

Integrine

Funzioni biologiche e trasduzione del segnale

1 Introduzione

Le integrine sono proteine della membrana plasmatica coinvolte in funzione di **adesione cellula-cellula** e **cellula-matrice**, mediando la trasduzione di segnali bidirezionali. Sono eterodimeri composti da subunità glicoproteiche α , di 120-170 kDa, e β , di 90-199 kDa.

Vi sono 8 diversi geni che codificano per 24 α e 9 β differenti.

β è ricca di cisteine e ponti disolfuro, mentre α lega cationi bivalenti indispensabili per l'interazione con i ligandi.

Sono presenti nei metazoi, e sono necessarie per l'adesione delle cellule alle matrici, per evoluzione e sviluppo e per il mantenimento delle lamine basali.

2 Classificazione

La specificità è data dal dominio extracellulare di α e β . Le 3 principali categorie di integrine legano:

- collagene
- laminina
- fibronectina

Vi può essere ridondanza ed espressione differenziale nei tessuti.

3 Struttura

Le integrine comprendono:

- un ampio **dominio extracellulare**, di 80-150 kDa, dato dalle estremità sporgenti di α e β . Esse formano una testa globulare N-ter che lega il ligando.
 α possiede un **α -I** (interazione con il ligando), un **β -propeller** (7 foglieti), una **thigh** Ig-simile C-ter, e infine due **calf** a β -sandwich.
 β possiede un **β -I** (interazione con il ligando), un **dominio ibrido**, un **PSI** (pleckstrin-semaphor-integrin, importante per l'attivazione), quattro ripetizioni **EGF** e una coda beta-terminale.
Presso le *thigh* l'integrina si può flettere od estendere, per attivarsi o inibirsi. N-ter interagisce con la matrice.

- un **dominio transmembrana** a singola elica **coiled-coil**
- un **dominio intracellulare** di 10-70 residui, non strutturato.
Le code di β sono corte, conservate, fosforilabili e reclutano le proteine di legame al citoscheletro, come la **talina**.

4 Cambio conformazionale

La conformazione ripiegata è inattiva, quella distesa è attiva ed espone il sito per il ligando extracellulare separando le due subunità, ovvero le *gambe* nella zona di membrana.

L'attivazione è allostericamente regolata.

I cambiamenti conformazionali di un versante ne introducono altri su quello opposto:

- attivazione **outside-in**, quando una proteina di ECM con sequenza **RGD** si lega al lato extracellulare. Ciò induce l'esposizione, su quello citoplasmatico, di siti di legame per proteine adattatrici, che collegano l'integrina all'actina citoscheletrica.
- attivazione **inside-out**, quando segnalatori intracellulari quali **PIP2** portano molecole quali la talina ad interagire con il versante interno dell'integrina.
Il legame della talina alla coda β stimola il distacco di quest'ultima dalla α , e quindi l'attivazione.

5 Interazione con i ligandi

Le integrine riconoscono ligandi dotati della sequenza consenso **RGD**. Il legame:

- richiede la presenza di **cationi bivalenti** legati da Glu e Asp
- è **specifico** grazie alla composizione della particolare integrina
- dipende dalla presenza di **elementi di riconoscimento** nei ligandi
- richiede lo **switch conformazionale inside-out** dell'integrina alla forma attiva

6 Funzioni

Le integrine mediano il legame fra ECM e citoscheletro, permettendo **adesione**, e quindi forma, mobilità e polarità; **trasporto** e migrazione delle cellule fra i tessuti per rottura e ricostituzione dei legami con ECM, essenziale per diapedesi ed extravasazione leucocitaria; **adesione extracellulare**.

Il legame integrina-actina, mediato da talina, actinina, filamina e vinculina, può creare **adesioni focali** di forte ancoraggio se coinvolge la GTPasi **Rho**.

Le integrine attivano infine vie di segnalazione associandosi a **chinasi** e altre proteine adattatrici, regolando espressione genica, crescita cellulare e differenziamento.