

Lezione 16

La Matrice Extracellulare:

- struttura e funzioni.
- Degradazione della matrice extracellulare.
- Ancoraggio alla matrice tramite le integrine.
- La meccano-trasduzione e le connessioni con il citoscheletro.
- L'esempio della fibronectina.

La Comunicazione tra Cellule:

- Il riconoscimento tra cellule e la formazione dei tessuti (caderine e CAM).
- I diversi tipi di giunzioni cellulari: giunzioni occludenti, giunzioni aderenti, desmosomi ed emidesmosomi, giunzioni comunicanti.

Coesione, architettura e dinamica nei due tipi di tessuti

I meccanismi di adesione determinano:

- **Forma e architettura** di tessuti e organi;
- **Organizzazione** e disposizione dei diversi tipi cellulari;
- **Forza meccanica** del tessuto.

La creazione e la rottura dei contatti cellula-cellula e cellula-matrice regolano:

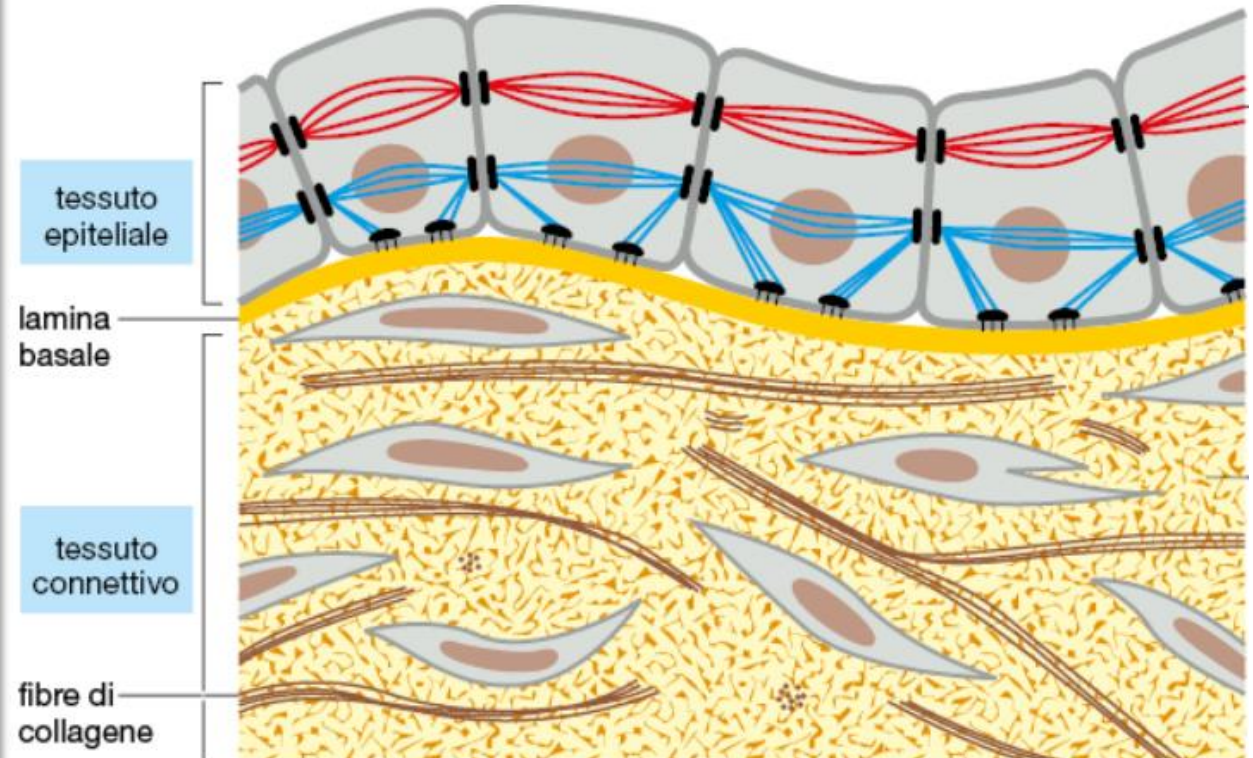
- Il **movimento cellulare** durante sviluppo, crescita e riparazione;
- La **risposta** ai cambiamenti meccanici dell'ambiente extracellulare.

Tessuti connettivi:

- Le cellule sono **sparse nella matrice extracellulare**.
- La **matrice** sopporta la maggior parte dello **stress meccanico**.
- Le giunzioni **cellula-matrice** collegano le cellule alla ECM e ne percepiscono le proprietà.

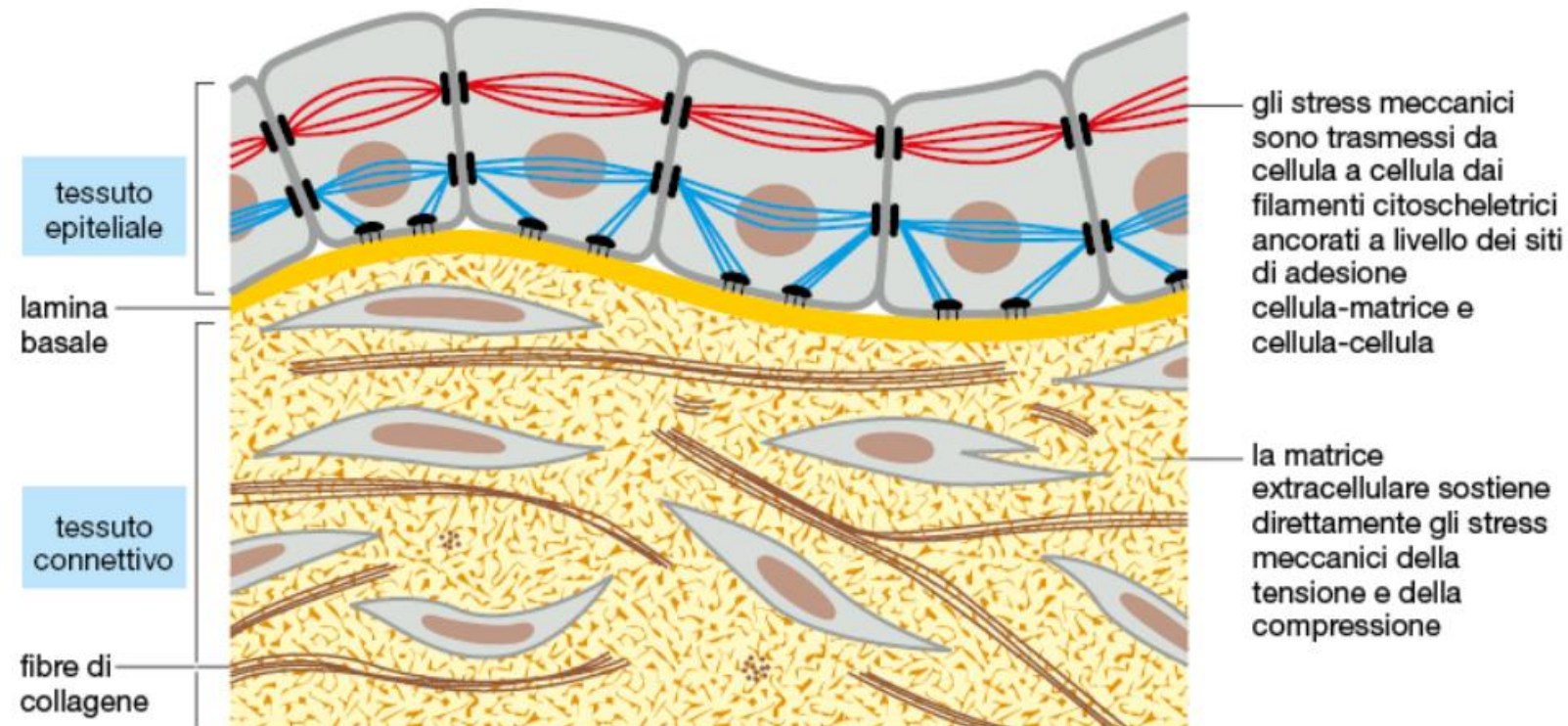
Tessuti epiteliali:

- Le cellule sono **strettamente unite in foglietti (epiteli)**.
- La matrice è scarsa: solo **lamina basale** sottostante.
- Le **giunzioni cellula-cellula** collegano i citoscheletri e trasmettono tensioni meccaniche.

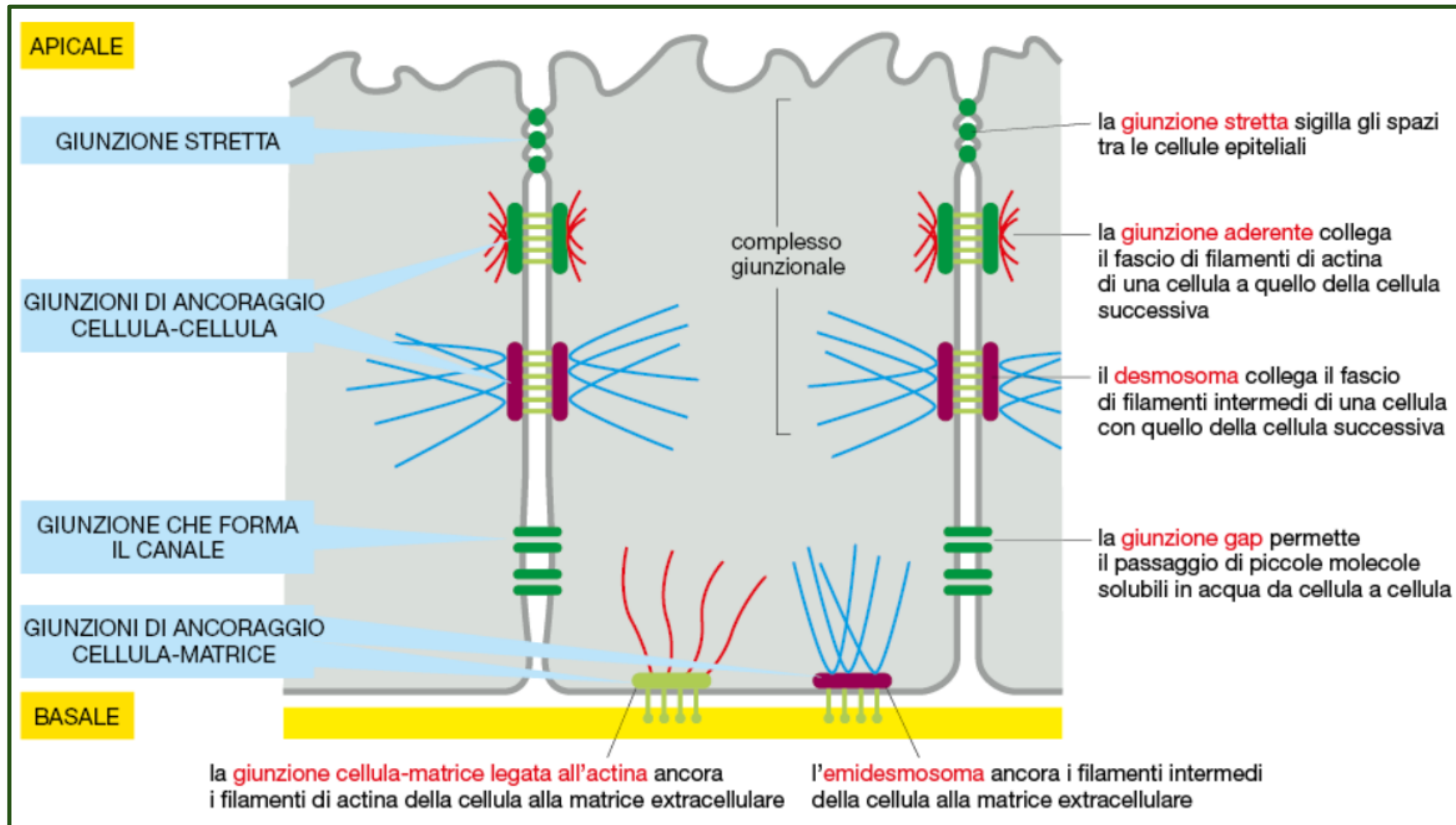


L'importanza delle interazioni cellulari

- Le **cellule** di un organismo pluricellulare sono **unite da interazioni** che ne garantiscono la coesione e l'organizzazione.
- Le interazioni possono essere:
 - **Dirette**, tramite contatti **cellula-cellula**;
 - **Indirette**, tramite la **matrice extracellulare (ECM)**, costituita da proteine e polisaccaridi secreti dalle cellule.
- Questi meccanismi permettono ai tessuti di **resistere alle forze meccaniche** e di **rispondere agli stimoli esterni**.



Principali giunzioni cellula-cellula e cellula-matrice

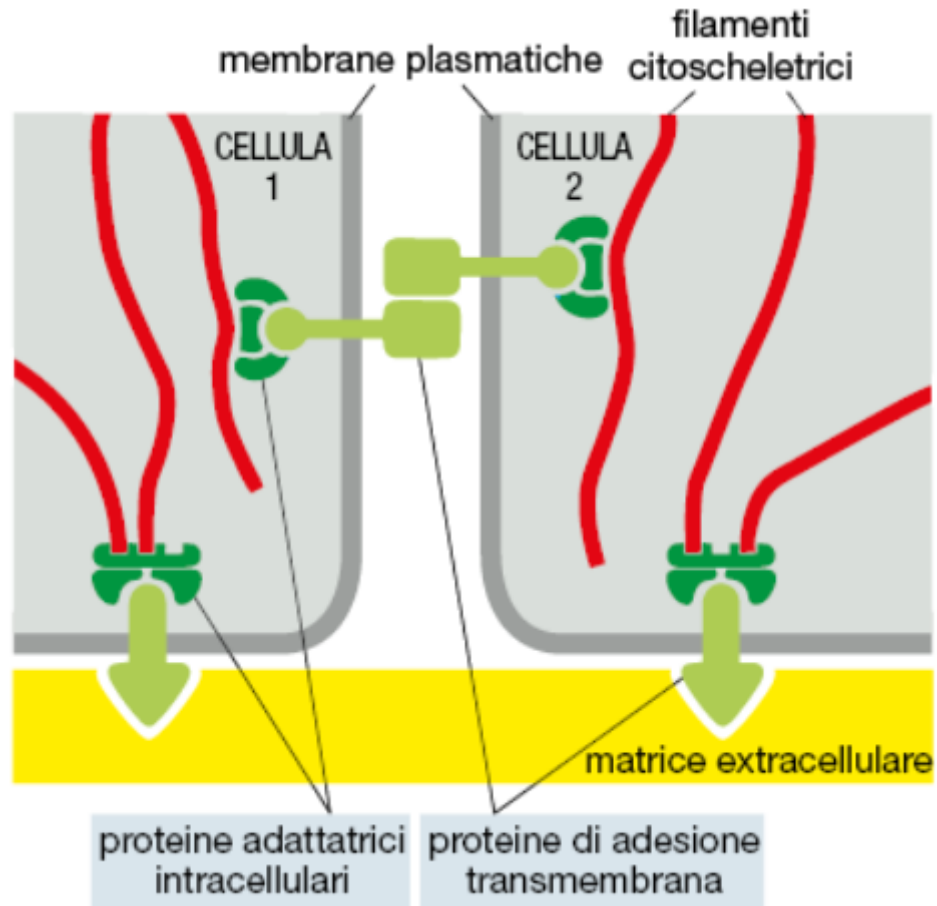


**Tight
Junction**

**Adherens
Junction**

**Gap
Junction**

Interazione tra adesione e citoscheletro



- L'adesione controlla l'**orientamento** e il **comportamento del citoscheletro**.
- **Le cellule percepiscono** e rispondono alle **variazioni meccaniche dell'ambiente** attraverso:
 - **Giunzioni di ancoraggio, collegate ai filamenti del citoscheletro.**
- L'apparato delle giunzioni cellulari e della matrice è quindi **fondamentale per la struttura e la funzione pluricellulare**.

Tipologie principali di giunzioni cellula-cellula

Giunzioni di ancoraggio → resistono alle sollecitazioni meccaniche.

- Giunzioni aderenti → actina
- Desmosomi → filamenti intermedi

Giunzioni strette (tight junctions):

- Sigillano lo spazio intercellulare vicino alla superficie apicale;
- Impediscono la perdita di molecole tra le cellule.

Giunzioni comunicanti (gap junctions):

- Permettono il passaggio diretto di ioni e piccole molecole tra cellule adiacenti.

Ordine tipico (dalla superficie apicale a quella basale):

- **Giunzione stretta**
- **Giunzione aderente (cintura di adesione)**
- **Desmosomi**
- Le **giunzioni gap** e i **desmosomi aggiuntivi** sono più distribuiti.
- Le **giunzioni cellula-matrice** (focal adhesions, emidesmosomi) si trovano sulla superficie **basale**.

Giunzione	Proteina di adesione transmembrana	Ligando extracellulare	Attacco intracellulare al citoscheletro	Proteine adattatrici intracellulari
Cellula-cellula				
Giunzione aderente	Caderine classiche	Caderina classica sulla cellula vicina	Filamenti di actina	α -Catenina, β -catenina, placoglobina (γ -catenina), catenina p-120, vinculina
Desmosoma	Caderine non classiche (desmogleina, desmocollina)	Desmogleina e desmocollina sulla cellula vicina	Filamenti intermedi	Placoglobina (γ -catenina), placofilina, desmoplachina
Cellula-matrice				
Giunzione cellula-matrice legata all'actina	Integrina	Proteine della matrice extracellulare	Filamenti di actina	Talina, chindlina, vinculina, paxillina, chinasi di adesione focale (FAK) e molte altre
Emidesmosoma	Integrina $\alpha_6\beta_4$, collagene di tipo XVII	Proteine della matrice extracellulare	Filamenti intermedi	Plectina, BP230

Molecole di adesione e citoscheletro

Tutte le giunzioni di ancoraggio dipendono da **proteine di adesione transmembrana**, con:

- **Dominio extracellulare:** lega **cellule o matrice**;
- **Dominio intracellulare:** collegato al **citoscheletro** (**direttamente o tramite proteine adattatrici**).

Due **superfamiglie principali**:

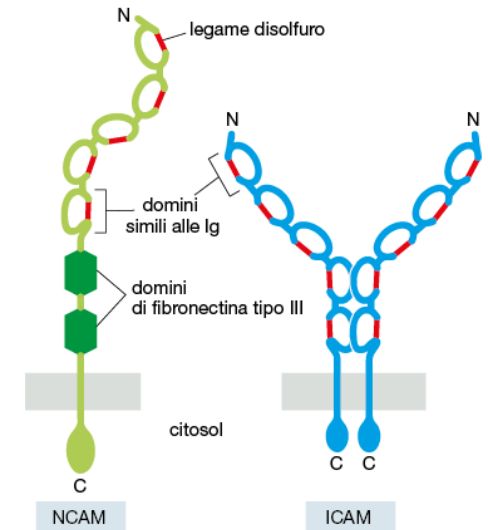
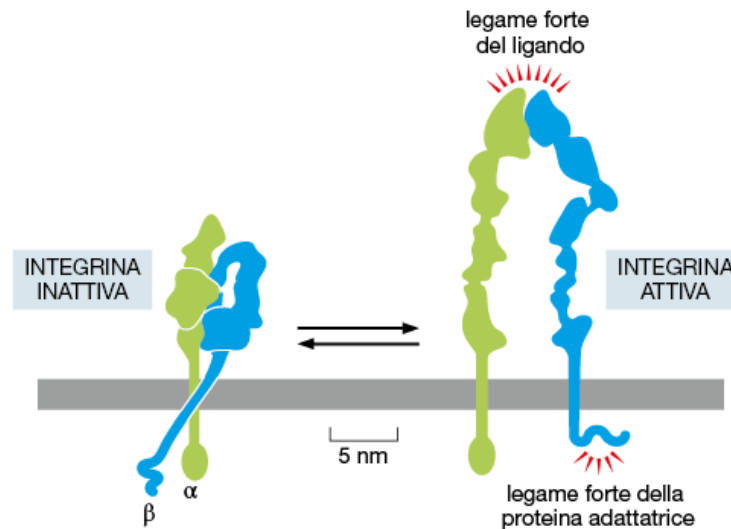
- **Caderine** → adesione **cellula-cellula**
→ **giunzioni aderenti (actina)** e **desmosomi (filamenti intermedi)**;
- **Integrine** → adesione **cellula-matrice**
→ **giunzioni cellula-matrice (actina)** e **emidesmosomi (filamenti intermedi)**.

- Alcune **integrine** possono mediare anche **adesioni cellula-cellula**.
- Esistono **altre molecole di adesione cellulare (CAMs)** per legami transitori e dinamici:
 - **Ig-like CAMs**;
 - **Selectine**;
- Questi legami temporanei sono fondamentali per processi come: **Migrazione cellulare, Risposta immunitaria, Sviluppo embrionale**.

EXTRACELLULARE

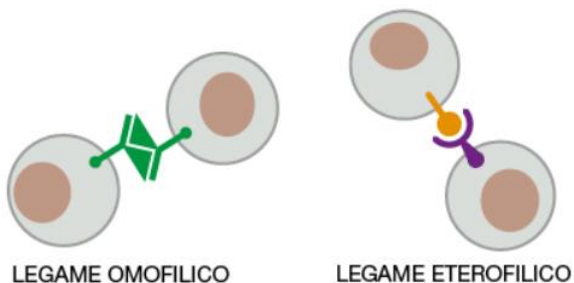
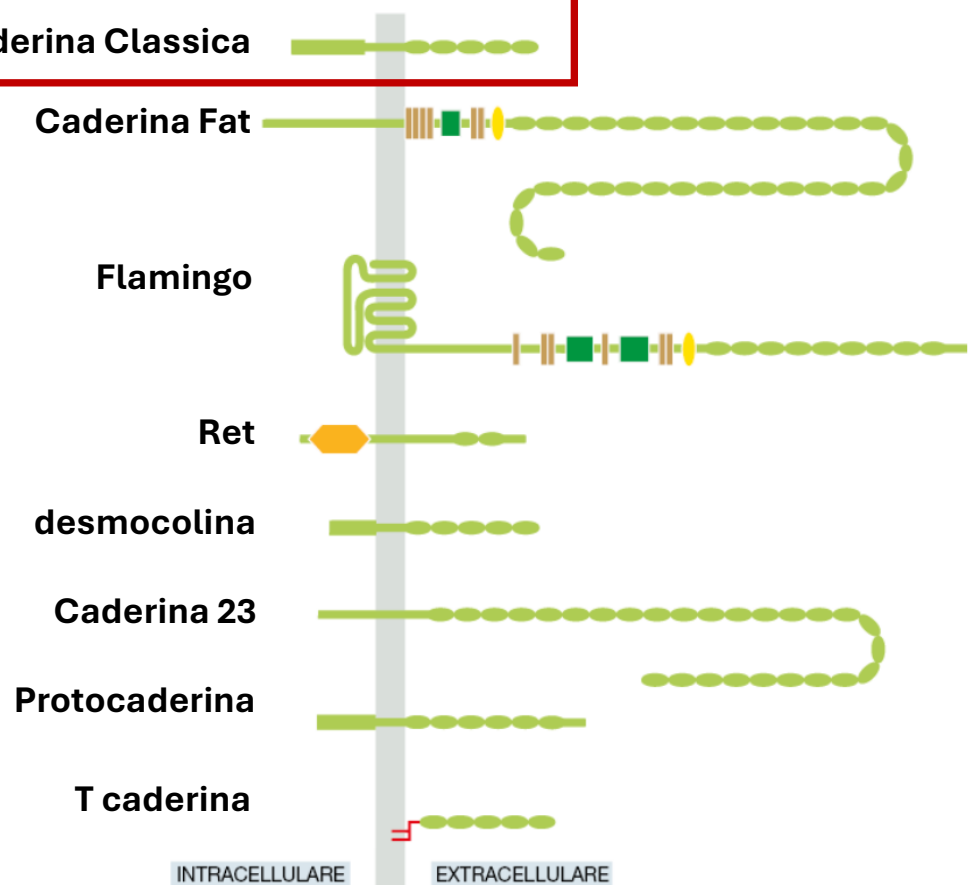
E-Caderina

INTRACELLULARE



La famiglia delle Caderine

Caderina Classica

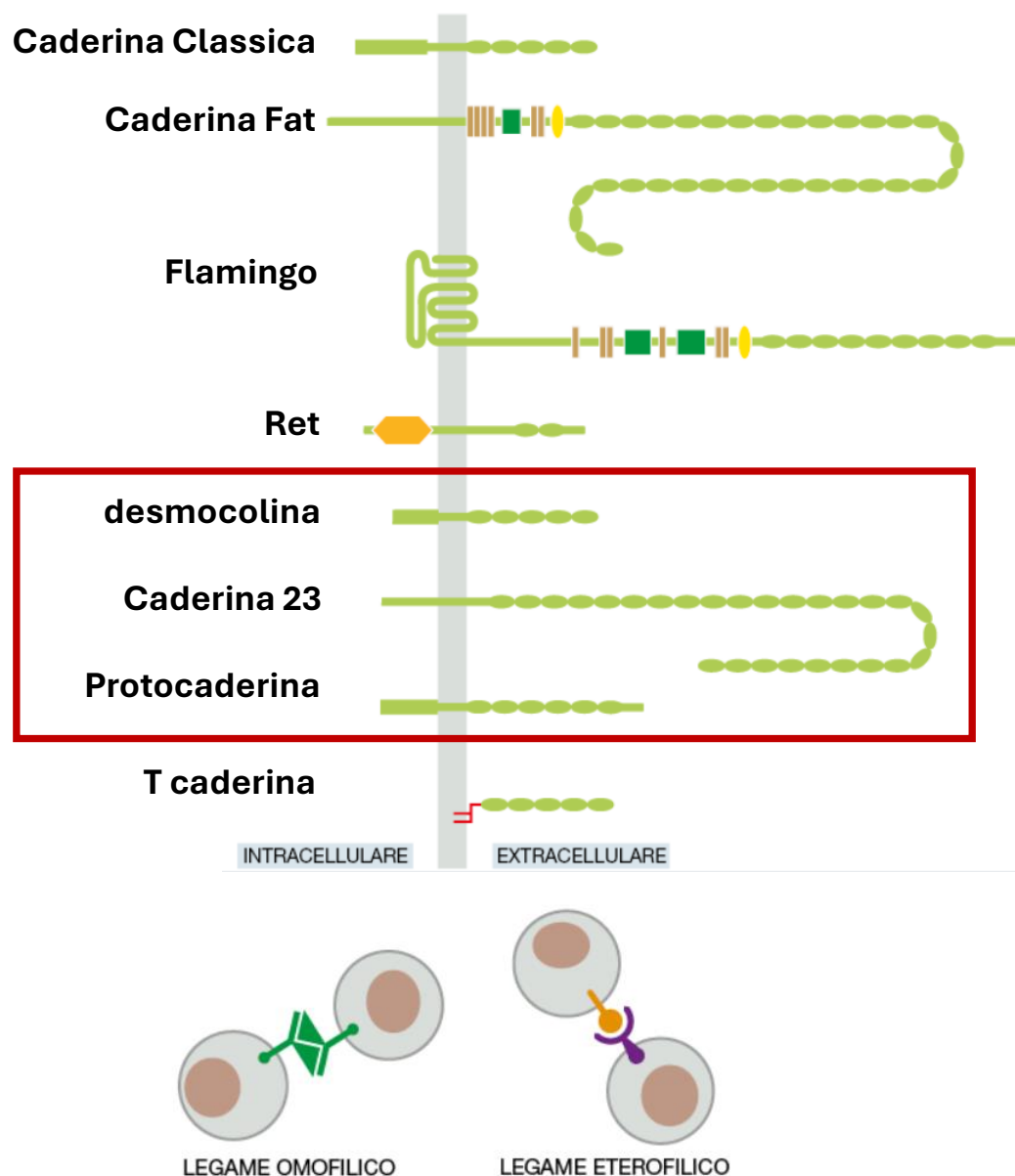


- Le **Caderine** sono una famiglia eterogenea di **molecole di adesione Ca^{2+} -dipendenti**.
- Presenti in **tutti gli animali pluricellulari**, ma assenti in: Funghi, piante, batteri e archei.
- Rappresentano una **caratteristica distintiva del regno animale**, essenziale per la **formazione di tessuti complessi**.
- La **rimozione di Ca^{2+} extracellulare** provoca il **distacco** delle **adesioni** mediate dalle caderine.

Caderine classiche

- Le prime tre caderine scoperte **prendono nome dai tessuti di origine**:
 - **E-caderina**: cellule epiteliali;
 - **N-caderina**: cellule nervose, muscolari e del cristallino;
 - **P-caderina**: placenta ed epidermide.
- Tutte **presenti anche in altri tessuti**.
- Le **caderine classiche** condividono una forte **omologia di sequenza** sia nei **domini extracellulari** che **intracellulari**.

La famiglia delle Caderine



Caderine non classiche e superfamiglia

- Oltre alle classiche, esistono **caderine non classiche**, con **sequenze meno conservate**.
- Oltre **50 tipi** espressi esclusivamente nel cervello.
- Esempi:
 - **Protocaderine** (cervello);
 - **Desmocolline** e **Desmogleine** (formano i desmosomi).
- Tutte insieme (**classiche + non classiche**) formano la **superfamiglia delle caderine** (>180 membri umani).

Struttura generale delle caderine: Architettura modulare

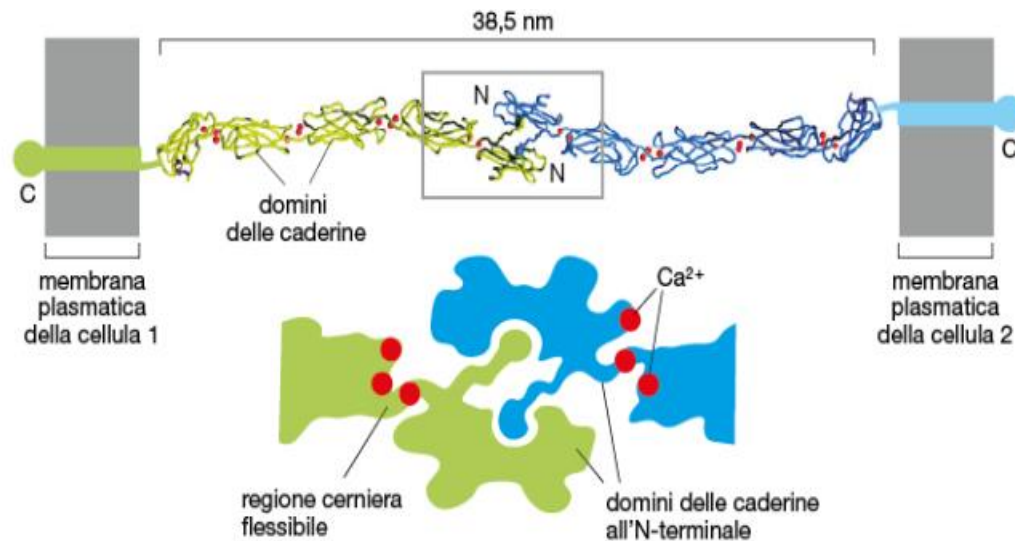
- Porzione **extracellulare**: costituita da **ripetizioni multiple** del **dominio EC (Extracellular Cadherin)**.
- Porzione **intracellulare**: più variabile → consente **interazioni con**:
 - **Proteine adattatrici** (es. **catenine**),
 - **Molecole di segnalazione** intracellulare.
- Alcune, come la **T-caderina**, **non attraversano la membrana** ma sono ancorate tramite **GPI**.

Struttura rigida e ruolo del Ca^{2+}

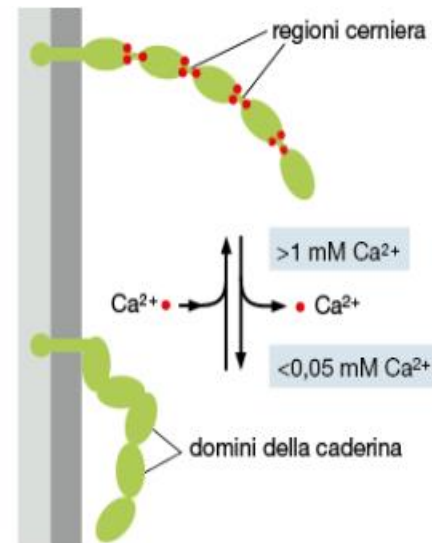
- Ogni **dominio EC** è separato da una **cerniera flessibile**.
- Gli ioni Ca^{2+} si legano vicino a **ciascuna cerniera** → **impediscono la flessione**, mantenendo la molecola **rigida e ricurva**.
- **Quando il Ca^{2+} viene rimosso le cerniere diventano flessibili**; la molecola si piega → perdita dell'allineamento e **dissociazione dell'adesione**.

Adesione omofilica

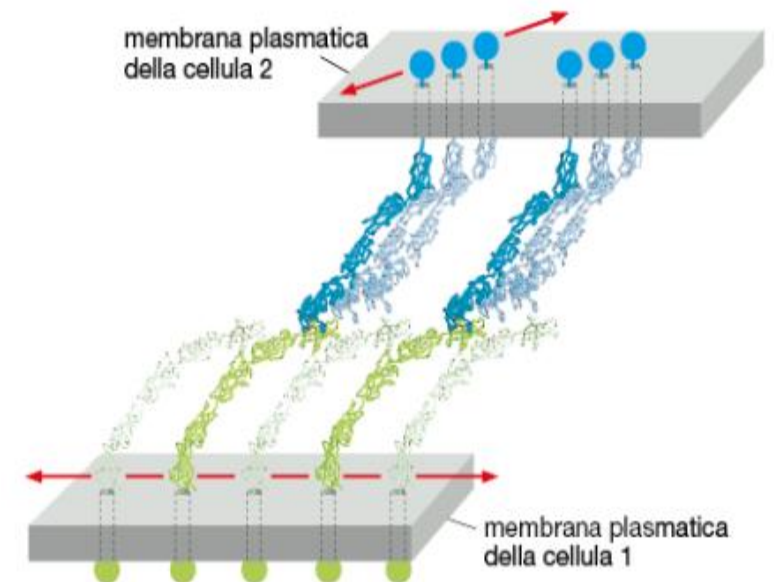
- Le giunzioni di ancoraggio sono **simmetriche: lo stesso tipo di filamento citoscheletrico su entrambi i lati**.
- Le caderine mediano un'**adesione omofilica** ("simile con simile"): Le caderine di un tipo specifico si legano a caderine dello stesso tipo o strettamente correlate su cellule adiacenti.



(A)



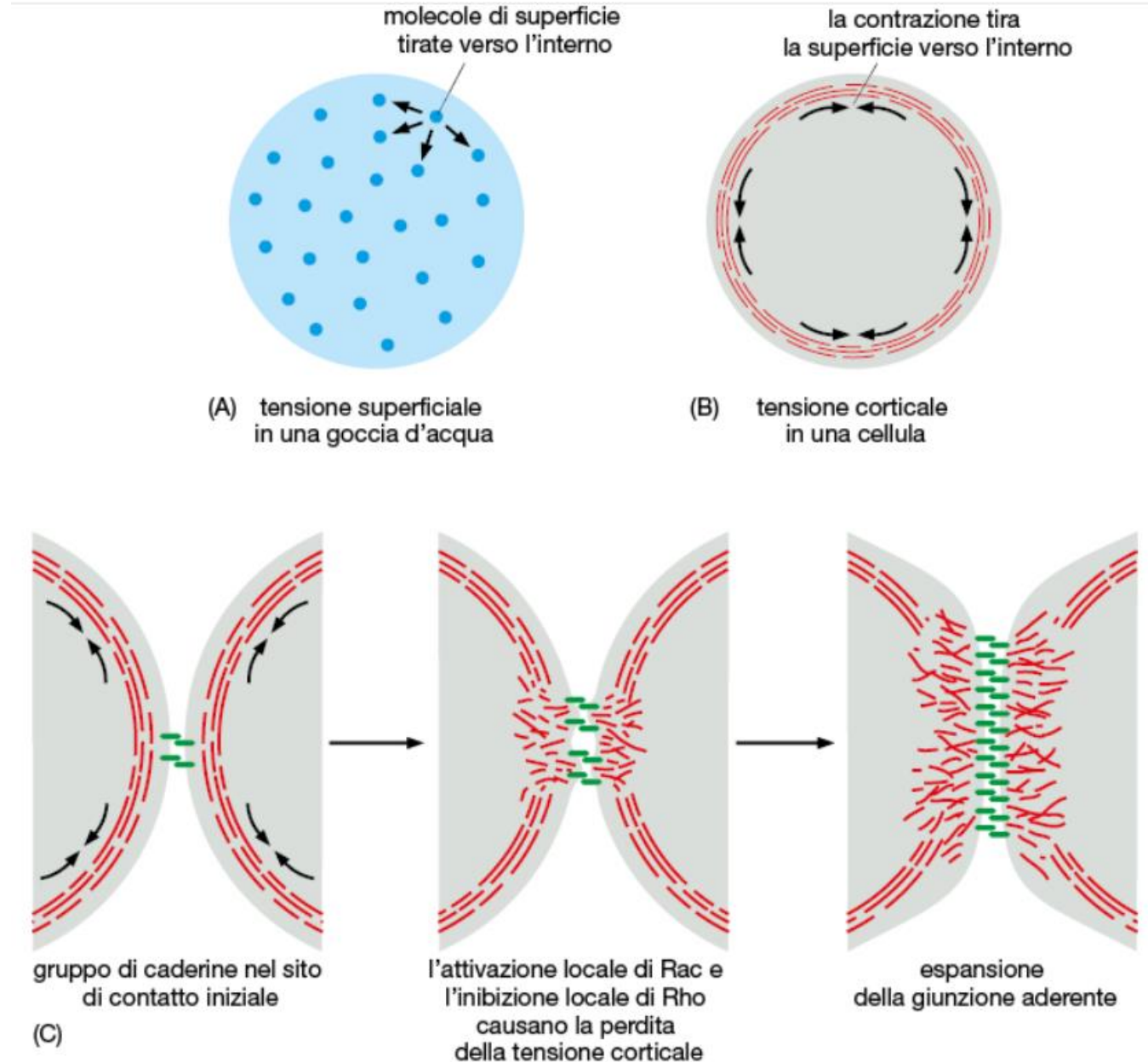
(B)



Assemblaggio di adesioni forti

Forza dell'adesione e principio del "Velcro"

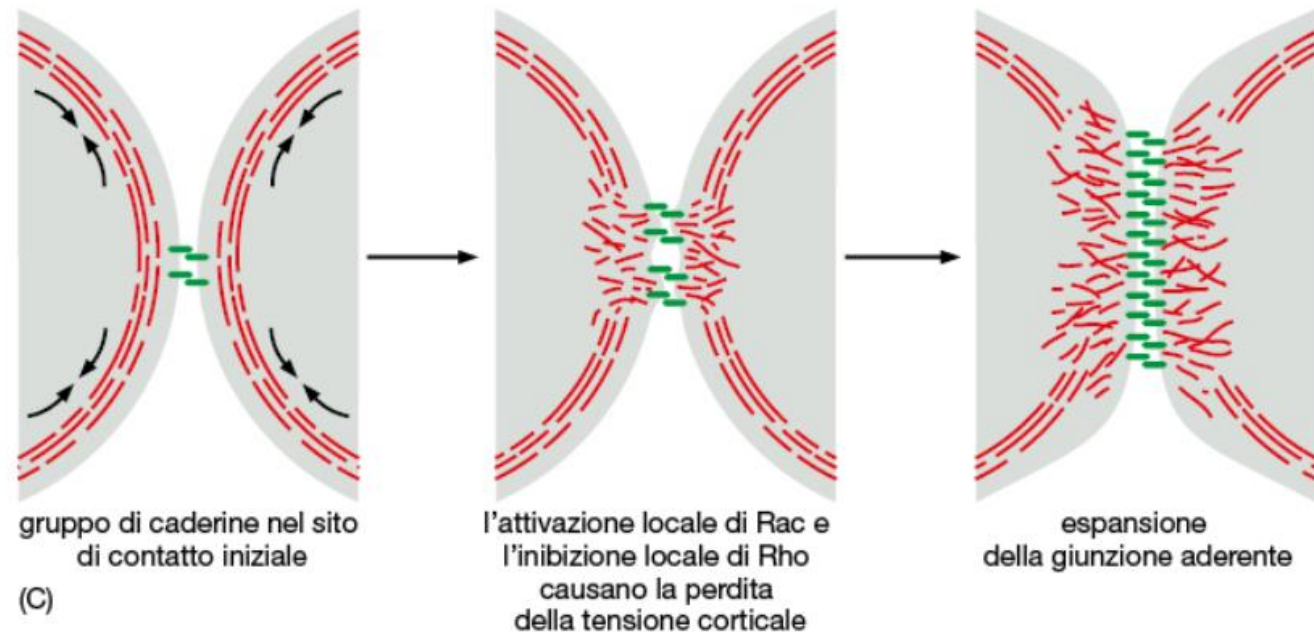
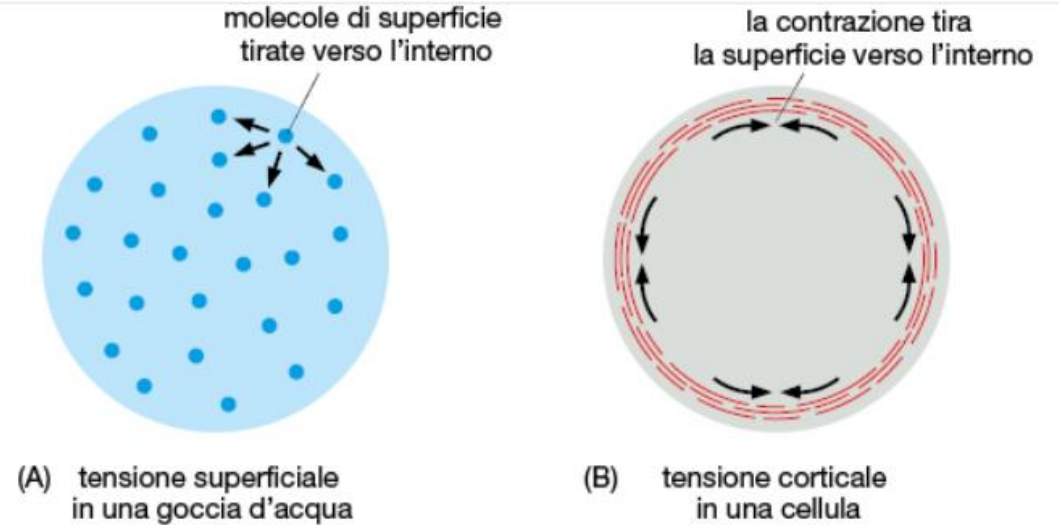
- Le **singole interazioni caderina-caderina** hanno **bassa affinità**.
- La forza complessiva deriva da:
 - Numerosi legami deboli in parallelo**,
 - Raggruppamento laterale di molte caderine** sulla stessa membrana.
- Le **caderine si organizzano in matrici lineari parallele** su una cellula che interagiscono con **matrici perpendicolari** sulla cellula adiacente → formazione di un **"tappeto intrecciato"**.
- Questo meccanismo è paragonabile al **"principio del Velcro"**: forte adesione ma facile disassemblaggio controllato.



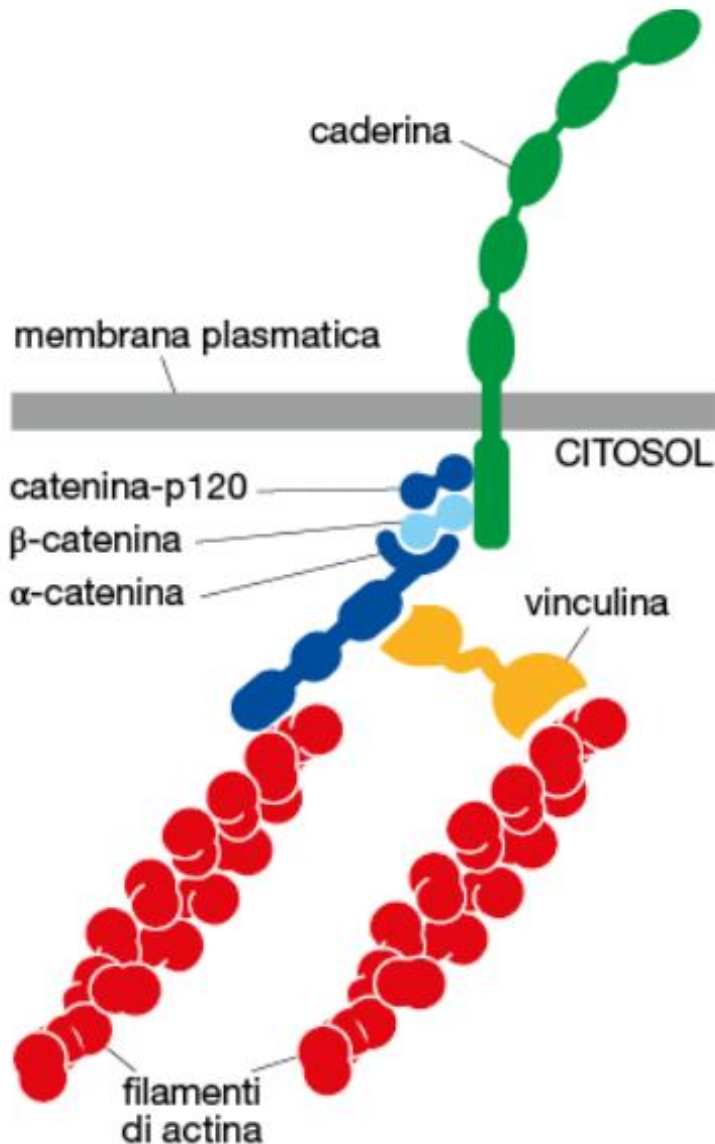
Assemblaggio di adesioni forti

Come si espande la giunzione

- L'**espansione** del sito d'adesione **richiede diminuzione locale della tensione corticale**.
- **Inibizione** delle **fibre corticali actina-miosina**.
- Le **caderine** attivate al contatto **inducono segnali** che modificano l'actina sottostante.
- Inducono **actina ramificata** e protrusioni
- **Reclutamento** di più caderine e **diffusione** della giunzione su una superficie maggiore.



Dalle caderine all'actina: il problema del collegamento

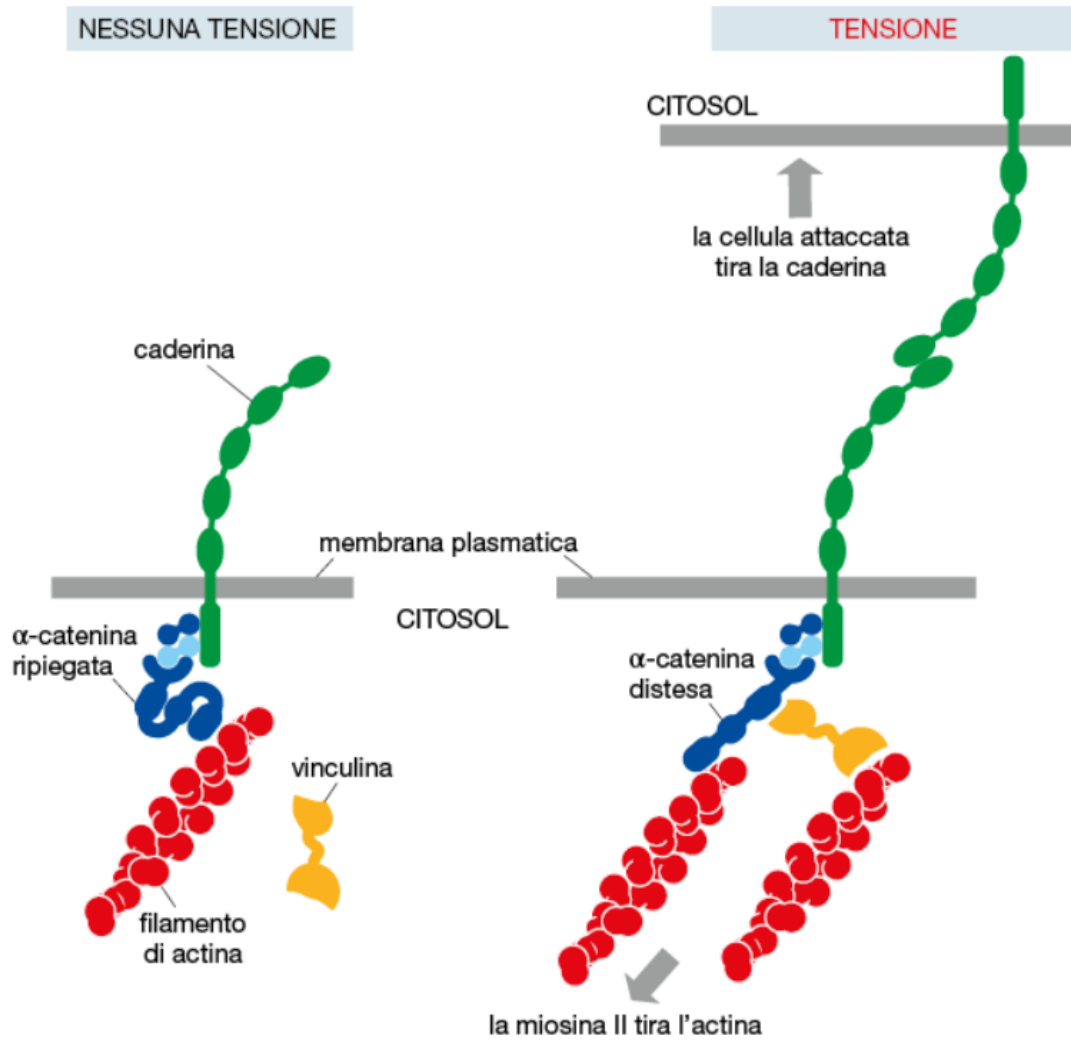


- **Domini extracellulari** delle caderine: **adesione omofilica** nelle **giunzioni aderenti**.
- **Domini intracellulari**: necessario **collegamento ai filamenti** del citoscheletro:
 - **Actina** (giunzioni aderenti),
 - **Filamenti intermedi** (desmosomi).

Complesso adattatore delle giunzioni aderenti

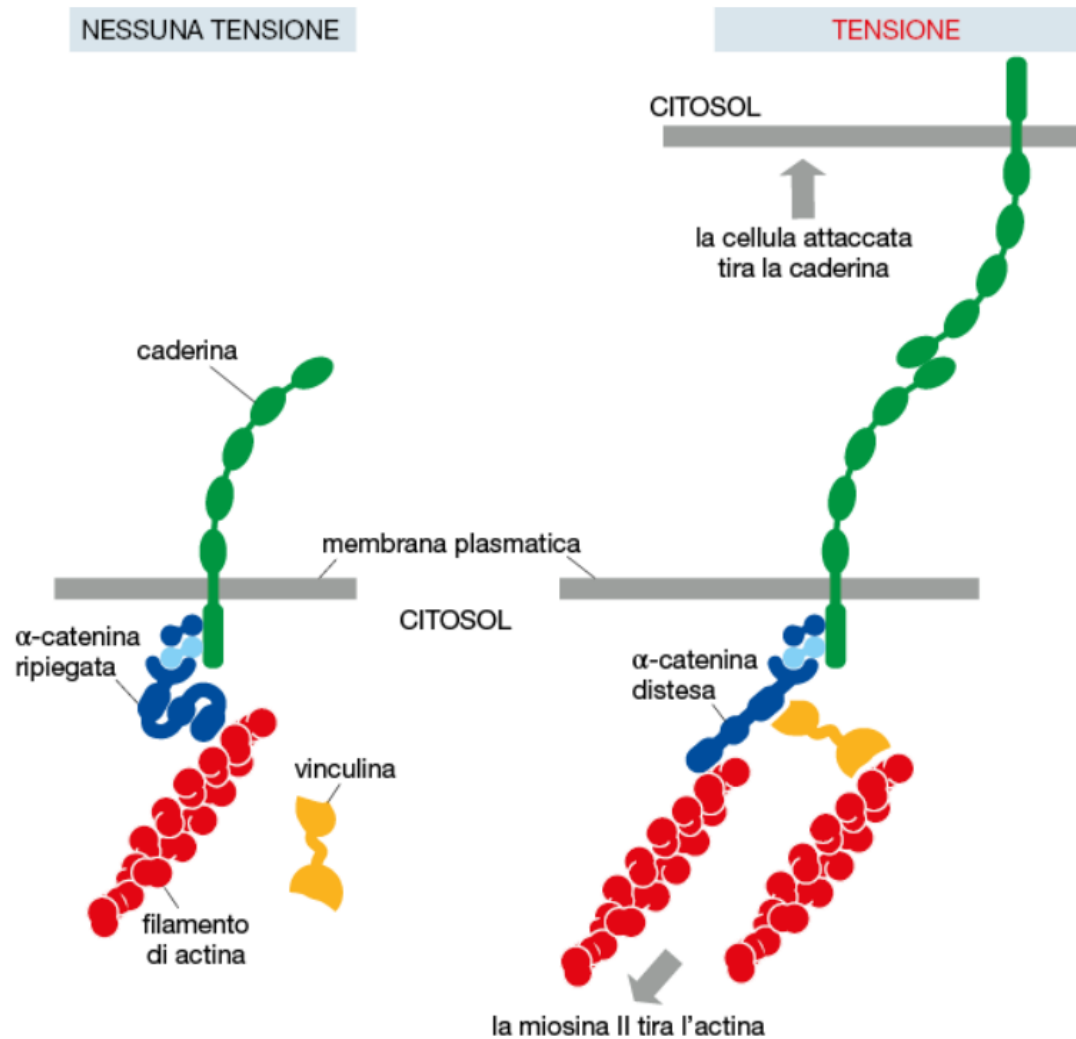
- La **coda citoplasmatica** della caderina si associa a:
 - **β -catenina**;
 - **p120-catenina** (parente distante).
- **α -catenina**: si lega alla **β -catenina** e **recluta** altre proteine per un **legame dinamico ai filamenti di actina**.
- **Altri partner**: **vinculina** (si associa all' α -catenina) → **stabilizza e rafforza** il collegamento con l'actina.
- **Nota funzionale**: la **β -catenina** ha anche un **ruolo centrale nella segnalazione** intracellulare

Le giunzioni “sentono” e rispondono alle forze



- I **complessi di adesione** (cellula-cellula e cellula-matrice) sono **macchine dinamiche** che **percepiscono** gli stress meccanici e generano **segnali biochimici** → **meccanotrasduzione**.
- Le **giunzioni aderenti** (E-caderina + catenine) sono collegate a **fasci contrattili actina-miosina II** → attraggono e **trasmettono forze**.
- Le **forze di attrazione** sono cruciali per **assemblaggio e mantenimento**: l'**inibizione della miosina** induce **disassemblaggio** delle giunzioni.
- Le **forze su una cellula** sono **bilanciate** da quelle **sulla cellula adiacente** → **equilibrio meccanico** a livello di giunzione.

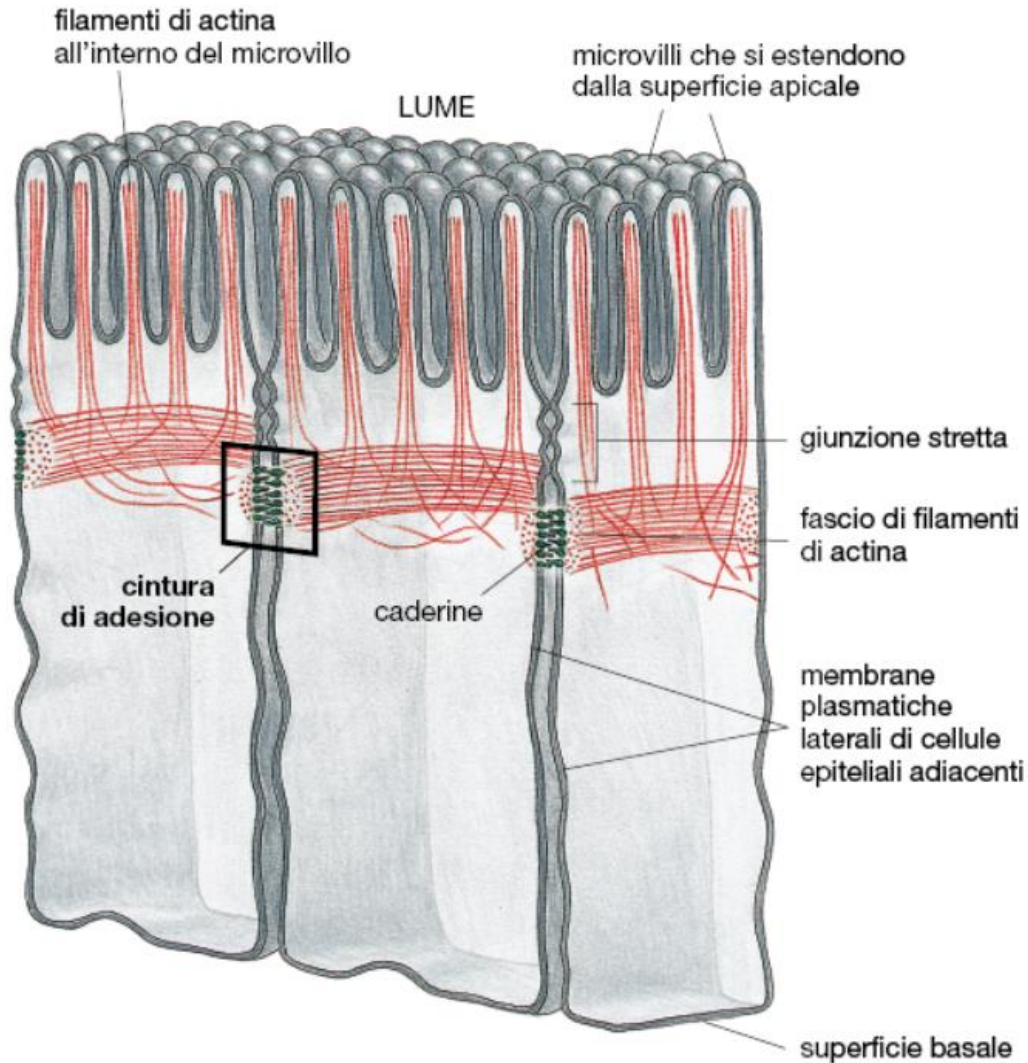
Le giunzioni “sentono” e rispondono alle forze



Come “traducono” la forza in segnale

- La meccano-trasduzione dipende da **proteine del complesso caderinico** che **cambiano conformazione** quando **allungate**.
- **α -catenina**: sotto tensione **si distende** (da ripiegata a estesa) → **espone** un **sito criptico** per **vinculina**.
- **Vinculina** si recluta alla giunzione → **reclutamento addizionale di actina** → **rafforzamento** del collegamento caderina-citospina.
- Conclusione: le giunzioni aderenti sono **sensori di tensione** che **rimodulano** actina e miosina in risposta ai cambiamenti meccanici.

Desmosomi: resistenza meccanica



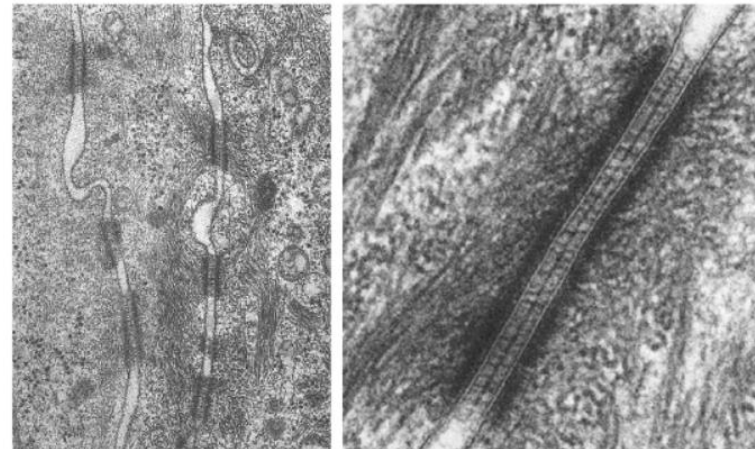
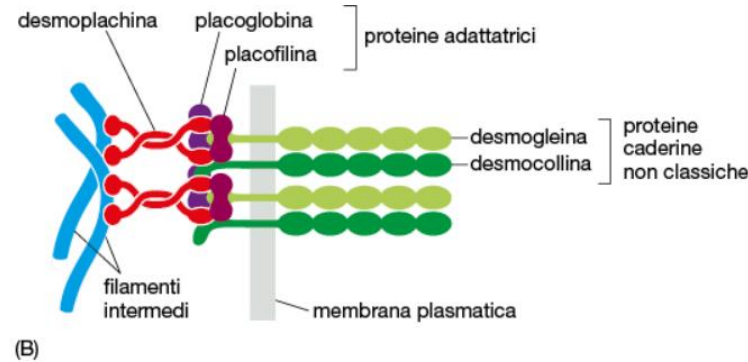
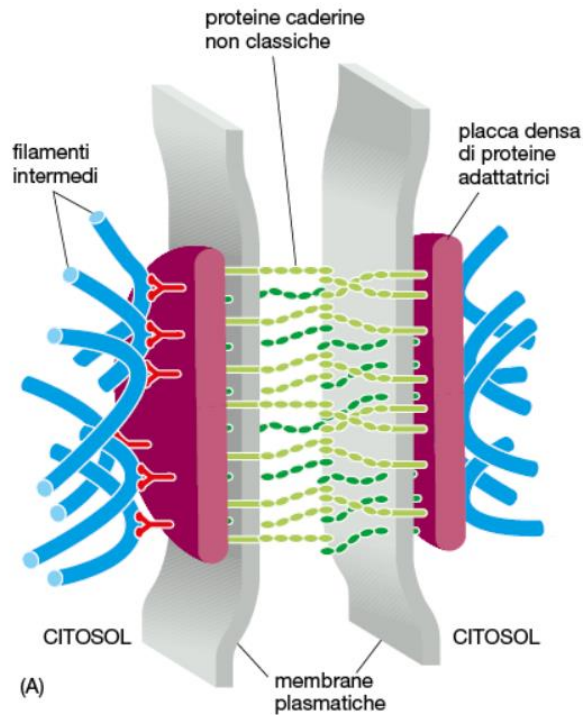
Desmosomi: resistenza meccanica

- Strutturalmente simili alle **giunzioni aderenti**, ma con **caderine specializzate** che si **collegano ai filamenti intermedi**, non all'actina.
- **Funzione principale**: fornire **resistenza allo stress meccanico**.
- **Distribuzione**: abbondanti in tessuti ad **alto stress** (epidermide, miocardio).

Architettura generale

- Aspetto tipico: **punti di contatto a bottone** tra **cellule adiacenti**.
- **Placca citoplasmatica densa** su ciascun lato membranario (**mix di proteine adattatrici**).
- **Fasci di filamenti intermedi ancorati alla placca** su **entrambe le cellule** → rete "a funi".

Desmosomi: collegamento ai filamenti intermedi



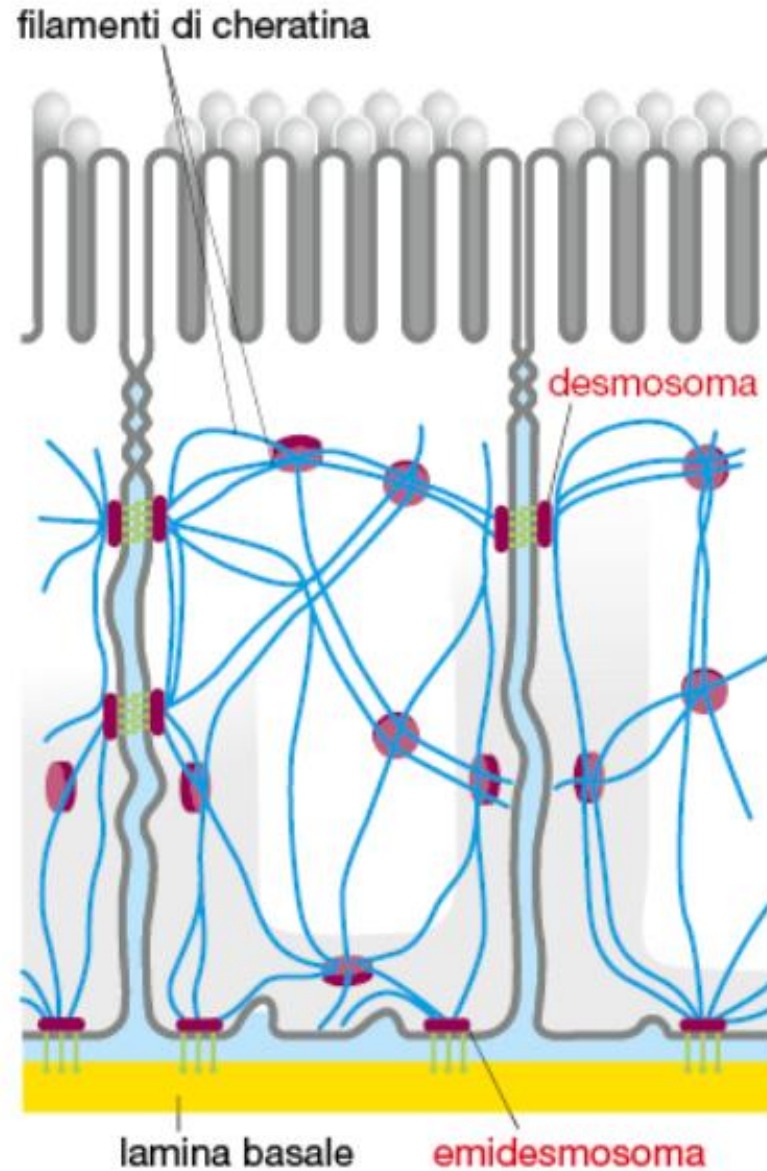
Componenti molecolari

- **Caderine non classiche: Desmogleine e Desmocollin** (domini EC omofilici).
- **Code citoplasmatiche** → **Plakoglobina** (γ -catenina) e **Plakofilina** (parente di p120).
- Queste legano **Desmoplachina**, che si **ancora ai filamenti intermedi** (legame laterale).

Il reticolo dei filamenti intermedi

- I fasci di **filamenti intermedi** (tipo dipendente dal tessuto) si **agganciano ai desmosomi** e si **connettono** con **fasci analoghi delle cellule vicine**.
- Risultato: **sistema continuo** che **distribuisce lo stress in tutto il tessuto**.
- **Esempi di FI: Cheratine** negli epiteli; **Desmina** nel **muscolo cardiaco**.

Reticolo dei filamenti intermedi



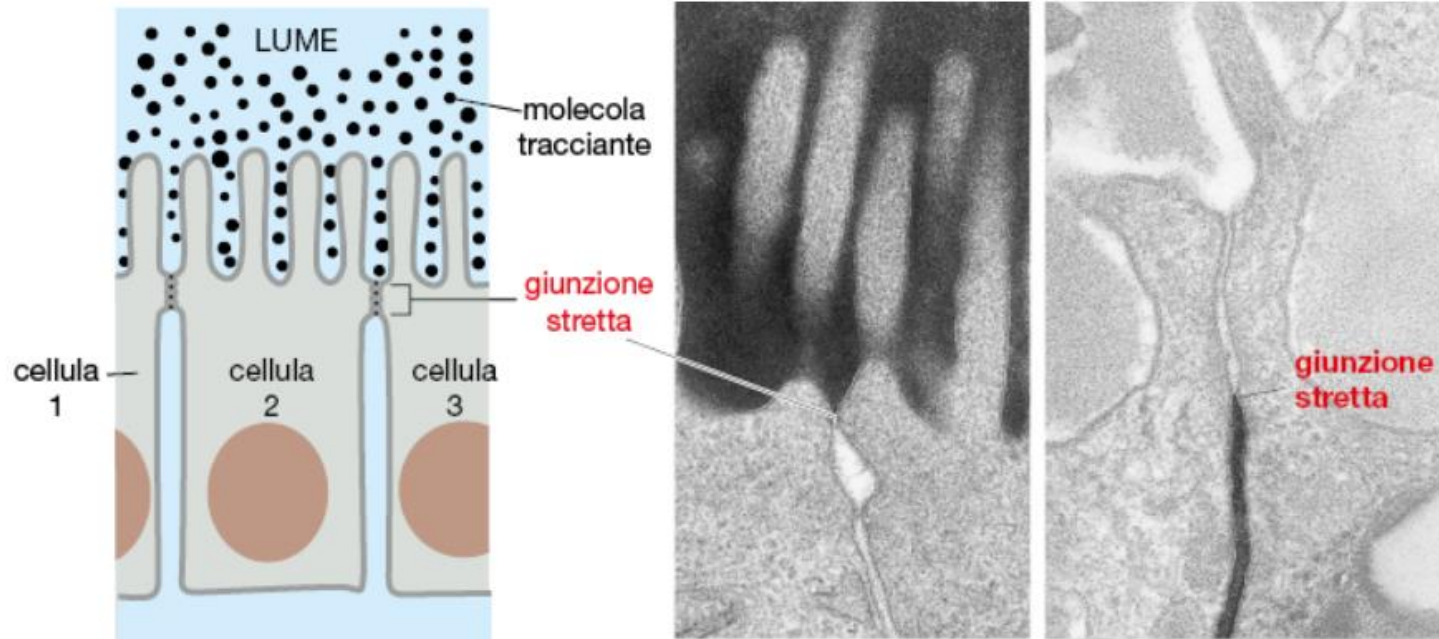
Nei **tessuti epiteliali** (es. intestino tenue), i **reticoli di cheratina** di cellule adiacenti sono collegati **indirettamente** tramite **desmosomi** e **agganciati** alla **lamina basale** tramite **emidesmosomi** → **rete portante** del tessuto.

Giunzioni strette: sigillo e barriera selettiva di membrana

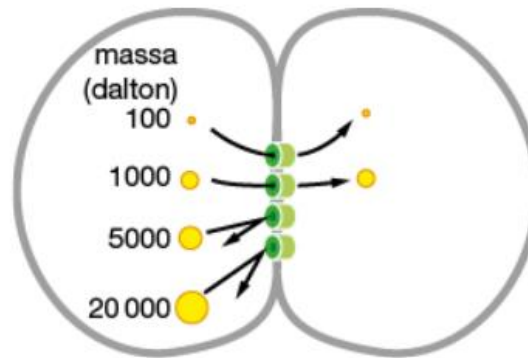
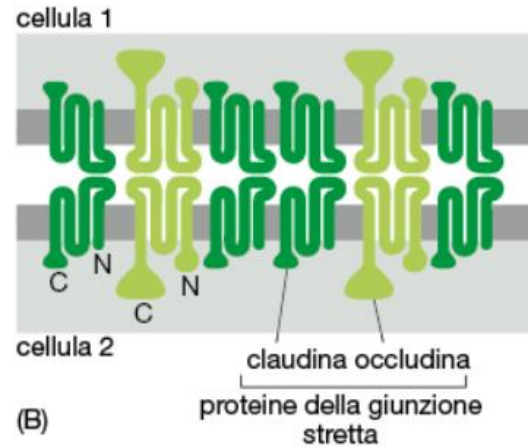
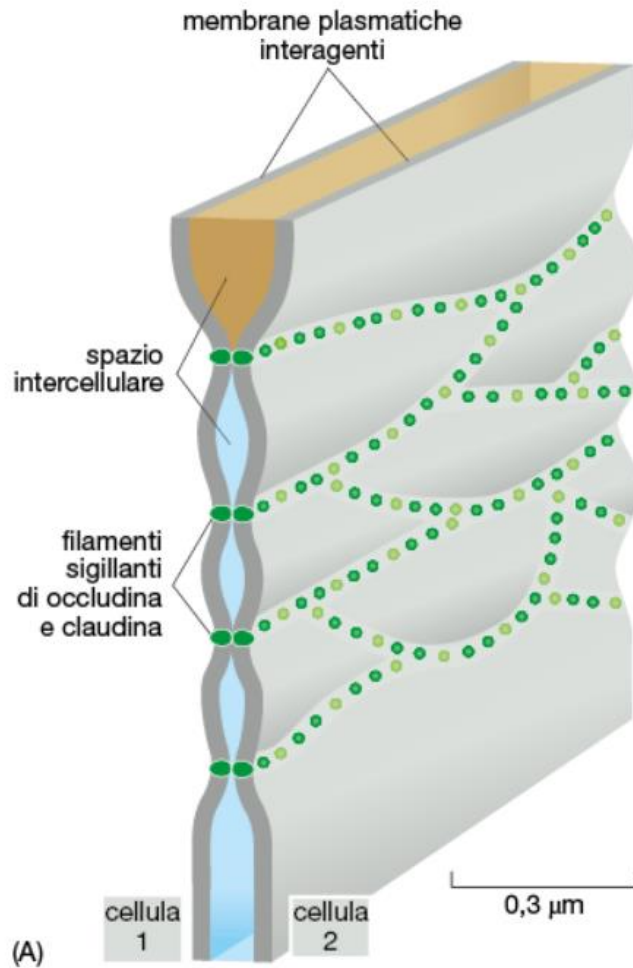
- Gli epiteli **separano compartimenti** e **polarizzano** il corpo (apicale vs basale).
- **Lamina basale** sul lato basale; lato apicale **esposto ai fluidi**.
- Funzione comune: **barriera selettiva** alla permeabilità.
- **Necessità: sigillare lo spazio intercellulare** → **giunzioni strette**.

Le giunzioni strette:

- **Sigillano gli spazi** → **impediscono il re-flusso** nel lume,
- Fanno da “**barriera**” che **confina** trasportatori nei **domini** corretti.
- **Confina** anche i **domini della membrana plasmatica** che **non possono liberamente diffondere**



Le proteine transmembrana principali: Occludina, Claudina

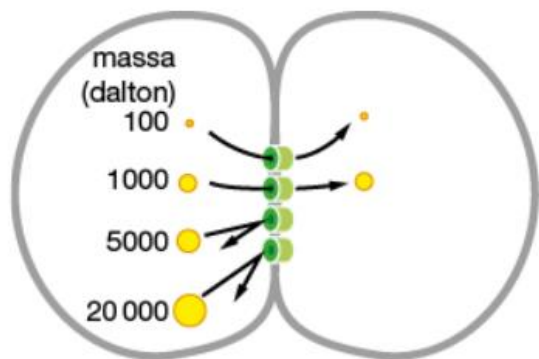
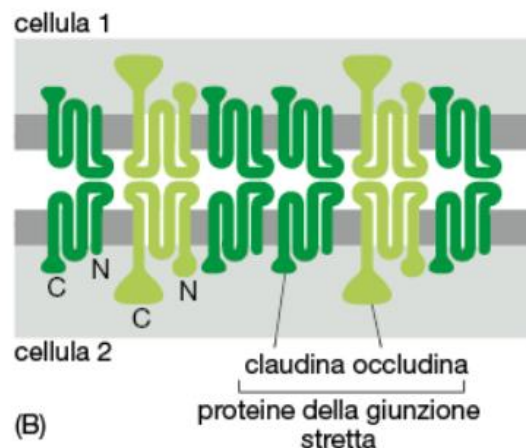
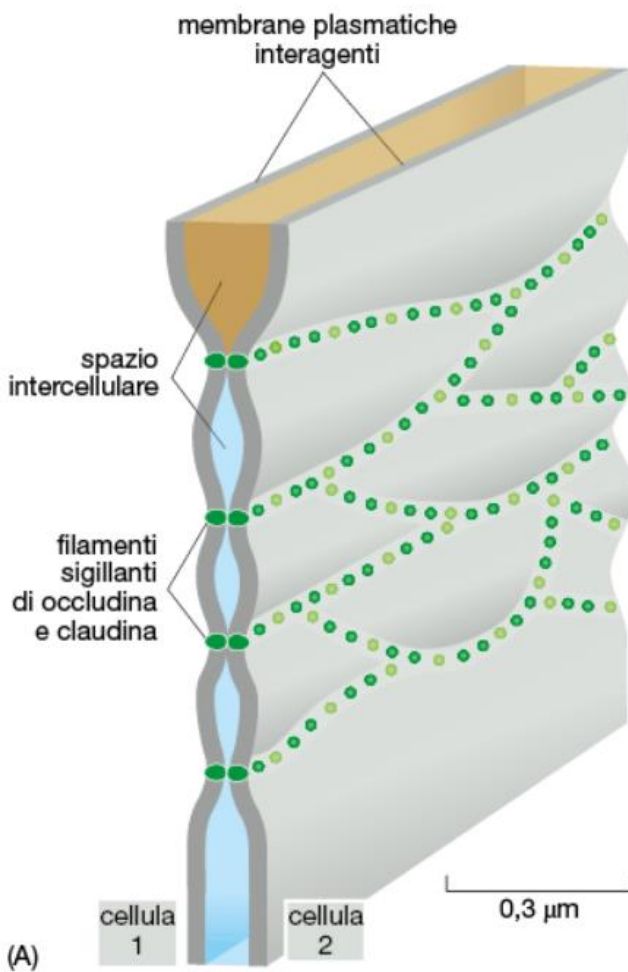


- Impermeabili alle macromolecole, ma permeabilità agli ioni e piccole molecole variabile (tessuto-specifica).
- Ogni **filamento sigillante** è formato da una **fila continua di proteine di adesione transmembrana** disposte in entrambe le membrane; i loro **domini extracellulari si uniscono direttamente, occludendo** lo spazio intercellulare.

Le proteine transmembrana principali

- Le **claudine** sono le proteine **fondamentali** per l'**assemblaggio** e la funzione della giunzione stretta.
- **Occludina**: non indispensabile per l'assemblaggio, ma **regola la permeabilità** della giunzione.
- **Tricellulina**: sigilla i **punti di contatto a tre cellule**, prevenendo **perdite transepiteliali**.

Le proteine transmembrana principali: Occludina, Claudina



Struttura molecolare dei filamenti sigillanti

Le **claudine** e le **occludine** hanno **quattro domini transmembrana** e **due terminali citoplasmatici**.

Le **regioni extracellulari** si uniscono **omofilicamente** → formazione del **sigillo**.

I **terminali citoplasmatici** si legano a **proteine scaffold** (es. **ZO**) che:

- organizzano i filamenti,
- collegano la giunzione al **citoscheletro di actina**.

Organizzazione citoplasmatica delle giunzioni strette

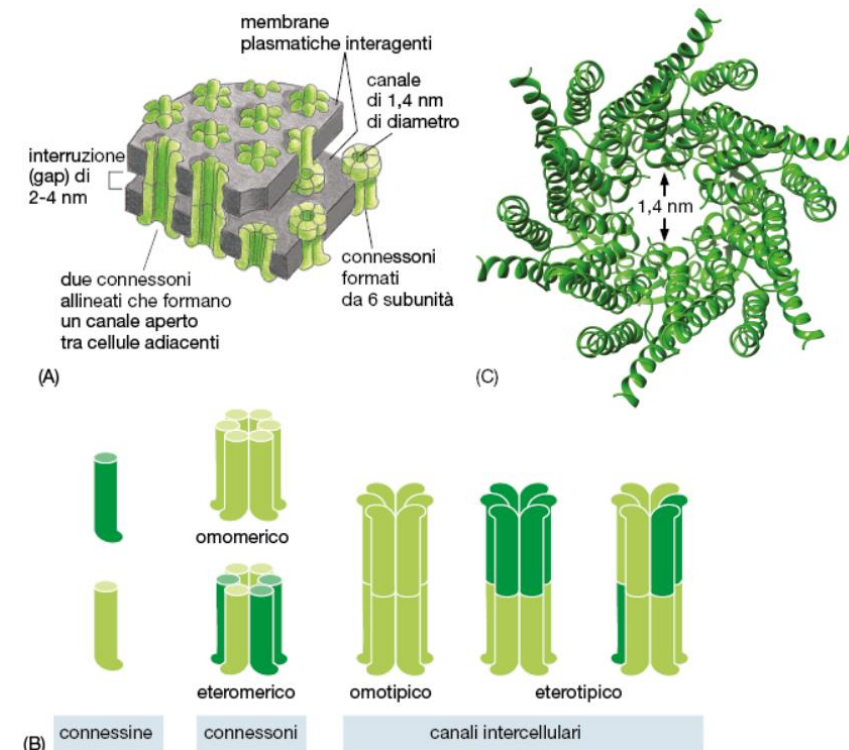
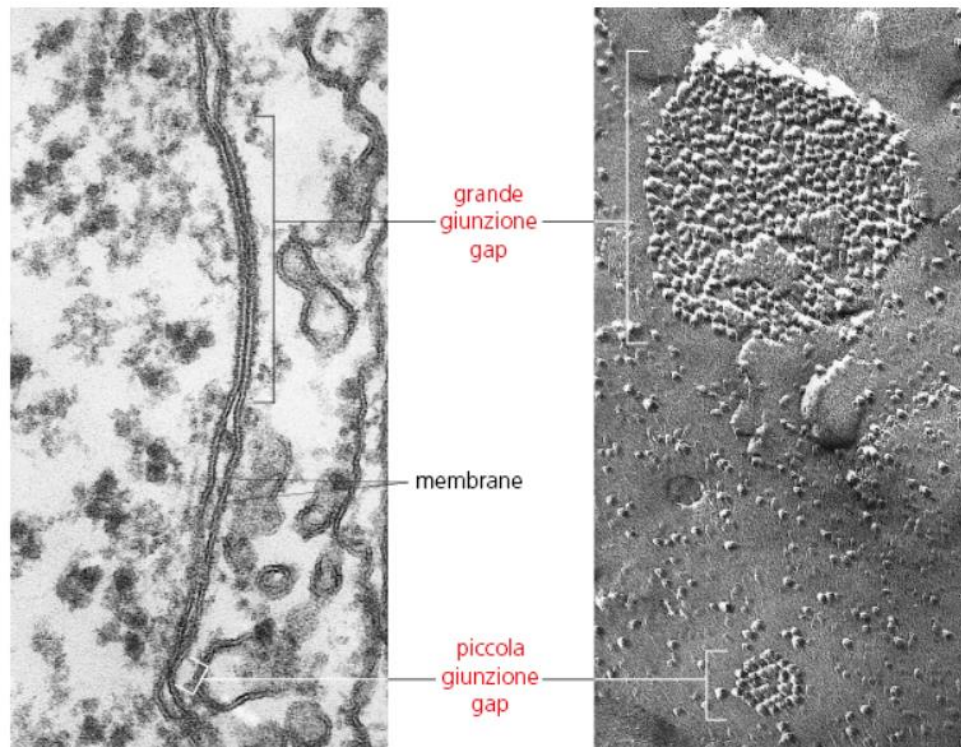
- Le **ZO-1, ZO-2, ZO-3** sono **grandi proteine scaffold**.
- **Supporto strutturale** per l'assemblaggio della giunzione,
- **Ancoraggio** delle code di claudine/occludine
- **Collegamento** al **citoscheletro di actina**.
- Ogni proteina ZO possiede **numerosi domini di legame** (PDZ, SH3, GK, P-rich) che mediano interazioni multiple.

Giunzioni Gap collegano citoplasma–citoplasma

- A differenza delle **giunzioni strette** (che **sigillano** gli spazi), le **giunzioni gap** creano **canali diretti** tra citoplasmi di cellule adiacenti.
- Consentono passaggio **bidirezionale** di piccole molecole e ioni → **accoppiamento elettrico e metabolico**.

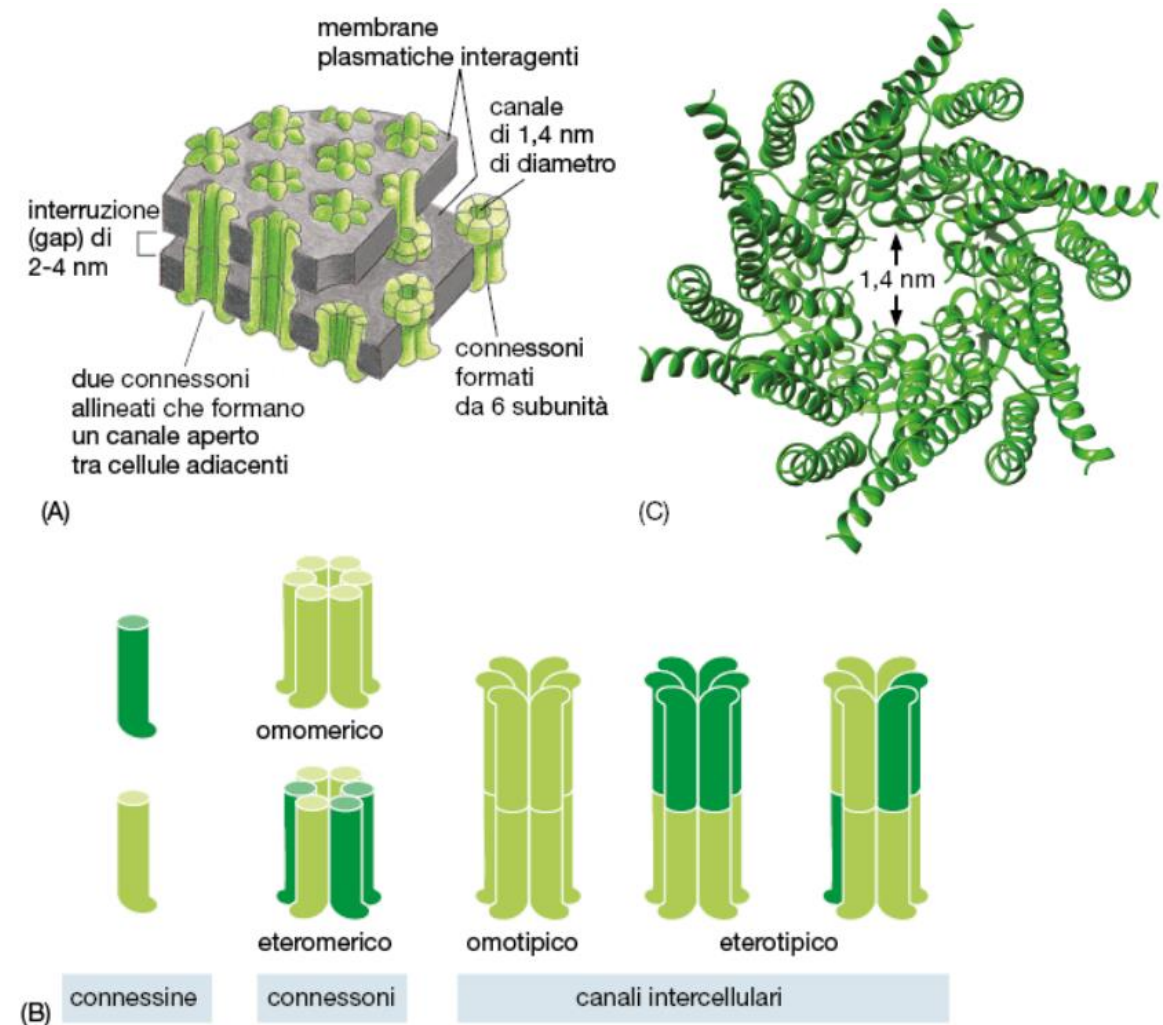
Dove si trovano e come appaiono

- Presenti in **epiteli**, **tessuti connettivi**, **miocardio** (e in molti altri).
- L'intervallo è attraversato da **canali proteici**.



Giunzioni Gap: Le famiglie proteiche

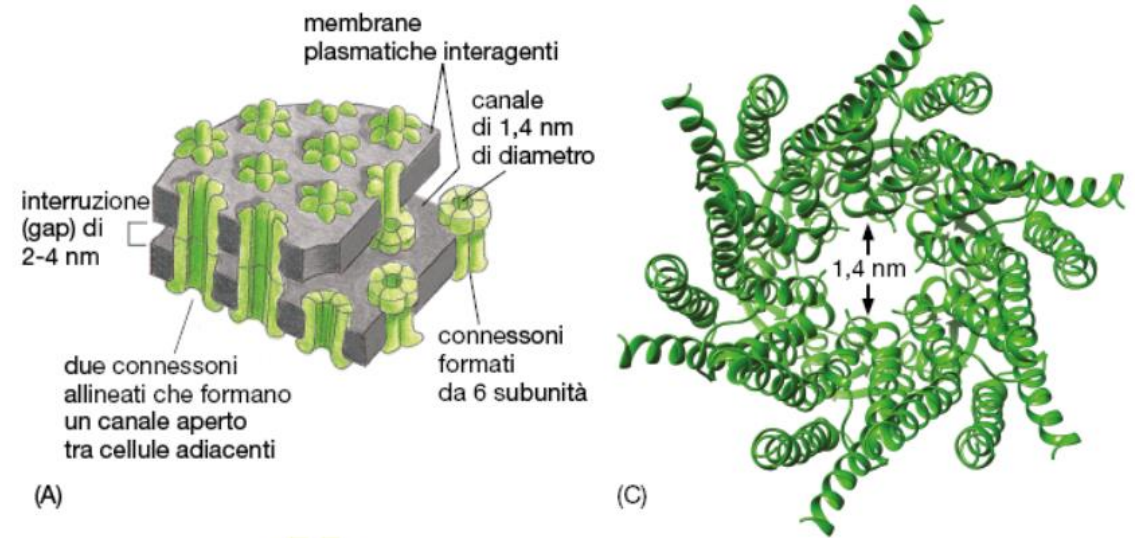
- **Connessine** = principali componenti delle gap junctions nei vertebrati (**21 isoforme** nell'uomo).
- La composizione **isoforma-specifica** determina **permeabilità e regolazione**.
- Pori **~1,4 nm** → passano **ioni e piccole molecole idrosolubili** (<~1 kDa).
- Esempi che **passano**: **ioni, zuccheri, amminoacidi, nucleotidi, cAMP, IP₃, vitamine**.
- **Non** passano **macromolecole** (proteine, acidi nucleici, polisaccaridi).
- **Miocardio**: **propagazione rapida del potenziale d'azione** → sincronia di contrazione.
- **Muscolo liscio** (peristalsi intestinale): **sincronizzazione delle onde contrattile**.
- Anche in **cellule non eccitabili**: **condivisione di metaboliti/ioni** → coordinamento e riduzione del rumore metabolico.



Giunzioni Gap: Le famiglie proteiche

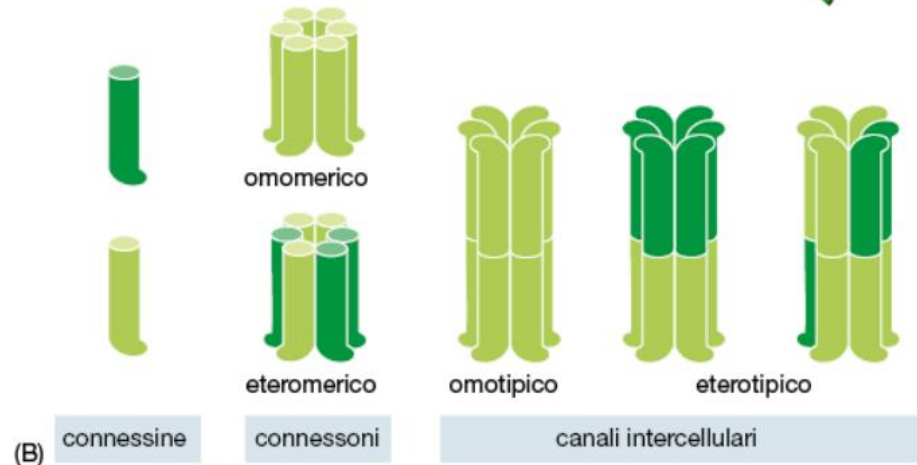
Omomerico/eteromerico e omotipico/eterotipico

- Connessoni **omomerici** (una sola isoforma) o **eteromerici** (più isoforme).
- Allineamento **omotipico** (uguali) o **eterotipico** (diversi) tra cellule adiacenti.
- Le combinazioni determinano **conduttanza**, **selettività** e **gating**.



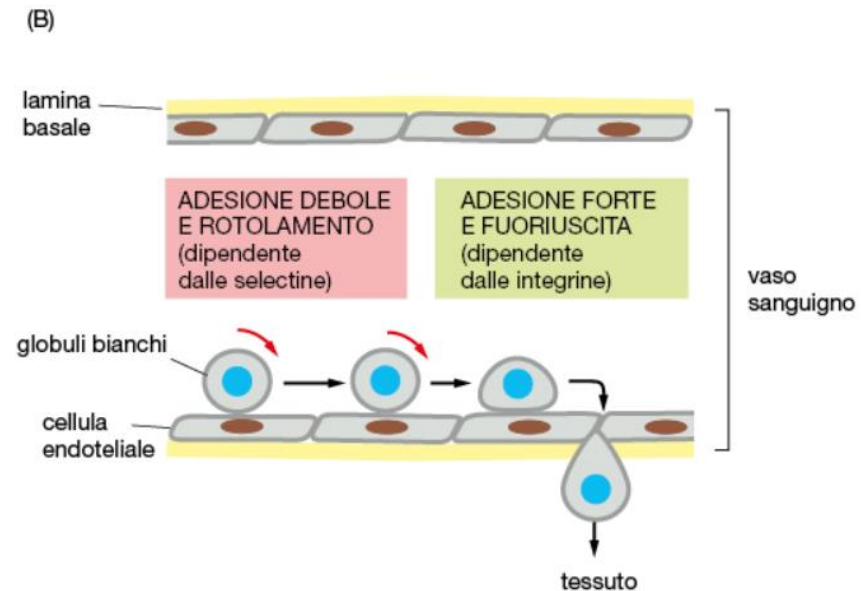
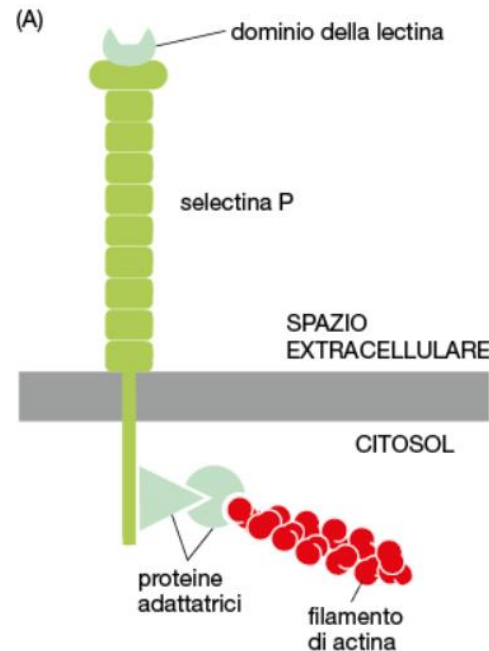
Gating e regolazione

- Stato **aperto/chiuso** modulato da:
 - **Differenze di voltaggio** tra cellule,
 - **Potenziale di membrana** di ciascuna cellula,
 - **pH** citoplasmatico, $[Ca^{2+}]$ libera,
 - Alcuni **segnali extracellulari** (p.es. **neurotrasmettitori**).

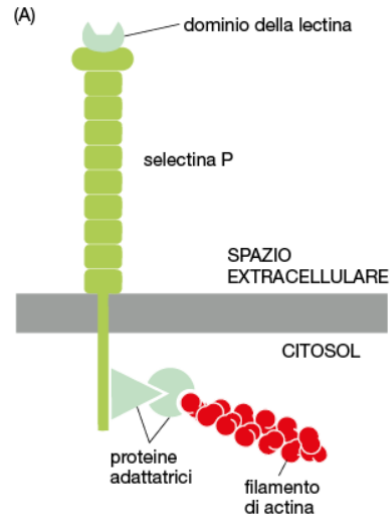


Selectine: adesioni transitorie nel circolo

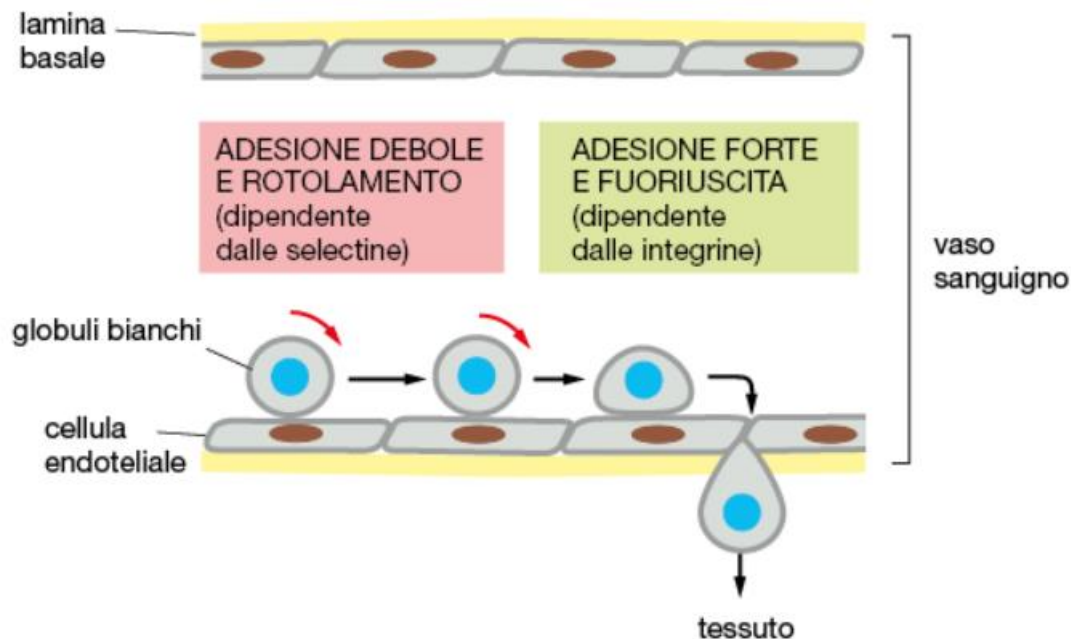
- Oltre a caderine e integrine, altre superfamiglie per adesione cellula-cellula: **integrine**, **selectine**, **Ig**
- **Selectine**: adesioni **transitorie** Ca^{2+} -dipendenti
- **Selectine** e **integrine** sono Ca^{2+} -dipendenti; i membri **Ig** sono **indipendenti** da Ca^{2+} .
- Le **selectine** sono **lectine di superficie** che legano **oligosaccaridi** → adesioni **transitorie** nel **torrente circolatorio**.
- **Ruolo principale** (vertebrati): **traffico dei globuli bianchi** (organi linfoidi, siti infiammati).



Tipi di selectina e tempi di espressione

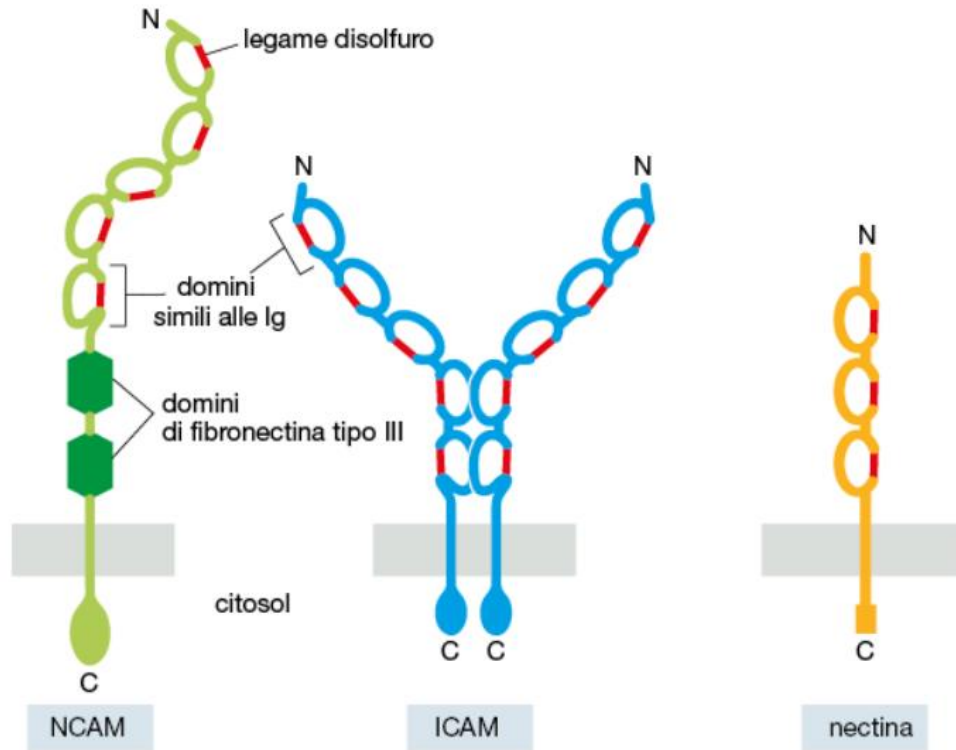


- **L-selectina**: sui **globuli bianchi**.
- **P-selectina**: su **piastrine** e su **endotelio attivato** precocemente nell'**infiammazione**.
- **E-selectina**: su **endotelio** in **fasi successive** della risposta infiammatoria.



- **Organi linfoidei**: endotelio esprime **oligosaccaridi** riconosciuti da **L-selectina** → **arresto/intrappolamento** dei linfociti.
- **Infiammazione**: l'endotelio **accende** selectine che riconoscono carboidrati su **leucociti/piastrine**.
- I **leucociti alternano sangue ↔ tessuti**; richiedono comportamenti adesivi speciali.
- Le **selectine controllano il primo contatto** dei leucociti con l'endotelio → **consentono la migrazione fuori dal vaso (extravaso)**.
- **Legami eterofilici**:
 - Selectine ↔ oligosaccaridi su glicoproteine/glicolipidi.
 - Integrine ↔ proteine Ig (p.es. ICAM/VCAM).

Superfamiglia Ig: adesioni Ca^{2+} -indipendenti



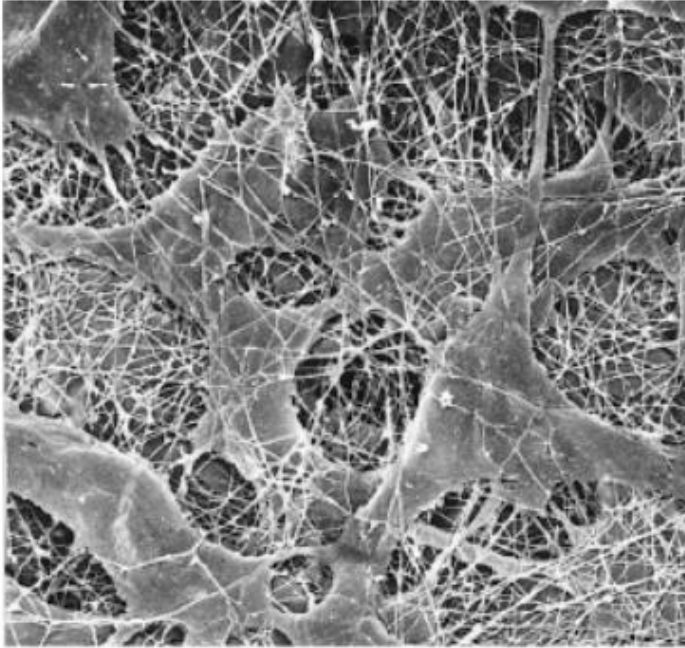
ICAM/VCAM: bersagli per le integrine

- **ICAM** (Intercellular CAM) e **VCAM** (Vascular CAM) = membri **Ig** con **domini Ig extracellulari** tipici delle immunoglobuline.
- Sulle **cellule endoteliali** (e altri tipi).
- Mediano **legami eterofilici** con **integrine dei leucociti** (es. **LFA-1** $\leftrightarrow$ **ICAM-1**).

NCAM: adesione omofilica e modulazione

- **NCAM** (Neural CAM): espressa da **neuroni** e molti altri tipi cellulari; **media legame omofilico**.
- **Isoforme** da **splicing alternativo** di un **unico gene**.
- **Alcune isoforme** sono **polisialilate** (catene lunghe di **acido sialico**): carica negativa $\rightarrow$ **riduzione dell'adesione** (repulsione elettrostatica) $\rightarrow$ **funzione modulatrice**.

Cos'è la matrice extracellulare (ECM)



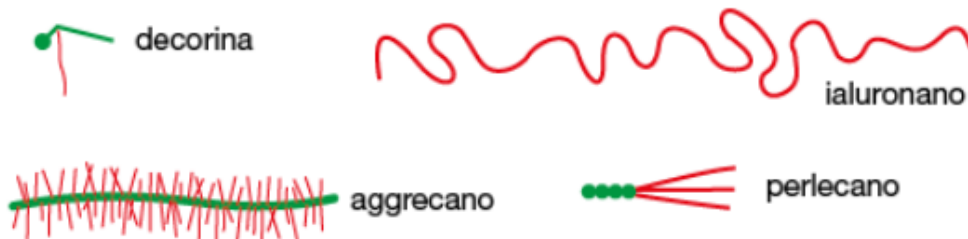
- **ECM: rete complessa di macro-molecole**
- **Composizione: proteine e polisaccaridi** secreti **localmente** e **assemblati** in stretta associazione con le **superfici cellulari**.
- **Non è un'impalcatura passiva: regola attivamente** sopravvivenza, sviluppo, migrazione, proliferazione, forma e funzione cellulari.

Diversità dei materiali ECM

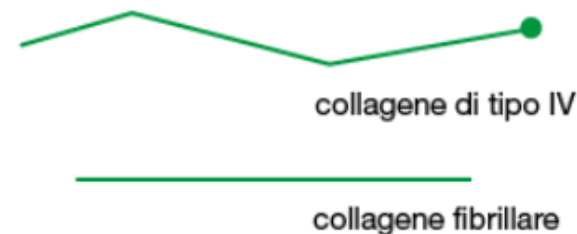
La **quantità relativa delle molecole** e la loro **organizzazione** diverse $\Rightarrow$ ampia **varietà** di materiali:

- **Calcificazione:** ossa, denti (strutture dure).
- **Trasparenza:** cornea.
- **Resistenza a trazione:** tendini (organizzazione "a corda").
- **Consistenza gel:** meduse.
- **Carapace rigido** in molti invertebrati

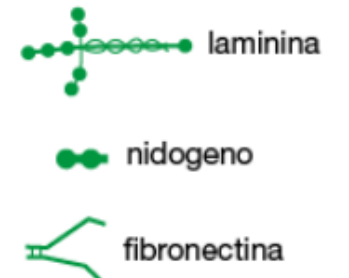
proteoglicani e GAG



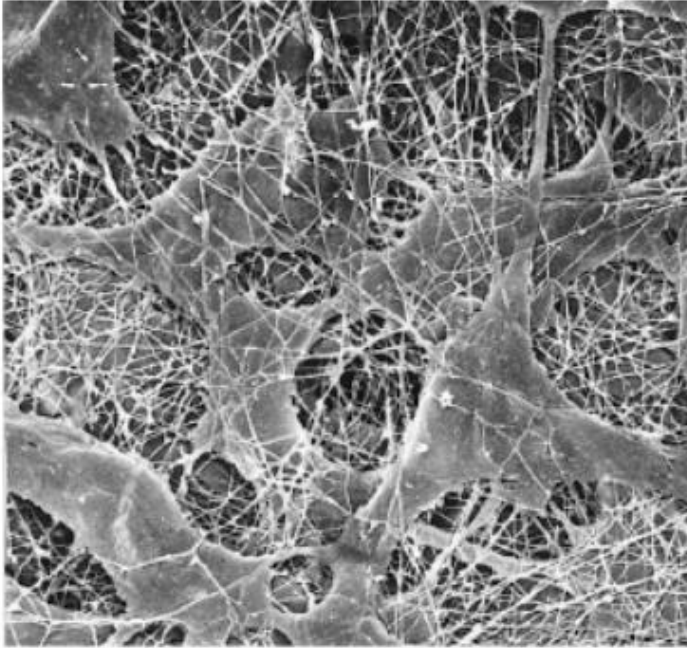
proteine fibrose



glicoproteine



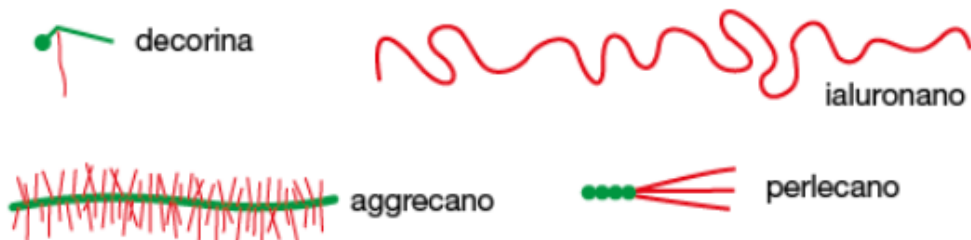
Chi produce e orienta l'ECM



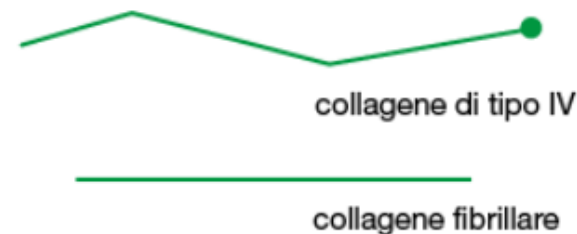
- Le macromolecole ECM sono **prodotte localmente** dalle cellule **residenti** nella matrice.
- Le cellule **organizzano** la matrice: l'**orientamento del citoscheletro** intracellulare indirizza l'**orientamento** dell'ECM esterna.
- **Fibroblasti** = principali secreteurici nei **tessuti connettivi**.
- Tessuti specializzati: **condrociti** (cartilagine), **osteoblasti** (osso).

- I **fibroblasti** (e altre cellule stromali) regolano **densità** e **composizione** della ECM: orientamento delle **fibrille di collagene**, quantità di **proteine** prodotte.
- Grande **variabilità tissutale**:
- **Tendini/cartilagine** → matrice **densa, rigida**, resistente alla **deformazione**.
- **Tessuto adiposo/cervello** → matrice **morbida, elastica**.

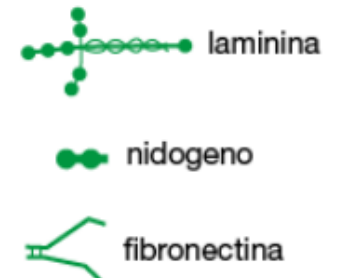
proteoglicani e GAG



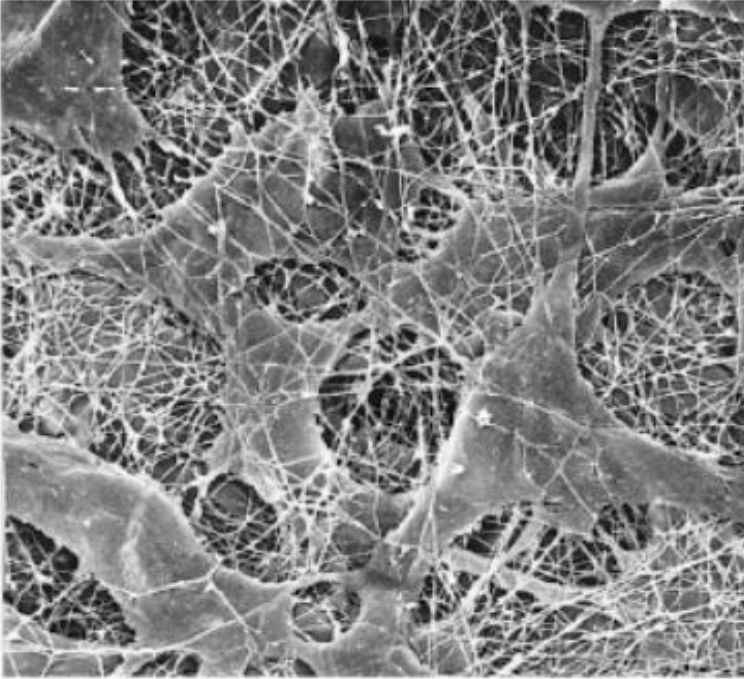
proteine fibrose



glicoproteine



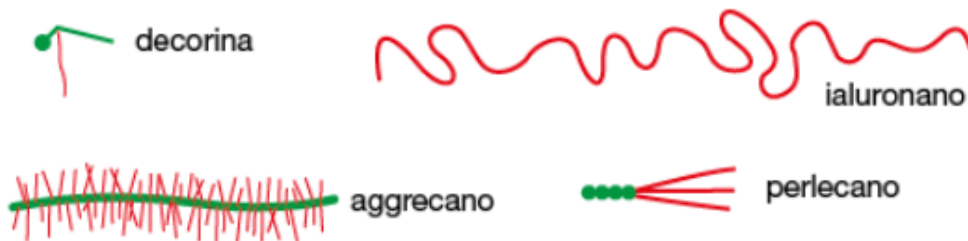
Classi di macromolecole ECM



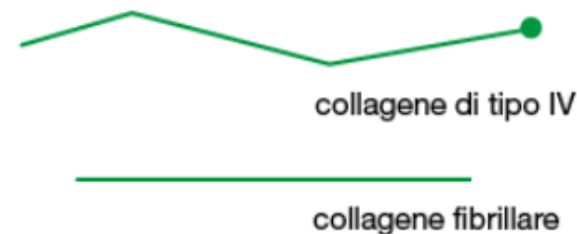
Tre famiglie principali:

1. **Glicosamminoglicani (GAG)** → grandi polisaccaridi anionici spesso **legati covalentemente** a proteine = **proteoglicani**.
2. **Proteine fibrose** → soprattutto **collageni**.
3. **Glicoproteine non collageniche** → oligosaccaridi N-linked.

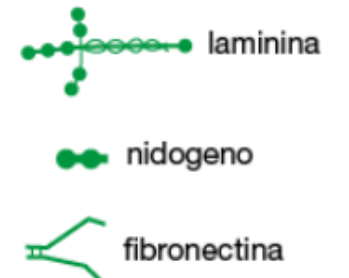
proteoglicani e GAG



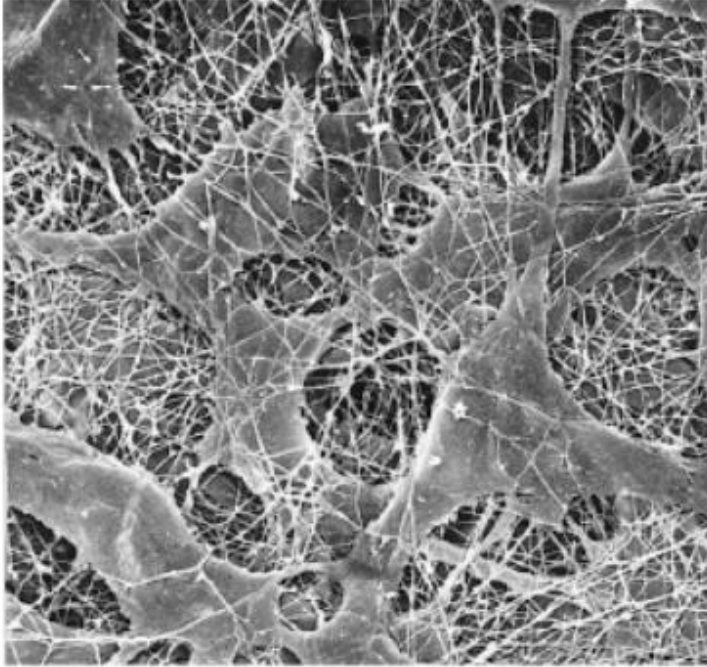
proteine fibrose



glicoproteine

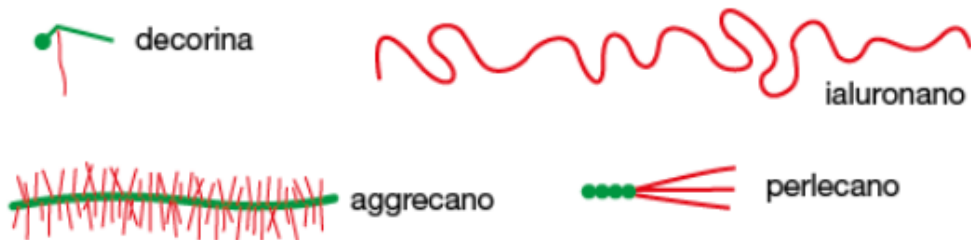


Funzioni combinate della matrice

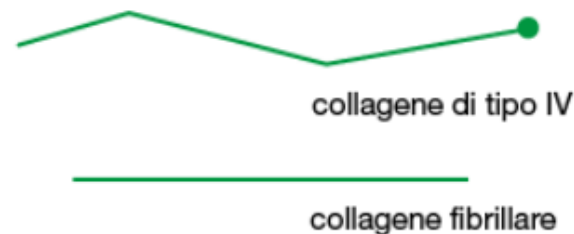


- **Proteoglicani (GAG):** “sostanza fondamentale” gel-like, altamente idratata, che **resiste alla compressione** e facilita la **diffusione** di nutrienti/metaboliti/ormoni.
- **Collagene:** **rinforza** e **organizza** la matrice; resiste a **forze di trazione**.
- **Elastina:** proprietà **elastiche** (tipo gomma).
- **Glicoproteine:** guidano **migrazione**, **ancoraggio** e **differenziazione** cellulare.

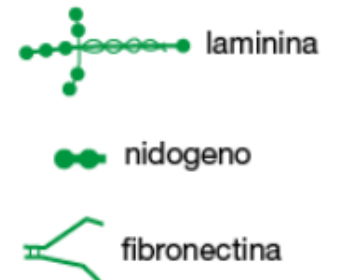
proteoglicani e GAG



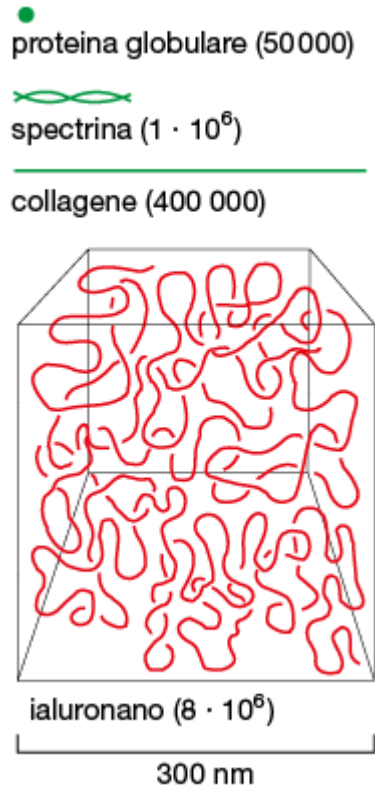
proteine fibrose



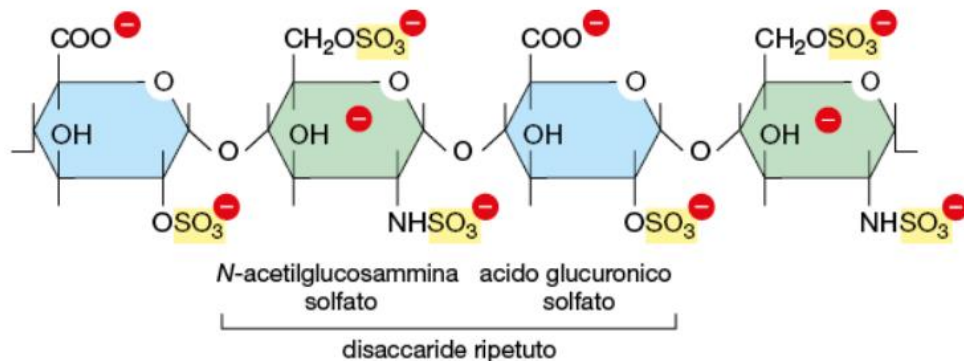
glicoproteine



Cosa sono i GAG



- Catene polisaccaridiche **lineari** non ramificate di **disaccaridi ripetuti**.
- Ogni disaccaride:
 - 1 **zucchero amminico** (GlcNAc o GalNAc) spesso **solfo**;
 - 1 **acido uronico** (glucuronico o iduronico).
- **Molto anionici** (gruppi **solfo** e **carbossilici**) $\Rightarrow$ **carica negativa elevata**.
- Spesso **legati** a proteine **core** $\rightarrow$ **proteoglicani**.



Le quattro famiglie di GAG

1. Ialuronano
2. Eparina & Eparan solfato
3. Condroitin solfato & Dermatan solfato
4. Cheratan solfato

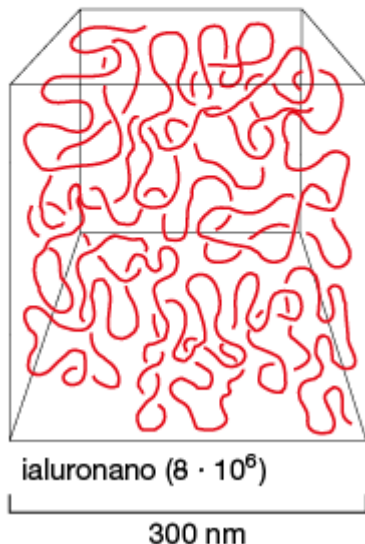
- Differiscono per **zuccheri**, **legami**, **numero/posizione dei solfati**.

Cosa sono i GAG: Proprietà fisiche

● proteina globulare (50 000)

— spectrina ($1 \cdot 10^6$)

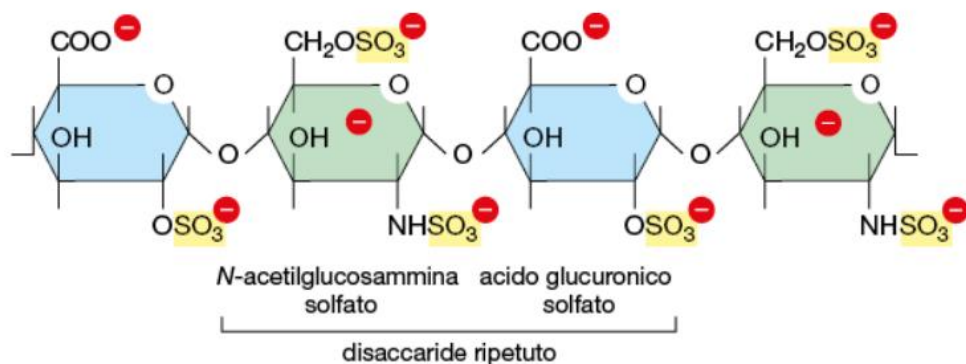
— collagene (400 000)



- Catene rigide, idrofile, molto estese, troppo **rigide** per ripiegarsi in globuli compatti.
- **Fortemente idrofile** → adottano **conformazioni estese**
- Formano **gel idratati anche a basse concentrazioni**.
- In **connettivo**: peso **GAG** <10% di quello delle proteine fibrose, ma **riempiono la maggior parte dello spazio extracellulare**.

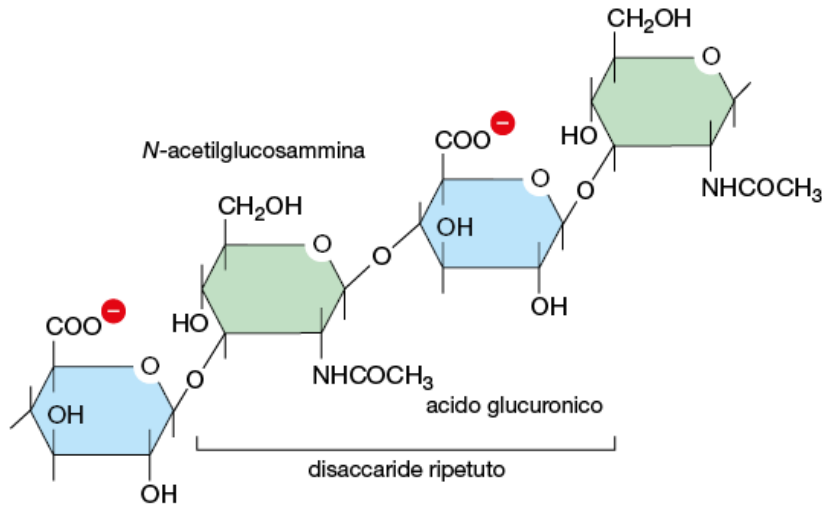
Osmosi, ioni e turgore

- Perché resistono alla compressione?
- L'**alta carica negativa** richiama una **nube di cationi** (soprattutto Na^+).
- I cationi sono **osmoticamente attivi** → **richiamo di acqua**.
- Si genera **pressione di rigonfiamento (turgore)** → la matrice **sopporta forti forze di compressione** (in contrasto al collagene che resiste alla **trazione**).



Heparina/Heparan solfato e ialuronano (HA)

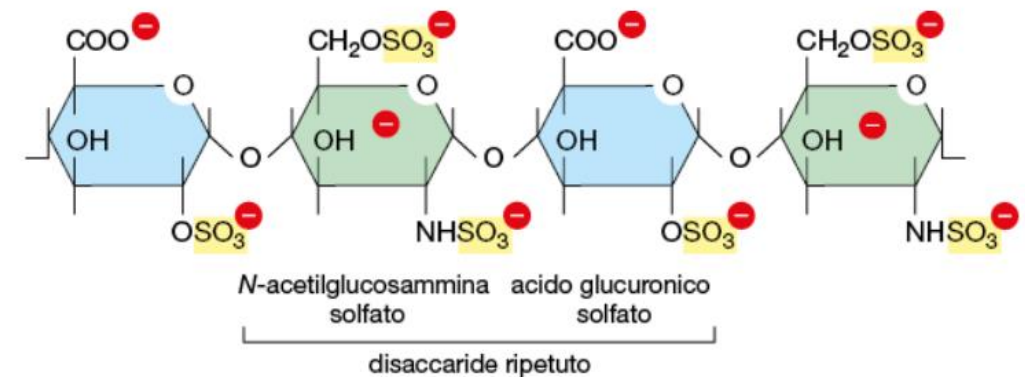
1. Ialuronano (acido ialuronico)



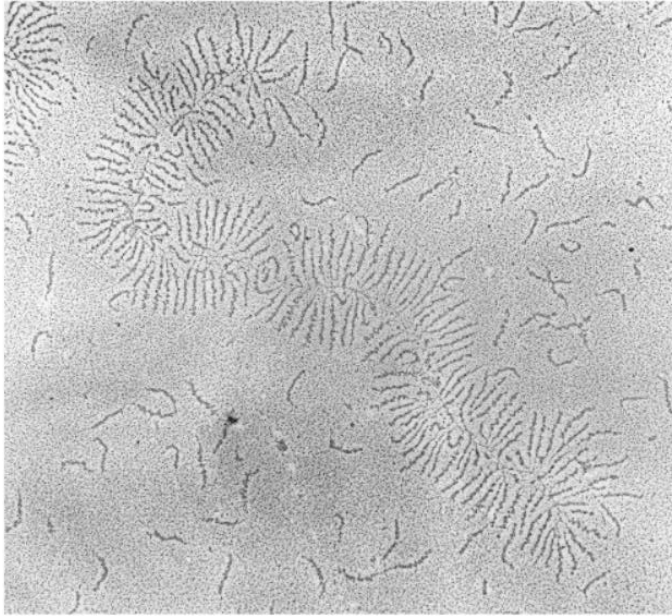
- **GAG più semplice**, presente in **tutti i tessuti e fluidi** degli adulti; **abbondantissimo negli embrioni precoci**.
- **Catena lunghissima**: > **25.000** unità **disaccaridiche** ripetute, **tutte identiche**.
- **Non solfato**, di solito **non** legato a **proteina core** (a differenza degli altri GAG).
- **Sintesi** direttamente **alla superficie cellulare** da un **complesso enzimatico** di membrana (non via Golgi → esocitosi).

2. Eparina/Eparan Solfato

- **Carica estrema negativa** e lunghezza della catena
- **Eparina**: GAG **più densamente carico** in natura; forma comune con **3 solfati/disaccaride**; media **~2,7** solfati/disaccaride.
- **Heparan solfato**: correlato, **~2× più lungo** e **meno carico** (media **~1** solfato/disaccaride).
- Catene fino a **~75** unità disaccaridiche (spesso ~metà).



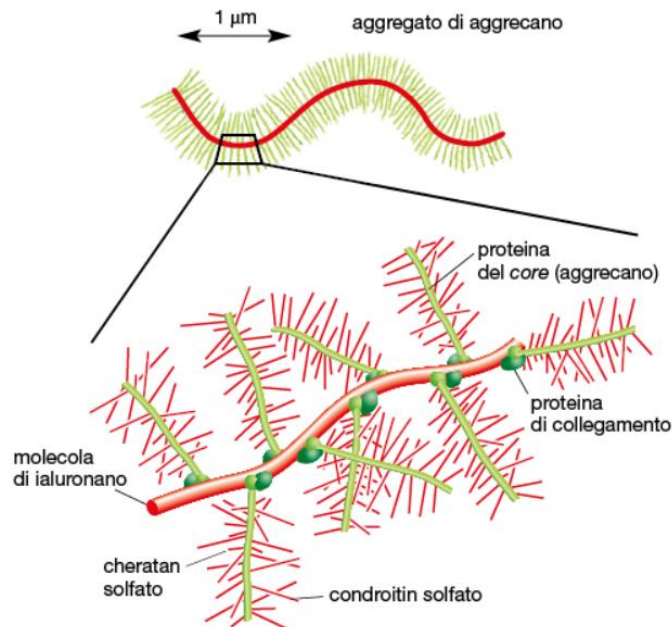
Proteoglicani (PG)



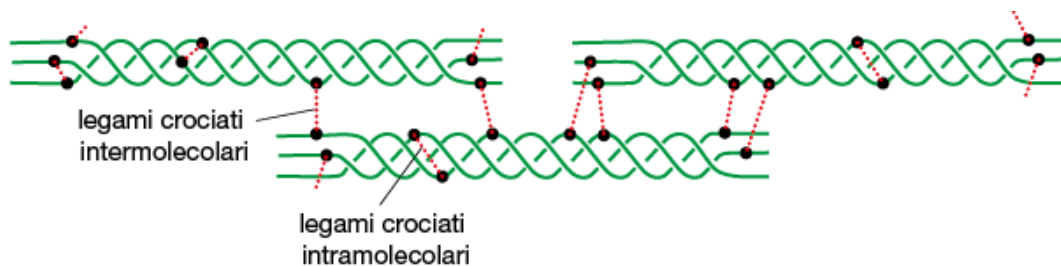
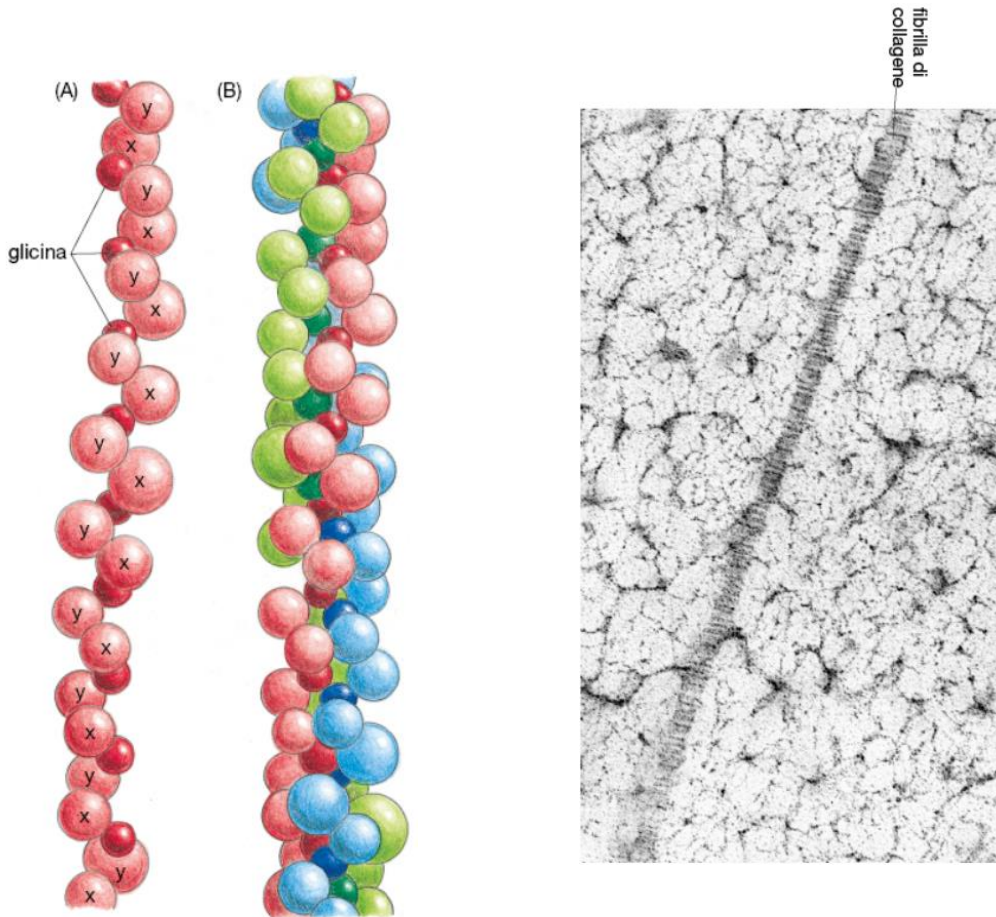
- Tutti i GAG tranne **HA** sono **covalentemente legati** a una **proteina core** → **proteoglicani**.
- **Almeno una catena GAG** per definizione.
- **Percentuale di carboidrati** altissima (fino a **~95%** in peso), GAG **lunghi e non ramificati** (~80 zuccheri/catena).
- Le **glicoproteine** tipiche hanno **oligosaccaridi brevi e ramificati** (quota minore della massa)

Biosintesi: ER → Golgi → esocitosi

- Nel **RER**: i ribosomi sintetizzano la **proteina core** (lume ER).
- **Nel Golgi**: si **aggancia** a una **Ser** un **tetrasaccaride di collegamento** (primer);
- allungano la **catena GAG zucchero per zucchero**;
- **modifiche** sequenziali: **solfatazione** (↑ carica negativa), **epimerizzazione**.
- **Esocitosi** verso l'esterno.



Il Collagene



Perché i collageni sono centrali?

- La “spina” proteica dei tessuti

- Famiglia di **proteine fibrose** presente in **tutti** gli animali pluricellulari.
- Secreti in grandi quantità dalle **cellule del connettivo** (e in misura minore da molti altri tipi cellulari).
- **Componenti principali di pelle e osso.**
- Nei mammiferi: ~**25%** della **massa proteica totale**.

Architettura della singola molecola

- Molecola **rigida e lunga** a **tripla elica (superelica)**: **3 catene α** avvolte tra loro.
- **Ricchezza in prolina e glicina** → essenziali per la stabilità dell’elica a tre filamenti.
- **Motivo ripetuto Gly-X-Y** lungo la catena

Tipi di Collagene - Classi funzionali principali

Quanti collageni esistono?

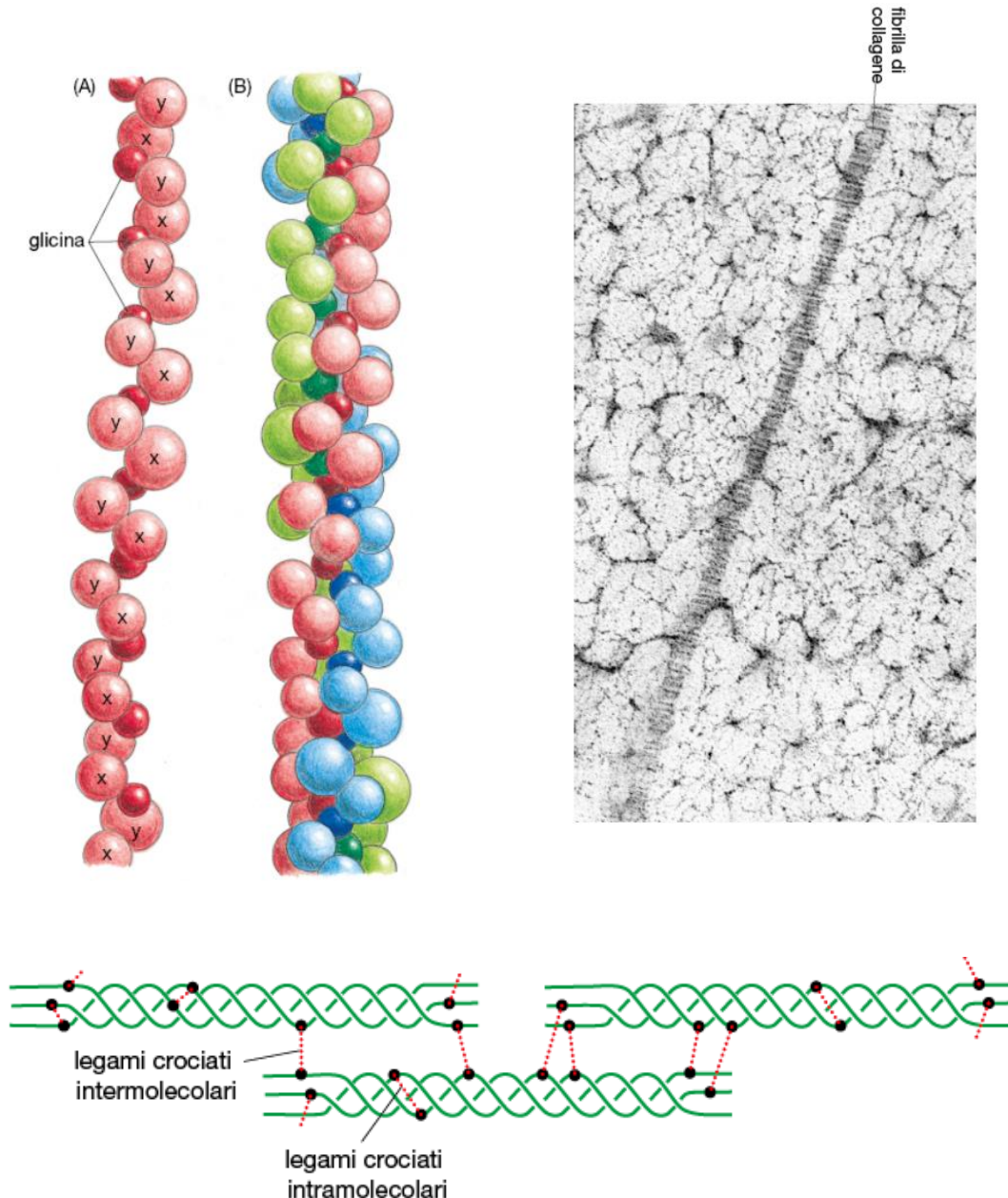
Titolo: 42 geni $\alpha \rightarrow \sim 40$ tipi di collagene

- 1. Fibrillari** (es. **Tipo I**): dopo secrezione $\rightarrow$ **fibrillogenesi** in **fibrille**
- 2. Associati alle fibrille** (**Tipo IX, XII**): **decorano** la superficie delle fibrille; **collegano** fibrille tra loro e ad **altri componenti ECM**.
- 3. Formatori di reticoli:**
 - Tipo IV:** principale del **reticolo** della **lamina basale**.
 - Tipo VII:** **dimeri** $\rightarrow$ **fibrille di ancoraggio** (abbondanti **nella pelle**) che **attaccano** la lamina basale degli epitelii pluristratificati al connettivo sottostante.

	Tipo	Forma polimerizzata	Distribuzione tissutale	Fenotipo mutante
Collagene che forma fibrille (fibrillare)	I	Fibrilla	Osso, pelle, tendini, legamenti, cornea, organi interni (rappresenta il 90% del collagene del corpo)	Difetti gravi dell'osso, fratture (<i>osteogenesi imperfetta</i>)
	II	Fibrilla	Cartilagine, disco intervertebrale, notocorda, umore vitreo dell'occhio	Difetti della cartilagine, nanismo (<i>condrodiplosia</i>)
	III	Fibrilla	Pelle, vasi sanguigni, organi interni	Pelle fragile, articolazioni allentate, vasi sanguigni predisposti alla rottura (<i>sindrome di Ehlers-Danlos di tipo vascolare</i>)
	V	Fibrilla (con il tipo I)	Come per il tipo I	Pelle fragile, articolazioni allentate (<i>sindrome di Ehlers-Danlos di tipo classico</i>)
	XI	Fibrilla (con il tipo II)	Come per il tipo II	Miopia, cecità
Collagene associato a fibrille	IX	Associazione laterale con le fibrille di tipo II	Cartilagine	Osteoartrite
	XII	Associazione laterale con le fibrille di tipo I	Tendini	Anomalie scheletriche e muscolari
Collagene che forma reticoli	IV	Reticolo simile a un foglietto	Lamina basale	Patologia renale (glomerulonefrite), sordità
	VII	Fibrille di ancoraggio	Al di sotto degli epitelii squamosi stratificati	Vesciche cutanee
Transmembrana	XVII	Non fibrillare	Emidesmosomi	Vesciche cutanee
Proteina del core dei proteoglicani	XVIII	Non fibrillare	Lamina basale	Miopia, distacco della retina, idrocefalo

Si noti che i tipi I, IV, V, IX e XI sono composti ciascuno da due o tre tipi di catene α (insiemi distinti e non sovrapposti in ciascun caso), mentre i tipi II, III, VII, XII, XVII e XVIII sono composti da un tipo solo di catena α .

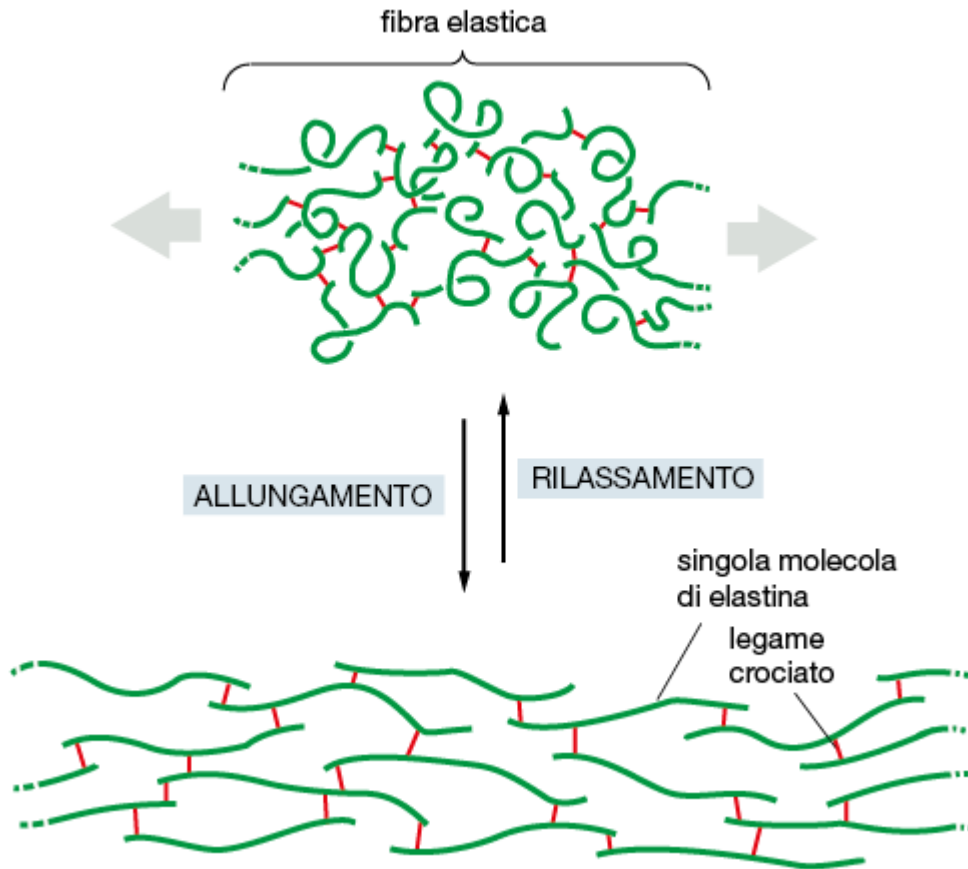
Il Collagene: Dalla sintesi al fibrillare



Procollagene, taglio e auto-assemblaggio

- Sintesi su **ribosomi di membrana** → ingresso nel **lume ER** come **precursori più grandi (procollagene con propeptidi)**.
- **Idrossilazioni**: Pro → idrossiprolina, Lys → idrossilisina; alcune idrossilisine glicosilate.
- **Secrezione** → **rimozione extracellulare** dei **propeptidi** da proteasi specifiche → **collagene maturo**.
- Il collagene **si assembla** nello **spazio extracellulare** in **fibrille** molto più grandi.
- **Propeptidi** guidano l'assemblaggio intracellulare della **tripla elica**.
- **Impediscono** la **fibrillogenesi intracellulare** anche dopo **secrezione** → evitare aggregati catastrofici dentro la cellula
- Una volta formate, le **fibrille** sono **rafforzate** da **legami covalenti incrociati** tra **residui di lisina** delle molecole di collagene (**anche in elastina**).

Elastina



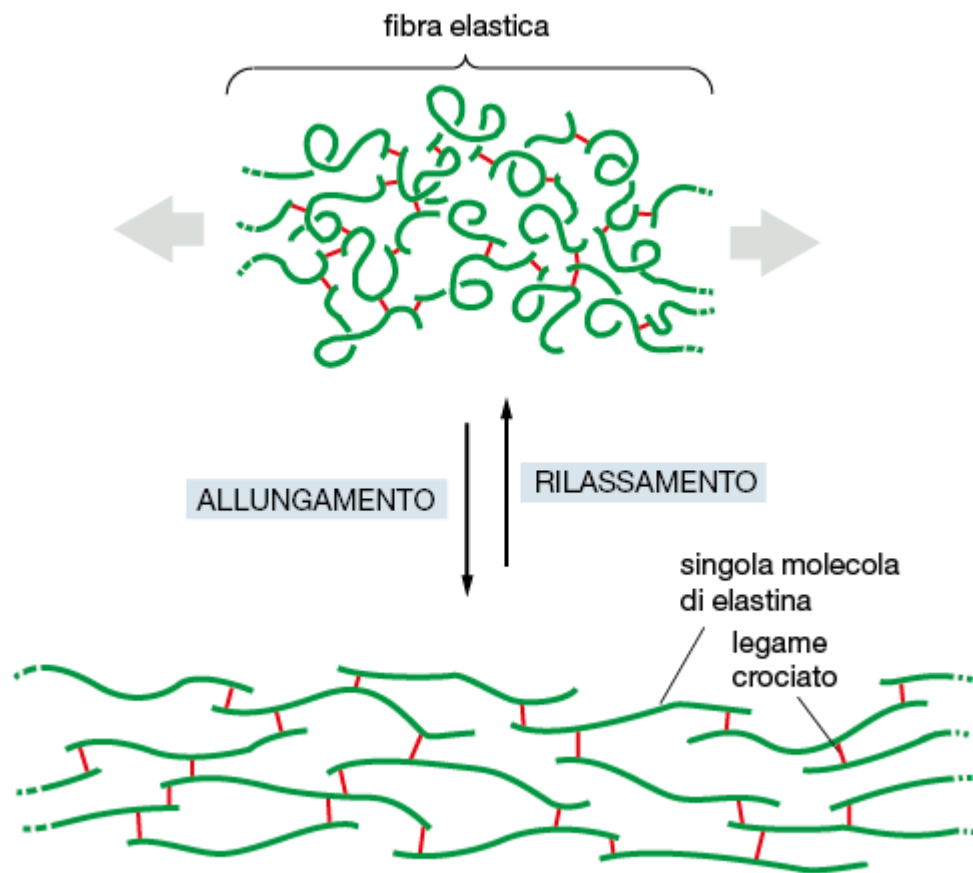
Perché serve l'elasticità - Tensioni e ritorno elastico nei tessuti

- Tessuti dei vertebrati che devono essere **forti + elastici**: **pelle, vasi sanguigni, polmoni**.
- **Rete di fibre elastiche** nella ECM → **consente il ritorno dopo stiramento** temporaneo.
- **Fibre elastiche**: almeno **5×** più estendibili di un **elastico di gomma** a pari sezione. **Prevalente nell'aorta**
- **Fibrille di collagene** lunghe e **non elastiche intrecciate con fibre elastiche** → **limitano lo stiramento** ed evitano lacerazioni.

Cos'è l'elastina

- **Elastina**: altamente idrofoba (responsabili dell'elasticità), ricca di prolina e glicina; **non glicosilata** ($\neq$ collagene).
- **Tropoelastina** (precursore solubile) **secreta** nello spazio extracellulare e **assemblata** in fibre elastiche **vicino alla membrana plasmatica** (tipicamente in **pieghe** della superficie cellulare).

Elastina: Come si costruisce la rete elastica

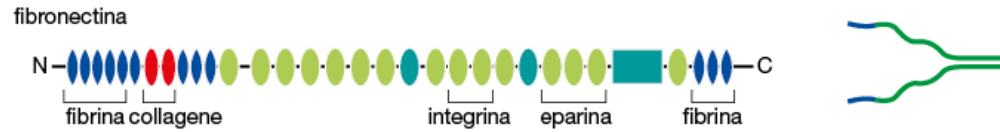


- Dopo la secrezione, le molecole di **tropoelastina** formano **numerosissimi legami incrociati** → **rete** estesa di **fibre** e **foglietti** di elastina.
- **Meccanismo simile** a quello del collagene: **cross-link** tra **lisine** delle molecole di elastina.

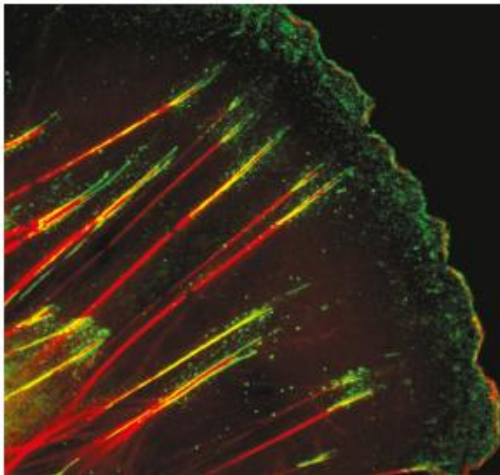
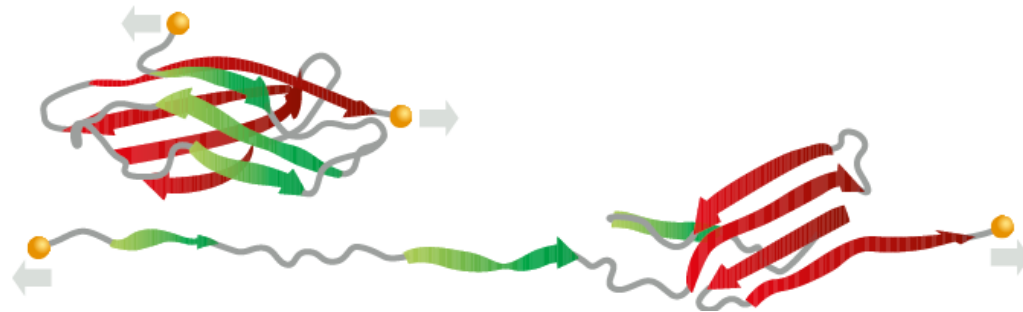
Come “funziona” l’elasticità

- Parti della catena polipeptidica adottano una **conformazione lassa (random coil)**, analoga alle **catene polimeriche della gomma**.
- La **rete** di molecole **cross-linkate** **permette alla fibra di allungarsi e accorciarsi** come un elastico.
- La **conformazione** precisa nelle fibre non è ancora completamente chiarita, ma il **modello random coil** spiega il comportamento elastico.

Fibronectina



LEGENDA DEI DOMINI RIPETUTI



Glicoproteine multidominio: Organizzatori della ECM

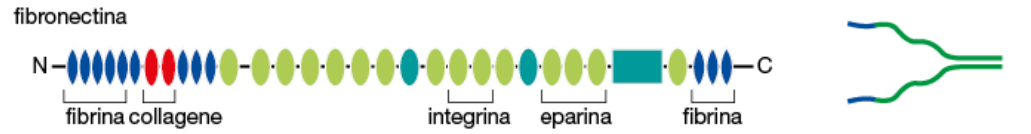
Proteine scaffold della matrice

- Ampio assortimento di **glicoproteine multidominio** con **siti di legame** per: macromolecole ECM e **recettori** cellulari.
- Funzioni: **organizzare** la matrice, **ancorare** le cellule, **guidare** movimenti in sviluppo (binari/repellenti), **legare fattori di crescita** e piccole proteine → modulare la **funzione** cellulare.
- **Fibronectina (FN)** = prototipo; **KO** in topo → **morte embrionale precoce** (difetto nella **vasculogenesi** per interazioni ECM-FN anomale).

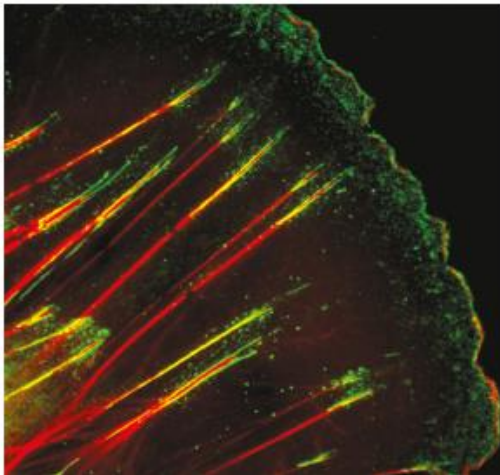
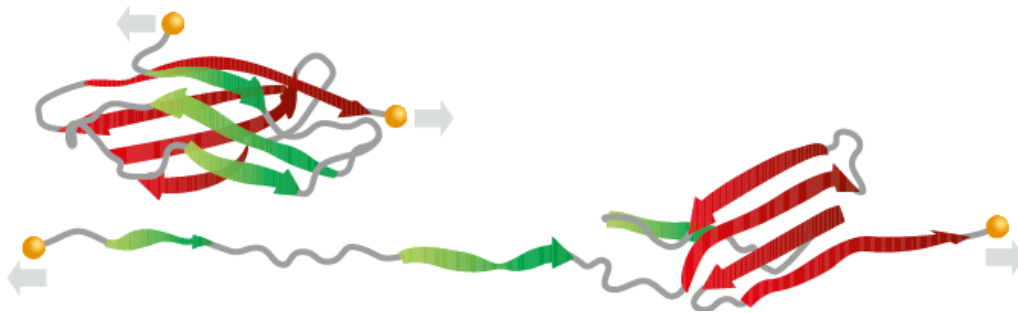
Architettura della fibronectina

- **Dimero**: 2 subunità **molto grandi** unite da **ponti disolfuro** alle **C-terminali**.
- Ogni subunità = **moduli ripetuti** separati da **linker flessibili**;
- Dominio principale: **ripetizione FN di tipo III (FNIII)**, ~90 aa.

Fibronectina



LEGENDA DEI DOMINI RIPETUTI



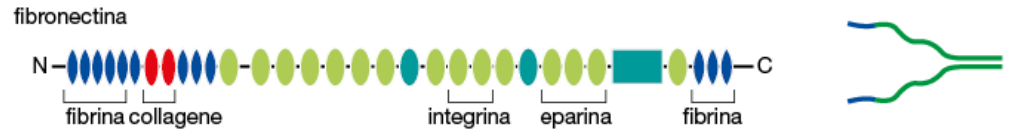
Fibronectina ↔ integrine: motivi di legame e specificità Il motivo RGD

- **L'adesione cellula-FN** dipende dal **tripeptide RGD (Arg-Gly-Asp)** in una **FNIII**.
- **Molte proteine extracellulari (ECM e coagulazione)** contengono **RGD**.
- **Specificità:** ogni **integrina** riconosce un **pannello limitato** di ligandi; serve più del solo **RGD** e **esistono altri motivi** di riconoscimento.

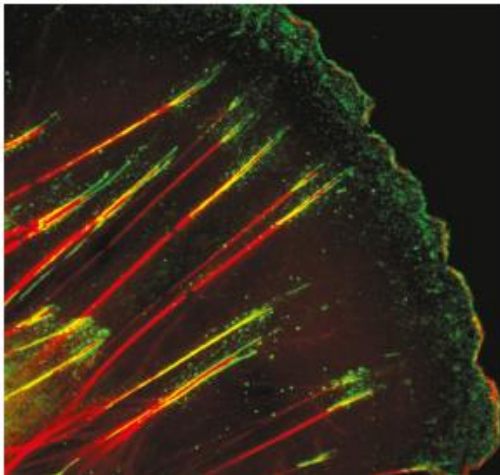
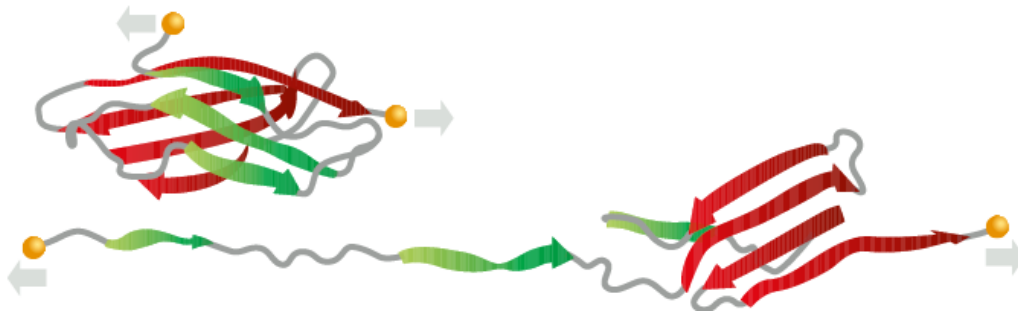
Due forme di FN

- **FN solubile** circola nel **sangue/liquidi**.
- **FN fibrillare** = dimeri **incrociati** (disolfuro) che **entrano** nella **ECM** come **fibrille**.

Fibronectina



LEGENDA DEI DOMINI RIPETUTI



Assemblaggio dipendente dalla cellula

- A differenza del **collagene**, la FN **non** si auto-assembla in provetta.
- La **fibrillogenesi FN** avviene solo sulla **superficie cellulare**, dove sono presenti **recettori integrine**.

Siti criptici svelati dalla tensione

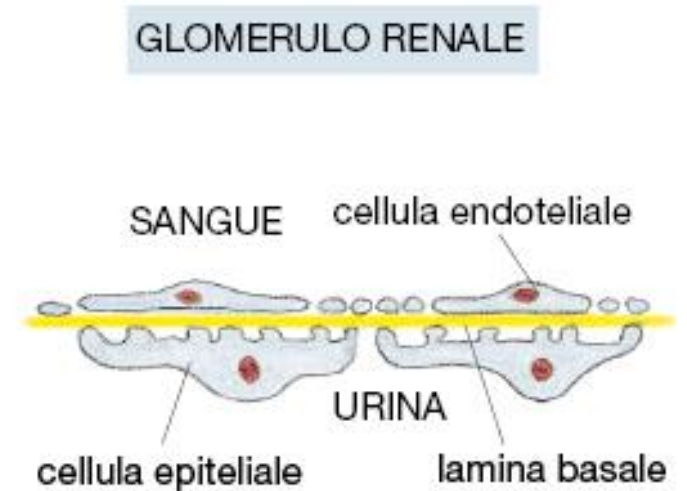
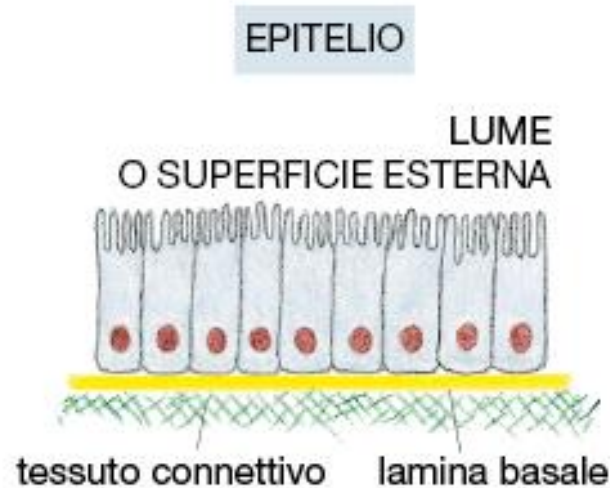
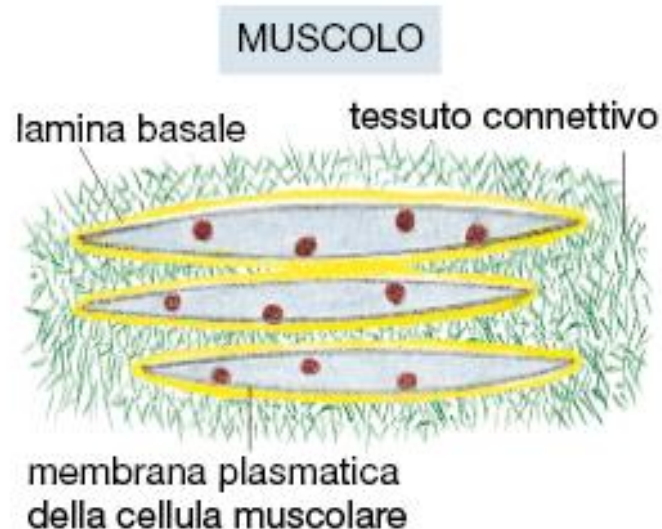
- Meccanotrasduzione che costruisce la matrice

- Se la FN è ancorata a un'altra struttura, la **tensione** trasmessa via **integrine** allunga la FN → espone siti di legame criptici.
- Questi siti permettono **auto-associazione FN↔FN** e **reclutamento** di altra FN → **fibrilla**.
- Effetto sicurezza: **l'assemblaggio** avviene dove serve **meccanicamente** e **non** in sedi inopportune (es. sangue).
- Molte altre ECM ricche di **FNIII** potrebbero essere **meccano-regolate** in modo simile (svelamento di **siti nascosti**).

Lamina Basale

- **Sottile foglietto ECM** (resistente, flessibile) che **sostiene tutti gli epiteli**.
- Presente **presto nell'evoluzione** animale; i suoi componenti sono tra i più **ancestrali** della ECM.
- **Caratteristica distintiva** degli organismi pluricellulari animali.

- **Sotto gli epiteli; circonda anche cellule muscolari, adipose e cellule di Schwann**.
- **Separa** epiteli/cellule dal **connettivo** e forma la **connessione meccanica** con esso.
- In sedi speciali (es. **glomerulo renale**) è **interposta tra due foglietti cellulari** e funge da **filtro selettivo**.



Lamina Basale: Funzione e Produzione

Funzioni che vanno oltre il “muro”

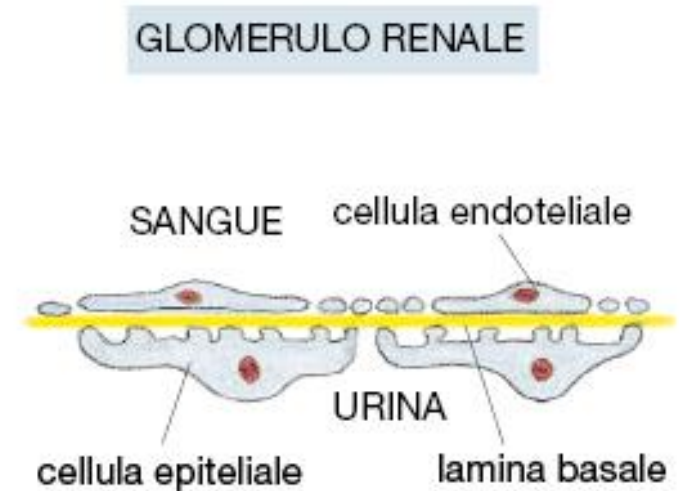
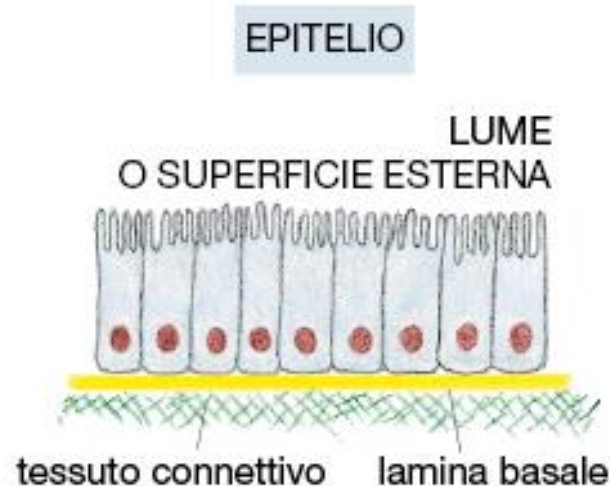
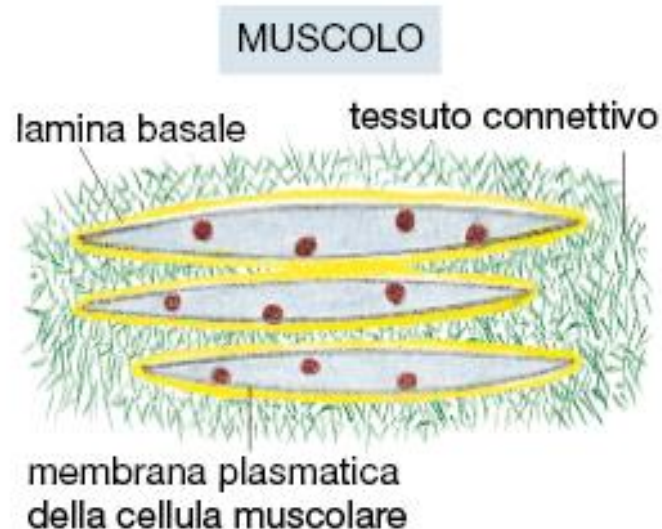
- Determina la **polarità** cellulare; influenza il **metabolismo**.
- **Organizza** proteine nelle **membrane adiacenti**.
- Promuove **sopravvivenza, proliferazione, differenziamento**.
- Fornisce **vie preferenziali** per la **migrazione** cellulare.

Chi la produce: Sintesi “bilaterale”

È sintetizzata dalle **cellule su entrambi i lati**:

- **Epiteli** → una serie di componenti,
- **Stroma** (connettivo sottostante) → altri componenti.

La **composizione matura** varia tra **tessuti e regioni** della stessa lamina.



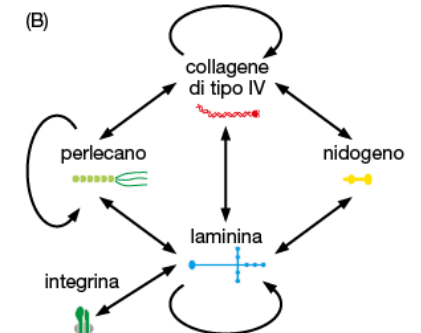
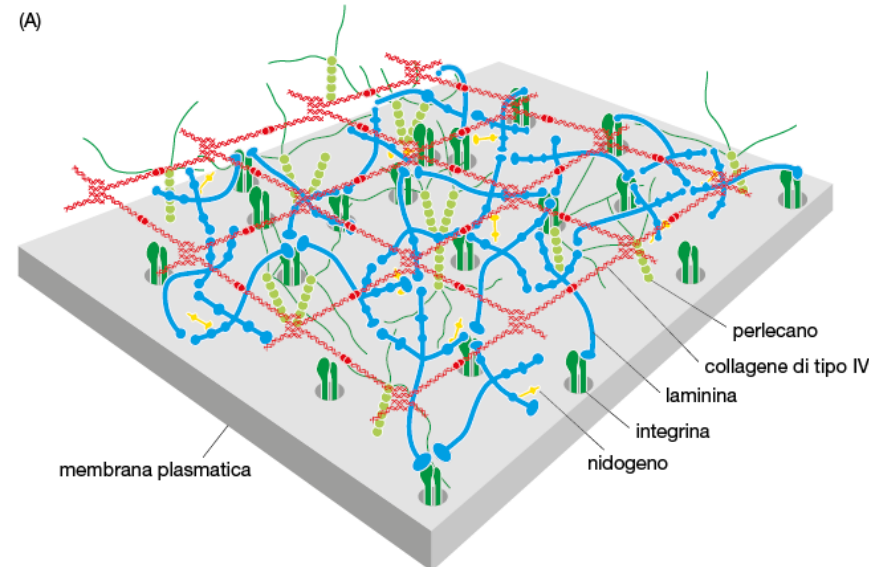
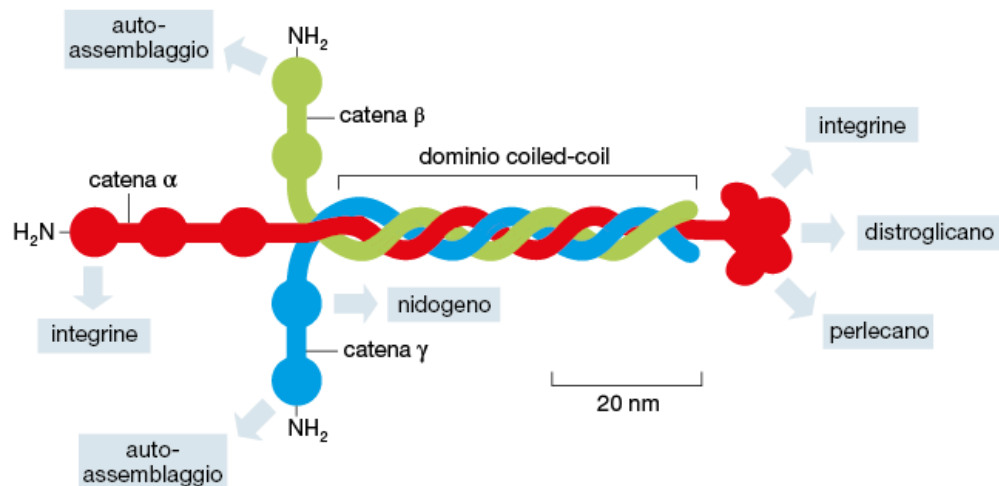
Lamina Basale: Componenti Principali

Laminina: l'organizzatore del foglietto

- **Grande famiglia** di eterotrimeri $\alpha/\beta/\gamma$, uniti da **ponti disolfuro**; aspetto a “**bouquet**” **asimmetrico**
- **Autoassemblaggio in reticoli** tramite **interazioni alle estremità**; le **cellule** servono per organizzare il **foglietto ordinato**.

Altri Componenti

- Tipicamente gli altri componenti sono **collagene di tipo IV, nidogeno e perlecano**.
- Altri componenti frequenti: **fibronectina e collagene XVIII** (core di un **proteoglicano**).



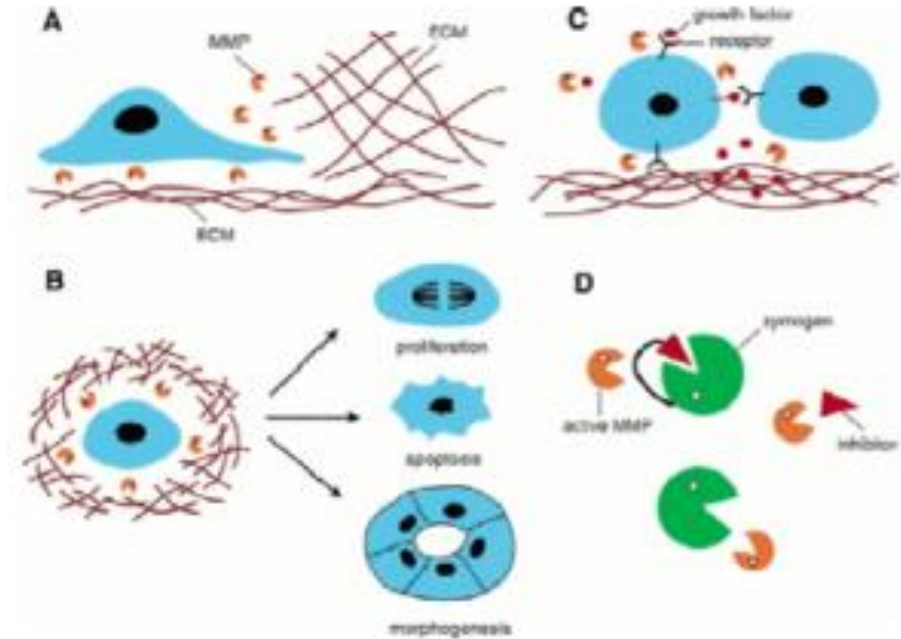
Perché degradare la matrice? – Le Proteasi di Membrana

Turnover continuo e rimodellamento

- La **degradazione** è importante quanto **sintesi/adesione**.
- **Ricambio lento e continuo** anche negli adulti: macromolecole **degradate e risintetizzate**.
- Consente **rimodellamento osseo** per adattarsi alle **pressioni**.

Degradazione “funzionale”

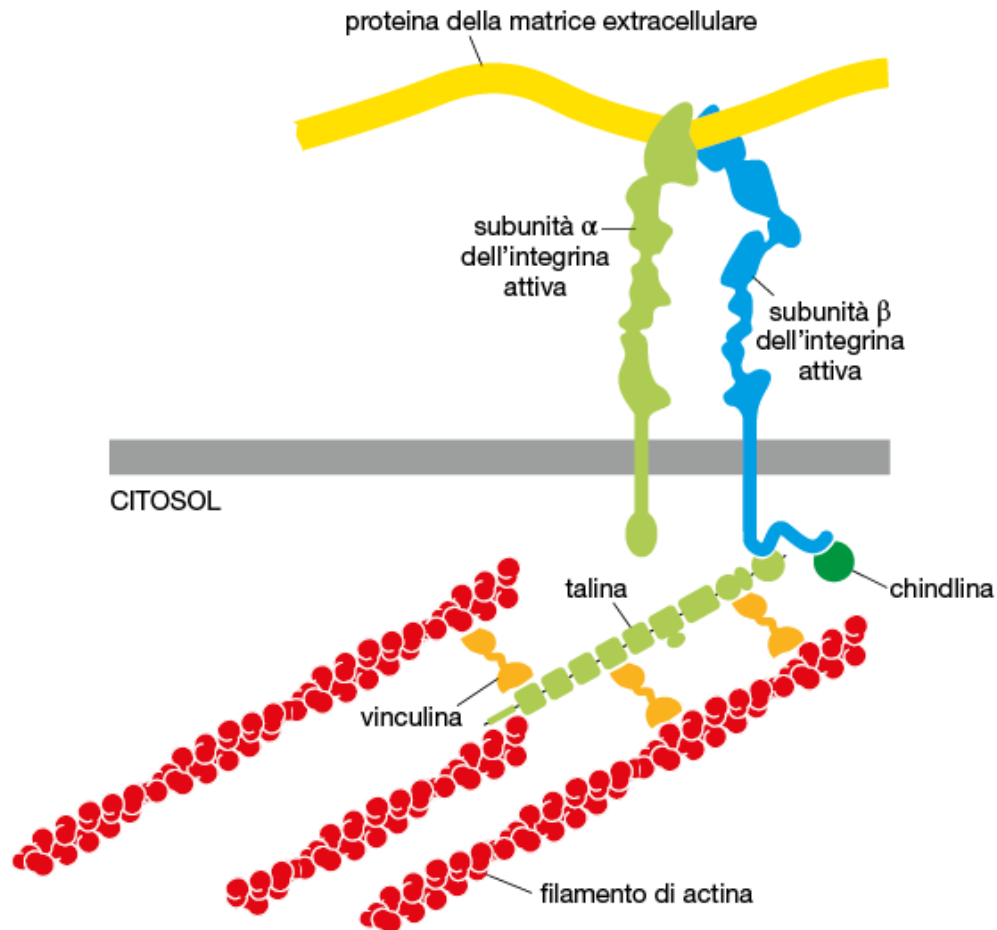
- **Riparazione tissutale** → rapida degradazione locale.
- **Divisione** di cellule **imprigionate** nella matrice (devono creare “spazio” per allungarsi e moltiplicarsi).
- **Migrazione** attraverso la matrice (cellule del connettivo, epiteliali in rimodellamento, ecc.).



Le proteasi extracellulari, due grandi famiglie:

- **MMP** (metalloproteasi della matrice): ~50 membri nei vertebrati; **dipendono da Ca^{2+} o Zn^{2+}** .
- **Serina proteasi:** Ser altamente reattiva nel **sito attivo**.
- **Cooperano** nel degradare **collagene, laminina, fibronectina**.

Perché servono le giunzioni cellula-matrice



Perché servono le giunzioni cellula-matrice

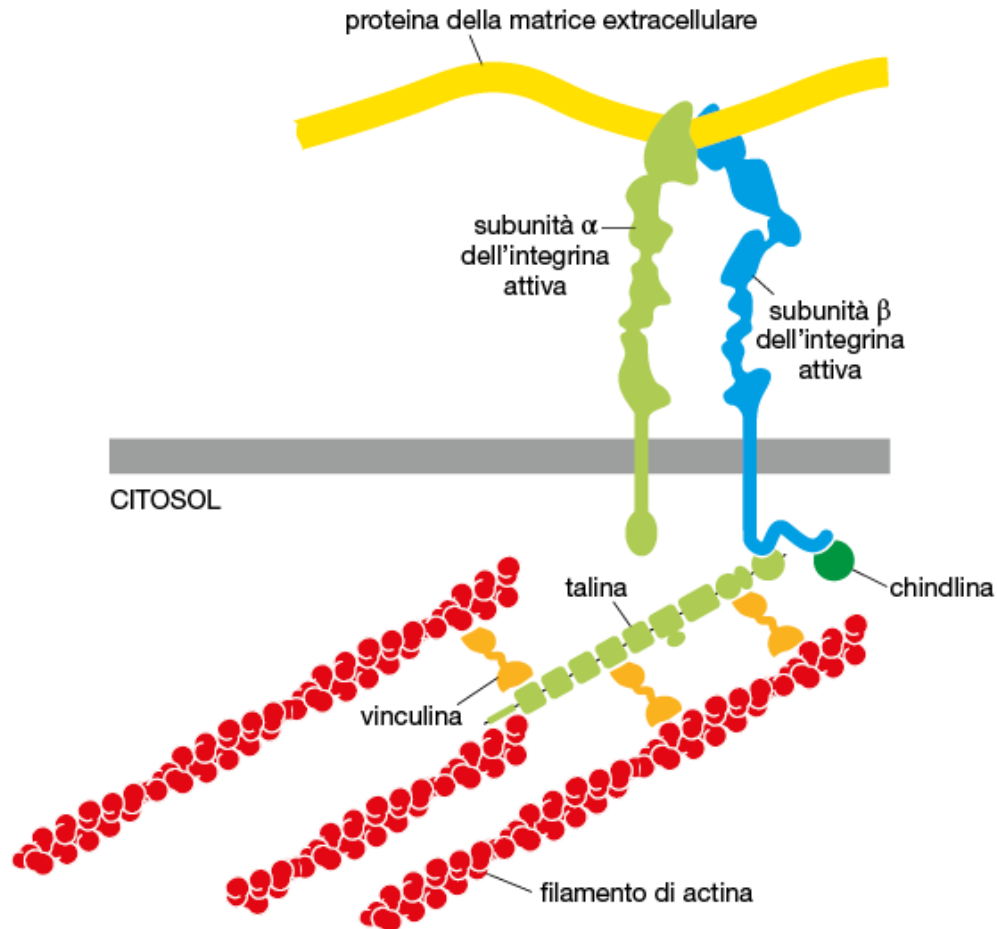
- Le cellule **producono, organizzano e degradano** la ECM.
- La **matrice influenza profondamente il comportamento cellulare** tramite **recettori di adesione** transmembrana
- **Questi recettori collegano ECM esterna ↔ citoscheletro interno e trasducono segnali** (non solo “colla” meccanica).
- **Essenziali in epitelii** (adesione alla **lamina basale**) e in **tessuti connettivi** (interazione con matrice circostante).

Chi fa da recettore

Integrine al centro; co-recettori proteoglicanici

- **Vari recettori/co-recettori** (es. **proteoglicani transmembrana**).
- **Integrine = principali recettori** per la maggior parte delle proteine ECM; **strumento architettonico** chiave negli animali.

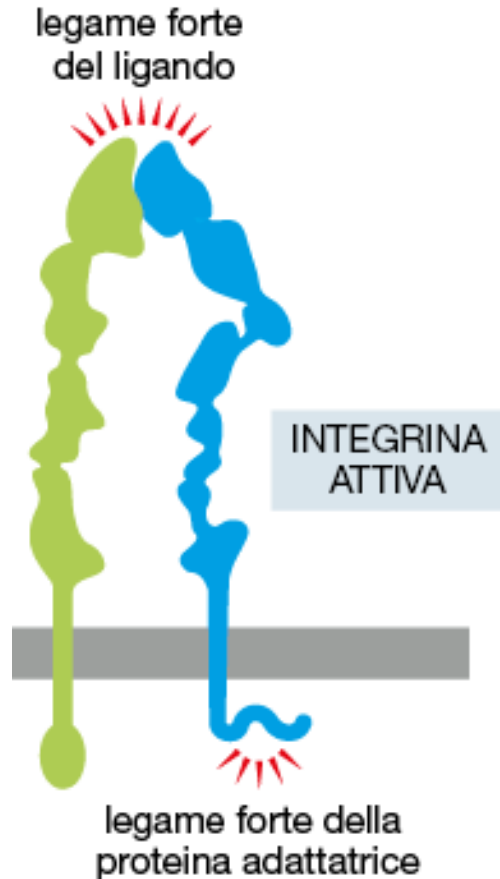
Segnali “a doppio senso”



Outside-in & inside-out --- Meccanotrasduzione

- Il **legame** ECM→integrina invia **segnali dentro** la cellula (**outside-in**).
- Lo **stato interno** cellulare modula l'**affinità**/legame dell'integrina all'ECM (**inside-out**).
- **Tensione** sull'integrina: **stringe** i contatti intra/extracellulari; **calo** di tensione: **allenta** e i complessi possono **disassemblarsi**.
- Le integrine **trasmettono** sia **segnali chimici** sia **meccanici** e possono **convertirli** l'uno nell'altro.

Struttura base dell'Integrina e varietà



- **Ogni integrina = eterodimero α/β unito non covalentemente.**
- **Domini N-terminali extracellulari lunghi** (legame a ECM/cellule), **code C-terminali corte** citoplasmatiche.
- **Ligandi ECM:** sequenze **RGD** (fibronectina, ecc.), **LDV** (in FN/altre), **motivi in laminine e collageni**.
- **24 integrine umane = combinazioni di 18 α + 8 β $\rightarrow$ funzioni e specificità distinte.**
- **Divalenti ($\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$) modulano affinità e specificità** (domini di legame ai cationi su α e β).
- **Specificità dipendente dal tipo cellulare:** co-fattori/assetto interno modulano l'attività.

Tipi di Integrine

β1: integrina “onnipresente”

- **Titolo:** Sviluppo embrionale e muscolo
- **β1** dimerizza con ≥ 12 catene **α**; presente in **quasi tutte** le cellule.
- **α5β1** = recettore **fibronectina**; **α6β1** = recettore **laminina**.

β2: integrine dei leucociti

- Adesione leucocitaria & immunità
- **espressa solo** sui **globuli bianchi**.
- Media **interazioni cellula-cellula** ($\neq$ cellula-matrice) verso ligandi **Ig-superfamily** su altre cellule (es. **endotelio**).

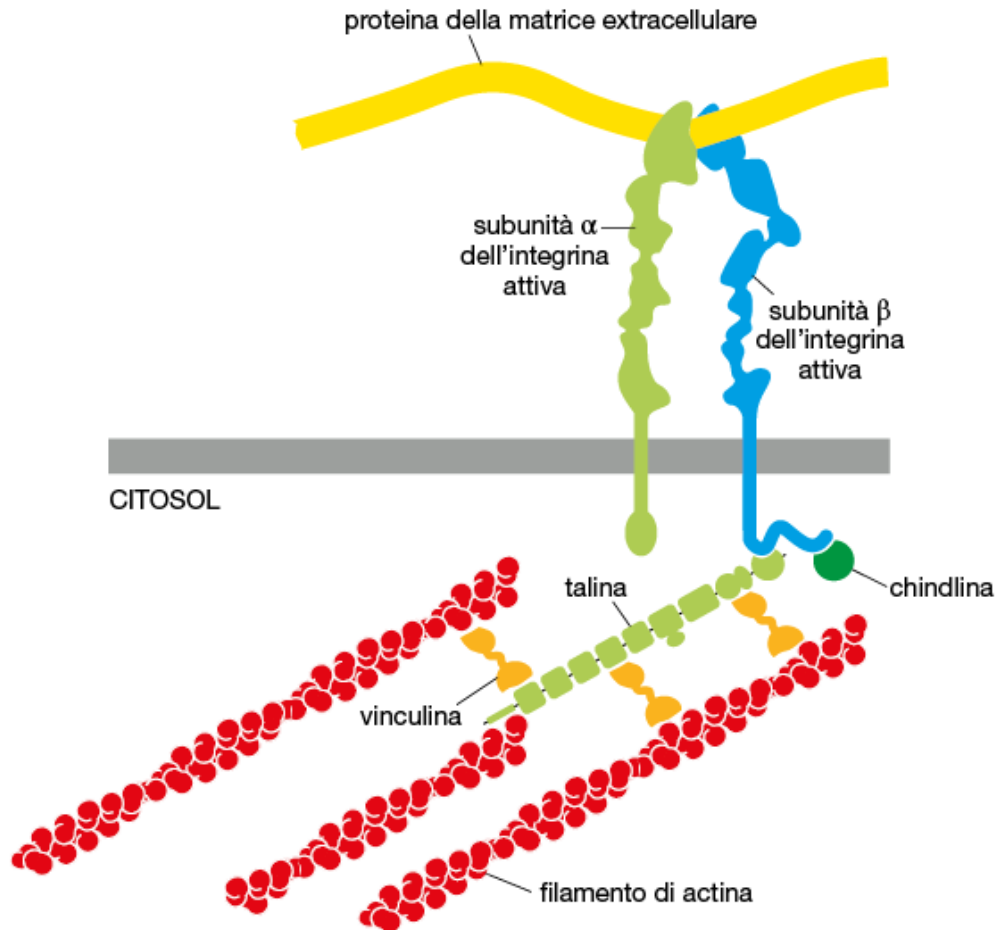
β3: piastrine & coagulazione

- Emostasi dipendente da integrina
- **β3** espressa nelle **piastrine** (e altre cellule); lega vari ligandi ECM, incl. **fibrinogeno**.
- Le piastrine devono legare **fibrinogeno** per la **coagulazione**.

Integrina	Ligando*	Distribuzione	Fenotipo quando la subunità α è mutata	Fenotipo quando la subunità β è mutata
α ₅ β ₁	Fibronectina	Ubiquitaria	Morte dell'embrione; difetti dei vasi sanguigni, dei somiti, della cresta neurale	Morte precoce dell'embrione (al momento dell'impianto)
α ₆ β ₁	Laminina	Ubiquitaria	Vescicolazione grave della pelle; difetti anche in altri epitelii	Morte precoce dell'embrione (al momento dell'impianto)
α ₇ β ₁	Laminina	Muscolo	Distrofia muscolare; giunzioni miotendinee difettose	Morte precoce dell'embrione (al momento dell'impianto)
α _L β ₂ (LFA1)	Controrecettori della superfamiglia delle Ig (ICAM1)	Globuli bianchi	Reclutamento dei leucociti difettoso	Deficit di adesione leucocitaria (LAD); risposte infiammatorie compromesse; ricorrenti infezioni pericolose per la vita
α _{IIb} β ₃	Fibrinogeno	Piastrine	Sanguinamento; nessuna aggregazione piastrinica (malattia di Glanzmann)	Sanguinamento; nessuna aggregazione piastrinica (malattia di Glanzmann); lieve osteopetrosi
α ₆ β ₄	Laminina	Emidesmosomi degli epitelii	Vescicolazione grave della pelle; difetti anche in altri epitelii	Vescicolazione grave della pelle; difetti anche in altri epitelii

*Non sono elencati tutti i ligandi.

Integrine: Collegamento con Citoscheletro



- **Quasi tutte mediate** $\rightarrow$ **actina** (talina, vinculina, chindlina)
- Per **23/24 integrine** il collegamento intracellulare è con **filamenti di actina**.
- **Code β** reclutano **complessi adattatori**:
 - **Talina** (multidominio) si lega alla coda β e a **actina**;
 - **Vinculina** rinforza il collegamento;
 - altre proteine regolatrici (es. **chindlina**).
- Le **adesioni cellula-matrice** legate ad actina variano da **piccole/transitorie** a **grandi/durevoli**.

Le integrine come interruttori conformazionali

Perché servono stati ON/OFF

- Adesioni dinamiche per migrare e aderire

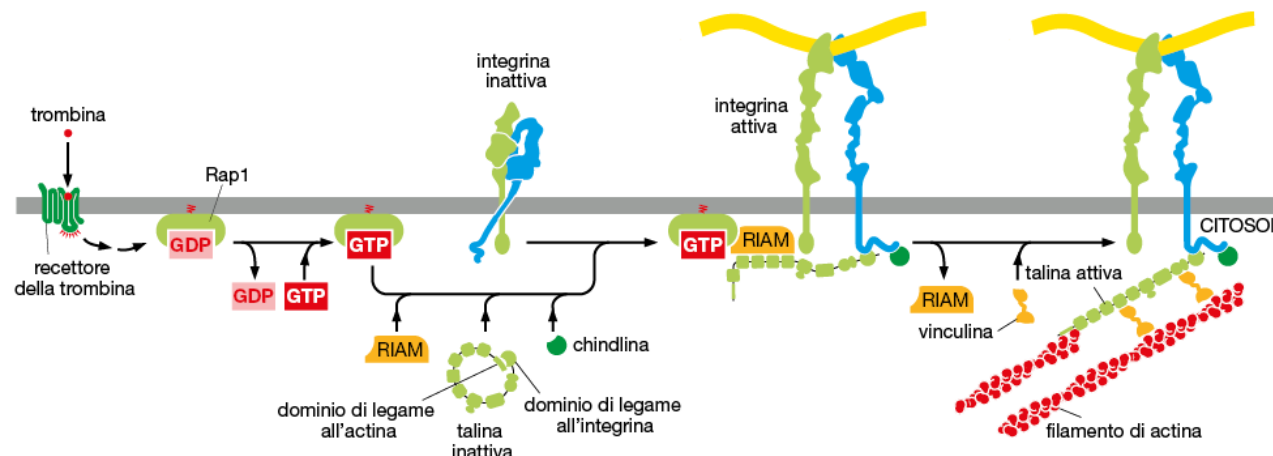
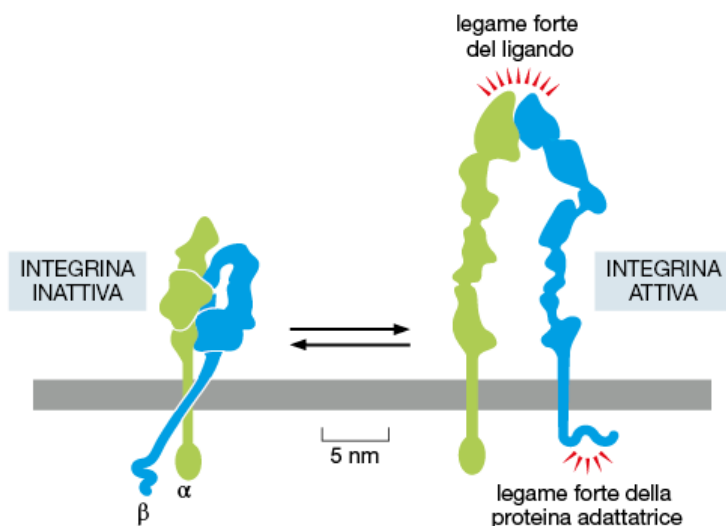
- Cellule **migranti** e **leucociti** devono **formare/rompere rapidamente** adesioni ECM o **endoteliali**.
- L'adesione esterna si coordina con l'**assemblaggio/disassemblaggio** dei **collegamenti citoscheletrici** interni.

Stati strutturali

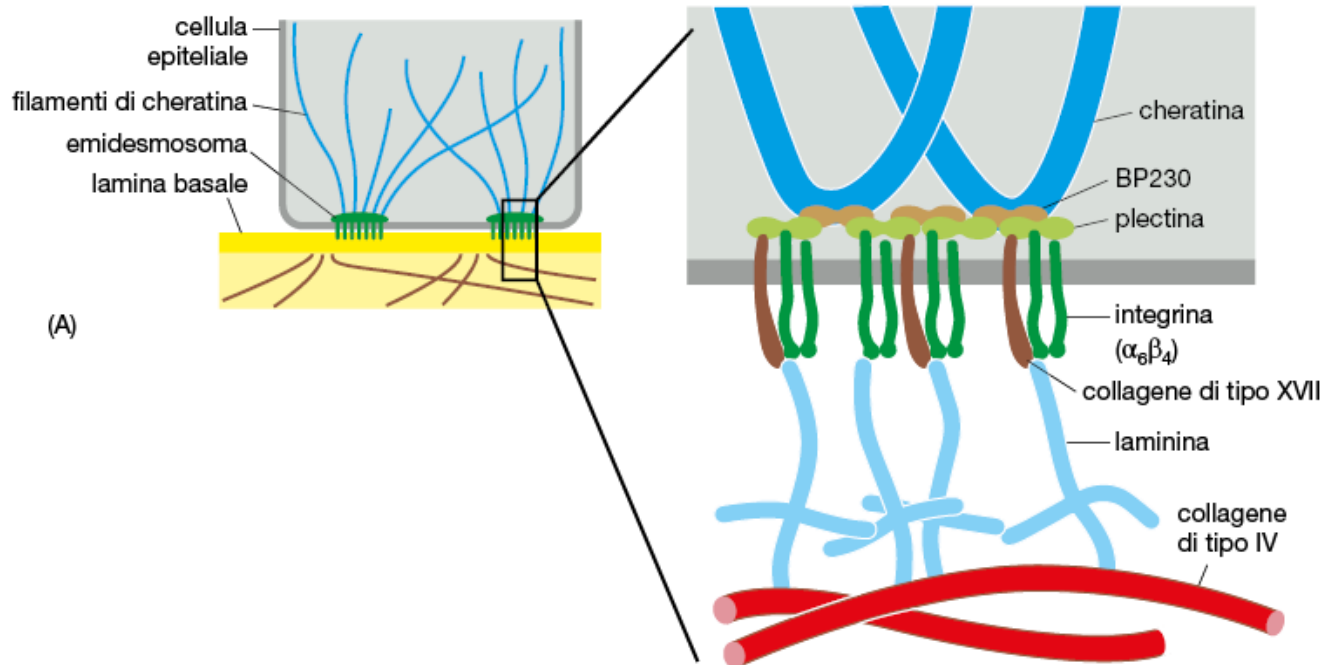
- Inattivo compatto ↔ Attivo esteso

- **Inattivo**: regione extracellulare **ripiegata/compatta**, **bassa affinità** per ligandi; **code citoplasmatiche accoppiate** → impedita l'interazione con adattatori (talina ecc.).
- **Attivo**: subunità **"srotolate"** (come **due gambe**), **alta affinità** per ligando ECM; **code separate** e **siti intracellulari esposti** → reclutamento di **talina** e altri adattatori → **ancoraggio all'actina**.

Il **cambio conformazionale** accoppia simultaneamente il **legame esterno** (ECM) e quello **interno** (citoscheletro).



Emidesmosomi (eccezione: legame a filamenti intermedi)

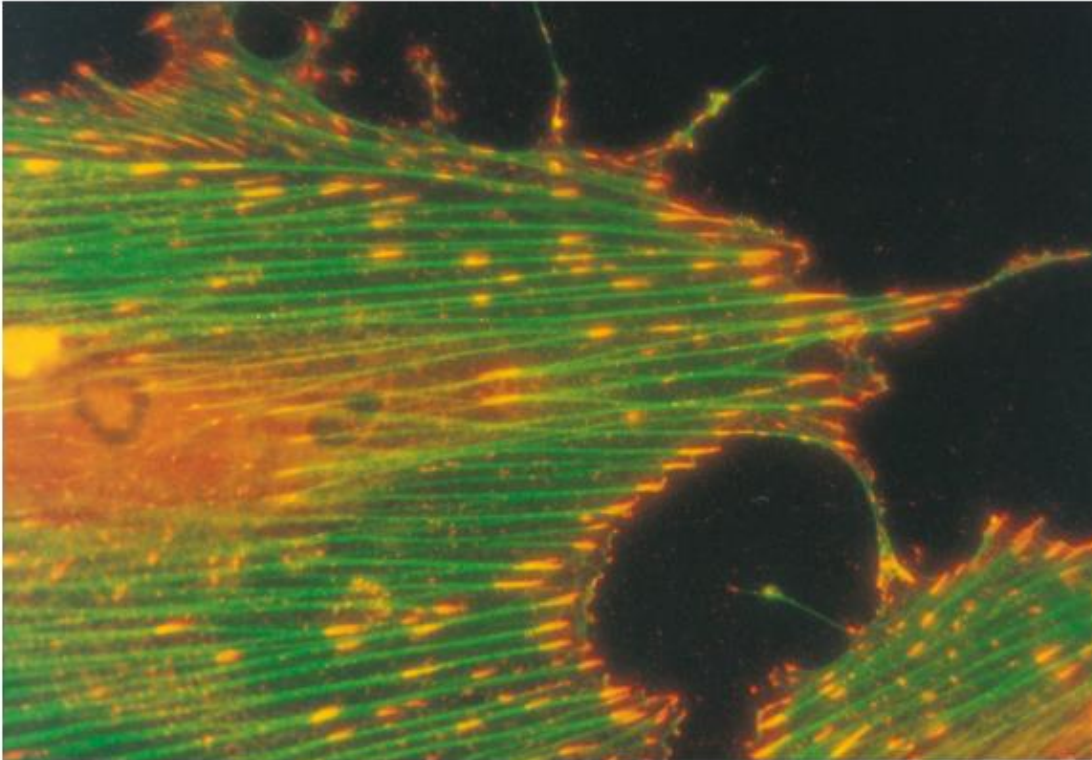


Adesione epitelio-lamina basale via keratina

- Siti di attacco **principali** negli **epiteli**.
- Integrina **$\alpha_6\beta_4$** collega **laminina** (lamina basale) a **filamenti intermedi di cheratina** ($\neq$ actina).
- **Adattatori** intracellulari: **plectina** e **BP230**.
- Complesso contiene anche **collagene XVII** (tipo peculiare con **dominio transmembrana**).

Gli **emidesmosomi** saldano le cellule epiteliali alla **lamina basale**: l'integrina **$\alpha_6\beta_4$** collega **laminina** (esterno) ai **filamenti di cheratina** (interno) tramite **plectina** e **BP230**. Il complesso include **Collagene XVII** (con **dominio transmembrana**). **Difetti/autoanticorpi** contro questi componenti $\rightarrow$ **malattie bollose** (es. **pemfigo bollosa**).

Le adesioni come centraline di segnalazione



Le adesioni come centraline di segnalazione

- Le integrine **attivano vie di segnalazione** intracellulari.
- Grazie a questi segnali, la **natura della matrice** e lo **stato di attacco modulano** quasi **ogni aspetto** del **comportamento cellulare**.

Crescita e proliferazione “legate” al substrato

- Molte cellule **non** crescono/proliferano **in coltura** senza **adesione** alla **ECM**: **nutrienti/mitogeni** non bastano.
- Tipi sensibili: **epiteliali, endoteliali, muscolari**.

Sopravvivenza dipendente dall'ancoraggio

- Per i tipi sopra, anche la **sopravvivenza** dipende dall'adesione: **perdita di contatto** → **apoptosi**.
- Questa **dipendenza** di **crescita/proliferazione/sopravvivenza** dall'**adesione** è detta **dipendenza da ancoraggio** ed è **mediata soprattutto dalle integrine** e dai **segnali** che generano.

Implicazioni oncologiche

- **Mutazioni** che **alterano/eliminano** la dipendenza da ancoraggio → **indipendenza dall'adesione**.
- Contributo al **comportamento invasivo** delle **cellule tumorali**.