

Il Collagene

❑ Costituente del **tessuto connettivo**, insieme a elastina, fibrillina e proteoglicani, tutti prodotti da fibroblasti, condroblasti, osteoblasti

❑ La proteina + abbondante nei mammiferi (25% del loro peso): presente in cartilagine, tendini, legamenti, osso, matrice extracellulare, membrane basali, cornea e cristallino.

❑ Filogeneticamente molto antico: già presente nei Poriferi (600 milioni di anni fa)



❑ >10 tipi diversi, codif. da almeno 18 geni; 30% dei residui aa. è Gly

❑ Insolita composizione aa: 30% Gly, 20% Pro e OH-Pro (basso valore nutrizionale)

Struttura del collagene

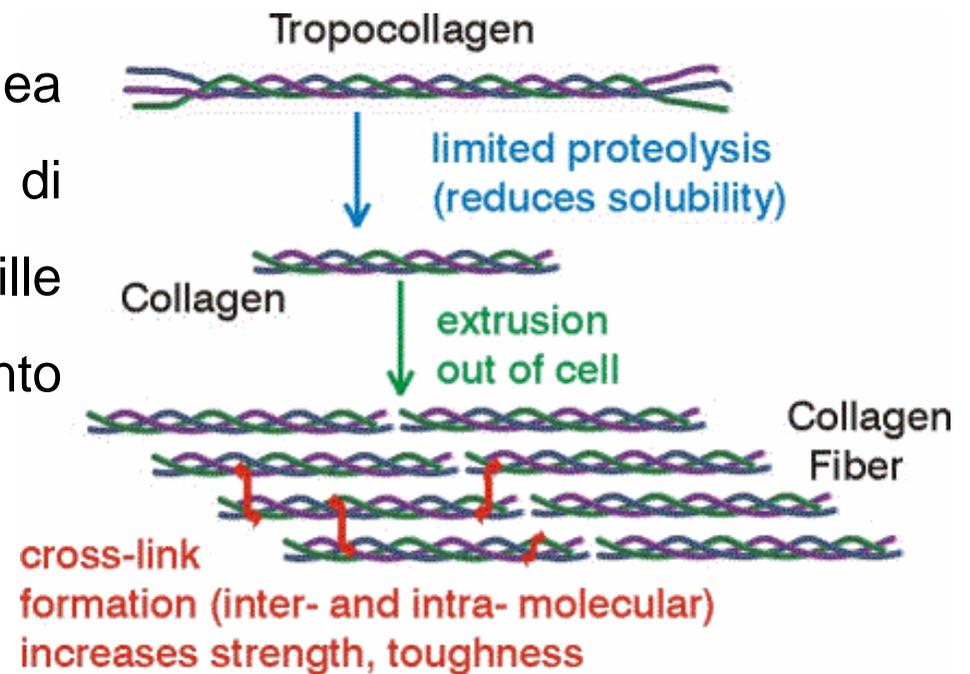
- ❑ Unità costitutiva è il tropocollagene (~ 300 kDa): formato dall'unione di 3 catene polipeptidiche avvolte in una tripla elica destrorsa molto stretta (elica del collagene) di 300 x 1.5 nm.
- ❑ Struttura primaria generale di una singola catena (c.a 10³ residui): Gly-X-Y₃₃₀ circa 100 residui X sono Pro/Lys e 100 residui Y sono 4-OH-Pro/5-OH-Lys
- ❑ Struttura secondaria di una singola catena: elica sinistrorsa (struttura ordinata né α né β) stabilizzata da ponti H; 3 residui per giro

www.fisiokinesiterapia.biz

Segue struttura...

□ 3 eliche sinistrorse sono avvolte una sull'altra a formare un'elica destrorsa (avvolta in senso orario), l'unità di tropocollagene, stabilizzata da legami deboli (ponti H) e anche covalenti → molto resistente alla trazione, ma non elastica (cime delle navi!).

□ La polimerizzazione spontanea (extracellulare!) delle unità di tropocollagene forma le fibrille collagene. Periodicità allineamento genera striature di 64 nm.

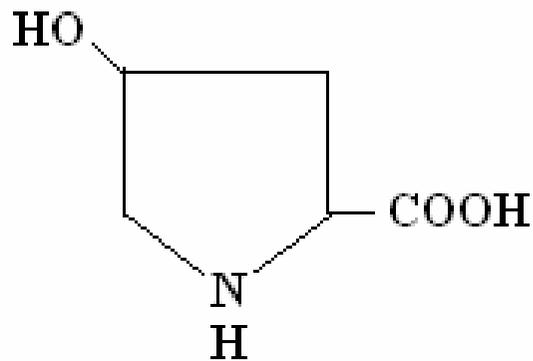


Tipi di collagene (almeno 12 tipi)

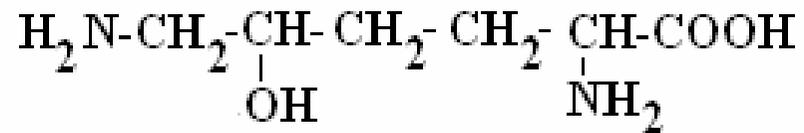
<i>tipo</i>	<i>Geni e formula peptidica</i>	<i>distribuzione</i>
I	Col 1A1; Col1A2 $2\alpha_1 + 1\alpha_2$	Pelle, tendini, osso, tessuto cicatriziale
II	Col 2A1 $3\alpha_1$	Cartilagine articolare, vitreo
III	Col3A1 $3\alpha_1$	Tessuto di granulazione, pelle, muscolo (insieme al tipo I)
IV	Col4A1; Col4A2 $2\alpha_1 + 1\alpha_2$ Non fibrillare	Membrane basali; cristallino
V	Col 5A1; Col5A2 $2\alpha_1 + 1\alpha_2$ Non fibrillare	Tessuto interstiziale (insieme al tipo I)

Sintesi collageno (fibrillare)

- ❑ Composizione aa. peculiare: 1 aa su 3 è Gly (Gly-X-Pro/Lys): Gly è l'unico aa. che riesce a stare dentro la tripla elica;
- ❑ Specifici residui di Pro e Lys sono idrossilati nel Golgi a 4-OH Pro e 5-OH Lys (richiede vit. C!), importanti per formazione ponti H intra- e inter-molecolari → formazione tripla elica → secrezione nello spazio extracellulare



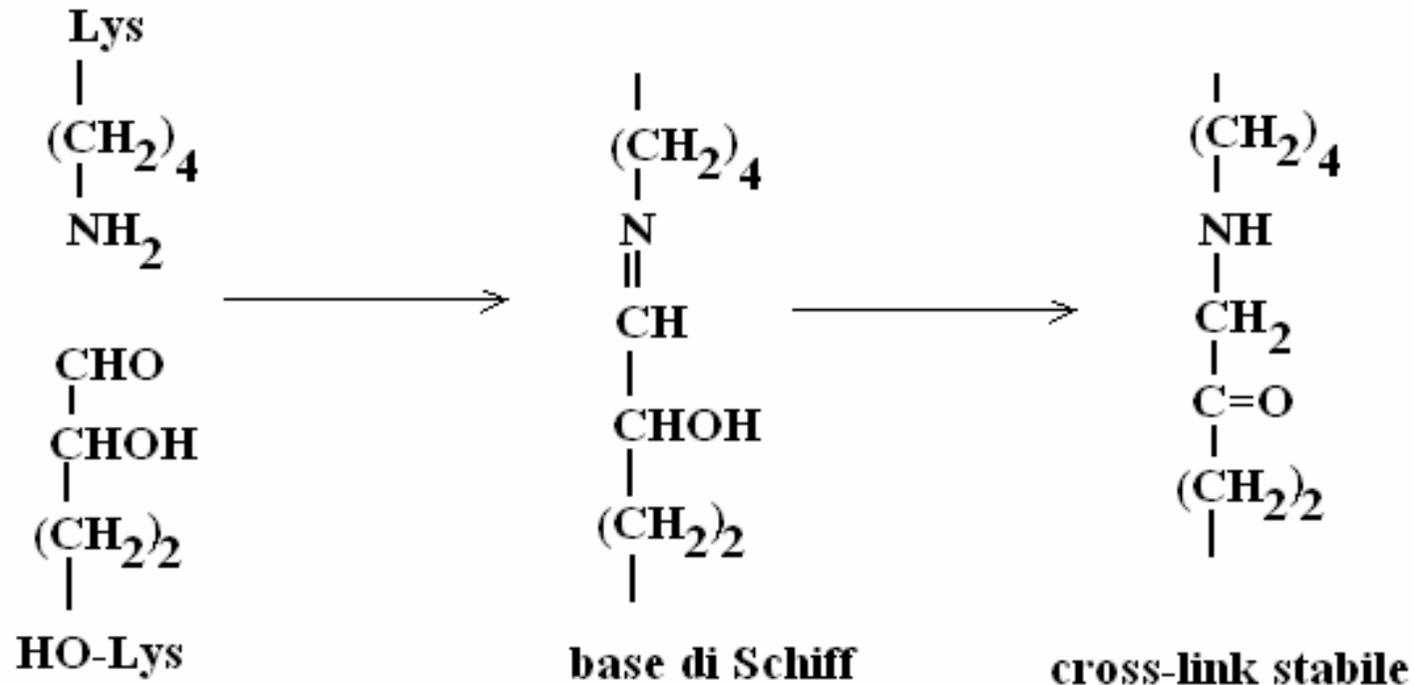
4-OH Pro



5-OH Lys

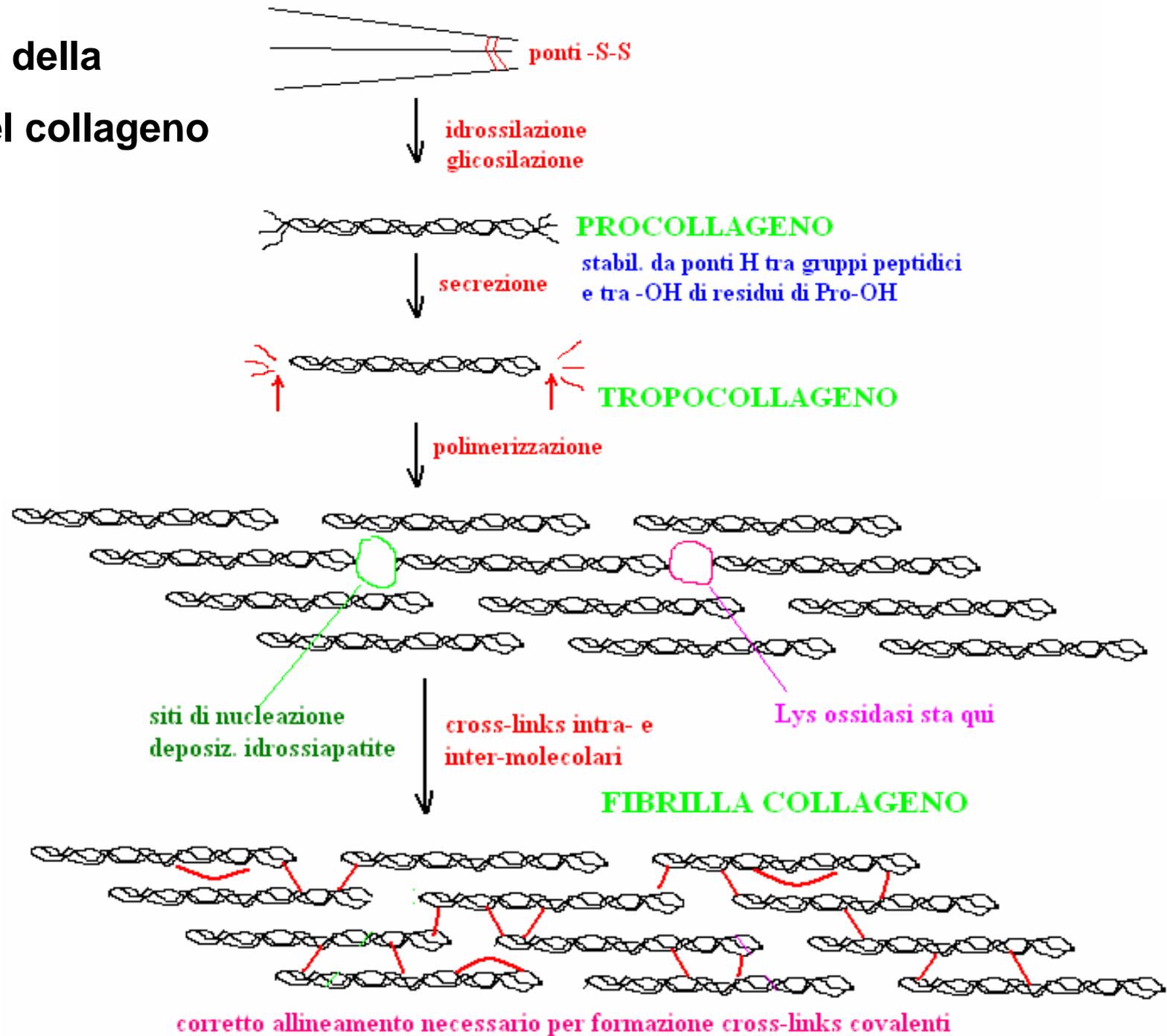
- ❑ **Prolil- e lisil-idrossilasi** sono diossigenasi: trasferiscono entrambi gli atomi di O_2 su 2 diverse molecole; contengono Fe^{2+} ; ascorbato serve a mantenerlo ridotto; sono sito-specifiche.
- ❑ Rimozione enzimatica dei peptidi NH_2 - e $COOH$ -terminali (non avviene nel collagene tipo IV e V) → tropocollagene
- ❑ Spontaneo assemblaggio delle molecole di tropocollagene in fibrille (inizialmente stabilizzate da ponti H)
- ❑ Deaminazione ossidativa di ϵ -aminogruppi di Lys e HO-Lys a $-CHO$ (allolisina) da parte di **lisil ossidasi** (contiene Cu^{2+})
- ❑ Condensazione aldolica (non enzimatica) tra due allolisine e/o formazione base di Schiff tra $-CHO$ e $-NH_2$ di alloLys e Lys di catene diverse → **cross-links covalenti** intra- e inter-molecolari.

Formazione cross-links covalenti tra fibrille collagene



Le basi di Schiff tra residui di Lys e HO-Lys sono + stabili perché riarrangiano come mostrato sopra → importanza dell'idrossilazione (vit. C-dipendente)

Riepilogo della sintesi del collageno



Malattie del collagene

- ❑ Acquisite: scorbuto (deficit vit. C)
- ❑ Congenite (autosomiche dominanti): sindrome di Ehlers Danlos; osteogenesi imperfetta; sindrome di Marfan

Scorbuto

Deficienza di ac. ascorbico → insufficiente idrossilazione Lys e Pro → diminuita stabilità della tripla elica per riduzione dei cross-links covalenti tra fibrille (tutti i tipi di collagene)

Fragilità capillare, ematomi ed emorragie, lenta cicatrizzazione ferite, deficit accrescimento nei bambini.

Sindrome di Ehlers Danlos

almeno 10 tipi, diversi per patogenesi biochimica e gravità dei sintomi

Incidenza: <1:20.000

Trasmissione: Aut. Dom (tutti, tranne: tipi VI, VII, X (Aut. Recess.); tipo V (X-linked)

tipo VI

Deficienza Lys-idrossilasi (come scorbuto)

Come scorbuto, più deformità ossee e deficit accrescimento, iperestensibilità della pelle e articolare

tipo VII

Deficienza procollagene aminopeptidasi → mancata rimozione peptidi NH₂-terminali catene α → mancata polimerizzazione del tropocollagene in fibrille (collagene tipo I)

Iperlassità dei legamenti e delle articolazioni; lussazioni articolari (anca!);

Sindrome di Ehlers Danlos



Figure 1—Hyperelastic facial skin.



Figure 2—Extreme laxity and hypermobility of finger joints.



Iperlassità di legamenti;
iper mobilità articolare; aneurismi
aortici; emorragie interne
(intestino, utero)

Osteogenesi imperfetta

almeno 4 tipi con diversa patogenesi e gravità dei sintomi
tutte hanno in comune una diminuita sintesi di collagene tipo I
(mutazione nei geni Col 1 A1 e Col 1 A2)

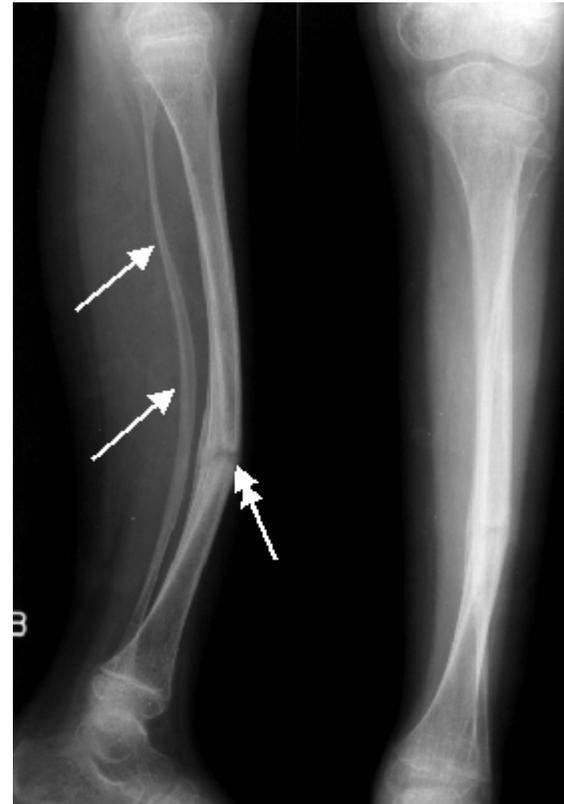
Incidenza: <1:10.000

Trasmissione: Aut. Dom

Tipo I è il meno grave: fratture ossee in età pediatrica

Tipo II è il + grave: gravi deformazioni ossee, insuff. resp., morte
pre- o immed. post-natale

Osteogenesi imperfetta



Deformità ossee, deficit accrescimento, fratture multiple spontanee, sordità, dentinogenesi difettosa.

Sindrome di Marfan

Mutazione della fibrillina (FBP1, cr. 15), che forma microfilamenti cui aderisce l'elastina nel tessuto connettivo (particolarmente nella parete vasale e nel cristallino).

Incidenza: 1:5.000 (la + frequente tra le malattie del "collagene")

Trasmissione: Aut. Dom

Lussazione cristallino, dilatazione-aneurismi aorta e difetti valvolari cardiaci (prolasso mitrale).

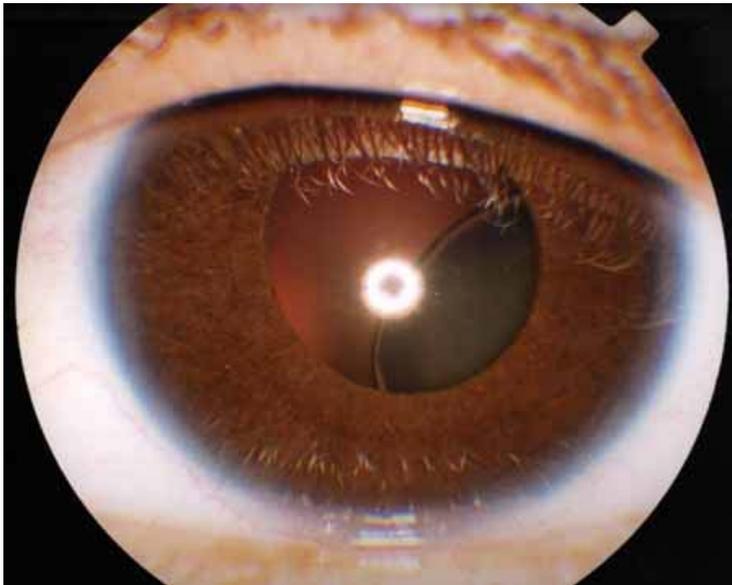
Arti e dita lunghi e sottili (dolicoostenomelia, aracnodattilia).

Ipermobilità articolare, scoliosi.

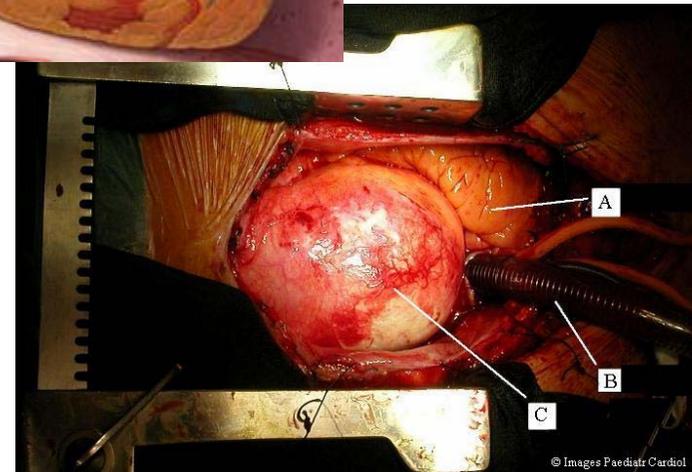
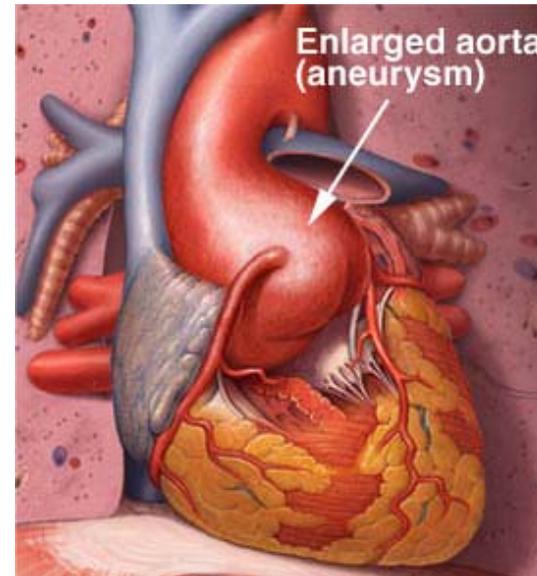
Sindrome di Marfan



Iperlassità legamenti



Lussazione cristallino



Aneurisma aorta ascendente

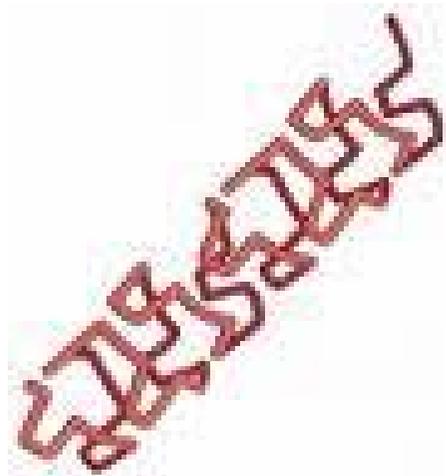
Elastina

Unità costitutiva è la tropoelastina (P.M. 70 kDa)

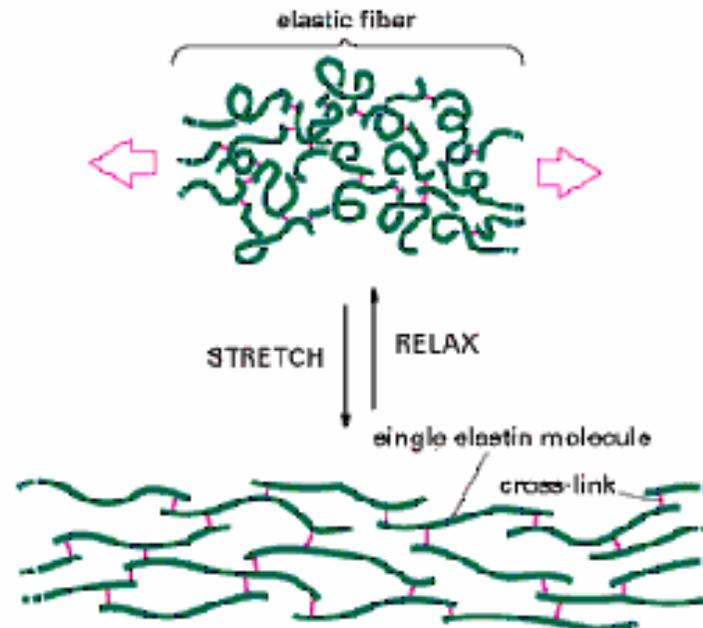
Composiz. aa. particolare: 30% Gly, 20% Ala, 15% Val, 10% Pro

seq. Val-Pro-Gly-Val genera “curva β ” \rightarrow n curve β generano “spirale β ”

legami intercatena: 3 alloLys + 1 Lys (desmosina)



Spirale β



Proteoglicani (o mucopolisaccaridi)

- ❑ Si differenziano dalle glicoproteine per il + elevato contenuto glucidico (>95% in peso)
- ❑ Contengono **unità disaccaridiche** ripetute (un'esosammina e un acido uronico)
- ❑ **6 classi** diverse, a seconda dell'unità disaccaridica
- ❑ sono **polianioni** (gr. solforici e carbossilici) → molto idratati
- ❑ funzioni di lubrificanti (liq. sinoviale); setaccio molecolare; sostegno cellulare
- ❑ sono associati alla membrana plasmatica cellulare mediante proteine di adesione (non c'è distinzione netta tra dove finisce la cellula e inizia la matrice extracellulare!)
- ❑ mediano **adesione** cellula-substrato
- ❑ l'inabilità genetica a degradarli dà le **mucopolisaccaridosi**

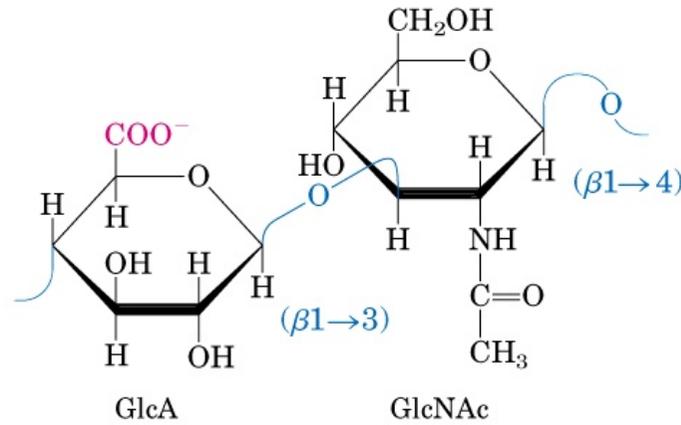
<i>Tipo di proteoglicano</i>	<i>Struttura unità disaccaridica</i>	<i>Commenti</i>
Ac. ialuronico	Ac. glucuronico+N-acetil-glucosammina (β 1,3)	L'unico non solforato e non legato cov. a proteine E' lo "scheletro" dei proteoglicani P.M. 10^5 - 10^7
Condroitin solfato	Ac. glucuronico+N-acetil-galattosammina (β 1,3)	Proteina "core" di 200 kDa Legame O-glucosidico con Ser P.M. $>2 \times 10^6$ Solforato (SO_3^-) sul C6 dello zucchero
Dermatan solfato	Come condroitin solfato, ma con ac. iduronico anziché glucuronico	Solforato
Eparina	Unità disaccaridica come dermatan solfato	Intracellulare nei mastociti Alto grado di solforazione Anticoagulante: lega antitrombina III e il complesso lega e inattiva fatt. coagul. (serin proteasi)
Cheratan solfato	Galattoso+N-acetil glucosammina	

Glycosaminoglycan

Repeating disaccharide

Number of disaccharides per chain

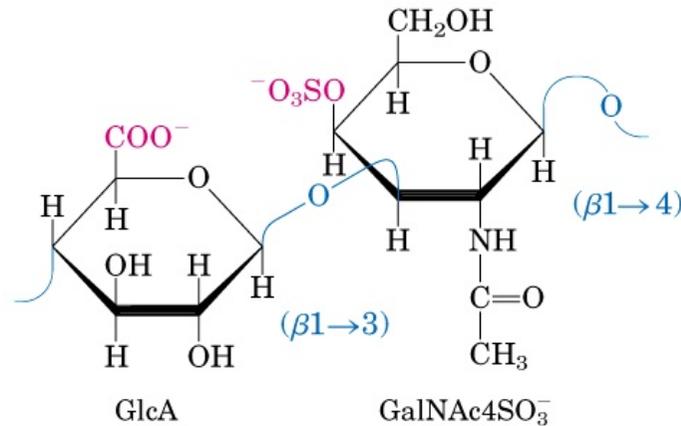
Hyaluronate



~50,000

N-acetyl
glucosamina +
glucuronato

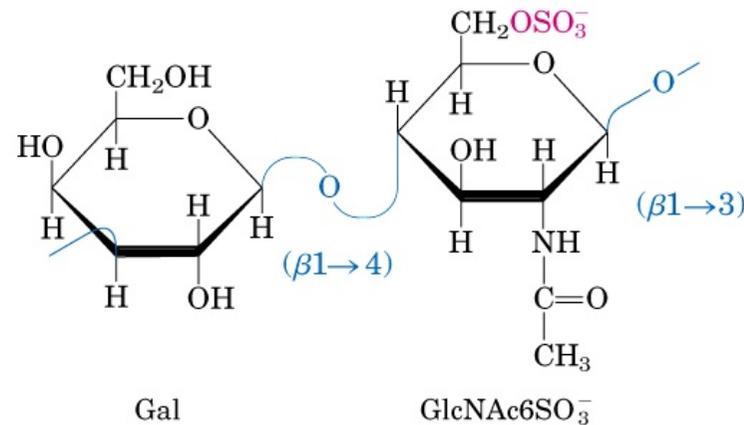
Chondroitin
4-sulfate



20-60

N-acetyl
galattosamina +
glucuronato

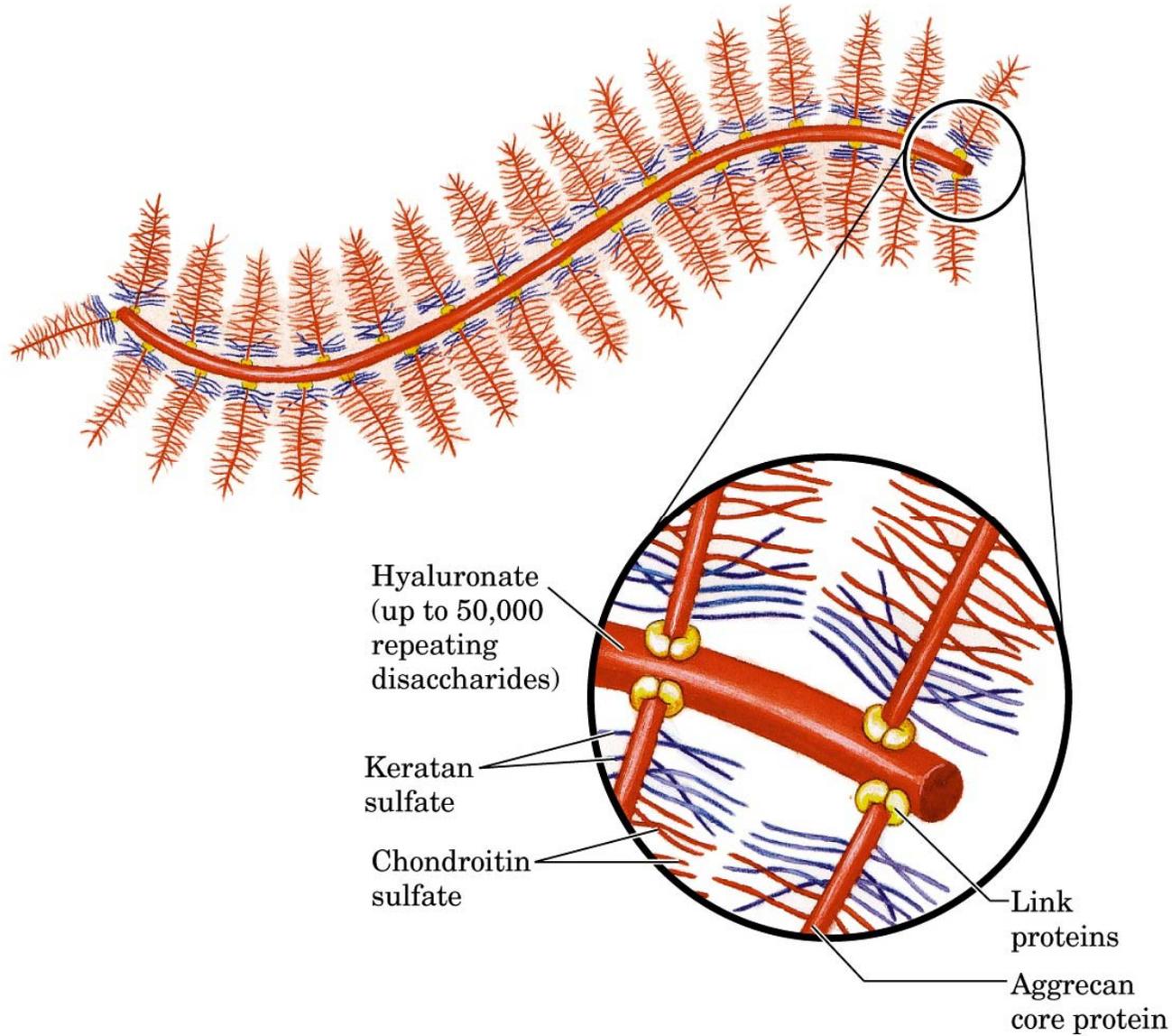
Keratan
sulfate



~25

N-acetyl
glucosamina +
Galattoso

Struttura di un proteoglicano



**non c'è distinzione netta tra dove finisce la cellula e dove inizia la
matrice extracellulare**

