

In base alla forma complessiva della struttura tridimensionale le proteine sono classificate in:

- globulari → citosolubili → funzionali (enzimi, di trasporto ecc.)
- e - fibrose → insolubili → strutturali di supporto e protettive (citoscheletro, actina, collagene ecc.)

1

www.sunhope.it - Champ, R. Harvey, D. R. Feller, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

Collagene

Proteina (glicoproteina) più abbondante nel corpo umano (25% del totale)

- Fegato 4%
- Polmoni 10%
- Aorta 20%
- Cartilagine 50%
- Osso 23%
- Cornea 68%
- Pelle 72%

2

www.sunhope.it - Champ, R. Harvey, D. R. Feller, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

Collagene: la tripla elica del collagene è la proteina dei vertebrati più abbondante. Le sue fibre sono resistenti e insolubili, partecipano alla costituzione di ossa, denti, cartilagine, tendini, matrice fibrosa della pelle e pareti dei vasi sanguigni.

Struttura: tre catene polipeptidiche avvolte, 30 tipi diverse di catene per 19 varietà di collagene presenti nei tessuti di uno stesso individuo. Varietà più comune, il Tipo I (2 catene α_1 e 1 catena α_2), MW 285 kD, larghezza 14 Å, lunghezza 3000 Å

1/3 dei suoi residui sono Gly, 15-30% Pro e 4-idrossi-Pro (Hyp) in quantità minore 3-idrossi-Pro e 5-idrossi-Pro

3

www.sunhope.it - Champ, R. Harvey, D. R. Feller, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

Composizione in aminoacidi

- Glicina (33%)
- Prolina (13%), temperatura critica 24°C
- 4-idrossiprolina e 3-idrossiprolina (9%), temperatura critica 39°C, modificazioni posttranzlazionali di Pro

4

www.sunhope.it - Champ, R. Harvey, D. R. Feller, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

Struttura: la conformazione della **Pro** impedisce la formazione di α -elica, e mancano i gruppi N-H che la stabilizzano con legami idrogeno. Il collagene forma ugualmente una struttura elicoidale, **Sinistrosa** con circa 3 residui per giro.

Tre catene parallele si arrotolano una sull'altra con un avvolgimento **destrorso** moderato.

Il **terzo residuo*** di ogni catena viene a trovarsi al centro della **tripla elica** che è così compatta che soltanto le catene laterali della Gly (H) possono adattarsi ad occupare uno spazio così limitato.

inoltre →

5

www.sunhope.it, Champ, R. Harvey, D. R. Feller, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

TRIPLA ELICA DEL COLLAGENO

Le eliche polipeptidiche sinistresse si avvolgono l'una sull'altra formando una struttura superelicoidale destrorsa.

6

© DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

Serie ripetuta di 3 aminoacidi nella sequenza Gly-X-Y
X=Pro e Y=HyPro

Right-handed triple helix

α -2
 α -1
 α -1

Hydroxyproline

Typical sequence in left-handed collagen helix (α -1 and α -2)

Gly
Pro Pro X

7

www.sunhope.it, Champ, R. Harvey, D. R. Feller, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

Molecole di collagene

Fibrilla di collagene

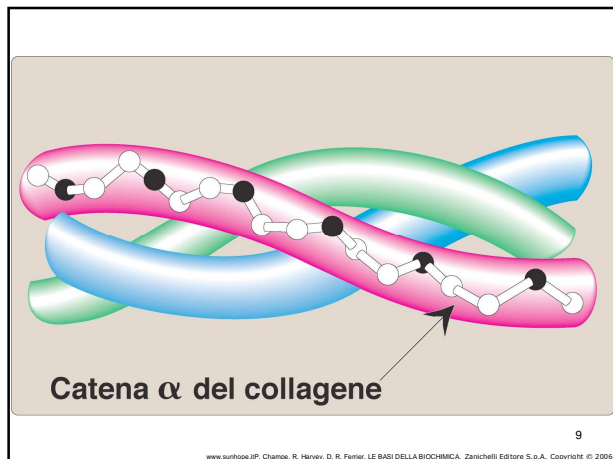
Colorazione poco intensa nelle regioni prive di spaziature.

Colorazione intensa nelle regioni contenenti le spaziature.

La disposizione sfalsata delle molecole di collagene e all'origine dell'aspetto striato che assumono le fibrille in seguito alla colorazione negativa.

8

www.sunhope.it, Champ, R. Harvey, D. R. Feller, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006



Tipi di collagene

- >25 catene α
- Ciascuna catena codificata da un gene differente
- In teoria, 300 molecole diverse di tropocollagene
- In realtà, solo 20 esistenti (2001), 6 principali

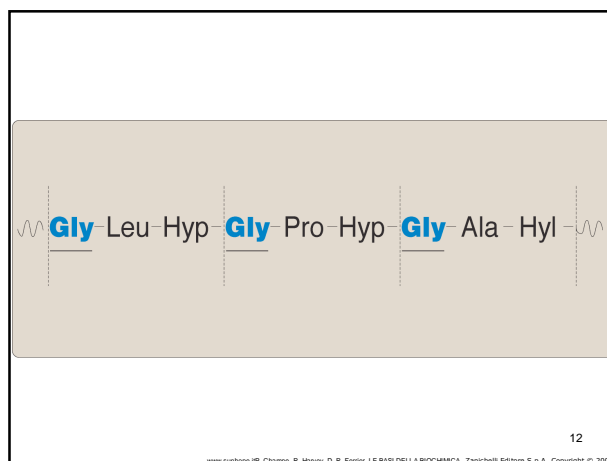
10

www.sunhope.it/P. Champé, R. Harvey, D. R. Ferris, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

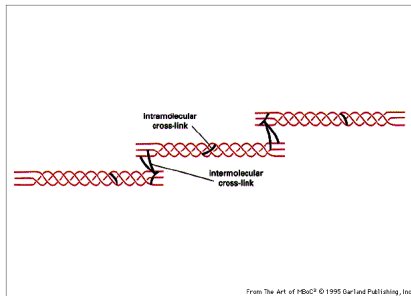
TIPO	DISTRIBUZIONE NEI TESSUTI
	Collageni che formano delle fibrille
I	Pelle, ossa, tendini, vasi sanguigni, cornea
II	Cartilagine, dischi intervertebrali, corpo vitreo
III	Vasi sanguigni, pelle fetale
	Collageni che formano dei reticolati
IV	Membrane basali
VII	Al di sotto degli epitelii pavimentosi stratificati
	Collageni associati alle fibrille
IX	Cartilagine
XII	Tendini, legamenti e qualche altro tessuto

11

www.sunhope.it/P. Champé, R. Harvey, D. R. Ferris, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006



Legami intra - e inter-molecolari covalenti Lys-Lys



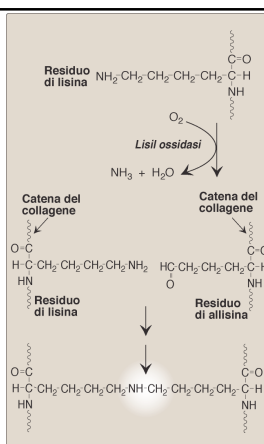
From The Art of F&B© 1995 Garland Publishing, Inc.
www.sunhope.it, Champé, R. Harvey, D. R. Ferris, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

Legami intermolecolari covalenti Lys-Lys

- Enzima: lisil amino ossidasi
- Lys + Lys → aldeide + aldeide → cross-link aldolico
- Lys + Lys → Lys + aldeide → cross-link lysinorleucine (Base di Schiff)
- L'idrolisi di questi legami porta alla formazione di gelatina

14

www.sunhope.it, Champé, R. Harvey, D. R. Ferris, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006



15

www.sunhope.it, Champé, R. Harvey, D. R. Ferris, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

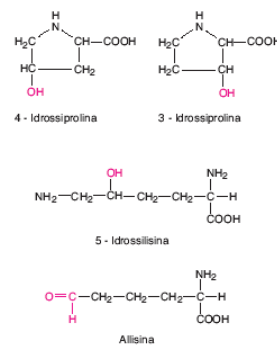
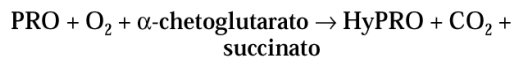


Fig. 2.37. Derivati di aminoacidi presenti nel collagene.
Le molecole di carboidrati sono legate al gruppo OH in posizione 5 della 5-idrossilisina attraverso un legame glicosidico di tipo III (vedi Figura 2.45).

16

A. Copyright © 2006

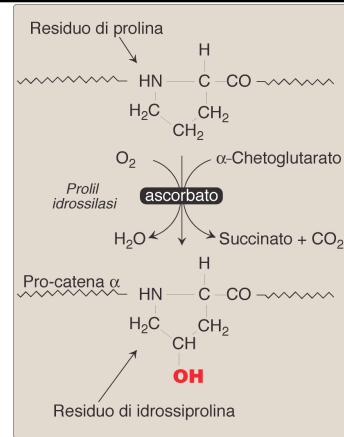
Idrossilazione di PRO



- Enzima: prolil idrossilasi
- Solo in presenza di Fe^{++} e acido ascorbico (vitamina C, potente agente riducente o antiossidante)
- Non sintetizzato nell'organismo umano (deve essere assunto con la dieta, prontamente assorbito)

17

www.sunhope.it, Champ, R. Harvey, D. R. Ferris, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006



18

www.sunhope.it, Champ, R. Harvey, D. R. Ferris, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

Carboidrati

- Carboidrati (glucosio e galattosio) conferiscono rigidità alla molecola
 - *0.5% in pelle
 - *4% in cartilagine
 - *>10% in lamina basale

9

www.sunhope.it, Champ, R. Harvey, D. R. Ferris, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

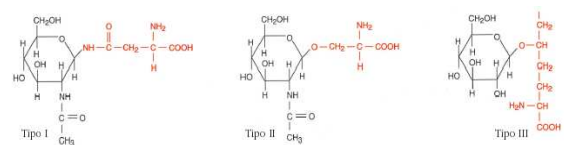


Fig. 2.45. Esempi di legami glicosidici con aminoacidi presenti nelle proteine. Il legame di tipo I è un legame N-glicosidico con l'atomo di azoto ammidico della catena laterale dell'Asn; il tipo II è un legame O-glicosidico con il gruppo OH della Ser o della Thr; il tipo III è un legame O-glicosidico con il gruppo OH in posizione 5 della 5-idrossilisina.

20

www.sunhope.it, Champ, R. Harvey, D. R. Ferris, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

Scorbuto

- Scarso intake di vitamina C o acido ascorbico
- Sintomi principali, lesioni epidermiche, fragilità dei capillari, difficoltà a riparare lesioni e ferite



Idrossilazione della lisina

21

www.sunhope.it, Champé, R. Harvey, D. R. Fenier, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

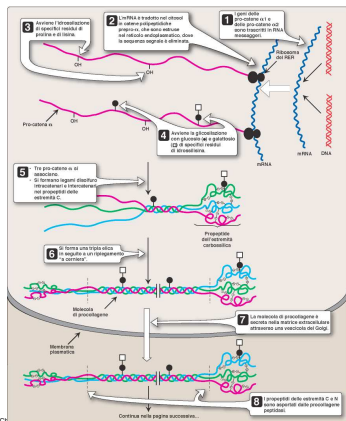
Biosintesi del collagene

- I fibroblasti della matrice extracellulare rispondono alle lesioni migrando sul sito della lesione e formando tessuto cicatriziale (collagene) in 2 fasi:
 - Intracellulare
 - *Trascrizione del DNA
 - *Pro-catene α
 - *Idrossilazione di PRO
 - *Glucosilazione
 - *Assemblaggio a formare le supereliche
 - Extracellulare
 - *Proteolisi dei C- e N-terminali del pro-collagene
 - *Impaccamento delle molecole
 - *Fibrille

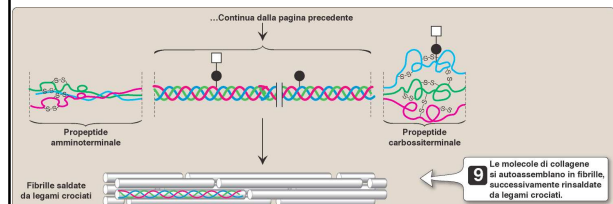
22

www.sunhope.it, Champé, R. Harvey, D. R. Fenier, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

- Intracellulare
 - *Trascrizione del DNA
 - *Pro-catene α
 - *Idrossilazione di PRO
 - *Glucosilazione
 - *Assemblaggio a formare le supereliche
- Extracellulare
 - *Proteolisi dei C- e N-terminali del pro-collagene
 - *Impaccamento delle molecole
 - *Fibrille

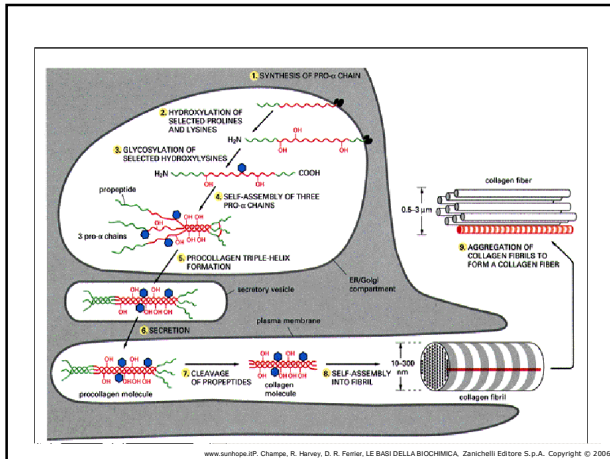


www.sunhope.it, C



24

www.sunhope.it, Champé, R. Harvey, D. R. Fenier, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006



www.sunhope.it, Champe, R. Harvey, D. R. Fenner, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

Degradazione del collagene

- Collagenasi extracellulari
- Lisosomi intracellulari
 - *Rimuovono i peptidi anormali
 - *Attività monitorabile con l'escrezione urinaria di HyPro, che non è metabolizzabile dall'organismo

26

www.sunhope.it, Champe, R. Harvey, D. R. Fenner, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

Patologie principali

- Osteogenesis imperfecta
- Sindromi di Ehlers-Danlos
- Scorbuto

27

www.sunhope.it, Champe, R. Harvey, D. R. Fenner, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

Più di 1000 mutazioni nei 22 geni che cod. per il collagene e la sua sintesi, sono causa di molte patologie. La sindrome di Ehlers-Danlos (EDS) si origina da: Carezza di lisil/prolil idrossilasi o carezza di procoll. peptidasi, o da mutazioni puntiformi della sequenza aminoacidica. Mutazioni del collagene di tipo III, importante componente delle arterie, è causa di disturbi vascolari potenzialmente letali. Si associa anche a lassità della cute, oltre che articolare.



28

www.sunhope.it, Champe, R. Harvey, D. R. Fenner, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

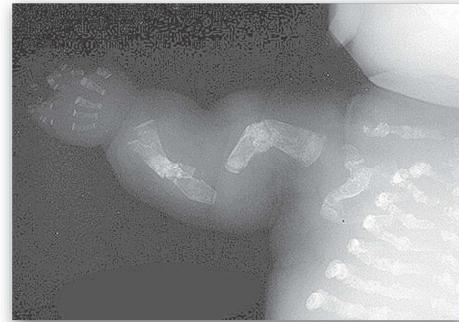
Sindromi di Ehlers-Danlos

- 10 fenotipi differenti
- Difetti post-translazionali con pro-catene α normali
- Sintomo: debolezza del collagene
- Tipo IV, autosomica dominante (ecchimosi diffuse, pelle translucida): difetto del collagene Tipo III
- Tipo VI, autosomica recessiva (iperestensibilità delle articolazioni, pelle elastica e scoliosi): difetto di lisil idrossilasi
- Tipo IX, recessiva X-linked, bassa attività di lisil ossidasi (difetto nel metabolismo del rame?) e basso cross-link inter- e intra-molecolare

www.sunhope.it/Champe, R. Harvey, D. R. Ferris, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

Osteogenesi imperfetta (OI) o sindrome delle ossa di vetro, comprende un gruppo eterogeneo di patologie ereditarie. Tipo I, OI tardiva, si manifesta nella prima infanzia con fratture secondarie a traumi di minore entità, si può ipotizzare se l'ecografia prenatale mostra incurvatura o fratture nelle ossa lunghe.

OI di tipo II o congenita, i pazienti muoiono prima della nascita o subito dopo il parto per insufficienza respiratoria



www.sunhope.it/Champe, R. Harvey, D. R. Ferris, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

Osteogenesis imperfecta

- Malattie genetiche a carico della struttura della molecola di collagene
- Sintomo: fragilità ossea
- Tipo I, autosomica dominante (mutazioni multiple): scoliosi, deformazione delle ossa lunghe, sclera blu, sordità
- Tipo II, autosomica recessiva (Gly \rightarrow Arg in $\alpha 1$): fatale (fratture multiple alla nascita)
- Tipo III, autosomica recessiva (Gly \rightarrow Arg sporadica in $\alpha 1$): deformazione delle ossa lunghe, dentatura scarsa, sclera blu
- Tipo IV, autosomica dominante (Gly \rightarrow Ser in $\alpha 1$), osteoporosi precoce

www.sunhope.it/Champe, R. Harvey, D. R. Ferris, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

ELASTINA

- L'**elastina** è una [proteina](#) costituente il [tessuto connettivo](#) che è [elastica](#) e permette a molti tessuti dell'organismo di tornare alla loro forma originaria dopo essere stati sottoposti a forze di stiramento o di contrazione. L'elastina è un costituente fondamentale della [pelle](#), conferendole la caratteristica risposta elastica quando il tessuto è sottoposto a tensioni meccaniche. Il [locus](#) è *Chr. 7 q11.1-21.1*,

32

www.sunhope.it/Champe, R. Harvey, D. R. Ferris, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

Composizione

- L'elastina è principalmente composta dagli amminoacidi glicina, valina, alanina, prolina e lisina.
- Strutturalmente è formata da molte molecole di tropoelastina (ad alfa-elica), idrosolubile e con massa molecolare di circa 70.000 dalton, legate da legame covalente formatosi in seguito a reazione catalizzata da lisil ossidasi. Il prodotto finale consiste in un voluminoso composto insolubile con resistenti legami crociati di lisina.
- Desmosina e isodesmosina sono proteine entrambe riscontrate nell'elastina.

33

www.sunhope.it, Champé, R. Harvey, D. R. Fenier, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

Localizzazione

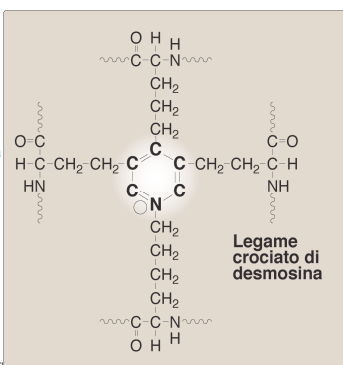
- L'elastina svolge un ruolo importante nelle arterie ed è particolarmente abbondante nei grandi vasi sanguigni come l'aorta. È anche un costituente strutturale molto importante dei polmoni, dei legamenti, della pelle, della vescica e della cartilagine.

34

www.sunhope.it, Champé, R. Harvey, D. R. Fenier, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

L'Elastina è un polimero insolubile formato da tropoelastina, una proteina lineare di 700aa., prevalentemente piccoli e apolari (gly, ala, val). Inoltre presenta pro, e lys, ma solo tracce di HyPro e manca di HyLys.

La tropoelastina viene secreta dalle cellule nello spazio extracellulare dove interagisce con una glicoproteina, la fibrillina, che ha funzione di impalcatura. Le lys di tre catene di tropoelastina vengono deaminate (D. Ossidativa) e le allisine di 3 catene di tropoelastina contigue con una lys, non modificata formano un legame crociato di desmosina



www.sunhope.it, Champé, R. Harvey, D. R. Fenier, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

Sindrome di Marfan dovuta ad una elastina sbagliata:

Le cause: La MFS è una malattia genetica, dovuta all'alterazione di un gene. All'inizio degli anni '90, è stato identificato sul cromosoma 15 il difetto genetico che causa la MFS. Si tratta di alterazioni (mutazioni) del gene della fibrillina-1 (FBN1). La fibrillina-1 è una grossa glicoproteina, che costituisce una componente importante delle fibre elastiche presenti nel tessuto connettivo. Le mutazioni che causano la MFS, e quindi una fibrillina-1 "difettosa", sono numerose: a tutt'oggi sono note circa 500 diverse mutazioni del gene FBN1 e questo rende particolarmente difficile effettuare una diagnosi genetica per identificare la presenza di una mutazione. Mutazioni nel gene della fibrillina-1 sono responsabili anche di altre malattie come la lussazione isolata familiare del cristallino e, in parte, dell'aneurisma aortico-toracico familiare, mentre un altro gene della fibrillina, localizzato sul cromosoma 5, è associato alla Sindrome di Beals.

Disturbi cardiovascolari.

I disturbi più severi riguardano il sistema cardiovascolare. Il problema maggiore è costituito dalla dilatazione dell'aorta

Disturbi dell'apparato scheletrico.

Le persone affette da MFS hanno un aspetto "dinoccolato" e longilineo, con arti e mani lunghe e sottili. Le articolazioni sono "lasse", con lussazioni spesso ricorrenti. Spesso è presente piede piatto. Si possono avere anche deformità della gabbia toracica come il petto carenato (sterno all'infuori) e il petto escavato (sterno verso l'interno), e problemi alla spina dorsale come scoliosi e lordosi di gravità variabile. Un altro difetto frequente è la miopia.

36

www.sunhope.it, Champé, R. Harvey, D. R. Fenier, LE BASI DELLA BIOCHIMICA, Zanichelli Editore S.p.A. Copyright © 2006

