

## Collageni

- ✚ Famiglia di **glicoproteine fibrose**, caratteristiche per la loro **alta resistenza alla trazione (resistenza alle forze di stiramento)**, che svolgono la loro funzione esclusivamente nella matrice extracellulare.
- ✚ Il collagene è secreto principalmente dai **fibroblasti**, ma anche dalle cellule **muscolari lisce** ed **epiteliali**.

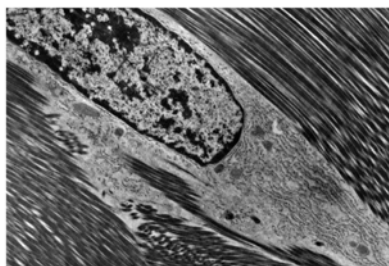
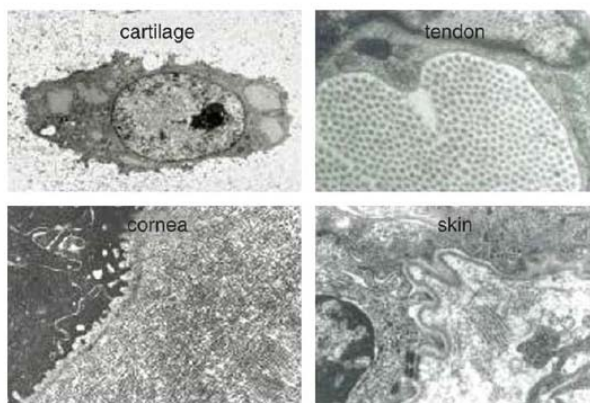


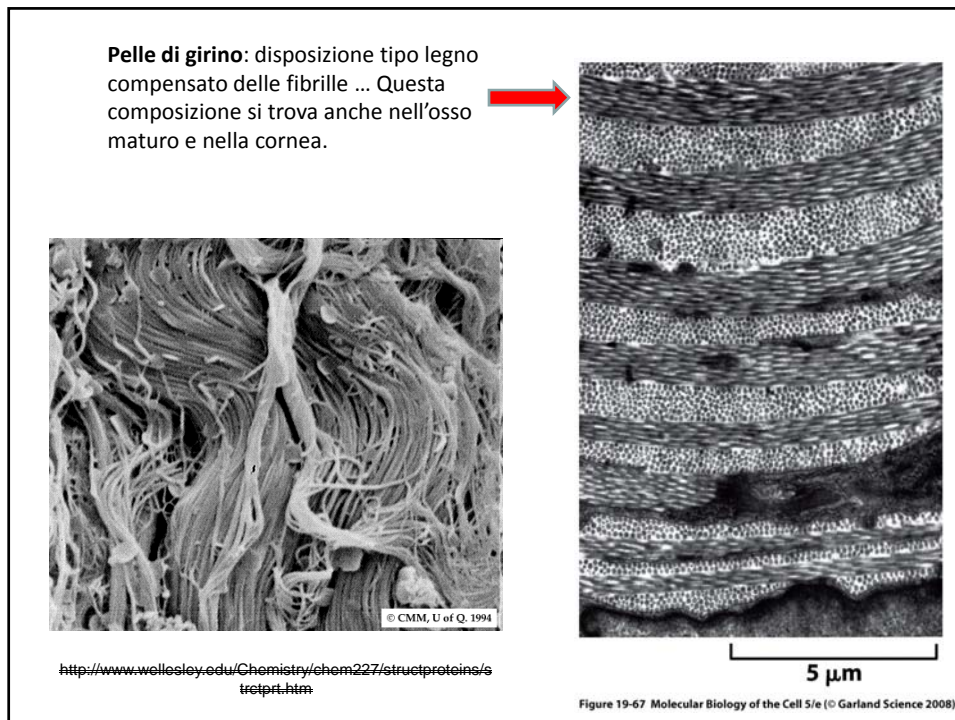
Figura 6-4

Karp/Gartner

*S. Ricard-Blum, F. Ruggiero / Pathologie Biologie 53 (2005) 430-442*

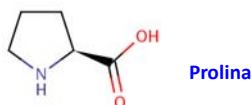


La composizione relativa e la quantità di collageni diversi influenza l'organizzazione della matrice dei tessuti connettivi. **Le fibrille sottili non orientate sono composte da collagene II/XI e IX.** I tendini contengono grandi fasci di fibrille parallele, che sono essenzialmente fatti da collagene I con piccole quantità di collagene III e IV. La disposizione ortogonale di fibrille sottili e regolari della cornea contiene quantità insolitamente alte di collagene V. **Le fibrille di dimensioni eterogenee che si trovano nel derma sono composte da una miscela di collageni I e III e da piccole quantità di collagene V.**

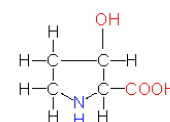


## Collageni – [Introd.1]

- Si trovano in tutti i Metazoi e **forniscono forza strutturale** a tutte le matrici extracellulari, incluso le forti fibre dei tendini, le matrici organiche delle ossa e cartilagine, gli strati laminari delle membrane basali, la matrice viscosa dell'umor vitreo e la matrice interstiziale del derma e delle capsule intorno agli organi.
- Tipica dei collageni sono le **ripetizioni delle triplette Gly-X-Y** in cui **X** è frequentemente la **prolina** e **Y** frequentemente la **4-idrossiprolina**.
- Questa struttura ripetitiva forma «**coiled coils**» trimerici stabili, a forma di **bastoncino**, che possono avere lunghezza variabile.
- Le subunità dei collageni si assemblano come **omotrimeri** o come un insieme ristretto di **eterotrimeri**.



**Idrossiprolina**



Hynes RO, Naba A. Overview of the matrisome--an inventory of extracellular matrix constituents and functions. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012 Jan 1;4(1):a004903.

## Collageni – [Introd.2]

- ✚ Il **tipo I** dei collageni delle ossa e tendini contiene quasi interamente una lunga (~1000 aa) e rigida tripla elica di collagene (più i prodomini terminali non collagenosi che vengono rimossi durante il processo di biosintesi della proteina).
- ✚ I trimeri a bastoncino si associano in **oligomeri** di ordine superiore e **fibrille** che possono creare ulteriormente legami incrociati («**cross-links**») mediante diverse reazioni enzimatiche e non che conferiscono una **considerabile resistenza strutturale**.
- ✚ Molti altri tipi di collagene hanno **interruzioni nella struttura ripetuta Gly-X-Y**, che introducono **flessibilità** alle molecole.
- ✚ Tutti i geni dei collageni codificano per **domini non-collagenosi addizionali**, alcuni dei quali sono i caratteristici pro-domini B- e C-terminali mentre gli altri sono domini condivisi con altre proteine della MEC e trattenuti nella proteina matura.
- ✚ Questi domini aggiuntivi conferiscono **affinità di legame specifiche**, permettendo alle molecole dei collageni di **interagire le une con le altre** e di **assemblare le varie strutture**.

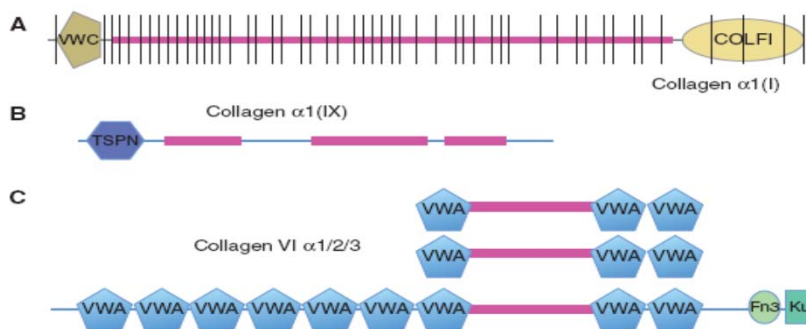
Hynes RO, Naba A. Overview of the matrisome--an inventory of extracellular matrix constituents and functions. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012 Jan 1;4(1):a004903.

## Collageni – [Introd.3]

- ✚ Fra le proteine tipo collagene o affini ai collageni, alcune sono **proteine di membrana** (es. coll XVII degli emidesmosomi);
- ✚ Altre (ad es. la componente c1q del complemento e proteine simili) vengono **secrete**, ma la loro funzione principale non riguarda la MEC e quindi non sono considerate componenti del «matrisoma».
- ✚ Tuttavia, altre ancora (ad es. il dominio tipo collagene della acetilcolinesterasi) **servono per ancorare altre proteine della MEC**).
- ✚ Ancora altre (ad es. le proteine contenenti domini detti EMI) sono vere proteine della MEC.

Hynes RO, Naba A. Overview of the matrisome--an inventory of extracellular matrix constituents and functions. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012 Jan 1;4(1):a004903.

## Esempi di strutture dei collagene



A: collagene fibrillari

B: fibril-associated collagen with interrupted triple helix

C: collagene di collegamento

Hynes RO, Naba A. Overview of the matrisome--an inventory of extracellular matrix constituents and functions. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012 Jan 1;4(1):a004903.

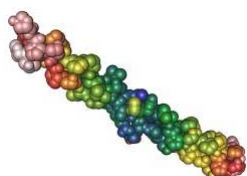
## Didascalia figura precedente (Esempi di strutture di collagene)

- Il **collagene di tipo I** è un **collagene fibrillare** con un dominio collagenoso continuo di circa 100 AA (fucsia) comprendente **ripetizioni Gy-X-Y** che formano una triplice elica. E' codificato da esoni multipli (notare linee verticali) che sono varianti di un esone primordiale che codifica sei di tali ripetizioni. Il **dominio collagenoso è fiancheggiato da domini N- e C-terminali non-collagenosi**, rimossi per proteolisi per permettere la fibrillogenesi del collagene maturo. I domini VWC in questo e negli altri collagene possono subire splicing alternativo e legare "bone morphogenetic proteins" (BMPs).
- Il **collagene di tipo IX** è un **collagene "Fibril-associated"** («Fibril-Associated Collagen with Interrupted Triple helix»: **FACT**); le interruzioni nel dominio collagene permettono il piegamento. Questo e altri collagene FACT si associano con i collagene fibrillari e i loro N-terminali protrudono dalle fibrille, presumibilmente fungendo da domini leganti proteine.
- Il **collagene di tipo VI** è un eterodimero di tre subunità correlate, una delle quali è molto più lunga e forma una testa globulare ad ogni estremità. Domini VWA sono di solito domini leganti proteine che probabilmente permettono interazioni con altre proteine durante la formazione di corte fibrille del coll VI.

Hynes RO, Naba A. Overview of the matrisome--an inventory of extracellular matrix constituents and functions. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012 Jan 1;4(1):a004903.

## Collagene , segue\_1

- ✦ Sono stati identificati circa 42 tipi distinti di collagene.
- ✦ Ogni tipo ha una sua particolare localizzazione nel corpo, ma nella stessa MEC sono presenti spesso 2 o più tipi di collagene diversi.
- ✦ E' probabile che le **diverse proprietà strutturali e meccaniche** dipendano dalle differenti miscele di collagene nelle fibre.



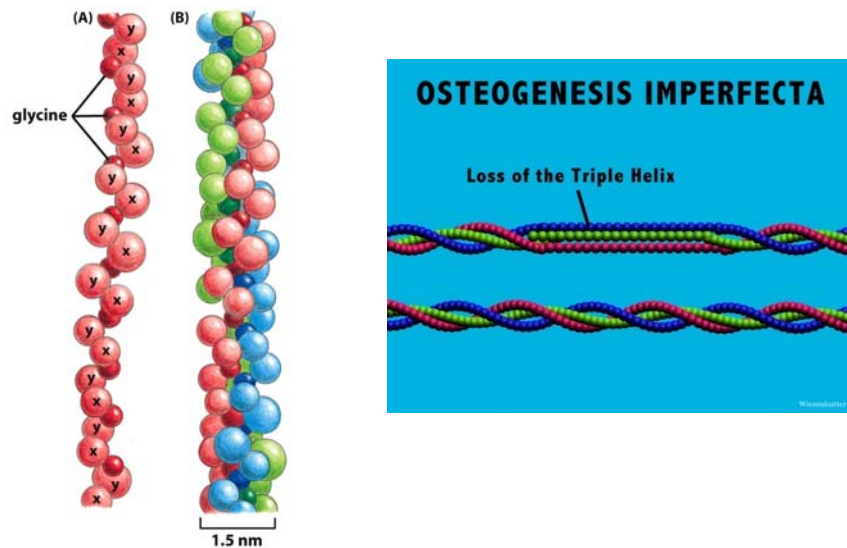
- ✦ Un'ulteriore complessità funzionale sta nei **tipi diversi di collagene all'interno della stessa fibra** ("blend" diversi).

## Collageni – [a]

- Nonostante tutti i collageni differiscano in alcuni aspetti strutturali e distribuzione nei tessuti, tutti i collageni sono **proteine trimeriche** fatte da tre polipeptidi, ognuno codificato da uno degli almeno 43 geni nell'uomo, di solito chiamati **catene  $\alpha$**  dei collageni.
- Le tre catene possono essere **identiche** (omotrimeriche) o **differenti** (eterotrimeriche).
- Tutte o parti della molecola di collagene a **triplo filamento** possono avvolgersi collettivamente in una **speciale tripla elica** chiamata «**triplo elica collagenosa**».
- Quando ci sono più di un segmento a tripla elica, questi segmenti sono collegati da **regioni non elicoidali** della proteina.

Lodish et al., 7° ed.

## Collageni: tripla elica



## Collageni - [b]

- La **tripla elica del collagene** si forma a causa di una insolita abbondanza di tre aminoacidi: **glicina**, **prolina** e una forma modificata della prolina, la **idrossiprolina**.
- Insieme fanno il caratteristico motivo ripetuto **Gly-X-Y** dove X e Y possono essere qualsiasi aminoacido ma sono spesso prolina e idrossiprolina e meno frequentemente **lisina** e **idrossilisina**.

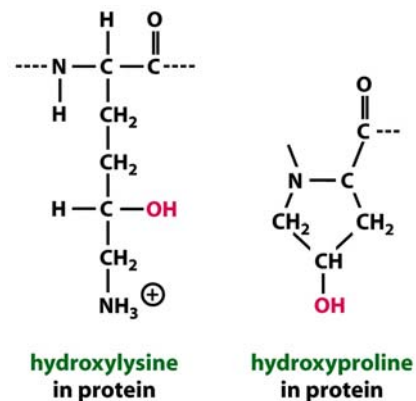
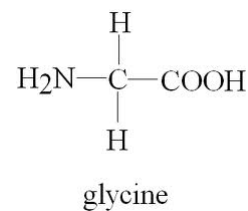
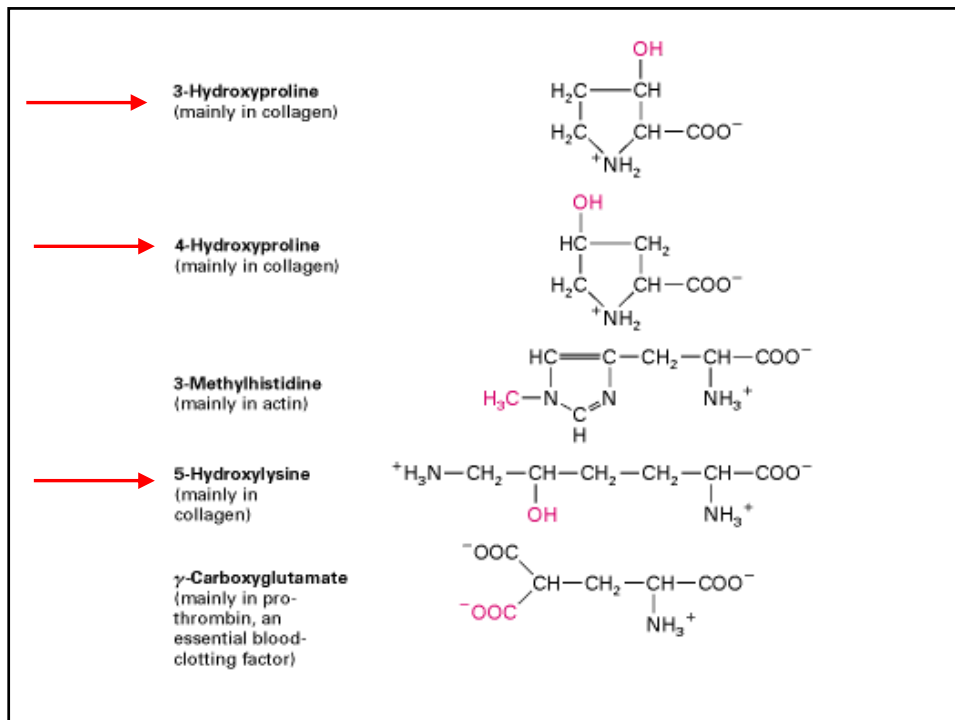


Figure 19-64 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)



## Collageni - [c]

- La presenza di **glicina** rende possibile la formazione della **tripla elica** in quanto la spaziatura della glicina nella sequenza aminoacidica la posiziona sull'asse dell'elica e questo è **l'unico aminoacido sufficientemente piccolo da trovar spazio all'interno della tripla elica stessa**.
- La stabilità delle fibrille di collagene è rinforzata da **ponti idrogeno** che coinvolgono gli **ossidrili dei residui di idrossiprolina e di idrossilisina delle catene α**. Questi ponti idrogeno formano **legami crociati** sia all'interno che tra le singole molecole di collagene presenti in una fibrilla.

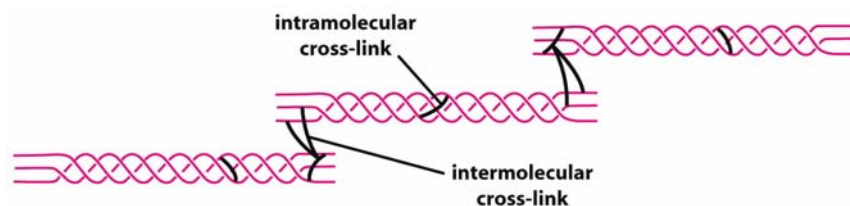


Figure 19-65 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)



## Collageni – [d]

- ✦ Gli **aminoacidi idrossilati** sono importanti per assicurare la **stabilità della tripla elica** in quanto permettono la formazione di **legami di idrogeno fra le catene componenti**.
- ✦ Le **condizioni che impediscono l'idrossilazione della prolina** provocano lo **scorbuto**, malattia derivante dalla carenza di vitamina C (ac. ascorbico), caratterizzata da gengive infiammate e perdita dei denti, difficoltosa guarigione delle ferite, ossa fragili e indebolimento della parete dei vasi sanguigni, con conseguenti emorragie interne.
- ✦ **L'acido ascorbico** è il **coenzima dell'enzima che aggiunge gruppi idrossilici alla lisina e alla prolina del collagene**.

## Collageni – [e]

- ✦ Nello **scorbuto**, le **catene pro- $\alpha$  sintetizzate non riescono a formare triple eliche stabili** e vengono immediatamente **degradate** all'interno della cellula.
- ✦ Il danno si sente soprattutto nei tessuti in cui la **sintesi**, **degradazione** e **sostituzione** del collagene sono relativamente **rapidi**.
- ✦ In altri tessuti come l'**osso**, il **turnover** del collagene sembra essere **molto lento**. Nell'osso, le molecole di collagene persistono per circa 10 anni prima di venire degradate mentre il turnover delle proteine nelle cellule può essere di ore o giorni.

## Tipi di collagenei – [a]

✚ Le proprietà specifiche e caratteristiche («unique») di ogni tipo di collagene sono dovute soprattutto a differenze in:

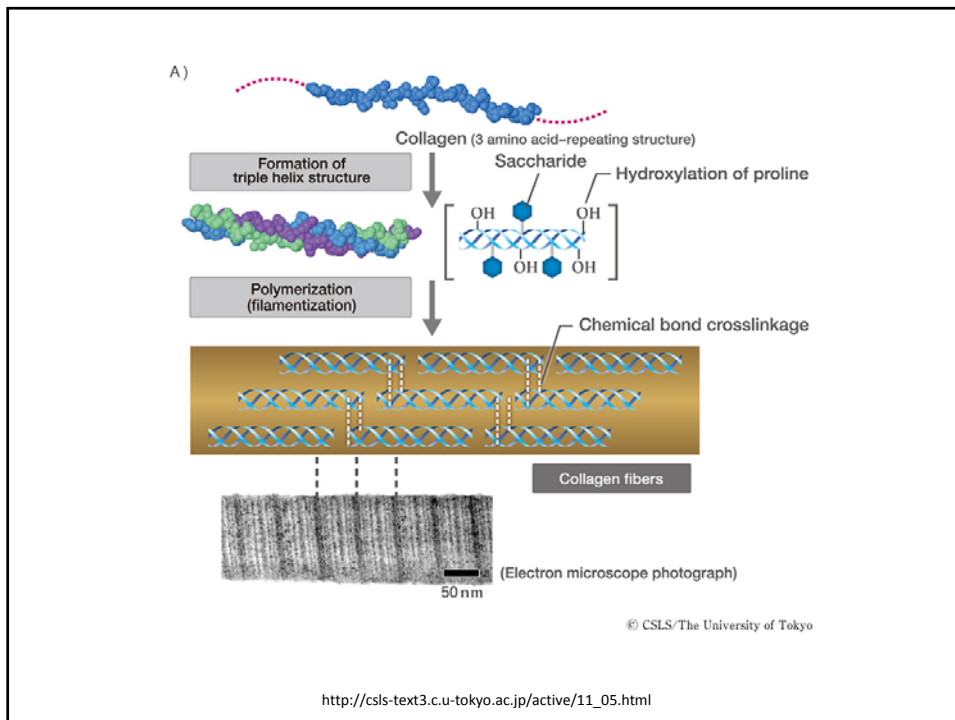
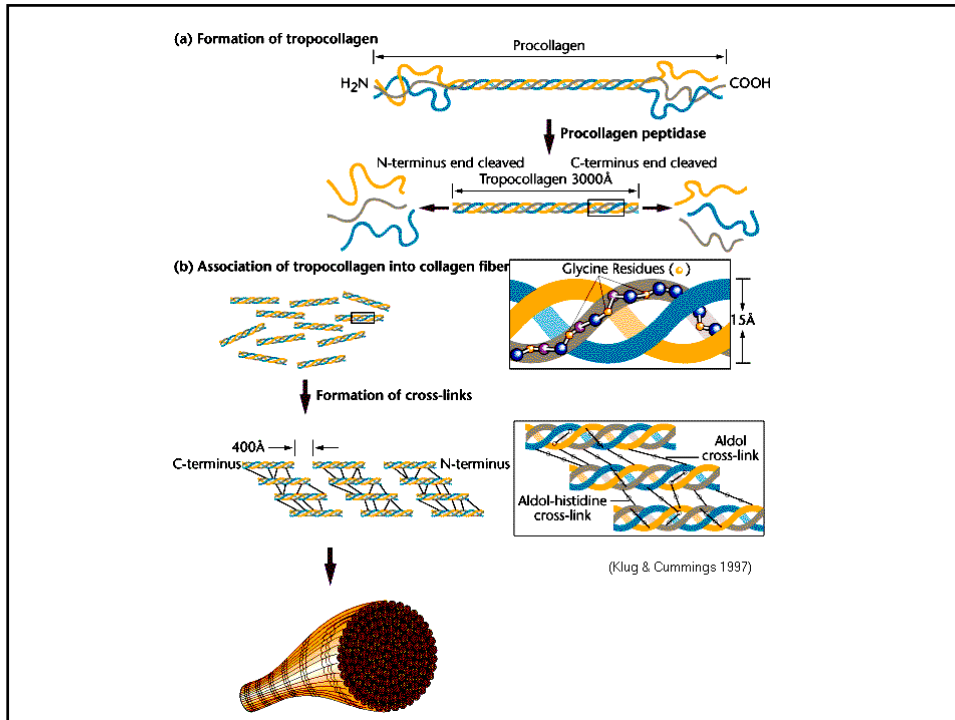
1. N° e lunghezza dei segmenti a tripla elica (detti segmenti collagenosi)
2. I segmenti che affiancano o interrompono i segmenti a tripla elica e che si ripiegano in altri tipi di strutture 3-dimensionali (introducono flessibilità).
3. Le modificazioni covalenti delle catene  $\alpha$  (es. idrossilazione, glicosilazione, ossidazione, formazione di legami incrociati)

Lodish et al., 7° ed.

## Tipi di collagenei – [b]

- Circa il 80-90% del collagene del corpo consiste in **collagenei fibrillari** (tipi I, II e III), localizzato soprattutto nei tessuti connettivi.
- L'unità strutturale del collagene di **tipo I** è una tripla elica lunga (300 nm) e sottile (1,5 nm di diametro) che consiste in due catene di tipo  $\alpha 1(I)$  e una catena  $\alpha 2(I)$ .
- Le molecole a tripla elica si impacchettano strettamente avvolte una all'altra formando **microfibrille** che associano in polimeri di ordine superiore, detti **fibrille di collagene** che, a loro volta, spesso si aggregano in fasci di maggiori dimensioni detti **fibre di collagene**.

Lodish et al., 7° ed.



## Tipi di collageni – [c]

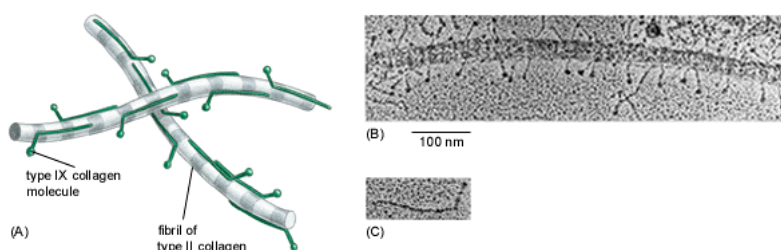
### Meno abbondanti ma importanti

- ✚ **Collageni associati alla fibrille:** collegano i collageni fibrillari gli uni agli altri o ad altre componenti della matrice.
- ✚ **Collageni formando reti e collageni di ancoraggio:** formano reti bidimensionali nella lamina basale (col IV) e collegano la lamina basale al tessuto connettivo sottostante (col VI)
- ✚ **Collageni transmembrana:** recettori di adesione
- ✚ Collageni di difesa dell'opside: aiutano il corpo a riconoscere ed eliminare patogeni.
- ✚ Diversi collageni (IX, XVIII e XV) sono proteine assiali dei **proteoglicani** e hanno **GAGs collegati covalentemente**.

Lodish et al., 7° ed.

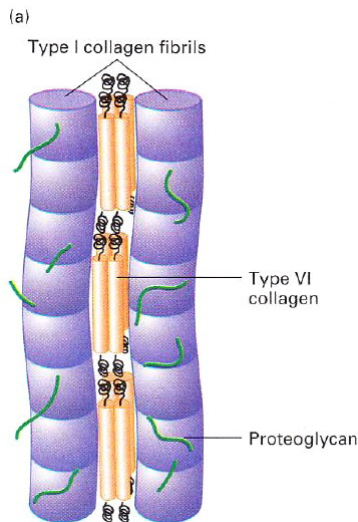
## Collageni associati a fibrille

- ✚ Inoltre, tra le fibre sono spesso presenti tipi di **collageni specializzati** la cui **struttura a tripla elica è interrotta** in più punti permettendo alla molecola di **flettersi** e di funzionare da **ponte flessibile tra fibrille di collagene adiacenti** oppure tra fibrille ed altri componenti della matrice.



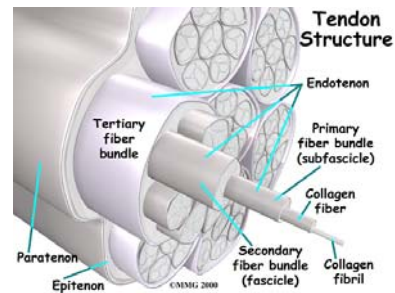
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21582/figure/A6555/>

### Interazioni tra collagene fibrosi e collagene non fibrosi associati a fibrille (1)

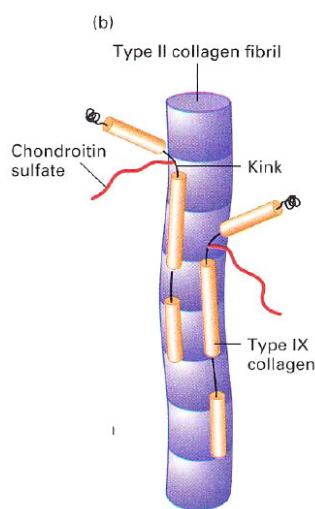


[http://www.humpalphysicaltherapy.com/media/img/347556/foot\\_posterior\\_causes02.jpg](http://www.humpalphysicaltherapy.com/media/img/347556/foot_posterior_causes02.jpg)

a) Nei **tendini**, le **fibrille di tipo I** sono tutte **orientate nella direzione dello stress applicato al tendine**. Proteoglicani e collagene di tipo VI si legano in modo non covalente alle fibrille, rivestendone la superficie. Le microfibrille di collagene di tipo VI, che contengono segmenti sia globulari che a triplice elica, si legano alle fibrille di tipo I, e le collegano formando una fibra più spessa.

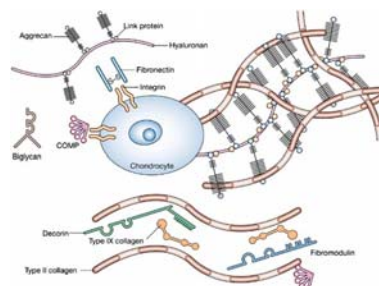


### Interazioni tra collagene fibrosi e collagene non fibrosi associati a fibrille (2)



<http://www.nature.com/nrrheum/journal/v2/n7/images/ncprheum0216-f1.jpg>

b) Nella **cartilagine**, le molecole di collagene di tipo IX sono legate covalentemente a intervalli regolari lungo le fibrille di tipo II. Una catena di condroitin solfato, legata covalentemente alla catena  $\alpha 2$  (IX) in un piegamento flessibile, si proietta all'in fuori dalla fibrilla, come lo fa la regione globulare N-terminale,



## Tipi di collagene

- ✚ **Tipo I:** collagene principale delle pelle e osso (+ comune)
  - **COLLAGENI FIBRILLARI:** lunghe strutture a corda ininterrotte o con poche interruzioni.
  - Dopo la secrezione, nello spazio extracellulare si assemblano in polimeri di ordine superiore (**FIBRILLE DI COLLAGENE**), strutture sottili (10-300 nm diametro), lunghe centinaia di micron nei tessuti maturi (visibili al microscopio elettronico).
  - Le **fibrille** spesso si aggregano lateralmente formando **fasci più spessi**, simili a **cavi**, con un diametro di parecchi micron (**FIBRE DI COLLAGENE**) (visibili al microscopio ottico).

## Tipi collagene segue

- ✚ **Collageni tipo IX e XII – collageni associati alle fibrille.**
  - “Decorano la superficie delle fibrille di collagene.
  - Si ritiene che colleghino queste fibrille ad altre fibrille e alle altre componenti della ECM.
- ✚ **Collageni tipo IV e VII – Collageni che formano reti.**
  - Collagene di tipo IV si assemblano formando uno strato feltroso o rete che costituisce la principale parte della lamina basale matura.
  - Collagene di tipo VI: formano dimeri che si assemblano in strutture specializzate dette **fibre di ancoraggio**.
    - Le fibre di ancoraggio aiutano a collegare la lamina basale degli epitelii pluristratificati al sottostante tessuto connettivo.
- ✚ **“Collagen-like” proteins: es.** tipo VII (dominio transmembrana negli emidesmosomi), tipo XVIII, nella lamina basale dei vasi sanguigni (**frammento di coll XVIII: endostatina**)

## Collagene di tipo IV (non fibrillare)

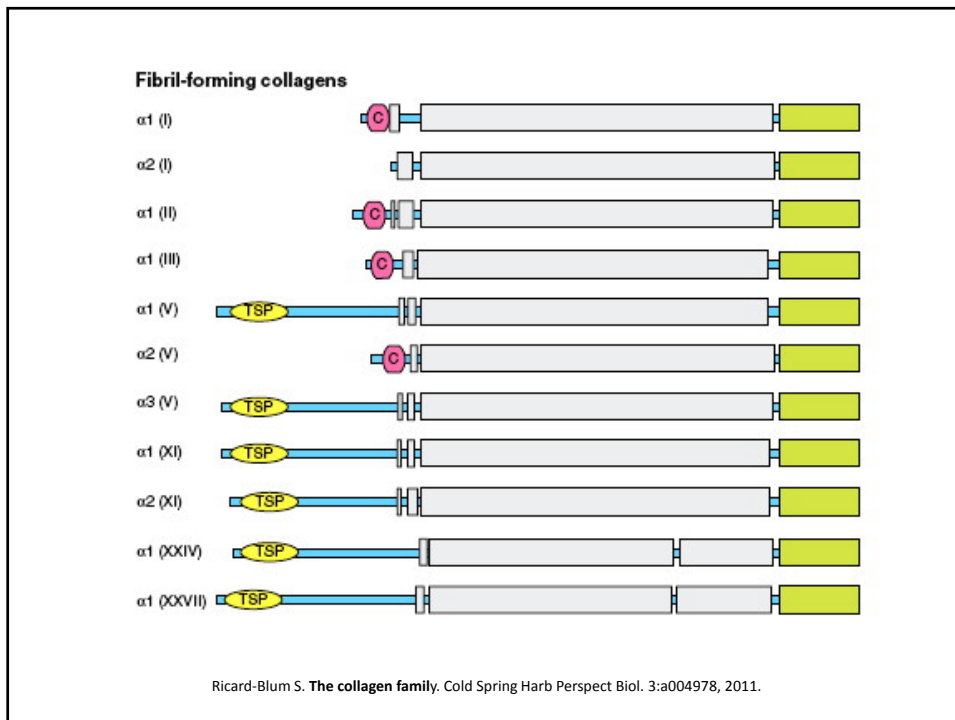
- ✚ Ci sono 6 catene  $\alpha$  del collagene IV; combinazioni di 3 catene  $\alpha$  formano le unità di base del coll IV.
- ✚ Ciascuna delle catene  $\alpha$  ha tre domini:
  - ◆ Un dominio N-terminale (7S)
  - ◆ Un grande dominio centrale a tripla elica
  - ◆ Un dominio C-terminale globulare **non-collagenoso** (NC) 1.
- ✚ I domini terminali sono coinvolti nelle interazioni tetrameriche (7S) e dimeriche (NC1) e definiscono la struttura 3D della molecola di coll IV.
- ✚ I domini NC1 di due molecole si aggregano per formare complessi esamerici stabilizzati da legami disulfuro.

## Principali tipi di collageni

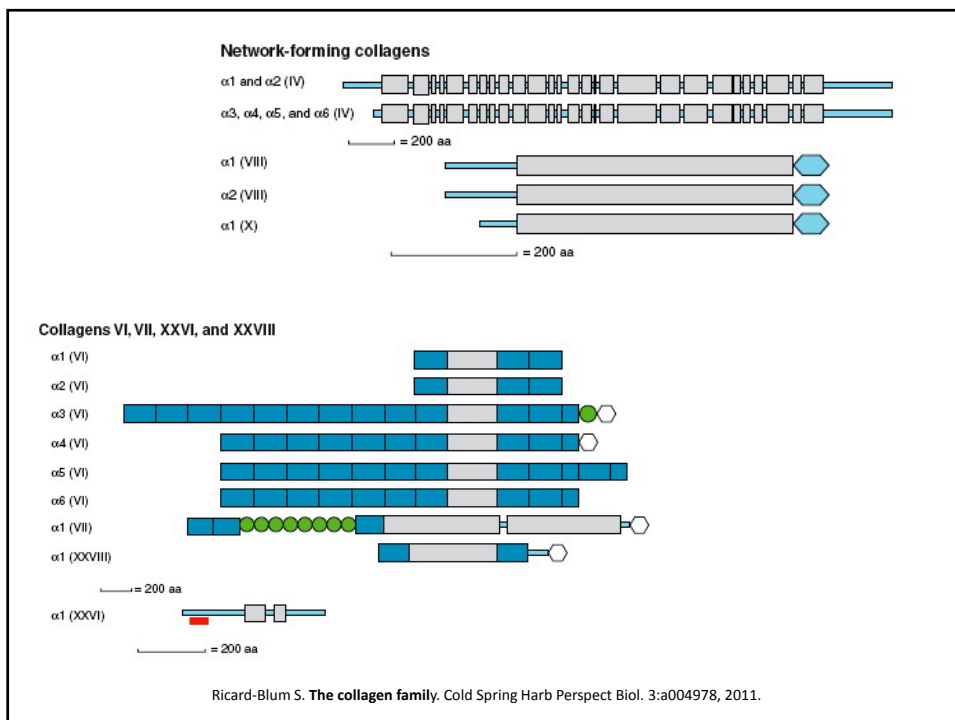
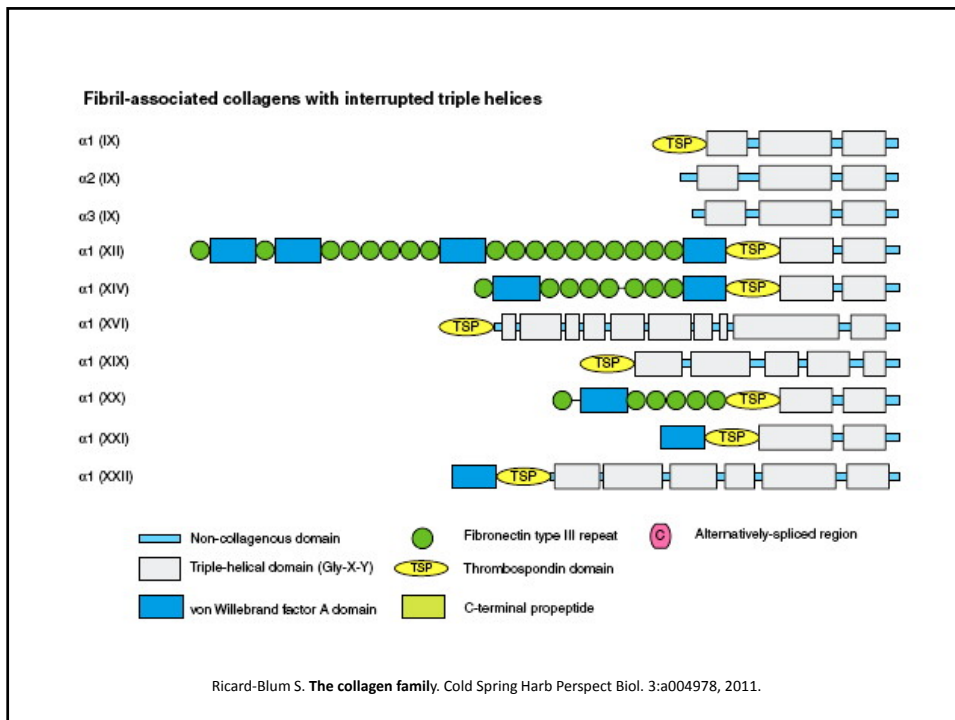
**TABLE 12.2** Representative Members of the Collagen Family

Collagen class	Types	Tissue distribution
Fibril-forming	I	Most connective tissues
	II	Cartilage and vitreous humor
	III	Extensible connective tissues (e.g., skin and lung)
	V	Tissues containing collagen I
	XI	Tissues containing collagen II
Fibril-associated	IX	Tissues containing collagen II
	XII	Tissues containing collagen I
	XIV	Tissues containing collagen I
	XVI	Many tissues
Network-forming	IV	Basal laminae
Anchoring filaments	VII	Attachments of basal laminae to underlying connective tissue

Types	Chains	Structural Details	Localization
I	$[\alpha 1(I)]_2[\alpha 1(I)]$	300nm, 67nm banded fibrils	skin, tendon, bone, etc.
II	$[\alpha 1(II)]_3$	300nm, small 67nm fibrils	cartilage, vitreous humor
III	$[\alpha 1(III)]_3$	300nm, small 67nm fibrils	skin, muscle, frequently with type I
IV	$[\alpha 1(IV)]_2[\alpha 2(IV)]$	390nm C-term globular domain, nonfibrillar	all basal lamina
V	$[\alpha 1(V)][\alpha 2(V)][\alpha 3(V)]$	390nm N-term globular domain, small fibers	most interstitial tissue, assoc. with type I
VI	$[\alpha 1(VI)][\alpha 2(VI)][\alpha 3(VI)]$	150nm, N+C term. globular domains, microfibrils, 100nm banded fibrils	most interstitial tissue, assoc. with type I
VII	$[\alpha 1(VII)]_3$	450nm, dimer	epithelia
VIII	$[\alpha 1(VIII)]_3$	?, ?	some endothelial cells
IX	$[\alpha 1(IX)][\alpha 2(IX)][\alpha 3(IX)]$	200nm, N-term. globular domain, bound proteoglycan	cartilage, assoc. with type II
X	$[\alpha 1(X)]_3$	150nm, C-term. globular domain	hypertrophic and mineralizing cartilage
XI	$[\alpha 1(XI)][\alpha 2(XI)][\alpha 3(XI)]$	300nm, small fibers	cartilage
XII	$\alpha 1(XII)$	?, ?	interacts with types I and III

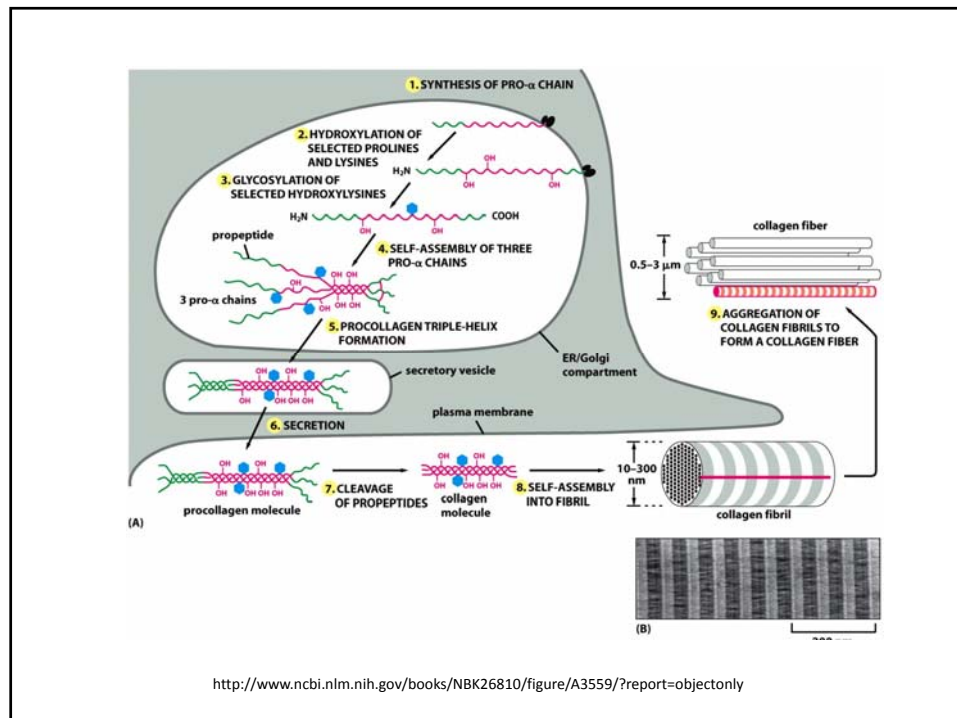


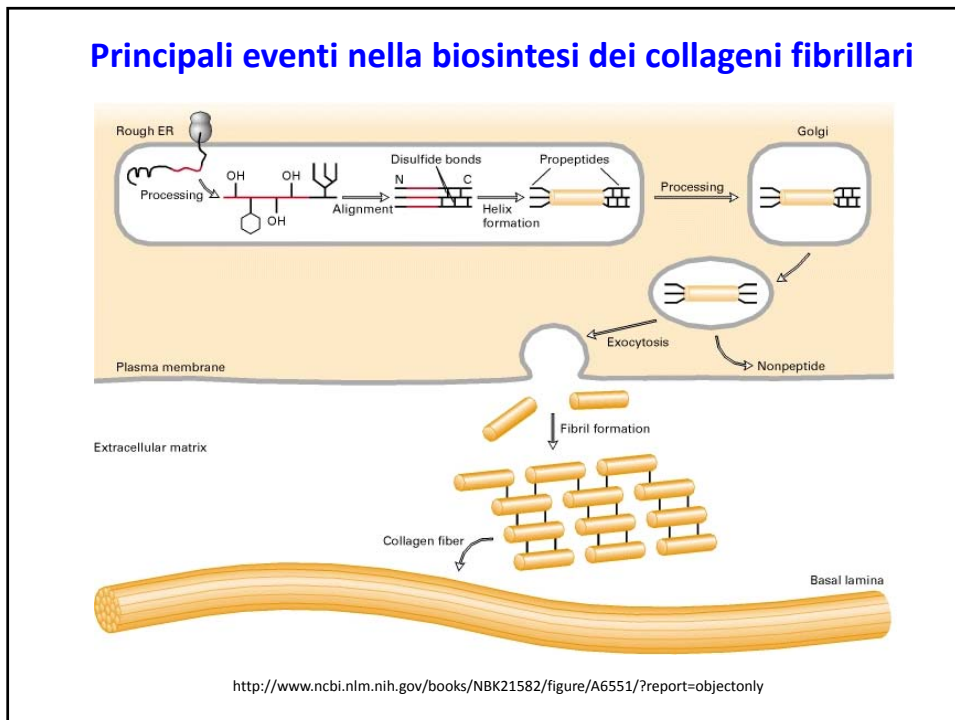
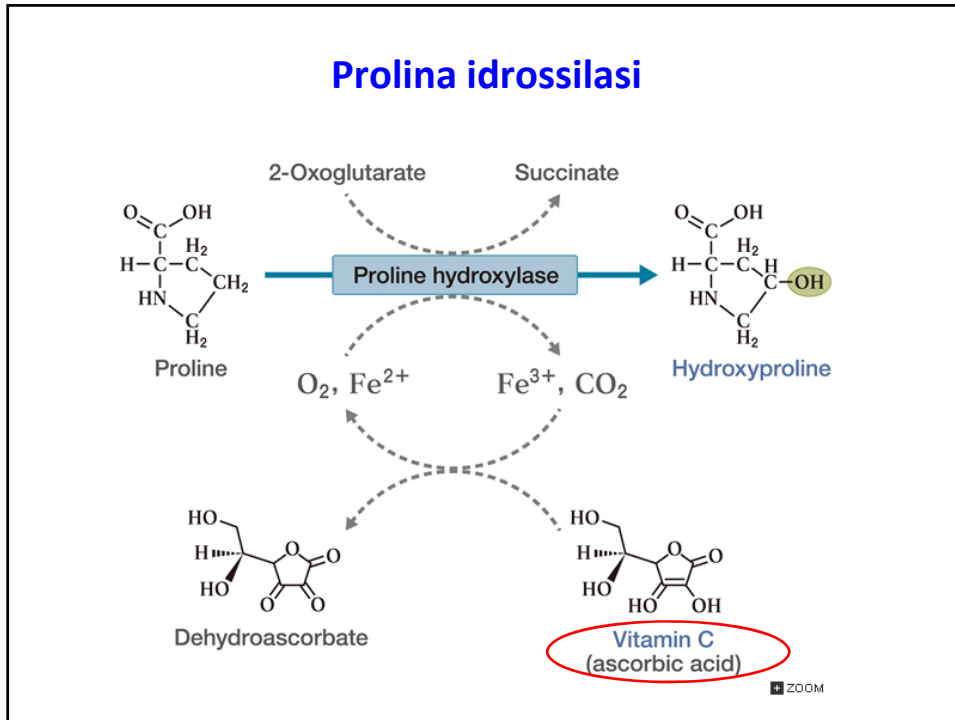




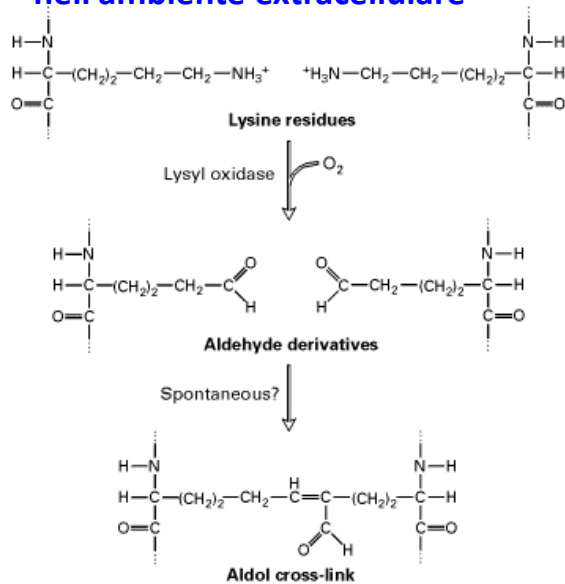
## Biosintesi dei collagenei

- ✚ Le singole catene sono sintetizzate sui **ribosomi attaccate alla membrana** dell'ER ed inserite nel lume dell'ER sotto forma di **precursori** di maggiori dimensioni: **catene pro- $\alpha$** .
  - I precursori hanno il breve peptide segnale di indirizzamento all'ER e aminoacidi addizionali – **propeptidi** – all'estremità C-terminale e N-terminale.
- ✚ Nel lume dell'ER proline e lisine selezionate sono **idrossilate** a formare idrossiprolina e idrossililina e alcune idrossililina sono **glicosilate**.
- ✚ **Ogni catena pro- $\alpha$  si combina con altre due** formando una molecola elicoidale tenuta insieme da legami di idrogeno a **tre filamenti** - **procollagene**.





## Proseguimento dell'elaborazione del collagene nell'ambiente extracellulare



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21582/figure/A6548/?report=objectonly>

Le interazioni laterali delle eliche del collagene sono stabilizzate mediante "cross-link" di tipo aldolico fra le catene laterali di due lisine (o idrossilina).

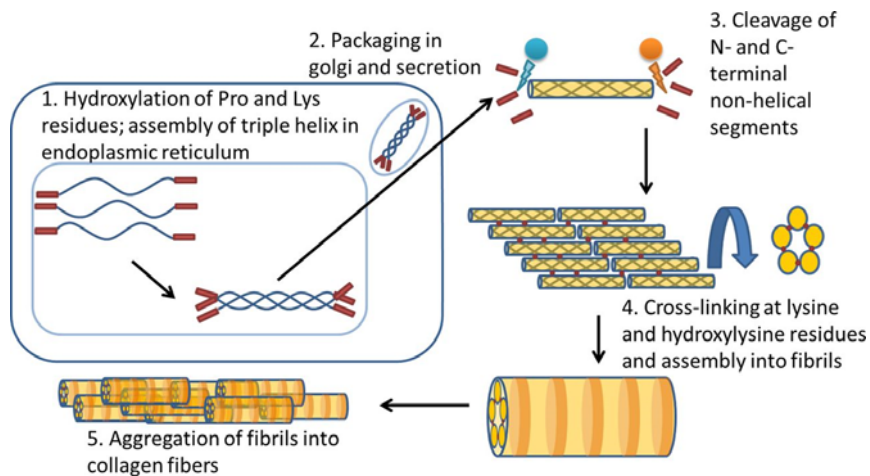
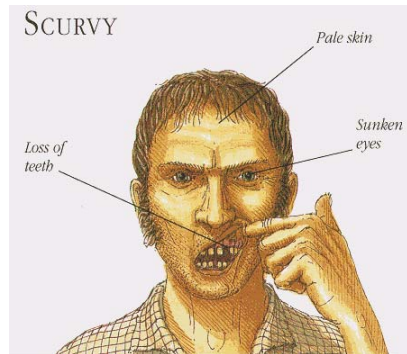
L'enzima **extracellulare lisil ossidasi** catalizza la **formazione dei gruppi aldeidici** [lavora anche sull'elastina].

La lisil ossidasi è Cu-dipendente

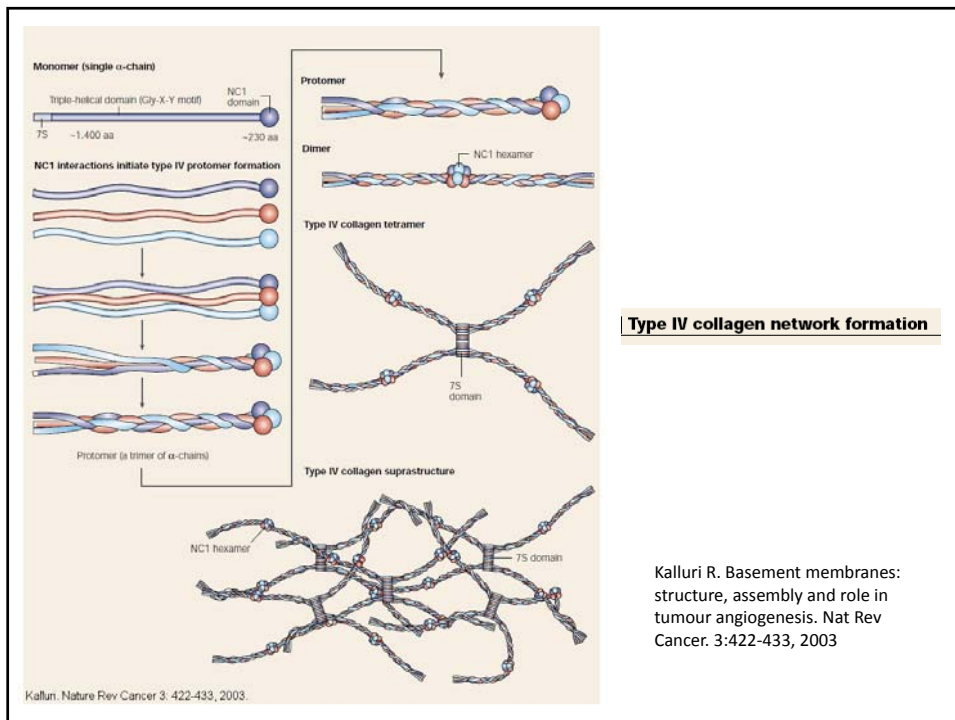
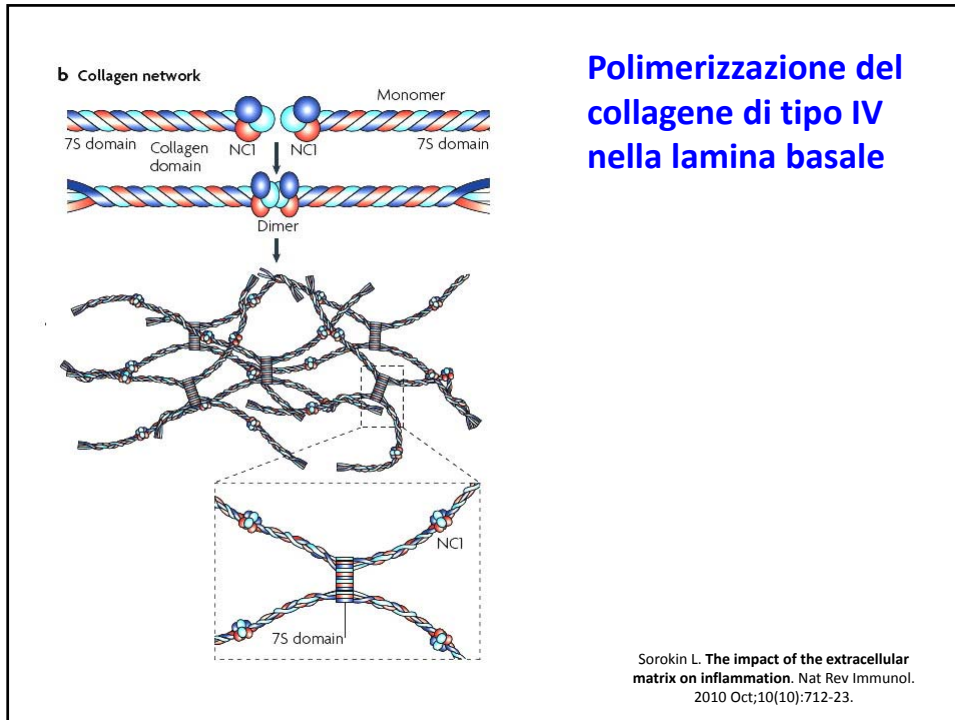
## Eventi dopo la secrezione

- ✚ I **propeptidi** sono rimossi da enzimi proteolitici specifici.
  - Le **molecole di procollagene** si convertono in molecole di collagene, che si assemblano nello spazio extracellulare **formando fibrille di collagene** molto più grandi.
- ✚ I propeptidi hanno almeno due funzioni:
  - Guidano la formazione intracellulare delle molecole di collagene con tre filamenti.
  - Dato che sono **rimossi solo dopo la secrezione**, impediscono la formazione intracellulare di grandi fibrille di collagene.
- ✚ La formazione delle **fibrille** è spinta in parte dalla tendenza delle molecole di collagene, 1000 volte meno solubili delle molecole di procollagene, ad autoassemblarsi.
- ✚ Le fibrille iniziano a formarsi vicino alla superficie della cellula in anfratti della membrana plasmatica derivanti dalla fusione di vescicole secretorie con la superficie cellulare.

«Limey»: nomignolo affibbiato ai marinai inglesi a chi venivano forniti «limes» (*Citrus aurantifolia*) per impedire lo scorbuto.



Always cleave up your mess: targeting collagen degradation to treat tissue fibrosis  
 William McKleroy, Ting-Hein Lee, and Kamran Atabai  
*Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 304: L709-L721, 2013.



Seminario

## Collageni di membrana e proteine di membrana simili al collagene (1)

- ✚ Questo sotto-gruppo comprende collageni omotrimerici XIII, XVII, XXIII, XVII e proteine di membrana tipo-collagene quali ad esempio la ectodisplasina, il “macrophage receptor with collagenous structure” (MARCO) e recettori “scavenger” dei macrofagi, che finora non erano considerati collageni.
  - La ectodisplasina, il cui dominio extracellulare contiene 19 ripetizioni di G-X-Y, colocalizza con le strutture citoscheletriche nelle superficie laterali e apicali delle cellule ed è coinvolta nella via di segnalamento richiesta per la morfogenesi degli epitelii.
  - I recettori “scavenger” di tipo A (SR-AI e SR-AII) e MARCO sono recettori di tipo “scavenger” classici con domini tipo collagenoso, che mediano sia l’internalizzazione dei ligandi che l’adesione cellulare e partecipano al metabolismo lipidico.
  - MARCO gioca un ruolo nella difesa antibatterica dell’ospite, come la colletina di tipo membrana della placenta (“collectin placenta-1), che differiscono dalle altre collectine in quanto sono proteine di membrana di tipo II (C-terminale fuori dalla cellula) e somigliano ai recettori scavenger di tipo A.

Ricard-Blum S, Ruggiero F. **The collagen superfamily: from the extracellular matrix to the cell membrane.** Pathol Biol (Paris). 2005 Sep;53(7):430-42.

Seminario

## Collageni di membrana e proteine di membrana simili al collagene (2)

- ✚ I collageni XIII, XVII, XXIII e XXV sono proteine transmembrana di tipo II (C-terminale fuori della cellula), con un dominio transmembrana idrofobico a singolo passo e diversi domini collagenosi extracellulari.
- ✚ Le proteine di membrana tipo collagene funzionano sia come recettori della superficie cellulare che come molecole extracellulari solubili in quanto i loro ectodomini sono rilasciati dalla superficie cellulare per esfoliazione.
- ✚ Gli ectodomini rilasciati dei collageni di membrana sono in grado di legarsi ad altre componenti della matrice extracellulare, quali la fibronectina, il nidogeno-2 e il perlecano per quanto riguarda il collagene XIII, l’eparina per i collageni XIII e XXIII e a recettori integrinici.

Ricard-Blum S, Ruggiero F. **The collagen superfamily: from the extracellular matrix to the cell membrane.** Pathol Biol (Paris). 2005 Sep;53(7):430-42.

Seminario

## Collageni di membrana e proteine di membrana simili al collagene (3)

- ✚ Il rilascio dell'ectodominio del collagene XVII dalla superficie cellulare è associato ad alterata mobilità delle cellule dell'epidermide *in vitro*. [EMT]
- ✚ COLL15, il dominio tipo collagene (tripla elica) del collagene XVII, promuove l'adesione delle cellule epiteliali e dei fibroblasti.
- ✚ E' QUINDI PROBABILE CHE **I DOMINI RILASCIATI DAI COLLAGENI DI MEMBRANA CONTRIBUISCANO ALLA REGOLAZIONE DEL COMPORTAMENTO CELLULARE.**

Ricard-Blum S, Ruggiero F. The collagen superfamily: from the extracellular matrix to the cell membrane. Pathol Biol (Paris). 2005 Sep;53(7):430-42.

Seminario

## Multiplexine: domini a triplice elica multipli e interruzioni (1)

- ✚ I collageni di tipo XV e XVII sono omotrimeri con forte omologia di sequenza e strutturali nella parte C-terminale (esterna) della membrana.
- ✚ Contengono molteplici domini a triplice elica (9 per il coll XV e 10 per il coll XVIII) e un dominio trombospondina-1 N-terminale (interno alla cellula) simile al dominio N-terminale di legame con l'eparina della trombospondina-1.
- ✚ Nei domini C-terminali di oligomerizzazione delle multiplexine si trovano diverse ripetizioni di 7 aminoacidi.
- ✚ Le multiplexine sono legate a catene di GAGs (CS per il coll XV e HS per il coll XVIII)--- sono quindi anche proteoglicani.

Ricard-Blum S, Ruggiero F. The collagen superfamily: from the extracellular matrix to the cell membrane. Pathol Biol (Paris). 2005 Sep;53(7):430-42.



Seminario

## Multiplexine: domini a triplice elica multipli e interruzioni (2)

- ✚ Il C-terminale dei coll XVIII e XV sono fortemente omologhi e contengono frammenti, l'endostatina-XVIII e l'endostatina-XV (chiamata «restin» in quanto relazionata con l'endostatina) che sono rilasciati dalla molecola di origine mediante proteolisi e condividono un'identità del 61% nella sequenza primaria.
- ✚ Questi due frammenti proteolitici appartengono ad una nuova classe di molecole descritte come **MATRICRIPTINE**.
- ✚ Tali frammenti (di circa 18-30 kDa) sono derivati, fra altre sorgenti extracellulari, dal dominio C-terminale dei coll IV, VIII, XV e XVIII, che sono associati alla lamina basale.
- ✚ I domini non collagenosi NC1 delle catene  $\alpha 1$  (IV),  $\alpha 2$  (IV),  $\alpha 3$  (IV) e  $\alpha 1$  (VIII), possono dare origine a frammenti detti rispettivamente **ARRESTEN**, **CANSTATIN**, **TUMSTATIN** e **VASTATIN**.

Ricard-Blum S, Ruggiero F. The collagen superfamily: from the extracellular matrix to the cell membrane. Pathol Biol (Paris). 2005 Sep;53(7):430-42.

Seminario

## Multiplexine: domini a triplice elica multipli e interruzioni (3)

- ✚ Queste matricriptine modulano la proliferazione e la migrazione delle cellule endoteliali, inducono l'apoptosi delle cellule endoteliali, inibiscono l'angiogenesi e la crescita tumorale, e interagiscono con la superficie cellulare mediante integrine

Ricard-Blum S, Ruggiero F. The collagen superfamily: from the extracellular matrix to the cell membrane. Pathol Biol (Paris). 2005 Sep;53(7):430-42.

Seminario

## Patologie ereditarie provocate da geni del collagene mutati – [1]

- ✚ **Malattia delle ossa fragili o "osteogenesis imperfecta":** provocata da una mutazione in uno dei due geni che codificano per il collagene di tipo I.
- ✚ **Alcune forme di nanismo:** provocate da mutazioni in uno dei geni per il collagene di tipo II.
- ✚ **Sindrome dell'uomo di gomma:** provocata da una mutazione di uno dei geni per il collagene di tipo I. Il soggetto presenta articolazioni, tendini e pelle iper-estensibili. (Tipo di syndrome di Ehlers-Danlos).
- ✚ **Un altro tipo di syndrome di Ehlers-Danlos:** provocato da mutazioni nel gene per il collagene di tipo III, i pazienti sono a rischio di rottura delle principali arterie o dell'intestino.

<http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/C/Collagens.html>

Seminario

## Patologie ereditarie provocate da geni del collagene mutati – [2]

- ✚ **Sindrome di Alport:** la maggior parte dei casi coinvolgono mutazioni nel gene sul cromosoma X per una delle catene del collagene di tipo IV (tipico caso di eredità legata al cromosoma X). Altri casi sono provocati da due geni autosomici mutati per un'altra delle catene del collagene di tipo IV. I pazienti hanno di solito danno ai glomeruli, con presenza di sangue nelle urine e, spesso, diventano sordi.
- ✚ **Ernia del disco intervertebrale?:** uno studio finlandese ha dimostrato che alcune famiglie che condividono una tendenza a sviluppare ernia del disco (che porta a sciatica) hanno una mutazione puntiforme ereditaria nel gene (COL9A2) che codifica per le catene alfa del collagene IX; questo collagene fa parte della MEC dei dischi.

<http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/C/Collagens.html>

Seminario

## Altre patologie associate al collagene

- ✚ **Scorbuto** (vedi dopo)
- ✚ **Sindrome di Goodpasture:** alcune persone sviluppano anticorpi contro un epitopo sulle molecole di collagene di tipo IV; questi si legano alla lamina basale delle cellule epiteliali e fissano component del complemento che danneggiano la lamina basale. E' quindi un esempio di malattia autoimmune.

Seminario

## Scorbuto

- ✚ Patologia derivante dalla carenza di vitamina C, necessaria per la sintesi del collagene nell'uomo.
- ✚ Non occorre nella maggior parte degli animali dato che non possono sintetizzare la loro propria vitamina C e debbono ottenerla dalla dieta.
- ✚ Nella sintesi del collagene l'acido ascorbico è necessario come cofattore della prolil idrossilasi e della lisil idrossilasi, responsabili dell'idrossilazione della prolina e lisina nel collagene.
- ✚ L'idrossiprolina e l'idrossilisina sono importanti per stabilizzare il collagene mediante cross-linking dei propeptidi del collagene.
- ✚ Una fibrillogenesi del collagene difettosa impedisce la guarigione delle ferite.
- ✚ Il collagene è inoltre un'importante componente delle ossa e quindi anche la formazione dell'osso è affettata.
- ✚ I tessuti connettivi difettosi portano inoltre a fragilità dei capillari, che provoca sanguinamento anormale.

<http://en.wikipedia.org/wiki/Scurvy>



Patologie del connettivo

## SINDROME DI EHLERS-DANLOS

[http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ehlers-Danlos\\_Syndrome\\_1.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ehlers-Danlos_Syndrome_1.jpg);  
<http://www.meddean.luc.edu/lumen/MedEd/medicine/dermatology/melton/eds1.htm>

Seminario

### Sindrome di Ehlers-Danlos

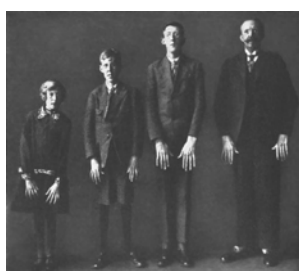
- ✦ Comprende una serie di **patologie ereditarie contraddistinte da lassità di legamenti e iperelasticità della cute**.
- ✦ Colpisce prevalentemente il **tessuto connettivo**, con la presenza di un collagene mutato. Tuttavia, ciascun tipo differente ha caratteristiche specifiche, che coinvolgono altri organi ed apparati.
- ✦ Sono riconosciuti sei tipi differenti. Le forme più comuni sono:
  - Classica
  - Ipermobilità
  - Vascolare
  - Cifoscoliosi
  - Artroclasia
  - Dermatosparassi
  - Gli altri tipi sono estremamente rari, e non si riscontrano casi riportati in Italia.
  - L'incidenza media stimata è di un caso su 5000-10000, la quasi totalità dei casi di tipo Ipermobilità o Classico.

[http://it.wikipedia.org/wiki/Sindrome\\_di\\_Ehlers-Danlos](http://it.wikipedia.org/wiki/Sindrome_di_Ehlers-Danlos)

Seminario

## Sindrome di Ehlers-Danlos [Eziologia]

- ✚ Per la maggior parte delle tipologie, la sindrome di Ehlers-Danlos è causata da un difetto nella sintesi di un collagene e altre proteine del tessuto connettivo.
- ✚ Si trasmette per via genetica.
- ✚ Sono stati identificati almeno 29 geni che contribuiscono alla struttura proteica del collagene, che sono dislocati in 15 delle 23 coppie di cromosomi umani e un totale di più di 19 forme diverse di collagene. Ad eccezione del tipo Cifoscoliosi, che ha carattere autosomico recessivo, gli altri sono dominanti. L'origine del tipo ipermobilità rimane tutt'oggi sconosciuta.



Patologie del connettivo

## SINDROME DI MARFAN

[http://25.media.tumblr.com/tumblr\\_lpdyar5zmB1qdtizho1\\_500.jpg](http://25.media.tumblr.com/tumblr_lpdyar5zmB1qdtizho1_500.jpg)  
<http://inmozartsfootsteps.com/1032/paganini-violinist-helped-by-marfan-syndrome/>  
[http://www.beltina.org/pics/marfan\\_syndrome.jpg](http://www.beltina.org/pics/marfan_syndrome.jpg)

Seminario

## Sindrome di Marfan [1]

- ✚ La sindrome di Marfan è una patologia autosomica ereditata me tratto dominante, trasportato dal gene FBN1, che codifica per la proteina del tessuto connettivo fibrillina-1.
- ✚ La proteina fibrillina-1 è essenziale per la formazione adeguata della MEC, includendo la biogenesis e mantenimento delle fibre elastiche.
- ✚ La sindrome può presentare vari gradi che vanno dal tenue al molto grave; le complicanze più gravi sono difetti alle valvole cardiache e all'aorta.
- ✚ Può anche colpire i polmoni, gli occhi, e il sacco durale che riveste il midollo spinale.

[http://it.wikipedia.org/wiki/Sindrome\\_di\\_Marfan](http://it.wikipedia.org/wiki/Sindrome_di_Marfan)  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Marfan\\_syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/Marfan_syndrome)

Seminario

## Sindrome di Marfan [2]

- ✚ Oltre a fornire supporto strutturale alla MEC, la fibrillina-1 normale si lega ad un'altra proteina, la forma latente del "transforming growth factor beta; TGF- $\beta$ ", sequestrandolo e quindi non permettendo che eserciti la sua azione biologica.
- ✚ Il TGF-  $\beta$  ha effetti deleteri sullo sviluppo della muscolatura liscia vascolare e sull'integrità della MEC.
- ✚ Si ritiene attualmente che, come conseguenza della fibrillina mutata, la presenza eccessiva di TGF- $\beta$  nei polmoni, valvole cardiache e aorta indebolisce i tessuti e provoca le manifestazioni del morbo di Marfan.
- ✚ Personaggi noti affetti della sindrome: Nicolò Paganini, Sergei Rachmaninov, Michael Phelps. In base ai reperti scheletrici si è a lungo pensato che Abraham Lincoln ne fosse affetto; tuttavia ricerche recenti lo escludono ritenendo che invece fosse affetto da neoplasia multipla endocrina di tipo 2B i cui effetti sullo scheletro sono simili.

[http://en.wikipedia.org/wiki/Marfan\\_syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/Marfan_syndrome)