

Riepilogo di Emoglobina, collagene, elastina e antitripsina

L' Hb è il trasportatore perfetto di O_2 fra i polmoni e i tessuti

- La P_{O_2} è alta negli alveoli e capillari polmonari, (100 mmHg) alla quale l' Hb è satura al 90%
- La P_{O_2} è invece bassa nei capillari dei tessuti (20-30 mmHg) alla quale l' Hb è satura al 50%
- Nel muscolo sotto sforzo, la P_{O_2} è ancora più bassa (fino a 5 mmHg) con l' Hb satura al 10%
- Queste notevoli variazioni della saturazione dell' Hb indicano che l' Hb cede grosse quantità di O_2 nei tessuti.
- La Mb invece rimarrebbe quasi completamente satura fra 100 e 20-30 mmHg, e quindi non sarebbe un buon trasportatore di O_2

Legame cooperativo dell' O₂

- Quando una molecola di O₂ si lega all'eme di una delle 4 subunità della Hb, aumenta l'affinità per l'O₂ delle rimanenti subunità. La prima molecola di O₂ si lega con difficoltà ma le successive molecole si legano con affinità crescente, come dimostrato dalla ripida pendenza della curva intorno a 20-30 mmHg. L'ultimo O₂ si lega con un'affinità 300 volte superiore alla prima

Effetto della CO₂ e del pH: Effetto Bohr

- **EFFETTO BOHR:** l' aumento della CO₂ e la riduzione del pH (che si manifestano nei tessuti metabolicamente attivi) determinano una riduzione dell' affinità dell' Hb per l' O₂, che viene così rilasciato
- Graficamente si ha uno spostamento a destra della curva di saturazione dell' Hb
- **L' effetto Bohr ha lo scopo di regolare il rilascio di O₂ nei vari tessuti in base all' attività metabolica dei tessuti stessi**

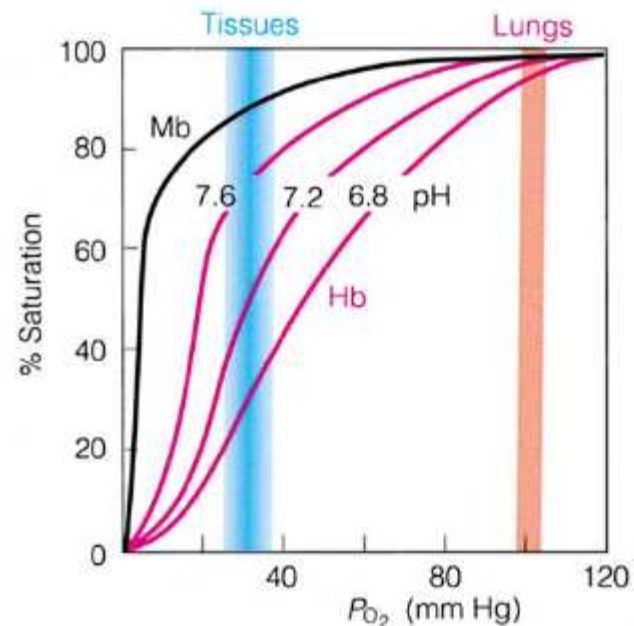


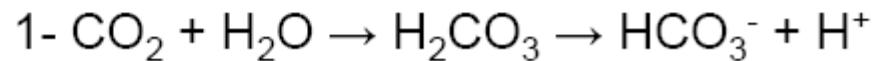
Figura da: Mathews, Van Holde e Ahern
"Biochimica" (2004, Casa Ed. Ambrosiana)

Trasporto della CO₂

- La **CO₂** prodotta dai tessuti viene trasportata ai polmoni sotto forma di:
 - **CO₂** disciolta come gas nel sangue
 - **ione bicarbonato** ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$)
 - **carbammato**, legato agli amminogruppi delle proteine ematiche, inclusa l' Hb:
$$\text{Hb-NH}_2 + \text{CO}_2 \rightarrow \text{Hb-NH-COO}^- + \text{H}^+$$
- L' Hb così modificata ha una **minore affinità per l' O₂**: l' O₂ viene così rilasciato in maggiore quantità e in maniera proporzionale alla produzione di CO₂ del tessuto stesso

Attività metabolica e pH

- Nei tessuti metabolicamente attivi il **pH** è più basso. Le fonti di H^+ sono:

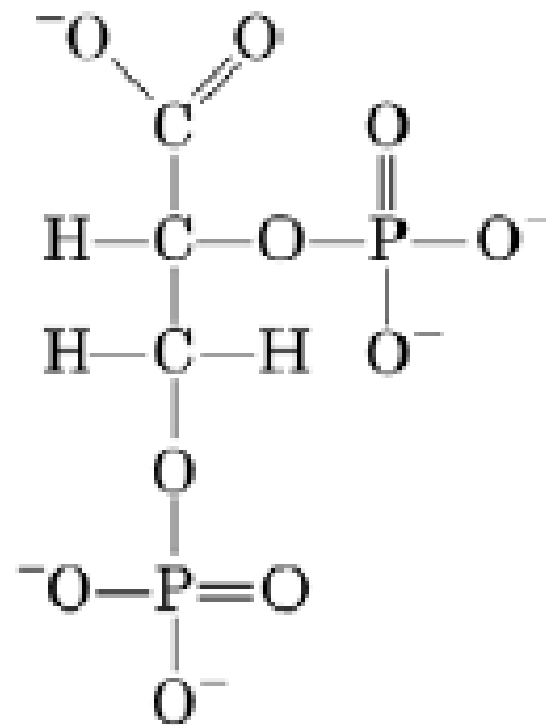


2- CO_2 che forma carbammati (vd. precedentemente)

3- acido lattico \rightarrow lattato + H^+ (glicolisi anaerobia nel muscolo)

- Gli ioni H^+ si legano all' Hb e hanno l' effetto di **diminuire l' affinità dell' Hb per l' O_2**
- Quindi anche una riduzione del pH causa un maggiore rilascio di O_2 nei tessuti metabolicamente attivi

- Vi sono altri fattori che possono influire sulla capacità dell'emoglobina di legarsi all'ossigeno, uno di questi è la **concentrazione di 2,3 bisfosfoglicerato**.
- Il 2,3 bisfosfoglicerato è un metabolita presente negli eritrociti in concentrazione 4-5 mM (in nessun'altra parte dell'organismo è presente in concentrazione così elevata).
- A pH fisiologico, il 2,3 bisfosfoglicerato è deprotonato ed ha su di sé cinque cariche negative; si va ad incuneare tra le due catene beta dell'emoglobina perché tali catene presentano un'elevata concentrazione di cariche positive.
- Le interazioni elettrostatiche tra le catene beta ed il 2,3 bisfosfoglicerato conferiscono una certa rigidità al sistema: si ottiene una struttura tesa che ha scarsa affinità per l'ossigeno; durante l'ossigenazione, poi, il 2,3 bisfosfoglicerato viene espulso.
- Negli eritrociti c'è un apparato apposito che converte l'1,3 bisfosfoglicerato (prodotto dal metabolismo) in 2,3 bisfosfoglicerato in modo che esso raggiunga una concentrazione di 4-5 mM e che quindi l'emoglobina sia in grado di scambiare l'ossigeno nei tessuti.



2,3-bifosfoglicerato (BPG)

2,3-Bifosfoglicerato

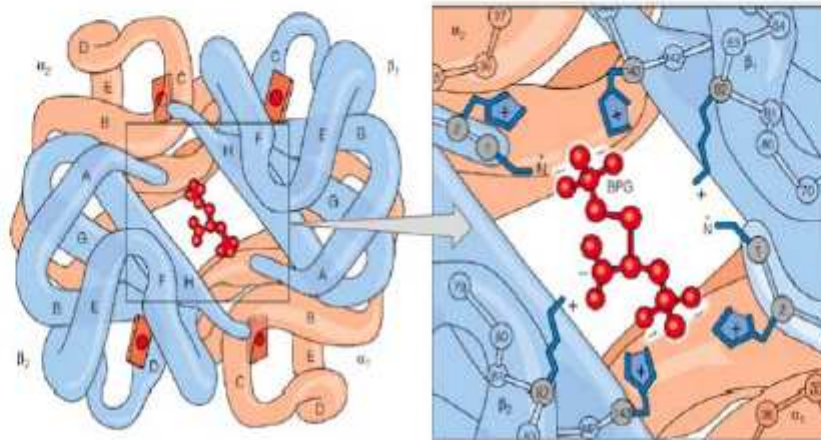
Effettore allosterico presente in concentrazioni variabili nella cellula (g. rosso) si lega con alta affinità in una nicchia prodotta da aa. con cariche +, il suo ruolo è quello di stabilizzare la forma deossi con conseguente maggior rilascio di ossigeno.

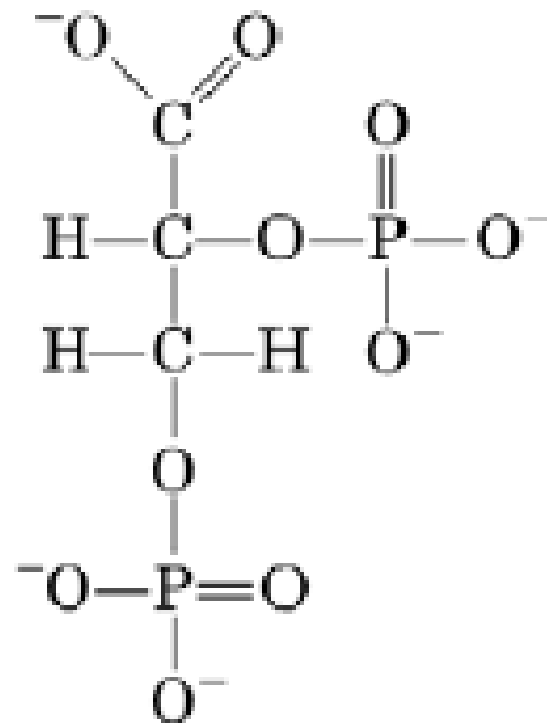
Permette l'adattamento immediato ad alte quote, e l'utilizzo dell'ossigeno materno dal feto Hb fetale due catene α e due catene γ al posto delle β .

Le catene γ hanno **Ser** al posto **His 143**, questo elimina due cariche positive dal sito per il **BPG**, riducendone l'affinità, l'assenza di BPG fa aumentare l'affinità dell'Hb fetale a scapito di quella materna

2,3 bisfosfoglicerato (BPG)

- Il legame cooperativo dell' O_2 da parte dell' Hb è dovuto ad una molecola (il BPG, sintetizzato nei GR da intermedio della glicolisi) che si lega in una cavità interna dell' Hb in contatto con tutte e 4 le sue subunità
- La concentrazione del BPG aumenta in alta montagna e nei fumatori





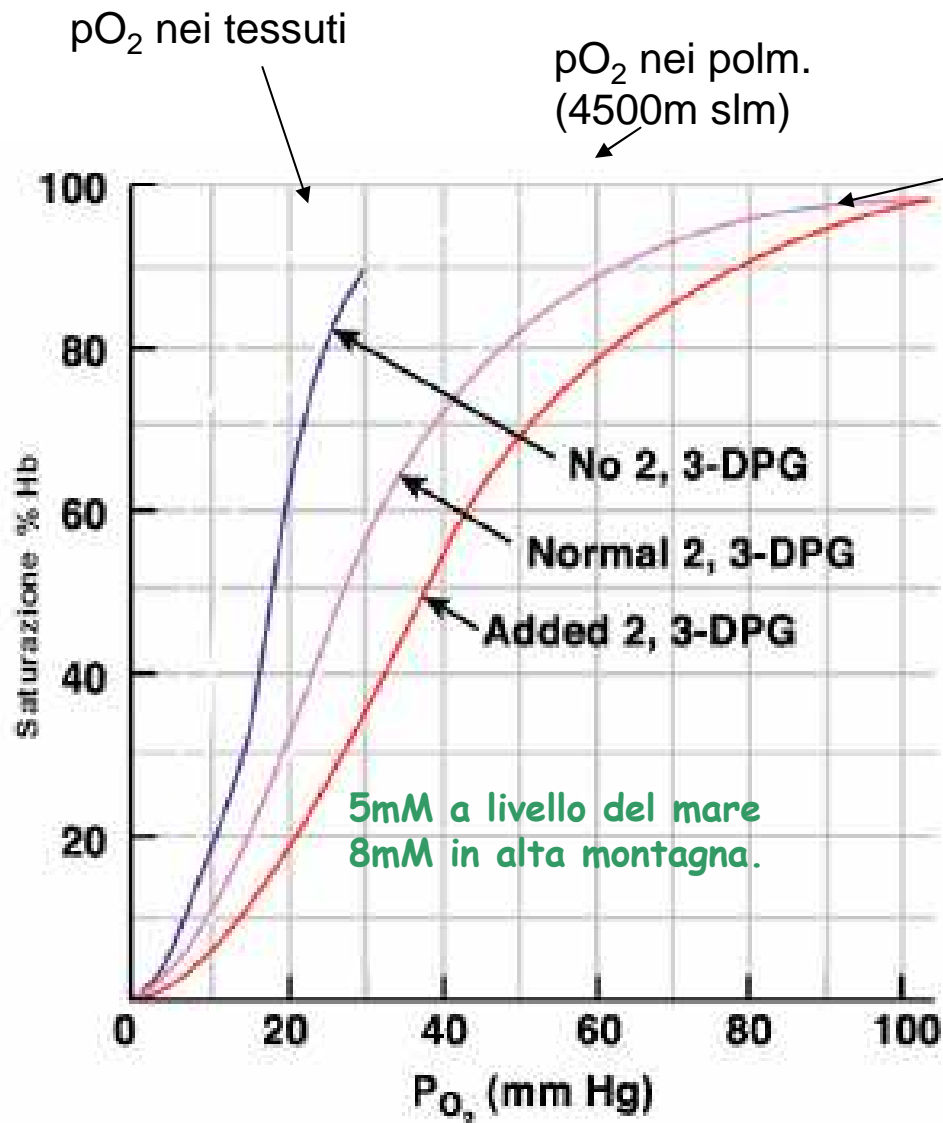
2,3-bifosfoglicerato (BPG)

2,3-DPG sintetizzato nei globuli rossi (glicolisi anaerobica).

Si lega alla catena β dell'Hb e varia la sua affinità per O_2 .

Il suo effetto è legato anche ad un abbassamento del pH (anione indiffusibile con 5 gruppi acidi).

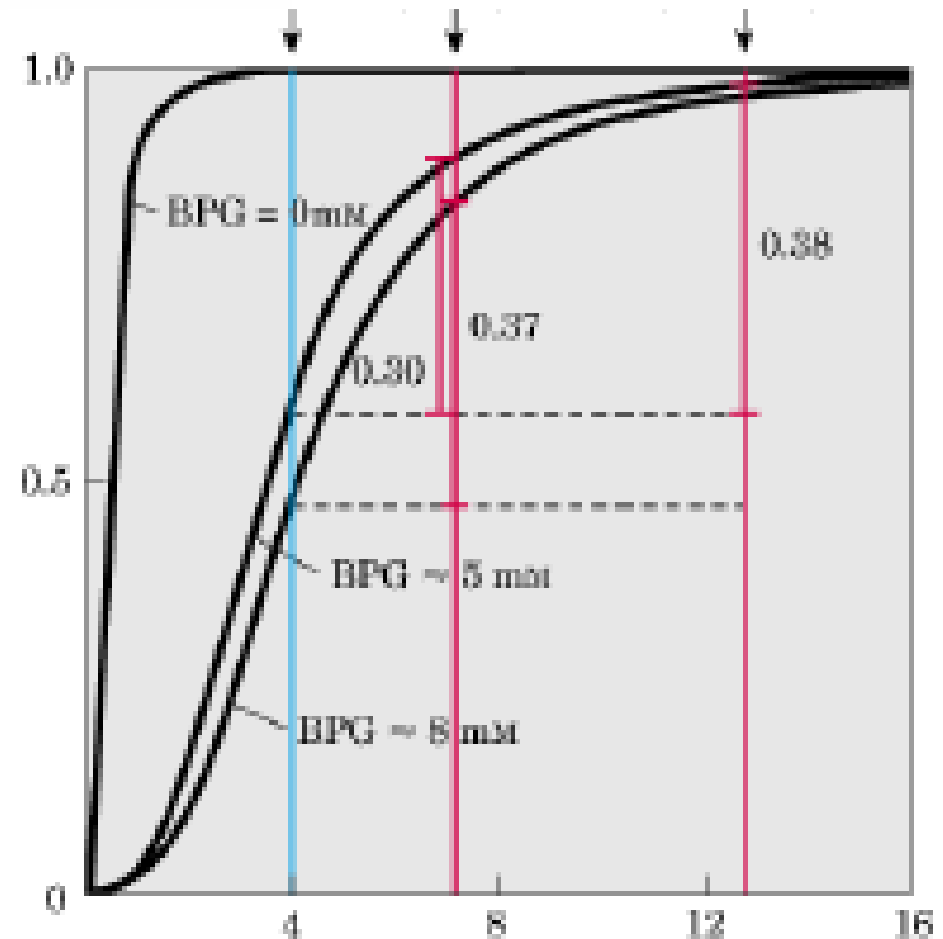
La sua formazione è stimolata dall'alcalosi



2,3-DPG sintetizzato nei globuli rossi (glicolisi anaerobica).
 Si lega alla catena β dell'Hb e **varia** la sua affinità per O_2 .
 Il suo effetto è legato anche ad un abbassamento del pH (anione indiffusibile con 5 gruppi acidi).
 La sua formazione è stimolata dall'alcalosi

- L'aumento di 2,3-DPG sposta la curva verso Ds (minore affinità dell'Hb per O₂)
- La riduzione di 2,3-DPG sposta la curva verso Sn (maggiore affinità di Hb per O₂)

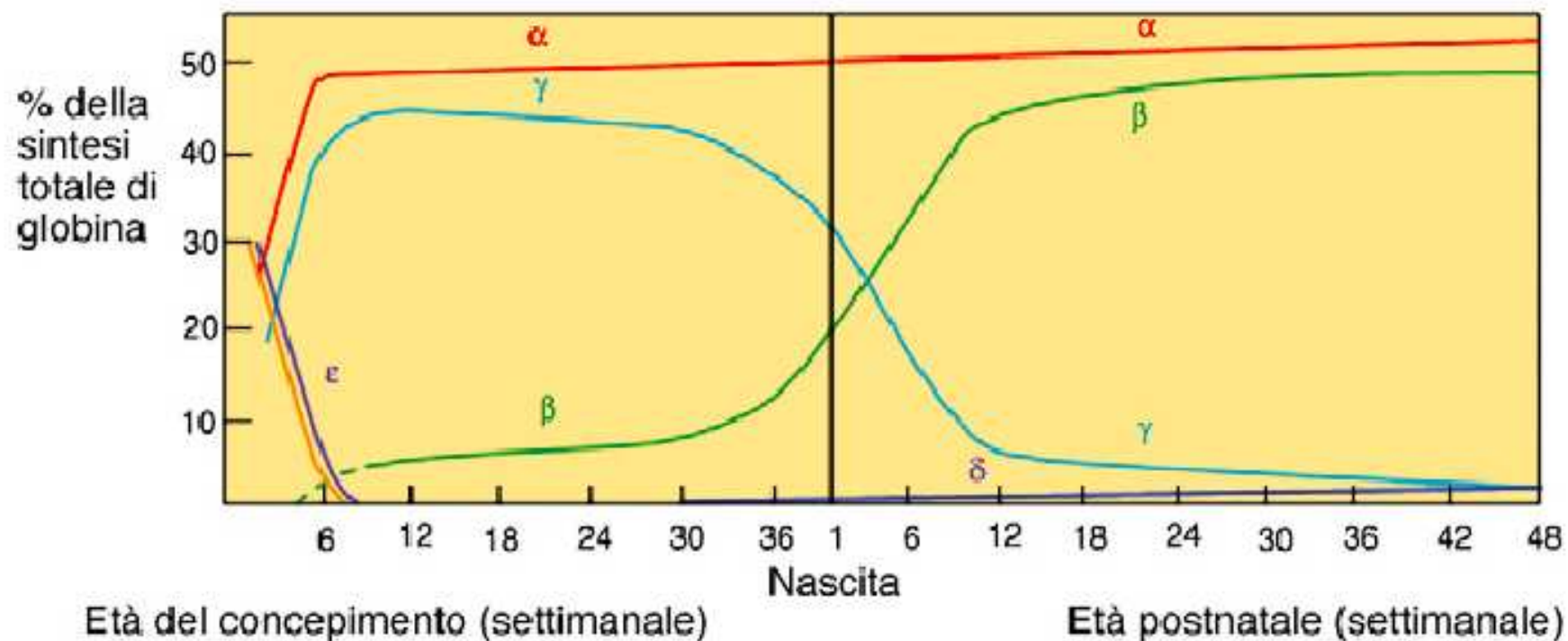
5mM a livello del mare
 8mM in alta montagna.
 0mM l'Hb lega l'O con alta affinità



A livello del mare l'Hb è saturata nei polmoni(100mmHg), nei tessuti (20mmHg), quindi trasferisce il 70% di O₂. La saturazione dell'Hb scende del 30% con l'altitudine, con l'aumento di BPG ritorna normale.

- Nello sviluppo di un essere umano vi sono dei **geni** che vengono espressi **solo per un determinato periodo di tempo**; per tale motivo si hanno emoglobine diverse:
fetali, embrionali, dell'uomo adulto.
- Le **catene** che costituiscono queste **diverse emoglobine**, hanno delle **strutture differenti**, ma con delle similitudini, infatti la funzione che svolgono è più o meno la **stessa**.

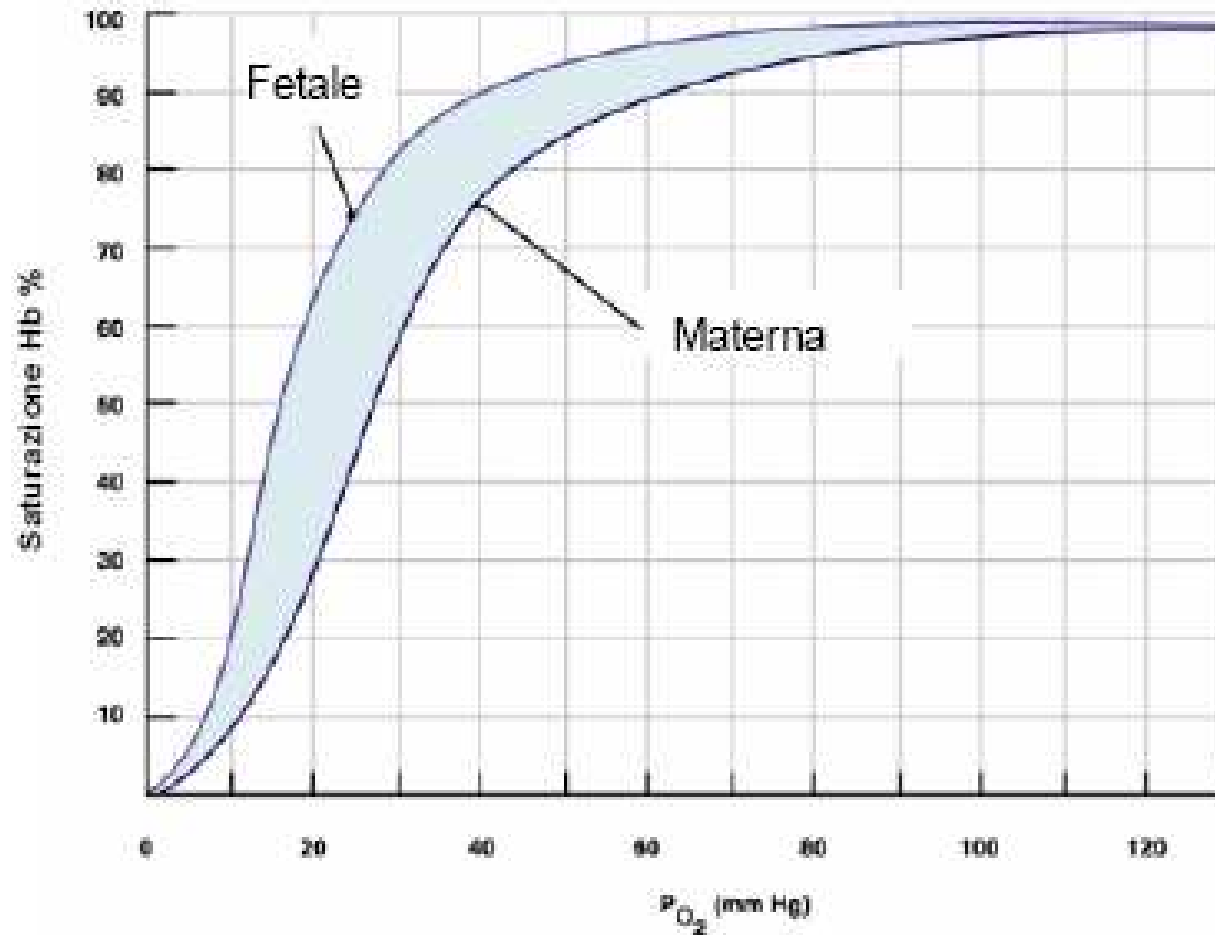
<i>Fonte principale</i>	<i>Simbolo</i>	<i>Subunità</i>
Adulto	Hb A ₁	$\alpha_2\beta_2$
Adulto	HB A ₂	$\alpha_2\delta_2$
Fetale	Hb F	$\alpha_2\gamma_2$
Embrionale (stato fetale precoce)	Hb Gower-2	$\alpha_2\varepsilon_2$



Emoglobine umane e loro subunità.

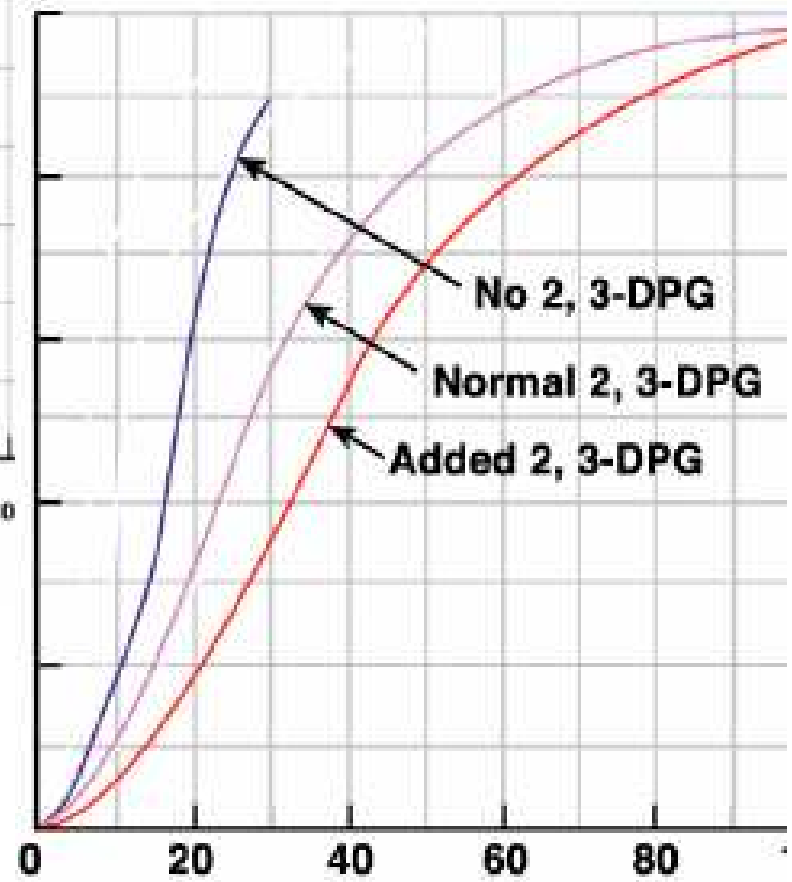
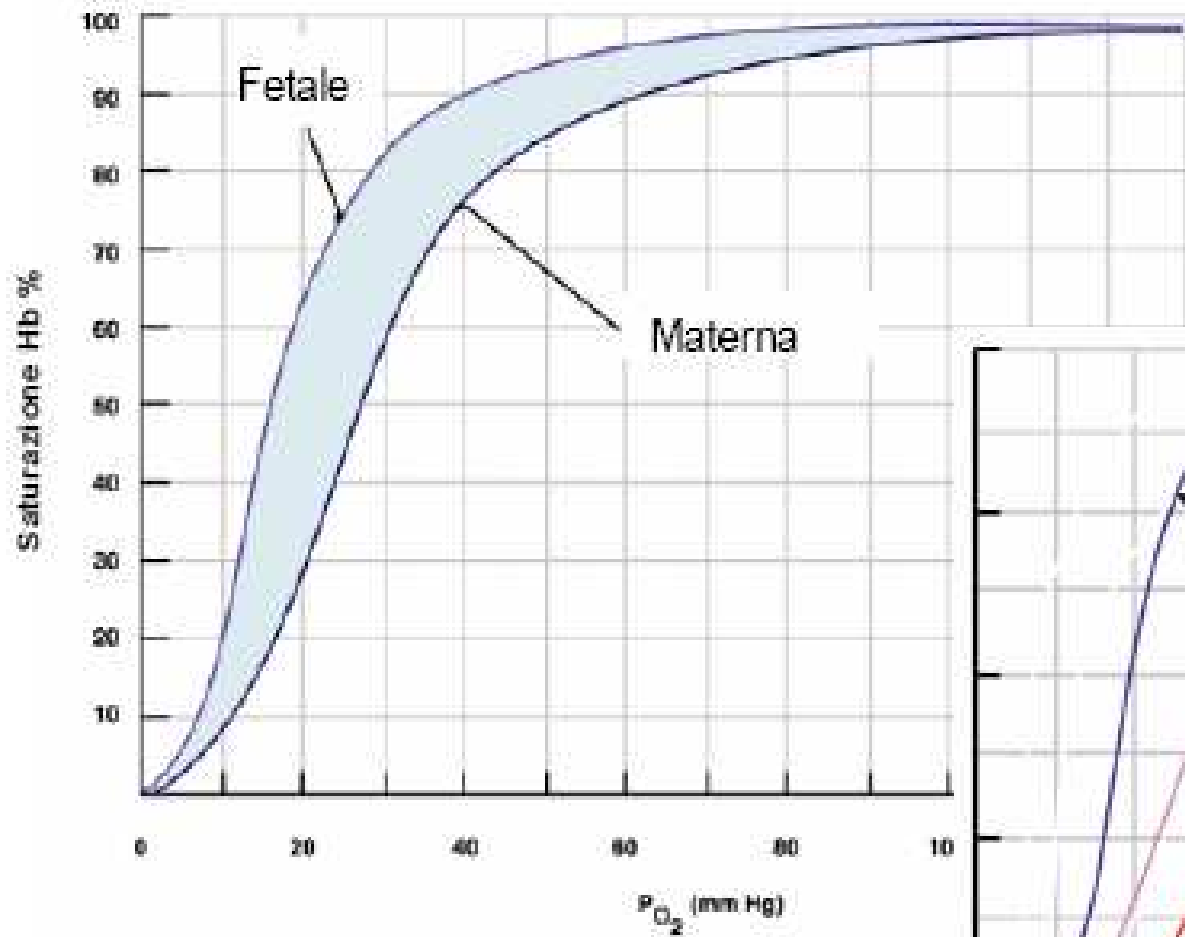
<i>Fonte principale</i>	<i>Simbolo</i>	<i>Subunità</i>
Adulto	Hb A ₁	$\alpha_2\beta_2$
Adulto	Hb A ₂	$\alpha_2\delta_2$
Fetale	Hb F	$\alpha_2\gamma_2$
Embrionale (stato fetale precoce)	Hb Gower-2	$\alpha_2\varepsilon_2$

La catena γ presenta una ser al posto di una his in posizione 143, l'HbF ha quindi 2 cariche+ in meno nella sua cavità centrale, ha quindi bassa affinità per il 2,3BPG e una maggiore affinità per l'ossigeno dell' HbM



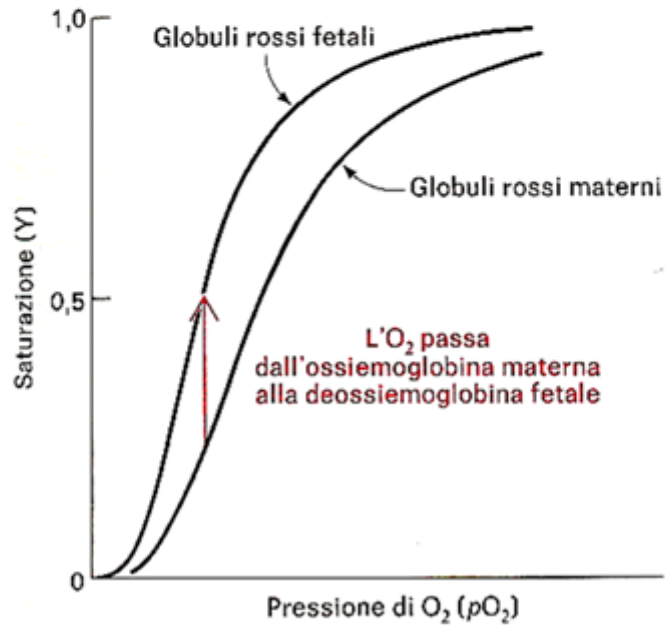
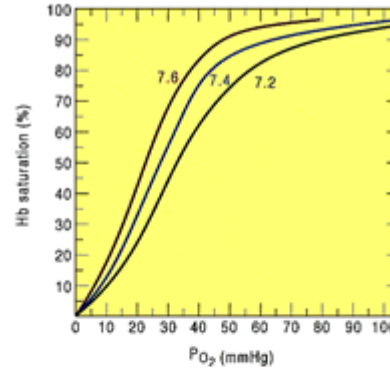
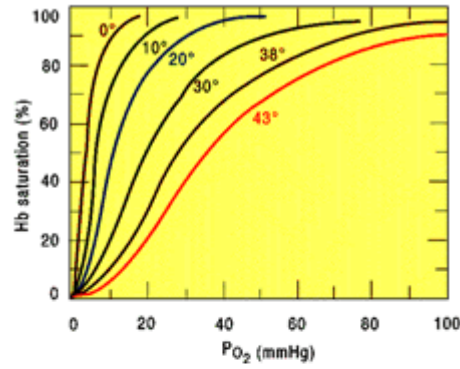
La mancanza di affinità dell'Hb fetale per 2,3-DPG è probabilmente la causa dello spostamento verso Sn della curva di dissociazione dell'HbF

Funzionalmente efficiente perché pO₂ del sangue placentare bassa



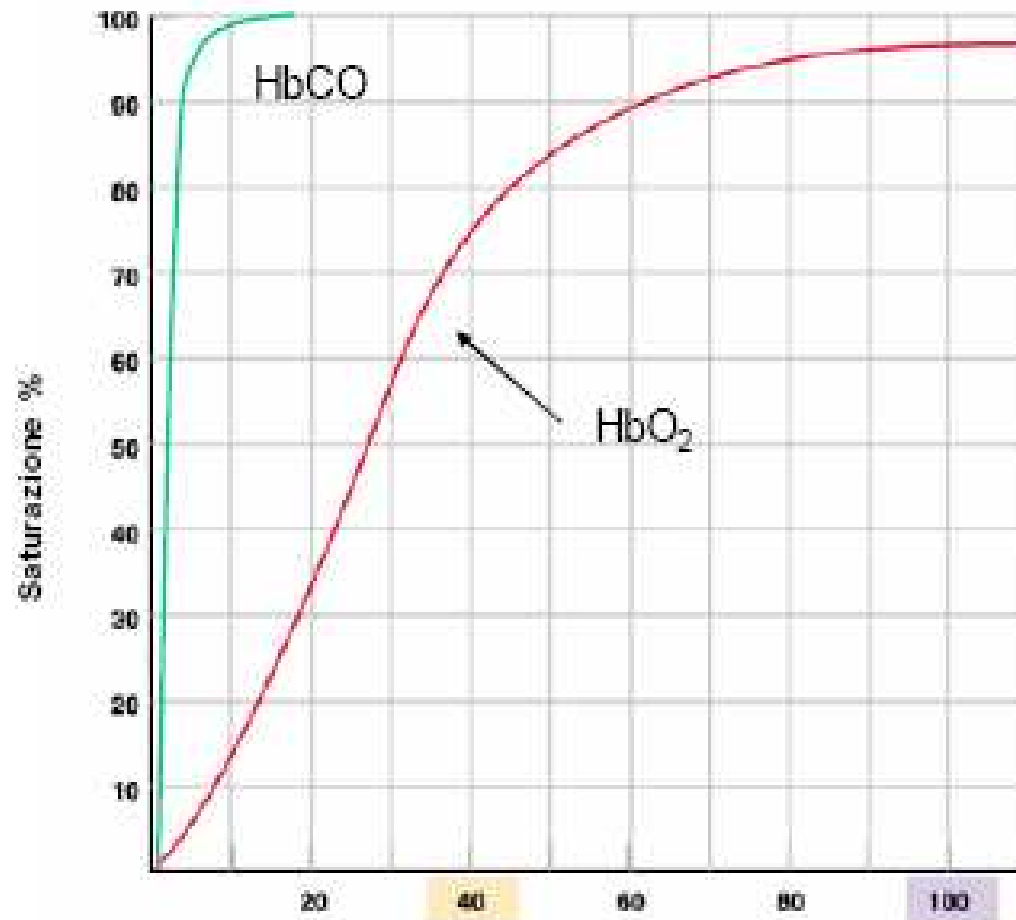
Effetto della temperatura

Effetto del pH



Effetto tossico del monossido di carbonio (CO)

- Il CO si lega **fortemente** seppure **reversibilmente** al Fe^{2+} dell'eme. Quando il CO si lega ad una subunità dell'Hb, causa un' aumento dell' affinità per l' O_2 delle altre subunità. La carbon-monossi-Hb (HbCO) diventa così incapace di rilasciare l' O_2 nei tessuti.
- L' affinità della Hb per il CO è 220 volte superiore a quella per l' O_2 . Quindi bastano piccolissimi quantitativi di CO nell' ambiente per produrre concentrazioni tossiche di HbCO
- L' avvelenamento da CO si tratta con la ossigeno terapia (in camera iperbarica se possibile), che facilita il distacco del CO dalla Hb



Il monossido di carbonio (CO) si lega all'Hb sullo stesso sito per O₂ con un legame 250 volte più stabile

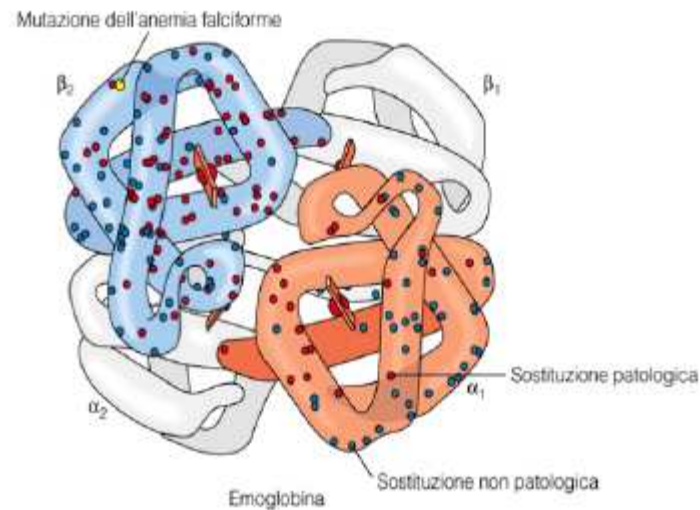
Hb glicosilata

- In condizioni **fisiologiche**, l' HbA viene glicosilata lentamente e in maniera non enzimatica nei suoi 120 giorni di vita
- L' Hb glicosilata più abbondante è l' HbA_{1c}, in cui molecole di glucosio si legano alle catene β
- In condizioni **patologiche** come il **DIABETE MELLITO**, l' HbA_{1c} aumenta. I livelli di Hb glicosilata sono considerati un indice preciso della gravità del diabete e vengono spesso dosati

EMOGLOBINOPATIE:

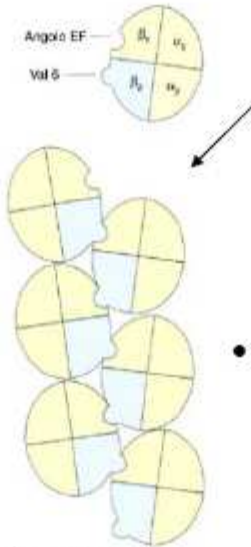
1- L' anemia falciforme

- L'emoglobina presenta 300 varianti genetiche (sostituzione di uno o più amminoacidi) che provocano solo piccoli effetti strutturali e funzionali
- Un'eccezione è l' ANEMIA FALCIFORME, in cui un **glutammato** (posizione 6 della catena β) è sostituito con una **valina**, producendo una **zona idrofobica "appiccicosa"** sulla superficie di tale emoglobina mutata (HbS)





(b) Modello della fibra



(c) Formazione della fibra

- Quando la concentrazione di ossigeno si abbassa (nei capillari), le molecole di emoglobina si legano fra di loro a livello di tali zone “appiccicose”, formando aggregati fibrosi lineari che modificano la forma della cellula
- Gli eritrociti assumono allora una forma a falce



- Questi globuli rossi sono rigidi → blocco della circolazione nei capillari → anossia localizzata con dolore → morte delle cellule che non ricevono O_2
- Condizioni che aumentano la forme deossigenata della Hb aumentano la gravità della malattia (es. alta montagna, volare in aeroplani non pressurizzati, $\uparrow CO_2$ e $\downarrow pH$ ematico come anche l' esercizio fisico)
- Gli OMOZIGOTI mostrano anemia emolitica, crisi di dolore, \uparrow suscettibilità alle infezioni ed altri sintomi di cattiva circolazione. Gli ETEROZIGOTI non mostrano normalmente segni clinici



(a)



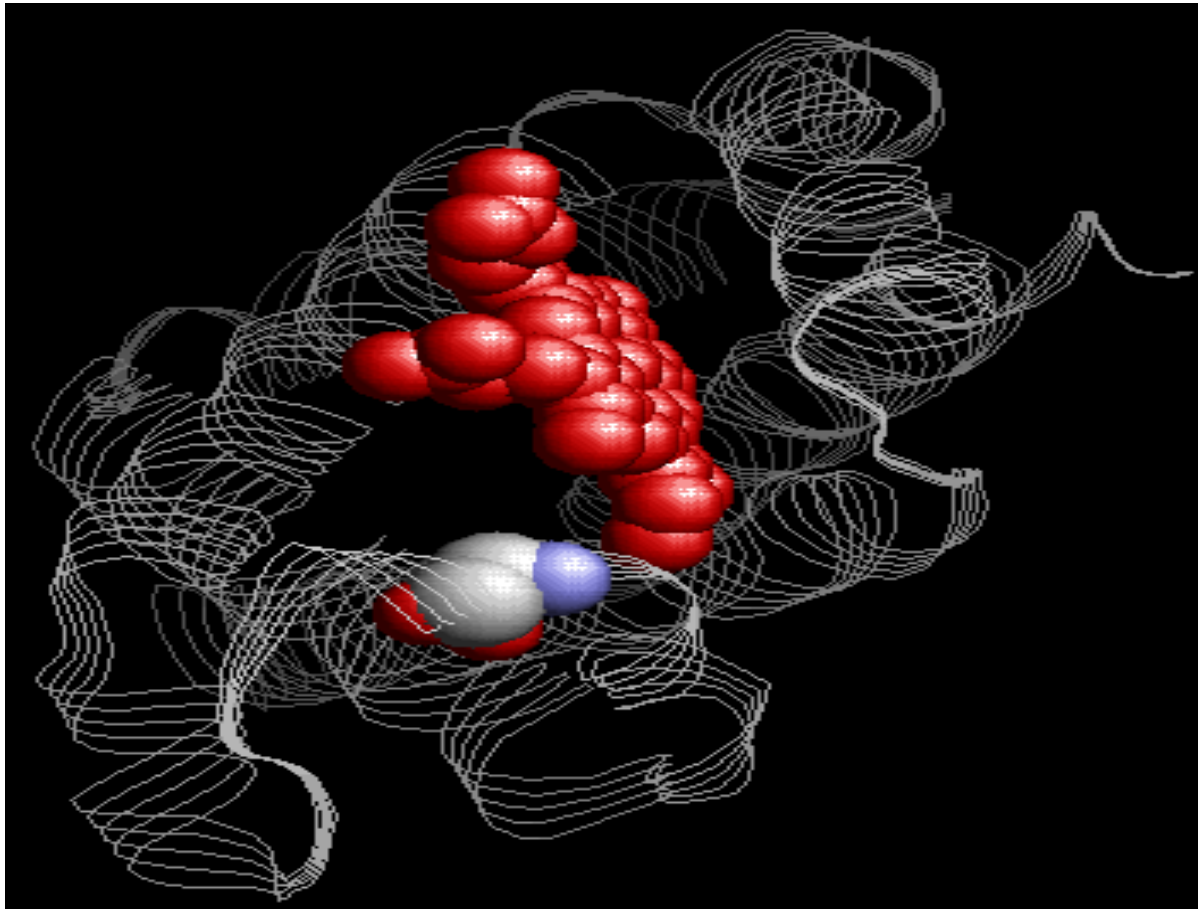
(b)

HbS e malaria

- Fra gli “african americans” 1 su 10 è eterozigote. Tale alta frequenza del gene HbS sembra essere dovuta al fatto di **conferire resistenza alla malaria**. Il parassita causa della malattia (il plasmodium falciparum) spende una fase del suo ciclo vitale nei GR. Negli individui con HbS, i GR hanno un vita media più corta e il parassita non riesce a completare tale fase del suo sviluppo e quindi la sua patogenicità è minore.
- L' HbS quindi conferisce un vantaggio in regioni (Africa) in cui la malaria è endemica ed è un' importante causa di morte

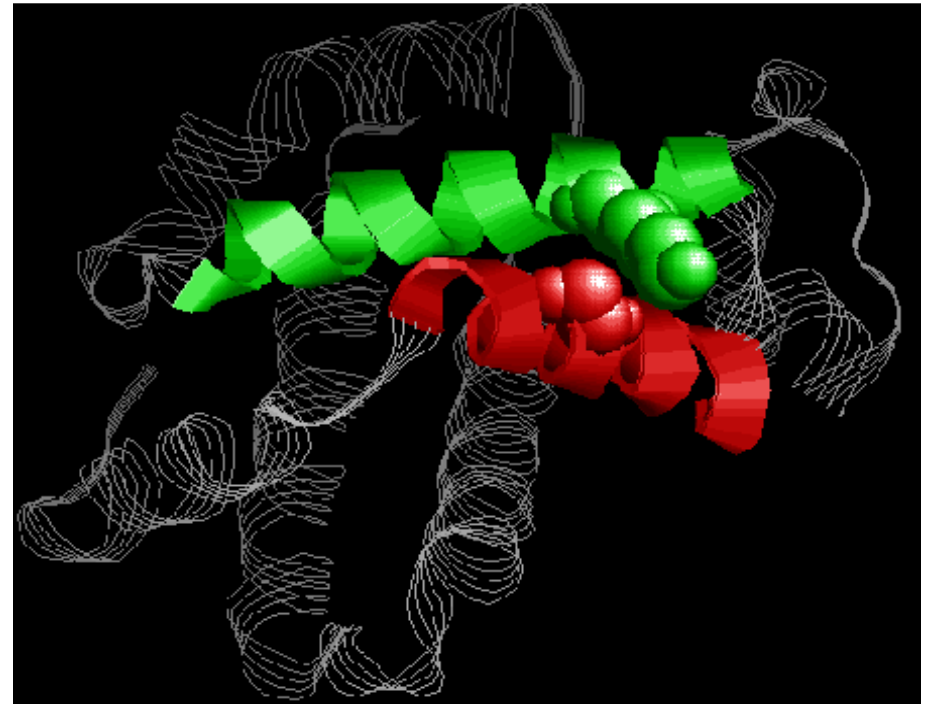
2- La talassemia (o anemia mediterranea)

- Malattia ereditaria in cui si ha difetto di sintesi della globina α (α -talassemia) o β (β -talassemia)
- **α -TALASSEMIA:** il gene che codifica per la globina α è presente normalmente in 4 copie. E' mortale nel caso ci sia difetto in tutti e 4 i geni ("idropo fetale" con morte del feto)
- **β -TALASSEMIA:** dato che la globina β viene sintetizzata solo dopo la nascita, questa malattia si manifesta solo dopo la nascita. Nella **β -talassemia minor** (difetto di una sola copia del gene) la globina β viene prodotta seppure in minore quantità. Non richiede terapia. Nella **β -talassemia maior** (difetto di entrambe le copie del gene) i bambini appaiono sani alla nascita, ma diventano progressivamente più anemici durante il 1°-2° anno di vita. Necessitano trasfusioni regolari di sangue per sopravvivere

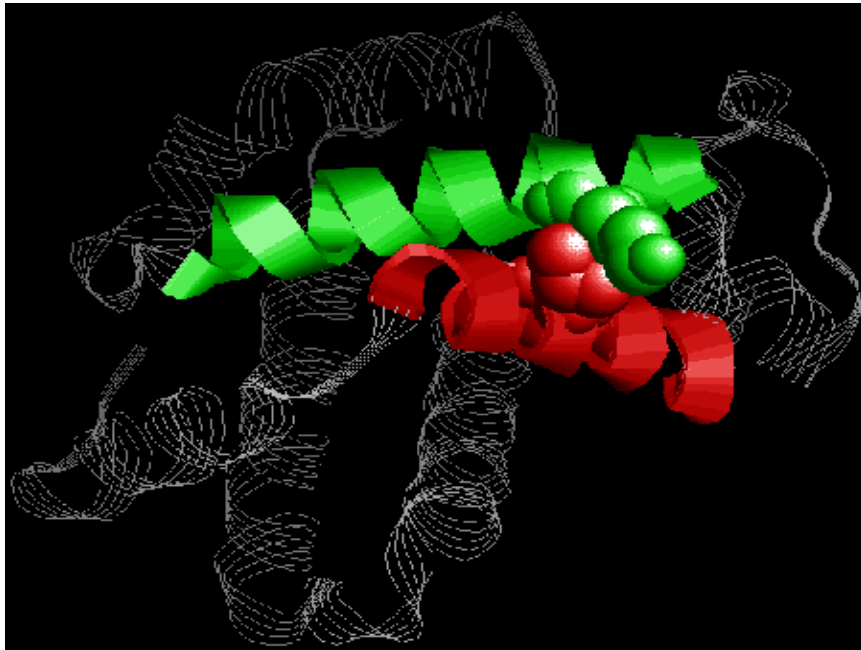


Hb Hammersmith [Phe(42)βSer]

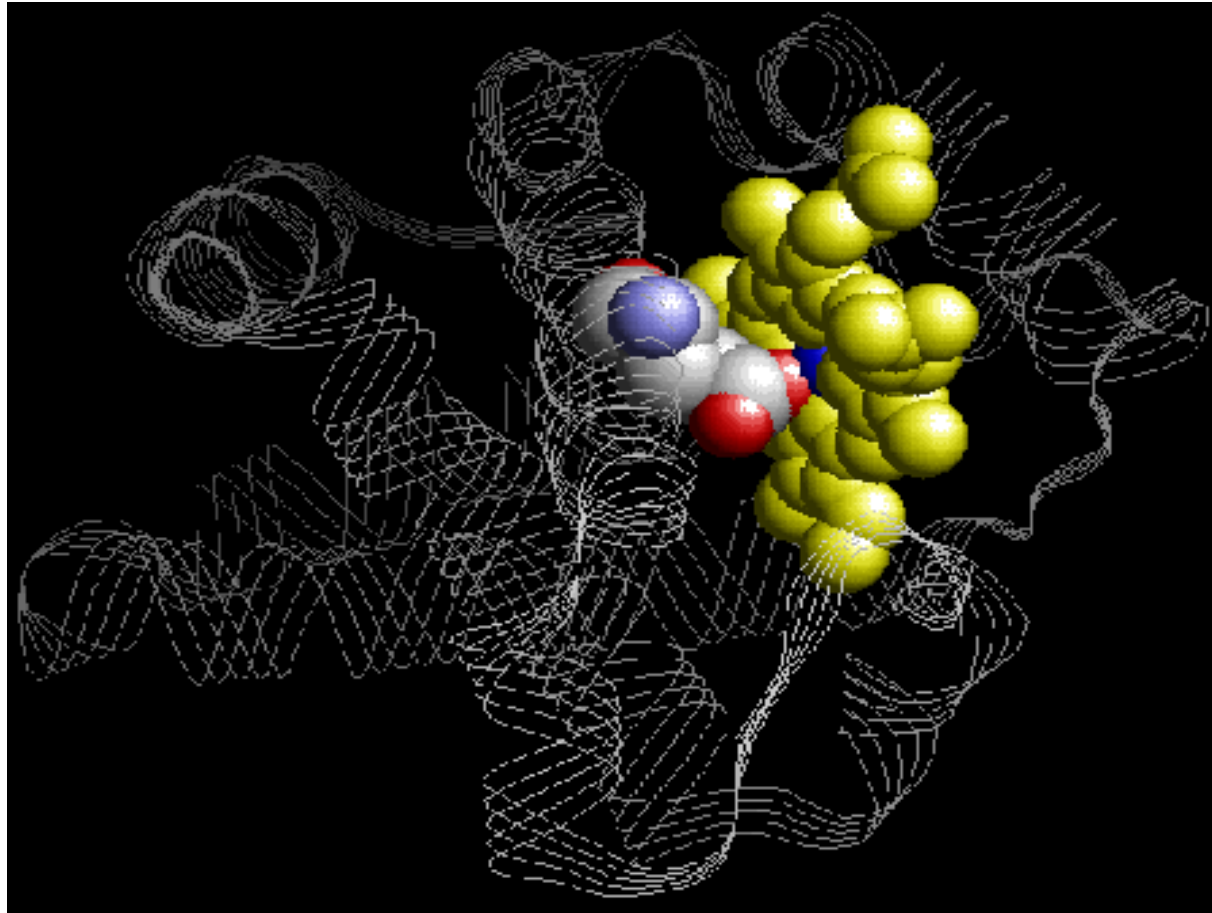
La Ser permette all'H₂O di entrare nella sacca dell' EME



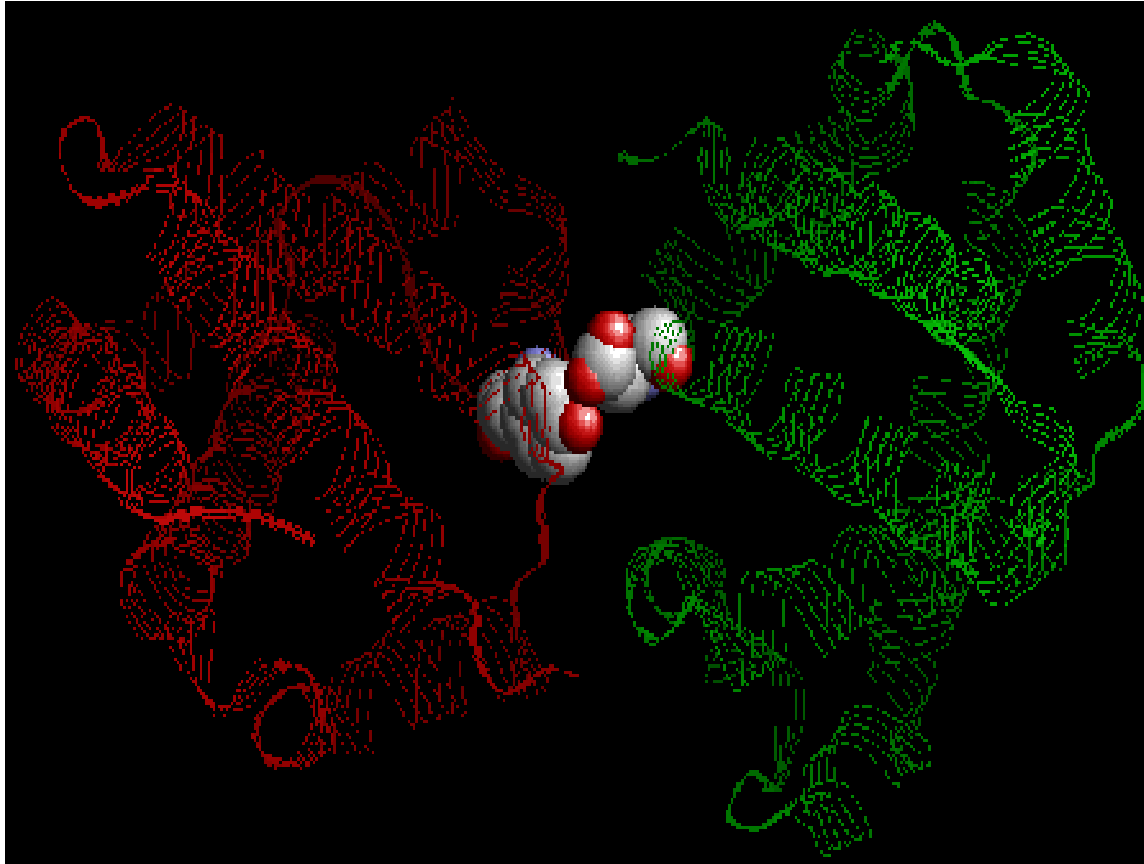
Hb A con Gly



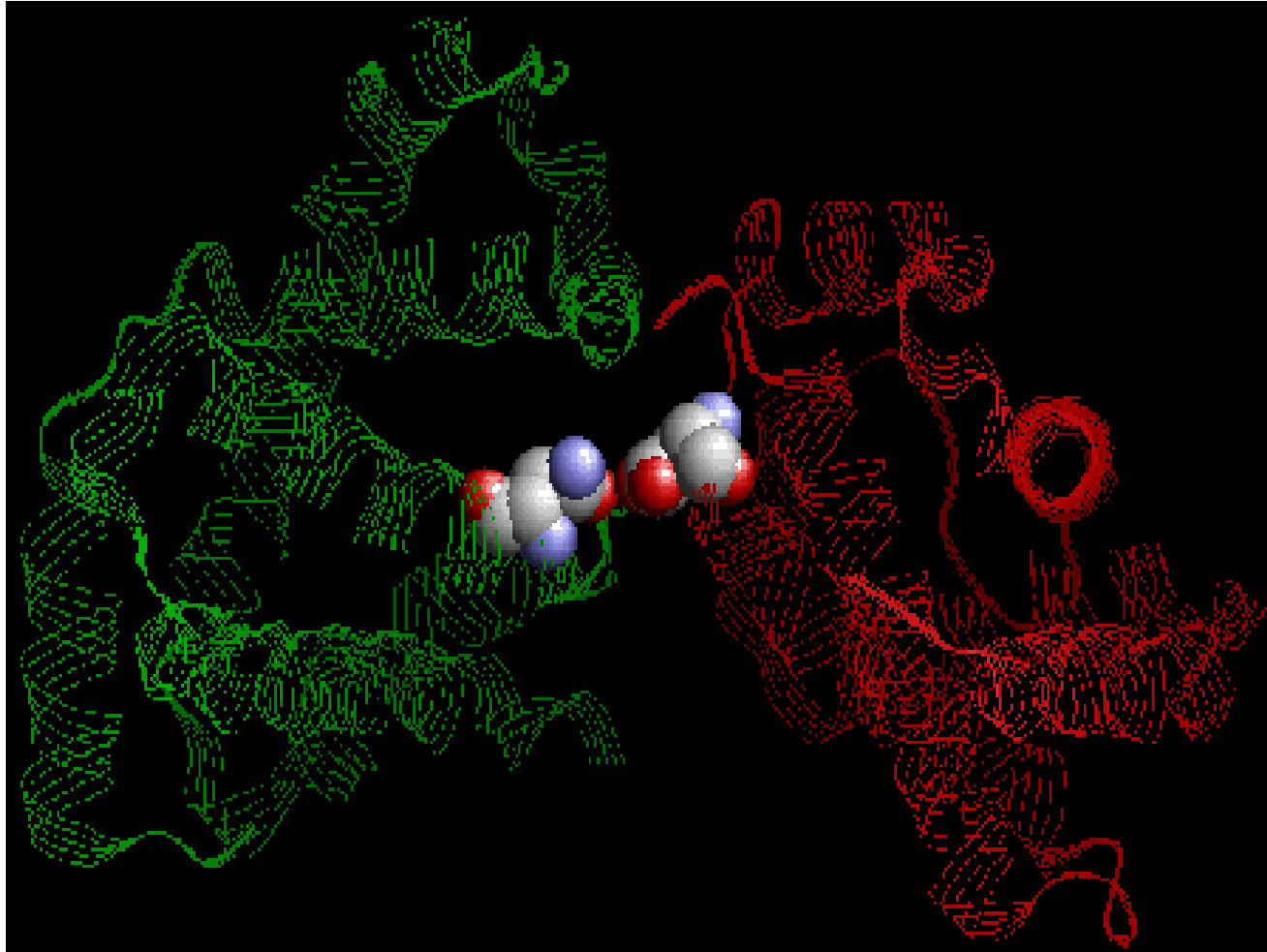
Hb Savannah [Gly(24) β Val]



Hb Milwaukee [His → Gly] Fe³⁺ Stabilizzato dalla Gly



Hb Kansas[Asn(102) β Thr]:si perde un legame ad H nell'interfaccia α 1/ β 2: Asn(102) β 2/ Asp(94) α 1; si stabilizza lo stato T, p50=70 mm Hg



Hb Yakima [Asp(99)βHis]: si è perso un legame ad H critico tra B2-Asp(99) e α 1-Tyr(42) che stabilizza lo stato T; p50 = 12 mmHg

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%

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.

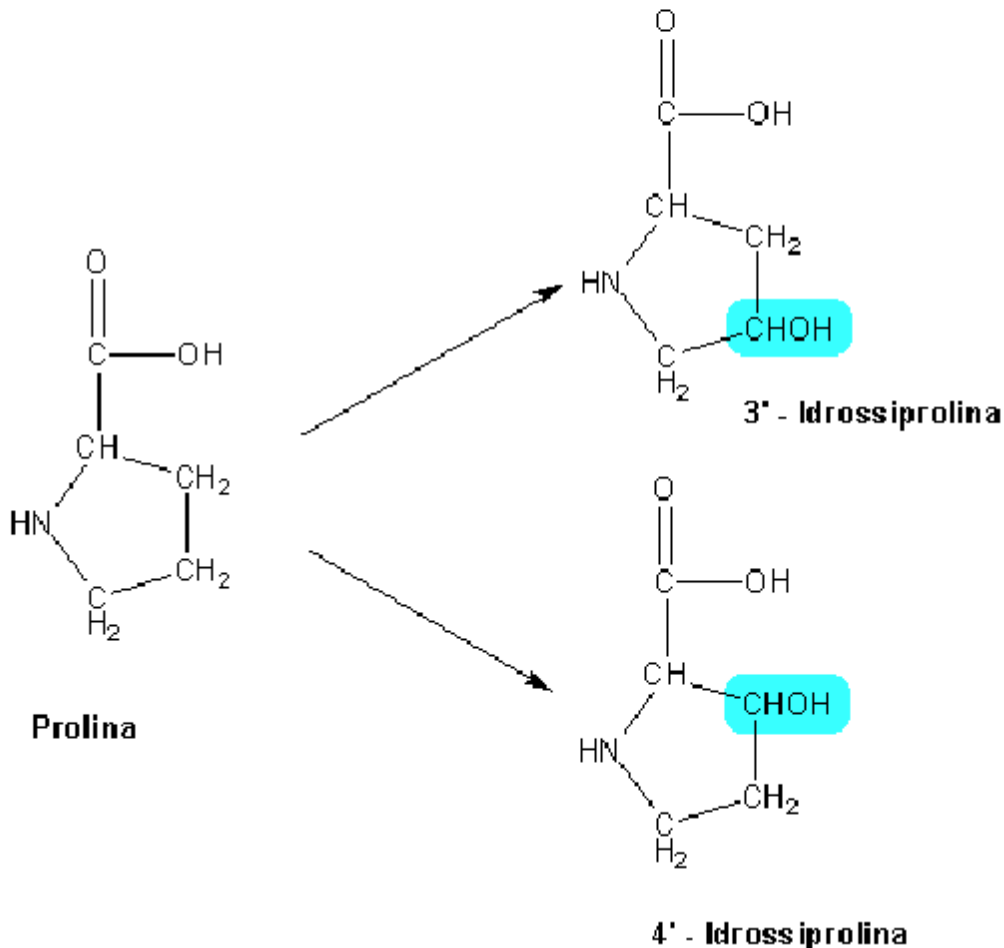
Struttura: tre catene polipeptidiche avvolte, 30 tipi diverse di catene per 19 varietà di collagene presenti nei tessuti di uno stesso individuo.

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

Composizione in aminoacidi

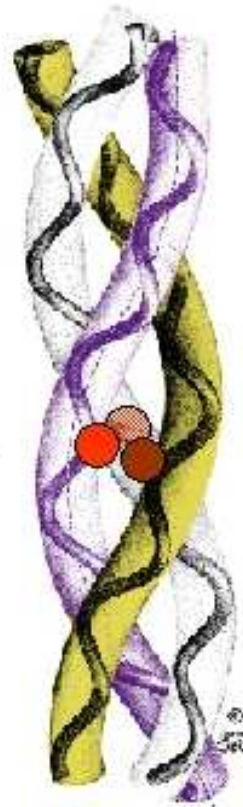
- Glicina (33%)
- Prolina (13%),
temperatura
critica 24°C
- 4-idrossiprolina e
3-idrossiprolina
(9%), temperatura
critica 39°C,
modificazioni
posttranzlazionali
di Pro



Struttura: la conformazione della **Pro** impedisce la formazione di α -elica, e mancano i gruppi N-H che la stabilizzano con legami idrogeno (C2H-N1-CH₂5). Il collagene forma ugualmente una struttura elicoidale, **sinistrorsa** 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

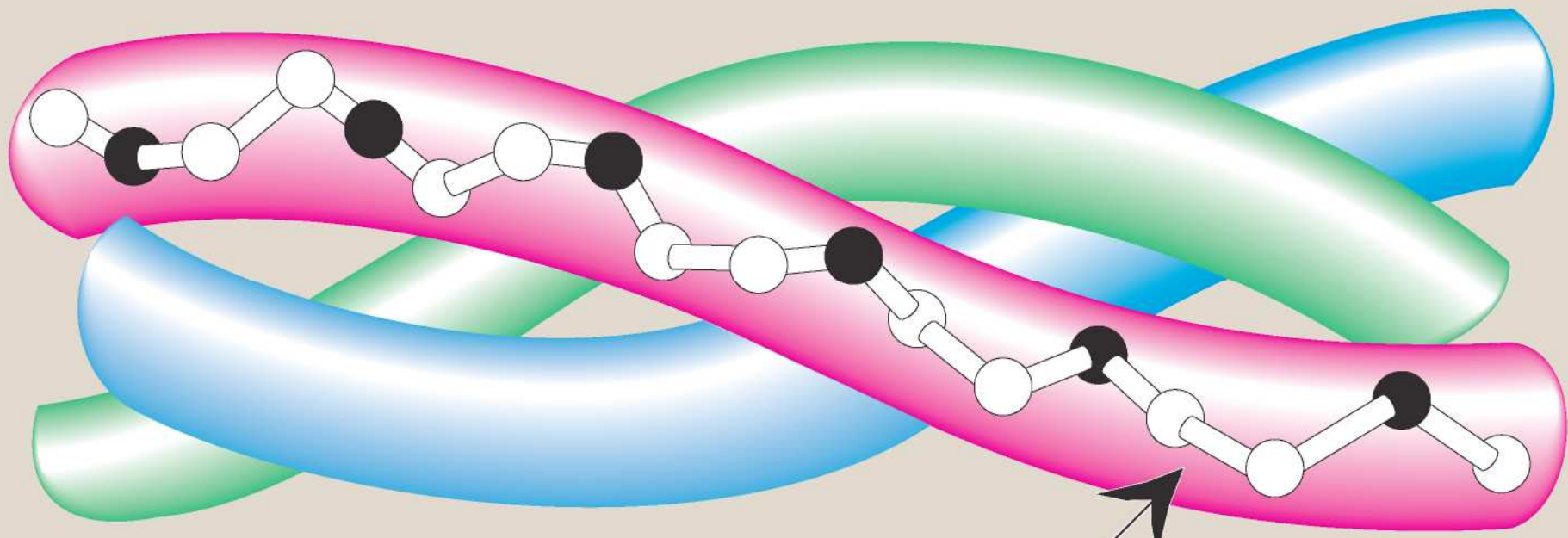


inoltre →

TRIPLA ELICA DEL COLLAGENO

Le eliche polipeptidiche sinistrorse si avvolgono l'una sull'altra formando una struttura superelicoideale destrorsa.



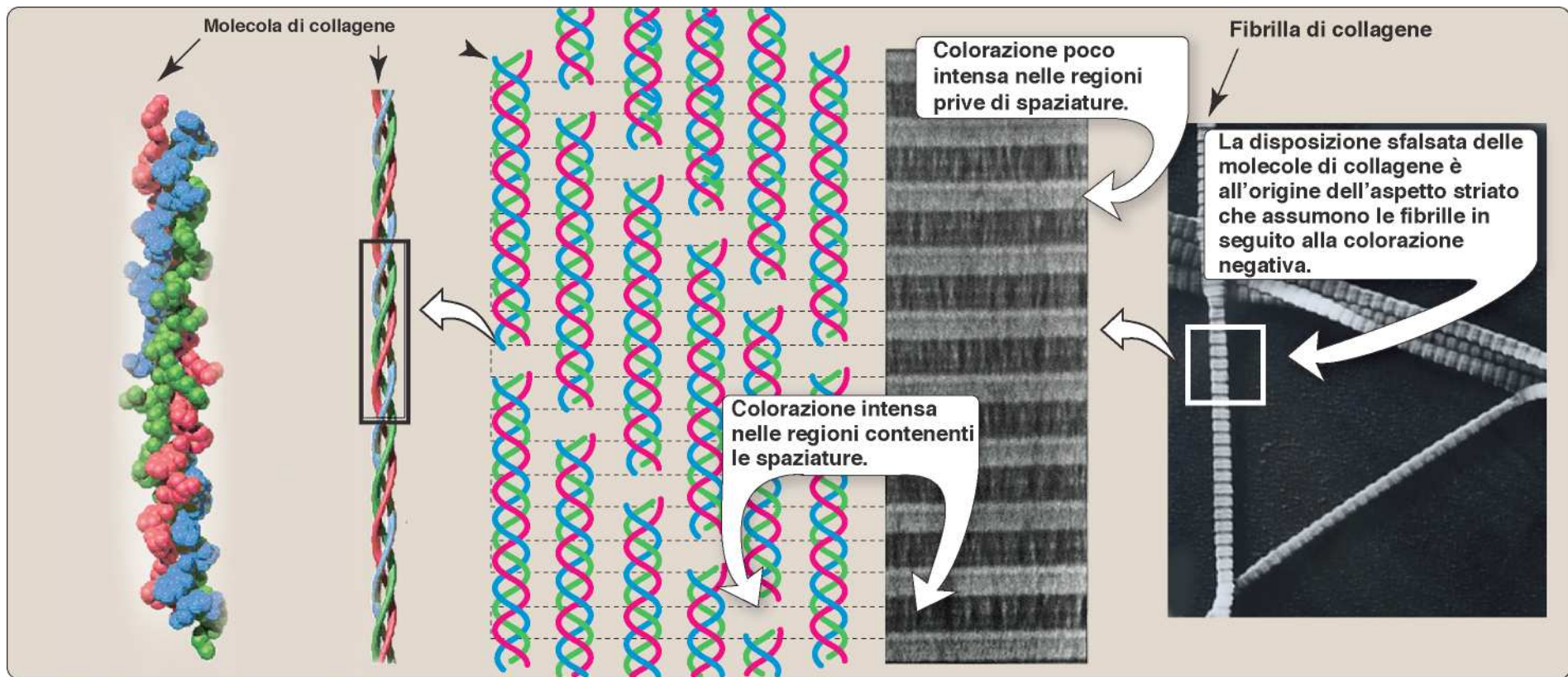


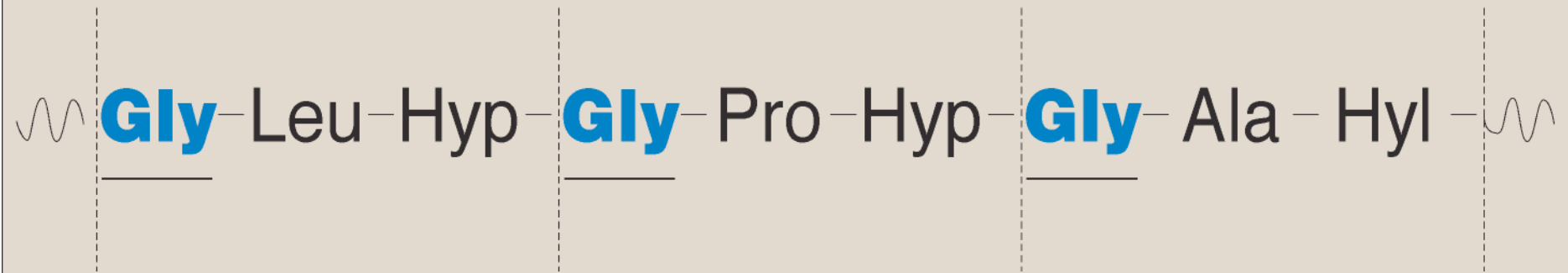
Catena α del collagene

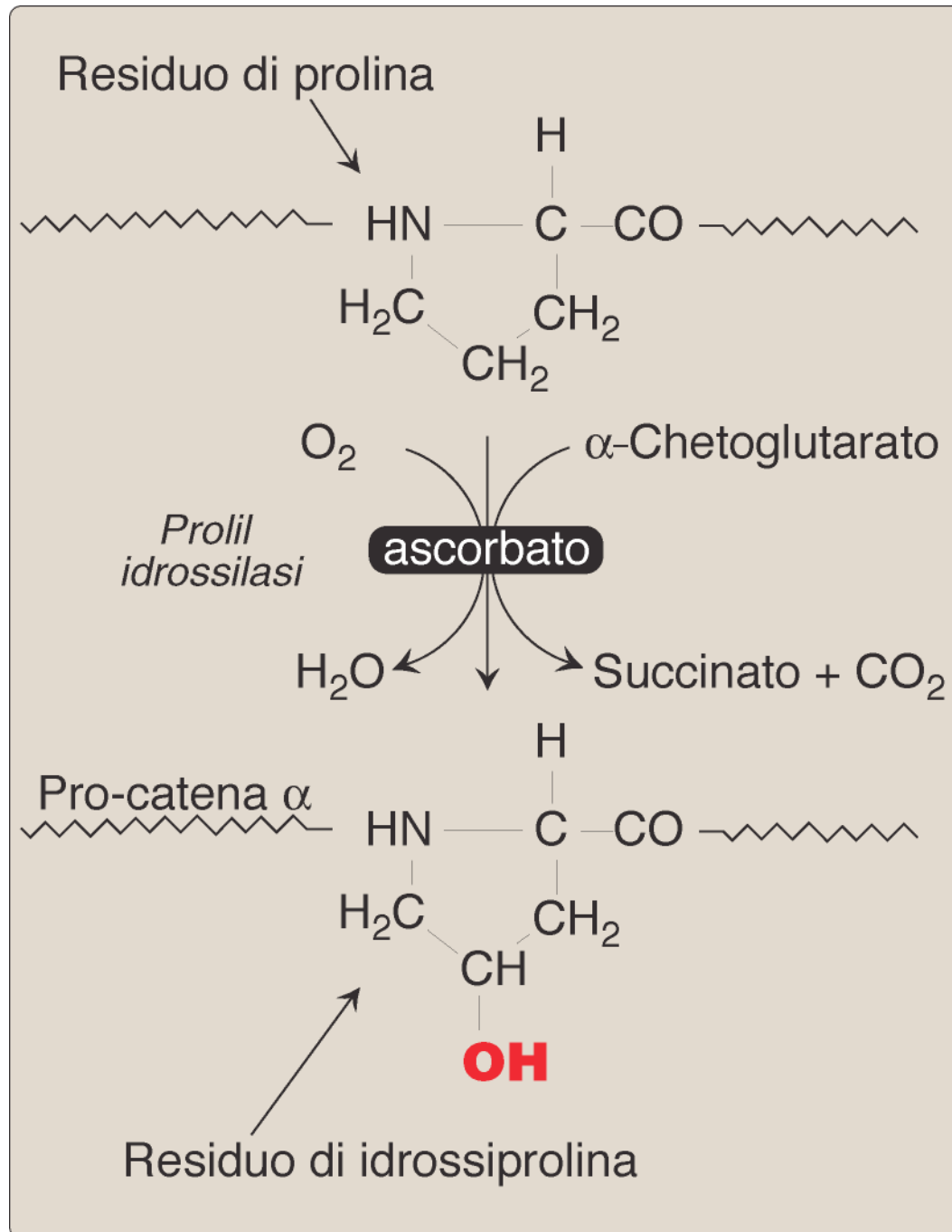
Tipi di collagene

- >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

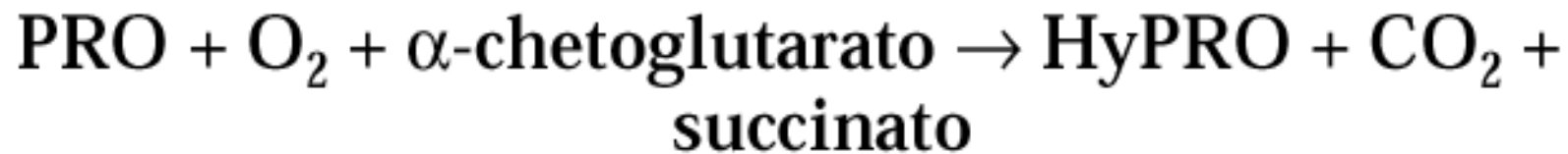
TIPO	DISTRIBUZIONE NEI TESSUTI
	Collageni che formano delle fibrille
I	Pelle, ossa, tendini, vasi sanguigni, cornea
II	Cartilagine, dischi intervertebrali, corpo vitreo
III	Vasi sanguigni, pelle fetale
	Collageni che formano dei reticolati
IV	Membrane basali
VII	Al di sotto degli epiteli pavimentosi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





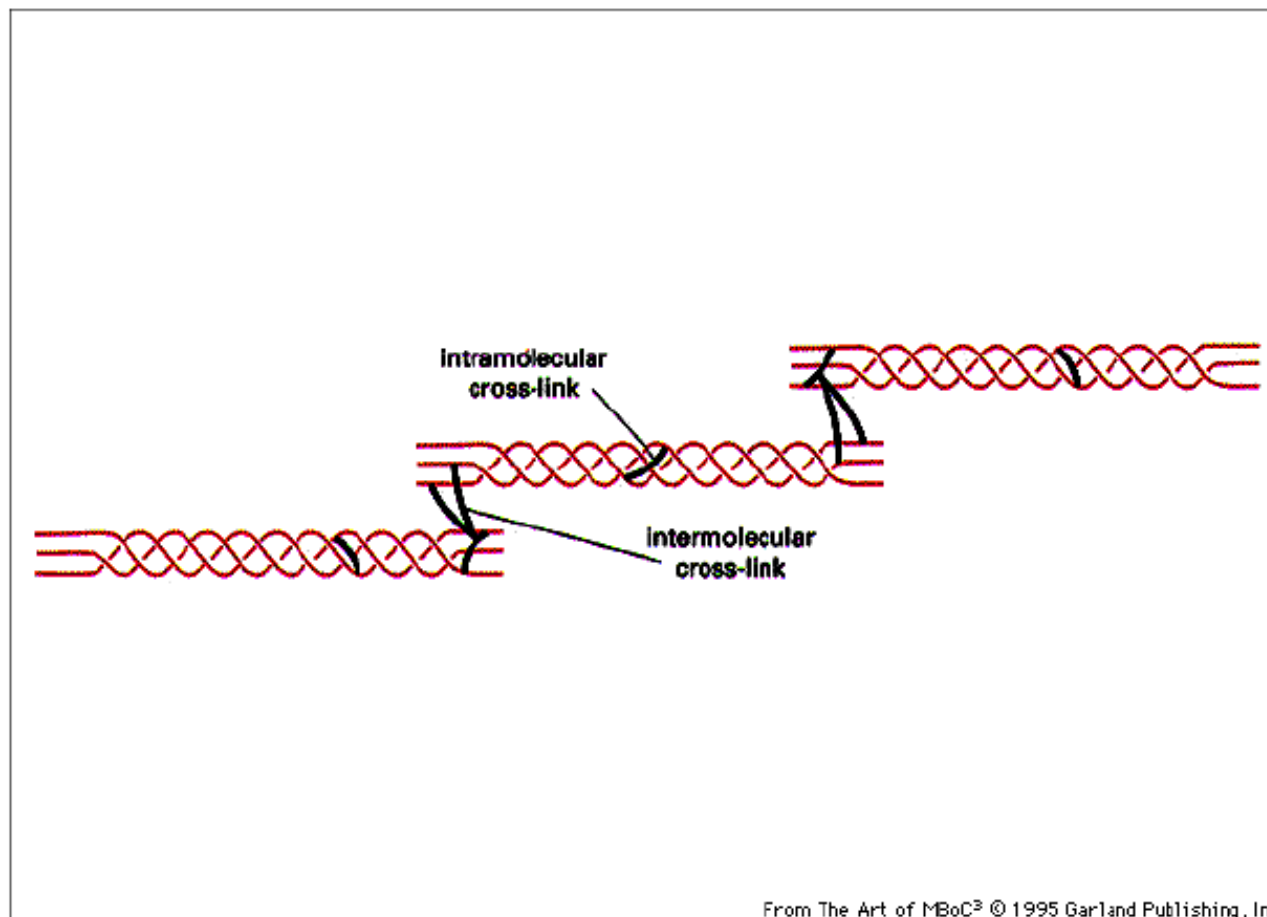


Idrossilazione di PRO



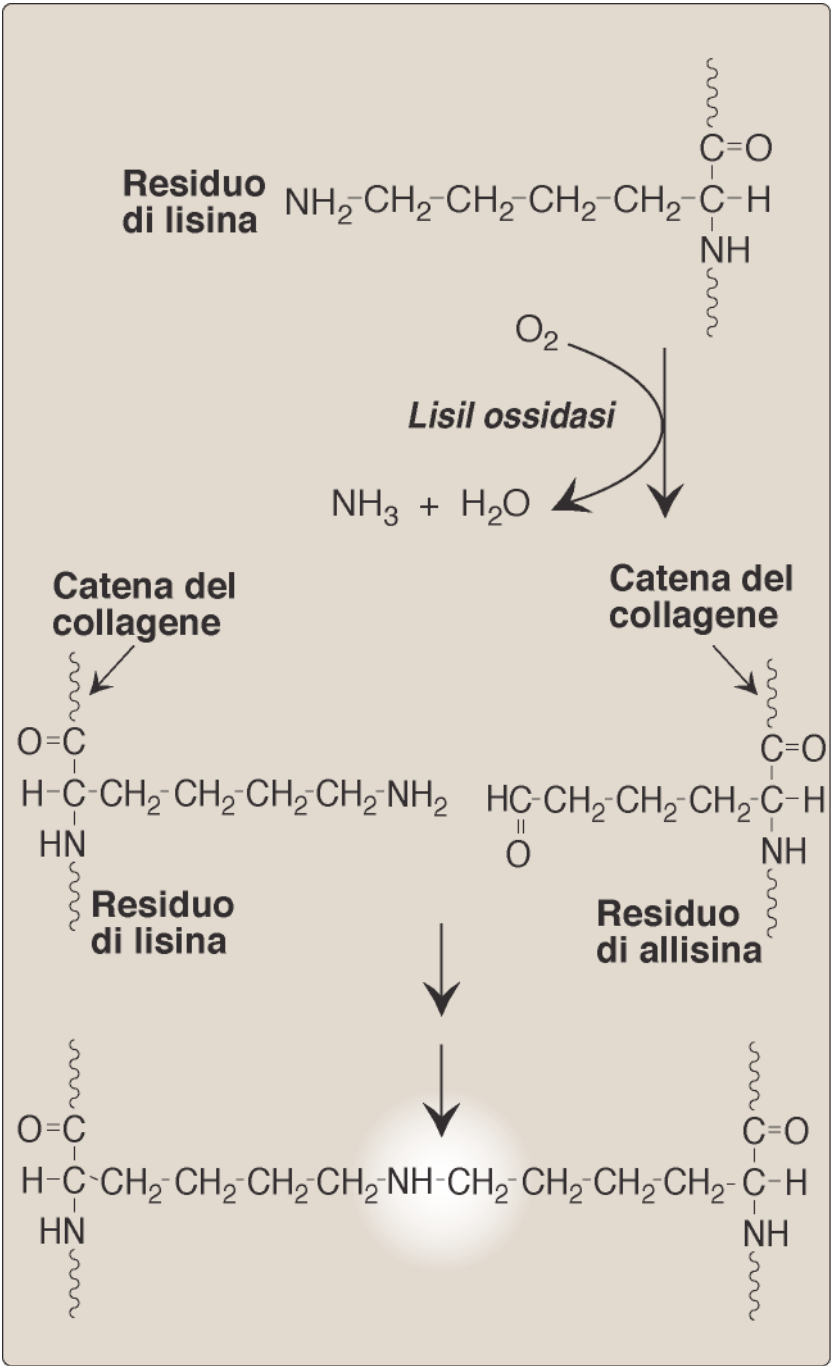
- Enzima: prolil idrossilasi
- Solo in presenza di Fe^{++} e acido ascorbico (vitamina C, potente agente riducente o antiossidante)
- Non sintetizzato nell'organismo umano (deve essere assunto con la dieta, prontamente assorbito)

Legami intra - e inter-molecolari covalenti Lys-Lys



Legami intermolecolari covalenti Lys-Lys

- Enzima: lisil amino ossidasi
- $\text{Lys} + \text{Lys} \rightarrow \text{aldeide} + \text{aldeide} \rightarrow \text{cross-link aldolico}$
- $\text{Lys} + \text{Lys} \rightarrow \text{Lys} + \text{aldeide} \rightarrow \text{cross-link lysinorleucine (Base di Schiff)}$
- L'idrolisi di questi legami porta alla formazione di gelatina



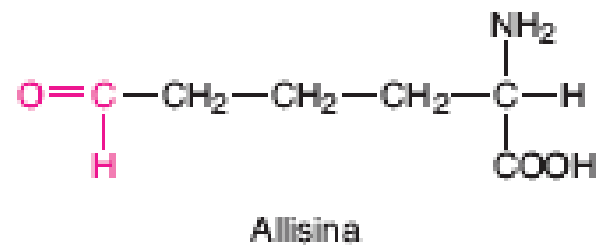
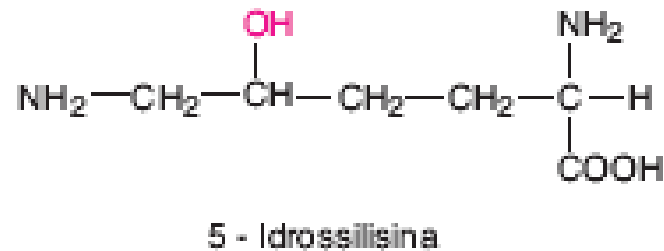
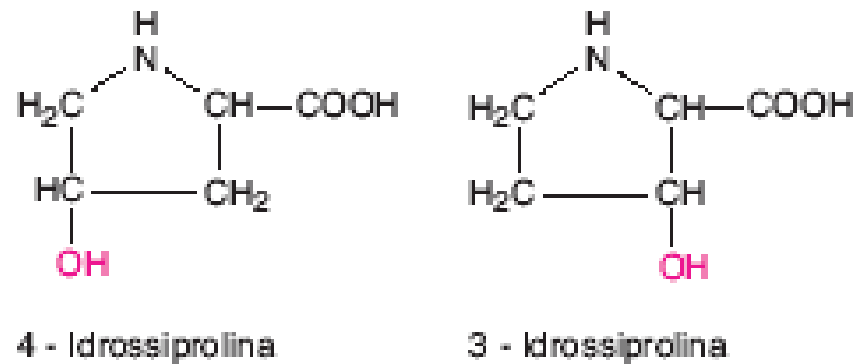


Fig. 2.37. Derivati di amminoacidi presenti nel collagene.
 Le molecole di carboidrati sono legate al gruppo OH in posizione 5 della 5-idrossilisina attraverso un legame glicosidico di tipo III (vedi Figura 2.45).

Carboidrati

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

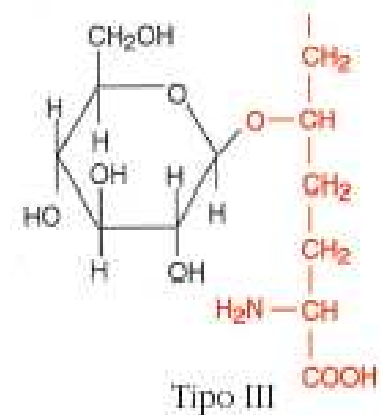
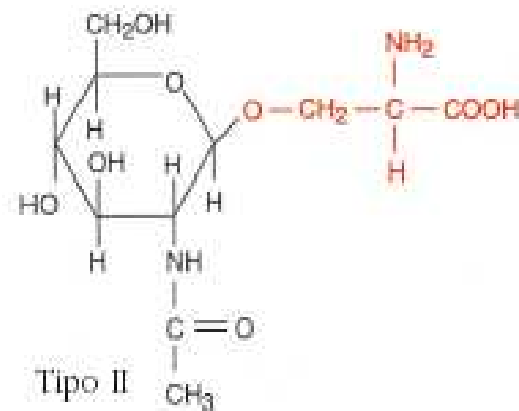
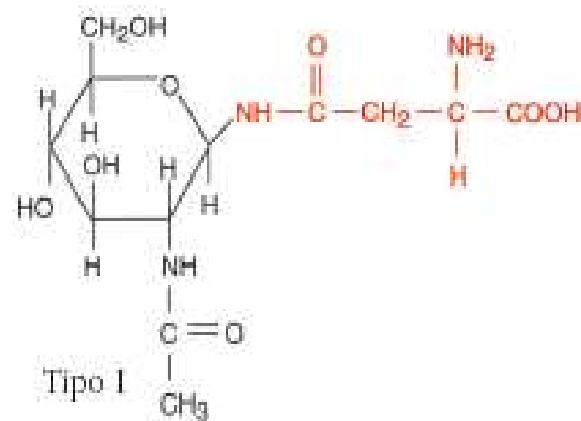
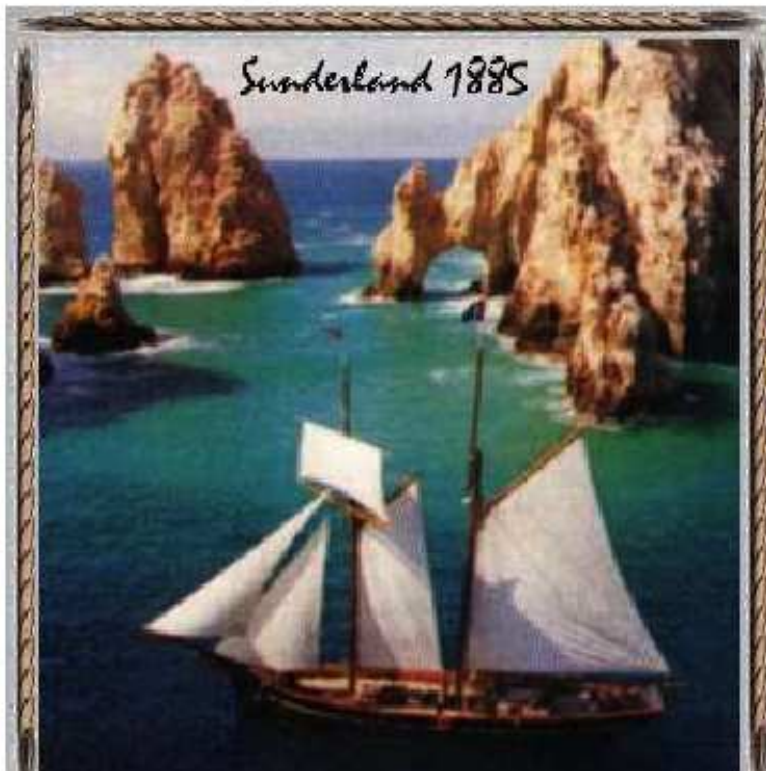


Fig. 2.45. Esempi di legami glicosidici con amminoacidi presenti nelle proteine.

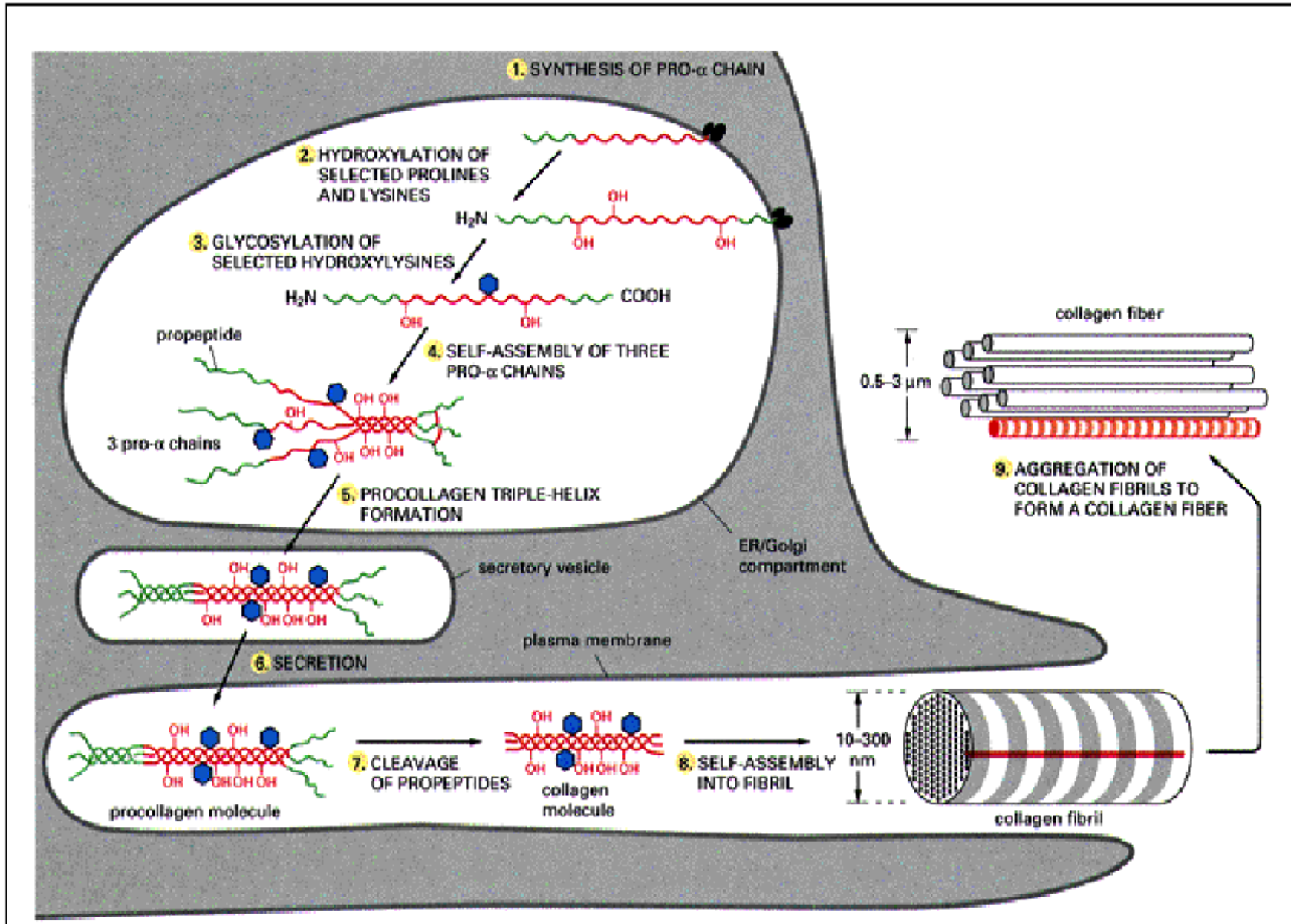
Il legame di tipo I è un legame *N*-glicosidico con l'atomo di azoto ammidico della catena laterale dell'Asn; il tipo II è un legame *O*-glicosidico con il gruppo OH della Ser o della Thr; il tipo III è un legame *O*-glicosidico con il gruppo OH in posizione 5 della 5-idrossilisina.

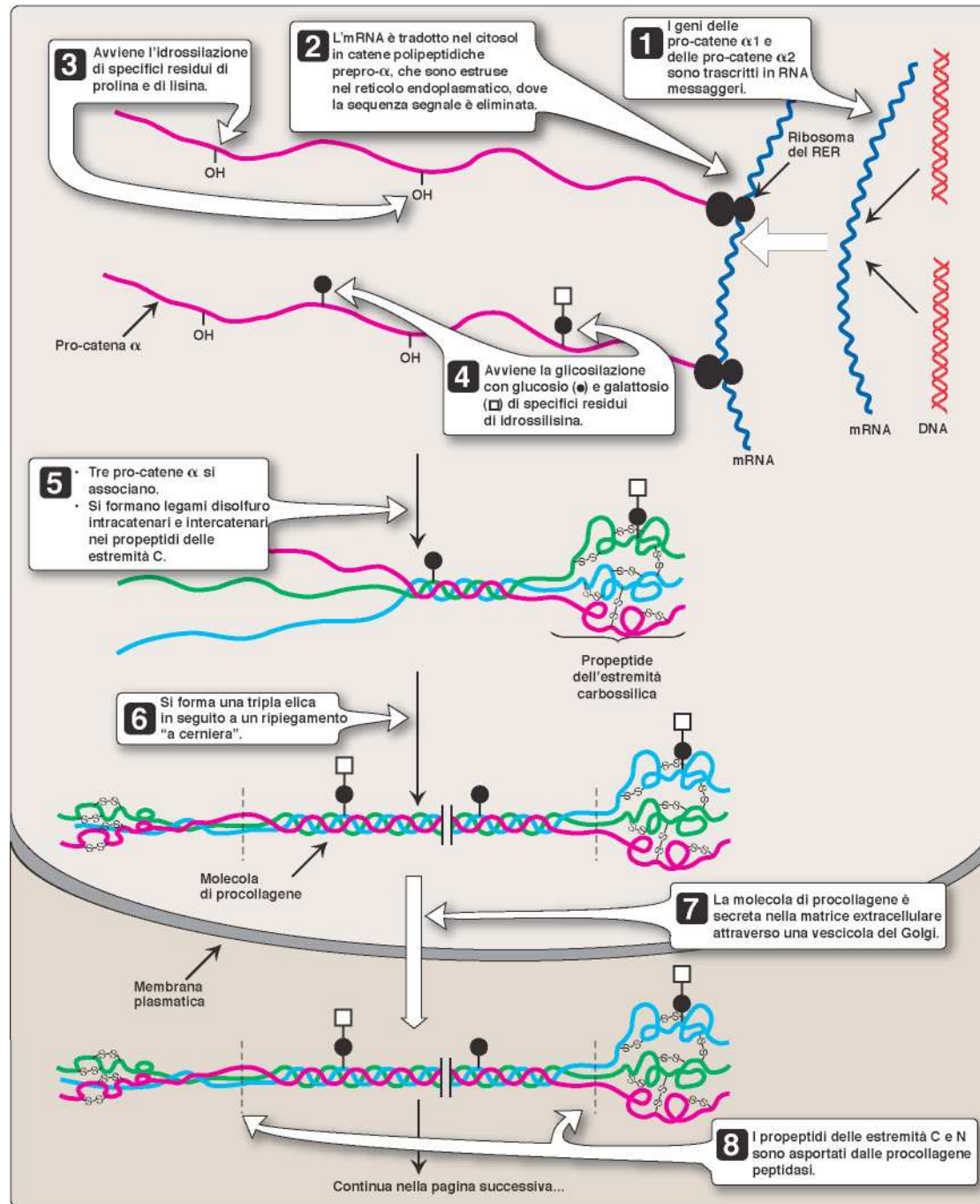
Scorbuto

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

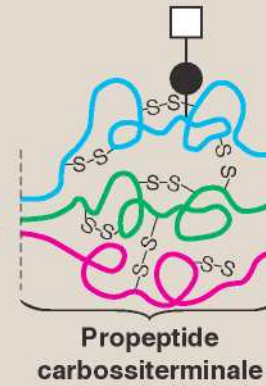
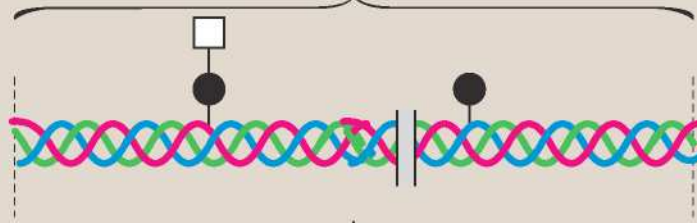
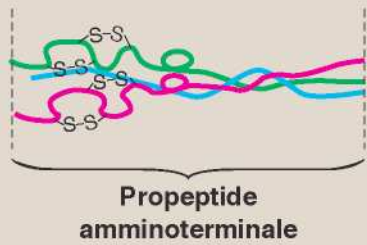


Idrossilazione della lisina





...Continua dalla pagina precedente



Fibrille saldate
da legami crociati



9 Le molecole di collagene
si autoassemblano in fibrille,
successivamente rinsaldate
da legami crociati.

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

Degradazione del collagene

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

Patologie principali

- **Osteogenesis imperfecta**
- **Sindromi di Ehlers-Danlos**
- **Scorbuto**

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.

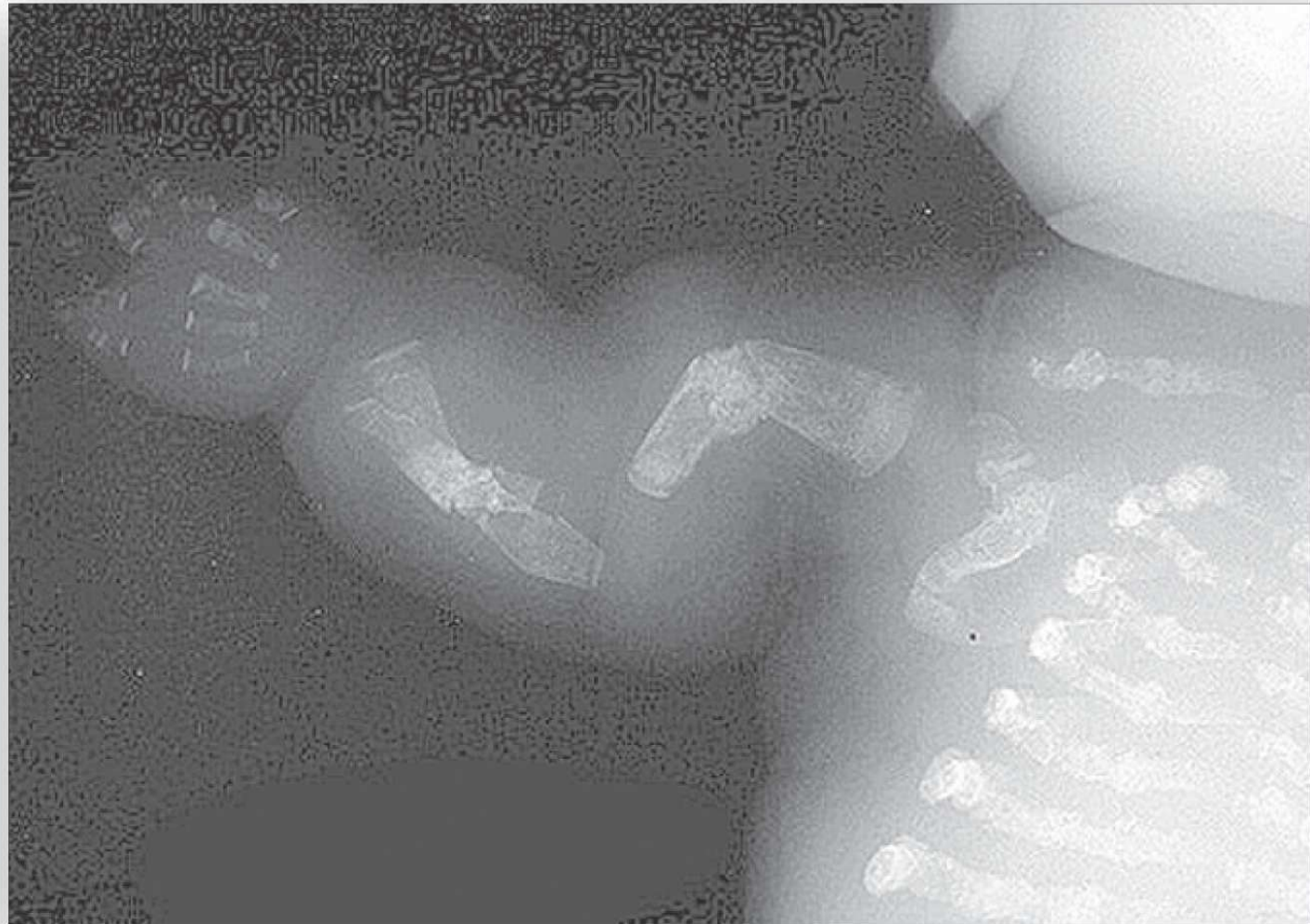


Sindromi di Ehlers-Danlos

- 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

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 incurvature 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



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→Arg in $\alpha 1$): fatale (fratture multiple alla nascita)
- Tipo III, autosomica recessiva (Gly → Arg sporadica in $\alpha 1$): deformazione delle ossa lunghe, dentatura scarsa, sclera blu
- Tipo IV, autosomica dominante (Gly → Ser in $\alpha 1$), osteoporosi precoce

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*,

Composizione

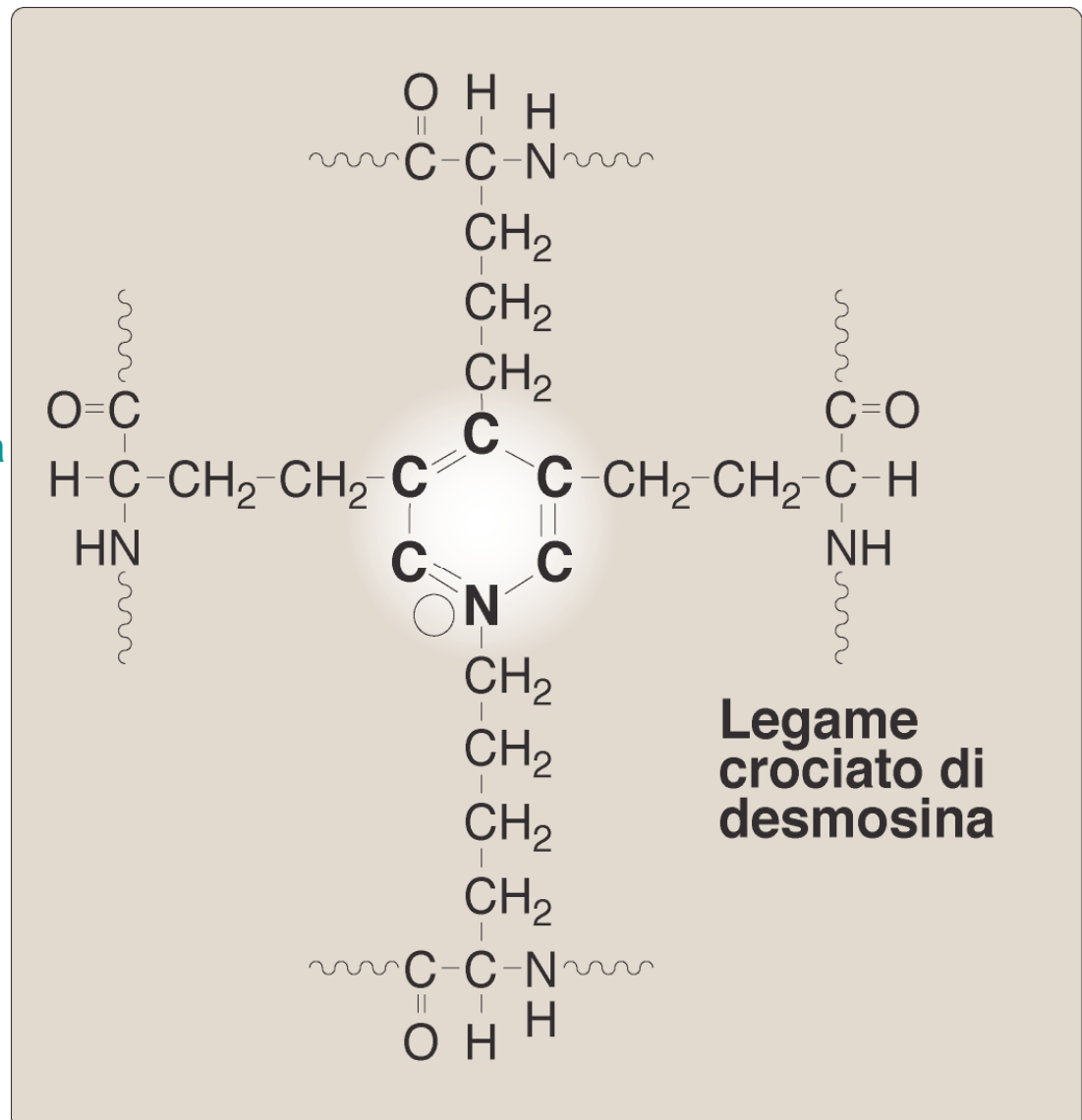
- *L'elastina è principalmente composta dagli amminoacidi glicina, valina, alanina e prolina.*
- *Strutturalmente è formata da molte molecole di tropoelastina (ad alfa-elica), idrosolubile e con massa molecolare di circa 70.000 dalton, legate da legame covalente formatosi in seguito a reazione catalizzata 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.*

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

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 HLYs.

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



Sindrome di Marfan dovuta ad una elastina sbagliata:

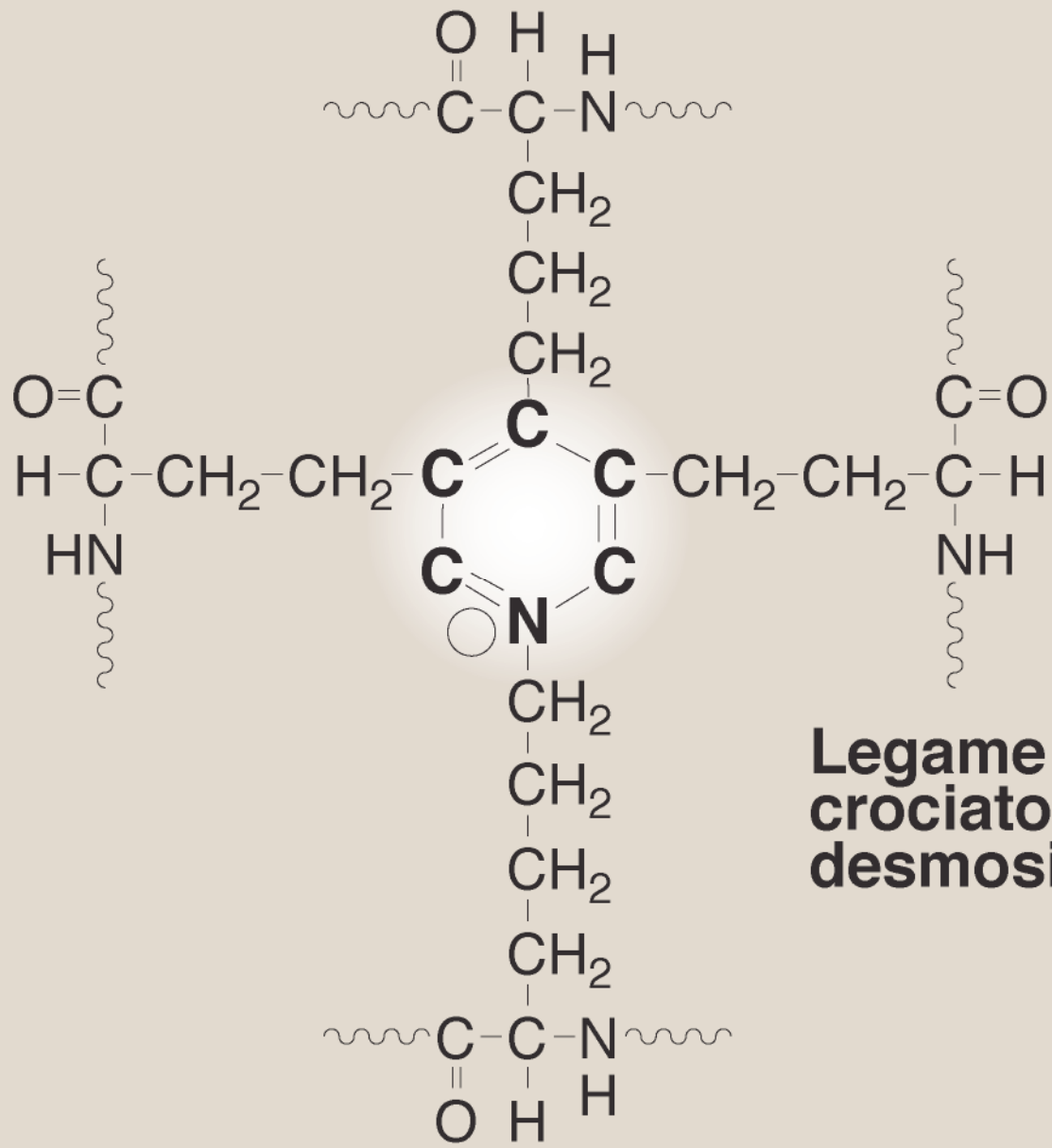
Le cause: La MFS è una malattia genetica, dovuta all'alterazione di un gene. All'inizio degli anni '90, è stato identificato sul cromosoma 15 il difetto genetico che causa la MFS. Si tratta di alterazioni (mutazioni) del gene della fibrillina-1 (FBN1). La fibrillina-1 è una grossa glicoproteina, che 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 scavato (sterno verso l'interno), e problemi alla spina dorsale come scoliosi e lordosi di gravità variabile. Un altro difetto frequente è la miopia.



**Legame
crociato di
desmosina**

