



Lezione 1

Il connettivo – parte I

**L'istologia è quella branca dell'anatomia che studia
i tessuti degli animali e delle piante**

I sei livelli organizzativi di un organismo pluricellulare

1. Atomi e Molecole
2. Cellule
3. Tessuti
4. Organi
5. Apparati e Sistemi
6. Organismo completo

Apparato = insieme di organi che concorrono alla stessa funzione ma sono diversi da un punto di vista morfologico e funzionale e hanno una diversa origine embrionale (Es: app. Digerente, locomotore, tegumentario)

Sistema = insieme di organi che sono omogenei da un punto di vista morfologico e funzionale e hanno la stessa origine embrionale (Es. sist. Nervoso, sist. Immunitario)

Teoria cellulare: la cellula è l'elemento costruttivo universale dei tessuti vegetali e animali

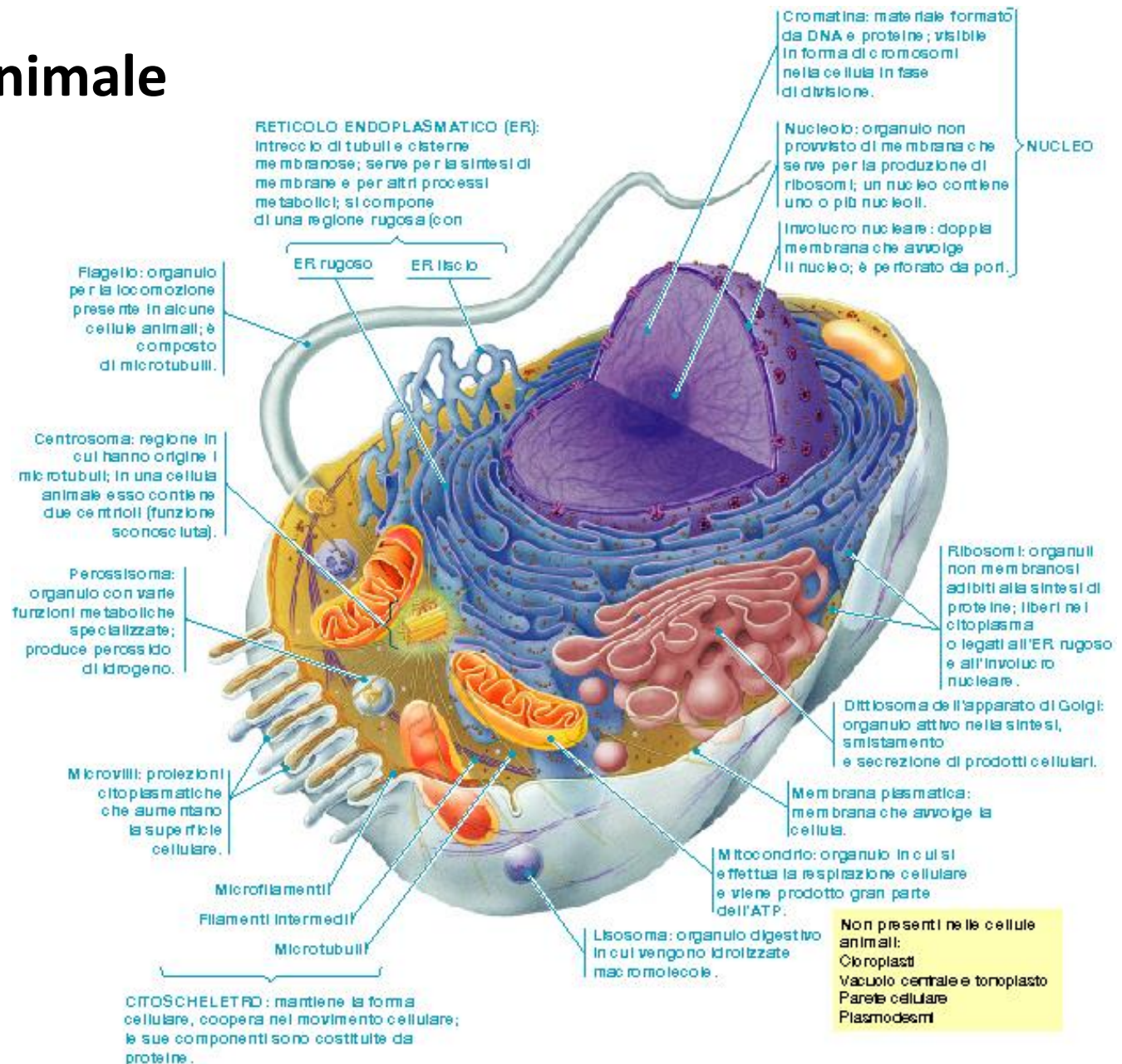
Definizione di una cellula:

- elementi di piccole dimensioni delimitati da una membrana
- ripieni di sostanze chimiche in acqua
- hanno la capacità di riprodursi dividendosi in due

Conseguenze:

- 1) ogni essere vivente è costituito da cellule e
- 2) i virus non sono conformi a questa definizione

La cellula animale



Circa 200 tipi di cellule, 4 tessuti fondamentali del corpo

- 1) L'epitelio
- 2) Il tessuto connettivo
- 3) Il tessuto muscolare
- 4) Il tessuto nervoso

Ciascuno di questi tessuti fondamentali è composto da:

- Cellule
- Matrice extracellulare

I diversi tessuti hanno differente quantità relativa di cellule e matrice extrac. :

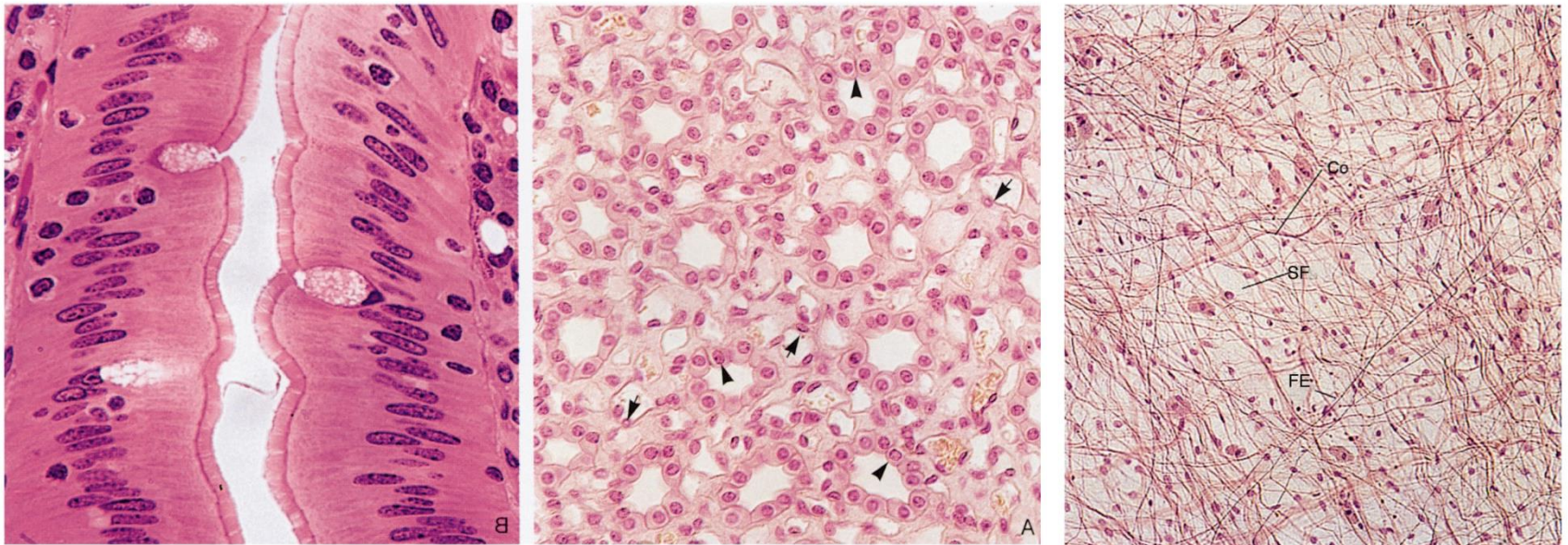
Per es.:

- Epitelio = molte cellule e poca matrice extrac.
- Tessuto connettivo = poche cellule e molta matrice extrac.

I diversi tessuti hanno differente quantità di cellule e matrice extrac.:

Per es.:

- Elitelio = molte cellule e poca matrice extrac.
- Tessuto connettivo = poche cellule e molta matrice extrac.



Il tessuto connettivo – Parte I

Il tessuto connettivo

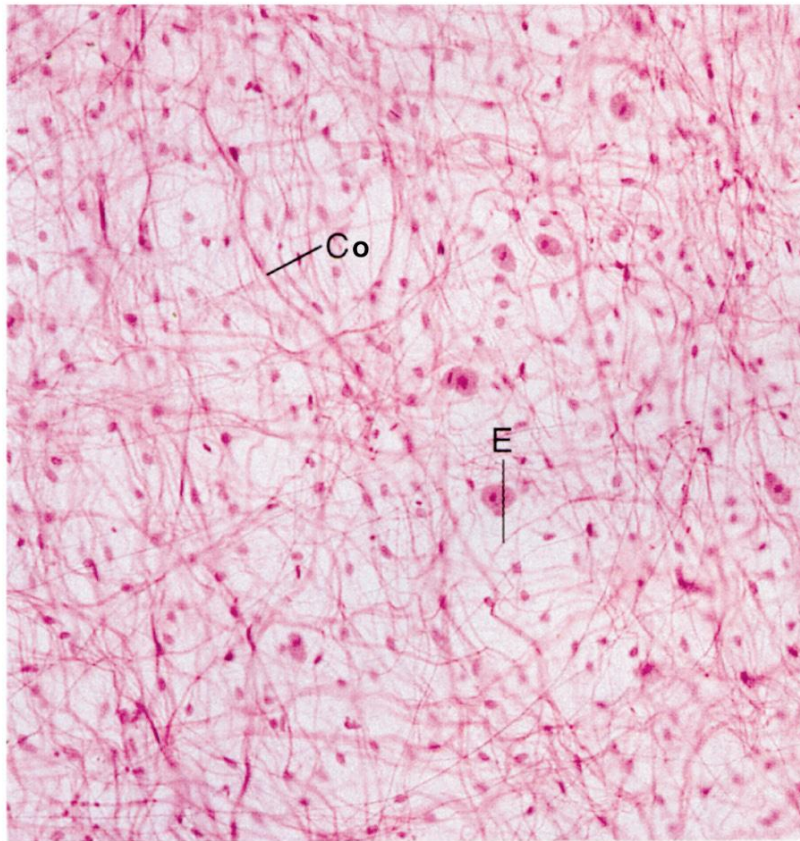


Figura 6-2

Co= collagene

SF= Sostanza fondamentale

FE= Fibre elastiche

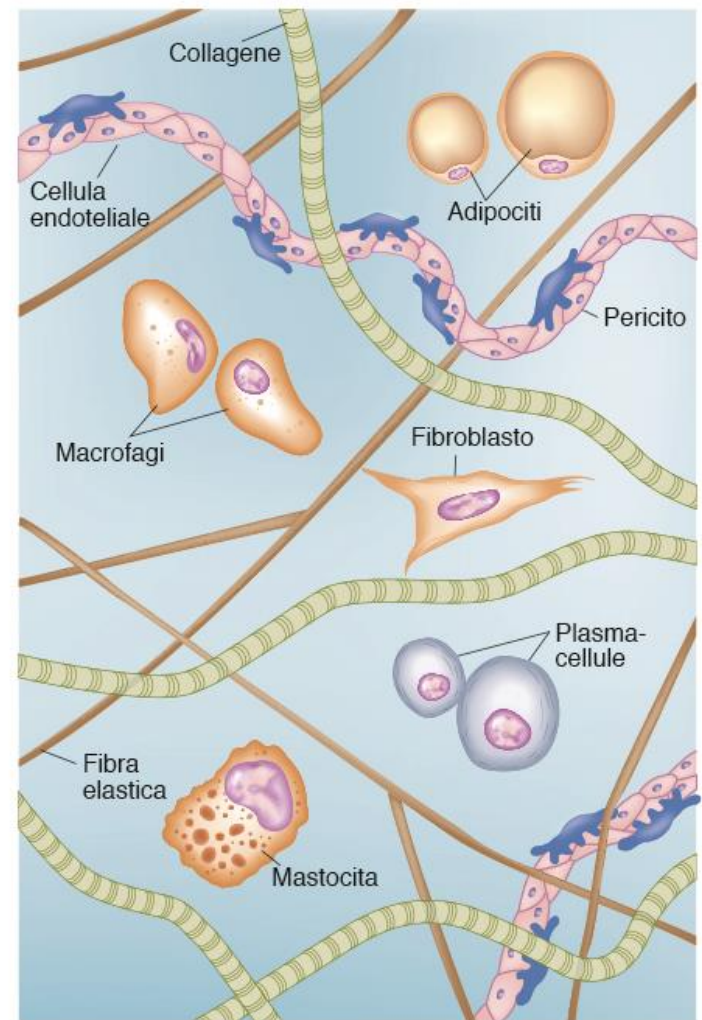


Figura 14.2 ▲ Rappresentazione schematica dei componenti del tessuto connettivo lasso. I diversi tipi cellulari sono immersi nella abbondante matrice extracellulare circostante che contiene diversi tipi di fibre e vasi sanguigni.

Funzioni del tessuto connettivo

Si origina dal mesoderma: cellule mesenchimali totipotenti

Come gli altri 4 tessuti fondamentali è composto da:

- Cellule
- Matrice extracellulare (sost. amorfa / fibre)

- Supporto strutturale
- Mezzo di scambio di sostanze (metaboliti e cataboliti, O_2/CO_2)
- Difesa dell'organismo
- Deposito di grassi

Importanza clinica del tessuto connettivo

- **Ruolo chiave nel supporto strutturale e nella difesa immunitaria**
- **Alterazioni del connettivo alla base di molte patologie (es. fibrosi, osteogenesi imperfetta, sindrome di Marfan)**
- **Fondamentale nella guarigione delle ferite e nei processi infiammatori**

Patologie del tessuto connettivo

- **Malattie autoimmuni: lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide**
- **Malattie genetiche: sindrome di Ehlers-Danlos, osteogenesi imperfetta**
- **Alterazioni della matrice extracellulare: fibrosi, sclerodermia**

Tecniche di colorazione istologica

- **Ematossilina-eosina (H&E):** evidenzia nuclei e citoplasma
- **Colorazione di Masson:** distingue fibre collagene
- **Colorazione di Van Gieson:** evidenzia fibre elastiche
- **PAS:** identifica glicoproteine e mucopolisaccaridi
- **SHG con microscopia multifotone**

Classificazione del tessuto connettivo:

- T. connettivo embrionale**
- T. connettivo propriamente detto**
- T. connettivo specializzato**
 - di sostegno (cartilagine, osso)
 - a funzione trofica (sangue, linfa)

La matrice extracellulare è composta da una **sostanza fondamentale** e **fibre**

Funzione principale sost. fondam. = resistenza alla pressione (gel idratato)

Funzione principale fibre = resistenza alla trazione

La presenza di acqua facilita
la diffusione di sostanze di
nutrimento e di scarto tra tessuti
e sangue o linfa

> **TESSUTI FORTEMENTE VASCOLARIZZATI !**

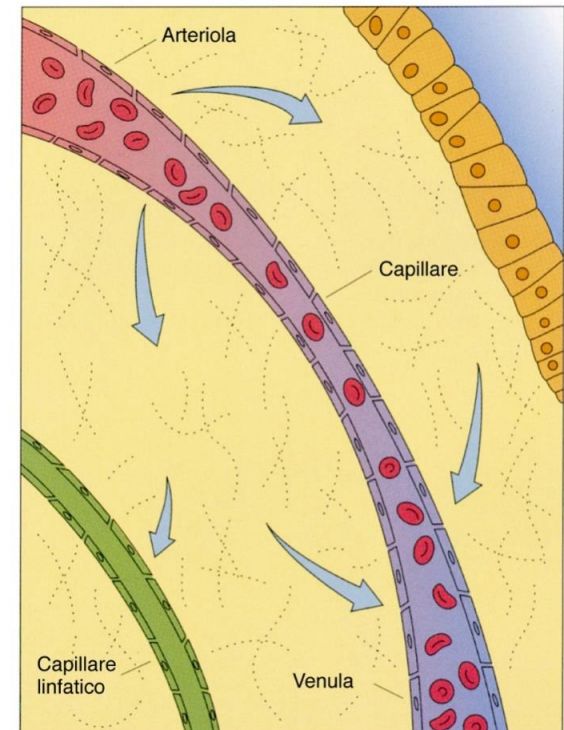


Figura 4-1

La sostanza fondamentale

Materiale amorfo (gel) costituita da:

- **Fase disperdente** (acquosa), ricca di minerali e acqua
- **Fase dispersa** ricca di:
 - Glicosaminoglicani (GAG)
 - Proteoglicani
 - Glicoproteine adesive

Composizione sostanza fondamentale

- La sostanza fondamentale è composta da:
- **glicosaminoglicani** (lunghi polimeri lineari di unità formate da due zuccheri solforati, l'acido ialuronico è un'eccezione poiché non è solforato)
- **proteoglicani** (formati da un asse proteico sul quale si legano i glicosaminoglicani, nella cartilagine formano la matrice gelificata poiché legati all'acido ialuronico)
- **glicoproteine** (sono localizzate nella membrana basale come la **laminina** o sparse nella matrice come la **fibronectina**).

Glicosaminoglicani (GAG)

- Lunghe catene di unità disaccaridiche* ripetute e cariche negativamente (acetilate o solforate), molto idrofiliche, legano cationi (Na^+) che richiamano acqua idratando la matrice.

* 1 amino zucchero (per es. N-acetil-glucosamina) + 1 acido uronico

- Costituiscono un liquido mucoso: muco, fluido sinoviale, umor vitreo

- Es. eparina, cheratan solfato, condroitin solfato etc..(circa 300 unità)

- GAG non solforati= acido ialuronico (25.000 unità) non forma legami covalenti con altre proteine; acido condroitinico.

Proteoglicani

- Proteine sulle quali sono legati covalentemente dei glicosaminoglicani
- Come i GAG, sono solforati
- Spesso sono associati all'acido ialuronico mediante altre proteine che fanno da ponte
- Sono responsabili della gelificazione della matrice extrac. (barriera alla diffusione di liquidi = formazione del “ponfo” dopo iniezione)
- Fungono da recettori di ormoni

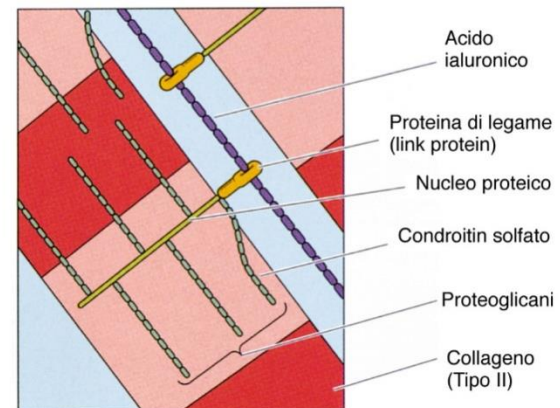
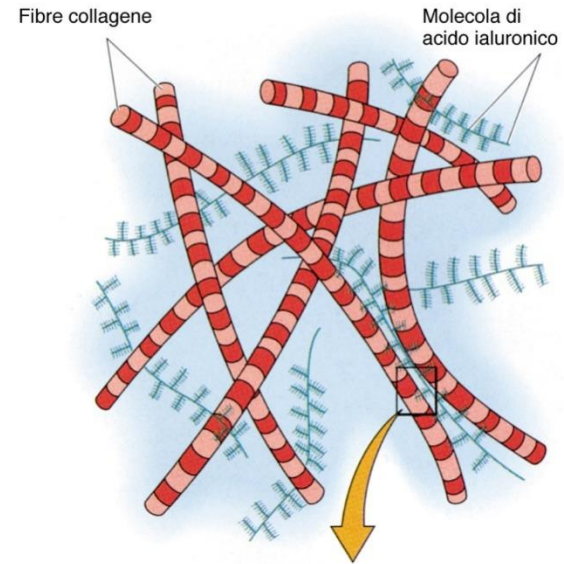


Figure 4-3

Proteoglicani e GAG

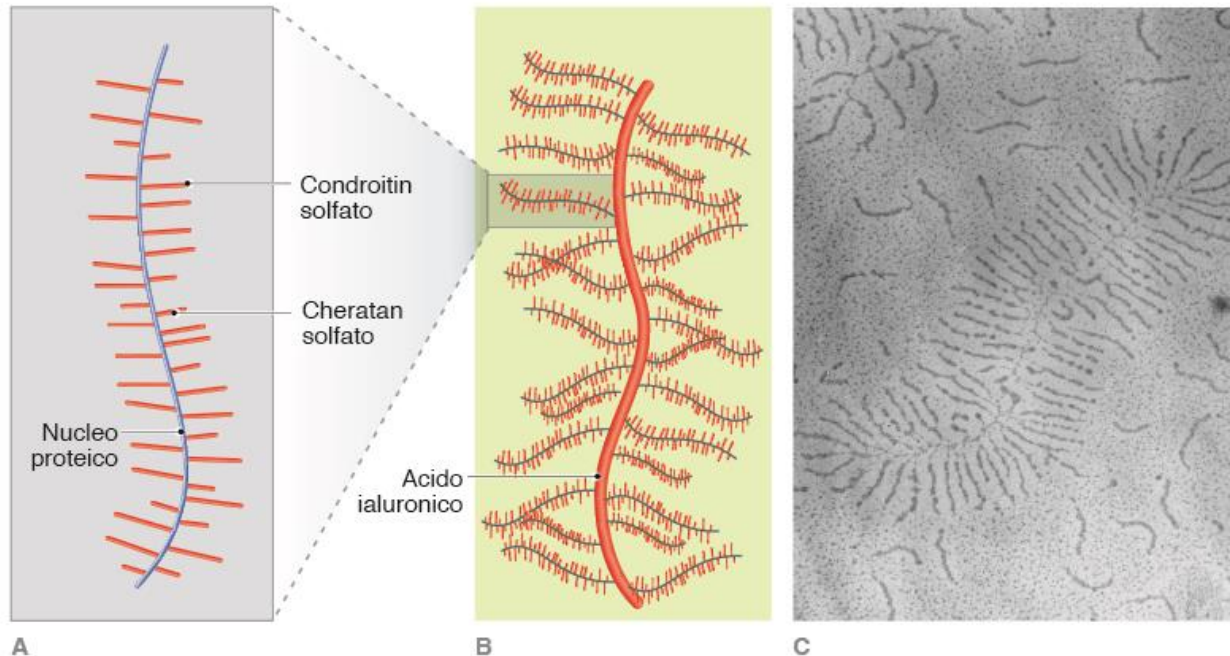


Figura 14.3 ▲ Proteoglicani. **(A)** Rappresentazione schematica di un singolo proteoglicano formato da uno scheletro proteico (core) su cui si inseriscono numerose molecole di GAG (*in rosso*). **(B)** Struttura di un aggregato, derivante dall'aggregazione di numerose molecole di proteoglicani (struttura di un proteoglicano evidenziata nel riquadro) con una molecola di acido ialuronico. Gli aggregati sono presenti nella cartilagine. **(C)** Fotografia al microscopio elettronico a trasmissione (TEM) di un complesso di proteoglicani isolato dalla cartilagine, la cui struttura è simile all'aggregato rappresentato in **B**.

Glicoproteine adesive

- Proteine glicosilate con molti siti di legame sia per i vari componenti della matrice extrac., sia per proteine della superficie cellulare (integrine)

Principali glicoproteine della matrice extracellulare:

- Fibronectina
- Laminina
- Entactina
- Tenascina
- Condronectina e Osteonectina

acido arginilglicilaspartico (*RGD*)

Composto da 3 aminoacidi:

R = Arginina

G = Glicina

D = Acido Aspartico

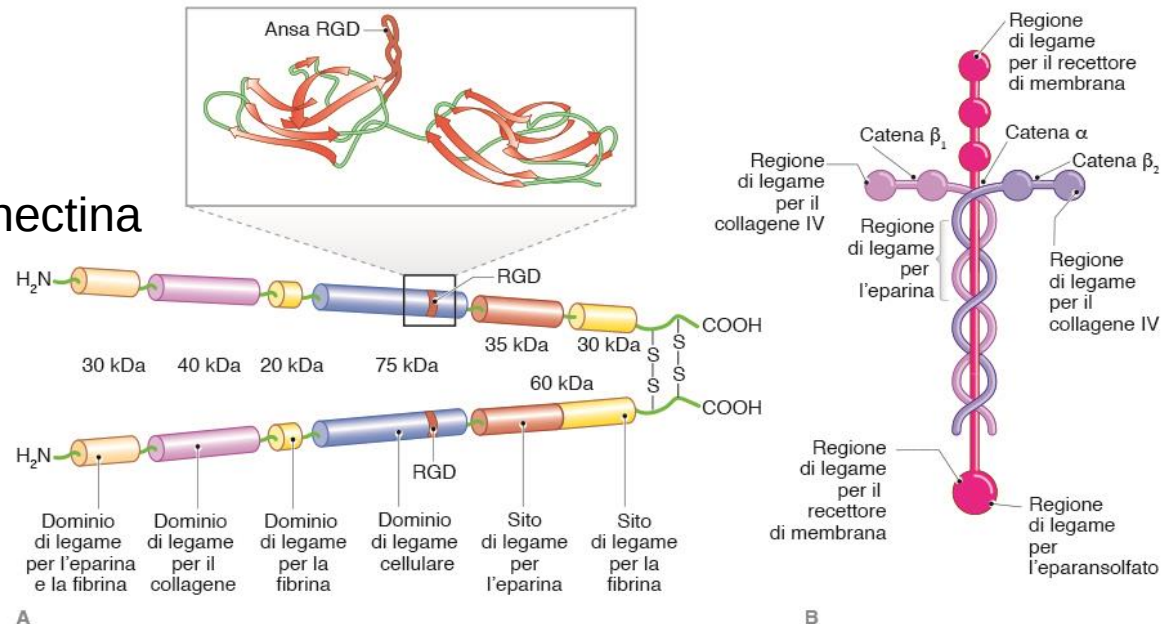
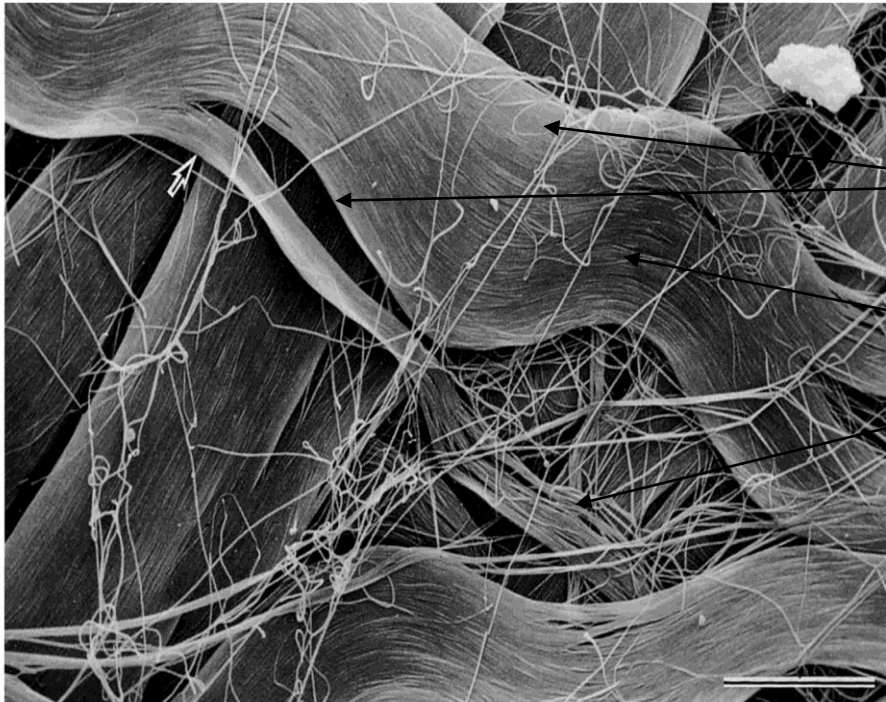


Figura 14.4 ▲ Fibronectina e laminina. (A) Struttura della fibronectina. Le sequenze chiamate RDG, contenenti arginina, asparagina e glicina, rappresentano i domini di legame. (B) Struttura della laminina in cui sono rappresentati i domini di legame.

Fibre

3 tipi di fibre: fibre collagene, reticolari* e elastiche

Collagene(*=reticolari) e fibre elastiche: proteine fibrose del tessuto connettivo hanno proprietà biochimiche e meccaniche diverse



Fascio di fibre collagene

Fibrille

Figura 14.6 ▲ Fibre collagene. Immagine al microscopio elettronico a scansione (SEM) di fasci di fibre collagene dell'epinervio del nervo sciatico di ratto. I fasci si dividono in fascetti più sottili (*freccia*).

Fibre collagene

- Sono strutture costituite da singole unità definite **fibrille** (spesse circa 800-1000 Å) che formano un fascio che forma la fibra.
- Le fibrille collagene sono disposte parallelamente fra di loro a formare lunghi fasci

Fibre collagene

Le fibre collagene sono fibre flessibili ma inestensibili che conferiscono una resistenza alla trazione superiore all'acciaio

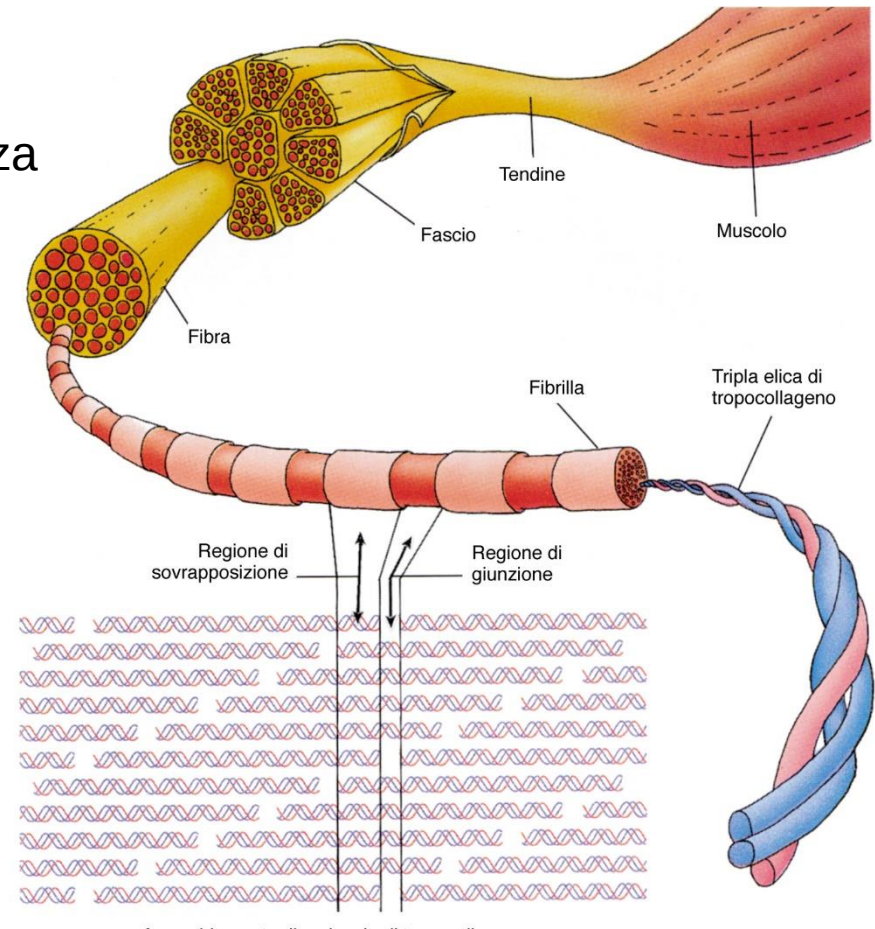
Le fibre collagene sono composte da subunità di tropocollagene, a sua volta composto da catene α .

Esistono diverse catene α che generano almeno 27 tipi di fibre collagene diverse

Costituiscono circa 20% delle proteine del Corpo si colorano con EE (rosa) o con Metalli pesanti (bande trasversali di 67 nm)

Sono costituite da fibrille di 10-300 nm di diametro

Le fibrille sono costituite da molecole di tropocollagene lunghe 280nm e spesse 1,5nm
Ogni molecola di tropocollagene è costituita da 3 catene α di 1000 aa (1/3 glicina)



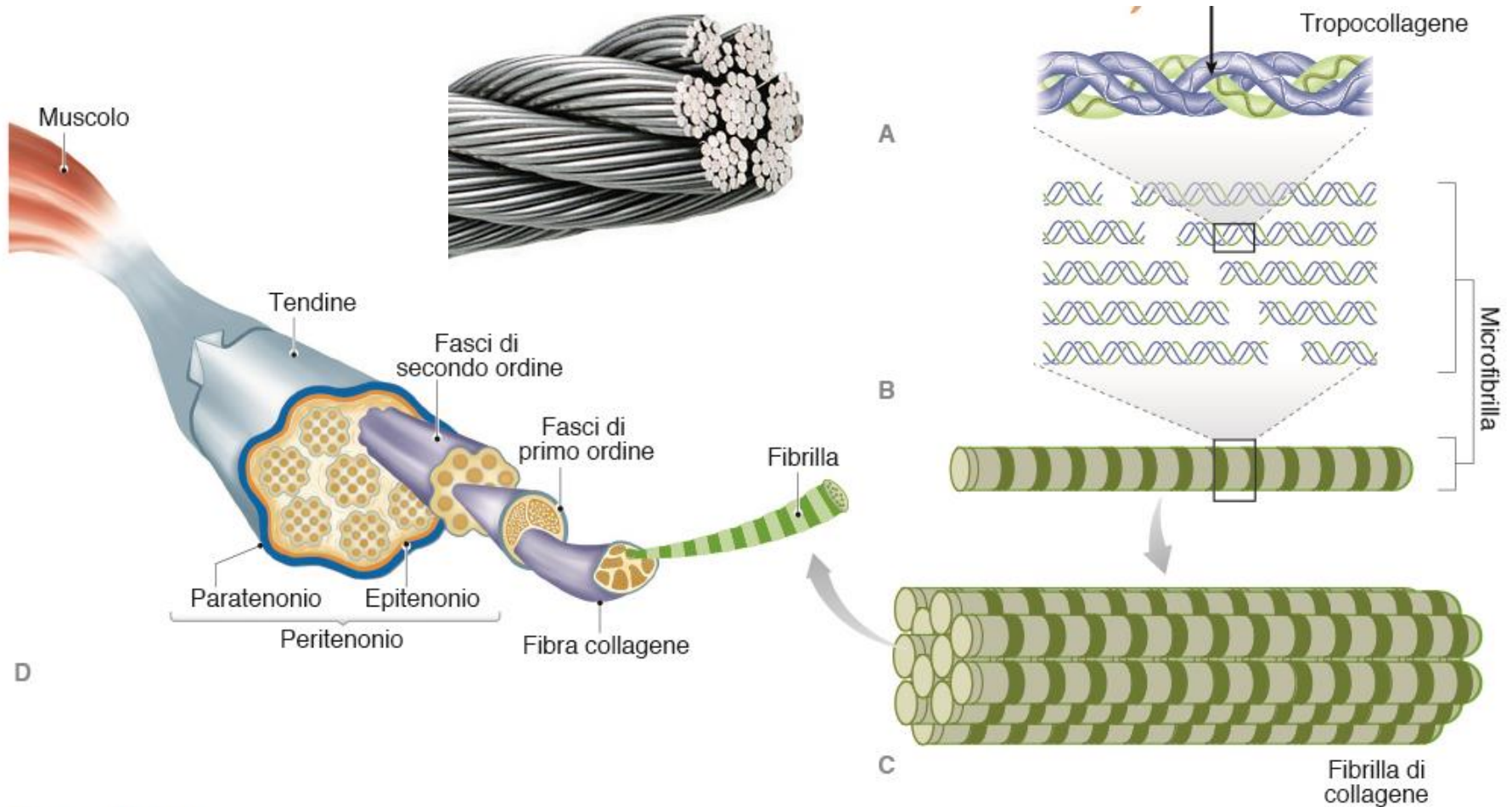


Figura 14.8 ▲ Fibre collagene. (A) Rappresentazione schematica della sintesi del collagene e suo assemblaggio per costituire un tendine. Il fibroblasto sintetizza le catene proteiche (α_1 , α_2 , α_3) che si organizzano in una tripla elica intrecciata per costituire la molecola di tropocollagene. In alcuni tipi di collagene le catene α sono identiche (omotrimeri), mentre altri tipi di collagene contengono due o tre catene differenti (eterotrimeri). (B) Microfibrilla di collagene. Le molecole di tropocollagene si auto-assemblano formando legami crociati allineandosi testa-coda e disponendosi in file parallele a costituire la microfibrilla di collagene. La disposizione regolare delle molecole di tropocollagene dà luogo a regioni gap e a regioni di sovrapposizione, responsabili della tipica bandeggiatura trasversale che si osserva già nella microfibrilla. (C) Le microfibrille si associano in file parallele a formare la fibrilla di collagene.

Il collagene è ricco di 3 aminoacidi

La presenza di **glicina** rende possibile la formazione della **tripla elica** in quanto la spaziatura della glicina nella sequenza aminoacidica la posiziona sull'asse dell'elica e questo è **l'unico aminoacido sufficientemente piccolo da trovar spazio all'interno della tripla elica stessa**.

La stabilità delle fibrille di collagene è rinforzata da **ponti idrogeno** che coinvolgono gli **ossidrili dei residui di idrossiprolina e di idrossilisina delle catene**. Questi ponti idrogeno formano **legami crociati** sia all'interno che tra le singole molecole di collagene presenti in una fibrilla.

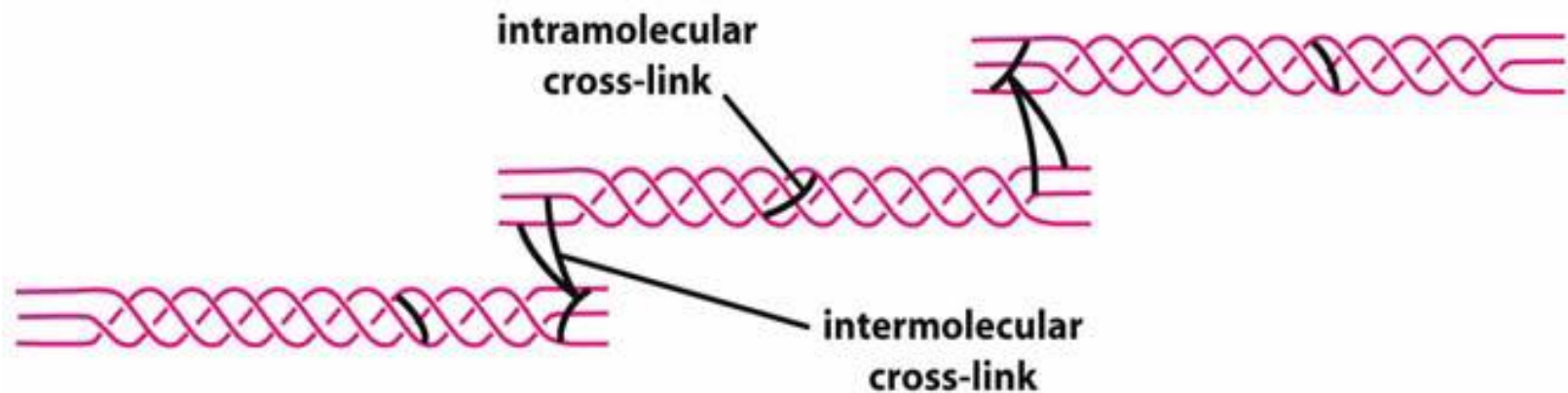


Figure 19-65 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Le condizioni che impediscono **l'idrossilazione della prolina** provocano lo **scorbuto**, **L'acido ascorbico** è il **coenzima dell'enzima che aggiunge i gruppi idrossilici alla lisina e alla prolina del collagene**.

Sintesi del **collagene**

Pre-procollagene

Idrossilazione

Glicosilazione

Tripla elica

Secrezione

Taglio propeptidi = tropocollagene

Assemblaggio in fibrille di collagene

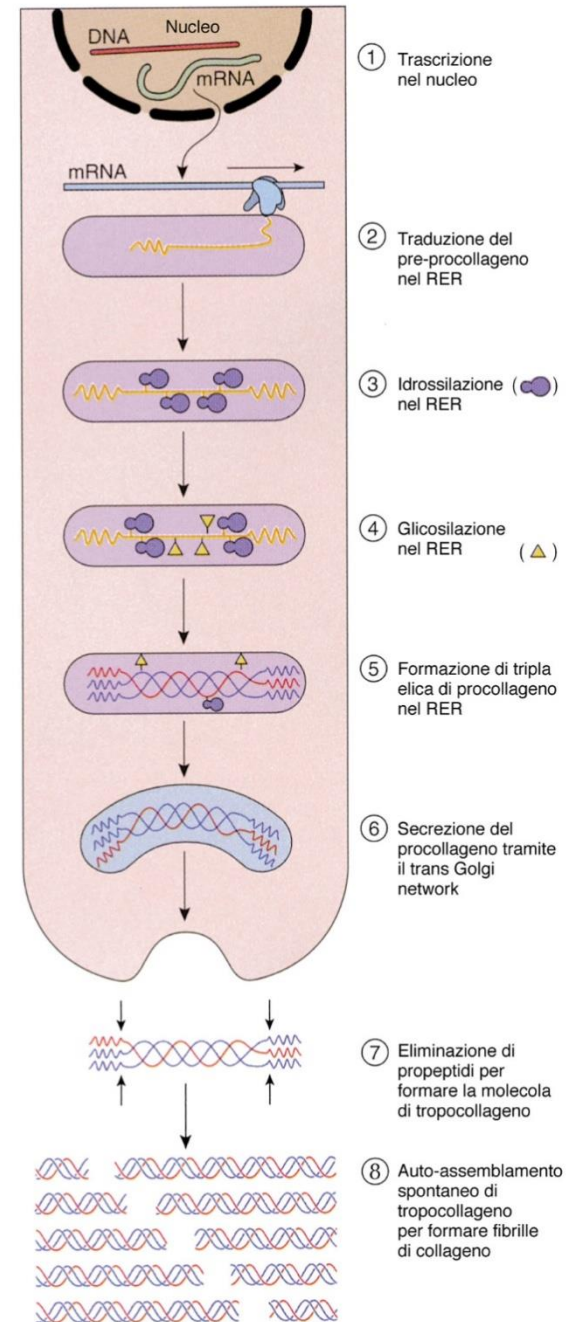


Figura 4-7

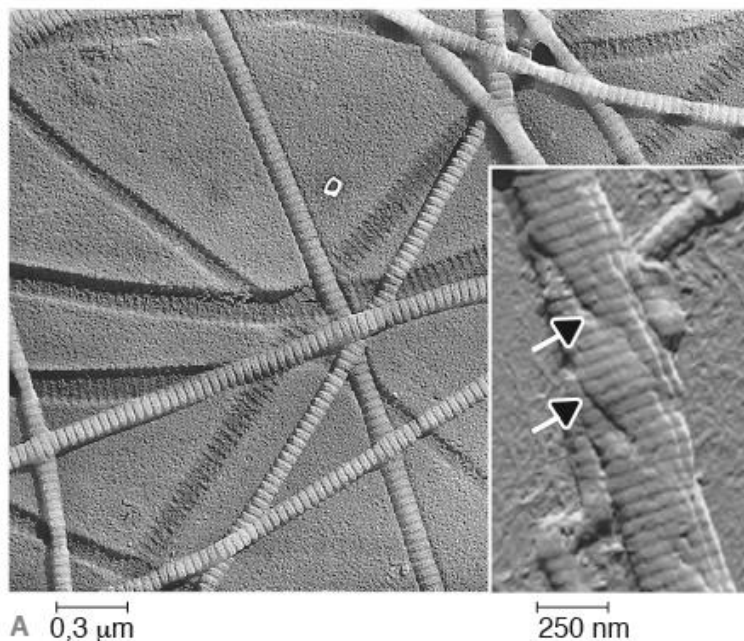


Figura 14.9 ▲ Fibre collagene. (A) Fibre di collagene umane osservate al microscopio elettronico dopo ombreggiatura metallica. (B) Rappresentazione schematica in cui si osserva che la bandeggiatura, tipica della fibra collagene, deriva dall'alternanza di bande scure (zone gap), in cui si depositano i metalli pesanti con le bande chiare (zone di sovrapposizione).



Isabella Dalle Donne
Citologia e Istologia
Edises

Tipi di collagene

Le cellule del connettivo sintetizzano diversi tipi di collagene. Alcuni di essi sono definiti come:

Collagene di tipo I (tendini, osso, dentina, cemento)

Collagene di tipo II (cartilagine)

Collagene di tipo III (fegato, milza, pelle, polmoni)

Collagene di tipo IV (lamina basale)

Collagene di tipo V (tendine, derma, placenta, osso)

Collagene di tipo VII (giunzioni del derma e epidermide)

Fibre collagene

Collagene di tipo I: connettivo propriamente detto, Osso, dentina e cemento (fibroblasti, osteoblasti, odontoblasti, cementoblasti)

Collagene di tipo II: fibre sottili, quasi esclusivo della cartilagine ialina ed elastica (condroblasti)

Collagene di tipo III: FIBRA RETICOLARE, altamente glicosilato, forma fibrille di 0,5-2,0 μm colorabili con Reagenti per gli zuccheri (reazione di PAS= sali di argento e reattivo di Schiff) (fibroblasti, cellule muscolo, epatociti)

Collagene di tipo IV: non forma fibrille e non ha bande di 67 nm. Forma reti di protocollagene che si combinano a formare la rete della membrana basale (c.epiteliali, Muscolo, c. di Schwann).

Collagene di tipo V: forma fibrille sottili che si combinano con le fibrille di collagene di tipo I (fibroblasti, cellule mesenchimali)

Collagene di tipo VII: forma piccoli aggregati noti come fibrille di ancoraggio che ancorano la membrana basale alle sottostanti fibre di collagene I e III (cellule epidermiche)

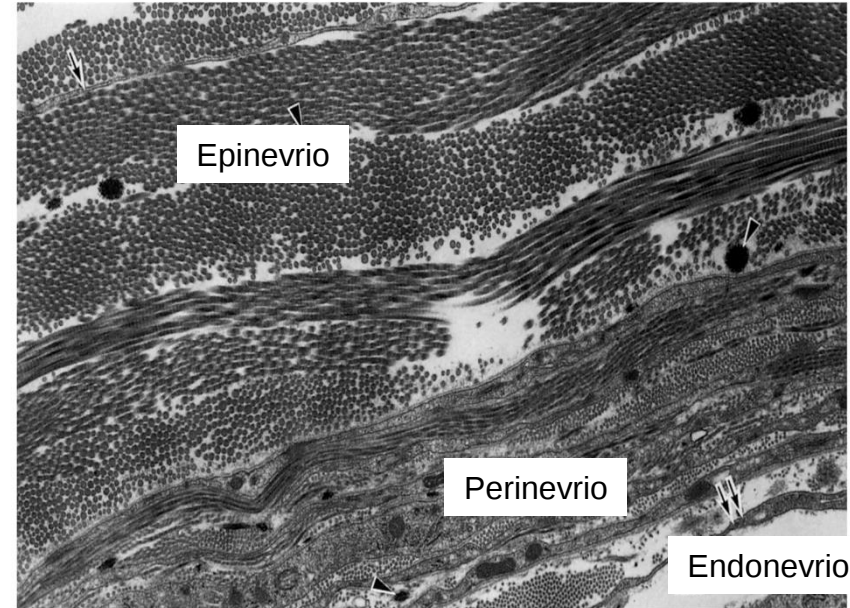
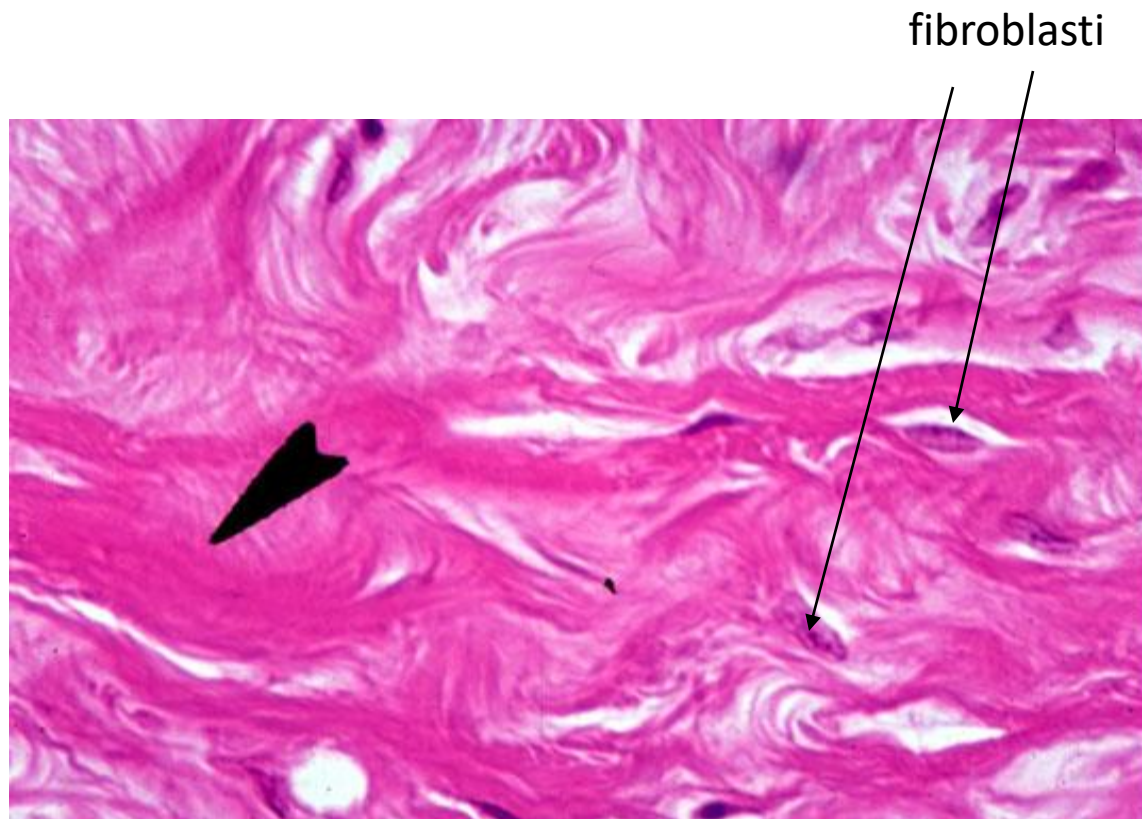


Figura 4-6

I tipi IV, VI e VII sono non fibrillari o 'amorfi' e sono presenti nel tessuto interstiziale e nelle LB.

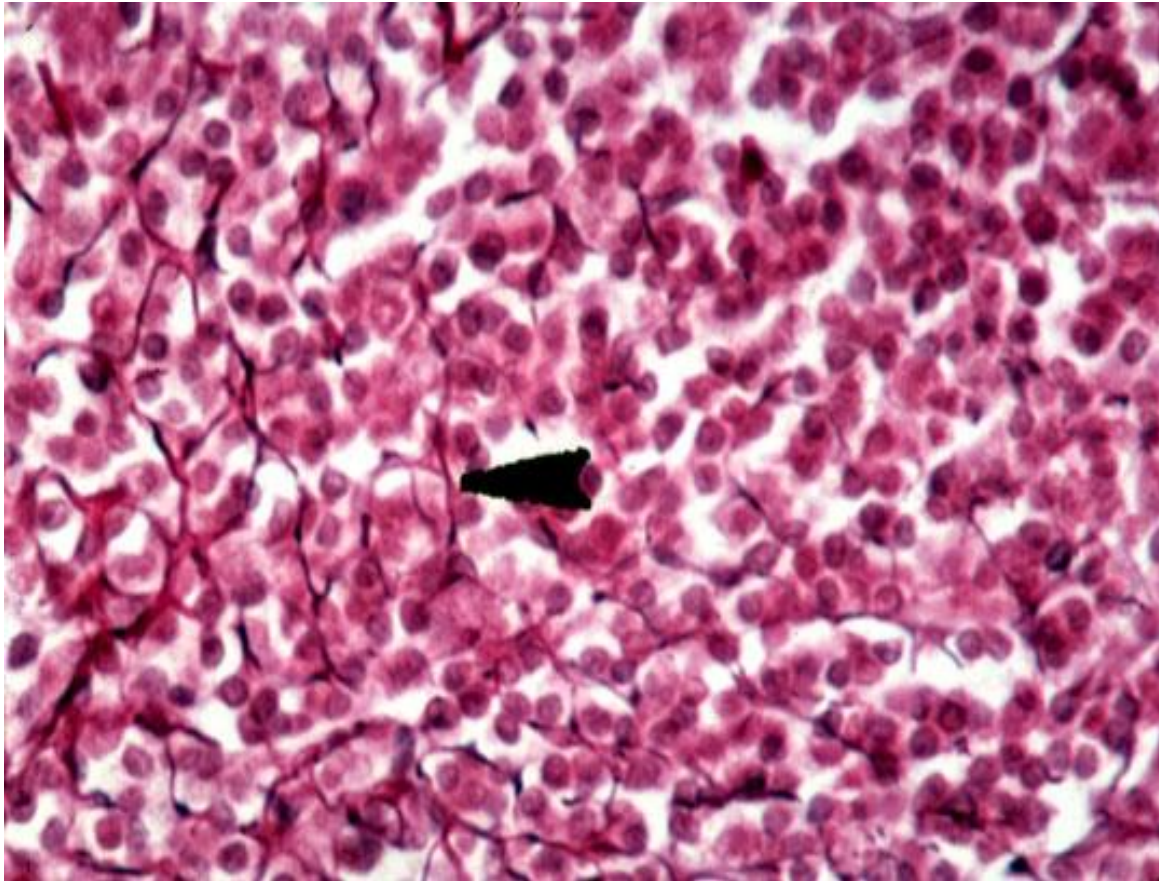


Fibre collagene

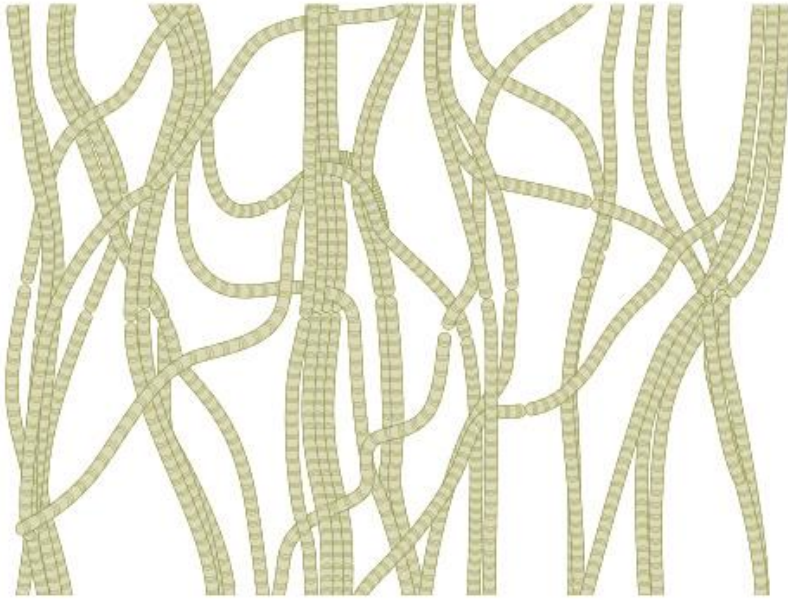
Fibre reticolari

Le fibre reticolari sono formate da collagene a formare fibre meno spesse di quelle collagene.

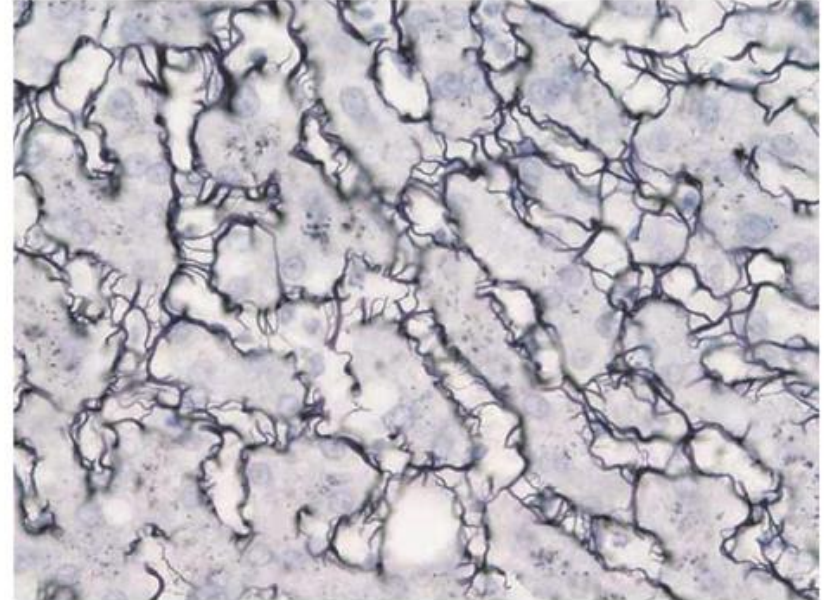
Anche la disposizione delle fibrille è diversa. Mentre nelle collagene le fibrille sono disposte parallelamente, nelle reticolari sono disposte a **plesso** (cioè come elementi allungati che si associano a formare una rete, nei punti di incrocio non vi è fusione)



Fibre reticolari



A

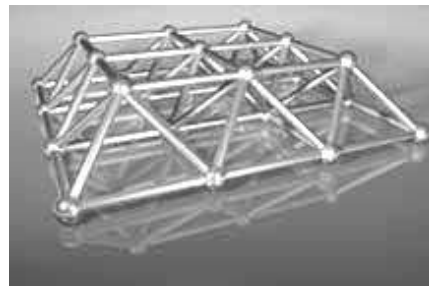


B

Figura 14.10 ▲ Fibre reticolari. **(A)** Rappresentazione schematica di fibre reticolari costituite da collagene di tipo III. Le fibrille, caratterizzate dalla tipica bandeggiatura, si intrecciano a formare un reticolo. **(B)** Microfotografia al microscopio ottico di una sezione di fegato colorata con sali di argento per mettere in evidenza le fibre reticolari che formano lo stroma di sostegno dell'organo.



Isabella Dalle Donne
Citologia e Istologia
EdiSES



Fibre elastiche

Sono fibre sottili che si possono stirare 1,5 volte la loro lunghezza, possono formare spessi fasci

Sono prodotte da fibroblasti del connettivo e da cellule muscolari lisce dei vasi

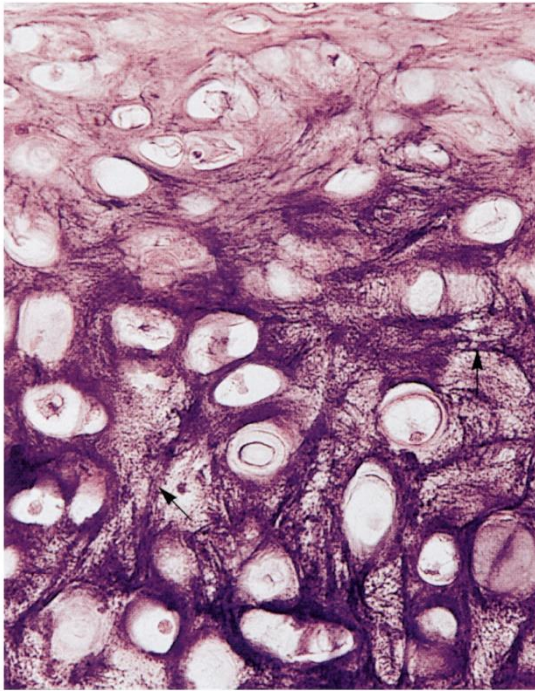


Figura 4-9
Cartilagine elastica

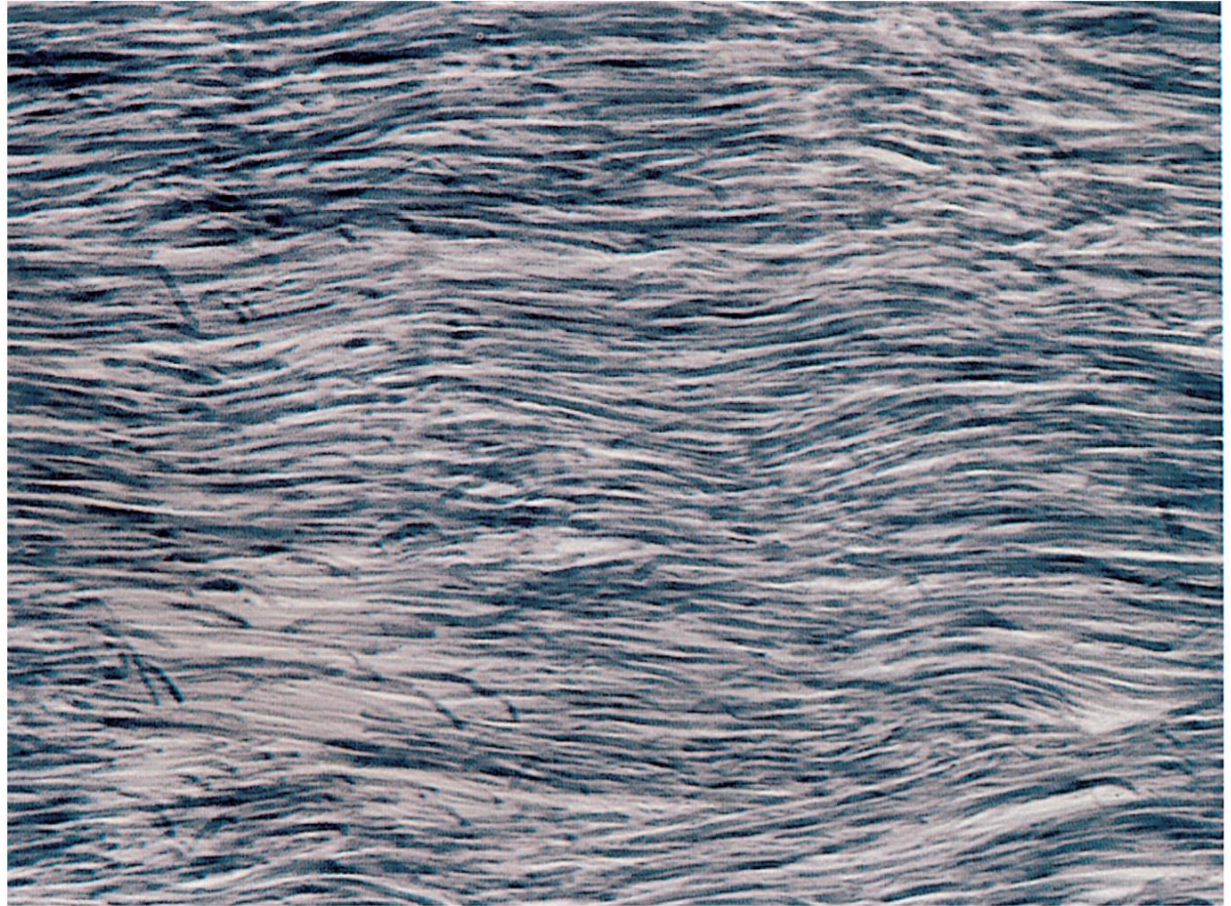


Figura 4-10
Tessuto connettivo elastico denso

Fibre elastiche

Formano strutture lunghe che si fondono (al contrario delle collagene che non si fondono), formando delle membrane elastiche nella parete delle arterie.

Sono costituite da una porzione amorfa che tiene assieme la parte fibrillare formata dalla proteina **elastina**.

Fibre elastiche

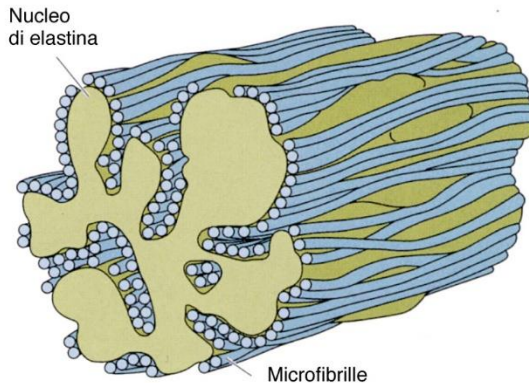


Figura 4-11

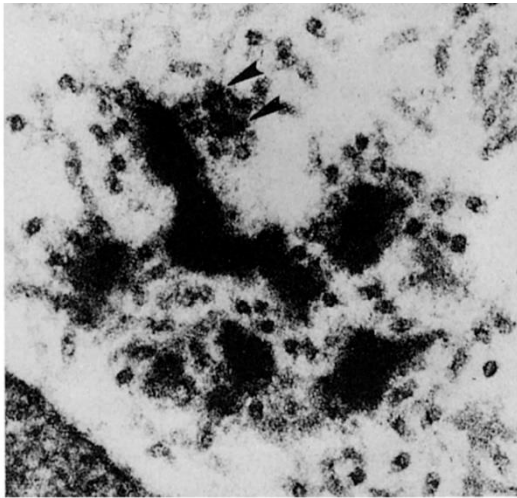


Figura 4-12

L'asse centrale delle fibre è costituito da elastina ed è circondato da una guaina di microfibrille di Fibrillina (10 nm di diametro)

Elastina = proteina ricca in glicina, lisina, alanina, valina e prolina

Le catene di elastina sono allineate insieme in modo che 4 lisine da 4 catene diverse formino legami covalenti (legami crociati di desmosina)

Fibrillina = glicoproteina molto diffusa, mutazioni nel gene portano alla sindrome di Marfan con anormale sviluppo delle fibre elastiche e possibilità di rottura dell'aorta

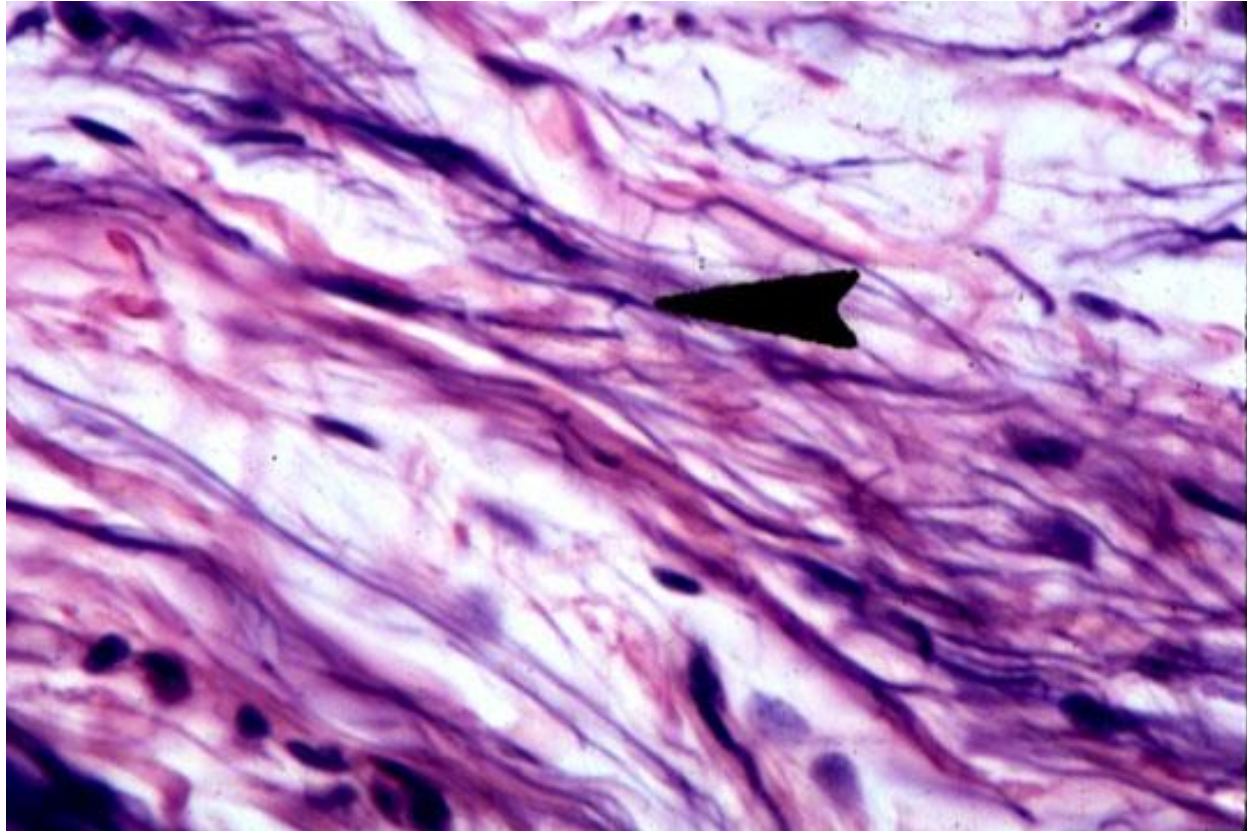
Fibre elastiche

L'elasticità deriva dalla formazione di legami di un particolare complesso amminoacidico detto **desmosina** che è formata da quattro molecole di lisina.

Quando la fibra è sottoposta a trazione i legami che formano la desmosina si aprono e la fibra può allungarsi.

Finita la trazione i legami si riformano rigenerando la desmosina.

Nel collagene i legami sono stabili, spiegando la rigidità della molecola



Fibre elastiche

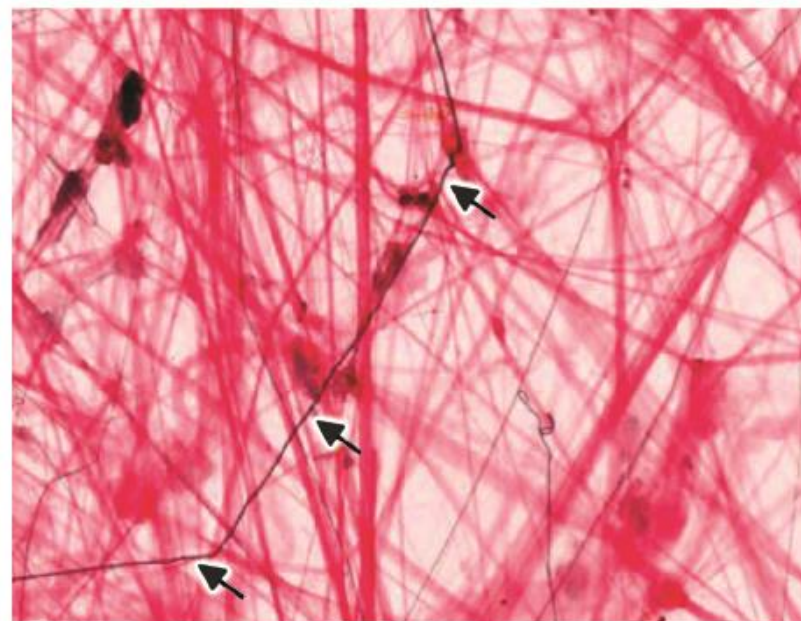
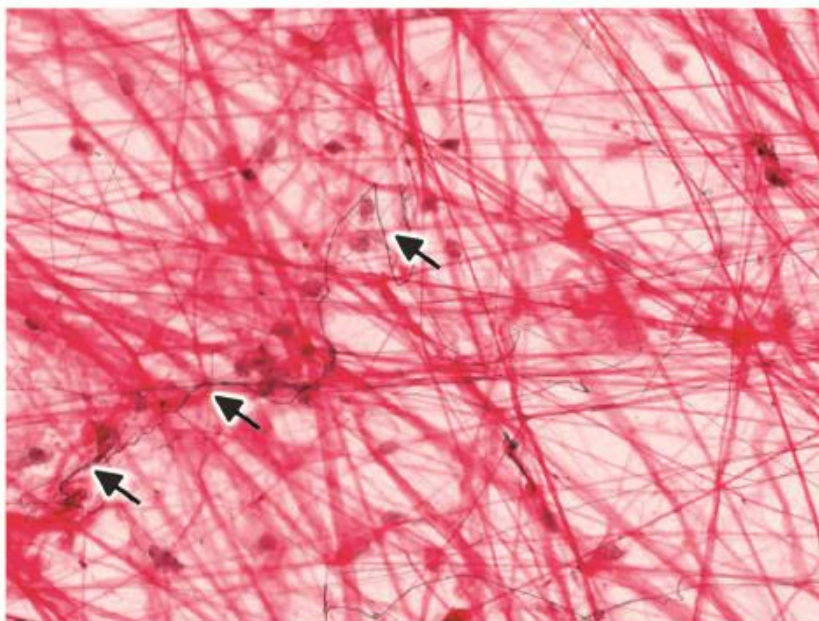


Figura 14.13 ▲ Fibre elastiche. Microfotografie di tessuto connettivo areolare. Le fibre scure sottili con andamento tortuoso sono fibre elastiche (*freccia*), mentre le fibre in rosa di diverso spessore sono fibre collagene. Colorazione fucsina-esorcina di Wright.

Classificazione dei connettivi

Connettivi cellulari

Connettivi propriamente detti

Connettivi di sostegno



















**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE**



Dipartimento di
Scienze della Vita

