



Julian Foos

<http://julianvossandreae.com/works/protein-sculptures-outdoor-works/>

«Sbrogliando il Collagene» (dettaglio), 2005, Acciaio inossidabile
 Downtown Abstractions, Stamford, CT

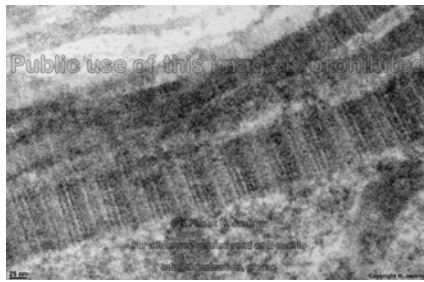
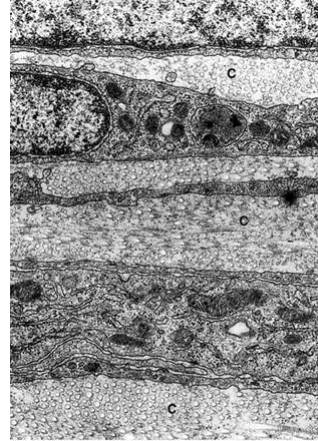
Il collagene, la più abbondante proteina del corpo umano, struttura i nostri corpi, proteggendo e sostenendo i tessuti più morbidi e collegandoli con lo scheletro. E' responsabile dell'elasticità della pelle e la sua degradazione porta alle rughe che accompagnano l'invecchiamento.



Collageni

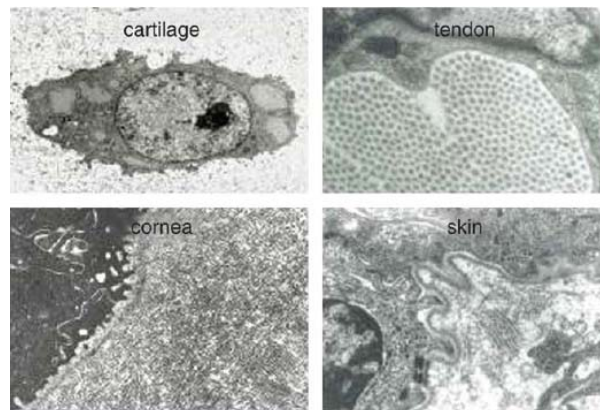
✦ Famiglia di **glicoproteine fibrose**, caratteristiche per la loro **alta resistenza alla trazione (resistenza alle forze di stiramento)**, che svolgono la loro funzione esclusivamente nella matrice extracellulare.

✦ Il collagene è secreto principalmente dai **fibroblasti**, ma anche dalle cellule **muscolari lisce** ed **epiteliali**.



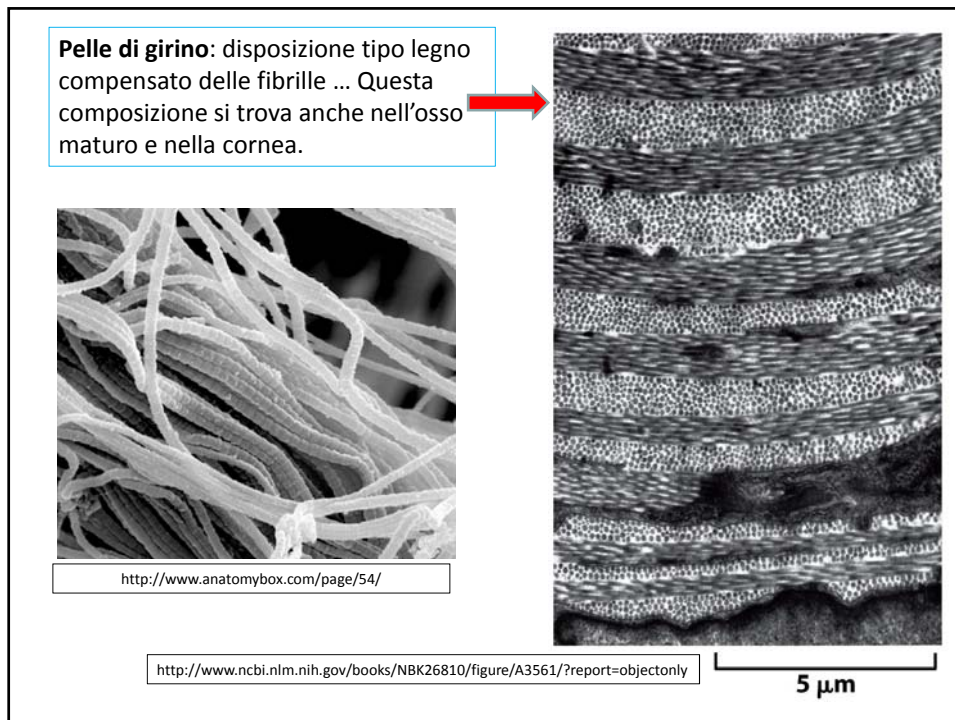
http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/histolog/cl asses_stud/en/stomat/ptn/1/07%20Connective%20tissues.%20Loose%20connective%20tissue.%20Dense%20connective%20tissue.%20Connective%20tissues%20with%20special%20properties..files/image033.jpg

<https://www.uni-mainz.de/FB/Medizin/Anatomie/workshop/EM/eigeneEM/Haut/H54Kol.jpg>



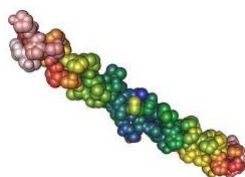
La composizione relativa e la quantità di collageni diversi influenza l'organizzazione della matrice dei tessuti connettivi. **Le fibrille sottili non orientate sono composte da collageni II/XI e IX. I tendini contengono grandi fasci di fibrille parallele, che sono essenzialmente fatti da collagene I 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.

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.



Collagene - [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.



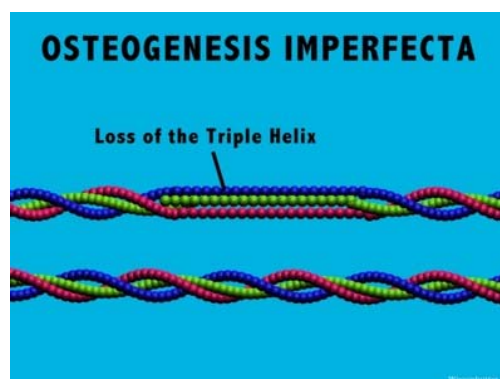
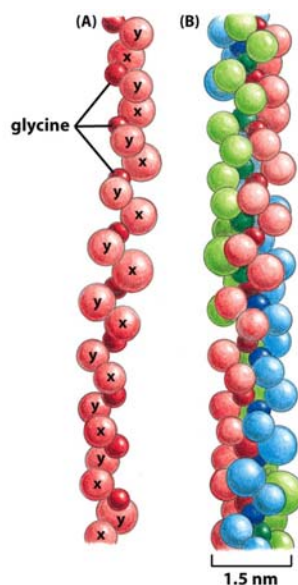
- ✚ Un'ulteriore complessità funzionale sta nei **tipi diversi di collagene all'interno della stessa fibra** ("blend" diversi).

Collageni – [2]

- ✚ Nonostante tutti i collageni differiscano in alcuni aspetti strutturali e distribuzione nei tessuti, tutti i collageni sono **proteine trimeriche** fatte da **tre polipeptidi**, ciascuno codificato da uno degli almeno 43 geni nell'uomo, di solito chiamati **catene α** 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 «**tripla elica collagenesa**».
- ✚ 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



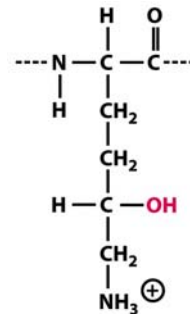
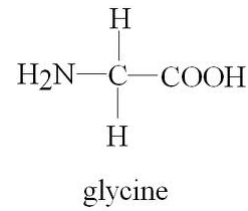
http://www.cdaarthritits.com/images_slides/images_slides_11.htm

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26810/figure/A3552/?report=object-only>

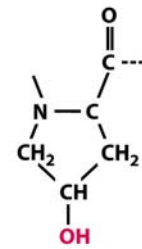
Collageni - [3]

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 costituiscono 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**.



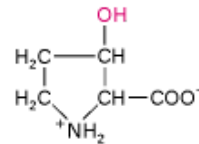
hydroxylysine
in protein



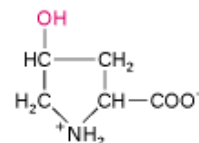
hydroxyproline
in protein

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

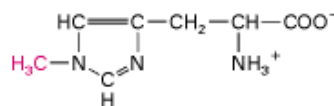
→ **3-Hydroxyproline**
(mainly in collagen)



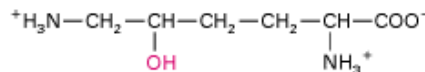
→ **4-Hydroxyproline**
(mainly in collagen)



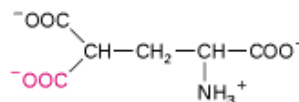
3-Methylhistidine
(mainly in actin)



→ **5-Hydroxylysine**
(mainly in collagen)

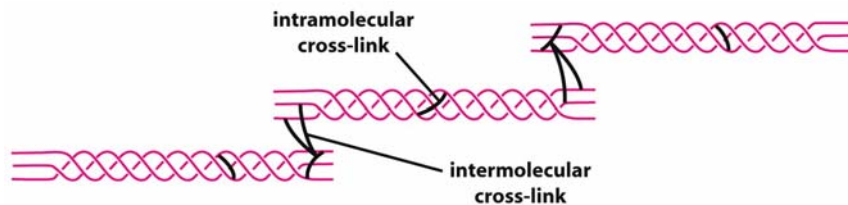


γ-Carboxyglutamate
(mainly in prothrombin, an essential blood-clotting factor)



Collageni – [4]

- ✚ La presenza di **glicina** rende possibile la formazione della **tripla elica** in quanto la collocazione 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 **ossidri 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.



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26810/figure/A3558/?report=objectonly>

Collageni – [5]

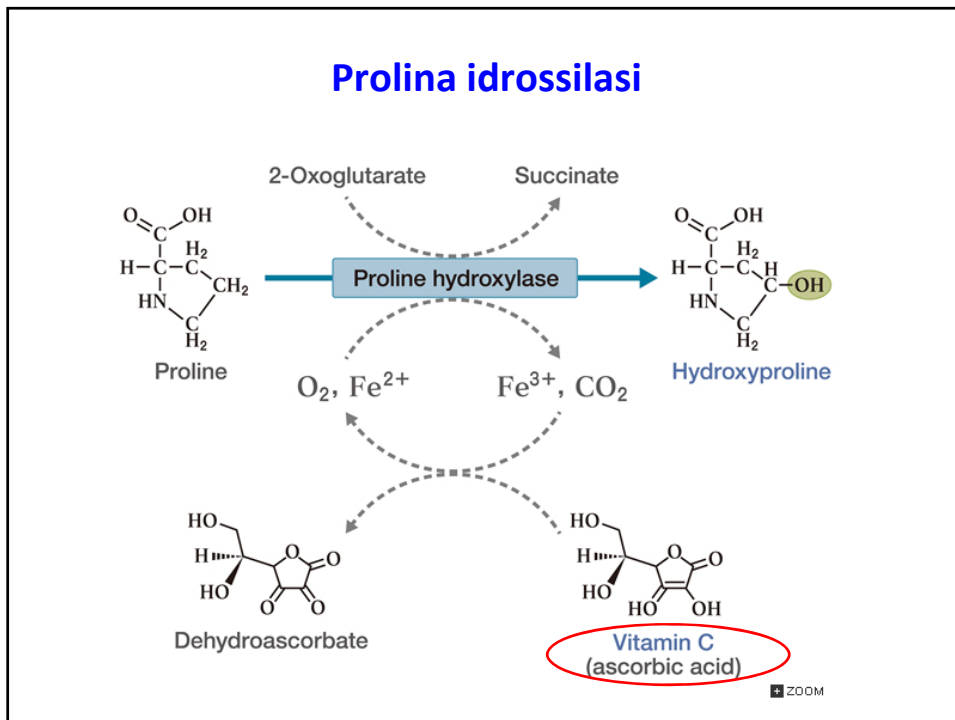
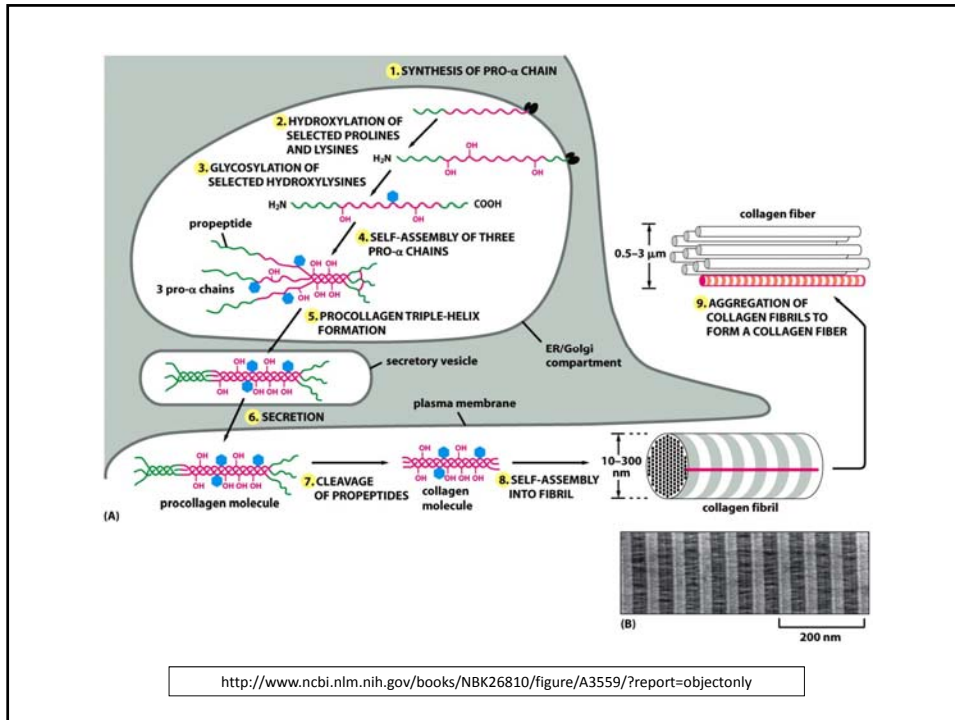
- ✚ Gli **aminoacidi idrossilati** sono importanti per assicurare la **stabilità della tripla elica** in quanto permettono la formazione di **legami di idrogeno** fra le **catene** componenti.
- ✚ Le **condizioni che impediscono l'idrossilazione della prolina** provocano lo **scorbuto**, malattia derivante 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 nel lume del reticolo endoplasmatico**.

Collageni – [6]

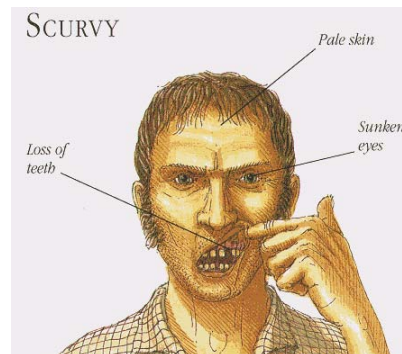
- ✚ Nello **scorbuto**, le **catene pro- α sintetizzate non riescono a formare triple eliche stabili** e vengono **degradatae** all'interno della cellula.
- ✚ Il danno si sente soprattutto nei tessuti in cui la **sintesi**, **degradazione** e **sostituzione** del collagene sono relativamente **rapidi**.
- ✚ 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.

Biosintesi dei collageni

- ✚ Le singole catene sono sintetizzate sui **ribosomi attaccati alla membrana** dell'ER ed inserite nel lume dell'ER sotto forma di **precursori** di maggiori dimensioni: **catene pro- α** .
 - 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 **idrossilisina** e alcune idrossilisine sono **glicosilate**.
- ✚ **Ogni catena pro- α si combina con altre due** formando una molecola elicoidale a **tre filamenti** tenuta insieme da legami di idrogeno - **procollagene**.



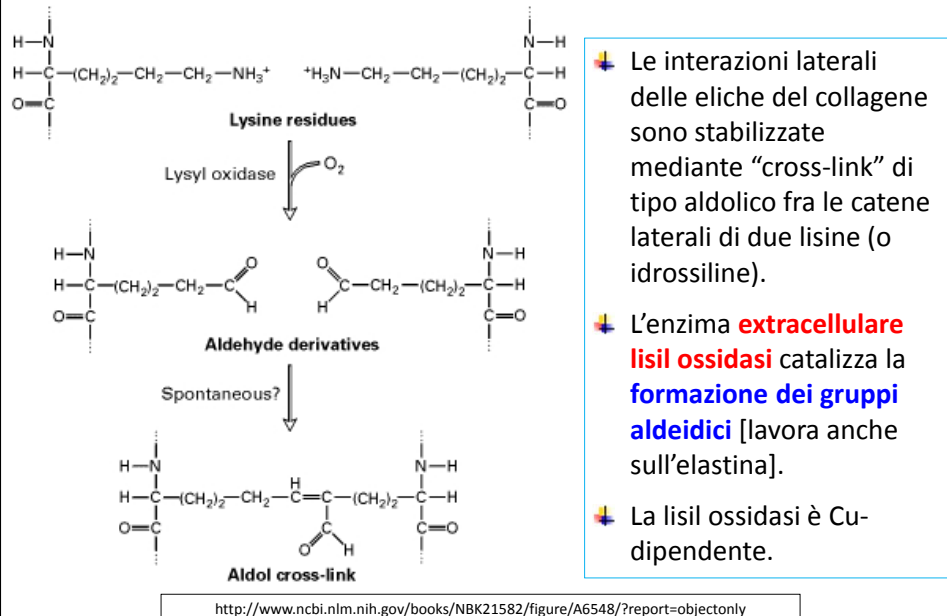
«Limey»: nomignolo affibbiato ai marinai inglesi a chi venivano forniti «limes» (*Citrus aurantifolia*) per impedire lo scorbuto.



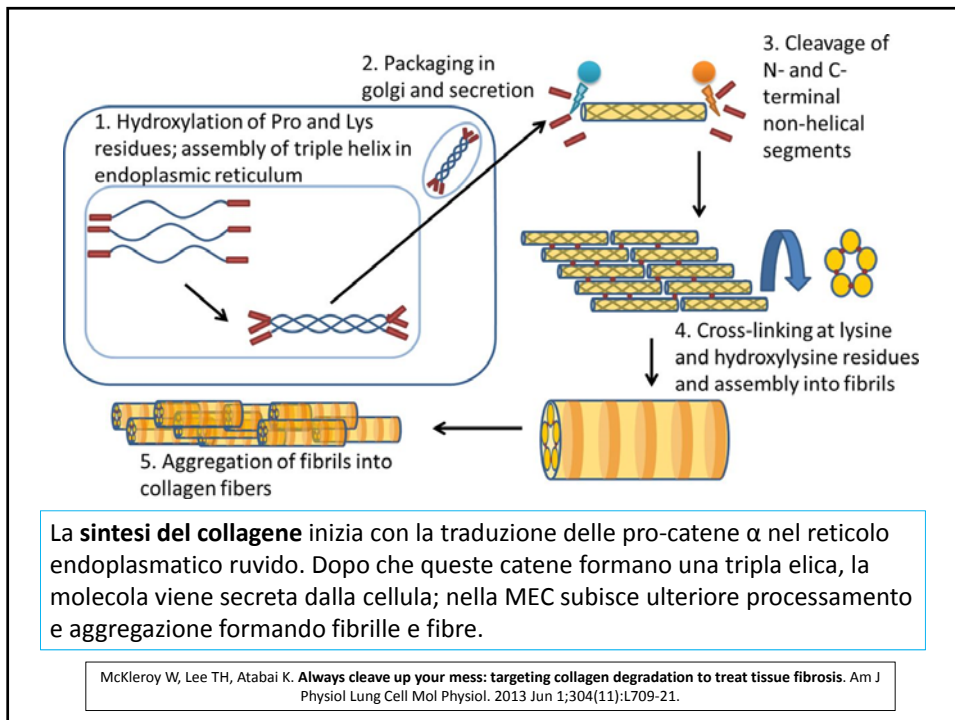
Eventi dopo la secrezione del pro-collagene

- ✚ I **propeptidi** sono rimossi da enzimi proteolitici specifici.
 - Le **molecole di pro-collagene** si convertono in molecole di collagene, che si assemblano nello spazio extracellulare, formando **fibrille di collagene** di dimensioni molto maggiori.
- ✚ 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.

Proseguimento dell'elaborazione del collagene nell'ambiente extracellulare

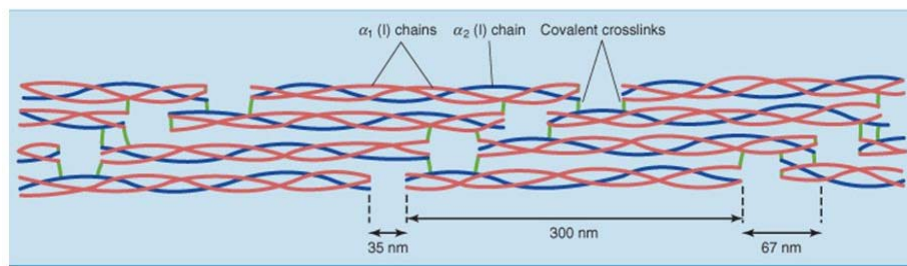


- ✦ Le interazioni laterali delle eliche del collagene sono stabilizzate mediante "cross-link" di tipo aldolico fra le catene laterali di due lisine (o idrossilina).
- ✦ L'enzima **extracellulare lisil ossidasi** catalizza la **formazione dei gruppi aldeidici** [lavora anche sull'elastina].
- ✦ La lisil ossidasi è Cu-dipendente.



La **sintesi del collagene** inizia con la traduzione delle pro-catene α nel reticolo endoplasmatico ruvido. Dopo che queste catene formano una tripla elica, la molecola viene secreta dalla cellula; nella MEC subisce ulteriore processamento e aggregazione formando fibrille e fibre.

McKleroy W, Lee TH, Atabai K. **Always cleave up your mess: targeting collagen degradation to treat tissue fibrosis.** Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2013 Jun 1;304(11):L709-21.



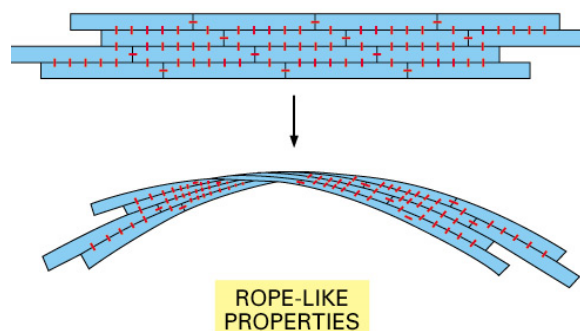
© Elsevier. Meisenberg & Simmons: Principles of Medical Biochemistry 2e - www.studentconsult.com

La tipica **disposizione sfalsata** delle molecole di **tropocollagene** nella fibrilla di collagene. I telopeptidi (peptidi alle estremità) partecipano ai legami incrociati covalenti.

http://images.slideplayer.com/15/4556317/slides/slide_15.jpg

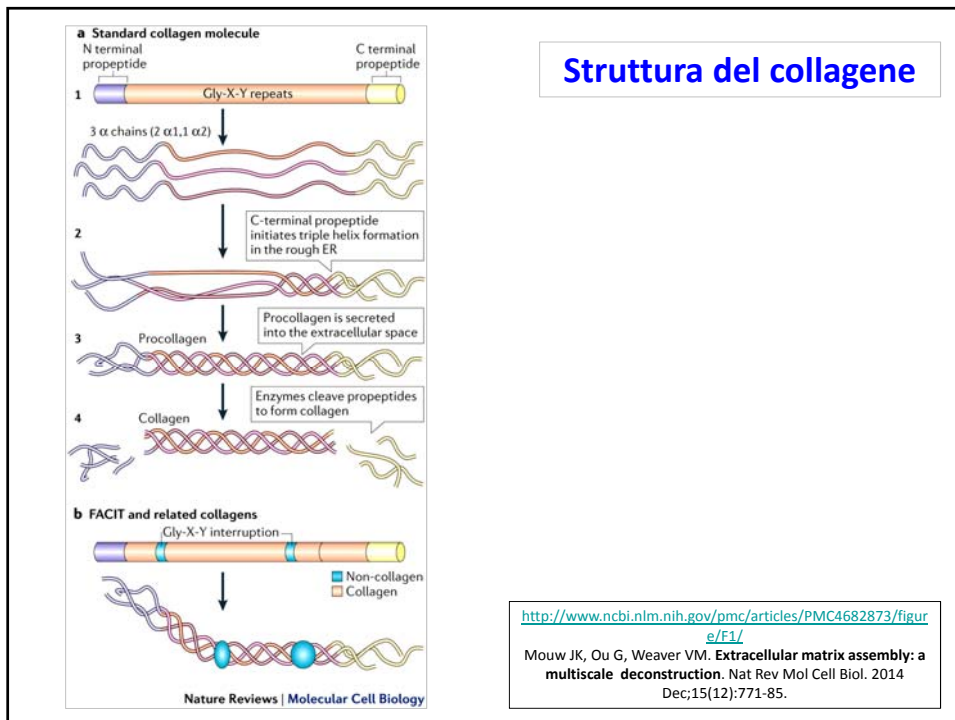
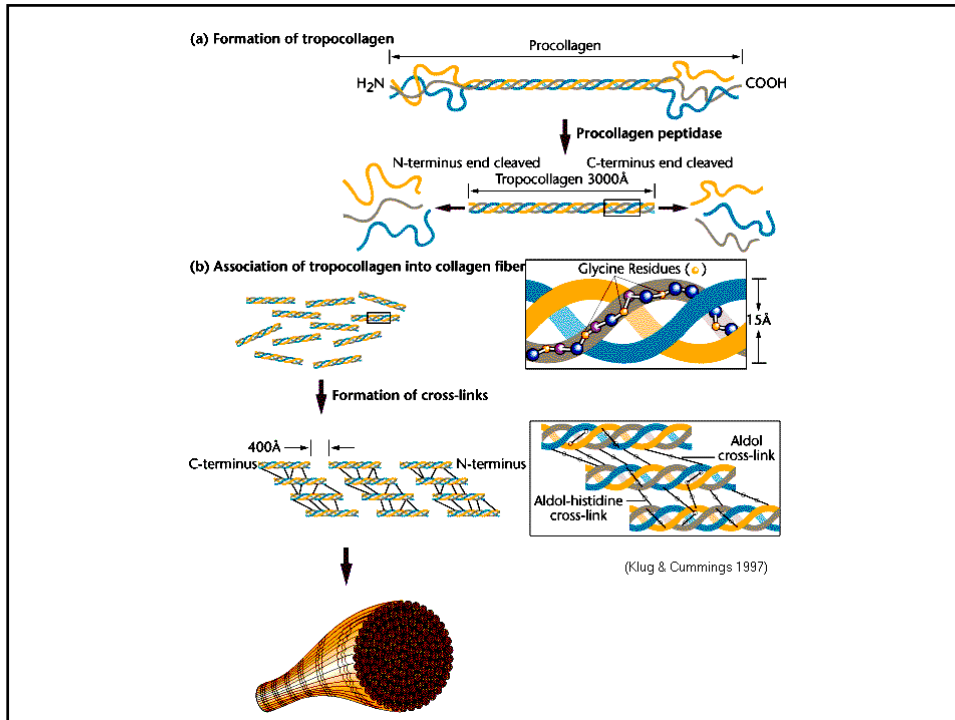
PARAGONARE POLIMERIZZAZIONE EXTRACELLULARE DEL COLLAGENE CON LA POLIMERIZZAZIONE INTRACELLULARE DEI FILAMENTI INTERMEDI

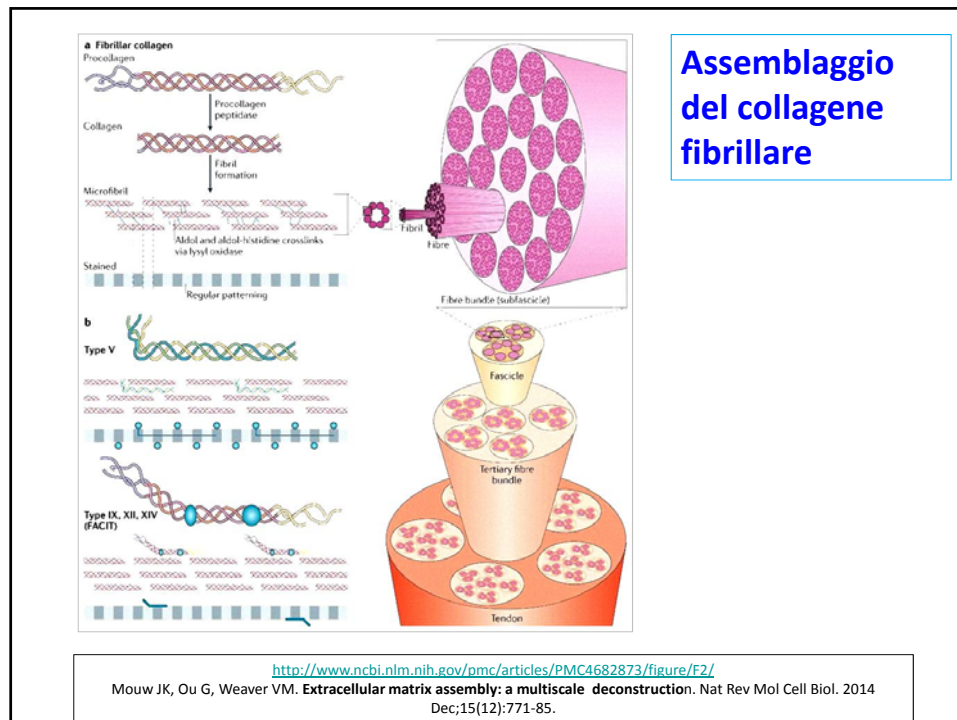
staggered long subunits: lateral contacts dominate



Un forte filamento formato da subunità fibrose allungate con **forti contatti laterali**. I filament intermedi [e le fibrille collagene] si formano in questo modo e sono specialmente resistenti al ripiegamento e alle forze di stiramento.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26862/figure/A2963/?report=objectonly>





Tipi di collageni – [a]

- ✚ Le proprietà specifiche e caratteristiche («unique») di ogni tipo di collagene sono dovute soprattutto a differenze in:
 1. Numero e lunghezza dei segmenti a tripla elica (detti segmenti collagenosi)
 2. Segmenti che affiancano o interrompono i segmenti a tripla elica e che si ripiegano in altri tipi di strutture 3D (introducono flessibilità).
 3. Modificazioni covalenti delle catene α (es. **idrossilazione**, **glicosilazione**, **ossidazione**, formazione di **legami incrociati**)

Tipi di collagene – [b]

- ✚ Circa il 80-90% del collagene del corpo consiste in **collagene fibrillari** (tipi **I, II e III**), localizzati 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 collagene – [c]

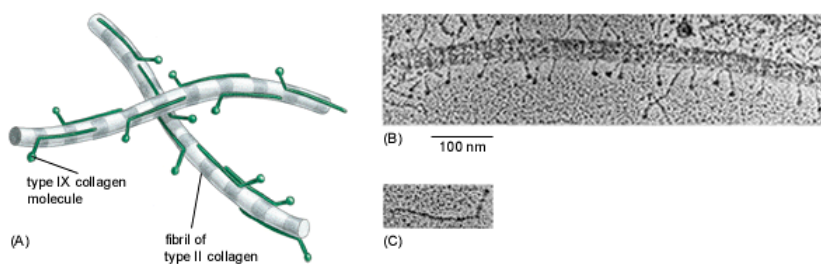
Meno abbondanti ma importanti

- ✚ **Collagene associati alla fibrille** («Fibril-Associated Collagens»): collegano i collagene fibrillari fra di loro o con altre componenti della matrice.
- ✚ **Collagene che formano reti e collagene di ancoraggio**: formano reti bidimensionali nella lamina basale (**col IV**) e collegano la lamina basale al tessuto connettivo sottostante (**col VI**)
- ✚ **Collagene transmembrana** (es. **col XVII**): recettori di adesione
- ✚ Collagene di difesa dell'ospite: aiutano il corpo a riconoscere ed eliminare patogeni.
- ✚ Diversi collagene (**IX, XVIII e XV**) sono proteine assiali dei **proteoglicani** e hanno **GAGs collegati covalentemente**.

Lodish et al., 7° ed.

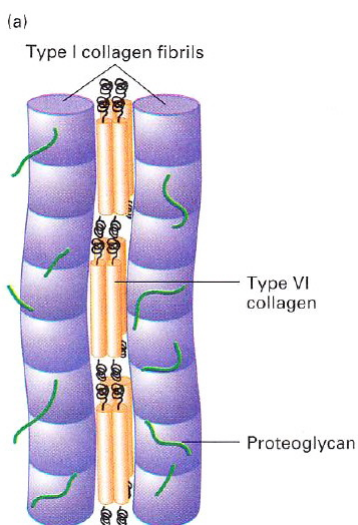
Collageni associati a fibrille

- ✚ Tra le fibre di collagene 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.



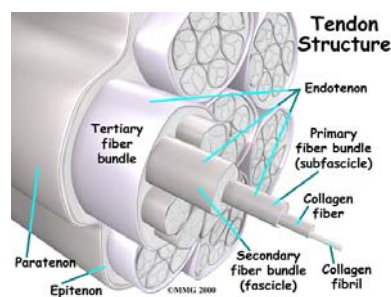
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21582/figure/A6555/>

Interazioni tra collageni fibrosi e collageni non fibrosi associati a fibrille (1)

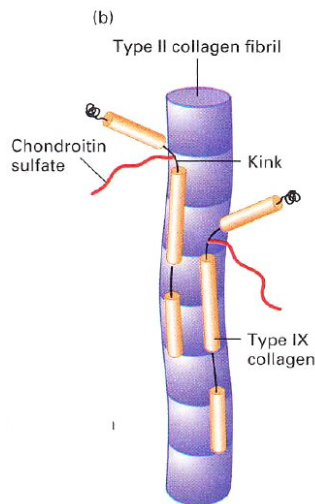


http://www.humpalphysicaltherapy.com/media/img/347556/foot_posterior_causes02.jpg

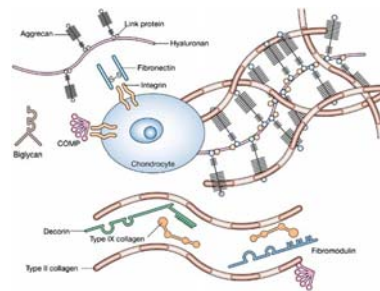
- (a) Nei **tendini**, le **fibrille di tipo I** sono tutte **orientate** nella **direzione dello stress applicato al tendine**. Proteoglicani e collagene di tipo VI si legano in modo non covalente alle fibrille, rivestendone la superficie. Le microfibrille di collagene di tipo VI, che contengono segmenti sia globulari che a tripla 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)



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 la regione globulare N-terminale,



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

Principali tipi di collagene

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

Table 1 | Primary types of collagens*

Classes	Type	Genes encoding proteins typical of collagen composition	Description
Fibrillar	I	COL1A1 and COL1A2	Quarter-stagger packed fibrils that are primarily found in fibrous stromal matrices, such as skin, bone, tendons and ligaments
	II	COL2A1	
	III	COL3A1	
	V	COL5A1, COL5A2 and COL5A3	
	XI	COL11A1, COL11A2 and COL11A3	
	XXIV	COL24A1	
	XXVII	COL27A1	
FACIT	IX	COL9A1, COL9A2 and COL9A3	Fibril-associated molecular bridges that are associated with type I (XII, XVI, XIX, XXI) and type II (IX, XVI, XIX) collagen fibrils
	XII	COL12A1	
	XIV	COL14A1	
	XVI	COL16A1	
	XIX	COL19A1	
	XX	COL20A1	
	XXI	COL21A1	
	XXII	COL22A1	

Mouw JK, Ou G, Weaver VM. Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction. Nat Rev Mol Cell Biol. 2014 Dec;15(12):771-85.

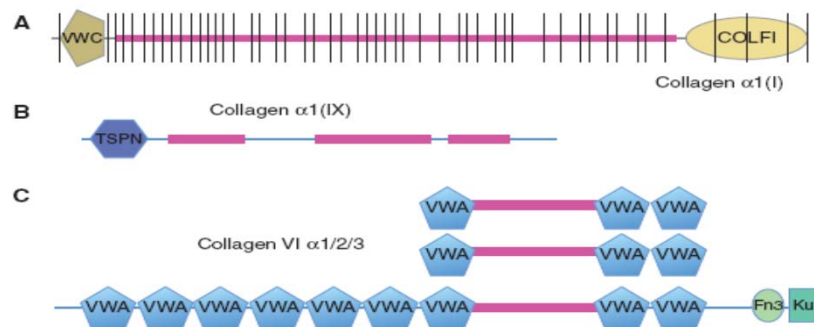
Table 1 | Primary types of collagens* *segue*

Basement membrane	IV	COL4A1, COL4A2, COL4A3, COL4A4, COL4A5 and COL4A6	Network structure comprised of laminins and basement membrane proteins
Long chain	VII	COL7A13	Anchoring fibrils that are associated with the basement membrane
Filamentous	VI	COL6A1, COL6A2, COL6A3, COL6A5 and COL6A6	Beaded microfibrils
Short chain	VIII	COL8A1	Hexagonal lattice structure
	X	COL10A1	These collagens both regulate, and are regulated by, hypertrophy in cartilage
Multiplexins	XV	COL15A1	Multiple triple helix domains with interruptions containing chondroitin sulphate and heparin sulphate glycosaminoglycans
	XVIII	COL18A1	
MACIT (transmembrane domain)	XIII	COL13A1	Cell surface molecules with extracellular, membrane-spanning and intracellular domains
	XVII	COL17A1	
	XXIII	COL23A1	

*Collagen types are classified on the basis of domain structure homology and suprastructural assembly. FACIT, fibril-associated collagens with interrupted triple helices; MACIT, membrane-associated collagens with interrupted triple helices.

Mouw JK, Ou G, Weaver VM. Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction. Nat Rev Mol Cell Biol. 2014 Dec;15(12):771-85.

Esempi di struttura dei collagene



A: collagene fibrillari

B: collagene associati a fibrille con interruzioni della tripla elica

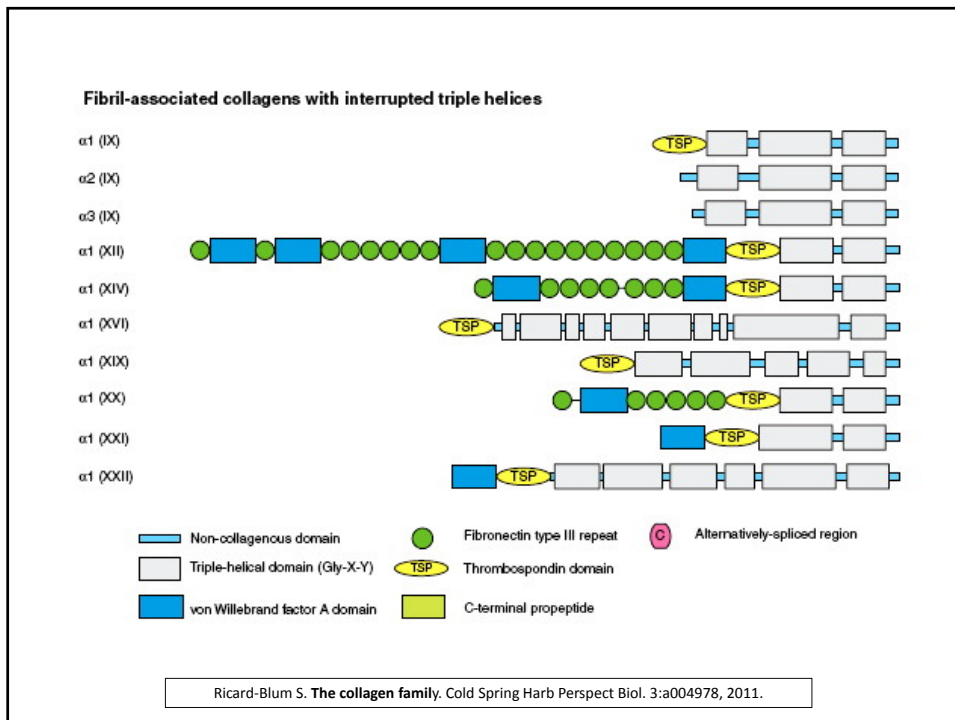
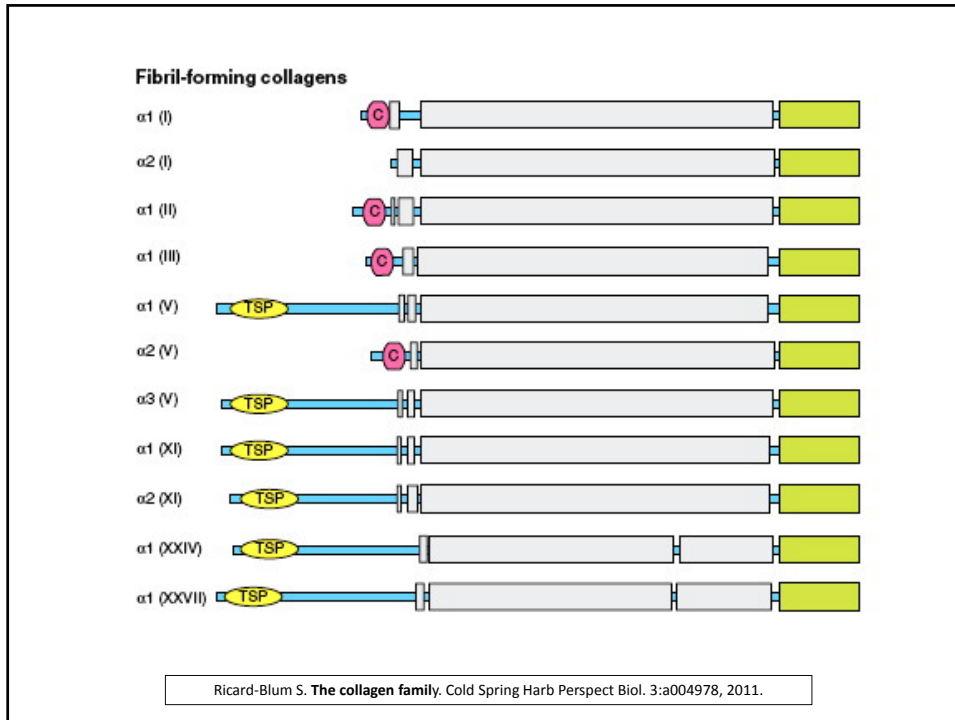
C: collagene di collegamento

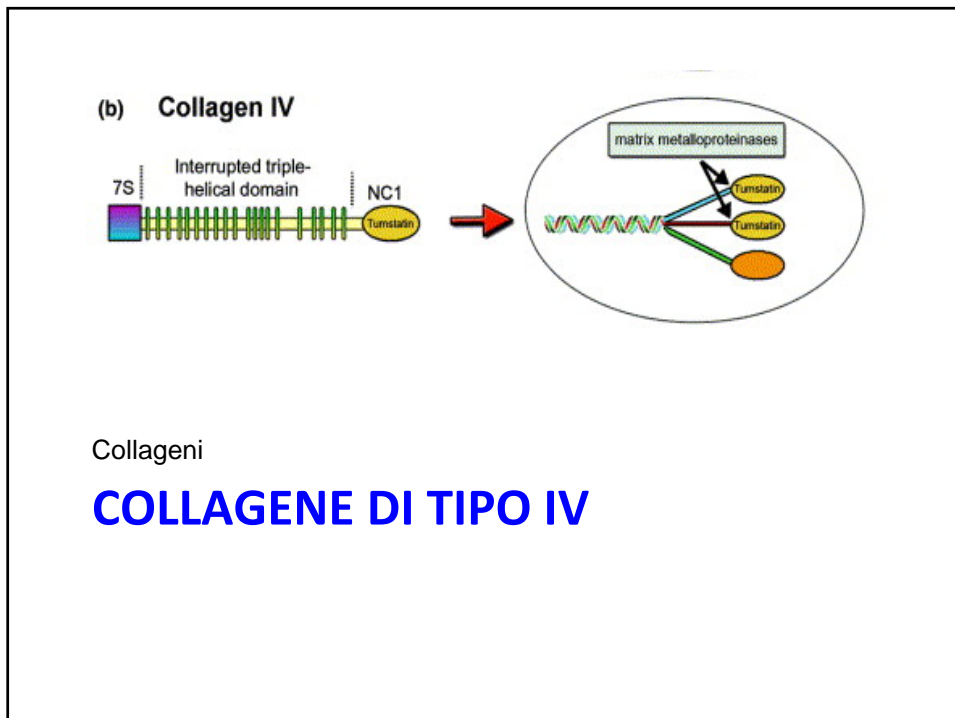
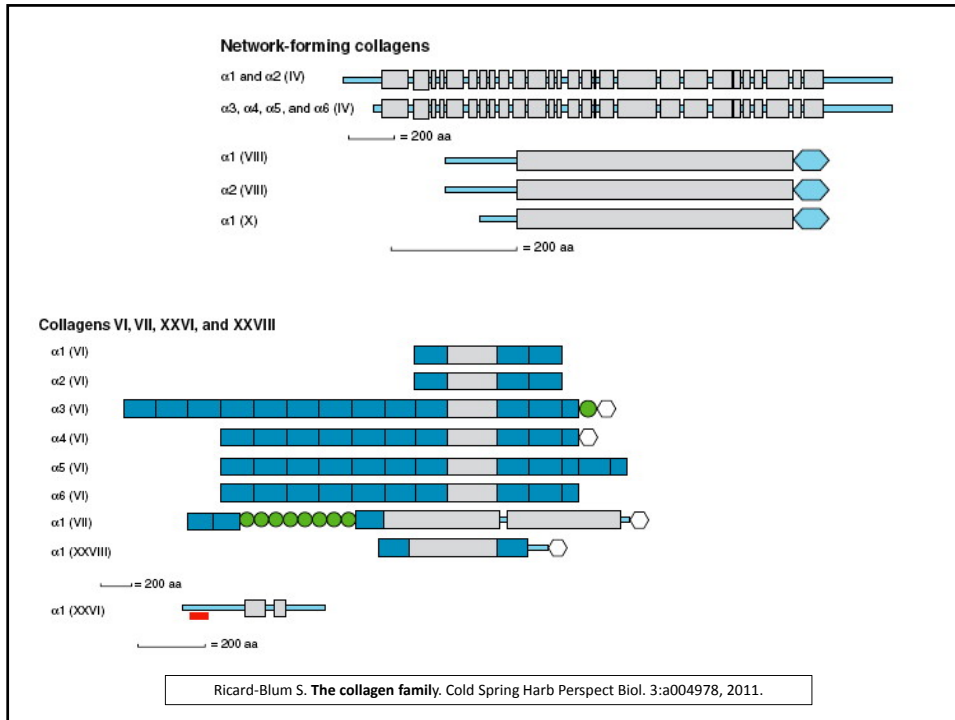
Hynes RO, Naba A. Overview of the matrisome--an inventory of extracellular matrix constituents and functions. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012 Jan 1;4(1):a004903.

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" (FACIT)**; le interruzioni nel cominio collagene permettono il piegamento. Questo e altri collagene FACIT 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.

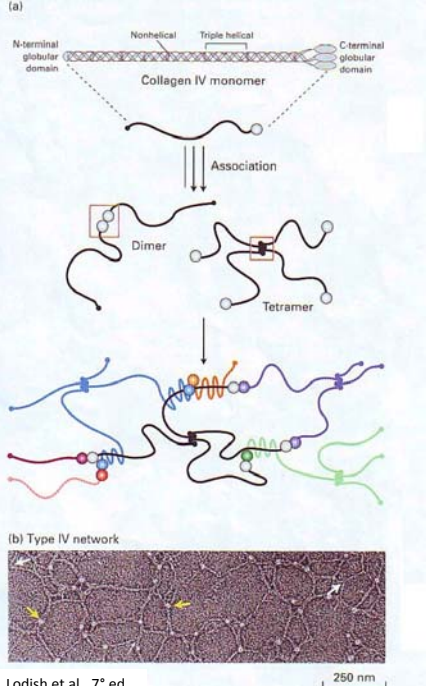
Hynes RO, Naba A. Overview of the matrisome--an inventory of extracellular matrix constituents and functions. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012 Jan 1;4(1):a004903.





Collagene di tipo IV (reticolare, non fibrillare)

- ✚ Ci sono 6 catene α del collagene IV; combinazioni di 3 catene α formano le unità di base del coll IV.
- ✚ Ciascuna delle catene α ha tre domini:
 - ◆ Un dominio **N-terminale** (7S)
 - ◆ Un grande **dominio centrale a tripla elica**
 - ◆ Un dominio **C-terminale globulare non-collagenoso 1 (NC1)**.
- ✚ **I domini terminali** sono coinvolti in **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 disolfuro**.



(a)

N-terminal globular domain Nonhelical Triple helical C-terminal globular domain

Collagen IV monomer

Association

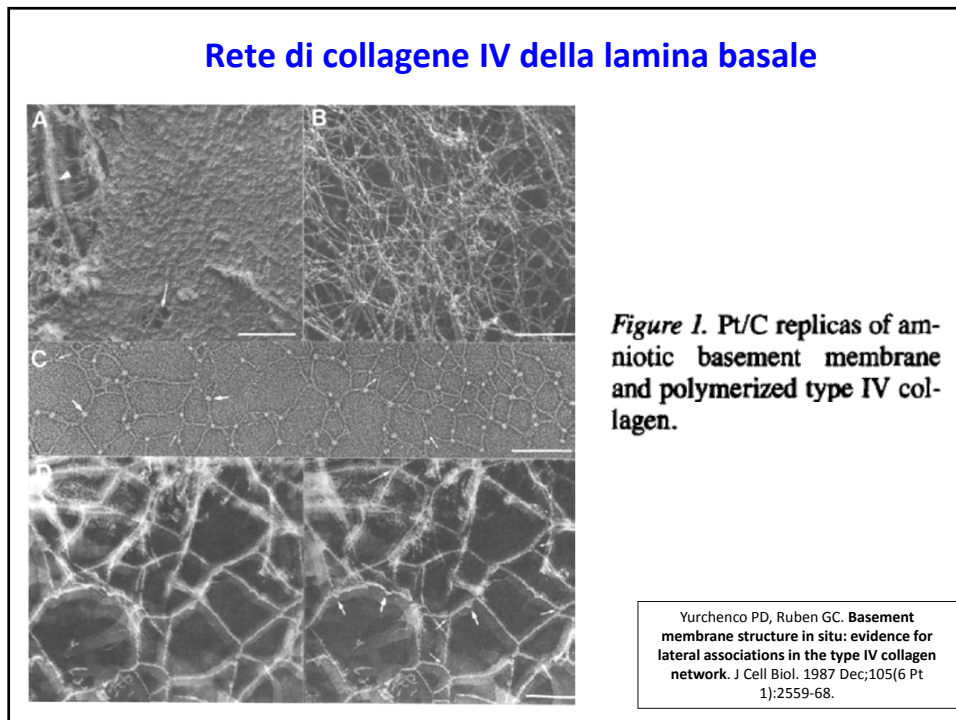
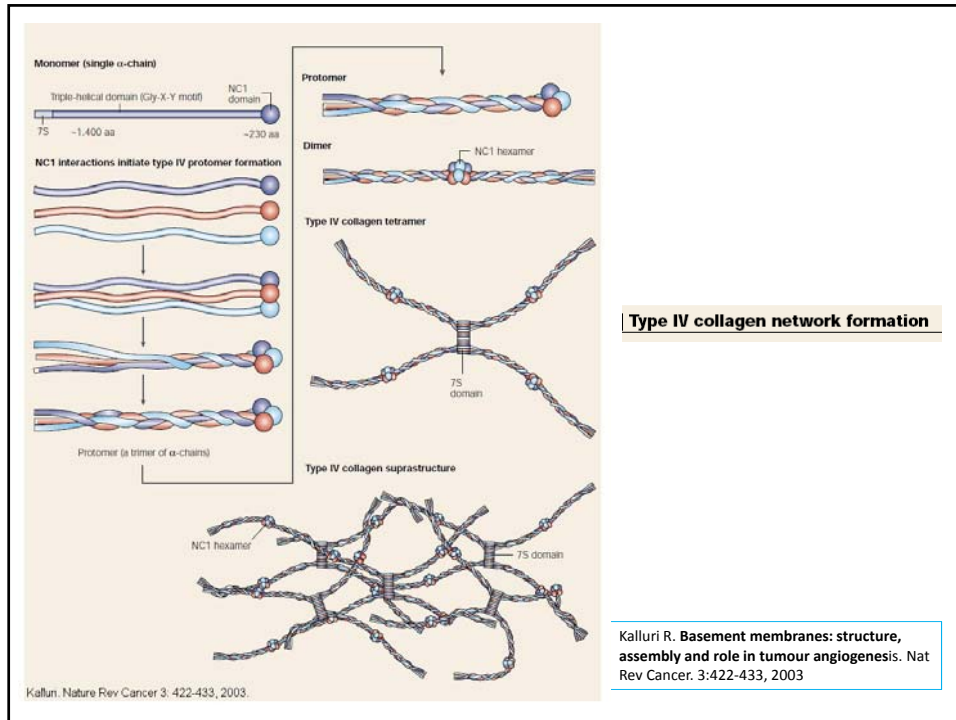
Dimer Tetramer

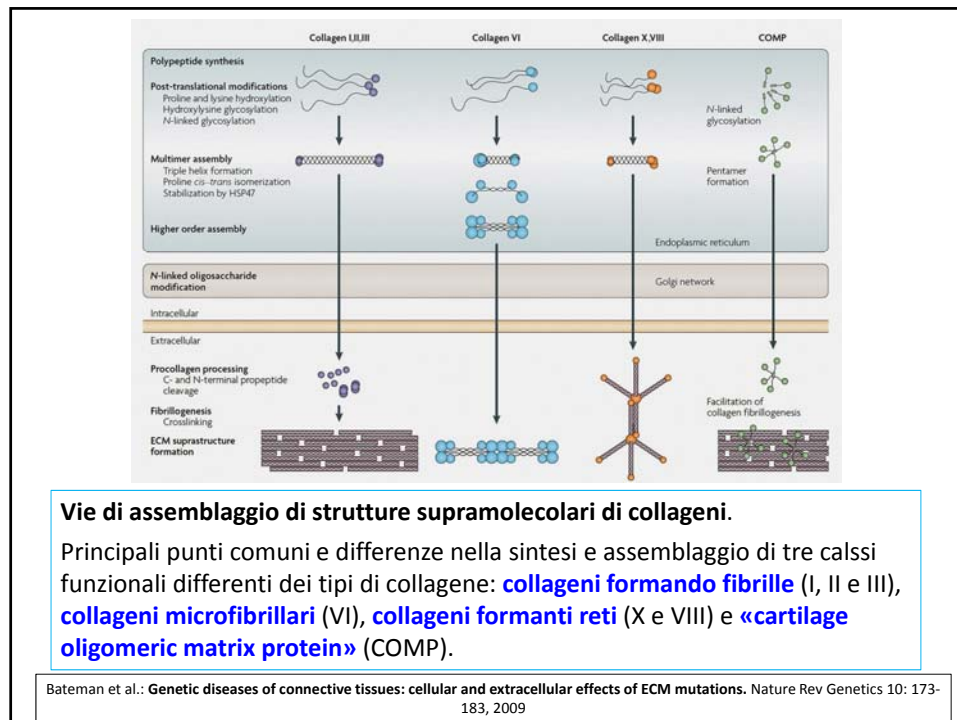
(b) Type IV network

Lodish et al., 7^a ed. 250 nm

Struttura e assemblaggio del collagene di tipo IV

- Questa molecola lunga 400 nm ha un **piccolo dominio globulare**, non collagenoso (NC), nel **N-terminale** e un **grande dominio globulare** nel **C-terminale**.
- La tripla elica è **interrotta da segmenti non-elicotidali** che introducono **snodi flessibili**.
- Interazioni laterali tra segmenti a tripla elica e interazioni testa-testa e coda-coda fra i domini globulari formano dimeri, tetrameri e complessi di maggiore ordine, dando origine ad una **rete estesa e sottile**.
- Alla stabilità della rete contribuiscono molteplici e insoliti legami (-S=N-) o tioester fra idrossilisine (o lisine) e residui di metionina che legano covalentemente alcuni C-domini adiacenti.





Seminario

Collagene di membrana e proteine di membrana simili al collagene (1)

✚ Questo sotto-gruppo comprende collagene omotrimerici XIII, XVII, XXIII, XVII e proteine di membrana tipo-collagene quali ad esempio la ectodisplasina, il “macrophage receptor with collagenous structure” (MARCO) e i recettori “scavenger” dei macrofagi, che finora non erano considerati collagene.

- 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 collagene, 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** quando 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 collagenoso (a 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 collagene 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 **sindrome 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 componenti del complemento che danneggiano la lamina basale. E' quindi un esempio di malattia autoimmune.

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

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 fibrillogenasi 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 anomalo.

<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://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

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 di 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.

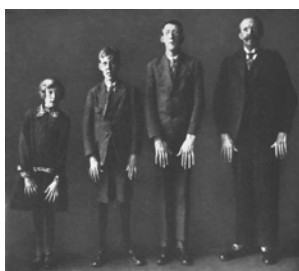
http://it.wikipedia.org/wiki/Sindrome_di_Ehlers-Danlos

Seminario

Table 1. Types of Ehlers Danlos Syndrome

Type	EDS Form	Clinical Features
I	Gravis	EDS classic features
II	Mitis	Mild expression of classic EDS features
III	Hypermobile	Marked joint laxity
IV	Vascular	Severe life-threatening vascular hemorrhage
V	X-linked	Features similar to type II (different inheritance)
VI	Ocular / scoliosis	Significant eye problems
VII	Arthrochhalasis	Joint hyperlaxity and congenital dislocations (see discussion)
VIII	Periodontal	Dental problems and classic EDS features

<http://path.upmc.edu/cases/case504/dx.html>



Patologie del connettivo

SINDROME DI MARFAN

http://25.media.tumblr.com/tumblr_lpdvar5zm81adtizho1_500.jpg
<http://inmozartsfootsteps.com/1032/paganini-violinist-helped-by-marfan-syndrome/>
http://www.beltina.org/pics/marfan_syndrome.jpg

Seminario

Sindrome di Marfan [1]

- ✚ La sindrome di Marfan è una patologia autosomica ereditata come 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://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-β"**, **sequestrandolo** e quindi non permettendo che eserciti la sua azione biologica.
- ✚ Il TGF- β 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-β** 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