

MORFOGENESI

Organizzazione delle cellule

Tessuti

Organi

Molecole coinvolte nella morfogenesi

- **Molecole di adesione**
 - Es: durante la gastrulazione cellule staminali, perdono i legami con le cellule vicine e migrano; poi ripresenteranno sulla loro superficie molecole di adesione
- **Fattori di trascrizione**
 - Proteine che determinano il destino delle cellule interagendo con il DNA; regolano e sono regolati (master genes; regolazione a cascata)
- **Morfogeni**
 - molecole solubili che portano un segnale e che agiscono secondo gradiente di concentrazione

Le cellule non sono disposte casualmente

Eventi fondamentali:

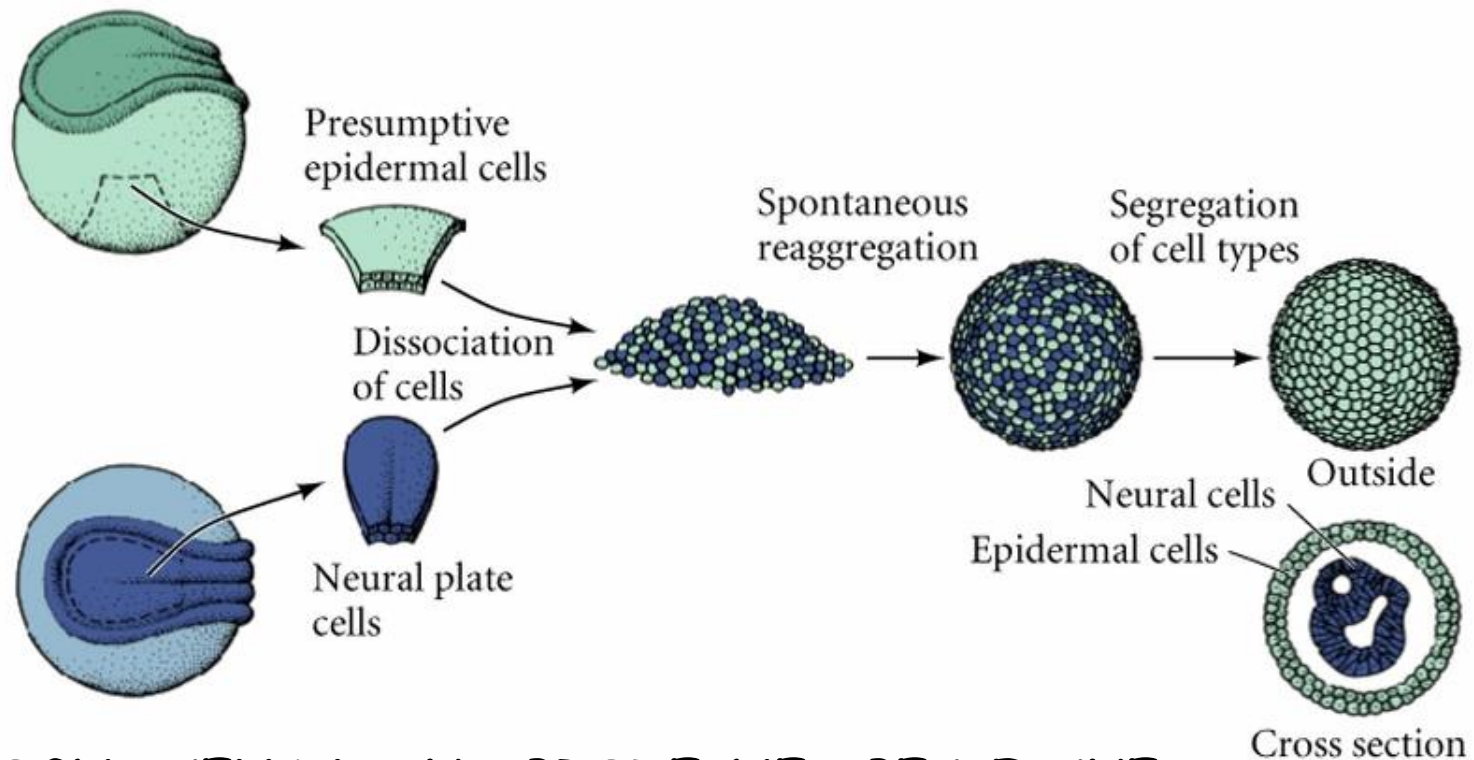
DIFFERENTE AFFINITA'

ADESIONE CELLULARE

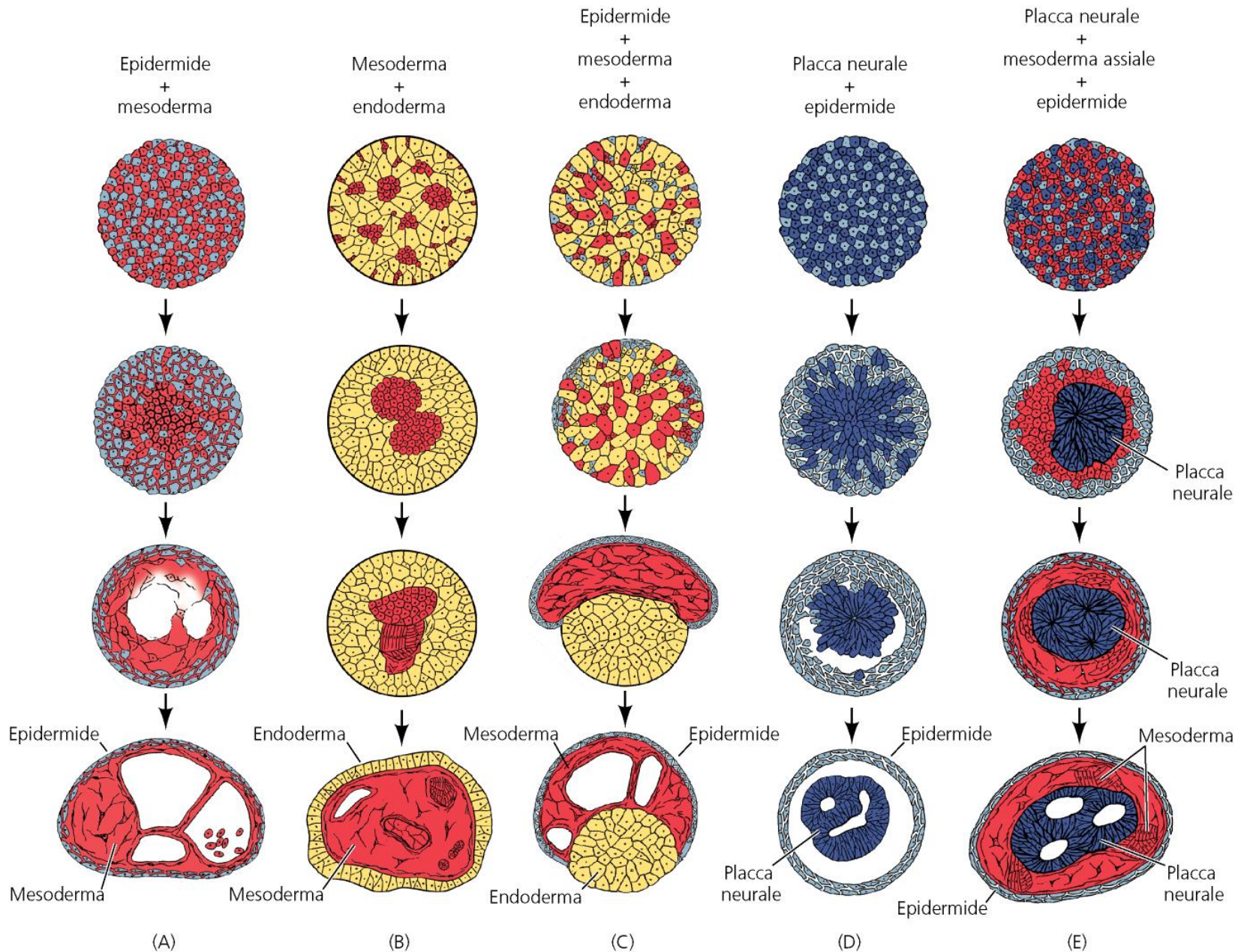
MORFOGENESI adesione fra cellule

Adesione differenziale tra cellule embrionali
1ª dimostrazione di Townes e Holtfreter (1955)

Importanza della superficie cellulare



OGNI CELLULA HA PROTEINE SPECIFICHE



Cellule del mesoderma hanno affinità sia per le cellule dell'ectoderma che per quelle dell'endoderma

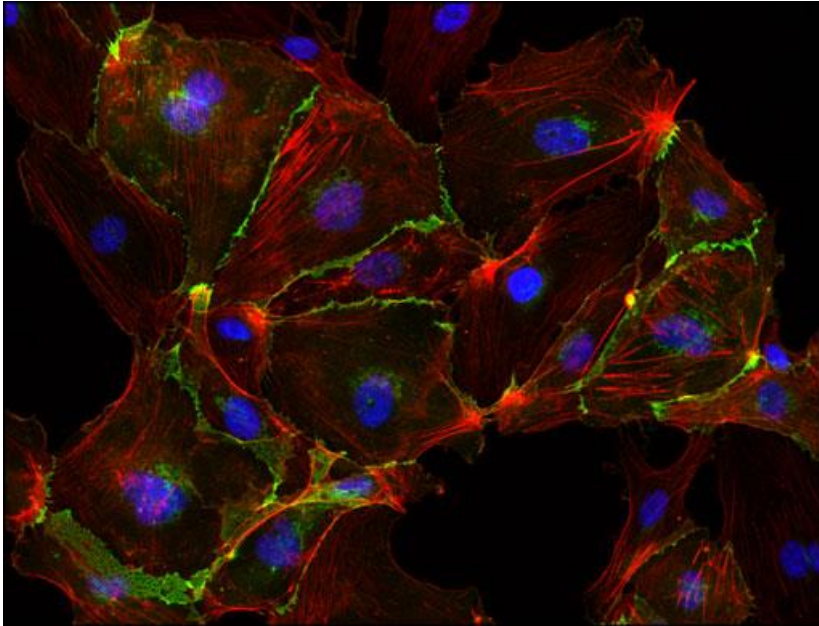
CELL-CELL INTERACTION

La morfogenesi dei tessuti durante lo sviluppo dipende dall'attività delle caderine.

Famiglia di proteine dell'adesione cellula-cellula che comprende:

- ✓ **caderine classiche**
- ✓ **protocaderine**
- ✓ **caderine atipiche (Fat, Dachshous, and Flamingo).**

Furono inizialmente identificate come glicoproteine di superficie, responsabili dell'adesione cellula-cellula Ca^{2+} dipendente, durante la compattazione della morula dell'embrione di topo e durante lo sviluppo del pulcino.

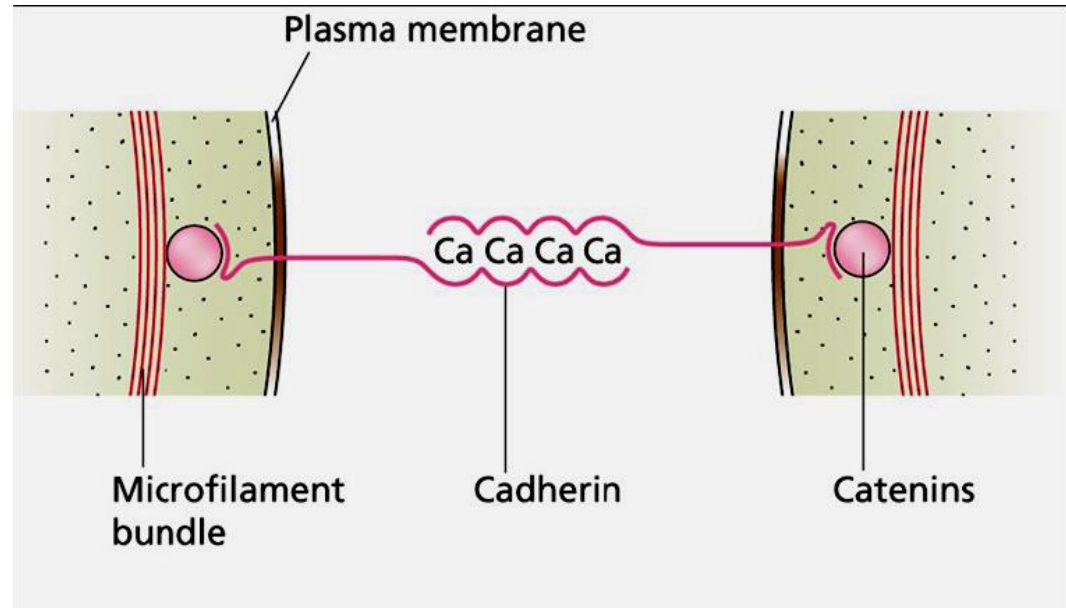


Immunofluorescent analysis of HUVE cells using **VE-Cadherin** (D87F2) XP[®] Rabbit mAb #2500 (**green**) and **DAPI /DNA** (blue). **Actin** filaments were labeled with DY-554 phalloidin (**red**).

Caderine

Glicoproteine transmembrana che possono aderire in maniera molto stretta a molecole simili di un'altra cellula, in presenza di ione calcio.

La coda citoplasmatica delle caderine è ancorata ai fasci di actina nel citoscheletro per mezzo di un complesso che include le **catenine**.



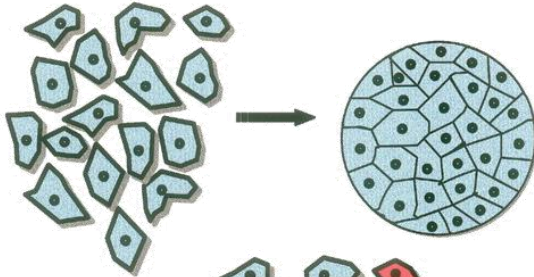
Caderina-catenina



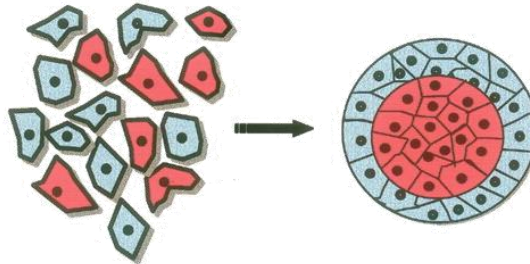
Giunzioni aderenti che connettono tra loro cellule epiteliali

Developmental roles of cadherins.

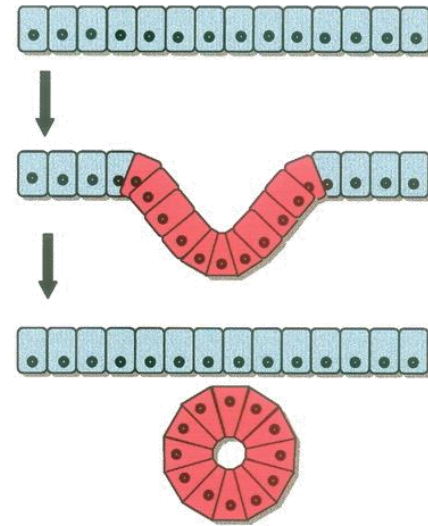
A. Cell-cell adhesion



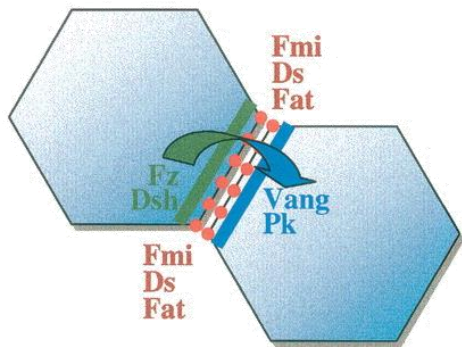
B. Cell sorting



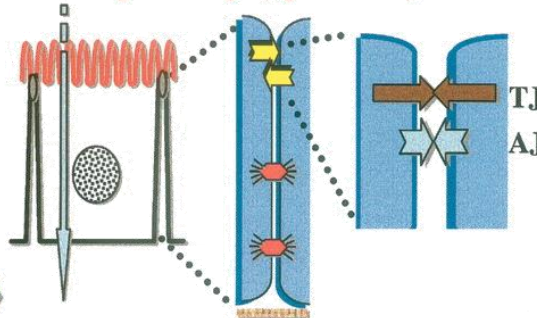
C. Invagination and tube formation



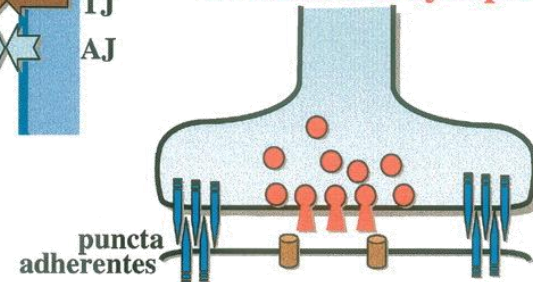
D. Planar Cell Polarity



E. Cell polarity (epithelia)



F. Neuronal synapse



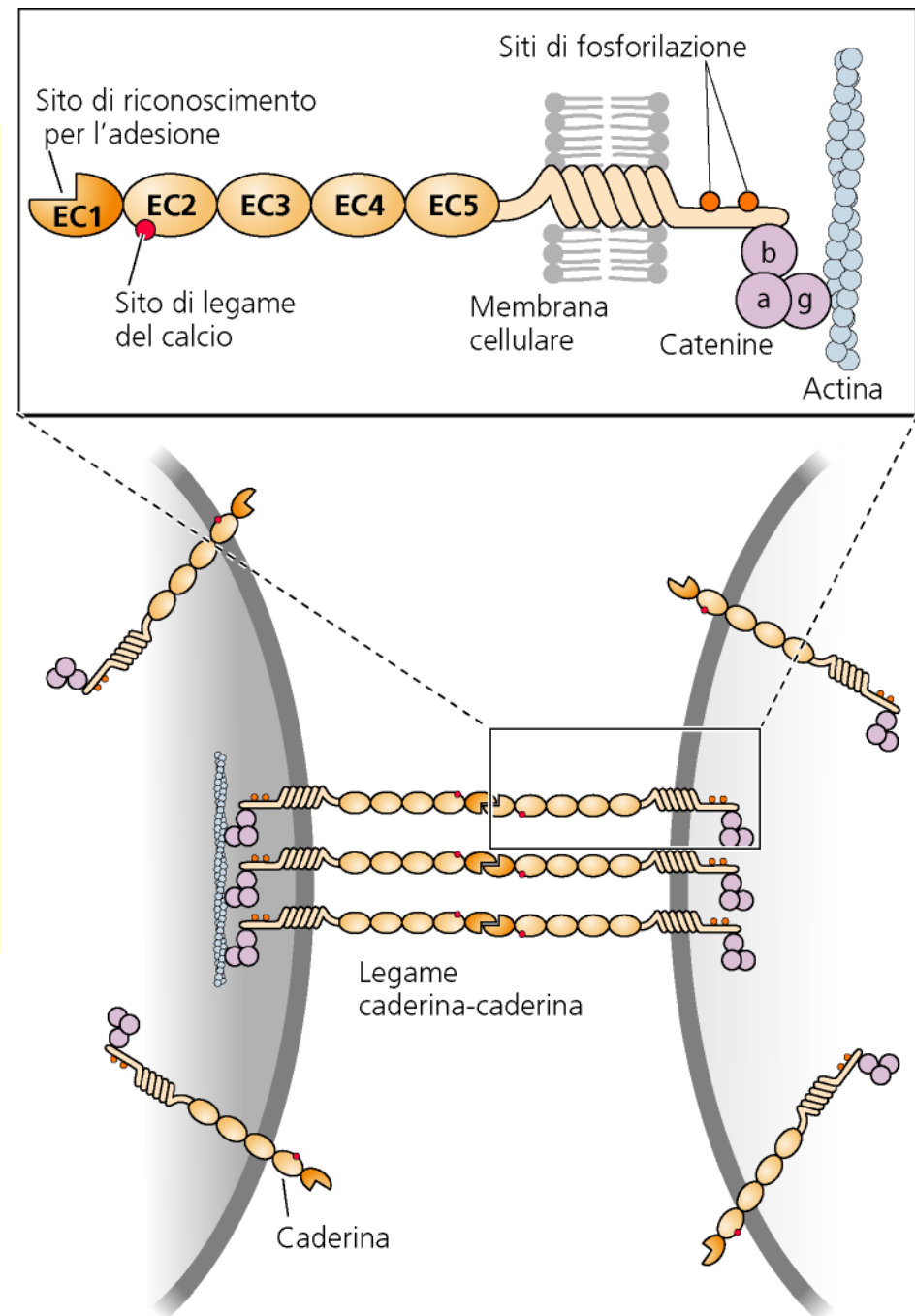
Halbleib J M , and Nelson W J *Genes Dev.* 2006;20:3199-3214



Il ruolo delle caderine non si limita all'adesione meccanica tra cellule. Ma sono coinvolte in diversi processi di morfogenesi tissutale:

- riconoscimento cellulare,
- formazione e mantenimento dei legami,
- movimenti cellulari coordinati,
- induzione e mantenimento della struttura e funzione della cellula e della polarità tissutale.

- ✓ polarizzazione di semplici epiteli
- ✓ collegamento meccanico delle cellule ciliate della coclea
- ✓ partecipano alla formazione di circuiti neurali durante lo sviluppo del cervello



Classi di caderine identificate negli embrioni dei vertebrati

E-caderina

Cellule embrionali dei mammiferi, nell'adulto presente nei tessuti epiteliali

P-caderina

Nella placenta

N-caderina

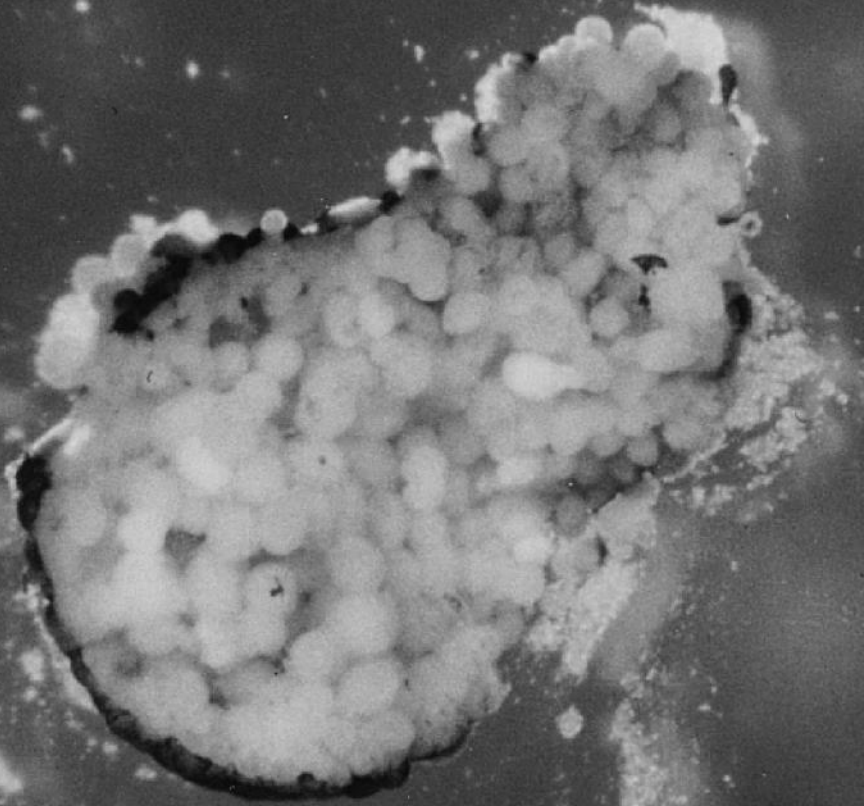
Cell del SNC in via di sviluppo

R-caderina

Nella retina in formazione

Embrione che non esprime caderine

Embrione che esprime caderine



Protocaderine

- ✚ 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.
- ✚ Mediano adesioni omofiliche e eterofiliche

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.

Le caderine fungono anche da molecole segnale, modificando l'espressione genica di una cellula

La β -catenina è anche un componente della via di trasduzione del segnale **Wnt**.

The Wnt home page <http://web.stanford.edu/group/nusselab/cgi-bin/wnt/>

Il sistema molecolare **WNT** (*Wingless Type*) regola il differenziamento, la polarità, la migrazione e il destino cellulare.

Controlla pertanto lo sviluppo embrionale di molti organi e tessuti in diversi organismi animali (ad es. in *D. melanogaster*, *X. laevis*, *C. elegans*, *M. musculus*, *H. sapiens*)

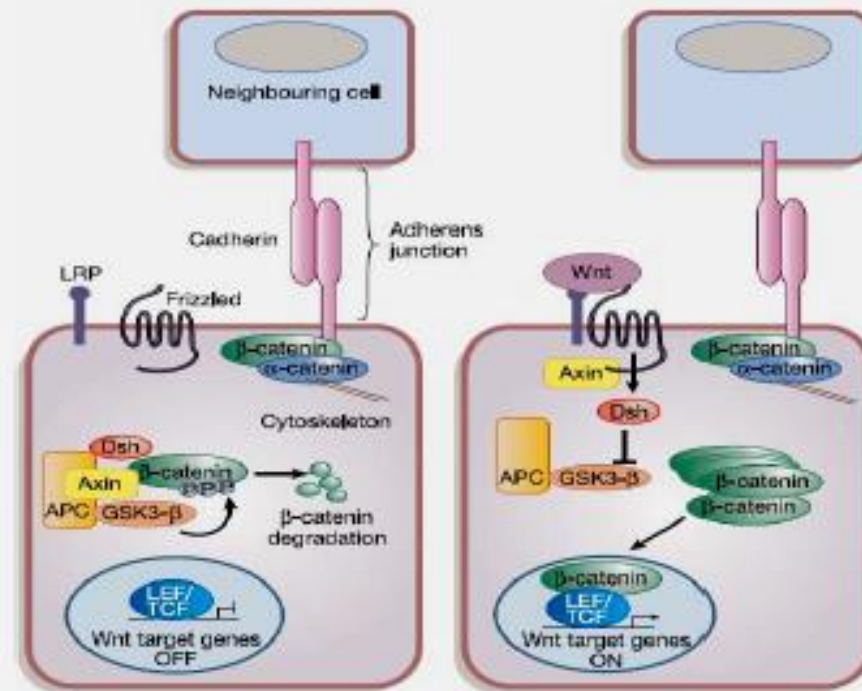


Fig. 1: Pathway Wnt/ β -catenina: a sinistra sistema inattivo, in assenza della proteina Wnt, e degradazione di β -catenina; a destra sistema attivato dalla presenza della proteina Wnt, e traslocazione di β -catenina al nucleo (riprodotta da Reya T et al., 2005).

I recettori di Wnt sono chiamati **frizzled**.

Il pathway canonico di Wnt prevede il legame al recettore, che causa la repressione di una chinasi, gsk3 , tramite un'altra proteina chiamata **dishevelled**.

Quando attiva, gsk3 fosforila la b-catenina, che è coinvolta sia nell'adesione cellulare che nell'attivazione genica



(e) Canonical Wnt pathway

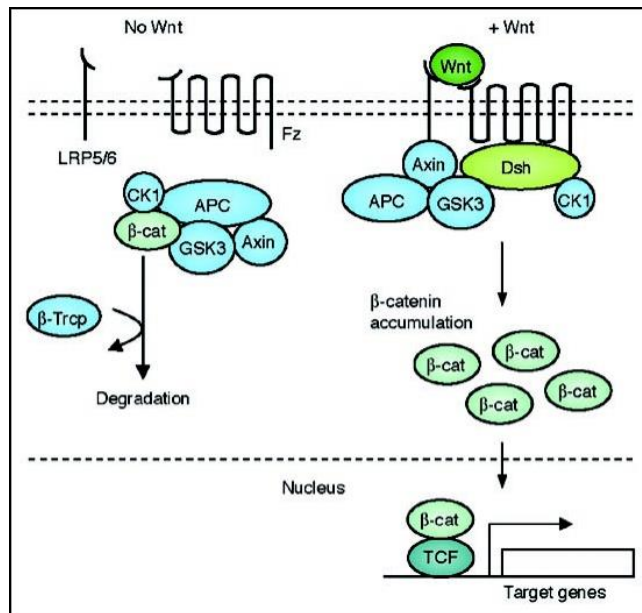
La β -catenina fa da ponte tra il citoscheletro e le molecole di E-caderina, che mediano l'adesione omotipica tra le cellule.

Durante lo sviluppo dei carcinomi, in seguito all'attivazione di WNT, le cellule subiscono una transizione epitelio-mesenchimale, in cui i complessi E-caderina/ β -catenina/ α -actina si dissociano e vengono perse le giunzioni aderenti

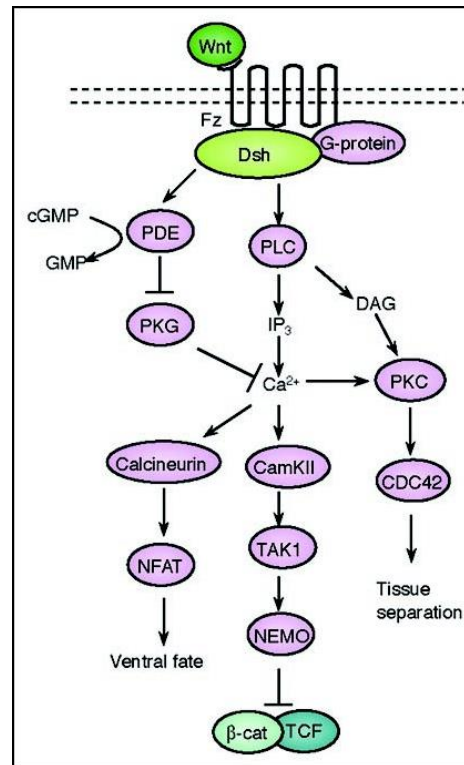
I segnali WNT sono trasdotti attraverso almeno tre vie distinte di segnalazione intracellulare:

1. il pathway canonico "WNT/ β -catenina",
2. il pathway "WNT/ Ca^{2+} ",
3. il pathway "WNT/polarità".

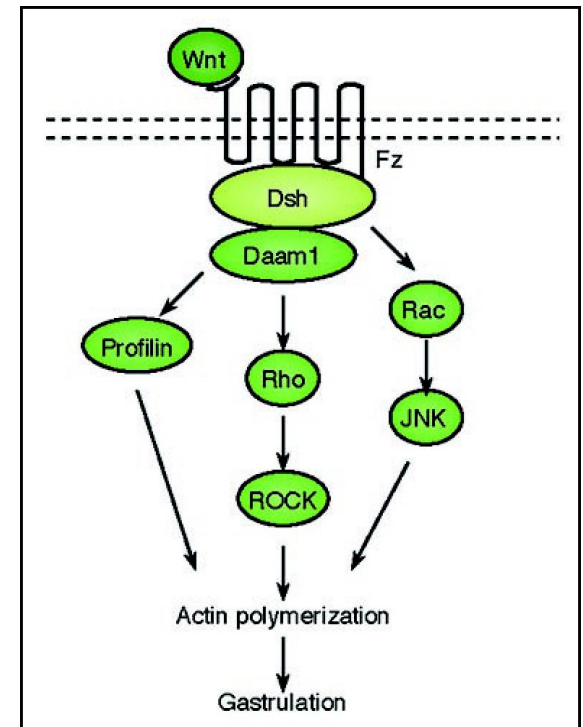
1



2



3



L'invasività metastatica è caratterizzata da:

- Diminuzione dell'adesività cellulare: caderine e catenine diminuiscono o scompaiono.
- Modifica di recettori nella membrana plasmatica

- Mediano l'adesione omotipica cellula-cellula e regolano il mantenimento della struttura tissutale (calcium-adherens proteins)
- Formano alcune giunzioni intercellulari (adherens junctions)
- Sono soppressori dell'invasione cellulare
- Inattivazione di e-caderina si descrive in carcinomi invasivi ed è mediata da meccanismi genetici e/o epi-genetici
- Gene per e-caderina si può considerare un gene oncosoppressore

Mutazioni a carico del sistema WNT compromettono seriamente lo sviluppo embrionale e sono implicate nella patogenesi di diversi tipi di cancro.

La matrice extracellulare

È costituita da macromolecole secrete dalle cellule nell'ambiente circostante

È costituita da:

- collagene
- proteoglicani
- glicoproteine (fibronectina, laminina, tenascina)

Fibronectina= molecola di adesione generale

Laminina = componente della lamina basale

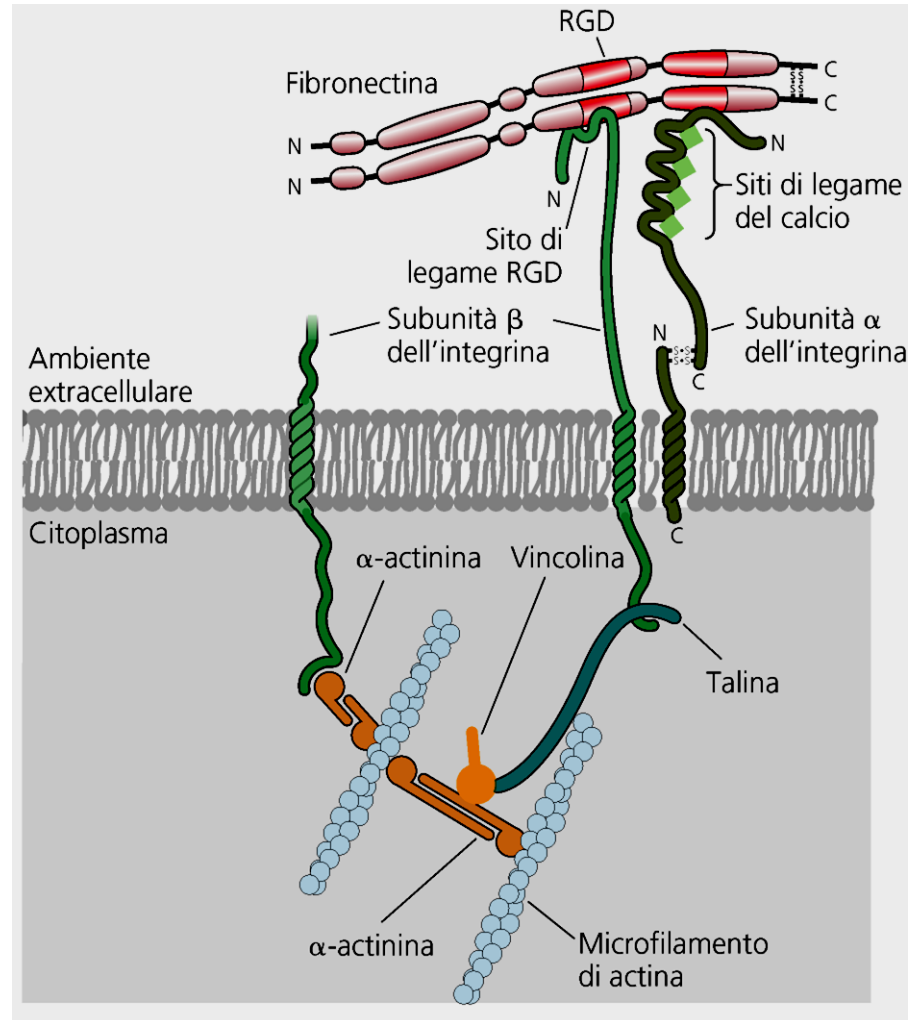
Organizzano la matrice extracellulare, promuovono l'adesione e l'accrescimento delle cellule, consentono la migrazione cellulare

Molecole di adesione

La capacità delle cellule di legarsi alla matrice dipende dalla capacità di esprimere recettori di membrana specifici

INTEGRINE

Proteine transmembrana

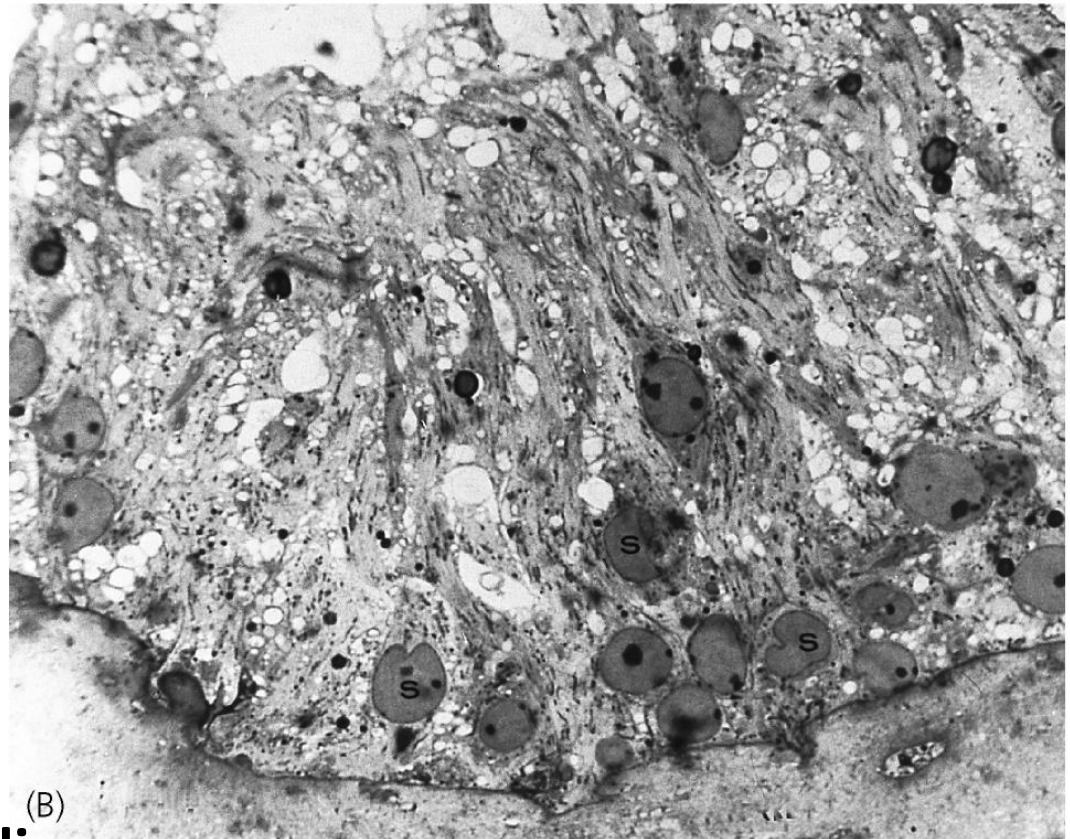
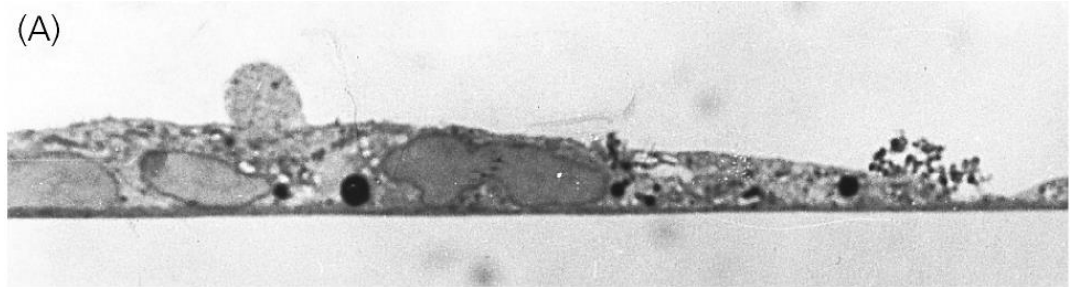


Ruolo della matrice nel differenziamento cellulare

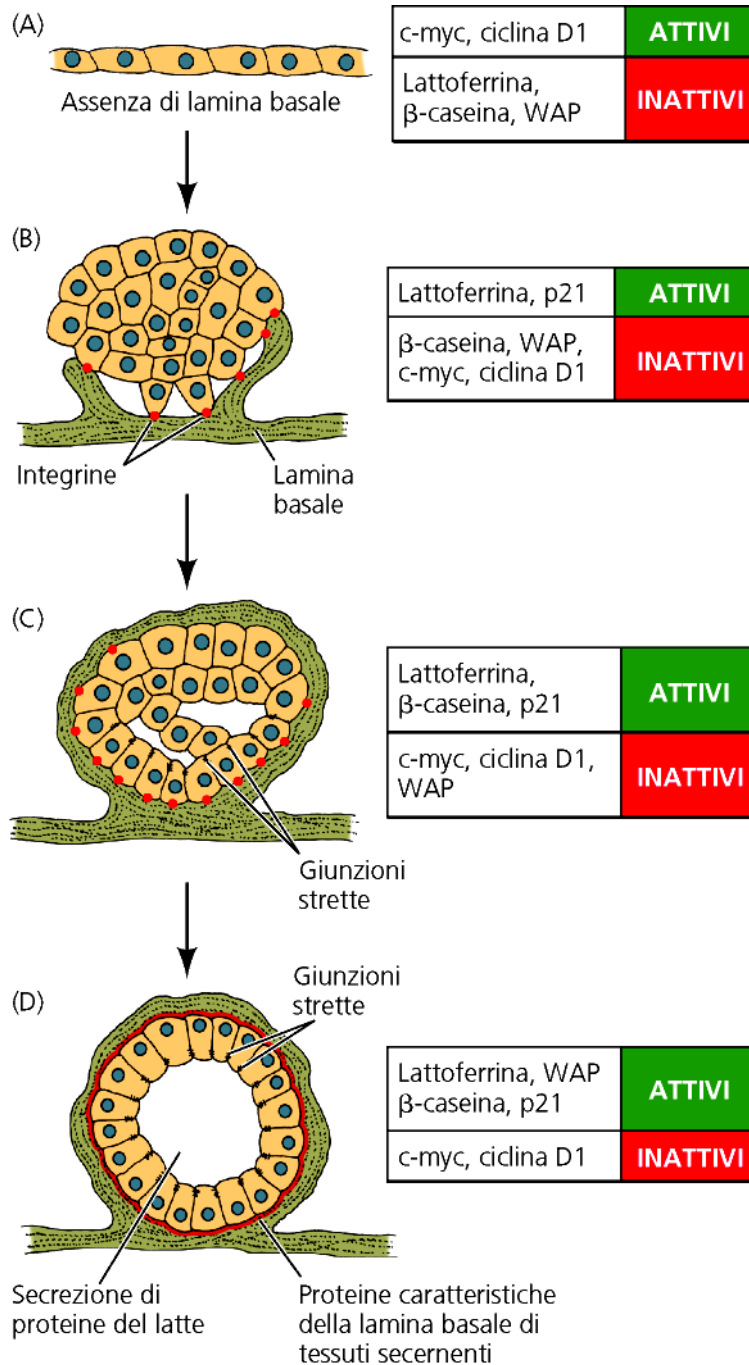
La matrice extracellulare è un'importante fonte di segnali

Questi possono essere trasdotti nel nucleo e determinare l'attivazione di geni specifici

La matrice induce l'espressione di specifici geni nei tessuti in via di sviluppo (fegato, testicolo, ghiandola mammaria)



Cellule del Sertoli



Cellule della ghiandola mammaria di topo in coltura su plastica si dividono

Se messe in coltura su plastica rivestita da membrana basale, contenente laminina, esprimono i geni differenziati della ghiandola mammaria

Fondamentale è il legame delle integrine con la lamina basale: consente la trascrizione del gene della caseina

Il legame delle integrine alla matrice può stimolare la via RTK

