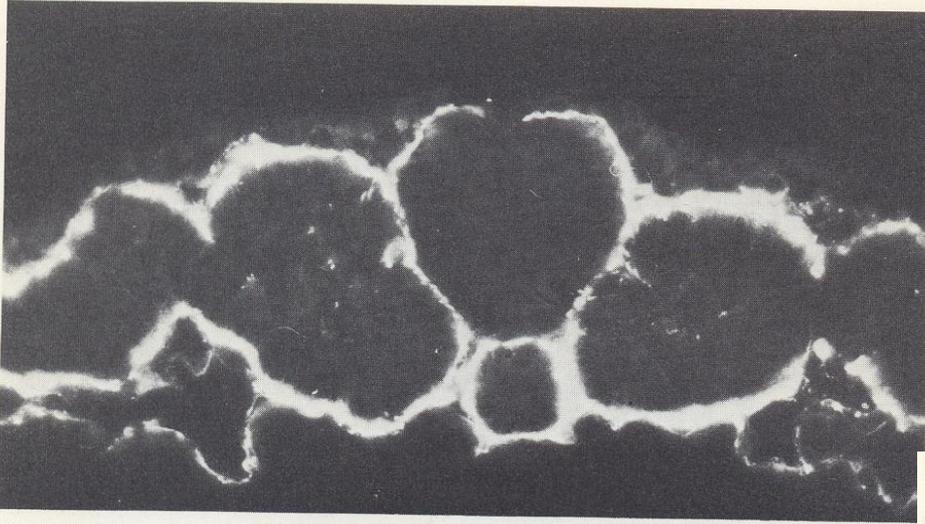


Fig. 2.2. Transverse section of a 15-somite embryo at the last somite level. Fibronectin is present as a basement membrane component of all the tissues (ectoderm somite, neural tube, notochord and endoderm). The neural tube basement membrane is not completed on its dorsal aspect. *Note:* Just before neural crest cell migration no space is available in the fibronectin-rich presumptive pathways. Immunofluorescence staining of fibronectin. ($\times 260$)

48 *Migration of neural crest cells*

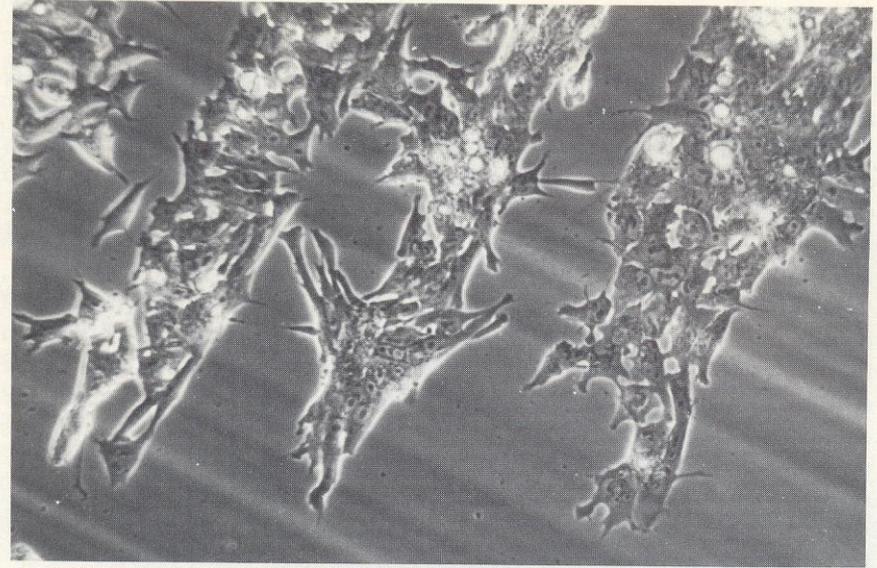
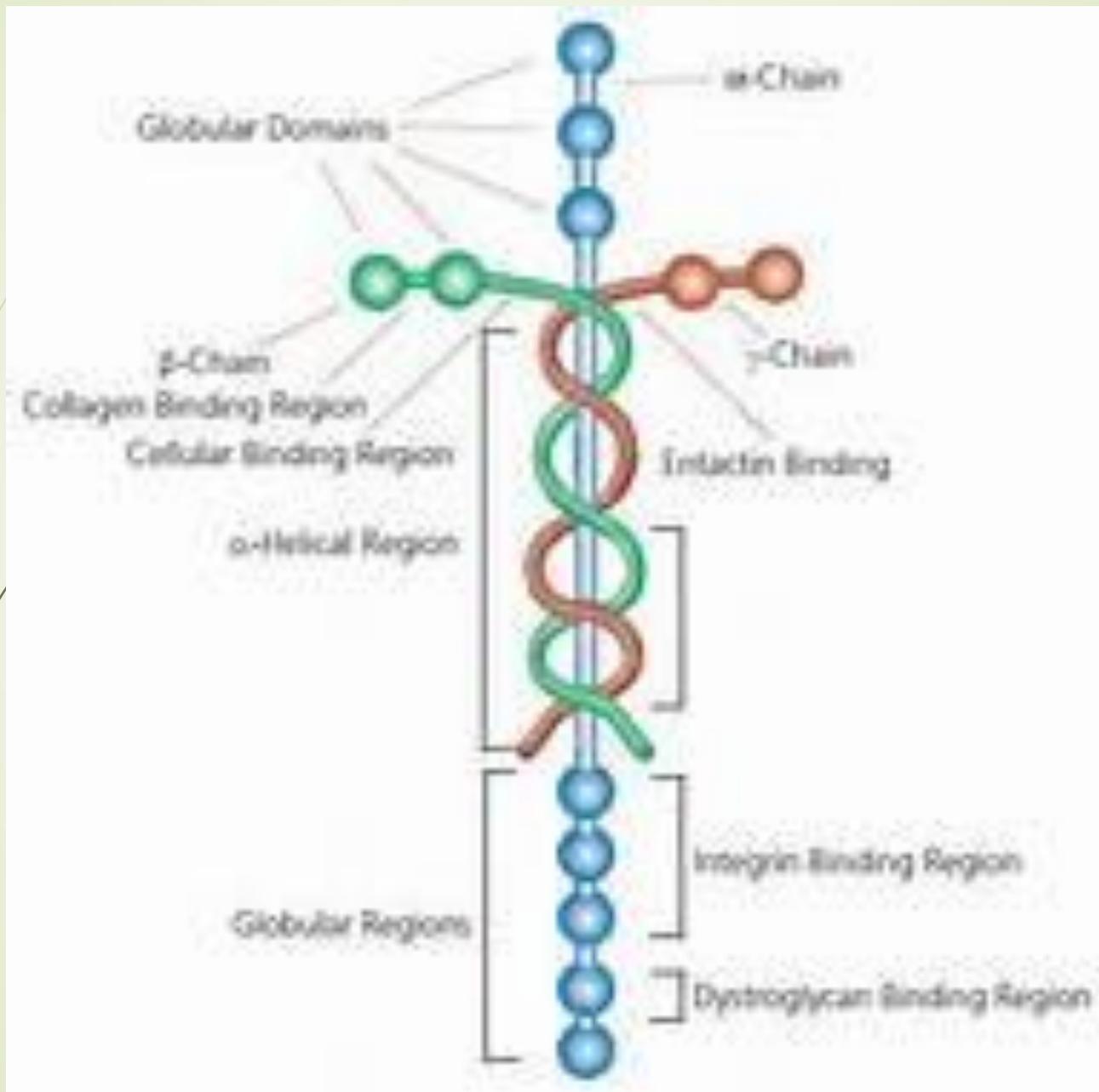


Fig. 2.18. *In vitro* culture of neural crest cells on a fibronectin substratum. Neural crest cells migrate as a quasi-confluent layer following very precisely the pathways containing fibronectin. (From Rovasio *et al.*, 1982.) ($\times 170$)

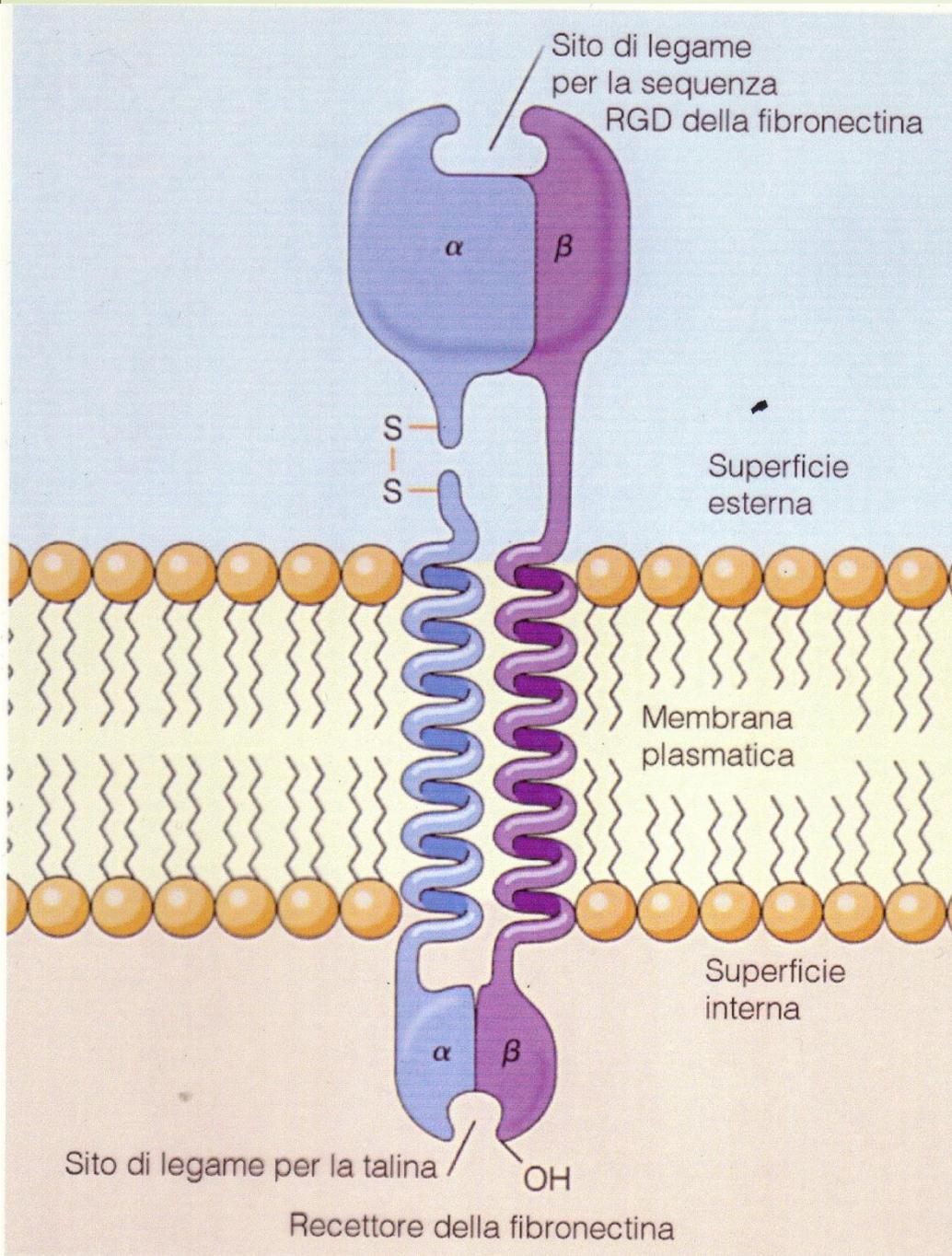
La laminina

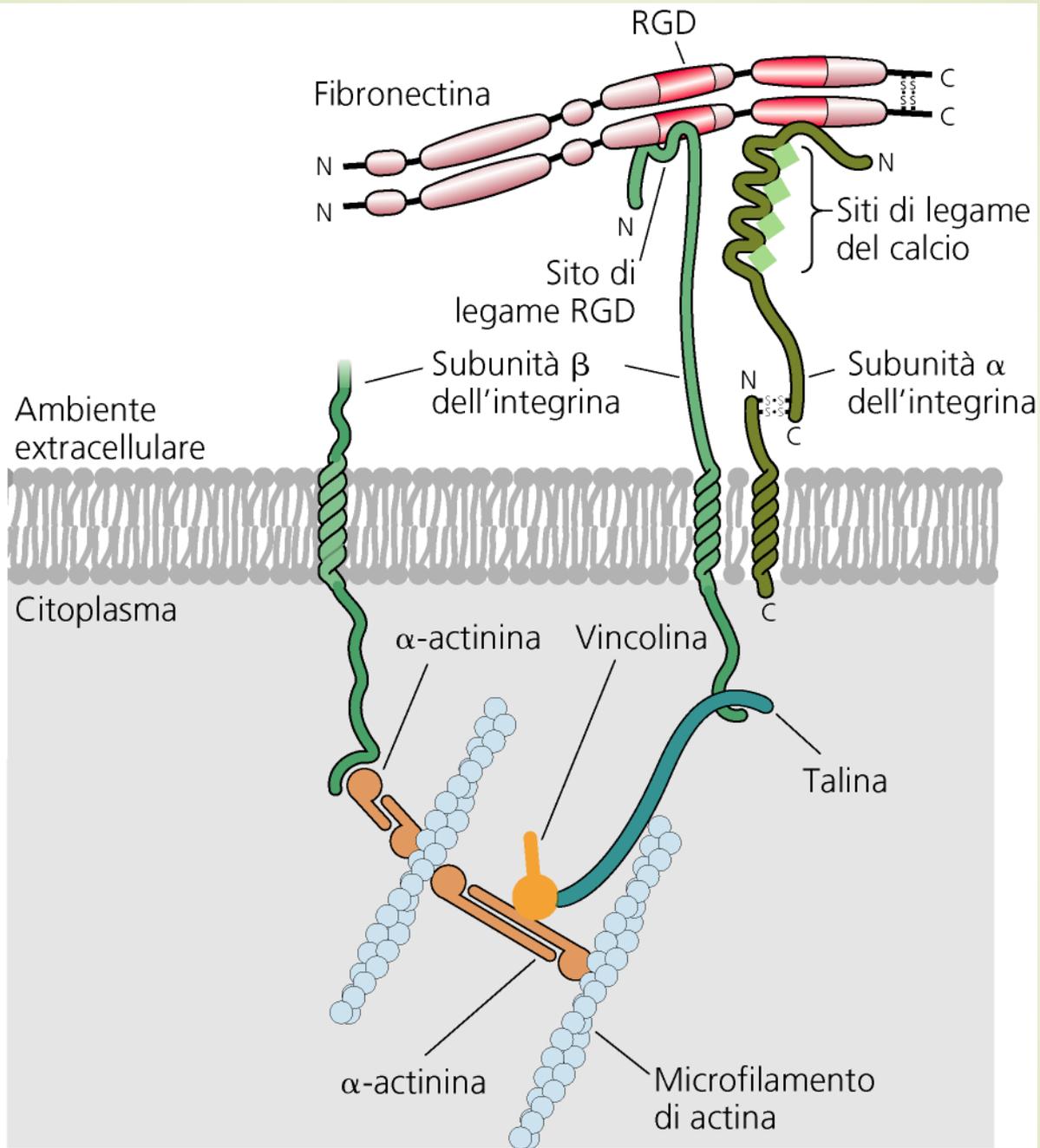
- Le laminine rappresentano la seconda famiglia di glicoproteine della MEC. Sono presenti nella lamina basale, un sottile strato di materiale specializzato presente tra le cellule epiteliali e il tessuto connettivo sottostante.
- La membrana basale costituisce una struttura di supporto che mantiene l'organizzazione dei tessuti e costituisce una barriera di permeabilità. Tutte le lamine basali contengono, oltre alla laminina, collagene di tipo IV ed un'altra glicoproteina la entactina.



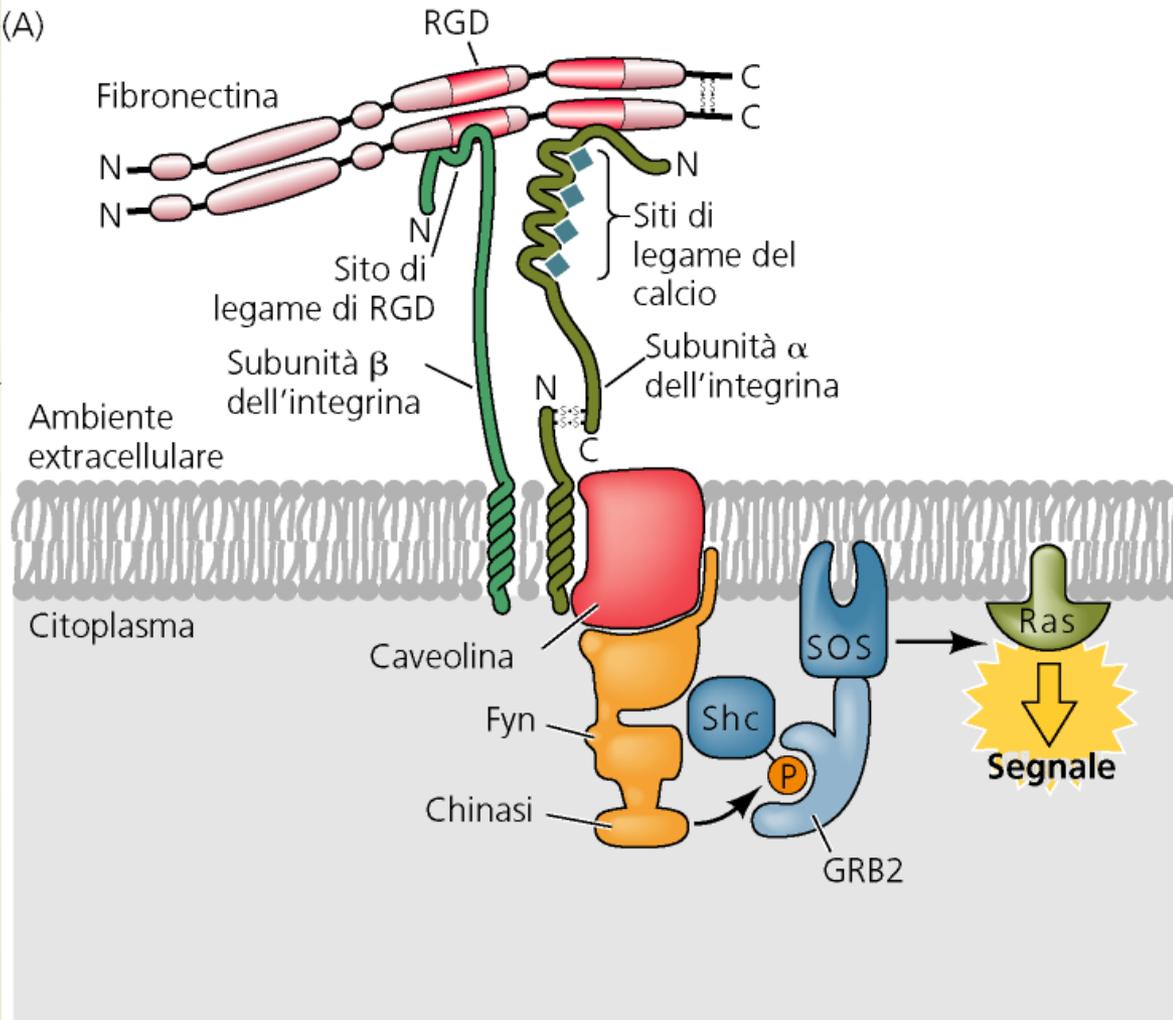
Recettori: Le integrine

**Es. $\alpha 3 \beta 4$ lega
fibronectina**





(A)



- 
- La matrice può determinare l'accumulo di fattori di crescita o di altri fattori solubili e così contribuire al commitment cellulare
 - In base alla sua composizione la matrice può contribuire alla migrazione o all'arresto delle cellule in una determinata posizione

Le glicosiltransferasi

