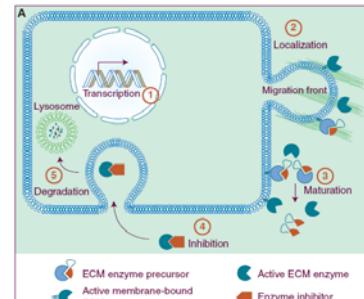


DEGRADAZIONE DELLA MATRICE

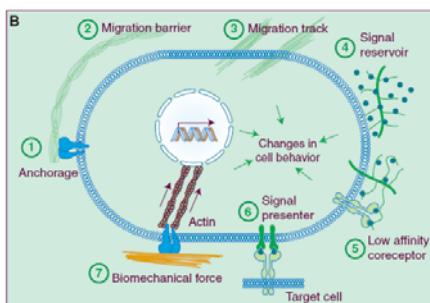
http://www.nature.com/nature/journal/v459/n7245/box/nature08146_BX1.html

Regulation of ECM remodeling enzymes and biological consequences of ECM dynamics [1]



Lu P, Takai K, Weaver VM, Werb Z. Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011 Dec 1;3(12). doi:pii: a005058. 10.1101/cshperspect.a005058.

Regulation of ECM remodeling enzymes and biological consequences of ECM dynamics [2]



Lu P, Takai K, Weaver VM, Werb Z. Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011 Dec 1;3(12). doi:pii: a005058. 10.1101/cshperspect.a005058.

Figure 1. Regulation of ECM remodeling enzymes and biological consequences of ECM dynamics. (A) Some of the mechanisms whereby activities of ECM remodeling enzymes are regulated. The spatiotemporal expression of ECM remodeling enzymes is regulated by transcription factors (1). Once expressed, enzymes may be delivered to specific subcellular locations, including the migration front of a cell. Depending on whether they carry a transmembrane domain, enzymes may anchor in the plasma membrane or be secreted (2). When initially produced, most ECM remodeling enzymes exist as precursors that are inactive until processed and the autoinhibitory pro-domain is removed by other proteases (3). Active enzymes can be quickly neutralized by endogenous specific or paninhibitors (4), which then are subject to permanent removal via degradation in the lysosome (5). (B) The versatile functions of the ECM depend on its diverse physical, biochemical, and biomechanical properties. Anchorage to the basement membrane is essential for various biological processes, including asymmetric cell division in stem cell biology and maintenance of tissue polarity (1). Depending on contexts, the ECM may serve as a barrier (2) or facilitator to cell migration (3). In addition, by binding to growth factor signaling molecules and preventing their otherwise free diffusion, the ECM acts as a sink for these signals and helps shape a concentration gradient (4). Certain ECM components, including heparan sulfate and ECM receptors such as CD44, can selectively bind to different growth factors and function as signal "conceptors" (5) or "presenters" (6) and help determine the direction of cell-cell communication. Finally, ECM biomechanical properties, including stiffness, have profound influences on various cell behaviors, including cell differentiation (7).

Lu P, Takai K, Weaver VM, Werb Z. Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011 Dec 1;3(12). doi:pii: a005058. 10.1101/cshperspect.a005058.

LA DEGRADAZIONE DEI COMPONENTI DELLA MEC E' STRETTAMENTE CONTROLLATA - 1

- ☝ Il "turnover" delle macromolecole della matrice extracellulare è un parametro di particolare importanza per una gran varietà di processi biologici.
- ☝ Una **rapida degradazione** ha luogo, ad es., quando nel processo di **involtura dell'utero** dopo il parto, o quando la **coda del girino** viene **riassorbita** durante la **metamorfosi**.
- ☝ Una **degradazione più localizzata** dei componenti della matrice è richiesta quando le **cellule migrano attraverso la membrana basale**, o quando i **leucociti migrano attraverso la lamina basale vascolare** verso i tessuti in risposta ad infusione o danno, o quando le **cellule cancerose migrano** dal loro sito originario verso organi distanti tramite il flusso sanguigno o i vasi linfatici (**metastatizzazione**).

LA DEGRADAZIONE DEI COMPONENTI DELLA MEC E' STRETTAMENTE CONTROLLATA - 2

- ☝ Anche nell'apparentemente statica matrice extracellulare degli animali adulti vi è un **lento ma continuo turnover dovuto a degradazione e re-sintesi**.
- ☝ In ciascuno di questi casi i **componenti della matrice** vengono **degradati da enzimi proteolitici extracellulari** che sono **secreti localmente** dalle cellule.
- ☝ Principali classi di proteasi:
 - **Metalloproteasi:** dipendono da un **metallo** legato come lo **Zn²⁺** per la loro attività
 - **Serina proteasi:** hanno un **residuo di serina altamente reattivo** nel loro sito attivo.

LA DEGRADAZIONE DEI COMPONENTI DELLA MEC E' STRETTAMENTE CONTROLLATA - 3

- ↳ Insieme, le **metalloproteasi** e le **serina proteasi** collaborano per degradare le proteine della matrice come il **collagene**, la **laminina** o la **fibronectina**.
- ↳ Alcune delle metalloproteasi, come le **collagenasi** sono altamente **specifiche**, scindendo particolari proteine in un piccolo numero di siti, e sono spesso **posizionate in modo tale che l'integrità strutturale della matrice viene distrutta da una proteolisi relativamente limitata**; in questo modo, la migrazione cellulare può essere grandemente facilitata con una proteolisi limitata.

LA DEGRADAZIONE DEI COMPONENTI DELLA MEC E' STRETTAMENTE CONTROLLATA - 4

- ↳ Una importante serina proteasi coinvolta nella degradazione della matrice è il "**urokinase-type plasminogen activator**" (**U-PA**).
- ↳ Questo ha l'effetto di scatenare specificamente una cascata proteolitica: il suo **bersaglio** immediato è il **plasminogeno**, un precursore di tipo serina proteasi inattivo che abbonda nel torrente sanguigno e si accumula nei siti di rimodellamento dei tessuti come le **ferite**, i **tumori** e i **siti di infiammazione**.
- ↳ L'U-PA scinde un singolo legame nel plasminogeno per dare la proteasi attiva, **plasmina**.
- ↳ Al contrario del U-PA, la **plasmina** ha **un'ampia specificità**, scindendo una gran varietà di proteine, includendo la **fibrina** (uno dei componenti dei coagoli sanguigni), la **fibronectina** e la **laminina**.

LA DEGRADAZIONE DEI COMPONENTI DELLA MEC E' STRETTAMENTE CONTROLLATA - 5

- ↳ Diversi meccanismi si adoperano per assicurare che la **degradazione** dei componenti della matrice sia **strettamente controllata**.
 1. Molte proteasi come il plasminogeno, sono **secrete come precursori inattivi** che possono venire attivati localmente.
 2. L'**azione** delle proteasi è **confinata ad aree specifiche mediante diversi inibitori delle proteasi**, anche essi secreti, come gli **inibitori tissutali delle metallo proteinasi** ("tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs" e gli **inibitori delle serine proteasi**, noti come **serpine**).

LA DEGRADAZIONE DEI COMPONENTI DELLA MEC E' STRETTAMENTE CONTROLLATA - 6

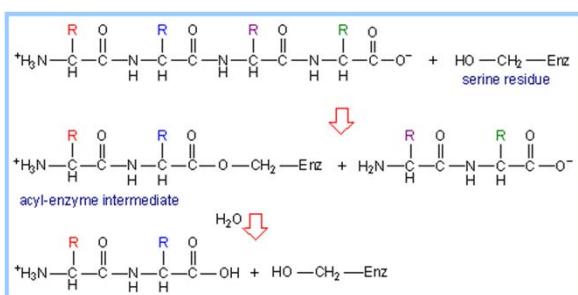
- ↳ Questi inibitori sono specifici per le diverse proteasi e si legano strettamente all'enzima attivato per bloccare la sua attività.
- ↳ Gli inibitori possono essere **secreti** dalle cellule ai **confini delle aree di attiva degradazione** per proteggere la matrice non coinvolta; inoltre, gli inibitori possono **proteggere la proteine della superficie cellulare** che sono richieste per l'adesione o la migrazione cellulare.
- ↳ Molte cellule hanno **recettori alla loro superficie che legano le proteasi** come il U-PA, così confinando l'enzima laddove è necessario: l'U-PA legato a recettori è stato visto nei coni di crescita dei nervi e alla estremità anteriore dei leucociti migranti, ad es., dove può servire per pulire la strada per la loro migrazione, e sembra che sia necessario per alcuni tipi di cellule tumorali per metastatizzare.

Classi di enzimi proteolitici - 1

- ↳ Le **serina proteasi** o **serina endopeptidasi** sono enzimi che scindono legami peptidici delle proteine in un processo in cui la serina funge da aminoacido **nucleofilico** nel sito attivo dell'enzima.

[Agente nucleofilico: specie chimica che **dona una coppia di elettroni ad un elettrofilo per formare un legame chimico**. Tutte le molecole o ioni con una coppia di elettroni libera o almeno un legame pi possono fungere da nucleofili. Dato che i nucleofili donano elettroni sono per definizione delle basi di Lewis.]

Meccanismo di azione delle serina proteasi



[http://www.mpi.edu/dept/bchp/molbiochem/MBWeb\(mb2/part1/protease.htm](http://www.mpi.edu/dept/bchp/molbiochem/MBWeb(mb2/part1/protease.htm)

Classi di enzimi proteolitici - 2

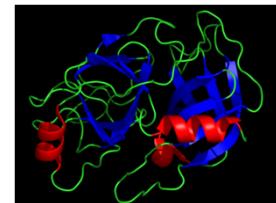
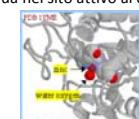
- **Serina proteasi:** includono gli enzimi digestivi **tripsina**, **chimotripsina** e **elastasi**.
- Le differenti **serina proteasi** differiscono nella **specificità per il substrato**:
 - Ad es., la chimotripsina preferisce una catena laterale aromatica nel residuo aminoacidico il cui atomo di carbono carbonilico è parte del legame peptidico che verrà scisso (gruppo R- colorato in blu, figura sotto).
 - La tripsina preferisce un residuo di Lys o Arg carico in quella posizione

Classi di enzimi proteolitici - 3

- **Aspartato proteasi:** includono l'enzima digestivo **pepsina**, alcune proteasi dei **lisosomi**, l'enzima renale **renina**, e la **HIV-proteasi**. Due residui di aspartato partecipano a catalisi di tipo acido/base nel sito attivo.
- **Cisteina proteasi:** includono le **caspasi**, che funzionano nella degradazione delle proteine durante l'apoptosi (morte cellulare programmata), l'enzima delle piante **papaina** e alcune delle **catepsine** dei lisosomi. Tutte le caspasi scindono il lato carbonilico di un residuo di aspartato.

Classi di enzimi proteolitici - 3

- **Zinco proteasi (metalloproteasi):** includono gli enzimi digestivi carbossipeptidasi, diverse metalloproteasi della matrice ("**matrix metalloproteases**", **MMPs**) che sono secrete dalle cellule (oppure legate alla membrana plasmatica), e una proteasi lisosomiale.
- Alcune MMPs (ad es. le collagenasi) sono coinvolte nella **degradazione della matrice durante il rimodellamento dei tessuti**.
- Alcune MMPs giocano un **ruolo nel segnalamento cellulare**, correlato alla loro capacità di rilasciare citochine e fattori di crescita dalla superficie cellulare mediante scissione di pre-proteine legate alla membrana.
- Un **motivo legante il zinco nel sito attivo** della metalloproteasi include due residui di istidina, i cui anelli imidazolici laterali sono ligandi per il Zn^{2+} .
- Durante la catalisi, lo Zn^{2+} promuove l'attacco nucleofilico dell'ossigeno dell'acqua nel sito attivo al carbonio carbonilico.



Proteasi della Matrice

SERINA PROTEASI

http://en.wikipedia.org/wiki/Serine_protease

Serina Proteasi - 1

- Il sito attivo di ogni serina proteasi include un residuo di **serina** (Ser), un residuo di **istidina** (His) e un residuo di **aspartato** (Asp).



<http://www.rcsb.org/dept/bcbp/molbiochem/MBWeb/mb2/part1/protease.htm>

SERINA PROTEASI - 2

- Famiglia di enzimi che frammentano alcuni legami peptidici di altre proteine.
- Questa attività dipende da un **insieme di residui aminoacidi nel sito attivo dell'enzima** – uno dei quali è sempre la **serina** (da cui il loro nome) che funge da agente nucleofilo.
- Nei Mammiferi le serina proteasi coordinano diverse funzioni fisiologiche importanti, specialmente nella:
 - **Digestione**
 - **Coagulazione** del sangue
 - Sistema del **complemento**

SERINA PROTEASI - 3

ENZIMI DIGESTIVI

- Tre degli enzimi digestivi secreti dal pancreas sono serina proteasi:
 - Chimitripsina
 - Tripsina
 - Elastasi
- Questi tre enzimi condividono strutture molto simili (terziarie e non solo primarie).
- Infatti, il loro residuo di serina attivo è nella stessa posizione (Ser-195) in tutti i tre.
- Tuttavia, nonostante queste somiglianze, hanno **diverse specialità di substrato**, ossia, **scindono legami peptidici diversi durante la digestione delle proteine**.

Serina Proteasi digestive 1. Clan della chimitripsina

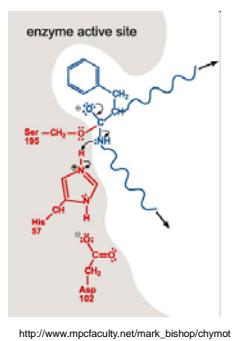
1. Clan della chimitripsina

- Sono caratterizzati da una struttura caratteristica che consiste in due doini a β-foglietto che convergono nel sito catalitico.
- I più noti sono la **chimitripsina**, **tripsina** ed **elastasi**.
- Questi tre enzimi, sintetizzati dalle cellule acinari del **pancreas** e secreti nell'intestino tenue, sono responsabili della catalisi dell'idrolisi dei legami peptidici.
- Le differenze riguardano il legame peptidico che viene idrolizzato: legame scindibile.
- I tre tipi, come la maggior parte degli enzimi, sono **altamente specifici nelle reazioni che catalizzano**.
- Ciascun tipo di queste serina-proteasi digestive ha come bersaglio **regioni diverse della catena polipeptidica**, individuabili dalle **catene laterali dei residui di aminoacidi che circondano il sito di scissione**.

http://en.wikipedia.org/wiki/Serine_protease

Clan della chimitripsina - 2

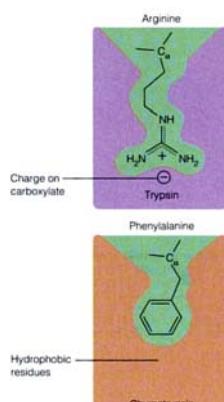
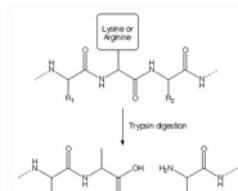
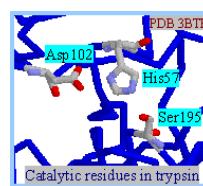
- La **CHIMOTRIPSINA** è responsabile dalla **rottura di legami peptidici che seguono un residuo di aminoacido carico positivamente** (es. lisina o arginina).
- I residui preferiti includono la fenilalanina, il triptofano e la tirosina, che ben si inseriscono nella tasca idrofobica dell'enzima.



http://en.wikipedia.org/wiki/Serine_protease

Clan della chimitripsina - 3

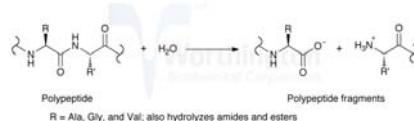
- La **TRIPSINA** è responsabile dalla **rottura di legami peptidici che seguono un residuo di aminoacido carico positivamente** (es. lisina o arginina).
- Invece di avere una tasca idrofobica (come nel caso della chimitripsina), possiede un residuo di **acido aspartico** alla base della tasca.
- Questo residuo del sito attivo dell'enzima può interagire con **residui carichi positivamente** come l'arginina e la lisina nel peptide substrato da essere degradato.



Clan della chimitripsina - 4

- La **ELASTASI** è responsabile dalla **rottura di legami peptidici che seguono un piccolo residuo aminoacidico neutro**, quale l'alanina, la glicina e la valina (questi aminoacidi formano molto del tessuto connettivo della carne).
- Rispetto a quella della tripsina o della chimitripsina, la tasca in questo caso è **parzialmente riempita con valina e treonina**, rendendola una **mera depressione**, che **può accomodare questi piccoli residui aminoacidici**.

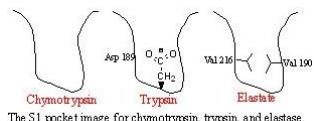
Elastase



http://en.wikipedia.org/wiki/Serine_protease

Clan della chimitripsina - 5

- L'azione combinata di **tripsina**, **chimitripsina ed elastase** rende il team digestivo incredibilmente efficace, e fondamentalmente responsabile dalla digestione delle proteine.



http://en.wikibooks.org/wiki/Structural_Biochemistry/Enzyme/Catalytic_Triad_and_S1_Pocket

2. Clan della Subtilisina

- La Subtilisina è una serina proteasi dei **Procarioti**.

Non ha una omologia evolutiva con il clan della chimitripsina, ma **condivide lo stesso meccanismo catalitico che usa una triade catalitica per creare una serina nucleofilica**.

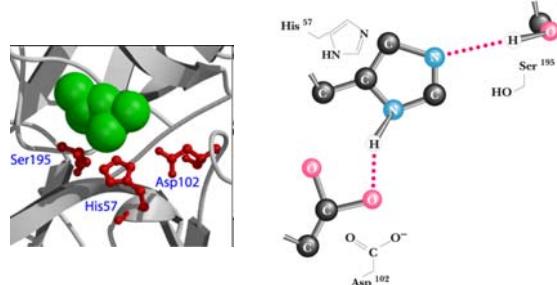
Questo è un classico esempio di evoluzione convergente, dato che lo stesso meccanismo è evoluto due volte indipendentemente durante l'evoluzione.

http://en.wikipedia.org/wiki/Serine_proteases

Meccanismo catalitico dei clan della chimitripsina e subtilisina

- Il ruolo principale nel meccanismo catalitico degli enzimi dei clan della chimitripsina e della subtilisina è giocato dalla **TRIADE CATALITICA**.
 - La triade è contenuta nel sito attivo dell'enzima, dove ha luogo la catalisi, ed è preservato in tutti gli enzimi di tipo serina proteasi.
 - La triade è una struttura coordinata che consiste in tre aminoacidi essenziali: l'**istidina** (His 57), la **serina** (Ser 195) (da qui il termine serina proteasi) e l'**acido aspartico** (Asp 102).
 - Localizzati molto vicini uno all'altro nel cuore dell'enzima, ciascuno di questi tre aminoacidi chiave gioca un ruolo essenziale per la capacità di scissione delle proteasi.

Triade catalitica delle serina proteasi



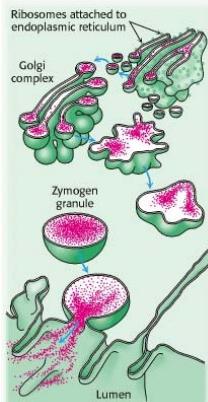
Importanza degli inibitori

- Ci sono **alcuni inibitori che somigliano all'intermediario tetraedrico che si forma durante la reazione catalitica** e che quindi **riempiono il sito attivo, impedendo l'enzima di lavorare adeguatamente**.
 - La tripsina, un potente enzima digerente, è generata nel pancreas.
 - Il rischio di autodigestione del pancreas stesso richiede degli inibitori di questi enzimi.

Zimogeni delle Serina proteasi - 1

- Gli **ZIMOGENI** sono i **precursori inattivi di un enzima**.
- Se gli enzimi digerenti fossero attivi quando sintetizzati, essi inizierebbero immediatamente a digerire gli organi e tessuti che li hanno sintetizzati.
- La **PANCREATITE ACUTA** è una di queste condizioni in cui vi è una attivazione prematura degli enzimi digestivi del pancreas che provoca la auto-digestione (autolisi).

http://en.wikipedia.org/wiki/Serine_proteases



Secrezione di Zimogeni da una cellula acinare del pancreas

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22589/figure/A1387/>

Zimogeni delle Serina proteasi - 2

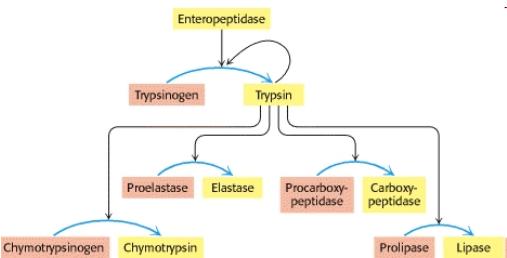
- ➡ Gli **zimogeni** sono strutture di grandi dimensioni, inattive, che hanno la capacità di rompersi o modificarsi dando origine agli enzimi attivati di minori dimensioni.
- ➡ La differenza fra zimogeno ed enzima attivo sta nel fatto che **negli zimogeni il sito attivo di catalisi è distorto**.
- Quindi, il peptide substrato non riesce a legarsi in modo efficace e la proteolisi non può avere luogo.
- ➡ Solo dopo l'**attivazione**, durante la quale la **conformazione e struttura dello zimogeno vengono modificati e il sito attivo si apre**, può avere luogo la proteolisi.

http://en.wikipedia.org/wiki/Serine_proteases

Zimogeni delle Serina proteasi - 3

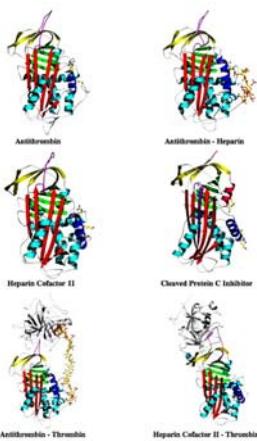
- ➡ L'**attivazione del tripsinogeno a tripsina è essenziale, perché attiva la sua stessa attività catalitica ed anche quella della chimitripsina e della elastasi**.
- ➡ E' perciò essenziale che questa attivazione non abbia luogo prematuramente.
- ➡ Ci sono diverse **misure protettive** che l'organismo adopera per impedire l'autodigestione:
 - L'**attivazione** del tripsinogeno mediante la tripsina è relativamente **lenta**.
 - Gli zimogeni sono **immagazzinati in granuli di zimogeno**, vescicole che hanno pareti che si pensa siano resistenti alla proteolisi.

http://en.wikipedia.org/wiki/Serine_proteases



Attivazione degli zimogeni mediante scissione proteolitica
La enteropeptidasi inizia l'attivazione degli zimogeni pancreatici attivando la tripsina, che a sua volta attiva altri zimogeni. Gli enzimi attivi sono illustrati in giallo; gli zimogeni sono illustrati in arancione.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22589/figure/A1396/>



SERPINE

- ➡ Le **Serpine** sono **inibitori delle Serine Proteasi**

Serine Protease	Serpin
Chymotrypsin	alpha-1-antichymotrypsin
Complement factor C1s	C1 Inhibitor (C1INH)
Elastase (secreted by neutrophils)	alpha-1-antitrypsin
Clotting factor 10 (X)	antithrombin III
Thrombin	antithrombin III
Plasmin	alpha-2-antiplasmin
Trypsin	pancreatic trypsin inhibitor

COME FUNZIONANO LE SERPINE?

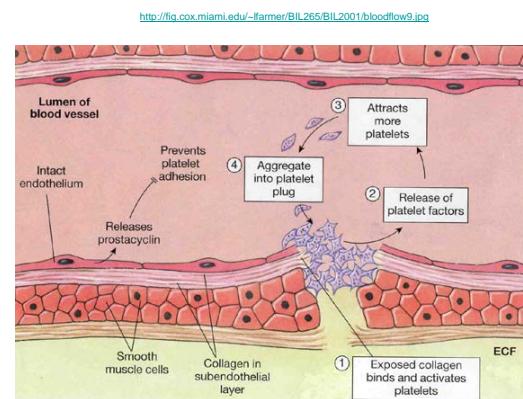
- ➡ Inibiscono l'azione delle rispettive serina proteasi **simulando la struttura tridimensionale del normale substrato delle proteasi**.
- ➡ Ma la serpina ha un ulteriore "trucco" da giocare:
 - La proteasi fanno un taglio nella serpina che porta a:
 - Formazione di un legame covalente che lega le due molecole.
 - **Un'alterazione allosterica massiccia nella struttura della serpina che sposta la proteasi legata ad un sito dove possa essere distrutta.**

IMPORTANZA DELLA SERPINE

- ➡ Circa il 20% delle proteine che si trovano nel **plasma sanguigno** sono serpine.
- ➡ La loro abbondanza riflette la loro importanza: fermare l'attività proteolitica quando è necessario che si concluda.
- ➡ Questo è specialmente importante per i sistemi di:
 - coagulazione
 - complemento
- ➡ Questi sono processi in cui un piccolo evento iniziale porta ad una cascata di attività in rapida amplificazione

COAGULAZIONE DEL SANGUE (“BLOOD CLOTTING”)

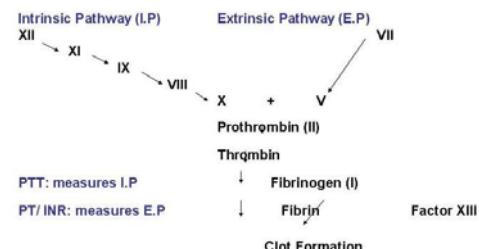
- ➡ La **coagulazione del sangue** inizia quando il tessuto è danneggiato e quando le piastrine sono esposte al collagene, una proteina della lamina basale.
- ➡ Le piastrine si attivano e le cellule degranulando rilasciano citochine che inducono alterazioni in una serie complessa di fattori plasmatici.
- ➡ Alla fine la proteina circolante **protrombina** viene **attivata a trombina**.
- ➡ **La trombina converte il fibrinogeno inattivo in fibrina**, che forma il coagulo.



Serine proteasi

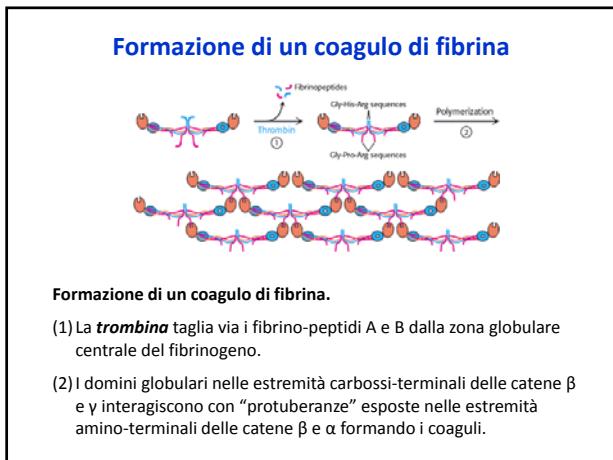
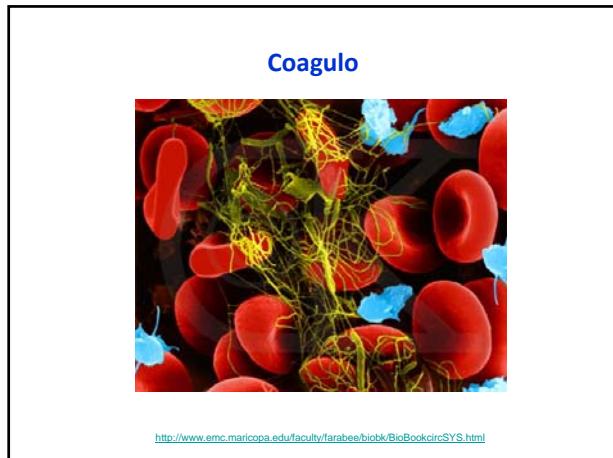
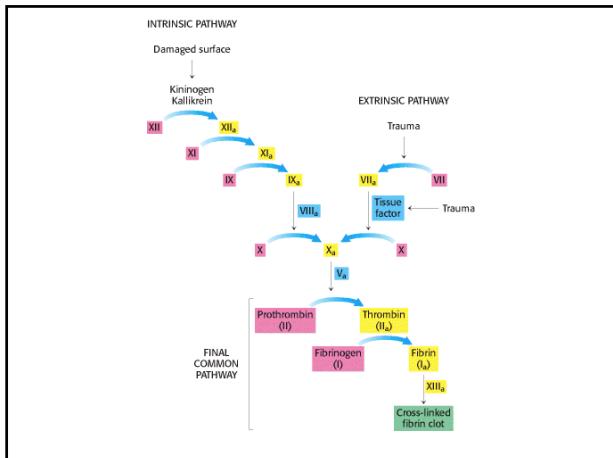
SEMINARI: SISTEMI DELLA COAGULAZIONE E DEL COMPLEMENTO

The Clotting Cascade



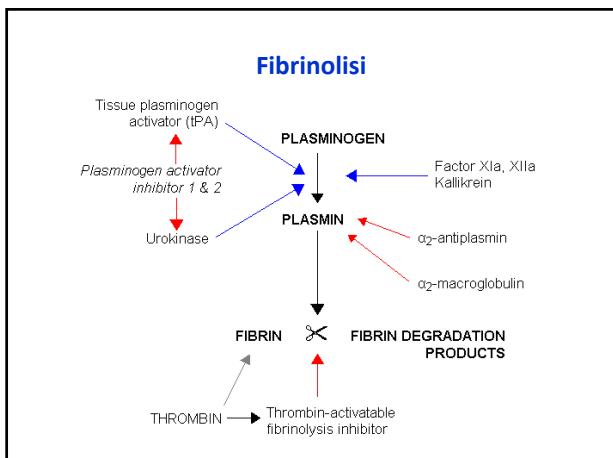
(c) 2006, Kancharla Ganda, M.D.

<http://ocw.tufts.edu/Content/29/lecturenotes/368617/368643>



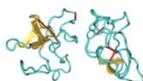
FIBRINOLISI - 1

- ▲ Processo fisiologico che ha come evento terminale la **dissoluzione del reticolo di fibrina** formato in conseguenza della coagulazione del sangue.
- ▲ La fibrinolisi ha lo scopo di mantenere l'integrità del coagulo solo per il tempo strettamente necessario all'arresto dell'emorragia e di impedire altresì la formazione di trombi intravascolari che si può verificare per attivazione spontanea della coagulazione.
- ▲ La **fibrinolisi** inizia con la conversione del **plasminogeno** in **plasmina** per **opera degli attivatori del plasminogeno**, i più noti fra i quali sono l'urochinasi, varie sostanze di origine tessutale e vascolare (liberate in seguito a esercizio fisico, ipoglicemia, shock ipovolemico) e una sostanza di origine batterica, la streptochinasi.
- ▲ La **plasmina** è un enzima proteolitico capace di scindere la fibrina e il fibrinogeno (formando i cosiddetti FDP), i fattori V e VIII. La sua liberazione incontrollata avrebbe effetti disastrosi se non esistessero in circolo gli inibitori della plasmina, cioè sostanze in grado di neutralizzarla.



FIBRINOLISI - 2

- ▲ Esistono condizioni caratterizzate da un **aumento della fibrinolisi**: coagulazione intravascolare disseminata (in sigla, CID), carcinoma della prostata, della mammella e del pancreas, leucemie acute, interventi chirurgici sul cuore in circolazione extracorporea.
- ▲ Gli **attivatori del plasminogeno** (soprattutto l'**urochinasi**) sono molto usati in terapia come **agenti trombolitici** nell'infarto miocardico, nell'embolia polmonare, nella trombosi venosa.

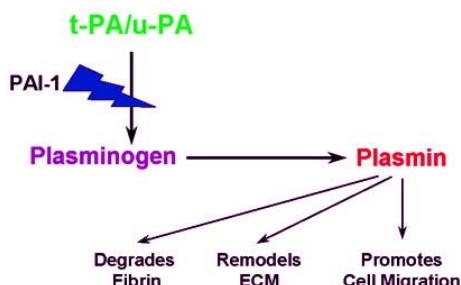


Plasmina - 1

- La **Plasmina** è un importante enzima (EC 3.4.21.7) presente nel sangue che degrada molte proteine plasmatiche, in particolare i coaguli di fibrina. La degradazione della fibrina viene chiamata **fibrinolisi**.
- E una **serina proteasi** che viene rilasciata nella circolazione sotto forma di precursore inattivo, il **plasminogeno**
- E' attivata:
 - dall'attivatore del plasminogeno tissutale (tPA)
 - dall'attivatore del plasminogeno di tipo urokinasi (uPA)
 - dalla trombina
 - dalla fibrina
 - dal fattore XII (fattore di Hageman) della coagulazione
- E' inattivata:
 - dalla alfa-2-antiplasmina, un inibitore delle serina proteasi (serpina)

Plasmina - 2

- Oltre ad essere coinvolta nella fibrinolisi, la plasmina proteolizza proteine di diversi altri sistemi:
 - Attiva le collagenasi**, alcuni mediatori del sistema del complemento ed indebolisce la parete del follicolo di Graaf (provocando l'ovulazione).
 - Degrada la fibrina, la fibronectina, la trombospondina, la laminina, e il fattore di von Willebrand** della coagulazione.
 - Un deficit di plasmina può portare alla trombosi, perché i coaguli non vengono degradati come si deve.**



Brown NJ, et al. *Adv Intern Med.* 2000;45:419-429.

FAMIGLIA DEGLI ATTIVATORI DEL PLASMINOGENO-1

- Gli attivatori del plasminogeno (PAs) sono **serina-proteasi** che convertono il **plasminogeno inattivo** in **plasmina attiva**, un enzima simile alla tripsina che degrada una grande varietà di proteine, quali la fibrina, la fibronectina, il collagene di tipo IV, la vetronectina e la laminina.
- Il PA esiste sotto forma di:
 - attivatore del plasminogeno di tipo tissutale (tPA)**
 - attivatore del plasminogeno di tipo urokinasi (uPA)**.

RUOLO DEGLI ATTIVATORI DEL PLASMINOGENO NELLA RIMODULAZIONE DELLA MATRICE [1]

- Gli **attivatori del plasminogeno** (Pas), in particolare quelli di tipo **urokinasi** (**u-PA**) e di tipo **tissutale** (**t-PA**) sono serina proteasi che frammentano uno zimogeno circolante, il plasminogeno, per generare una serina-proteasi meno specifica, la plasmina.
- Il sistema PA/plasminogeno è stato implicato nel processo di rimozione della fibrina (fibrinolisi) nonché nella rimodellazione dei tessuti e nella migrazione cellulare che ha luogo in processi sia fisiologici che patologici.
 - La U-PA si lega al recettore specifico sulla superficie cellulare (U-PAR)2 e parte della sua azione sembra coinvolgere una proteolisi, mediata dalle cellule, di proteasi della matrice presenti allo stato latente o di fattori di crescita.

Da: Cook AD, Braine EL, Campbell IK, Hamilton JA. Differing roles for urokinase and tissue-type plasminogen activator in collagen-induced arthritis. *Am J Pathol*. 160: 917-926, 2002.

RUOLO DEGLI ATTIVATORI DEL PLASMINOGENO NELLA RIMODULAZIONE DELLA MATRICE [2]

- Una delle funzioni principali del t-PA è probabilmente quella della **rimozione della fibrina (fibrinolisi)** perché essa richiede una superficie simile a quella cellulare per attività ottimale.
- Questo sistema proteolitico può essere dannoso o benefico, a seconda di quale componente della matrice viene bersagliato

IL SISTEMA DEL COMPLEMENTO - 1

- 💡 Cascata complessa che coinvolge la **scissione proteolitica di glicoproteine seriche**, spesso attivata da recettori cellulari.
- 💡 Questa cascata ha come risultato finale l'**induzione della risposta infiammatoria, la chemotassi e l'opsonizzazione dei fagociti e la lisi cellulare**.
- 💡 I fattori C3a, C5a e C4 possono indurre vasodilatazione, aumentata permeabilità capillare ed espressione di molecole di adesione nei leucociti.
- 💡 I fattori C3a e C4b sono opsonine che collegano i fagociti ai microorganismi e promuovono la chemotassi dei fagociti. [Opsonina: qualsiasi molecola che intensifichi il legame nel processo di fagocitosi, ad es. rivestendo le molecole caricate negativamente sulla membrana; <http://en.wikipedia.org/wiki/Opsonin>]
- 💡 Il fattore C3b del complemento C3b può essere un'opsonina per i complessi antigeno-anticorpo che aiuta ad impedire il danno indotto dalla formazione di grandi immunoaggregati insolubili.

IL SISTEMA DEL COMPLEMENTO - 2

- 💡 Il fattore C5a, come il C3a, è un'anafilotoxina, ed è un agente di attrazione chemotattica per l'induzione del rilascio da parte dei granulociti di proteasi antimicrobiche e di ossiradicali.
- 💡 Un complesso dei fattori C5b, C6, C7, e C8 del complemento media la polimerizzazione di fino a 19 molecole di C9 in un **complesso tubolare di attacco alle membrane che viene inserito nella membrana plasmatica di un organismo non desiderato** quali i batteri gram-negativi o cellule infette da virus.
- 💡 Questo canale attraverso il doppio strato lipidico provoca la lisi delle cellule

IL SISTEMA DEL COMPLEMENTO - 3

- 💡 Anche l'infarto ischemico può provocare l'attivazione della cascata del complemento e la formazione di depositi eccessivi di complessi di attacco alle membrane nei tessuti.
- 💡 Altri effetti deleteri dell'attivazione del complemento includono:
 - ▣ degranulazione di neutrofili, basofili e mastociti.
 - ▣ rilascio non desiderato di prodotti dei neutrofili quali l'elastasi e ossiradicali
 - ▣ circolazione sanguigna extracorporea.
- 💡 Inibitori del complemento sono studiati come potenziali agenti terapeutici per le malattie autoimmuni e l' Alzheimer.

Complemento – segue 2

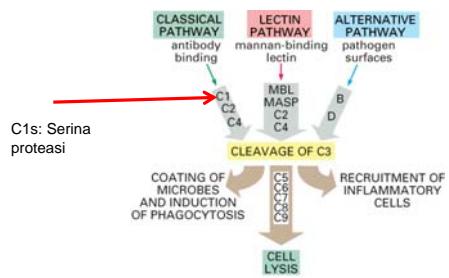


Figure 25-41. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Tutte tre le vie generano un'attività enzimatica cruciale che, a sua volta, genera molecole effetttrici del complemento. Le tre principali conseguenze dell'attivazione del complemento sono l'**opsonizzazione dei patogeni**, il **richiamo di cellule infiammatorie** e l'**uccisione diretta dei patogeni**.

Complement component 1, s subcomponent

Gene Ontology	
Molecular function	<ul style="list-style-type: none"> • serine-type endopeptidase activity [12] • calcium ion binding [13] • protein binding [14] • identical protein binding [15]
Cellular component	<ul style="list-style-type: none"> • extracellular region [16]
Biological process	<ul style="list-style-type: none"> • proteolysis [17] • complement activation [18] • complement activation, classical pathway [19] • glial cell differentiation [20] • innate immune response [21] • response to cAMP [22]

<http://en.wikipedia.org/wiki/C1s>