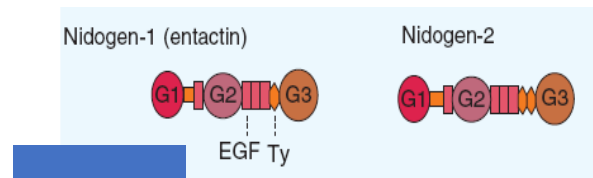


Nidogeno/Entactina

Seminario

- ✚ Tipica proteine della lamina basale.
- ✚ Ci sono due tipi, nidogeno-1 e nidogeno-2.
- ✚ Entrambi sono un singolo polipeptide a forma di manubrio.
- ✚ Il nidogeno-1 si lega sia alla laminina che al collagene di tipo IV.



Smith & Wood, **Cell Biology**, Stanley Thornes, 1999; Miner JH. The glomerular basement membrane. *Exp Cell Res.* 2012 May 15;318(9):973-8.



Seminario

Trombospondina

Glicoproteine della matrice

<http://www.bmolchem.wisc.edu/labs/mosher/images/trimer.png>

Trombospondina (1)

Seminario

- Glicoproteina legante il calcio, di 420 kDa, identificata per prima nelle piastrine.
- Ora si sa che è sintetizzata e secreta dai fibroblasti, cellule endoteliali, ecc. e in seguito incorporata nella MEC.
- E' in grado di legarsi al **fibrinogeno, fibronectina, laminina, eparina e collagene di tipo V**.
- E' composta da 3 catene polipeptidiche identiche (145 kDa) che sono «cross-linked» mediante ponti disolfuro.
- In presenza di Ca^{2+} la trombospondina possiede quattro regioni distinte:
 - Il N-terminale globulare
 - Tre altre che finiscono in una regione C-terminale globulare.
- Il N-terminale globulare lega l'**eparina**.
- Sia **le regioni N-terminali che C-terminali sono coinvolte nell'aggregazione piastrinica**.

Smith & Wood, Cell Biology, Stanley Thornes, 1999

Trombospondina (2)

Seminario

- L'adesione alle cellule sembra essere mediata da una **sequenza RGDA** (arginina - glicina - acido aspartico - alanina) localizzata vicino alle regioni globulari del C-terminale.
- **L'integrina $\alpha v \beta 3$** è nota come legante la sequenza RGD.
- Inoltre, la **glicoproteina IV delle piastrine (CD36)** sembra funzionare come **recettore per la trombospondina nelle cellule endoteliali**.
- Il **dominio legante l'eparina** del N-terminale potrebbe mediare l'adesione alle cellule mediante proteoglicani della superficie cellulare quali il fibroglicano, il sindecano e il CD44.
- Ci sono dati che suggeriscono che la trombospondina media la migrazione di cellule di carcinoma e di melanoma umani e sostenga la proliferazione delle cellule muscolari lisce.
- Viceversa, inibisce la proliferazione delle cellule endoteliali e quindi l'angiogenesi.

Smith & Wood, cell Biology, Stanley Thornes, 1999

The Thrombospondins

Josephine C. Adams¹ and Jack Lawler²

Cold Spring Harb Perspect Biol 2011;3:a009712

Thrombospondins are evolutionarily conserved, calcium-binding glycoproteins that undergo transient or longer-term interactions with other extracellular matrix components. They share properties with other matrix molecules, cytokines, adaptor proteins, and chaperones; modulate the organization of collagen fibrils, and bind and localize an array of growth factors or proteases. At cell surfaces, interactions with an array of receptors activate cell-dependent signaling and phenotypic outcomes. Through these dynamic, pleiotropic, and context-dependent pathways, mammalian thrombospondins contribute to wound healing and angiogenesis, vessel wall biology, connective tissue organization, and synaptogenesis. We overview the domain organization and structure of thrombospondins, key features of their evolution, and their cell biology. We discuss their roles in vivo, associations with human disease, and ongoing translational applications. In many respects, we are only beginning to appreciate the important roles of these proteins in physiology and pathology.

Architettura dei domini delle trombospondine

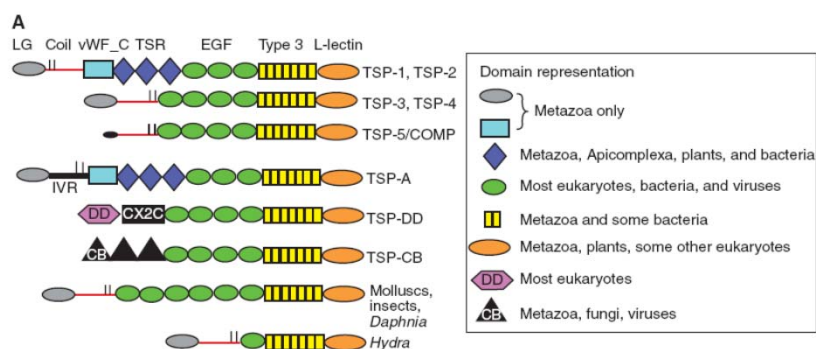


Figure 1. Domain architectures of thrombospondins. (A) Schematic diagram of the domain architectures of thrombospondin family members. Key: LG = laminin G-like amino-terminal domain; vWF_C = von Willebrand type C domain; TSR = thrombospondin type 1 domains; EGF = epidermal growth factor-like domains; Type 3 = thrombospondin type 3 repeats; L-lectin = L-type lectin-like domain; DD = discoidin domain; IVR = intervening region; CX2C = Cys-X2-Cys domain; CB = chitin-binding type 2 domain. Horizontal red lines indicate coiled-coil domains. Vertical black lines indicate position of cysteine residues that form intersubunit disulfide bonds. (B) Examples of the coiled-coil oligomerization domain from representative trimeric and pen-

J.C. Adams and J. Lawler

Tenascine

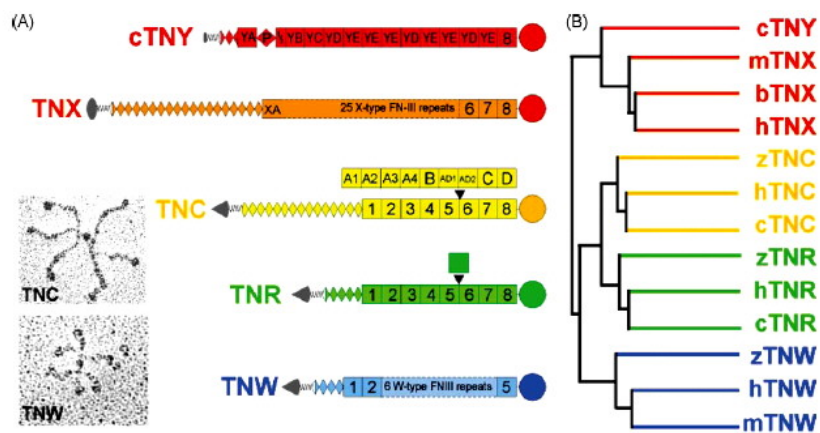
Seminario

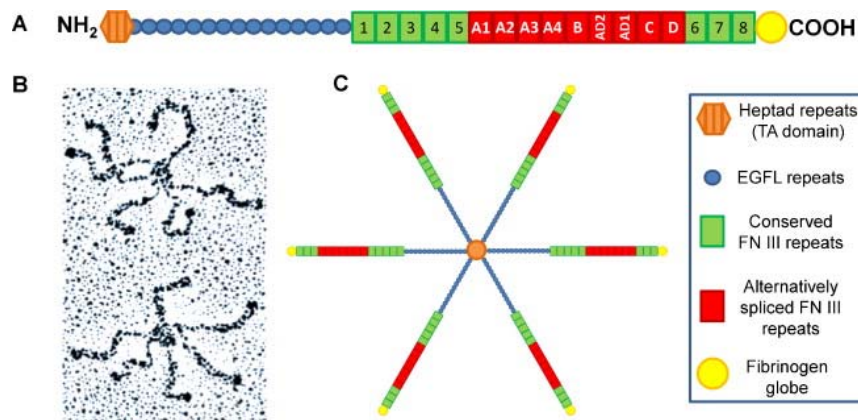
- ✦ Tenascina C (glial/mesenchymal extracellular matrix protein (GMEM); «myotendinous protein», esabrachion, citotactina, J1_{220/220}; neuronectina): primo membro descritto della famiglia delle tenascine (tenascine -C, -R, -W, -X, -Y).
- ✦ Hanno quadri di espressione molto ristretti nello sviluppo embrionale, soprattutto durante lo sviluppo neurale, scheletrogenesi e vasculogenesi.
- ✦ Espressione bassa nell'adulto normale.
- ✦ Possono essere **ri-esprese** nei processi di **guarigione delle ferite** e **rigenerazione dei nervi**.
- ✦ Espressione **sovra-regolata** in quadri patologici quali infiammazione, asma, fibrosi, malattie vascolari, **tumorigenesi**, metastatizzazione.

Seminario

TENASCINE

R. Chiquet-Ehrismann / *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 36 (2004) 986-990





Šekeljić V, Andjus PR. **Tenascin-C and its functions in neuronal plasticity.** *Int J Biochem Cell Biol.* 44:825-829, 2012.

Struttura della tenascina-C (1)

Seminario

- ✚ Struttura estremamente simmetrica: **esabrachion**.
- ✚ Consiste in 6 catene polipeptidiche collegate nei loro domini N-terminali mediante un dominio «tenascin assembly».
- ✚ Le regioni interne delle braccia sono sottili e rigide e contengono un a disposizione lineare di 14 ripetizioni tipo EGF nei mammiferi (13 nelle altre specie dei mammiferi).
- ✚ Le regioni esterne sono spesse e flessibili e contengono una serie di di domini fibronectina di tipo III in una grande varietà di splicing.
- ✚ All'estremità di ogni braccio c'è un dominio globulare simile alle catene β e γ del fibrinogeno.

Seminario

Proprietà dei domini delle tenascine

- ✚ Adesive
- ✚ Anti-adesive
- ✚ Proliferative
- ✚ Promuoventi l'appiattimento cellulare
 - A seconda della forma (solubile, legata) della molecola, tipo cellulare, stato differenziativo.
 - Le attività antitetiche dipendono dal legame delle tenascine ad altre proteine della MEC o a recettori diversi.

Seminario

Recettori cellulari per la tenascina

- ✚ Integrine
- ✚ Molecole di adesione della superfamiglia delle immunoglobuline (CAMs)
- ✚ «Phosphacan/RPTP ζ/β » (CS-proteoglicano transmembrana / recettore ad attività tirosina fosfatasica).

Fattore di von Willebrand (VWF) (1)

Seminario

- Il VWF is un costituente glicoproteico della **membrana basale vascolare**;
- Inoltre circola nel **plasma** sotto forma di **multimeri di grandi dimensioni** che vanno dai 500 ai 10,000 kDa.
- Il monomero maturo del VWF consiste di 2050 residui e contiene diversi domini importanti per la funzione della molecola, nonché residui di cisteina per la formazione di crosslinks formando dimeri e multimeri mediante legami disolfuro.
- Le **cellule endoteliali** e i **megacariociti** sono le uniche cellule che sintetizzano VWF.
- Nelle cellule endoteliali, il VWF viene sia secreto costitutivamente oppure indirizzato a granuli di accumulo (**corpi di Weibel-Palade**) in attesa di secrezione mediata da agonisti.
- Viceversa, nelle piastrine si osserva soltanto secrezione mediata da agonisti dai granuli α .
- Perciò, il VWF presente nel plasma è quasi esclusivamente prodotto dalle cellule endoteliali.

Bergmeier W, Hynes RO. **Extracellular matrix proteins in hemostasis and thrombosis**. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012 Feb 1;4(2). doi:pii: a005132. 10.1101/cshperspect.a005132

Fattore di von Willebrand (VWF) (2)

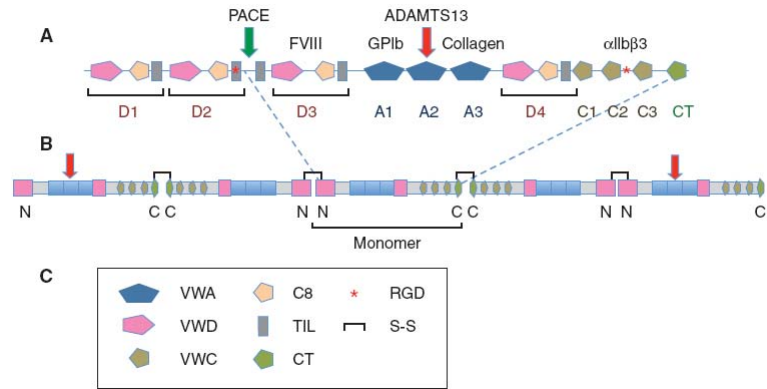
Seminario

- I **multimeri di VWF** rilasciati dai granuli di accumulo sono estremamente grandi e designati «**ultralarge von Willebrand factor**» (ULVWF).
- Il ULVWF è biologicamente molto attivo in quanto forma legami più forti con il recettore piastrinico GPIIb α e si lega alla MEC meglio di quanto non faccia il VWF.
- Una volta secreti, i multimeri di ULVWF vengono scissi in multimeri di dimensioni più piccole dalla proteasi ADAMTS13 (A Disintegrinlike and Metalloprotease with thrombospondin type I repeats – 13).
- Il VWF circolante si lega non-covalentemente al fattore VIII della coagulazione (FVIII), proteggendolo dalla proteolisi.
- **Il VWF facilita l'adesione primaria (aggancio) delle piastrine alla MEC esposta nelle ferite e localizza efficacemente il FVIII nei siti di danno vascolare.**

Bergmeier W, Hynes RO. **Extracellular matrix proteins in hemostasis and thrombosis**. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012 Feb 1;4(2). doi:pii: a005132. 10.1101/cshperspect.a005132.

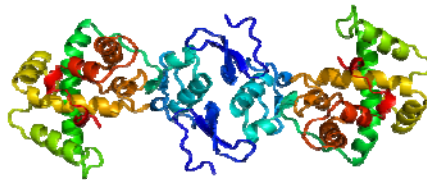
Seminaro

Fattore di Von Willebrand



Bergmeier W, Hynes RO. **Extracellular matrix proteins in hemostasis and thrombosis.** Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012 Feb 1;4(2). doi:pii: a005132. 10.1101/cshperspect.a005132.

Seminaro



Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine (SPARC) [osteonectin]

Glicoproteine della matrice

http://www.haemtech.com/Platelet_Proteins/Osteonectin.htm
http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b6/Protein_SPARC_PDB_1bmo.png

Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine (SPARC) (Osteonectina)

Seminario

- Glicoproteina di 32 kD legante il Ca.
- Partecipa all'organizzazione della ECM legandosi ai collagene di tipo I e IV.
- Svolge ruoli **antiadesivi** e **antiproliferativi**.
- Come tale ha dimostrato **effetti soppressori sulla crescita tumorale** e di svolgere una funzione significativa nella risposta dell'ospite allo sviluppo tumorale.
- In un modello murino di tumore al pancreas, la deficienza di SPARC ha ridotto l'espressione dei collagene di tipo I, II e IV e diminuito la fibrillogenesi di collagen.
- Ciò nonostante, gli animali mostravano un elevato numero di metastasi probabilmente dovuto ad una membrana basale vascolare anomala che facilitava l'invasione e l'estrazione delle cellule tumorali.

Egeblad M, Rasch MG, Weaver VM. **Dynamic interplay between the collagen scaffold and tumor evolution**. *Curr Opin Cell Biol*. 22:697-706, 2010.