

## IL TESSUTO CONNETTIVO

Si tratta di un tessuto che ha la funzione di fare da supporto, unire e proteggere gli altri tipi di tessuti. Qui le singole cellule sono disperse in un'abbondante matrice extracellulare. Queste cellule si trovano in un ambiente ricco di molecole proteiche e glicoproteiche che formano una rete proteica, inoltre esse contribuiscono al turn over della rete di molecole e possono anche muoversi al loro interno.

Il tessuto connettivo ha origine dal **mesoderma**. Nell'embrione il tessuto connettivo viene chiamato mesenchima, dove ci sono delle cellule stellate ad attività locomotoria ameboide.

Il tessuto connettivo si può dividere in

- **Tessuto connettivo propriamente detto** costituiti da vari tipi di connettivo e dal tessuto adiposo
- **tessuto specializzato** composto da
  - tessuto cartilagineo, la cui matrice è semisolida
  - tessuto osseo il cui la matrice extracellulare è mineralizzata
  - sangue, in cui la matrice extracellulare (il plasma) è liquida.

## CELLULE DEL TESSUTO CONNETTIVO

Nel tessuto connettivo ci sono tipi di cellule diverse, che hanno origini embriologiche diverse. Si possono dividere in due gruppi

- **cellule fisse**, tipo di cellula la cui produzione di progenie avviene in seno al tessuto connettivo, quindi cellule che non si spostano dal tessuto connettivo
- **cellule migranti** ossia cellule che provengono da un'altra sede e migrano nel tessuto connettivo. Queste cellule provengono dal sangue. Ad esempio, nella difesa immunitaria, i leucociti, che si formano nel midollo osseo, migrano verso il tessuto connettivo per espletare la loro funzione.

Il tipo di funzione che svolgono le cellule del connettivo riguarda:

- cellule responsabili della sintesi, della degradazione e del mantenimento del materiale extracellulare
- cellule responsabili della sintesi e dell'accumulo del grasso
- cellule con funzioni difensive ed immunitarie.

1) Il primo tipo di funzione è a carico del **fibroblasto**, cioè cellule dalla morfologia allungata e a forma di fuso. I fibroblasti sono delle cellule ricche di reticolo endoplasmatico ruvido, è quindi il produttore di tutta questa componente proteica, glicoproteica e anche proteoglicanica. Il fibroblasto è in grado di secernere per esocitosi enzimi litici della matrice extracellulare come possono essere le **collageni**, le **gelatinasi**, e **catepsine**, che degradano anche la componente glicoproteica. Quindi il fibroblasto costruisce, degrada, ricostruisce e mantiene in buona salute l'ambiente extracellulare del tessuto connettivo.

Esiste una variante dei fibroblasti, i **miofibroblasti** (mio- significa che ha a che fare con il muscolo). I miofibroblasti sono dei fibroblasti che contengono molta actina e molta miosina e sono in grado, per scivolamento dell'actina sulla miosina, di indurre una contrazione nel tessuto in cui si trovano. Per esempio, i miofibroblasti entrano in azione quando bisogna risaldare una ferita.

2) Un altro tipo di cellule del connettivo sono i **periciti**. Si trovano, ad esempio, legati ai capillari. In questo caso, i periciti, partecipano alla regolazione della pressione sanguigna, in quanto, essendo ricchi di actina e miosina, sono in grado di contrarsi, stringere il capillare e una volta diminuito il lume del capillare, la pressione aumenta e viceversa. Per instaurare questo tipo di segnalazione, ci sono delle giunzioni comunicanti che si creano tra le cellule dell'endotelio e i periciti, in porzioni in cui la membrana basale è frammentata. In questo modo le cellule dell'endotelio forniscono il segnale ai periciti.

3) Gli **adipociti** sono delle cellule che si trovano sempre disperse nella matrice cellulare. Quando gli adipociti rappresentano la quota cellulare predominante in un tessuto connettivo, allora si parla di **tessuto adiposo**. Nel **tessuto adiposo bianco** o giallo, le cellule appaiono come vuote al loro interno, infatti la predominante presenza dei lipidi in quasi tutto volume della cellula, spinge gli organuli e il nucleo verso la periferia. Per questo motivo le cellule sono definite ad **anello con castone**, perché il nucleo, spinto sulla periferia, si sporge come una pietra di un anello.

Il **tessuto adiposo bianco** si contrappone al **tessuto adiposo bruno**, i cui mitocondri contengono la **termogenina**, quindi la scissione dei lipidi non viene immagazzinata sotto forma di ATP ma viene dispersa sotto forma di calore. Il tessuto adiposo è un **tessuto di accumulo**, dove i lipidi vengono momentaneamente stipati sotto forma di gocce per essere utilizzati nel momento in cui l'organismo ne ha bisogno, affinché vengano digeriti ed essere trasformati in acetil-CoA.

SI PENSAVA inizialmente che il tessuto adiposo bruno fosse molto rappresentato nei neonati, perché la termoregolazione nel neonato non è del tutto matura. Quando la termoregolazione si assesta, il tessuto adiposo bruno si trasforma in tessuto adiposo bianco-giallo. Il tessuto adiposo bianco e bruno coesistono, infatti nei tessuti adiposi bianchi, vi sono cellule di adipociti bruni che permettono ai tessuti di transdifferenziare.

## LIPOGENESI E LIPOLISI

Il tessuto adiposo bianco sotto sta a due processi inversi, la lipogenesi e la lipolisi

La **lipogenesi** è l'accumulo di lipidi nella cellula adiposa bianca, al fine di conservarli in attesa di un momento in cui sia necessario riportare in circolo questi lipidi per farli pervenire ai tessuti dove è necessario l'apporto di ATP, quindi che vengano usati per la degradazione ossidativa.

I lipidi accumulati possono essere:

- **esogeni**, cioè introdotti con la dieta; arrivano al lume intestinale e vengono assorbiti nelle cellule epiteliali dell'intestino tenue
- **endogeni**, vengono rilasciati dal fegato nel sangue.

Prendendo in esame i lipidi esogeni, questi nel lume intestinale, vengono scissi da una lipasi in **glicerolo e acidi grassi**. Però glicerolo e acidi grassi, essendo idrofobici, non possono essere rilasciati liberamente nel sangue poiché quest'ultimo ha base acquosa. Per questo nel RER le componenti vengono nuovamente esterificate in trigliceridi e complessate con delle proteine, per formare le **VLDL** (very low density lipoprotein). Le proteine hanno un guscio idrofilico e una nicchia idrofobica, dove vengono segregati i trigliceridi.

Chilomicroni e VLDL arrivano nei capillari che sono in prossimità degli adipociti. All'interno dei capillari agisce una **lipoprotein lipasi** (enzima che scinde i lipidi dalle proteine), i lipidi vengono rilasciati e vengono immediatamente assunti come gocce lipidiche nell'adipocita. Questo enzima permette ai lipidi di entrare nell'adipocita come glicerolo e acidi grassi, non come trigliceridi, poi, una volta entrati, vengono di nuovo risintetizzati in trigliceridi. Nel momento in cui serve la mobilitazione dei trigliceridi, perché è necessaria la sintesi di ATP, avviene la **lipolisi**.

Sia la **lipogenesi** che la **lipolisi** sono fenomeni che vengono stimolati da ormoni; un tipico ormone lipogenetico è l'**insulina**, che ingrassa il tessuto adiposo bianco. Quando viene rilasciato il **glucagone** in quanto c'è bisogno di ATP, viene stimolata una trasduzione del segnale mediata da recettori e da una **proteina G**, stimolando l'**adenilato ciclasi**, aumentano i livelli di **AMPciclico**, il che significa che viene attivata la **PKA** che a sua volta va ad attivare le attività enzimatiche, come la **lipoprotein lipasi** e avviene il processo inverso a quello precedentemente descritto.

4) I **mastociti** sono delle cellule che al loro interno accumulano una grande quantità di granuli. Questi granuli contengono molte sostanze come **eparina, istamina, il fattore chemiotattico di eosinofili e neutrofilii** ecc..., ossia i mediatori della risposta allergica. Il rilascio di queste sostanze è dovuto alle **IgE**, che prima si avvicinano e poi legano l'allergene inducendo una trasduzione del segnale, con conseguente esocitosi. Il rilascio di queste sostanze causa i fenomeni che si hanno durante una reazione allergica. Nei **mastociti** la trasduzione del segnale attiva una fosfolipasi che, dall'acido arachidonico, determina la formazione di **prostaglandine e leucotrieni** (agenti deputati a reazioni di ipersensibilità immediata). Se l'ipersensibilità immediata è sistemica, si va incontro a shock anafilattico, ossia un'esplosiva degranolazione dei mastociti in tanti organi.

5) I **macrofagi** sono i fagociti, ossia delle cellule che appartengono sia alle cellule fisse che a quelle migranti, poiché compiono il loro ciclo vitale nel connettivo, ma derivano dal differenziamento di una cellula del sangue, cioè i monociti, quindi il precursore non sta nel connettivo stesso, ma nel midollo osseo. L'attività dei macrofagi è la **fagocitosi**. Fagocitano tutto ciò che è marcato da qualche sostanza (anticorpi e proteine del complemento) e identifica cellule o altre componenti del tessuto da fagocitare. Sono delle cellule mobili. Possiedono inoltre sono delle cellule ricche di lisosomi che contengono non soltanto le idrolasi ma anche dei **battericidi** come il lisozima, enzimi che producono sostanze altamente ossidanti come l'**ipoclorito** e il **perossido di idrogeno**.

I macrofagi sono sostanze che fanno parte del sistema immunitario e lavorano in concomitanza con i linfociti B, T e neutrofilii, sono caratterizzati dal fatto che rilasciano delle sostanze chiamate **citochine** che servono per scambiarsi informazioni.

I macrofagi possono seguire due destini quando si attivano:

- macrofagi M1 (pro infiammatorio) sono i primi che sono coinvolti nel momento in cui c'è un problema da risolvere a livello immunitario, sono quelli che cominciano a fagocitare, a rilasciare citochine che inducono infiammazione, ovvero l'arrivo di tante cellule del sangue nel sistema immunitario;
- macrofagi M2 (anti infiammatorio) abbattano la risposta infiammatoria di M1 e cominciano a stimolare, tramite la produzione di citochine specifiche, a stimolare la ricostruzione del tessuto, inducono un ambiente immuno soppresso, cioè bloccano tutte le attività immunitarie, il tessuto ritorna allo stato di riposo e in più sarà anche vascolarizzato (per approvvigionamento di ossigeno).

#### CELLULE FISSE

- **cellule di Kupffer** sono i macrofagi localizzati nel fegato
- **cellule della polvere** macrofagi dei polmoni (fagocitano la polvere dopo che l'aria è stata depurata)
- **osteoclasti** macrofagi del tessuto osseo
- **cellule di Langerhans** macrofagi della pelle
- **cellule della microglia** macrofagi del tessuto nervoso

#### CELLULE MIGRANTI

- **linfociti** presenti solo nei siti di infiammazione
- **plasmacellule** derivano dai linfociti B e producono anticorpi
- **granulociti eosinofili** distruggono i parassiti tramite il rilascio di citotossine, moderano la risposta allergica
- **granulociti neutrofilii** fagocitosi e digestione di batteri

## LA MATRICE EXTRACELLULARE

Quest'ultima presenta una serie di materiale fibroso e amorfa. La **sostanza fondamentale** è costituita da:

- **glucosamminoglicani (GAG)** Tali GAG sono delle lunghissime catene di glucidi, costituiti da una ripetizione di un disaccaride ripetuto n volte, formando delle molecole ad alto peso molecolare. Alcuni esempi sono: **cheratan solfato, eparan solfato, eparina**. Tutti questi sono legati ad un gruppo solfato, ciò significa che sono molecole ricche gruppi negativi. L'unico GAG a non essere legato ad un gruppo fosfato è l'acido ialuronico. I GAG non sono mai liberi nel connettivo, ma complessati con proteine per formare i proteoglicani.
- **proteoglicani** che derivano dalla polimerizzazione dei GAG, insieme all'acido ialuronico formano gli **aggregati**. I proteoglicani hanno tra le altre funzioni, quella di idratare il tessuto, attirano **fattori di crescita FGF** con carica positiva ed hanno anche azione anticoagulante. Il **sidecano** è un proteoglicano con funzione co-recettoriale in quanto la sua parte terminale diventa una proteina transmembrana che interagisce con il citoscheletro.
- **glicoproteine adesive** le quali possiedono nella loro struttura primaria triplette di AA riconosciute dai recettori delle cellule del connettivo; queste ultime, tramite le integrine, si possono legare e aderire.

Le glicoproteine adesive sono varie:

- **Fibronectina(fibrillare)**, coinvolta nel **mantenimento della forma** delle cellule che aderiscono su di esse, si trova nel connettivo e nel plasma sanguigno dove partecipa ai processi di **coagulazione**. Permette il legame cellula-matrice tramite integrine, i proteoglicani mediano l'interazione tra la fibronectina e il collagene
- **Laminina(non fibrillare)**, si trova nella membrana basale, presenta una struttura quaternaria grazie a tre catene proteiche che si intrecciano a formare una croce latina, viene sintetizzata dalle cellule endoteliali, avendo capacità adesive aderisce bene alle cellule epiteliali e muscolari lisce.
- **Entactina(non fibrillare)**, presente anch'essa nella membrana basale, formando un complesso con la laminina, riesce a rinforzare la membrana basale.
- **Tenascina** proteina organizzata con diverse braccia e si trova nella matrice extracellulare, la sua particolarità sta nel fatto di essere una proteina antiadesiva, ci sono infatti casi in cui è necessario staccarsi dalla matrice in caso di migrazioni di cellule, parlando di embriologia, come nel caso delle transizioni epitelio-mesenchimale.
- **Contronectina e osteonectina** sono due esempi di glicoproteine adesive che sono presenti nella cartilagine e nelle ossa. La prima media l'adesione del condrocita al collagene, la seconda conosciuta anche come SPARC ha la capacità di legare il calcio importante nei processi di biomineralizzazione.

## INTEGRINE

Sono recettori che mediano il contatto fra le cellule e le molecole della matrice e anche il contatto cellula-cellula. Le integrine non sono sempre capaci di legare le molecole della matrice, per questo motivo, vengono legate da proteine che fanno da ponte con il citoscheletro: **talina e vincolina**. La **talina** può essere sia fosforilata o defosforilata, questo determina il legame o meno all'integrina. Dunque, si può dire che le integrine seguono processi di attivazione e disattivazione

### Tra proteoglicani e glicoproteine ci sono delle differenze dal punto di vista molecolare

- **glicoproteine** = proteina + piccolo alberello glucidico. La parte glucidica è costituita dal core, per cui la struttura è corta e ramificata (pochi carboidrati e poche proteine). No gruppi solfato
- **proteoglicani**= molti carboidrati e poche proteine. I glucidi costituiti dai GAG sono a catena lunga e lineare. Si gruppi solfato

### COMPONENTE FIBROSA

La componente fibrosa prevede due tipi di fibre che hanno due funzioni opposte:

- Le **fibre di collagene** cioè le fibre dure, resistenti alla trazione. Danno rigidità al connettivo e sono presenti in grande quantità.
- Le **fibre reticolari** formate da collagene di tipo III organizzate a forma reticolare
- Le **fibre elastiche** sono delle molle biologiche che si possono estendere se sottoposte ad una trazione. Quando la trazione termina, ritornano alla conformazione iniziale.

### FIBRE DI COLLAGENE

La struttura più microscopica che attiene al collagene è una molecola chiamata **tropocollagene**, la quale è costituita da **tre catene  $\alpha$  del collagene** ed è quindi una molecola triplo-elicata. Queste tre catene sono poi seguite poi da una sequenza che si ripete **Glicina-X-Y**. Queste catene sono molto lunghe e formate da un tripeptide, di cui uno è sempre la Glicina, X e Y sono due amminoacidi diversi tra loro ma che, nella maggior parte dei casi, sono rappresentato da **idrossiprolina** e **idrossilisina**, queste non sono molto comuni nelle proteine cellulari ed extracellulari, per questo sono identificate come marcatori del tropocollagene. Il tropocollagene è sfalsato di 1/3 della struttura con il successivo. Ciò determina che ci saranno dei buchi nella struttura, cosiddetti di sovrapposizione, e zone di giunzione in cui vi saranno delle soluzioni di continuità.

### IL COLLAGENE

Esistono numerosi tipi diversi di collagene, diversi sia per la composizione, per funzione e per localizzazione. Si dice che se le tre catene  $\alpha$  sono diverse tra loro, allora questo è un collagene **eterotrimerico**, dove delle tre catene alfa, due sono uguali e una ha diversi amminoacidi che la costituiscono. Diverso invece è per il collagene di tipo 3, che ha tutte e tre le catene  $\alpha$  uguali e per questo motivo viene chiamato **omotrimerico**

- **Il collagene di tipo I** è il più comune, si trova nel derma, nei tendini, nelle capsule degli organi, nell'osso e nella dentina. Forma grosse fibre molto rigide e resistenti alla tensione, capita di trovarlo associato ai **collageni di tipo X e XI** (il primo lo troviamo nei condrociti ipertrofici)
- **Il collagene di tipo II** si trova nella cartilagine, spesso associato anche al **collagene di tipo IX**
- **Il collagene di tipo III** è stato chiamato storicamente "fibra reticolare", è un omotrimerico. Lo si trova nelle fibre reticolari dei capillari.
- **Il collagene di tipo IV** lo si trova nella lamina basale. È un collagene particolare perché non forma fibrille ma forma delle reti che rappresentano lo scheletro della lamina basale. Nella membrana basale troviamo anche **collagene di tipo V e VII**.

### ASSEMBLAGGIO DEL COLLAGENE.

Uno dei processi per la formazione del collagene è l'**idrossilasi**, grazie all'**acido ascorbico** (vitamina C): entrando nel RER vengono tradotte grazie ai ribosomi e modificate. Inoltre, si idrossilano **prolina e lisina**.

Un altro metodo per la formazione del collagene è la **glicosilazione**: le catene Alfa vengono glicosilate, e all'interno del RER si viene a formare la tripla elica del tropocollagene, ancora non per formare le fibrille, di fatto è ancora un precursore, per questo presenta alle due estremità dei peptidi addizionali che dovranno poi essere eliminati chiamati **telopeptidi**, e i quali evitano che il troppo collagene inizi a formare precocemente le fibrille che porterebbero alla spaccatura della cellula. Successivamente il procollagene viene raccolto e secreto a livello del Golgi.

Da ciò si cominciano a formare: Delle catene alfa i costituenti del procollagene che successivamente verrà attivato a tropocollagene, dopo si formano i gruppi reattivi che fanno sì che le varie molecole di tropocollagene si assemblino in fibrille.

### LE FIBRE RETICOLARI

Formate da collagene di tipo III, formano strutture più esili dal punto di vista strutturale, ma più flessibili che riescono a reticolare e formare delle **anastomosi**, cioè aperture tra due strutture. Oltre ad essere presenti nella membrana basale, le troviamo anche come rivestimenti di altri tessuti come endonevrio, endomisio, stroma di sostegno per organi linfoidi, midollo osseo e fegato.

### LE FIBRE ELASTICHE

Risultano essere molto sottili e molto resistenti ad agenti chimici e fisici, nel connettivo si riuniscono a formare una rete lassa. Esse non presentano bandeggiatura, conferiscono una certa elasticità al tessuto, le troviamo nel connettivo lasso, nella cartilagine elastica, nei polmoni, nelle pareti delle arterie.

Nella posizione di rilassamento, le fibre elastiche sono avvolte in maniera casuale (random coil). Questo reticolo ha una struttura a "molle", che possiede un'organizzazione tridimensionale, quando non è presente alcuna forza di trazione applicata al tessuto. Diventa "striata" quando avviene una trazione.

Questo tipo di fibre presentano legami intermolecolari **incrociati**, che portano la struttura a potersi estendere e quando la tensione finisce, viene rilasciata come una molla. Costituite da catene di **elastina** che presentano degli amminoacidi, ovvero **la vicina, la valina, la glicina e la prolina**. Un'altra proteina fondamentale è la **fibrillina**, che serve a rafforzare la struttura ed è presente all'interno della fibra elastica, dirigendo la formazione di elastina.

### LA MEMBRANA BASALE

È una piattaforma che divide il tessuto epiteliale dal tessuto connettivo, formando una rete che lascia passare sia sostanze nutritive sia gas. Una delle componenti strutturali della lamina basale è il **collagene di tipo IV** che forma reti, esso ha la caratteristica che subisce il taglio solo in un telopeptide. La porzione globulare restante, impedisce la formazione di fibrille. Si inserisce la **laminina** che si lega ad altre laminine, al collagene di tipo IV, al perlecano e al nidrogene. Le cellule epiteliali aderiscono alla superficie della membrana basale con gli emidesmosomi, nonchè sistemi di recettori integrinici organizzati in bottoni cellulari.

La lamina basale, a seconda di come appare, si divide in due sotto porzioni:

- **Lamina basale propriamente detta**: che è suddivisa in lamina lucida e lamina densa. La lamina lucida sta al di sotto di quella densa e contiene le integrine, organizzate in emidesmosomi, a cui sono attaccate dei filamenti di cheratina (tonofilamenti) e le molecole a cui esse si legano.
- **Lamina reticolare**: è una struttura di passaggio tra la lamina basale e il tessuto connettivo e presenta al proprio interno diverse tipologie di collagene, come quello III e il VII.

## IL TESSUTO CONNETTIVO

Il tessuto connettivo **embrionale** si chiama **mesenchima**. Presenta al proprio interno delle cellule ameboidi che si muovono in un gel lasso di materiale extracellulare. Da qui deriva il connettivo propriamente detto. In un individuo di sesso femminile adulto, esiste la possibilità che si ripropone il tessuto connettivo embrionale a seguito della gravidanza.

I tessuti connettivi adulti, definiti propriamente detti si distinguono tra loro per la componente che prevale:

- Se prevale la componente **amorfa e quella cellulare**, il tessuto connettivo è detto **lasso**
- Se prevale la componente **collagene** il tessuto connettivo viene definito **fibroso** e in base alla disposizione viene definito **regolare o irregolare**
  - È definito **irregolare** quando il collagene è disposto in fasci paralleli e in fasci arcuati
  - È definito **regolare** quando il collagene è disposto in fasci paralleli e secondo il senso del movimento del muscolo per resistere alla trazione
- Se il tessuto connettivo è costituito prevalentemente da **collagene di tipo III** viene definito **reticolare** poiché forma fibrille che formano una capsula che ricopre parzialmente gli organi.
- Se il connettivo presenta prevalentemente **fibre elastiche** viene chiamato **denso elastico**
- Se il connettivo è costituito da un tappeto di **cellule adipose** viene definito **adiposo**.

Esiste un'altra tipologia di tessuto connettivo chiamato **mucoso maturo**. Il suo nome è dato dal fatto che presenta tantissima sostanza amorfa, svariati GAG e proteoglicani, poche fibre collagene e le poche cellule presenti sono macrofagi e fibroblasti. È definito maturo poiché è il tessuto più primitivo presente nel nostro corpo in quanto assomiglia molto al mesenchima e anche perché quasi tutte le sue cellule si sono citodifferenziate e la componente staminale è parecchio ristretta. Lo troviamo in 3 sedi:

- Cordone ombelicale, in cui forma la massa di esso che prende il nome di "Gelatina di Wharton", essa protegge tutti i vasi ombelicali impedendo che si chiudano in caso di piegamenti.
- Polpa dentaria, la si trova all'interno della camera pulparia del dente.
- Umor vitreo dell'occhio.