



Sbobina istologia

Istologia (Università degli Studi di Milano)

ISTOLOGIA

Istologia significa studio dei tessuti.

Un tessuto è un aggregato di cellule organizzato allo scopo di svolgere diverse funzioni.

Le cellule vengono classificate in base a:

- STRUTTURA: forma, composizione
- FUNZIONE: a cosa servono
- LOCALIZZAZIONE: dove si trovano nell'organismo

Esistono circa 200 tipi di cellule diverse che vengono classificati in base a questi punti fondamentali.

Per studiare le cellule si usano i microscopi come:

- OTTICO: visione a colori, è possibile osservare le cellule eucariote (10-20 μm micrometro)
- ELETTRONICO: visione BIANCO/NERO ed è possibile osservare anche cellule procariote (1-10 μm) e virus (20-300 nm 10^{-9}m)
- A FORZA ATOMICA: osserviamo molecole come le proteine

I campioni istologici o vetrini che sono strisce di tessuto spesse 5 nanometri vengono colorati per una migliore visione e osservazione. I coloranti principali sono l'ematossilina e l'eosina.

L'ematossilina è acidofilo e quindi colora le molecole acide come DNA, RNA e ribosomi. La colorazione è di un blu vivido.

L'eosina è un colorante basofilo che tende a colorare di rosa, tende a colorare bene le proteine.

Altre colorazioni avvengono per mezzo di sostanze come nitrati, oro o argento. Si usano per cellule complesse come i neuroni.

Golgi inventò la tecnica per la colorazione dei neuroni e Cajal ne perfezionò la visione.

organismo umano

Per semplificare il nostro organismo è considerato un tubo aperto su due lati e comunicante con l'esterno. Oltre al tubo che è contornato dai rispettivi organi abbiamo un albero respiratorio a fondo cieco (l'aria che entra negli alveoli deve uscire attraverso lo stesso percorso) e un apparato uro genitale che presenta una sola apertura.

Quali sono i tipi principali di tessuto?

- Tessuto epiteliale: svolge funzioni di rivestimento, protezione, secrezione e sensibilità. È un tessuto con alta densità cellulare e poca matrice extracellulare.
- Tessuto nervoso: svolge funzioni di trasmissione dell'impulso nervoso. Non ha matrice ed è composta solo da cellule nervose che possono essere di diverso tipo. Presentano di solito molti filamenti ed i più lunghi sono gli assoni che possono raggiungere anche il metro.
- Tessuto muscolare: svolge funzioni contrattili. Presenta cellule allungate e fusiformi. Presenta poca matrice.
- Tessuto connettivo: funzione di sostegno e protezione. Ha molta matrice e le cellule possono essere di diversi tipi.

tessuto epiteliale

La funzione del tessuto epiteliale è quella di rivestimento che può essere interno (pareti dei vasi sanguigni, mucosa del tubo digerente) o anche esterno (cute).

Gli epitelii di solito mostrano però anche funzioni di assorbimento, secrezione e ricezione di stimoli. Queste proprietà variano dal tessuto epiteliale di riferimento.

Genericamente gli epiteli si dividono in:

- Epiteli di rivestimento**: rivestono diverse parti del corpo in modo permeabile o impermeabile a seconda di dove ci si trova. Assume un aspetto diverso a seconda della localizzazione. E' implicato nell'assorbimento delle sostanze e nel trasporto (riveste ad esempio l'interno dei vasi sanguigni).
- Epiteli ghiandolari**: dediti alla secrezione di sostanze essendo ricoperti di ghiandole endocrine o esocrine
- Epiteli sensoriali**: sono epiteli in grado di ricevere e di trasmettere stimoli sensoriali. Ne sono un esempio i tessuti della lingua che contengono i calici gustativi.

Il tessuto epiteliale ha diverse **proprietà**:

- alta cellularità**: cellule vicine e unite con poca matrice. L'unione avviene per mezzo di giunzioni laterali e basali che studieremo più avanti.
- assenza di vascolarizzazione**: non ha vasi sanguigni in quanto il nutrimento proviene dalla membrana basale sottostante
- soggetto a ricambio**: le sue cellule vengono periodicamente sostituite per far fronte allo stress causato da agenti fisici e chimici.
- polarizzazione**: le cellule epiteliali possiedono una specifica distribuzione subcellulare dei componenti della membrana plasmatica e degli organelli citoplasmatici. Si distinguono così nelle cellule epiteliali una regione apicale, una basale e una laterale che sono morfologicamente diverse tra loro.

epiteli di rivestimento

Gli epiteli di rivestimento di solito vengono classificati in base alla stratificazione, alla forma cellulare (cellule pavimentose, cubiche, cilindriche) e all'eventuale presenza di specializzazioni sulla superficie.

- **epitelio squamoso monostratificato**: hanno cellule appiattite e un solo strato. Le cellule che lo compongono hanno scarsa attività metabolica e creano così un tessuto facilmente permeabile ad esempio ai gas. Ecco perché lo ritroviamo a livello degli alveoli polmonari o nell'endotelio dei vasi sanguigni.
- **epitelio cubico monostratificato**: cellule con intensa attività metabolica di forma cubica con un nucleo tondo. Spesso rimangono il secreto dei dotti che rivestono. Esso si trova a livello di dotti/tubuli renali o salivari.
- **epitelio cilindrico/colonnare monostratificato**: le cellule di tale epitelio sono allungate e i nuclei possono posizionarsi a livello basale, centrale o apicale (polarizzazione del nucleo). Si trovano ad esempio all'interno della mucosa dello stomaco a intensa attività secretoria o dell'intestino con intensa attività di riassorbimento (presenta di solito villi e microvilli sul dominio apicale).
- **epitelio cilindrico pseudostratificato**: è uguale all'altro ma i nuclei sono posizionati in modo sfalsato creando un effetto di stratificazione inesistente. Di solito è ricco di ciglia a livello apicale e si trova nelle vie respiratorie (rinofaringe, trachea, bronchi). Le ciglia muovono il muco sovrastante.
- **epitelio pavimentoso pluristratificato**: a livello basale le cellule sono cubiche per poi diventare pavimentose sulla superficie. Qui diventano anucleate e sono fondamentali per la resistenza all'abrasione. Le cellule basali sono staminali in continua divisione che producono nuove cellule che migrano verso la superficie. Essendo

anucleate, un distacco delle cellule pavimentose di superficie non crea alcun problema al tessuto, che viene semplicemente rapidamente rigenerato. Per questo motivo si trovano a livello esofageo o anche a livello del canale anale. Tale epitelio può essere ricoperto da cheratina diventando così cheratinizzato e resistente oltre all'abrasione anche all'essiccazione. Si forma in sostanza uno strato corneo superficiale costituito da cheratina avvolta a porzioni di membrana cellulare residua. L'epitelio cheratinizzato è tipico della cute.

- **epitelio cubico stratificato**: è costituito da 2 o 3 strati di cellule cubiche ed è confinato al rivestimento dei dotti escretori delle ghiandole esocrine.
- **epitelio di transizione o urotelio**: epitelio caratterizzante gli ureteri e la vescica. È caratterizzato a livello basale da cellule cubiche, seguite dalle poligonali e poi rotonde binucleate. Quando il tessuto viene sottoposto a stiramento le cellule intermedie e superficiali si assottigliano notevolmente diminuendo lo spessore del tessuto. Viene detto di transizione perché è una via di mezzo tra il cubico pluristratificato e il pavimentoso pluristratificato.

specializzazione del dominio apicale

-**glicocalice**: glucidi legati esternamente alla membrana plasmatica
 -**microvilli**: sono estroflessioni della membrana plasmatica che aumentano notevolmente la superficie cellulare. Sono presenti come già detto in notevole quantità a livello dell'epitelio colonnare semplice (monostratificato) ad esempio all'interno del tubo digerente: si ha così una maggiore efficienza nell'assorbimento dei nutrienti.

Essi possono raggiungere gli 0,5-1 μm di lunghezza e possono arrivare a 3000 per cellula originando il così detto **orletto a spazzola**.

La struttura di un microvillo è data da filamenti paralleli di actina (citoscheletro) uniti lateralmente da proteine come la villina; in testa di solito è chiuso da un cappuccio amorfo.

I microvilli non godono di motilità propria ma ondeggiano nel lume.

-**cilia**: sono estroflessioni molto più grandi dei microvilli e possono raggiungere i 10 μm . Su una cellula possono essere presenti più di 300 cilia e si trovano in grande quantità nell'epitelio cilindrico pseudostratificato delle vie respiratorie.

Ogni ciglio è un complesso di 9 coppie di microtubuli annesse a una coppia centrale.

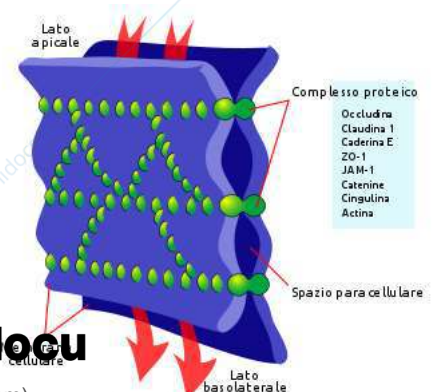
A differenza dei microvilli questi possono muoversi grazie a particolari proteine motrici chiamate **dineine**.

-**stereocilia**: sono microvilli estremamente lunghi da cui ne prendono tutte le caratteristiche. Non possono muoversi autonomamente.

specializzazione dominio laterale

A livello del dominio laterale delle cellule di un epitelio troviamo delle strutture che servono per far aderire due cellule contigue tra di loro. Ci sono diversi tipi di meccanismi e sono qui sotto elencati:

-**giunzioni occludenti** (tight junction): impediscono il passaggio di materiale tra le



cellule e quindi impermeabilizzano il tessuto creando una cintura attorno al perimetro cellulare detta **ZONULA OCCLUDENS**. Tali giunzioni vengono create principalmente dalle proteine **claudina** e **occludina**. Di solito sono localizzate appena al di sotto del dominio apicale.

-**giunzioni aderenti/ancoranti**: permettono l'adesione delle membrane cellulari di due cellule contigue. Le proteine che intervengono sono analoghe nelle due membrane e sono:

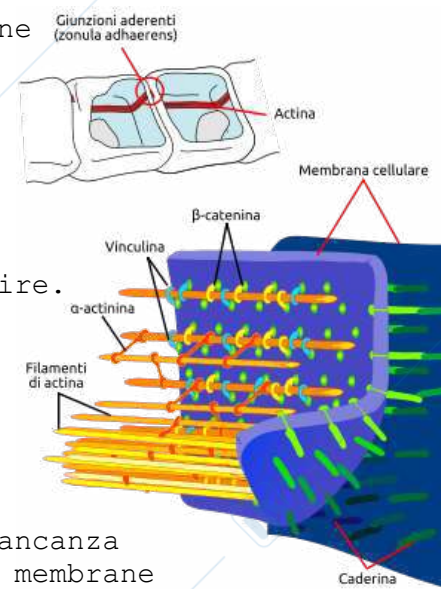
- caderine: transmembrana
- catenine: proteine adattatrici
- filamenti actinici: legano internamente alle catenine

Le giunzioni aderenti sono interazioni omofile ovvero interagiscono solo tra simili. In poche parole sia su una membrana che sull'altra deve esserci la struttura formata dalle medesime proteine.

Il compito di tali giunzioni è quello di scaricare l'eccessiva pressione che magari una cellula può subire. Queste giunzioni creano una zona di adesione che prende il nome di **ZONULA ADHERENS** e si trova di solito sotto la **ZONULA OCCLUDENS**.

Per separare in laboratorio delle cellule legate fra loro da giunzioni aderenti si vanno ad utilizzare proteasi e chelanti che allontanano gli **ioni calcio** dalla superficie cellulare.

Essendo tali giunzioni ioni calcio dipendenti, una mancanza di tale ione incide la rottura del legame tra le due membrane cellulari.

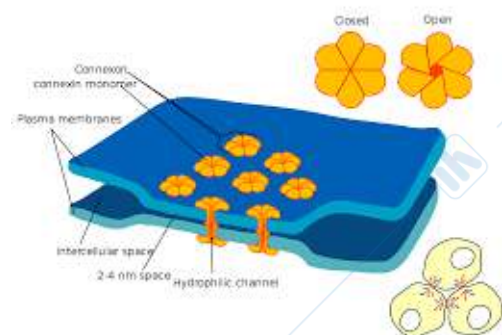


-**giunzioni comunicanti (gap junction)**: sono giunzioni che permettono la comunicazione citoplasmatica tra due cellule vicine. Il passaggio però è aperto solo per alcuni tipi di molecole come **nucleotidi**, **ATP**, **calcio** e **zuccheri**. Il DNA non può passare, è troppo grande per il canale di comunicazione che si forma. La connessione è permessa dal fatto che delle proteine chiamate connesine formano una struttura a 6 parti a livello delle membrane di una cellula.

La stessa struttura si forma sulla cellula contigua creando un legame tra le due strutture e generando così il connesone. Tale canale di solito è incitato nell'apertura tramite variazione di PH, concentrazione di ioni calcio o segnali extracellulari.

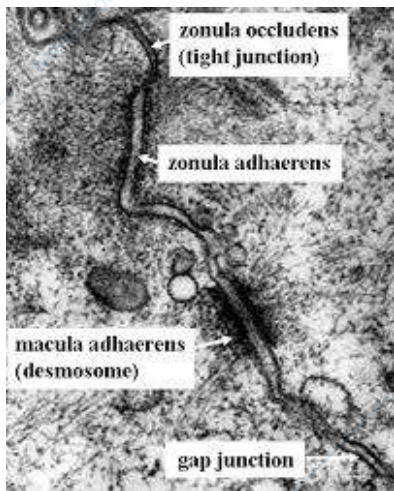
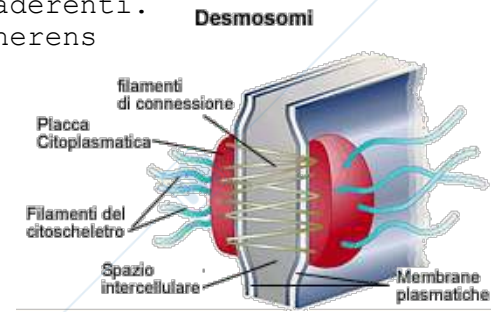
Quando una cellula posta in comunicazione si infetta o presenta delle alterazioni essa fa in modo di chiudere il poro di comunicazione con la cellula vicina per evitare che l'infezione si diffonda. Questo tipo di giunzione è presente nella ghiandole esocrine.

La secrezione avviene per mezzo di un elevato apporto di calcio che si disperde tra tutte le cellule esocrine in comunicazione che vanno quindi ad espellere il secreto. In questo caso si dice che le cellule sono accoppiate funzionalmente.



Esistono 21 geni che codificano per le connessioni che vengono così espresse in modo diverso a seconda della cellula in cui ci troviamo.

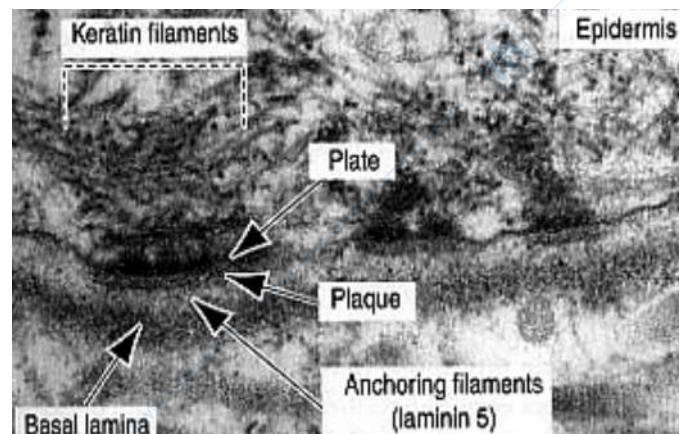
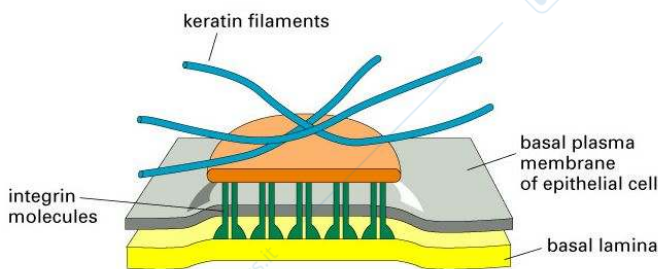
-**desmosomi**: sono giunzioni molto simile a quelle aderenti. Creano delle zone di giunzione chiamate macula adherens in cui le proteine transmembrana comunicano con placche adattatrici proteiche interne che legano a loro volta a filamenti intermedi citoscheletrici cheratinici (non filamenti di actina). I filamenti intermedi garantiscono una grande resistenza alla trazione. Le placche adattatrici intracellulari sono composte da proteine come la **placofillina**, la **placoglobina** e la **desmoplachina**.



Nella figura si notino le diverse giunzioni. Zonula occludens più in alto che crea una struttura bella stretta e impermeabile (claudine e occludine). Zonula adherens più in basso che permette l'aderenza delle membrane ma non l'occlusione tra di esse (caderine, catenine e actina). Più in basso notiamo la macula adherens originata dai desmosomi (caderine, placca proteica, filamenti intermedi). In fondo invece si vede la giunzione comunicante di solito costituita da tanti connessioni.

specializzazioni del dominio basale

-**emidesmosomi**: sono la "metà" dei desmosomi ma presentano differenze funzionali e strutturali. L'ancoraggio è mediato da proteine transmembrana della famiglia delle integrine che legano la membrana basale sottostante. Internamente sono presenti anche qui proteine adattatrici che legano a filamenti intermedi.



-**contatto focale**: l'adesione alla matrice può avvenire anche tramite i contatti focali.

Sono molto simili agli emidesmosomi per le proteine che vengono utilizzate.

Integrine transmembrana comunicano con la matrice tramite fibronectina e laminina.

La differenza sta nel fatto che a livello intracellulare i desmosomi legano filamenti intermedi mentre i contatti focali legano filamenti actinici. Il contatto con i filamenti actinici avviene tramite diverse proteine tra cui l'alfa-actina.

-**membrana basale**: è matrice extracellulare specializzata e non è colorabile tramite ematossilina o eosina perché è priva di cariche nette che la rendano basica o acida.

Per questo la colorazione più usata è quella **PAS** (periodic acid shift) che colora le molecole glucidiche prive di carica della membrana basale. E' prodotta sia dalle cellule epiteliali che da quelle del connettivo sottostante.

Essa infatti è composta in prevalenza da:

-**GAG** (Glicosaminoglicani): zucchero composto da una lunga catena non ramificata formata dal ripetersi di unità disaccaridiche che si alternano a un amminosaccaride (zucchero che al posto di un OH ha sostituito un gruppo amminico) in genere acido.

-**Collagene IV** (Proteina)

-**Laminina** (proteina formata da tre catene molto resistente alla trazione - formano una struttura a croce).

La funzione della membrana basale è quella di sostenere le cellule immediatamente sopra, nutrirlle e indurle al ricambio costante.

Una funzione molto importante è quella di filtrazione: ogni sostanza che deve passare l'epitelio deve per forza transitare attraverso la lamina basale.

Questa funzione risulta sviluppata ai massimi livelli a livello dei reni dove l'epitelio ha funzione di filtrazione del sangue.

Importante quindi è la selezione di sostanze che può far passare. Ne sono un esempio i melanociti (produttori di melanina) che non vengono prodotti a livello dell'epitelio ma vi ci arrivano transitando attraverso la membrana basale.

ultime osservazioni

-**cheratizzazione**: processo per il quale la superficie apicale di un epitelio si ricopre di cheratina. Può avvenire con sfregamento del tessuto in assenza di lubrificazione.

La cheratina svolge anche un ruolo di **marcatore** del tessuto epiteliale che può essere così riconosciuto tra tanti. La cheratina è una proteina fibrosa formata da domini (nell'alfa cheratina) ad alfa elica che polimerizzano tra di loro.

Le cheratine sono quindi utili per la **diagnosi tissutale differenziale**.

-**mantenimento dei tessuti epiteliali**: i tessuti epiteliali avendo come principale funzione quella di rivestimento sono facilmente usurabili. Per

questo motivo è di fondamentale importanza che le cellule epiteliali continuino a essere prodotte e rinnovate.

Si parla quindi di omeostasi tra le cellule perse e quelle che si vengono a creare.

Questo avviene grazie alla presenza di cellule staminali epiteliali presenti a ridosso della lamina basale.

La membrana basale è fondamentale per indurre la divisione delle cellule staminali. Una volta formate le nuove cellule (a livello basale) esse si distaccano dalla membrana basale e smettono di differenziarsi.

Negli epiteli monostratificati le cellule staminali coincidono con le uniche cellule che compongono l'epitelio che possiedono così un'alta attività mitotica.

A seconda dell'epitelio il tempo di rinnovamento è diverso:

- Cellule gastriche: 5-7 giorni
- Cellule dell'epidermide: 30 giorni
- Pneumociti: 60 giorni

origine embrionale tessuti epiteliali

I tessuti epiteliali originano da tre foglietti embrionali:

Ectoderma: origina i tessuti epiteliali esterni come la cute

Endoderma: origina i tessuti epiteliali interni che rivestono i nostri organi interni (mucose)

Mesoderma: origina i tessuti epiteliali che rivestono le sierose (membrane caratterizzate da epitelio squamoso semplice responsabile della produzione di muco)

epitelio ghiandolare

L'epitelio ghiandolare fa sempre parte della classe dei tessuti epiteliali e anzi potremmo classificarlo come un caso particolare di tessuto epiteliale di rivestimento con la presenza di invaginazioni (ghiandole) che consentono la secrezione di materiale a partire da cellule secernenti contenute all'interno.

Una ghiandola è formata da cellule che hanno subito appunto un invaginamento. Questo è possibile grazie al fatto che ogni cellula riesce a deformarsi per mezzo del citoscheletro interno. Formata la ghiandola la cellula torna della forma originaria.

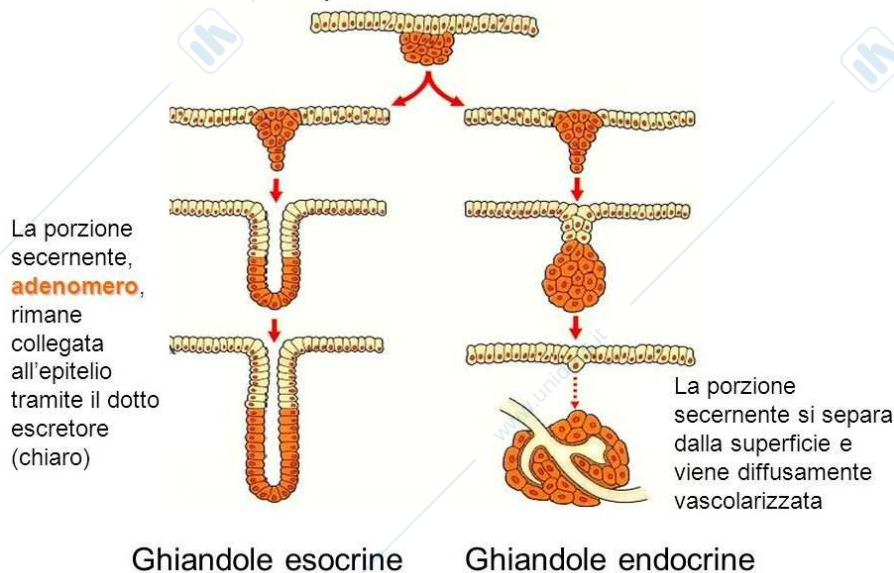
Le cellule ghiandolari possono essere a:

- secrezione continua:** secernono continuamente piccole quantità di secreto attraverso vescicole che originano dal Golgi e si riversano all'esterno per esocitosi.
- secrezione regolata/discontinua:** il secreto viene accumulato e viene rilasciato solo dopo opportuni stimoli. Ne sono un esempio le ghiandole salivari (parotide, sottomandibolare, sottomandibolare).

facciamo subito una distinzione tra 2 diversi tipi di ghiandole:

- esocrine:** sono ghiandole che riversano il loro contenuto all'esterno del corpo o in cavità comunicanti con l'esterno (es. ghiandole gastriche).
- endocrine:** sono ghiandole che riversano il contenuto all'interno del corpo e quindi nel sistema circolatorio o nella matrice extracellulare.

Una ghiandola esocrina si genera da un'invaginazione del tessuto epiteliale ma ne rimane comunque attaccata.
 Una ghiandola endocrina invece dopo l'invaginazione si separa dal tessuto epiteliale originario e rilascia il contenuto come già detto nella matrice extracellulare / circolo sanguigno.



Le cellule epiteliali secernenti possono alternarsi al tessuto epiteliale normale, creare un tessuto pure di cellule secernenti o originare strutture secernenti altamente specializzate cioè ghiandole che in realtà sono veri e propri organi (es. fegato)

le ghiandole esocrine possono essere:

1. **unicellulari**: formate da una singola cellula che fanno secrezione regolata in mezzo a quelle epiteliali. Ne sono l'unico esempio le **cellule mucipare caliciformi**. Esse secernono muco ricco di proteine e glucidi. Più nello specifico producono la **mucina** che è ricca di glicoproteine e GAG e nello stesso tempo attira molta acqua → muco. Il muco è importantissimo per la protezione dell'intestino in quanto l'epitelio colonnare semplice che lo riveste è sotto stress continuo per l'attività digestiva. Anche a livello dello stomaco sono presenti cellule mucipare per proteggere l'epitelio dal PH molto basso di questo organo.
2. **pluricellulari**: sono le ghiandole composte da più cellule, nella categoria rientra la quasi totalità di quelle presenti nell'uomo.

le ghiandole in base alla loro secrezione possono essere classificate in:

1. **sierose**: secernono liquido proteico (parotide)
2. **mucose**: secernono mucina che a contatto con l'acqua forma il muco (mucipara)
3. **miste** o siero-mucose: secernono un liquido misto tra i due (sottomandibolare)

quelle pluricellulari possono inoltre essere suddivise in:

1. **extraparietali**: sono ghiandole che si sviluppano al di fuori del viscere a cui sono collegate tramite uno o più dotti
2. **intraparietali**: sono ghiandole che si sviluppano all'interno del viscere e li vi rimangono.

Le intraparietali a sua volta sono suddivisibili in base alla loro posizione a livello dell'epitelio di rivestimento da cui derivano in:

1. **intraepiteliali**: se rimangono all'interno del tessuto epiteliale
2. **esoepiteliali**: se sprofondano nella mucosa sottostante l'epitelio o addirittura nella sottomucosa.

le ghiandole pluricellulari si compongono di due parti:

1. **adenomero**: componente secretoria che può essere tubulare o acinosa (sferica). A volte la tubulare può avvolgersi in una sorta di gomito originando una forma glomerulare.
2. **sistema duttale**: dotto che porta all'esterno il contenuto secreto dall'adenomero. A seconda del sistema duttale si possono originare ghiandole semplici in cui un adenomero è legato ad un unico dotto escretore, una ghiandola ramificata se più adenomeri convergono nello stesso dotto, una ghiandola composta se più adenomeri convergono in diversi dotti i quali a loro volta convergono in un dotto finale comune.

Le ghiandole si possono classificare anche in base a come secernono le sostanze e si parla quindi di secrezione:

-**merocrina**: è la modalità di secrezione più comune e quello che succede è che l'epitelio ghiandolare secerne per esocitosi e quindi rimane intatto dopo il rilascio della sostanza.

In questo modo di solito si secernono elettroliti e proteine.

-**apocrina**: il rilascio porta alla secrezione di un'ingente quantità di citoplasma rivestito da membrana che diventa parte integrante del secreto.

Non si conosce ancora di preciso come avvenga ma si osserva nella ghiandola mammaria.

-**olocrina**: implica il rilascio dell'intero contenuto citoplasmatico delle cellule secretorie che vanno in apoptosi. Si osserva nella ghiandole sebacee.

parete dello stomaco

La mucosa dello stomaco è rivestita da un tessuto epiteliale cilindrico semplice.

Intercalate a questo tessuto sono presenti cellule mucipari caliciformi in grado di produrre una grande quantità di muco che protegge l'epitelio dello stomaco.

Degli affossamenti originano le fossette gastriche, le ghiandole pluricellulari dello stomaco.

In essa l'adenomero è composto da diverse cellule secernenti differenti sostanze:

1. Cellule parietali: secernono acido cloridrico
2. Cellule principali: secernono pepsinogeno
3. Cellule mucose del colletto: secernono muco (diverso da quello delle cellule mucipare in quanto ci sono proteoglicani acidi e non neutri).
4. Enterocromaffini tra cui Cellule G: secernono gastrina per incitare la produzione di tutti i succhi gastrici

Ovviamente al di sotto dello strato epiteliale è presente una membrana basale e ancora più in profondità il tessuto connettivo il quale è ricco di vasi sanguigni che permettono così di mantenere in vita le cellule epiteliali/ghiandolari sovrastanti.

classificazione morfologica specifica

- **ghiandole tubulari semplici:** Singolo dotto tubulare con cellule secretorie localizzate lungo tutta la sua lunghezza. Non c'è una separazione tra il dotto e l'adenomero. Le cellule secretorie sono mucipari caliciformi (secernono muco e sono a forma di calice).
- **ghiandole tubulari glomerulari o tubulare semplice a gomito:** l'adenomero si avvolge a gomito mentre il dotto rimane tubulare. L'esempio tipico sono le ghiandole sudoripare.
- **ghiandole tubulari ramificate:** il dotto tubulare riceve secreto da più adenomeri tubulari creando così una struttura ramificata
- **ghiandole acinose semplici:** il dotto tubulare riceve secreto da un adenomero di forma sferica
- **ghiandole tubulari composte:** tanti adenomeri tubulari convergono in dotti che a loro volta convergono in un dotto principale.
- **ghiandole acinose composte:** tanti adenomeri acinosi convergono in dotti che a loro volta convergono in un dotto principale
- **ghiandole tubulo-acinose composte:** ghiandole in cui tanti adenomeri, sia acinosi che tubulari convergono in dotti che poi convergono in un dotto principale. Le diverse strutture morfologiche presentano secreti differenti. Es. ghiandole salivari e lacrimali

ghiandola sudoripara eccrine

la ghiandola sudoripara si trova associata solo all'epidermide ed è un esempio di ghiandola esocrina tubulare glomerulare.

Cellule mioepiteliali con capacità contrattile si trovano lungo la ghiandola per incitare la secrezione dall'adenomero verso l'esterno.

Tale ghiandola

fibrosi cistica

ghiandole salivari

Ci sono 3 tipi di ghiandole salivari maggiori e sono extraparietali:

1. parotidi (sierose)
2. sottomandibolari (miste, in prevalenza sierose)
3. sottolinguali (miste, prevalentemente mucose)
4. ghiandole sparse

Le parotidi sierose producono principalmente siero proteico e viene facilmente colorato così come il secreto delle cellule principali nello stomaco (pepsinogeno).

La saliva prodotta dalle ghiandole salivari contiene quindi diversi sostanze tra cui:

- Sostanze battericide come il lisozima o lactoferrina
- Sostanze antibatteriche come le IGA o immunoglobulina di classe A che sono anticorpi
- Perossidasi
- Amilasi salivare per la digestione dell'amido
- Muco

In una ghiandola salivare ci sono terminazioni nervose del sistema nervoso periferico motorio viscerale simpatico (SNA simpatico) che regolano la salivazione.

tessuto connettivo

Il tessuto connettivo ha come principale funzione quella di unire gli altri tessuti e esso stesso è composto da diversi tessuti più o meno specializzati.

Principalmente svolge diverse funzioni come:

- sostegno strutturale e metabolico (transito di nutrienti)
- connessione e comunicazione dei diversi distretti
- difesa e protezione (transito di materiale immunitario)
- riparazione dei tessuti danneggiati

Il tessuto connettivo ha origine mesenchimale.

Il derma che si trova sotto al tessuto epiteliale è un classico esempio di tessuto connettivo.

Altro tipo di tessuto connettivo è quello cartilagineo che si trova in porzioni scarse nel nostro organismo.

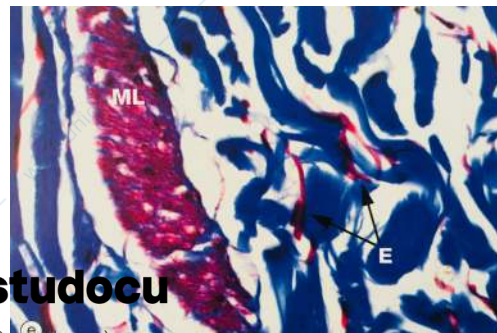
Il tessuto connettivo in genere è costituito da una parte cellulare e una parte che prende il nome di **matrice extracellulare**.

La matrice è prodotta dalle cellule stesse in cui vi sono immerse ed è costituita da diverse molecole che vi costituiscono la parte gelatinosa anche detta **sostanza fondamentale** e una parte **fibrosa** immersa in tale sostanza.

Il tessuto connettivo si distingue in:

- **tessuto connettivo lasso**: abbondanza di sostanza fondamentale rispetto alla componente fibrosa e cellulare. Permette lo scambio tra cellule e lo troviamo ad esempio a comporre la **sottomucosa** del tubo digerente. Non è molto colorabile data la scarsità di proteine nella matrice.

- **tessuto connettivo denso**: abbondanza di componente fibrosa e cellulare rispetto alla sostanza fondamentale. E' più robusto del lasso e presenta una colorazione maggiore



data la grande presenza di proteine nella matrice.
Con una colorazione **tricromia** il collagene è colorato di blu.

Normalmente il tessuto connettivo è **vascolarizzato** e presenta quindi vasi sanguigni al suo interno (ad eccezione del cartilagineo).

All'interno del tessuto connettivo a volte troviamo elementi come **macrofagi** che servono a fagocitare materiale di scarto/dannoso o cellule ormai vecchie e da sostituire.

Le cellule principali del tessuto connettivo sono:

- Fibroblasto**: è la cellula connettivale più comune ed è a forma di uovo allungato. Sono responsabili della sintesi della matrice extracellulare e della sua organizzazione.
- Condrociti/condroblasti**: responsabili della sintesi e dell'organizzazione della matrice extracellulare nel tessuto connettivo cartilagineo
- Osteociti/osteoblasti**: responsabili della sintesi e dell'organizzazione della matrice extracellulare nel tessuto connettivo osseo
- Miofibroblasti**: cellule dotate della funzione contrattile e della capacità di sintetizzare fibre e matrice extracellulare nei processi riparativi.
- Adipociti**: sono cellule responsabili del deposito e del metabolismo dei lipidi. Una grande quantità di tale cellule danno origine al tessuto adiposo.

Il tessuto connettivo come già detto origina dal tessuto embrionale **mesenchimale**.

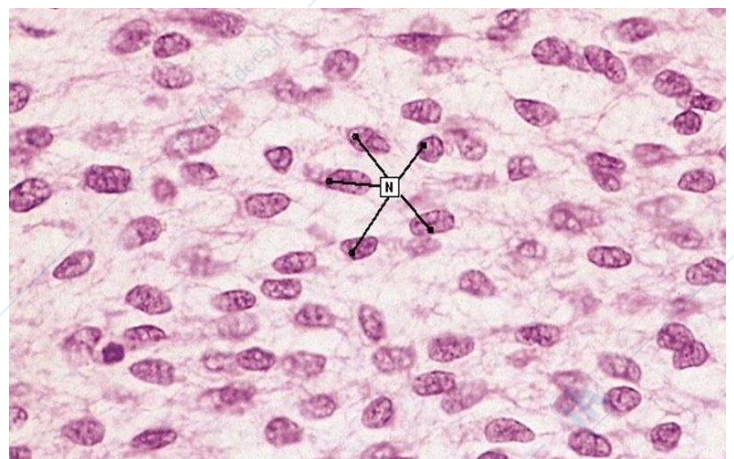
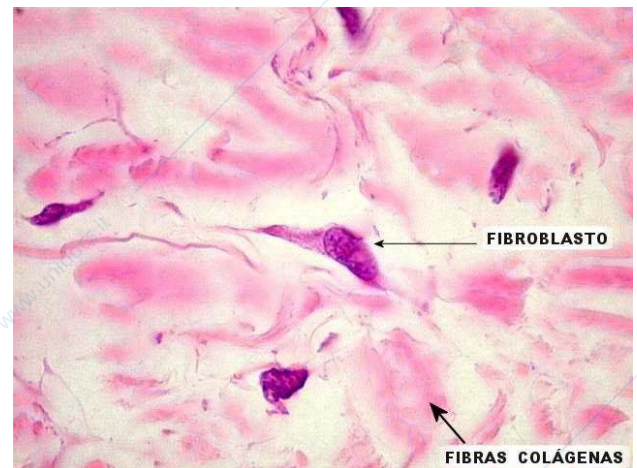
Le cellule mesenchimali sono prive di particolari specializzazioni ma sono capaci di differenziarsi in tutti i tipi di cellule del tessuto connettivo.

Di solito hanno una forma **stellata** o **fusiforme** con sottili estensioni citoplasmatiche che creano un **reticolo** sottile in tutto il tessuto.

La matrice consiste in sostanza fondamentale senza fibre mature per facilitare il passaggio di metaboliti da e verso i tessuti in via di sviluppo.

matrice extracellulare

La matrice è uno spazio riempito da sostanza fondamentale e da fibre che ha funzione di **sostegno meccanico del tessuto**, di **barriera biochimica** e



di **regolazione dello sviluppo e del differenziamento** delle cellule che vi sono immerse.

Le cellule che producono la matrice e la matrice stessa sono quindi poste in stretta comunicazione tra di loro.

E' costituita da sostanza fondamentale amorfa ovvero priva di forma e non vi è nulla di rilevabile. Troviamo come componenti principali: acqua, ioni tra cui gli ioni calcio, ioni potassio e **glicosamminoglicani**. Troviamo anche glicoproteine strutturali molto piccole in grado di mediare il rapporto tra la sostanza e le cellule.

I **GAG** o Glicosamminoglicani sono molecole glucidiche lunghe e non ramificate costituite da ripetizione di unita disaccaridiche intervallate a un amminozucchero (monosaccaride acido con un gruppo amminico al posto di un OH).

I GAG donano alla sostanza fondamentale la caratteristica di gel in quanto essendo carichi negativamente riescono a richiamare ioni sodio presenti nella matrice.

Gli ioni sodio Na^+ a sua volta richiamano acqua generando così una sostanza altamente idratata.

Questa consistenza della sostanza fondamentale è indispensabile per la diffusione di metaboliti e nutrienti.

I GAG sono 5:

- condroitinsolfati
- cheratansolfati
- eparansolfati o eparina
- dermatansolfato
- acido ialuronico

I glicosamminoglicani appena citati ad eccezione dell'acido ialuronico sono legati a proteine generando così i **proteoglicani**.

I proteoglicani hanno quindi predominanza di carattere glucidico e non proteico.

fibre del tessuto connettivo

La matrice extracellulare come detto è ricca di fibre tra cui:

1. **Fibre collagene di tipo 1**: è il tipo di collagene più frequente e lo si trova nei tendini, nelle ossa, nell'epidermide ecc. E' spesso e robusto in quanto costituito da tre catene proteiche strettamente arrotolate assieme.

Il collagene serve principalmente per creare resistenza alla trazione per il tessuto connettivo.

Le proteine che formano il collagene sono costituite principalmente da glicina, prolina, idrossiprolina e idrossilisina.

Il collagene viene costruito all'interno della cellula come procollagene che presenta delle unità N-terminali e C-terminali che ne impediscono la polimerizzazione all'interno.

Esternamente alla cellule quello che succede è che questi frammenti vengono tagliati per mezzo di proteasi e si va così a creare il tropocollagene.

Tante molecole di tropocollagene polimerizzano tra di loro andando ad unirsi assieme a formare la fibra finale di collagene di tipo 1.

Con la microscopia a forza atomica si vede molto bene come il collagene di tipo 1 risulti bandeggiato. Questo deriva dal fatto che le fibre di tropocollagene si sovrappongono testa-coda per circa 35 nm periodicamente lungo tutta la lunghezza.

2. **Fibre collagene di tipo 2**: presenti nella cartilagine

3. **Fibre collagene di tipo 3 o reticolari**: presente nei tessuti connettivi che rivestono organi ad alta cellularità come il fegato. Creano una rete sottile di fibre che si insinua nel parenchima. Vengono dette anche argentofile per via dell'argento che era l'unico colorante che riusciva a mostrarle.

4. **Fibre collagene di tipo 4**: tipico delle membrane basali

5. **Fibre elastiche**: l'elastina è un'importante proteina che conferisce capacità di stiramento e ritorno elastico per il tessuto.

L'elastina è composta da amminoacidi rari come la desmosina e l'isodesmosina. Per depositarsi ha bisogno della **fibrillina** che crea un reticolo per l'aggancio dell'elastina.

malattie delle fibre di collagene

1. **Osteogenesi imperfetta**: mutazione del collagene di tipo 1 che non è in grado di donare resistenza al tessuto osseo che diventa così molto fragile

2. **Scorbuto**: malattia derivante dalla carenza di vitamina C che è indispensabile per la polimerizzazione del collagene.

3. **Malattia di Ehlers - Danlos**: a causa dell'alterazione del collagene la pelle si presenta estremamente estensibile e le articolazioni sono ipermobili.

fibre elastiche

Le fibre elastiche le abbiamo accennate in precedenza e sono fondamentali per i tessuti connettivi in quanto ne donano l'elasticità.

Gli amminoacidi che compongono tali fibre sono differenti ma sono degni di nota la **desmosina** e l'**isodesmosina**.

L'elastina è sintetizzata come **proelastina** che diventa **tropoelastina**.

La deposizione dell'elastina polimerizzata richiede la presenza di un reticolo formato dalla glicoproteina strutturale **fibrillina**.

La fibrillina rimane quindi in parte intrappolata nell'elastina e in parte ne forma il rivestimento.

È presente in notevole quantità a livello della vescica, nei polmoni, nei vasi sanguigni e quindi tutte quelle strutture che hanno bisogno di un notevole ritorno elastico.

malattie delle fibre elastiche

La sindrome di **Marfan** colpisce più organi come ad esempio le mani creando aracnodattilia (dita molto lunghe e affusolate), l'aorta che si indebolisce e deformità toraciche.

altre proteine importanti

Altre proteine sono importanti nella matrice extracellulare e sono:

1. **Fibronectina**: È una proteina di adesione formata da due dimeri legati tra loro da ponti disolfuro. Serve per legare le fibre collagene con le integrine di membrana. È indispensabile per il rimodellamento del collagene da parte delle cellule.

2. **Metalloproteasi della matrice o MMP**: sono proteasi che hanno il compito di degradare la matrice extracellulare. Possono degradare collagene, laminina, proteine di adesione ecc. Vengono attivate da cofattori metallici come lo zinco. Normalmente le metalloproteasi servono anche per

far strada nella matrice ai leucociti quando vengono richiamati o comunque per degradare proteine vecchie e deformate. Esse vengono prodotte **latenti** (inibite da TIMPs- Tissue inhibitors of metalloproteinase) e attivate in caso di bisogno (sono modulabili). Tra le diverse metalloproteasi troviamo la **collagenasi** e la **elastasi** che degradano collagene e elastina. Le **disintegrine** fanno parte della famiglia delle metalloproteasi e hanno il compito di impedire l'attacco delle integrine con fibronectina o laminina. Questo avviene grazie alla presenza di un sito **RGD** (arginina, glicina, acido aspartico) che si lega all'integrina.

Tra le altre proteine troviamo la trombospondina, l'ostioectina, la vitronectina, la tenascina.

Tutte queste proteine appena citate (collagene 1,2,3,4-elastina-fibronectina-metalloproteasi ecc) sono prodotte dalle cellule del tessuto connettivo e quindi più propriamente da fibroblasti o condroblasti o osteoblasti ecc. Tutte le cellule di ogni tessuto connettivo del nostro corpo hanno origine mesenchimale e quindi vuol dire che derivano dalla differenziazione di una singola cellula. Anche il sangue è un tessuto connettivo e quindi anch'esso deriva dalla medesima cellula mesenchimale. Nell'adulto abbiamo un marcatore delle cellule connettivali e si chiama **vimentina**.

cellule del connettivo nel particolare

Nei tessuti connettivi sono presenti cellule residenti come i **fibroblasti**, **macrofagi tissutali**, **adipociti**, **mastociti**, **periciti**. La maggior parte di esse nascono e rimangono nel connettivo a differenza dei macrofagi che vi migrano e vi si stabilizzano. Le cellule invece non proprie del connettivo sono ad esempio i **leucociti** che vengono richiamati in caso di infiammazione.

fibroblasto

Il fibroblasto è la cellula per eccellenza del tessuto connettivo, la responsabile della formazione della matrice extracellulare. Essi secernono in continuazione materiale senza essere stimolate e quindi non è una secrezione regolata.

Possono esistere:

1. Fibroblasti sottili: poca presenza di RER e non producono molto materiale
2. Fibroblasti cicciotelli: alto contenuto di RER e producono la maggior parte della matrice, sono molto attivi

macrofago tissutale

Cellula in grado di inglobare altre cellule/materiali da eliminare per endocitosi.

Per individuare il macrofago a livello istologico si **marcano** delle molecole o delle cellule e si attende che il macrofago le "divori".

A questo punto anche lui si colora ed è possibile vederlo.

Ci sono comunque diversi tipi di macrofagi nel nostro organismo e cambiano nome a seconda del materiale che fagocitano e del luogo in cui si trovano:

1. Macrofago alveolare: si trova negli alveoli polmonari

2. Cellule di Kupffer: si trova nel fegato
3. Osteoclasto: si trova nel tessuto osseo e lo decompone
4. Cellule dendritiche: si trovano nella milza e nei linfonodi
5. Istiociti: si trovano nei tessuti connettivi

Tutti questi nomi derivano dal fatto che in passato non si sapeva che avevano tutti in realtà la medesima origine.

Come lavora il macrofago?

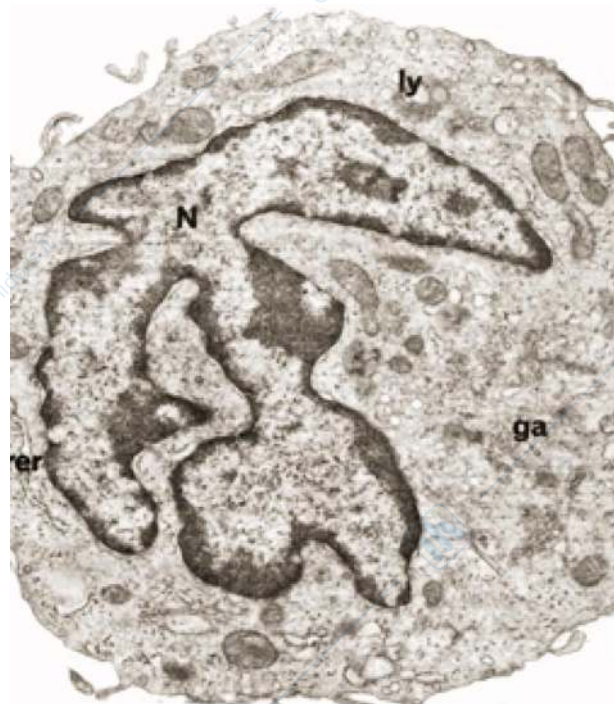
La sua funzione è quella di inglobare e eliminare materiale attraverso endocitosi mediata da recettori o pinocitosi. Normalmente il macrofago riconosce tramite recettori cellule o materiale che deve essere fagocitato.

Uno dei compiti più comuni è quello di lavorare su eventuali batteri patogeni. Essi vengono riconosciuti attraverso anticorpi che circondando il materiale patogeno.

In realtà il macrofago svolge anche un ruolo importantissimo nel richiamare **linfociti** e altre cellule del sistema immunitario presentando dei recettori sulla sua membrana.

Ha anche funzione di secrezione di **citochine** e **interleuchine** indispensabile per la comunicazione tra i vari linfociti.

Il macrofago svolge il suo ruolo per **chemiotassi** ovvero si muove nelle zone con maggiore concentrazione di una sostanza chimica che funge da attrattore dei macrofagi.



mastociti

I mastociti sono cellule residenti nei tessuti connettivi. "Masto" indica la presenza di granuli all'interno della cellula.

I granuli hanno la caratteristica di essere colorabili con coloranti come il **blu di toluidina**.

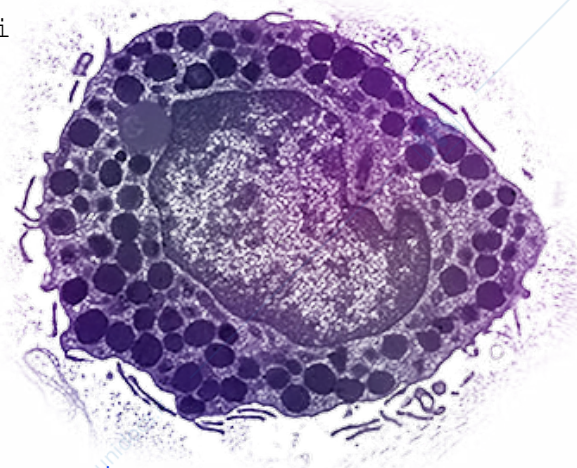
Quando il colorante basico si lega ai granuli si crea un effetto chiamato **metacromasia** che vede il viraggio del colore iniziale.

Si passa quindi da blu a viola.

I mastociti derivano dal midollo emopoietico e sono carichi negativamente in quanto contengono notevoli quantità di GAG tra cui l'eparina.

I mastociti hanno affinità per la porzione FC delle **IgE**, immunoglobuline coinvolte nei fenomeni allergici. In un primo contatto non succede nulla ma con un secondo contatto con l'antigene si può generare una reazione di ipersensibilità immediata.

In particolare accade che i granuli rilascino **eparina** e **istamina** e altri elementi vasoattivi.



Si creano fenomeni di vasodilatazione e di broncocostrizione che devono essere rapidamente contrastati con adrenalina.

pericita

E' un tipo di cellula contrattile e indifferenziata che si trova a livello della tonaca interna dei **vasi sanguigni**. Può essere considerata un residuo di cellula mesenchimale in quanto ha notevoli capacità proliferate e di **differenziamento**. Può quindi dare origine a diverse cellule del tessuto connettivo.

Il tessuto connettivo come già detto può differenziarsi in diversi tipi:
-Sangue(nel circolatorio) e linfa(nel linfatico) → connettivi liquidi
-Cartilagine, osso → sostegno
-Adiposo → specializzato

tessuto cartilagineo

Il tessuto cartilagineo è un tessuto connettivo specializzato e la sua funzione principale è quella di ridurre gli attriti tra le ossa e di resistere alle sollecitazioni meccaniche(Es. articolazione sinoviale, dischi intervertebrali ecc.).

E' un tessuto solido ma elastico, meno duro del tessuto osseo che è mineralizzato.

E' importante nelle vie aeree in quanto compone la laringe e anche l'albero bronchiale.

Ha una funzione importantissima nello sviluppo delle ossa in quanto molto spesso funge da abbozzo che viene poi sostituito dal tessuto osseo.

A livello chimico è costituita da cellule dette **condrociti** e una matrice cellulare con abbondante **sostanza fondamentale gelatinosa** e **presenza di fibre collagene di tipo 2**.

Abbiamo tre tipi di cartilagine:

1.**Ialina**: è la cartilagine più diffusa.E' piuttosto elastica, traslucida e resistente alla compressione. La troviamo come abbozzo per le ossa e nelle articolazioni sinoviali.

La matrice è ricca di **collagene** e **proteoglicani**.

2.**Fibrosa**:è costituito da strati di cartilagine ialina intercalati a fibre di **collagene di tipo 1**. E' la componente dei dischi intervertebrali e della sinfisi pubica.Le cellule sono poche e disperse tra le fibre.

3.**Elastica**: ha una struttura simile a quella ialina ma oltre ad avere collagene di tipo 2 è ricca di **fibre elastiche** la rendono per l'appunto notevolmente elastica.Ha un colorito giallastro.E' opaca.E' tipica del padiglione auricolare e della glottide.

Le cellule principali di tali tessuto sono i condroblasti e i condrociti ma in realtà si tratta della stessa cellula sebbene in momenti diversi della sua maturazione.

Il **condroblasto** è derivato mesenchimale e mantiene l'integrità della matrice mentre il **condrocita** è una cellula matura derivante dalla divisione del condroblasto ed è senescente e può essere risvegliato da segnali esterni.

I **condroclasti** invece hanno una funzione **degradativa** del tessuto cartilagineo.

Una particolarità della cartilagine è che **non è vascolarizzata** e riceve nutrimento solo per diffusione da tessuto connettivale che la circonda.

pericondrio

La cartilagine normalmente è rivestita esternamente da uno strato di **tessuto connettivo fibroso denso**.

Esso è costituito da uno strato **interno** e uno **esterno**.

Quello interno è detto **condrogenico** in quanto vede cellule indifferenziate che possono originare condroblasti (crescita apposizionale) e quello esterno ricco di **collagene di tipo 1 e elastina**.

I fibroblasti possono differenziarsi in condroblasti per dare origine alla formazione di nuova cartilagine (condrogenesi apposizionale).

Il pericondrio non è presente a livello delle articolazioni e quindi qualora ci fosse un danno a questa cartilagine non è possibile rigenerarla. Non è presente sulla **cartilagine fibrosa**.

osservazione e curiosità: tessuto cordoide → i dischi intervertebrali sono formati da uno strato esterno di tessuto cartilagineo fibroso e uno strato interno polposo.

La parte polposa è invece tessuto cordoide. Esso è presente nel feto come sostegno e abbozzo della colonna vertebrale.

Rimane nel corpo a formare la parte interna dei dischi intervertebrali.

Ha una linea germinale differente rispetto al tessuto cartilagineo.

crescita cartilaginea

La crescita della cartilagine può avvenire in due modi:

1. **Interstiziale**: consiste semplicemente nella divisione di condroblasti all'interno della cartilagine che depongono così nuova matrice. In seguito diventeranno condrociti e si dirigeranno verso la quiescenza.

2. **Apposizionale**: la crescita avviene tramite la parte interna indifferenziata del pericondrio.

Le cellule condrogeniche differenziano in condroblasti che iniziano così a produrre nuova matrice.

tessuto osseo

Il tessuto osseo è un tessuto connettivo di sostegno in cui la matrice extracellulare è ricca di fibre **collagene di tipo 1** ma anche alcune **fibre elastiche**.

La matrice prende il nome di osteoide ed è caratterizzata dalla sua mineralizzazione.

Questo vede quindi la deposizione di diversi minerali tra cui **l'idrossiapatite** che funziona da deposito principalmente di calcio.

Da notare la quasi assenza di GAG e quindi il basso contenuto di acqua.

Tale tessuto è molto robusto ma nello stesso tempo è leggero grazie alla presenza di lacune al suo interno.

E' un tessuto dinamico in quanto è vascolarizzato ed è in continua crescita e rimodellamento per opera delle cellule che lo compongono (differenza sostanziale dal cartilagineo).

L'osso accoglie al suo interno il midollo emopoietico che è un tessuto da cui originano tutte le cellule del sangue e che vedremo successivamente. Gioca un ruolo fondamentale nella deposizione del calcio il quale è importantissimo per l'organismo: esso viene depositato quando è troppo nel circolo sanguigno e viene richiamato quando invece è presente in bassa quantità. E' importante per la contrazione muscolare tra le tante cose.

cellule dell'osso

1. **Osteoprogenitrice**: è una cellula staminale mesenchimale in grado di differenziarsi in tutte le cellule che compongono il tessuto osseo e sono presenti nel periostio e nell'endostio

2. **Osteoblasti**: sono i responsabili della produzione della matrice mineralizzata. Producono fosfatasi alcalina ossea responsabile della mineralizzazione.

3. **Osteociti**: derivano dagli osteoblasti che dopo aver sintetizzato la matrice rimangono intrappolati nelle lacune ossee.

Producono sostanze di rimodellamento osseo in seguito a stimoli meccanici. L'osteocita ha cambiato forma rispetto all'osteoblasto emettendo dei prolungamenti, che servono per comunicare con altre cellule identiche formando una rete di comunicazione.

4. **Osteoclasti**: è un macrofago plurinucleato con il compito di erodere la matrice ossea.

Le **funzioni** principali sono quindi:

- formare lo scheletro, cioè la parte rigida del corpo, quindi il corpo ha una forma e può muoversi;
- proteggere tutti gli organi importanti, le viscere e il cervello;
- dare inserzione ai tendini per il movimento;
- accogliere il **midollo osseo emopoietico**, che è la fabbrica per mantenere la riserva delle cellule del sangue.
- essendo mineralizzato, è la principale sede di deposito del calcio, riserva che può essere mobilizzata a seconda delle necessità. Il calcio è importante per dare durezza, ma anche come valore nel circolo sanguigno per la calcemia, quindi c'è sia del calcio che circola nel sangue, sia del calcio che sta depositato nelle ossa. Ci sono ormoni che controllano l'equilibrio tra il calcio nel sangue e quello nell'osso.

L'osso quindi è un tessuto connettivo, quindi c'è della **matrice amorfa** (dove si deposita il calcio e dove c'è poca acqua) e delle **fibre** (collagene e fibre elastiche che consentono una minima deformazione dell'osso), più le **cellule specializzate** (osteociti, osteoblasti, osteoclasti).

La **cartilagine** invece ha molta acqua ed è ricca di **GAG**, che attraggono l'acqua e la legano. Nella matrice ossea, oltre al calcio, ci sono anche proteine che servono per indurre la formazione dell'osso, per far sì che avvenga la precipitazione di sali di calcio o per controllare il rimodellamento dell'osso. Sono proteine in quantità minime rispetto al collagene ma che regolano composizione e benessere dell'osso.

tipologie di ossa

Le ossa si distinguono in **ossa piatte**, per esempio quelle della scatola cranica, **ossa lunghe**, quelle di tutti gli arti, e **ossa corte**, quelle delle vertebre. Tutto origina dallo zigote, poi si iniziano a differenziare le prime cellule fino ad arrivare al **mesenchima**, che dà origine all'osso vero e proprio.

Nell'osso lungo distinguiamo dal punto di vista strutturale la **diafisi**, parte centrale e l'**epifisi**, cioè le due estremità, più grosse e dilatate. L'osso più lungo è il femore, ma questa struttura vale anche per le falangi delle dita. Nell'osso si ha una cavità centrale, chiamata **cavità midollare**, dove ci sono sia il midollo che qualche frammento osseo (spicole), un'altra parte fatta da **osso spugnoso** e una più esternamente costituita invece da **osso compatto**. Non siamo solamente costituiti da osso compatto perché altrimenti l'osso sarebbe troppo pesante e rigido. C'è una organizzazione ben precisa anche a livello di quello spugnoso: ci sono varie ramificazioni e andamento di fibre di collagene.

La parte più resistente è nella diafisi, l'estremità **dell'epifisi** ha invece della cartilagine articolare e l'osso è prevalentemente **spugnoso**. L'epifisi con la cartilagine non è rivestita da pericondrio e quindi non è capace di rigenerarsi.

Le forze meccaniche che agiscono sull'osso ne determinano l'organizzazione nello spazio delle fibre (trabecole ossee-fibre e cellule tenute assieme da collagene).

Componenti dell'osso compatto

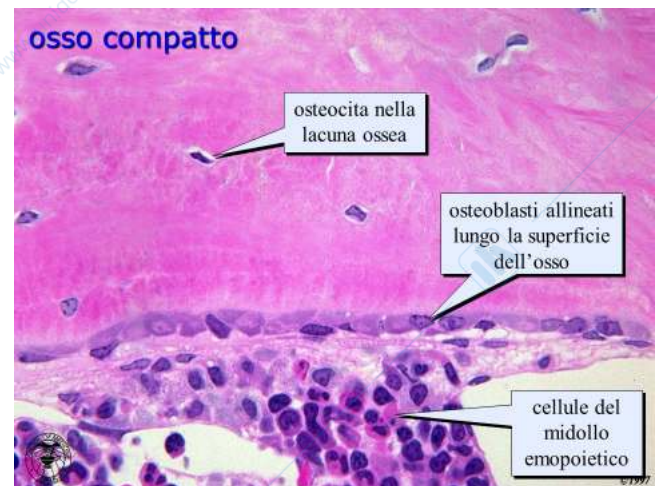
Per osservare un osso compatto in sezione trasversale, si toglie la parte inorganica (sali di calcio) tramite un **chelante** (edta-acido), che ha grande affinità per gli ioni sodio/calcio/magnesio. Si ha una compenetrazione molto stretta tra parte organica e inorganica. Il rosa di base è la matrice extracellulare (maggioranza fibre di collagene), quelli con il nucleo viola sono gli osteociti.

Se si tratta l'osso con calce viva (CaO), tutta la parte organica si scioglie e rimane quella inorganica, che presenta dei cerchi grandi all'esterno e dei cerchi più piccoli all'interno. Ci sono quindi strutture a forma di cilindri uno vicino all'altro, alcuni sono perfetti e completi, altri invece sono stati erosi e quindi ci sono spazi contenuti tessuto ma senza forma precisa. I centri possono essere più scuri o più chiari: dove c'è lo spazio grosso, cioè dove non c'è sostanza inorganica, si va ad infilare la **resina** e quindi questo appare come una macchia più scura.

Il canale principale è il **CANALE DI HAVERS**, attorno al quale si dispongono in modo circolare la matrice e gli osteociti che prendono casa nelle lacune. Essi comunicano l'uno con l'altro tramite i **canalicoli** che contengono i prolungamenti degli **osteociti**. Tali prolungamenti creano delle **gap junction** con l'osteocita raggiunto. Nel canale di Havers ci sono componenti nervose e componenti sanguigne che si diramano verso l'esterno attraversando l'endostio e passando per dei canali perpendicolari a quello centrale detti canali di Volkman. I nutrienti arrivano alle cellule per ossee per diffusione. Gli osteoni sono messi in comunicazione tra di loro proprio tramite i canali di Volkman. Attorno al canale di Havers centrale si formano delle lamelle concentriche entro le quali si formano i canalicoli e i canali di Volkman appena citati.

L'**osteocita** è una cellula non particolarmente grande e oblunga, con un nucleo abbastanza centrale e uno strato di **matrice non mineralizzata** intorno. Al microscopio elettronico è visibile quindi un materiale fluido ovvero matrice non mineralizzata controllata dall'osteocita stesso che decide se la matrice è da demineralizzare o meno.

Tra un **osteone** cioè l'unità cilindrica funzionale dell'osso compatto con all'interno il canale e intorno le lamelle circolari divise da filari di osteociti, e l'altro è presente la **breccia ossea** che è una zona interstiziale che comprende osteoni vecchi e in procinto di degradarsi.



A livello della diafisi, si ha una zona corticale (osso compatto) dura e una cavità midollare dove passa il midollo. C'è un rivestimento connettivale esterno dell'osso chiamato **periostio** e uno interno, l'**endostio**, che va a rivestire tutti i frammenti ossei all'interno della cavità. Il periostio è a sua volta costituito da due strati: uno **interno** vicino all'osso e ricco di cellule e poi una parte più fibrosa **esterna**. Sulle superfici articolari e sulle zone di inserzione dei tendini e legamenti non è presente perché non permetterebbe un legame stretto tra le due parti.

La parte interna del periostio svolge la funzione di creazione di nuovo tessuto osseo creando lamelle circolari.

L'**endostio** è invece **sottile** ed è formato da un singolo strato perché ha cellule progenitrici, osteoblasti e un minimo di osteoclasti e riveste le trabecole dell'osso spugnoso, la cavità midollare e tutta la massa ossea interna.

La **lamella** è caratterizzata dalla presenza di **fibre collagene di tipo uno** orientate secondo una organizzazione multistrato: c'è infatti una prima,

seconda, terza e quarta lamella e all'interno di ognuna la direzione è sempre la stessa, mentre in quella successiva la direzione è opposta alla precedente. Questa struttura incrociata dà una ottima resistenza alla trazione. Anche il collagene è molto importante perché al suo interno avviene la mineralizzazione e c'è una **deposizione** regolare lungo le fibre di collagene di cristalli (carbonato e fosfato di calcio).

La **MATRICE INORGANICA** è composta principalmente da **idrossiapatite**, cioè un minerale formato da calcio fosfato in forma complessa. Ci sono poi altre sostanze come **acido citrico, stronzio, fluoro**. Quindi c'è una parte cristallina data da precipitati con una struttura ben precisa (cristalli di idrossiapatite) ma anche una porzione amorfa che non è cristallizzata e non ha una struttura stabile, responsabile del fatto che noi possiamo spostare del calcio facilmente dall'osso al sangue sotto controllo ormonale. Il minerale contribuisce per il **65%** al peso secco dell'osso, cioè osso senza acqua. Se si distrugge la componente organica, l'osso mantiene la forma ma diventa fragile. Se invece si distrugge la componente inorganica, l'osso perde la sua durezza e rigidità, diventando flessibile, ma conservando la resistenza alla trazione. L'osso è molto resistente alla compressione in senso longitudinale; all'osso spugnoso arrivano forze da varie direzioni. È importante notare che la resistenza c'è soprattutto per la lunghezza e se c'è una pressione laterale forte, l'osso si spezza.

cellule dell'osso

All'inizio di tutto c'è la **cellula mesenchimale** staminale e le cellule molto precoci hanno un'ottima capacità di proliferare, ma a partire dall'osteoblasto maturo questa capacità viene persa e aumenta la capacità di differenziamento, cioè le cellule esprimono proteine particolari del tessuto osseo, per esempio **l'osteocalcina, l'osteopontina**, importanti per mantenere in buona salute l'osso.

Nella cavità del midollo si trovano i **monociti**, precursori dei macrofagi, che possono andare in circolo sanguigno oppure possono essere indotti a maturare.

La superficie dell'osso è rivestita da cellule osteoprogenitrici, che possono diventare osteoblasti, più cicciottelli con reticolo endoplasmatico rugoso e producono materiale da esportare, ovvero la matrice. Se la matrice va incontro a mineralizzazione, gli osteoblasti diventano **osteociti** bloccati al suo interno. La matrice all'inizio è solamente organica e prende il nome di **osteoides**, la quale poi viene mineralizzata nel tempo.

osteoblasti

Quando il fronte di mineralizzazione va avanti e supera gli **osteoblasti**, questi vengono bloccati all'interno della zona mineralizzata. Sulla



superficie verranno deposti altri osteoblasti che produrranno altra matrice organica e il "ciclo" riprende. L'osteoblasto sintetizza anche tutte le **proteine** che devono essere prodotte per l'ambiente esterno e per il benessere dell'osso (osteocalcina, osteopontina, **sialo - proteine** importanti per legare il calcio in quanto sono acide). Sulla superficie dell'osteoblasto ci sono anche dei recettori:

- Per **IGF1** (insuline grow factor 1): fattore di crescita collegato con l'ormone della crescita e controlla la **produzione di matrice e di cellule ossee**. Infatti, avanzando con l'età, l'ormone della crescita diminuisce in circolo e non c'è più una grande attività osteogenica, un aumento dell'osso in lunghezza;
- recettore per l'**ORMONE PARATIROIDEO** (PTH): serve per collegare l'osteoblasto con l'osteoclasto. Le cellule che producono e degradano l'osso devono lavorare in pari, quindi il paratormone mantiene un certo equilibrio e una comunicazione funzionale tra queste due cellule;
- recettore per la **VITAMINA D**: serve per l'**ossificazione** (se viene a mancare si può avere **rachitismo**) e regola l'espressione dell'**osteocalcina**, che poi favorisce l'ossificazione.
- produzione di **FOSFATASI ALCALINA**: enzima che libera fosfato dall'ATP trasformandola in ADP, che si lega poi al calcio formando il precipitato di fosfato di calcio. Alcalina perché agisce a pH alcalino, cioè basico.

osteoclasti

L'osteoclasto è una cellula **plurinucleata**, cioè un **sincizio**, ossia deriva dalla fusione di cellule mononucleate. Quando si hanno componenti plurinucleati ci possono essere **due meccanismi**: fondere cellule che hanno un solo nucleo in cellule che arrivano ad avere più nuclei, oppure la duplicazione del DNA senza citodieresi (divisione del citoplasma in due cellule), che porta di nuovo ad una cellula plurinucleata.

Questa cellula è disposta su una spicola ossea calcificata ed è responsabile del fatto che quel determinato versante dell'osso venga degradato. Un lato della spicola viene **degradato** dall'osteoclasto, dall'altra parte invece c'è una riga seguita subito da osteoblasti: c'è quindi una attività doppia, **deposizione e degradazione**. Questo sta alla base del rimodellamento: si ha sempre infatti un rimodellamento continuo, che sarà in pari nella persona giovane e nell'adulto sano, a vantaggio della deposizione nel bambino che deve crescere e a vantaggio della degradazione nell'anziano, quindi l'osso si indebolisce molto.



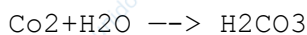
L'osteoclasto lavora solo sulla superficie mineralizzata. Al microscopio elettronico sono visibili moltissimi mitocondri, importanti perché la cellula è molto attiva dal punto di vista metabolico. Nella zona di contatto con la superficie mineralizzata, l'osteoclasto è leggermente sfrangiato con lamelle: questo è in linea col fatto che l'osteoclasto è comunque un macrofago e quindi in grado di emettere delle lamelle per contornare qualcosa o fare fagocitosi. L'osteoclasto è una cellula ben polarizzata, cioè la parte basale è diversa da quella apicale perché aderisce sulla zona mineralizzata. Gli osteoclasti si trovano principalmente all'interno delle trabecole ossee nelle lacune di Howship, un microambiente creato dall'azione erosiva degli osteoclasti stessi limitato spazialmente e ben delimitato dal citoscheletro di actina. L'actina dell'osteoclasto si lega con la proteina integrina di membrana ed esternamente essa va a legarsi all'osteopontina.



L'osteopontina fa quindi da ponte tra matrice ossea e osteoclasto e il ponte serve a sigillare il microambiente. Nella lacuna si ha un pH acido (4,5); a pH acido il fosfato di calcio si scioglie e quindi è un sistema per far rilasciare il calcio.

Ma come si crea questa acidità?

Della CO_2 (anidride carbonica) può passare attraverso le membrane cellulari in quanto gas e reagire con molecole di acqua attraverso l'enzima anidrasi carbonica per dare H_2CO_3 (acido carbonico) che però si dissocia subito in bicarbonato HCO_3^- e protoni H^+ . Il protone viene spostato con una pompa che richiede energia e viene pompato esternamente, causando acidità.



Segue per mantenere l'equilibrio delle cariche l'entrata dello ione cloro come conseguenza dell'uscita del bicarbonato. Esistono infatti antiporti che fanno passare anioni, in modo che l'equilibrio di carica rimanga uguale.

Anche la parte organica ora libera, ad esempio le fibre di collagene, devono essere degradate. Vengono digerite perché questa cellula rilascia degli enzimi proteolitici, cioè che tagliano il collagene e lo inglobano. Infine queste cellule vanno poi incontro a morte (apoptosi).

Ci deve essere un certo equilibrio tra **osteoblasti** e **osteoclasti**: da un lato ci sono gli osteoblasti, dall'altro invece ci sono dei monociti che diventano macrofagi (osteoclasti). L'aggregazione di più nuclei a formare l'osteoclasto avviene tramite dei segnali dati dagli **osteoblasti**: l'osteoblasto controlla il differenziamento dell'osteoclasto grazie a delle **citochine**, delle molecole segnale di natura proteica che vengono prodotte dalle cellule e rilasciate nell'ambiente. Dalla cellula che le produce vengono rilasciate con gradiente. Il **monocita (precursore del macrofago)** viene quindi attivato dal **fattore MCSF** (fattore stimolante delle colonie del monocita-una citochina) che lo fa crescere e leggermente differenziare (il monocita presenta il recettore c - fms per mcsf). Infatti sulla cellula inizia ad apparire la **molecola proteica RANK (recettore)**, grazie alla quale la cellula va incontro ad ulteriore maturazione, ovvero la fusione, ma è ancora inattiva. **RANK-L** è proprio la molecola che viene attivata dall'osteoblasto. Infatti l'osteoblasto ha un **ligando**, molecola che ha affinità per un'altra (RANK-L), per il RANK e quindi si lega con esso: se il RANK è presente sui monociti in maturazione e disponibile le due cellule comunicano e a questo punto si innesca la maturazione dell'osteoclasto plurinucleato. Altra molecola importante è la **osteoprotegerina o OPG**, che protegge l'osso impedendo l'erosione e la degradazione. Essa è prodotta dagli stessi osteoblasti e va a legarsi al RANK-L e impedisce che RANK-L possa andare a legarsi su RANK del monocita: viene rotto il circuito e non ci sarà più degradazione dell'osso. Inoltre diminuisce nella donna in menopausa e quindi si ha uno sbilanciamento verso l'eccessiva erosione delle ossa.

L'attività di osteoclastogenesi avviene sotto il controllo del **PTH** (paratormone), che consente il rilascio del calcio dall'osso (erosione). Il paratormone attiva quindi la disintegrazione dell'osso, facendo diminuire il valore del calcio all'interno e aumentando il valore ematico. La **calcitonina** invece regola la quantità di calcio in senso opposto, mantiene o fa aumentare il calcio nell'osso. Quando il calcio va a finire sull'osso, automaticamente diminuisce nel sangue e viceversa.

Osteogenesi

Ci sono due modalità di ossificazione:

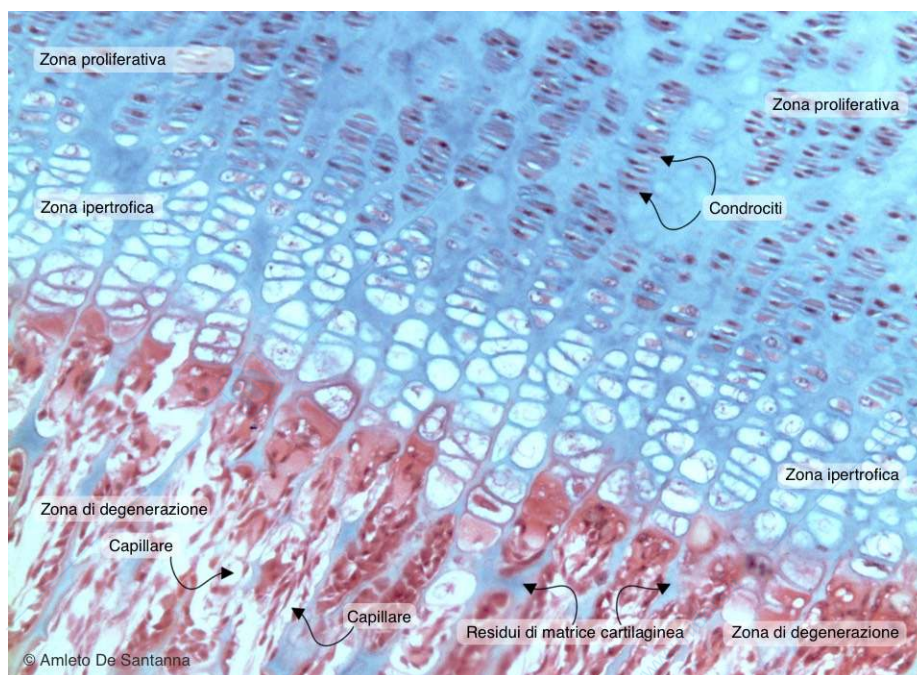
- **le ossa piatte** si ossificano per **MECCANISMO MEMBRANOSO** o intramembrana: non c'è cartilagine ma solo mesenchima, un tessuto immaturo embrionale. Infatti le cellule mesenchimali si sono addensate e poi, grazie a segnali ricevuti dall'ambiente, hanno incominciato ad evolvere verso osteoblasti maturi e a produrre la matrice; La matrice viene

prodotta generando gli osteoni nei quali poi verranno "bloccati" gli osteociti.

- le ossa lunghe si ossificano per **MECCANISMO ENCONDRALE**: si ha un modellino di cartilagine e successivamente la cartilagine viene sostituita dal tessuto osseo. La cartilagine viene proprio eliminata, non si trasforma. All'inizio l'osso è a fibre intrecciate ovvero **non è lamellare** (non sono disposte nello stesso ordine lamella dopo lamella) perché non è ancora completamente formato. Con il rimodellamento si arriva ad un osso compatto ben formato. Quello a fibre intrecciate non si trova mai nell'adulto se non quando l'osso si deve ricostruire a causa di una frattura.

Nel **meccanismo di ossificazione delle ossa lunghe** quello che succede è che si parte come sempre da tessuto mesenchimale. Questo tipo di ossificazione viene suddivisa a sua volta in una **endocondrale** e una **pericondrale**. L'endocondrale origina da cellule mesenchimali che tendono ad addensarsi e differenziarsi in condroblasti che iniziano a depositare matrice cartilaginea. I condroblasti evolveranno poi in condrociti originando i **gruppi isogeni** che diventeranno i **centri di ossificazione primaria**. Essi iniziano così a creare due sostanze principali che sono il **VEGF** che richiama vasi sanguigni e il **collagene di tipo X** indispensabile per la formazione del collagene di tipo I. Nello stesso tempo i condrociti iniziano a deporre **sali di calcio** e a creare una **calcificazione** della cartilagine (non è tessuto osseo). Questa cartilagine inizia però subito dopo a degradarsi e vi si insinuano al suo interno **vasi sanguigni e tessuto mesenchimale**. I vasi sanguigni trasporteranno **condroclasti** e **osteoblasti**. I primi degradano la matrice cartilaginea e i secondi depongono matrice ossea. Questo primo processo avviene a livello della diafisi dell'osso. Mentre sta terminando iniziano a formarsi dei centri di ossificazione secondari a livello delle epifisi (intorno al nono mese). Contemporaneamente all'ossificazione endocondrale avviene la pericondrale che è molto simile a quella intramembranosa. Nel tessuto iniziano a differenziarsi preosteoblasti che evolvono in osteoblasti e iniziano a deporre osteoide. L'osteoide verrà mineralizzato successivamente e si formerà tessuto non lamellare e poi lamellare. Mano a mano che i due processi continuano, all'interno dell'osso neoformato si crea un centro di degradazione che separa il centro di ossificazione primario dal secondario in 2 estremità. Si forma così un **canale centrale** e 2 dischi di

accrescimento di cartilagine ialina dette **piastre epifisarie**. Nella piastra epifisaria/metafisaria ci sono diverse zone visibili molto bene a microscopia: una zona di **riserva cartilaginea** in cui sono presenti svariati gruppi isogeni, una **zona proliferativa** dove i condrociti proliferano, una **zona di maturazione** dove i condrociti iniziano ad ingrandirsi, una **zona di ipertrofia e di calcificazione** dove continua la maturazione e iniziano a deporre sali di calcio per calcificare la cartilagine. Seguono poi una zona di **degenerazione cartilaginea** in cui i condrociti iniziano a morire e il tessuto è pervaso di vasi sanguigni e cellule osteogeniche ed infine una **zona osteogenica** in cui osteoblasti attivi formano osso non lamellare.



accrescimento osseo

Finché permane della cartilagine tra il centro di ossificazione primario e quello secondario si avrà la possibilità di far allungare l'osso (fino circa ai 30 anni). La lunghezza dell'osso definitiva si ha nel momento della pubertà. Successivamente al posto della cartilagine avremo una linea epifisaria.

Le ossa non crescono solo in allungamento ma anche in diametro, grazie ai preosteoblasti (cellule osteoprogenitrici) della parte interna del periostio. Questi si differenziano in osteoblasti e iniziano a fare il loro lavoro.

Fattori implicati nell'osteogenesi

I fattori implicati sono quelli delle proteine, vengono attivati dei geni che fanno sì che venga prodotta la proteina correlata.

- **BMP-7** (*bone morphogenetic protein*): proteina membra della famiglia TGF (fattore di crescita trasformante) che svolge un ruolo cruciale nella sintesi di nuovo tessuto osseo.
- **CBF-1** (*core binding factor*): fattore trascrizionale che va ad attivare la trascrizione di un tratto genico per il differenziamento delle cellule osteoblastiche. Il CBF-1 è stato scoperto essere il responsabile dell'ossificazione.
- **OSTEOPONTINA**: proteina che fa da ponte, sigilla l'osteoclasta nella lacuna di Howship delimitando una zona a pH acido;
- **OSTEOCALCINA**: marcatore di tessuto osseo e si ritiene intervenga nella mineralizzazione.

Mineralizzazione dell'osso

Le cellule importanti per la mineralizzazione sono gli **osteoblasti**, che hanno già prodotto fibre di collagene (viste al microscopio sia in sezione longitudinale che trasversale).

L'ossificazione è riconosciuta al microscopio per la presenza di macchie nere.

Le cellule producono delle **vescicole**, le quali vengono rilasciate e si formano poi per precipitazione dei **sali di calcio**. All'interno delle cellule ci sono proteine acide cariche negativamente che legano il calcio, chiamate **sialoproteine**, e lo mantengono in soluzione. È presente anche la **fosfatasi alcalina** e la **pirofosfatasi**, enzimi che spostano il fosfato liberato dall'ATP. Questo si lega al calcio e quindi il prodotto precipita formando dei nuclei di calcificazione. La membrana della vescicola è formata da un doppio strato fosfolipidico e si scioglie dopo che ha svolto la sua funzione.

I primi nuclei di precipitazione partono vicino al collagene: il collagene di tipo uno presenta un periodismo (60 nm di fibra e 30 di spazio vuoto a causa dello sfasamento). Dove c'è lo spazio libero comincia ad esserci la precipitazione del sale.

Sono presenti anche una minima quantità di fibre elastiche, perché se viene tolta la parte inorganica serve qualcosa che fornisca la capacità elastica all'osso. Infine c'è una parte amorfa, costituita da pochi

proteoglicani, poca acqua e proteine di adesione (fibronectina, osteonectina e proteine acide che legano il calcio). Sono presenti anche proteine dipendenti dalla vitamina K, come l'osteocalcina, fattori di crescita in quantità basse (TGF, IGF1).

rimodellamento osseo

L'osteoclasta erode fino ad un limite massimo e poi comincia il riempimento, man mano si formano le lamelle una sull'altra fino alla rimanenza di un canale cilindrico che è il canale di Havers. Il rimodellamento serve perché l'osso deve cambiare forma nel corso della crescita: per esempio il cervello di un neonato è piccolo e quindi il raggio di curvatura delle ossa che lo proteggono è minore, quando il cervello aumenta di dimensioni, anche il raggio di curvatura deve aumentare.

Oppure se le forze che devono esercitare le ossa lunghe cambiano, l'osso viene rimaneggiato perché altrimenti non sarebbe in grado di compiere la forza richiesta. Quindi l'ambiente e le forze aiutano a rimaneggiarlo.

Patologie ossee

- **OSTEOPOROSI:** colpisce le persone anziane, nelle quali l'osso viene eroso di più perché non si ha il giusto equilibrio tra rigenerazione e degradazione e quindi l'osso risulta molto più fragile. Questo fenomeno è spesso dovuto alla diminuzione degli estrogeni durante la menopausa e, infatti, è una malattia che colpisce maggiormente le donne;
- **OSTEOMALACIA:** mancanza di [vitamina D](#), importante per la mineralizzazione. Se manca, si forma un osso molle e deformato. Nei giovani questa mancanza causa il rachitismo;
- **MORBO DI PAGET:** osteoclasti iperattivi che continuano ad erodere il tessuto osseo, l'osso che si crea è sempre intrecciato (non lamellare), quindi immaturo, e perciò molto fragile;
- **TUMORE DELLE OSSA:** si può avere quello benigno, che rimane in sede, o quello maligno (osteosarcoma), che va in metastasi.

tessuto sanguigno

Il sangue o tessuto sanguigno è una tipologia di tessuto connettivo liquido.

Forma circa il 10% del peso di una persona adulta. Un individuo di 60 kg quindi contiene circa 6 litri di sangue.

Le funzioni del tessuto sanguigno sono diverse ed in particolare:

- trasportano gas, nutrienti e prodotti di scarto. I gas vengono trasportati dall'emoglobina.
- concorre alla difesa immunitaria del corpo
- controllo del PH mantenendo l'equilibrio idrosalino
- regolazione della temperatura corporea tramite vasodilatazione e vasocostrizione
- regola la pressione osmotica

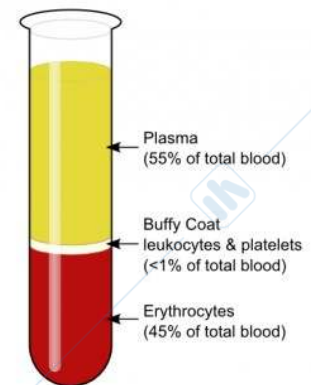
Quali sono gli elementi del sangue?

Esso è costituito da una matrice extracellulare liquida che prende il nome di plasma e una componente cellulare di eritrociti (globuli rossi), leucociti (globuli bianchi) e piastrine.

Il plasma privato del fibrinogeno (responsabile della coagulazione) prende il nome di siero.

Effettuando un prelievo del sangue e utilizzando anticoagulanti notiamo come gli elementi più pesanti sono gli eritrociti che tendono a depositarsi sul fondo della provetta (45%), abbiamo successivamente una linea biancastra lucida composta da leucociti e piastrine (1%) e poi abbiamo una quantità di materiale trasparente con colore giallastro che è il plasma (54%).

Il volume di eritrociti rispetto al sangue è detta ematocrito.



oss: quando gli sportivi si dopano aumentano gli eritrociti per aumentare l'ossigenazione

In assenza di anticoagulanti (es. eparina) da una provetta di sangue si può ottenere invece il **siero** composto da plasma senza fibrinogeno e il coagulo che è un ammasso gelatinoso composto da globuli rossi, globuli bianchi, piastrine e la fibrina che è la forma attiva del fibrinogeno (coagulante).

Lo studio delle proteine del sangue avviene attraverso l'elettroforesi su gel che sfrutta il loro punto isoelettrico.

Tra le tante troviamo:

- **Albumina**: indispensabile per il controllo della pressione osmotica del sangue. Funziona però anche come trasportatore di sostanze idrofobiche e in minima parte come riserva proteica.
- **Gamma globuline**: giocano un ruolo nella difesa del corpo in quanto sono gli anticorpi
- **Macroglobulina alfa**: inibitore della proteasi
- **Lipoproteine**: servono per il trasporto lipidico (es. colesterolo)
- **Transferrina**: trasporto di ferro
- **Fibrinogeno**: coagulazione del sangue (forma attiva fibrina)
- **Feto proteine come CEA**: sono proteine fetali. La CEA svolge un ruolo importante come marker tumorale.

L'emoglobina non può essere inserita nelle proteine del sangue in quanto è presente non nel plasma ma sui globuli rossi.

pressione osmotica

La pressione osmotica nel sangue è importantissima in quanto gioca un ruolo fondamentale nel passaggio delle sostanze verso le cellule a livello arterioso e verso i capillari a livello venoso. A livello arterioso la pressione interna al vaso sanguigno (pressione idrostatica) risulta maggiore della pressione osmotica esterna. La pressione osmotica è definita come la pressione da applicare alla soluzione per far sì che non avvenga il passaggio di solvente attraverso la membrana semipermeabile (in questo caso i capillari). Tornano a noi, se la pressione idrostatica è maggiore della pressione osmotica questo fa sì che l'acqua tenda a uscire dal capillare. A livello venoso invece accade esattamente il contrario. La pressione idrostatica è minore di quella osmotica e questo richiama all'interno il solvente dall'esterno. Da notare che la pressione osmotica non varia ma è quella idrostatica che deve variare tra arterie e vene per far sì che funzioni il circolo sanguigno.

L'albumina è una proteina che svolge un ruolo fondamentale perché è la responsabile di circa l'80% della pressione osmotica. In particolare essa è carica negativamente e riesce a trattenere gli ioni a carica positiva all'interno del compartimento sanguigno.

A livello degli eritrociti la pressione osmotica diventa ancora più importante. Se posiziono un eritrocita in un plasma isotonico rispetto all'interno del globulo rosso non si ha scambio di solvente attraverso la membrana semipermeabile della cellula. In caso io lo posizionassi in una soluzione ipertonica (alta concentrazione di soluto rispetto all'interno dell'eritrocita) il solvente contenuto nel globulo tenderebbe a uscire facendolo raggrinzire. Se io invece posiziono il globulo rosso in una soluzione ipotetica il plasma sanguigno penetrerebbe all'interno dell'eritrocita o lo farebbe scoppiare.

lipidi

Nel sangue troviamo delle proteine che hanno il compito di trasportare materiale lipidico. Una delle componenti più importanti che vanno a trasportare è il colesterolo. È l'unico modo per trasportare tali sostanze idrofobiche nel plasma che è composto principalmente da acqua. Tra le diverse troviamo le **HDL** (High density lipoprotein) e le **VLDL** (Very Low Density lipoprotein). Esistono anche i chilomicroni che vengono assunti attraverso l'alimentazione e sono più leggeri.

glucidi

I glucidi o zuccheri sono i responsabili della nostra energia. In particolare modo il glucosio è lo zucchero che prevale a livello sanguigno.

La glicemia è proprio il valore che ci da la quantità di zucchero presente nel sangue. Il valore medio è tra **0,8-1,2%**.

Durante il pasto i valori aumentano ma essi vengono controllati da appositi ormoni come l'insulina e il glucagone.

L'insulina specialmente ne diminuisce la concentrazione e il glucagone la fa aumentare.

Patologie legate al malfunzionamento di questo ormoni o comunque legate a squilibri glicemici sono quelle diabetiche.

elettroliti

Sono ioni come il calcio, il sodio, il cloro, il potassio, il bicarbonato ecc.

Sono importanti per il mantenimento della pressione osmotica.

cellule del sangue

Le cellule del sangue sono come già visto globuli rossi(eritrociti), globuli bianchi(leucociti), piastrine.

Essi hanno durata vitale differente e sono colorabili in modo diverso in quanto presentano cariche differenti.

Le colorazioni più utilizzate sono l'eosina e il blu di metilene.

globulo rosso o eritrocita

La cellula si presenta come un disco biconcavo. In sezione presenta una colorazione più intensa all'esterno rispetto all'interno, questo vuol dire che in quella zona c'è un maggior numero di proteine.

La dimensione è di circa **7,2** micron a livello del diametro e di **3** a livello dello spessore.

La loro particolare forma a disco biconcavo ci garantisce una maggiore superficie e questo permette un **miglior scambio dei gas**.

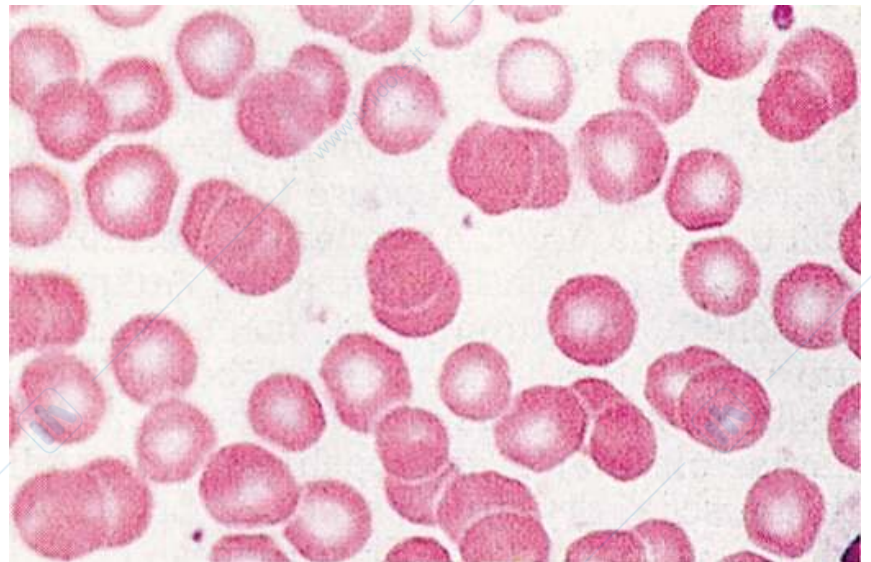
L'eritrocita riesce a creare questa particolare forma perché non presenta il nucleo e organelli citoplasmatici.

Contiene solo uno scheletro di membrana che gli permette un'alta deformabilità.

Gli organuli citoplasmatici sono presenti nei reticolociti (precursori degli eritrociti) ma poi vengono espulsi.

L'eritrocita non avendo un nucleo non riesce a sostenere un metabolismo particolarmente attivo: non riesce neppure a riparare i propri danni o comunque sostituire proteine degradate.

Nonostante ciò ha una vita media molto lunga di circa **120 giorni** in quanto non devono svolgere molte funzioni se non quella principale di trasportare i GAS: questo permette loro di non degradarsi facilmente.



La proteina più importante presente all'interno è l'emoglobina che ha funzione di trasporto. E' composta da 4 catene polipeptidiche con

all'interno un **gruppo eme** che è un complesso non proteico contenente un **atomo di Ferro** in grado di legare O₂ e CO₂.

L'**energia** per la vita la prendono da una **glicolisi anaerobica** non particolarmente efficiente perchè avviene senza ossigeno ma sufficiente per il compito che devono svolgere.

In particolare utilizzano tale energia per la **pompa sodio potassio ATPasica**.

Gli eritrociti così come tutte le cellule del sangue vengono prodotte a livello del midollo emopoietico e vengono degradati a livello di milza o fegato.

Il **reticolato** di cui parlavamo in precedenza è costituito da una proteina dimerica (Due catene, alfa e beta) che prende il nome di **spectrina** che crea una sorta di cupola internamente all'eritrocita. Questa cupola è ancorata in diversi punti alla membrana con complessi proteici formati da **actina, tropomiosina e proteina 4.1**.

Troviamo altre proteine associate all'eritrocita come:

- **Glicoforina**: proteina transmembrana con residui glucidici. La parte glucidica è responsabile dei vari gruppi sanguigni.
- **Proteine canale di banda 3**: sono semplicemente proteine angiporto che porta all'esterno lo ione bicarbonato e all'interno ione cloro.
- **Proteina RH**: proteina che determina il gruppo sanguigno. Se è presente sulla membrana dell'eritrocita l'individuo si dice RH+ altrimenti RH-.

gruppi sanguigni

I gruppi sanguigni vengono determinati oltre dal fattore RH anche dal glucide attaccato alle glicoforine di membrana.

Esistono:

- **A**: Presenta l'antigene A e l'anticorpo contro B
- **B**: Presenta l'antigene B e l'anticorpo contro A
- **0**: Non presenta antigeni ma presenta anticorpi contro A e B
- **AB**: Presenta l'antigene A e B ma non presenta anticorpi

Il gruppo 0 è donatore universale, questo vuol dire che il sangue di un individuo con eritrociti 0 può essere donato a chiunque. Più nello specifico deve anche essere RH- e quindi non presentare nemmeno il fattore RH.

Non vale però il contrario: se ad un individuo zero viene dato sangue di un altro gruppo questo verrà attaccato perché saranno presenti gli anticorpi contro gli antigeni A e anche B.

anemia falciforme

alterazione degli eritrociti che appaiono a forma di falce con il citoscheletro non funzionale per la deformazione.

Questo causa problemi di mancanza di ferro (anemia), bassa efficienza negli scambi gassosi e nello stesso tempo si possono formare coaguli o ostruzioni dovuti all'indeforabilità della cellula.

alterazione della spectrina

L'alterazione della spectrina modifica la possibilità dei globuli rossi di deformarsi e non sono atti a trasportare ossigeno.

Tali globuli vanno incontro a morte precoce portando ad anemia.

ittero

la caratteristica dell'ittero è quella di donare un colorito giallastro alla pelle.

Questo è dovuto al fatto che i globuli rossi vanno incontro a morte molto rapidamente e in grande quantità causando un aumento di bilirubina nel sangue (pigmento giallo che deriva dal catabolismo dell'emoglobina contenuta negli eritrociti).

globuli bianchi

I globuli bianchi svolgono un ruolo fondamentale nella difesa dell'organismo.

Sono in proporzione 1 a 800 rispetto agli eritrociti quindi sono molto pochi in confronto; inoltre presentano un nucleo e non sono di colore rosso in quanto non presentano emoglobina (hanno una funzione completamente diversa dagli eritrociti).

I leucociti o globuli bianchi si dividono in due classi:

- **granulociti polimorfonucleati** che si suddividono in: **neutrofili**, **eosinofili**, **basofili**
- leucociti **mononucleati** o **agranulociti**: si dividono in **linfociti** e **monociti**

I **granulociti polimorfonucleati** sono chiamati così in quanto contengono granuli e presentano il nucleo lobato in uno o più lobi.

I lobi proseguono in ordine decrescente in numero dai neutrofili ai basofili.

Si distinguono in neutrofili per il 50-70% dei leucociti, eosinofili per l-5% e basofili per meno dell'1%.

Il loro nome è legato alla colorazione dei granuli.

I neutrofili non assumono colorazione, gli eosinofili sono affini a coloranti acidi (eosina-rosso), i basofili sono affini a coloranti basici (ematossilina-blu).

Gli **agranulociti** invece non presentano lobi e sono monociti (8-10%) e linfociti (30-40%).

Non presentano lobi ma presentano granuli che però sono poco evidenti e reagiscono poco alle colorazioni.

Hanno ruolo nella difesa del corpo da sostanze patogene.

Studiamoli ora nel dettaglio.

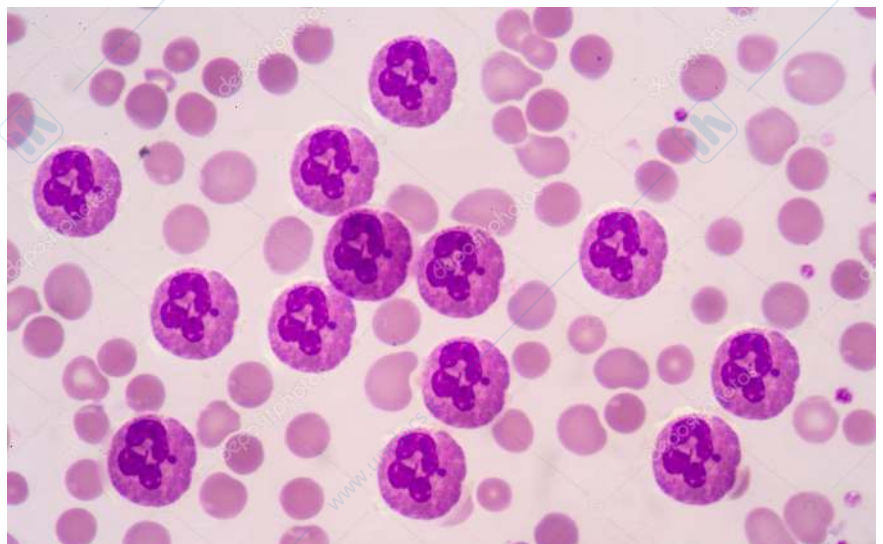
neutrofili

I neutrofili compaiono con il nucleo suddiviso in lobi.

Può essere principalmente composto da **2-3 lobi** fino ad arrivare a **5** quando sono più maturi.

Dato che presenta tale nucleo fa parte della categoria dei polimorfonucleati.

Le dimensioni si stagliano tra i **12 e i 14** micron di diametro. Presenta 3 tipi di granuli che adesso



andremo a studiare e un recettore per la parte FC (frammento cristallizzabile) delle IgG e IgM.

1. **Granuli primari**: sono i più grandi e sono lisosomi. Contengono quindi diverse proteine come: **idrolisi acide** (rompono peptidi con l'aggiunta di acqua in ambiente acido), **mieloperossidasi** (perossidasi: capacità ossidante), **difensine**, **catepsina G** (proteasi).

Essendo lisosomi sono contenuti all'interno anche degli eosinofili e dei basofili.

2. **Granuli secondari**: contengono molecole infiammatorie come **lisozimi** (battericida), **istaminasi**, **collagenasi IV**.

3. **Granuli terziari**: contengono principalmente **fosfatasi** (eliminano gruppi fosfato) e **metalloproteasi**. Queste ultime sono proteasi attivabili da fattori metallici e servono per degradare ad esempio la matrice dei tessuti connettivi per permettere il passaggio dei neutrofili.

Il compito dei neutrofili non si svolge nel sangue ma altrove, nei vasi tessuti e usano i vasi solo per spostarsi dove sono richiesti.

Vengono richiamati da **stimoli chemiotattici** e svolgono fagocitosi.

Il batterio che deve essere degradato viene riconosciuto dalle immunoglobuline (la IgG principalmente) ed elementi del complemento (opsonine).

I neutrofili riconoscono il batterio attraverso recettori per la parte FC dell'anticorpo e recettori per le opsonine.

Accade quindi che il batterio viene fagocitato e degradato per mezzo degli enzimi dei suoi granuli.

In particolar modo il batterio è sottoposto a un processo di ossigenazione in cui **perossido di idrogeno** e **anione superossido** uccidono il microorganismo.

Il **neutrofilo** secerne anche **interleuchina 1** che ha il compito di aumentare la temperatura corporea per facilitare l'uccisione del batterio.

Il neutrofilo circola nel sangue e viene richiamato in caso di bisogno nei vari tessuti.

Una volta svolta la loro attività vanno incontro a morte in questi tessuti e non rientrano nel circolo sanguigno.

Normalmente si distinguono 3 pool dei neutrofili:

- **Riserva o stoccaggio**: presenti a livello del midollo

- **Circolante**: presenti nel circolo sanguigno

- **Marginale**: Presenti nei capillari, pronti all'azione

eosinofili

Sono i granulociti più grandi che esistano e raggiungono i 12-17 micron di diametro.

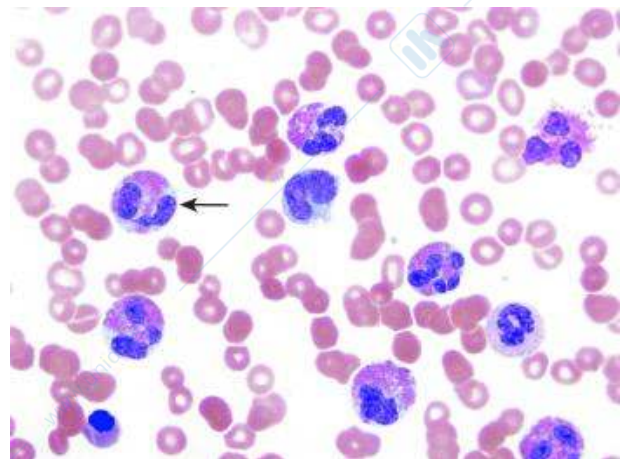
Il loro nucleo è **bilobato** e presentano granuli facilmente colorabili con eosina (colorante acido).

I granuli sono primari (lisosomi) e secondari (specifici).

La loro basicità dipende dalla presenza di proteine basiche come la **proteina basica maggiore**.

Nei granuli secondari è contenuto un **cristalloide** cioè una proteina basica che ha perso la sua attività enzimatica.

Normalmente circolano nel sangue per 3-8 ore e poi extravasano. Possono vivere nei tessuti per circa 8-12 giorni dove vi



muoiono senza tornare nel circolo sanguigno.

Hanno azione antiparassitaria e sono anche responsabili di **fenomeni allergici**.

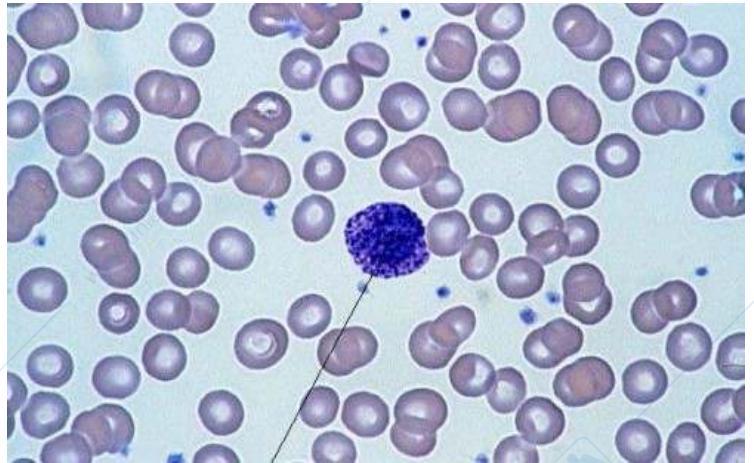
Possiedono inoltre recettori per la parte **FC delle IgE**.

basofilo

Il granulocita basofilo ha dimensione intermedia tra gli eosinofili e i neutrofili e si staglia tra i **14 e i 16 micron**.

Il nucleo è **bilobato** come negli eosinofili ma è nascosto dai **granuli** fortemente colorati di blu dall'ematossilina (colorante basico).

I basofili con determinati coloranti come il **blu di toluidina** prendono parte al fenomeno di **metacromasia** portando i granuli a un colore violaceo (come nei mastociti). Come i mastociti questi contengono molecole come **istamina** ed **eparina** responsabili dei fenomeni allergici. I granuli contengono anche **proteoglicani solfati come eparina solfato**.



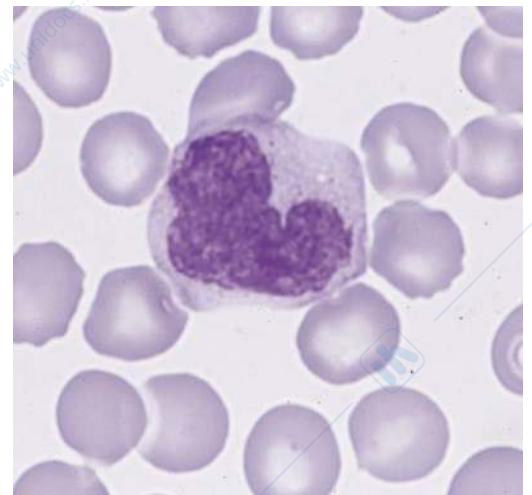
Anch'essi vengono richiamati per stimoli chemiotattici e non ritornano nel circolo sanguigno.

oss: i mastociti presentano quindi caratteristiche comuni ai basofili in quanto contengono istamina e derivano entrambi dal midollo ma devono essere considerati come una linea cellulare a parte.

agranulociti: monociti

Il monocita è il padre precursore del macrofago. È una cellula di dimensioni molto grandi, fino ai **20 micron di diametro**. Il nucleo è a forma di **ferro di cavallo**. Presenta piccoli **granuli** nel citoplasma per cui si dice abbia un citoplasma purulento. Questi diventeranno i **lisosomi** nei macrofagi.

Anch'essi rispondono per stimoli chemiotattici. Circolano **per 3 giorni** nel sangue e poi migrano nei vari tessuti dove si differenziano nei diversi macrofagi.



extravasione leucocitaria

Processo chiamato anche **diapedesi**. E' un processo che porta all'esterno del sistema sanguigno le cellule sopracitate per far si che agiscono nei tessuti dove vengono richiamate.

Quello che accade è che per mezzo di **selectine** presenti sulla superficie luminale del vaso tali cellule se richiamate da apposti segnali chemiotattici iniziano il **rolling** ovvero un rotolamento sulla parete del vaso.

Piano piano perdono velocità e si legano da interazioni con **integrine**. Una volta ferme le cellule relative si deformano e riescono a penetrare attraverso il vaso.

Tutte le cellule agiscono assieme e si richiamano a vicenda creando un meccanismo complesso ma efficiente per risolvere la minaccia e riparare il tessuto danneggiato.

linfocita

Il linfocita comprende circa il 30-40% di tutti i leucociti circolanti nel sangue.

Essi non muoiono dopo un singolo utilizzo e riescono addirittura a ritornare nella circolazione sanguigna.

Il linfocita si presenta in forma **inattiva** e **attiva**.

Quando è **inattivo** il citoplasma è scarso e il nucleo è molto denso.

Il linfocita si **attiva** quando incontra un fattore esterno. Il nucleo e il citoplasma si ingrandiscono e iniziano a comparire anche dei granuli citoplasmatici.

Diventano così **Large Granular Lymphocytes** o LGL.

I linfociti servono per la **difesa specifica** dell'individuo in quanto lasciano una memoria nel sistema dopo aver agito.

Possono esistere tre tipi di linfociti che dipendono dal luogo di maturazione del linfoblasto:

- Linfociti T**: maturano nel timo
- Linfociti B**: maturano nel midollo
- Linfociti NK o natural killer**: maturano nel midollo

Per quanto riguarda le ultime cellule del sangue che andremo a studiare ci sono le piastrine anche chiamate **trombociti**.

trombociti

Le piastrine sono frammenti cellulari privi di nucleo che derivano dal **megacariocita** ovvero una cellula molto grande che ha subito diverse duplicazioni del DNA (endomitosi) senza subire divisione cellulare. Il loro diametro è di circa 2-4 micron quindi sono molto piccoli rispetto a tutte le cellule precedenti.

Nonostante le loro dimensioni minime esse presentano un sistema citoscheletro straordinariamente complesso.

Esse presentano una **banda marginale di microtubuli** alla periferia del citoplasma associata ad actina e miosina. Questo costituisce un apparato contrattile.

All'interno della banda marginale e diffuso per tutto il citoplasma si trova il **sistema tubulare denso** costituito da sottili tubuli che contengono principalmente ioni calcio. E' presente inoltre il **sistema**

canalicolare connesso alla superficie che è in continuità con l'ambiente esterno attraverso **invaginazioni** della membrana plasmatica.

I granuli presenti nelle piastrine si fondono con il SCCS per rilasciare il loro contenuto all'esterno.

Abbiamo tre tipi di granuli:

1. Granuli alfa: di dimensioni e forma variabile, contengono proteine di **adesione cellulare**, fattori della **coagulazione** e fattori di **crescita** per la riparazione tissutale. Tra i tanti troviamo l'FP4 (fattore piastrino 4), la trombospodina il PDGF, il VWF (fattore di von Willebrand)
2. Granuli densi: contengono ATP, ADP, ioni calcio, ioni magnesio e serotonina

Ovviamente a livello della membrana si trovano proteine transmembrana che servono per l'adesione delle piastrine.

porpora trombocitopenica idiopatica

Malattia legata a un basso numero di piastrine e quindi a una difficoltà nella coagulazione del sangue.

attivazione delle piastrine

Le piastrine nel momento in cui si attivano variano leggermente la loro forma tondeggianti e rilasciano prolungamenti. Nello stesso tempo proteine transmembrana cambiano la loro composizione.

Appena si rompe la continuità del vaso vanno ad agire con il collagene danneggiato del tessuto e parte il processo di coagulazione.

1. Le piastrine si attaccano sul luogo della lesione e formano un tappo. I granuli rilasciano **ADP**, **serotonina** (vasocostrizione) e **trombassano** (richiama altre piastrine)
2. Le piastrine rilasciano anche **trombina** che stimola l'attivazione del **fibrinogeno**. La fibrina forma una rete che imbriglia le piastrine ma anche i globuli rossi.
3. Si genera nuovo epitelio e si degrada per mezzo di enzimi il trombo rosso (piastrine+fibrina+globuli rossi).

trombosi

Si ha un coagulo che prosegue nel circolo sanguigno e può bloccarlo

sistema immunitario

Il nostro corpo è esposto in continuazione ad agenti patogeni che possono penetrare all'interno del nostro organismo producendo malattie, a volte letali. Per combattere questi patogeni il nostro organismo ha sviluppato un sistema specifico, il sistema immunitario.

Tre sono i meccanismi principali di difesa:

-**Meccanismi di protezione superficiale**: rappresentano la prima linea di difesa. Ne è un esempio l'epidermide che salvo lesione protegge molto bene il nostro corpo con il suo epitelio squamoso pluristratificato cheratinizzato.

Altri esempi sono sostanze antibatteriche come le difensine prodotte dalla cavità orale oppure i lisozimi contenuti nella saliva e nelle lacrime. Altro esempio è il muco presente sulle ciglia dell'epitelio colonnare pseudostratificato delle vie respiratorie.

Importante è il mantenimento di acidità all'interno dello stomaco o della vagina che impedisce la riproduzione di batteri.

-Immunità innata: è una risposta del sistema immunitario naturale e specifica. È una risposta rapida e generica contro un patogeno che provoca infiammazione e non "impara" per migliorare l'attacco in un futuro.

Tra le cellule che ne fanno parte ci sono tutti i leucociti tranne i linfociti che faranno parte della risposta adattiva.

La risposta specifica è una tappa essenziale per il richiamo dei linfociti che svolgeranno l'immunità specifica.

Il sistema innato serve in poche parole a una difesa generica fino a che non si è sviluppata una risposta specifica per quel patogeno.

-Immunità adattiva: è una risposta immunitaria che ci mette più tempo per agire in quanto deve creare una risposta specifica per quel determinato antigene massimizzando l'efficienza dell'attacco.

Importantissimo è il ricordo immunologico di questo sistema. Quello che succede è che rimane nel sistema un ricordo di quell'antigene, anche per tutta la vita.

Questo porta a un attacco rapido da parte del sistema immunitario specifico se il corpo dovesse trovarsi ancora a contatto con lo stesso antigene.

I responsabili dell'immunità specifica sono i linfociti:

1. I linfociti B sviluppano una risposta **umorale** e agiscono tramite anticorpi
2. I linfociti T sviluppano una risposta **cellulare** in quanto agiscono in prima persona.

Il **sistema adattivo e innato** comunicano strettamente tra di loro; ognuno di esse non potrebbe funzionare senza l'esistenza dell'altro.

I linfociti B e T

I linfociti T sono circa il 30% ma nel circolo non si riconoscono i B e i T. **I B normalmente hanno un reticolo endoplasmatico molto grande ed efficiente in quanto producono anticorpi** cosa che non fanno i linfociti T. La loro vita è di circa 2-3 settimane e dopo aver agito rimangono le cellule della memoria immunologica.

Come si riconoscono i linfociti B piuttosto che i T?

Abbiamo marcatori specifici sulla loro superficie.

I **linfociti B** presentano il marcatore **BCR (B cell receptor)**. La frazione legante del recettore è composta da un **anticorpo** ancorato alla membrana che, come tutti gli anticorpi, ha un sito legante l'antigene unico e determinato casualmente. Quando una cellula B viene attivata dal suo primo incontro con un antigene che si lega al suo recettore (il suo "antigene affine"), la cellula prolifera e si differenzia per generare una popolazione di **plasmacellule B** che secernono l'anticorpo e cellule B di memoria.

Il **BCR** è associato ad un **eterodimero** (legato assieme con ponti disolfuro) che ha il compito di trasdurre il segnale.

I linfociti T invece presentano il **TCR (T cell receptor)** a due catene.

L'antigene che entra all'interno del nostro organismo entra in contatto con i linfociti attraverso il BCR per i B e attraverso il TCR per i T. Quello che accade è che l'antigene è specifico e quindi andrà a legarsi a solo un linfocita che presente quel determinato recettore BCR o TCR.

Quando un antigene entra in contatto con i linfociti questi si attivano e iniziano a duplicarsi.

Il linfocita quindi clona se stesso e parte dei cloni vengono utilizzati per l'attacco dell'elemento estraneo mentre gli altri verranno utilizzati come cellule della memoria.

Per quanto riguarda i linfociti B il B cell receptor legherà l'antigene con conseguente clonazione del leucocita.

A questo punto esso si dividerà in cellule della memoria e in cellule effettrici.

Queste ultime si trasformano in **plasmacellule** e queste iniziano a produrre **anticorpi** per legare l'antigene.

Il linfocita T non produrrà anticorpi ma agirà in prima persona tramite meccanismi differenti.

Il principio dei vaccini si basa proprio sulla risposta specifica. In un primo momento si stimola la produzione di linfociti e anticorpi per quel determinato antigene. In un secondo richiamo a distanza di anni quello che accade è che il corpo svilupperà un sistema specifico ancora più efficiente.

ricombinazione VDJ

La ricombinazione VDJ è un processo di ricombinazione genetica che avviene nei linfociti immaturi durante la loro differenziazione negli organi linfonodi.

Quello che succede è che vengono ricombinati i frammenti genici V D e J che andranno a costituire i molteplici recettori per gli antigeni presenti come TCR o BCR. Questo processo è responsabile dell'eterogeneità dei recettori.

organi per la difesa secondaria

1. **MALT**: tessuto linfoide associato alla mucosa e ne fanno parte:

- **GALT**: tessuto linfoide associato all'intestino ricco di linfociti. Le Tonsille ne fanno parte.

- **BALT**: tessuto linfoide associato alle vie aeree

2. **Milza**: organo linfoide contenente linfociti B e T ma con funzione anche di emocataresi

3. **Circolazione linfatica**: sistema circolatorio pieno di linfa che ha il compito di trasportare anche le cellule immunitarie.

In particolare i linfociti si accumulano in sacche dette linfonodi in punti strategici del nostro organismo.

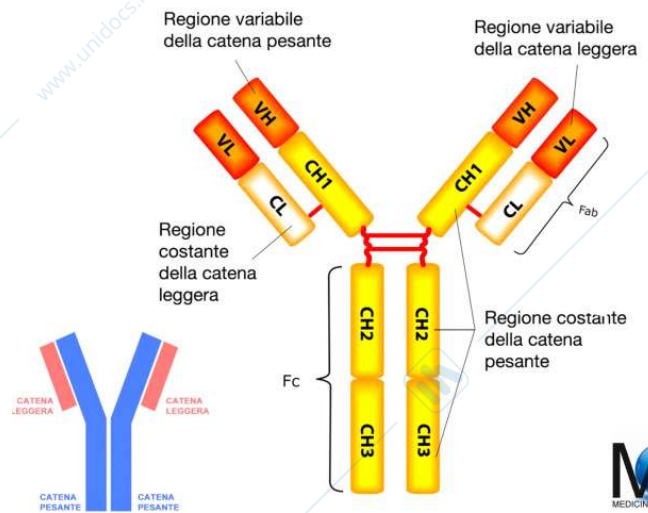
anticorpi

Gli anticorpi sono proteine molto complesse formate da due catene, **2 pesanti e 2 leggere**.

Catena pesante e leggera sono unite da ponti disolfuro così come le due catene pesanti.

Possiamo inoltre dividere l'immunoglobulina in un frammento Fc detto frammento cristallizzabile o costante e un frammento FaB (Fragment antigen binding).

Ogni catena pesante è composta una sequenza di 4 domini Ig mentre ogni catena leggera solo da 2. Ogni dominio FaB contiene una catena leggera e una parte di catena pesante ed entrambi sono costituite da una parte costante e da una parte variabile (CH e CL) La parte variabile VH (Heavy) e quella variabile VL (Low) servono per l'attacco dell'antigene.



Ci sono 5 classi principali di immunoglobuline:

- IgE: sono le uniche che possono legarsi al mastocita. Scatenano risposte allergiche.
- IgG: sono le più importanti in quanto incitano l'attività fagocitaria. Sono le uniche che attraversano la placenta e proteggono il feto.
- IgA: si trovano dimeriche a livello delle mucose ad esempio quella intestinale o respiratoria. Originano al di sotto dell'epitelio e raggiunge il lume per mezzo di transitosi mediata da un recettore. A livello intestinale parte di questo recettore rimane attaccato per impedire un digerimento dell'immunoglobulina.
- IgD e IgM: si trovano solamente sulla superficie dei linfociti B immaturi e la loro funzione è quella di attivarli qualora entrassero in contatto con l'antigene.

Come agiscono gli anticorpi?

In diversi modi come:

- Attaccano sostanze tossiche andando a neutralizzarle (venivano usati ad esempio contro la neurotossina della rabbia e venivano estratti da sieri animali)
- Blocco del sistema dell'antigene interferendo con il loro metabolismo
- Legaggio dell'immunoglobulina con l'antigene creando un sistema multi anticorpi-antigene che permette il riconoscimento da parte di cellule fagocitate come macrofagi o neutrofili.
- L'anticorpo si può legare ad una cellula infettata da un virus. Questa viene perforata inducendone la morte.

osservazione: gli anticorpi vengono utilizzati per marciare ad esempio delle proteine nel nostro corpo.

La ricerca di eventuali metastasi tumorali avviene in questo modo.

I linfociti vengono prodotti a livello del midollo emopoietico come prelinfociti e poi maturano come visto o all'interno del midollo o all'interno del timo.

Questi poi vengono rilasciati nel circolo e proliferano negli organi secondari solo in presenza dell'antigene corrispondente.

Come organi linfatici secondari si intende ad esempio la milza, i linfonodi piuttosto che i tessuti MALT.

anticorpi monoclonali Mab del 1975

Gli anticorpi quindi come visto hanno la funzione di neutralizzare tossine, uccidere cellule infette da Virus piuttosto che incitare l'attività fagocitica.

Siamo stati in grado di sfruttare questi anticorpi artificialmente per curare eventuali malattie.

Nello specifico l'idea è quella di creare tanti anticorpi uguali e utilizzarli specificatamente contro una specifica malattia.

Per far ciò è stata sviluppata una tecnica che vede la fusione tra un mieloma (linfocita B tumorale) e un linfocita B normale.

Il linfocita è stato opportunamente selezionato per la produzione di un solo tipo di anticorpo.

Unendo le due cellule si crea così un Ibridoma con un genoma costituito da metà dei geni di uno e metà dei geni dell'altro.

L'ibridoma riesce così a produrre l'anticorpo selezionato ma in particolare essendo una cellula tumorale non può morire.

Questo permette la creazione di tutti gli anticorpi che voglio.

linfociti T

Si suddividono in 3 classi principali:

- **citotossici:** sono quelli effettivamente adibiti all'azione. Contrastano direttamente le sostanze non self.
- **T Helper:** hanno funzione regolatoria. Modulano positivamente la risposta immunitaria e dei citotossici.
- **regolatori/soppressori:** modulano negativamente la risposta immunitaria facendola calare.

Ogni linfocita T presenta, come già visto, un recettore chiamato TCR (T cell receptor) il quale non è unico ma è diverso nei diversi linfociti T in quanto è il responsabile del riconoscimento degli antigeni che vengono presentati attraverso le proteine del complesso maggiore di istocompatibilità MHC.

Accanto al TCR che si differenzia per mezzo di ricombinazione genetica è presente un corecettore chiamato CD3.

Ogni linfocita invece presenta in modo differenti dei corecettori specifici come:

- CD8 presente sui T citotossici
- CD4 presente sui T Helper

La presenza dei due recettori fa entrare i relativi linfociti T nella famiglia dei CD8+ e dei CD4+.

I CD anche detti cluster di differenziazione sono importantissimi per i linfociti.

Prendendo un **linfocita T citotossico** quello che avremo è un CD3 associato al TCR ma anche un CD8 che riconosce specificatamente l'MHC I che si associa all'antigene.

Le cellule T helper:

I linfociti T helper come già detto regolano positivamente la risposta immunitaria.

Più in particolare essi quando vengono attivati producono citochine per richiamare le altre cellule immunitarie. Tra le citochine troviamo la IL2 che è un fattore di crescita per i linfociti T.

I TH si differenziano una volta attivati in TH1 che servono principalmente per incitare la risposta dei **macrofagi** e in TH2 che incitano la risposta immunitaria umorale (linfociti B).

I linfociti T Helper presentano il recettore CD4 e sono in grado di legarsi al processo MHC di tipo 2.

osservazione sull'MHC

Il complesso maggiore di istocompatibilità è presente su ogni tipo di cellula del nostro corpo, alcune volte più espresso e altre volte di meno.

La maggior parte delle cellule del nostro corpo però esprime MHC 1.

Le cellule con MHC 1 quindi sono in grado di legare l'antigene e presentarlo ai linfociti T citotossici che riconosce questo complesso.

Ci sono alcune cellule però che presentano MHC di tipo 2 e vengono dette APC (Antigen presenting cells). Queste cellule presentano l'antigene tramite MHC 2 solo ed esclusivamente ai linfociti T Helper che appunto sono in grado di riconoscere tale complesso.

cellule natural killer

Sono linfociti che sviluppano all'interno del midollo osseo.

Hanno la caratteristica di non agire attraverso il complesso maggiore di istocompatibilità.

Uccidono tramite **perforine**, **granzimi** e meccanismo ADCC.

Le perforine creano dei pori sulla membrana plasmatica ad esempio delle cellule tumorale mentre i granzimi sono molecole che vengono inserite all'interno e incitano la morte della cellula.

HIV

Tra le diverse malattie del sistema immunitario troviamo sicuramente la sindrome dell'immunodeficienza acquisita causata dal virus dell'immunodeficienza umana.

Il virus agisce attaccando le cellule T Helper sfruttando il corecettore CD4 presente sulle relative cellule leucocitarie.

A questo punto sfrutta la cellula per produrre copie di se stesso e diminuire notevolmente la risposta immunitaria dell'organismo.

La conseguenza è che le persone affette da HIV si ammalano molto facilmente.

TIMO

Il timo è un organo **linfoepiteliale** che ha il compito di far maturare i linfociti T.

Linfoepiteliale significa formato da tessuto linfatico e tessuto epiteliale.

Si tratta di organo immunitario primario come il midollo osseo e non come ad esempio i linfonodi.

Si ha il massimo sviluppo del timo nella pubertà e poi subisce una involuzione.

Si suddivide in:

- **corticale**: zona ad alta cellularità (piccole cellule) quindi maggiormente colorata, con presenza di linfociti T immaturi e in fase di maturazione. Sono presenti cellule epiteliali che forniscono

supporto e producono sostanza che incitano il differenziamento e la proliferazione dei linfociti T in sede e fuori sede. Ovviamente ci sono vasi sanguigni che portano le cellule T che nascono dal midollo.

- **midollare**: zona costituita da cellule più voluminose. All'interno si possono trovare i **corpuscoli di Hassall** che derivano da gruppi di cellule epiteliali cheratinizzate e sono probabilmente il risultato di un processo degenerativo dell'epitelio stesso.

Le cellule T si formano nel midollo osseo e poi tramite il circolo sanguigno migrano nel Timo attraverso un marcatore. Entrano nella parte corticale e poi si muovono in quella midollare dove maturano, vanno in circolo e agiscono.

Il Timo svolge la funzione di maturazione dei linfociti TH e TC e la loro proliferazione per mandarli nel pool circolatorio.

Il Timo però controlla scrupolosamente i linfociti per evitare che essi attacchino materiale self.

Quello che praticamente succede è che i TCR vengono opportunamente controllati e selezionati.

Circa il 98% dei linfociti in via di maturazione muoiono per apoptosi e la maggior parte di esse a causa di **autoreattività**.

Si predilige la qualità e non la quantità.

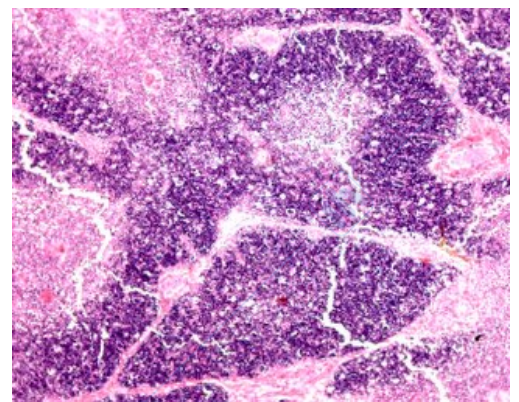
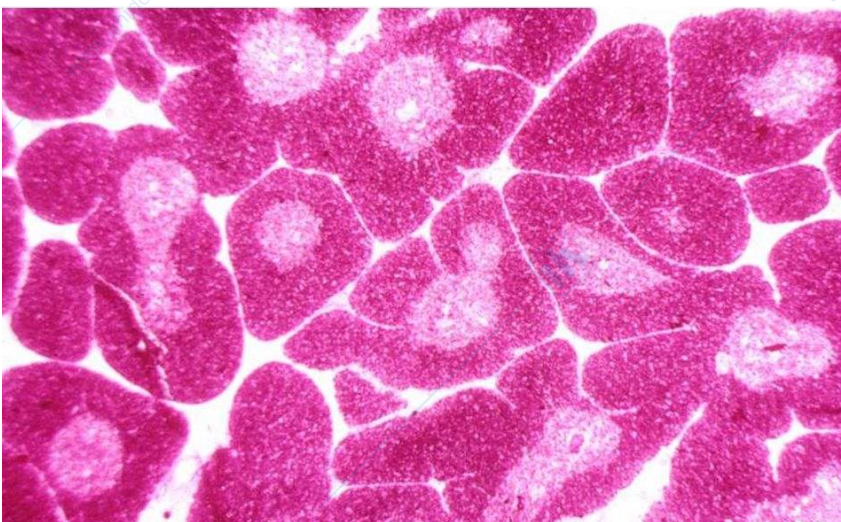
Nella zona corticale troveremo principalmente linfoblasti (linfociti imaturi) double negative in quanto non posseggono né il corecettore CD4 né il CD8.

Una volta entrati nella midollare diventano double positive.

Successivamente verranno riarrangiati per diventare **single positive** CD4+ o CD8+ e quindi diventando **T helper** o **T citotossici**.

Nel timo è presente inoltre una **barriera ematochimica** che altro non è che un nome che viene dato al tessuto epiteliale che riveste i vasi sanguigni del timo.

Tale barriera è importante perché è semipermeabile e evita l'entrata di antigeni nel timo e l'uscita di linfociti immaturi.



linfonodi

I linfonodi sono piccoli organi a forma di fagiolo avvolti da uno strato di **tessuto connettivo denso**.

Sono delle vere e proprie stazioni a livello dei vasi linfatici per permettere ad eventuali antigeni che entrano nella linfa di transitare da cellule linfocitarie contenute appunto in questi "sacchetti".

Sono quindi i siti principali dove si innesca una risposta immunitaria all'antigene.

Il linfonodo è costituito da una **capsula** esterna di tessuto connettivo denso da cui si dipartono **trabecole** che si approfondano nell'organo. Le zone più interne sono la corticale e la midollare: la prima più densa della seconda.

Tra la capsula e la zona corticale abbiamo il **seno sottocapsulare** dove drenano i vasi che entrano nel linfonodo.

Dal seno sottocapsulare si diparte un labirinto corticale formati da **seni corticali** che si dirige verso la midollare.

I seni adiacenti alle trabecole prendono il nome di **seni trabecolari** e hanno un decorso più dritto verso la midollare.

A livello esterno della corticale sono presenti i **follicoli linfatici** ovvero centri in cui i linfociti B proliferano in seguito all'attacco con un antigene. I follicoli possono presentare una colorazione meno intensa (**follicoli secondari attivi**) o più intensa (**follicoli primari inattivi**). La colorazione più chiara deriva dal fatto che il citoplasma delle diverse cellule si sta espandendo.

La zona profonda della corticale prende il nome di **paracorticale**, densa ma senza follicoli.

I **linfociti T** entrano in contatto con gli antigeni a livello della paracorticale e li proliferano.

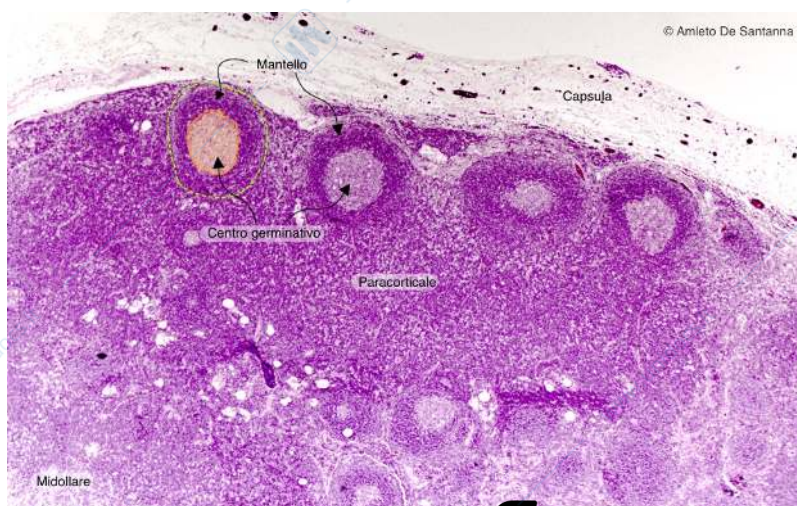
I T helper migreranno verso la corticale per aiutare i linfociti B mentre i T citotossici lasciano il linfonodo per svolgere le loro funzioni fuori da esso.

La midollare è costituita da **seni della midollare**. Qui troviamo masse della corticale che si estendono nella midollare sotto forma di **cordoni midollari**.

Il linfonodo è legato ai dotti linfatici e nello stesso tempo ai vasi sanguigni. I linfociti arrivano per la maggior parte per via **ematica** e non linfatica.

All'interno di un linfonodo si trovano anche **cellule dendritiche** ovvero macrofagi specializzati a trattenere linfociti B della memoria (principalmente), una rete di **fibre reticolari** per "legare il tutto" (collagene di tipo III) e **vene ad endotelio alto** dette **HEV**.

Queste ultime contengono un endotelio cubico con nuclei tondi dai quali passano la maggioranza dei linfociti che penetrano nel linfonodo.



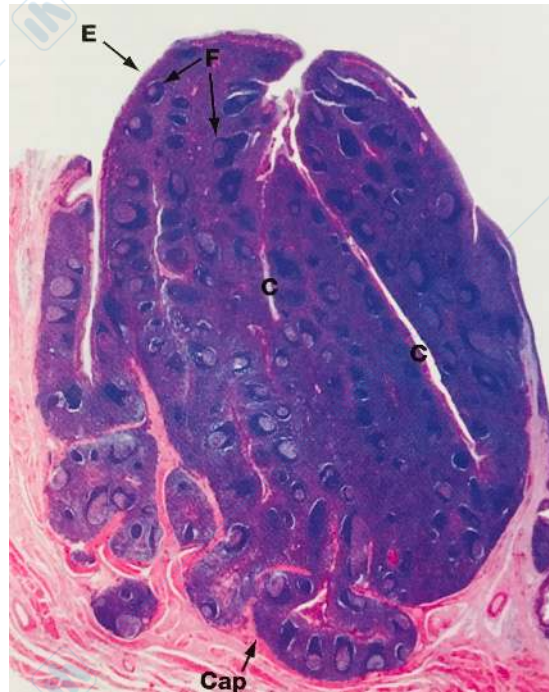
This document is available free of charge on



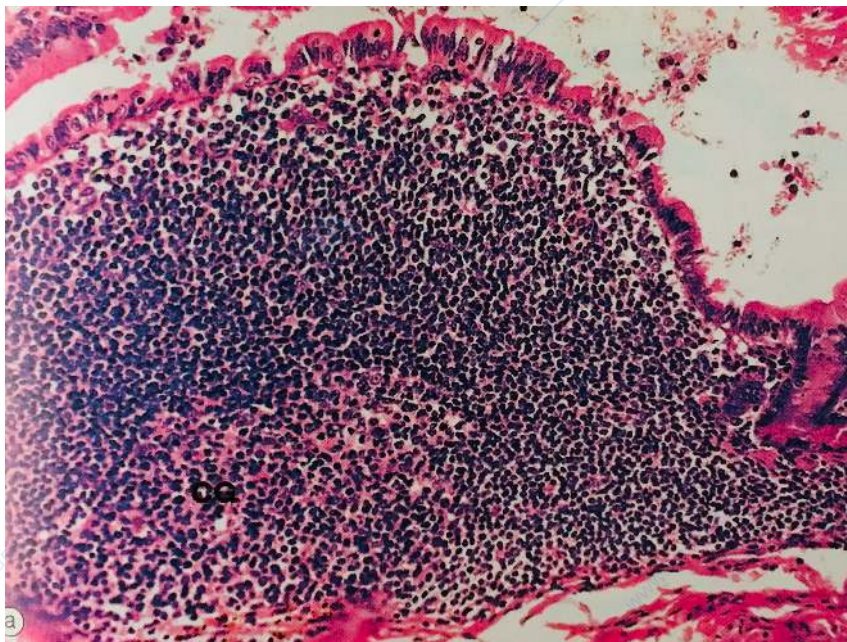
Scaricato da alessiae milone (alessiamilone20@gmail.com)

tonsille e placca di peyer

Le tonsille sono organi linfoidi rivestiti da epitelio squamoso pluristratificato. Fanno parte del MALT e più nello specifico del GALT. Ci sono delle invaginazioni chiamate cripte nei quali i batteri possono entrare e penetrare nel parenchima della tonsilla costituito da diversi follicoli (come quelli dei linfonodi) contenenti cellule B e T.



A livello dell'intestino il tessuto linfatico associato alle mucose forma delle strutture che prendono il nome di **placche di Peyer**. Queste sono zone ad alta cellularità linfocitica che rispondono così molto bene alla presenza di eventuali antigeni. In una placca di Peyer ci sono follicoli linfatici.



milza

E' un organo delle dimensioni di un pugno e riceve un gran apporto di sangue dall'**arteria splenica**.

Da un punto di vista generale la milza appare di colore rosso scuro a causa della **polpa rossa** con piccoli noduli bianchi ivi dispersi che creano la **polpa bianca**.

Le funzioni della milza sono:

- La produzione della risposta immunitaria contro antigeni trasportati nel sangue
- La rimozione dal circolo di materiale danneggiato o invecchiato. Svolge la demolizione degli eritrociti detta emocataresi.
- Riciclaggio del ferro
- Emopoiesi durante la vita fetale e nell'adulto in caso di patologie

La milza è formata da una capsula esterna da cui si dipartono trabecole che penetrano nel parenchima dell'organo.

All'interno delle trabecole penetrano le arterie trabecolari che poi sfociano nelle arterie centrali all'interno del parenchima della milza. Dall'arteria centrale si dipartono delle arterie ad angolo retto che prendono il nome di arterie **penicillari**. Queste sfociano poi in capillari rivestiti.

emopoiesi

L'emopoiesi è un processo che permette di mantenere un sistema ematico funzionante.

Emopoiesi significa fondamentalmente il processo di maturazione delle cellule del sangue a partire dai suoi precursori.

L'emopoiesi avviene nel **midollo osseo** (nell'adulto specialmente).

Nel feto l'emopoiesi inizia a livello del **sacco vitellino** e del **fegato**.

Nella seconda-terza settimana di gestazione si sviluppano a livello del sacco vitellino delle **isole sanguigne** dette **isole di Wolff**. Da queste nasceranno poi le **pareti** dei primi vasi sanguigni e le prime **cellule sanguigne**.

Le prime cellule sono ad esempio i globuli rossi che sono ancora immaturi in quanto posseggono ancora il nucleo.

I globuli bianchi si svilupperanno in seguito.

Le cellule che originano gli endoteli dei vasi e quelle che originano i primi elementi del sangue originano **dall'emangioblasto** cioè una cellula staminale emopoietica che si differenzia dando origine per l'appunto ai vasi sanguigni e alle cellule del sangue.

Dopo la terza settimana anche il **fegato** e la **milza** iniziano a fare emopoiesi e infine dopo la nascita il tutto passerà al midollo osseo.

L'eopoiesi avviene anche a livello dell'aorta, è un meccanismo simile a quello delle isole sanguigne.

midollo osseo

Il midollo osseo è contenuto all'interno di alcune ossa e abbiamo detto che nell'adulto è sede **dell'emopoiesi**.

All'interno ci sono **seni venosi** rivestiti da endotelio in grado di trasportare il materiale prodotto nel circolo sanguigno.

Si trovano inoltre moltissime cellule col **nucleo blu** e alcune **cellule bianche** che sono cellule del tessuto adiposo.

Le cellule che compongono il midollo sono tante e difficili da riconoscere ad eccezione del **megacariocita**, la cellula di grandi dimensioni che ha subito mitosi senza citodieresi che produrrà le piastrine.

Dal megacariocita escono dei prolungamenti direttamente a contatto con i seni venosi in modo tale da far fuoriuscire le piastrine in circolo.

Nel midollo si trovano in conclusione principalmente:

- adipociti
- fibroblasti
- macrofagi
- cellule staminali emopoietiche

I macrofagi producono citochine per il differenziamento delle cellule ma fagocitano anche fattori non importanti come il nucleo dei progenitori del globulo rosso.

Troviamo poi cellule endoteliali (vasi sanguigni).

Tutte quelle cellule che non hanno il compito diretto di attuare l'emopoiesi se non nella creazione del microambiente del midollo fanno parte dello **stroma** del midollo. Ne fanno parte quindi gli **adipociti**, i **fibroblasti**, i **macrofagi**, i **vasi sanguigni** e le **molecole come fibre reticolari di collagene seguiti da laminina fibronectina e GAGs**.

All'interno del midollo sono presenti diverse nicchie specializzate alla crescita di alcune cellule rispetto alle altre.

Lo studio del midollo osseo e del differenziamento delle cellule sanguigne è stato fatto per mezzo di topi.

A dei topi mutati sono stati inserite delle cellule sane del topo non mutato.

Il topo così sopravviveva.

Si è scoperto che nella milza di questi topi si andavano a creare delle colonie spleniche (della milza) con un unico tipo cellulare che andavano poi a generare cellule del sangue diverse.

Si è scoperta quindi l'esistenza di una **cellula multipotente CD34+** che è in grado di direzionarsi nel differenziamento verso:

- **Linea linfoide** da cui si avvia la linfopoiesi (linfociti B, T ed NK)
- **Linea mieloide** da cui si avvia la mielopoiesi (granulociti, monociti, megacariociti-piastre, eritrociti)

Nella linea mieloide possiamo porre la nostra attenzione sugli **eritrociti** e sulla loro nascita chiamata **eritropoiesi**.

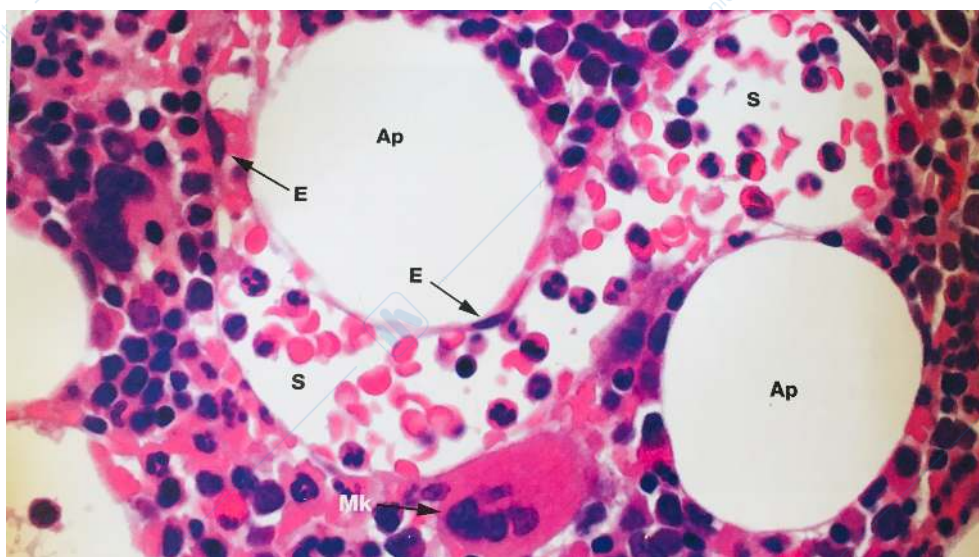
Il primo stadio di questo processo vede il **proeritroblasto** (cellula abbastanza grande con cromatina addensata) spiccatamente **basofilo** e quindi ricco di RNA e ribosomi dividersi per formare **eritroblasti basofili** di dimensioni più piccole.

Tra i fattori indispensabili alla differenziazione in eritroblasti c'è l'ormone **eritropoietina** o **EPO**.

Lo stadio successivo vede la formazione dagli eritroblasti basofili degli **eritroblasti policromatici** i quali presentano una colorazione mista dovuta all'affinità per l'ematosilina grazie ai tanti RNA e Ribosomi e all'affinità per l'eosina grazie alla presenza dell'emoglobina. Queste cellule non sono più capaci di dividersi.

Lo stadio successivo vede la maturazione in **eritoblasto ortocromatico** dove piano piano il nucleo si addensa e viene espulso per originare il **reticolocita**, il precursore dell'**eritrocita** maturo.

proeritroblasto → eritroblasto basofilo → eritroblasto policromatico → eritroblasto ortocromatico → reticolocita → eritrocita



Nella **mielopoiesi** oltre a formarsi gli eritrociti con la **eritropoiesi** si originano come visto i **granulociti** (neutrofili, basofili ed eosinofili) e i **monociti**.

Tutti hanno un precursore comune e poi cominciano a prodursi i **granuli primari** (lisosomi) ed infine si differenzieranno nei diversi tipi con le diverse caratteristiche già viste in precedenza.

La mielopoiesi del **granulocita neutrofilo** produce cellule "a banda" in cui il nucleo è a forma di ferro di cavallo.

Solo una certa quantità di cellule mature circolano nel sangue come pool circolatorio mentre la maggior parte o rimane nel midollo come riserva o si posiziona a livello dei capillari come pool marginato.

fattori necessari per la maturazione

I fattori necessari per la maturazione delle diverse cellule del sangue sono principalmente:

- **Eritropoietina o EPO**: fattore di differenziamento dell'eritrocita. E' un ormone prodotto a livello renale che regola appunto la produzione dei globuli rossi. L'EPO può indurre quindi una maggior densità del sangue e viene utilizzato anche per malattie come le anemie per aumentare la produzione di eritrociti.

Scoperto nel 1906 si è poi iniziato a clonarlo chimicamente nel 1985.

- **SCF** (Stem Cell Factor): in Italiano fattore delle cellule staminali incita la proliferazione delle cellule staminali ma anche cellule già differenziate. E' una citochina che si lega al recettore KIT. Una alterazione di tale recettore può portare al melanoma ovvero il tumore dei melanociti.
- **Trombopoietina** (TPO): regola la differenziazione verso la linea megacariocitica e aumenta la produzione di piastrine. E' prodotta dal fegato e dalle cellule renali e i recettori sono presenti sia sulle piastrine sia sui megacariociti.
- **Interleuchina 3**: fattore di crescita che stimola il differenziamento della cellule emopoietica multipotente in cellule della linea mieloide.
- **Interleuchina 5**: stimola il differenziamento e la proliferazione dei granulociti eosinofili a partire dal progenitore comune.

questi fattori presentano diverse proprietà come:

- **Pleiotropismo**: fenomeno per cui un unico fattore può controllare diverse attività. Più attività quindi sono espletate dallo stesso fattore. Ne è un esempio il fattore **G-CSF** che stimola la produzione di **granulociti** ma nello stesso tempo è coinvolto nella loro maturazione e quindi nel cambiamento di forma del nucleo ma anche nella loro attivazione.
- **Ridondanza**: fenomeno per il quale non tutti i fattori sono essenziali e quindi in carenza di uno esso è subito sostituito da un altro equivalente. Soltanto EPO e TPO sono essenziali.
- **Meccanismo combinatoriale**: Fenomeno per cui diversi fattori si combinano tra loro per agire.

tessuto muscolare

Il tessuto muscolare è uno dei 4 tipi principali di tessuto del nostro corpo ed è il responsabile dei movimenti volontari e involontari del nostro corpo.

Normalmente la muscolatura volontaria è striata ovvero presenta **bandeggiature**, un po' come la fibra di collagene di tipo 1.

La muscolatura liscia invece è involontaria e è controllata dal sistema nervoso periferico motorio viscerale o anche detto sistema nervoso autonomo **SNA**.

Un tessuto particolare è quello del cuore che è striato ma è involontario, controllato dal sistema nervoso autonomo simpatico e parasimpatico ma anche dal nodo senoatriale che è il pacemaker del cuore.

Il tessuto muscolare crea i muscoli grandi e piccoli del nostro corpo ma nello stesso tempo di questo tessuto fanno parte:

- **cellule mioepiteliali** che hanno la capacità di contrarsi e sono presenti principalmente nelle ghiandole secernenti.
- **miofibroblasti**: contenuti nel tessuto connettivo hanno capacità contrattile, sono una via di mezzo tra i fibroblasti e la fibra muscolare
- **periciti**: cellule contrattili presenti a livello dell'endotelio dei vasi sanguigni

La proteina per eccellenza che permette la contrazione è l'**actina** che polimerizza in lunghi fasci.

L'actina è associata nella maggior parte dei casi alla **miosina** che permette il tiraggio delle fibre actiniche.

In realtà l'actina può polimerizzare o depolimerizzare autonomamente ed è il caso del movimento **ameboide**.

tessuto muscolare scheletrico

La struttura del muscolo scheletrico è tenuta ben insieme da tessuto connettivo ed in particolare abbiamo l'**endomisio** che riveste ciascuna fibra muscolare, il **perimisio** che tiene unite tante fibre muscolari formando i fascicoli muscolari ed infine l'**epimisio** che forma la fascia esterna del muscolo e si prolunga nei tendini.

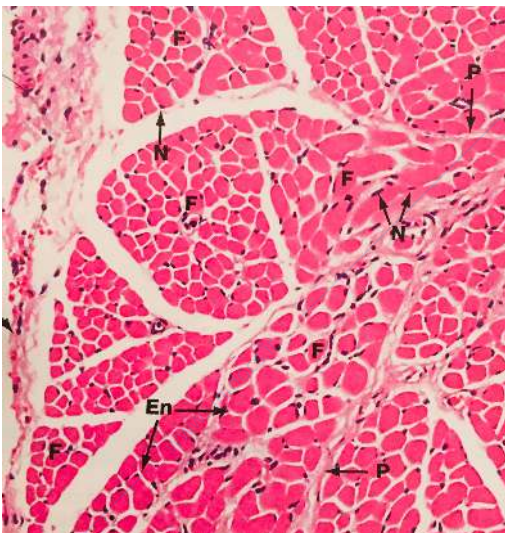
Il tessuto connettivo è importante per il trasporto di vasi sanguigni (consumo di molto ossigeno) e dei fasci nervosi che incitano la contrazione muscolare.

In una sezione trasversale si vede a microscopia molto bene la disposizione delle cellule separate dall'endomisio. Ogni cellula ovvero ogni fibra muscolare derivante dall'unione di più cellule ha un diametro compreso tra i 10 e i 100 micron.

In un muscolo dedito alla potenza abbiamo fibre molto grandi mentre in un muscolo dedito alla precisione abbiamo fibre piccole e molto ordinate.

In sezione longitudinale le striature sono ben visibili e i nuclei sono disposti appena al di sotto della membrana plasmatica.

Le fibre muscolari sono un **sincizio** ovvero l'unione di tante cellule creando così un'unica cellula molto lunga plurinucleata.



L'unità funzionale è il **sarcomero** formato da actina e miosina (principalmente).

embriogenesi del muscolo scheletrico

Il muscolo scheletrico deriva dal **tessuto mesenchimale** come il tessuto connettivo. Il **miotono** è la parte di tale tessuto che darà origine al tessuto muscolare.

Le cellule del miotono diventano **mioblasti** che proliferano per mitosi. I mioblasti successivamente si fondono formando **miotubi** con oltre 100 nuclei all'interno.

struttura della miofibrilla

La miofibrilla è la componente contrattile contenuta in molte quantità in ogni fibra muscolare.

Una visione a microscopia ci permette di vedere delle zone più chiare e delle zone più scure.

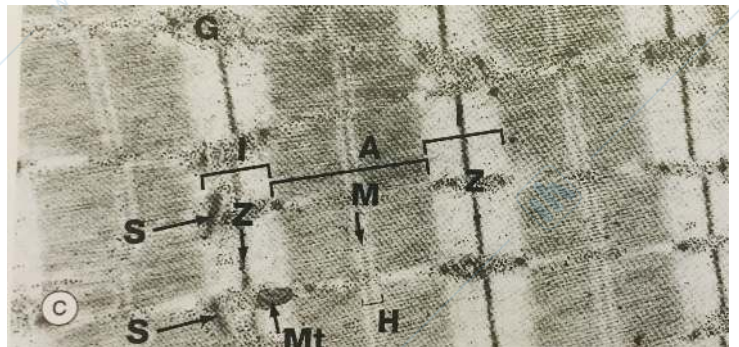
Ogni banda chiara I si trova tra due bande scure A.

In mezzo a ciascuna banda chiara I è presente la linea Z.

La banda chiara è anche detta isotropa I in quanto sono isotrope al microscopio con luce polarizzata al contrario delle bande scure che sono anisotrope.

La banda I presenta un più basso contenuto proteico mentre quella A uno più alto.

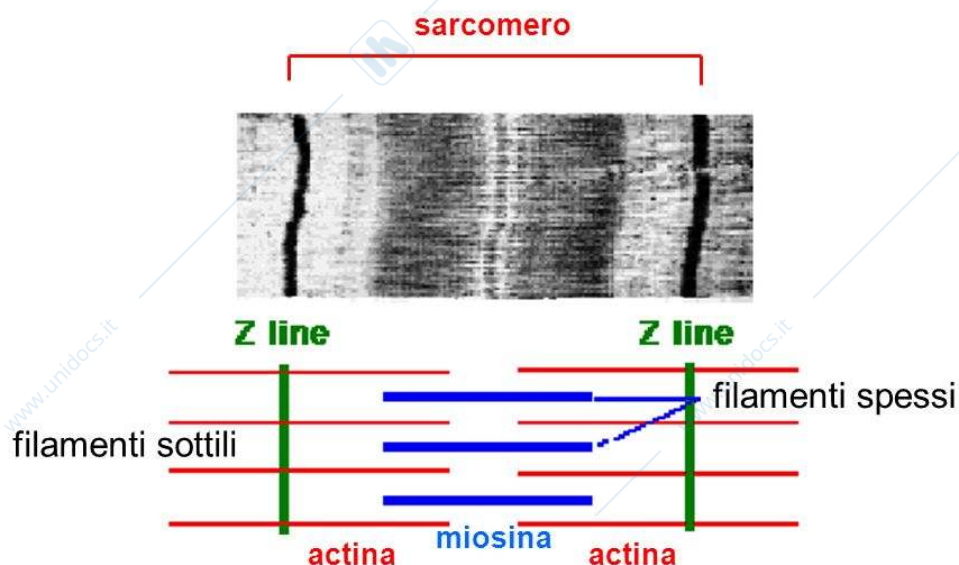
Con un maggior ingrandimento vediamo che la banda A scura è ulteriormente suddivisibile in due parti dalla banda H. Quest'ultima è divisa a metà dalla linea M che è il punto di contatto dei filamenti spessi (miosina).



Ogni filamento sottile di actina lega quello successivo a livello della linea Z dove origina il nuovo sarcomero.

Il sarcomero

Il sarcomero è l'unità contrattile della fibra muscolare



osservazione: nelle fibre muscolari il nome delle diverse componenti della cellula cambiano leggermente e quindi:

- membrana plasmatica → membrana sarcoplasmatica (sarcolemma = m.sarcoplasmatica+epimisio)
- citoplasma → sarcoplasma
- reticolo endoplasmatico → reticolo sarcoplasmatico

In ogni sarcomero ci sono grandi quantità di **mitocondri** per la produzione di ATP e la **mioglobina** che è una proteina in grado di trasportare le molecole di ossigeno a livello dei mitocondri che se ne servono.

la contrazione muscolare

La contrazione muscolare dipende non da un accorciamento dei filamenti sottili o spessi ma semplicemente da un accorciamento dei sarcomeri dovuto allo scorrimento degli uni sugli altri compenetrandosi maggiormente.

La proteina che permette il movimento è la miosina, costituita da due catene identiche in cui ognuna presenta una testa globulare e una coda fibrosa.

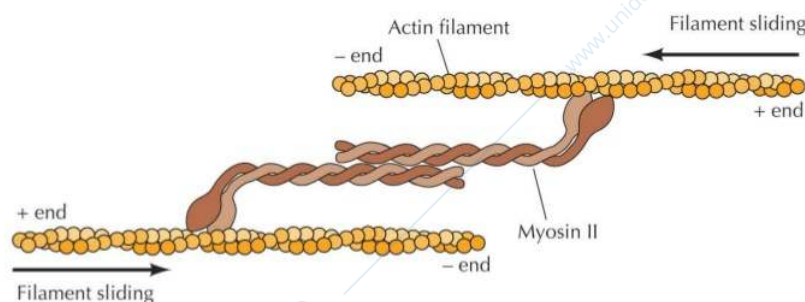
La miosina II a livello delle **miofibrille** si presenta simmetrica dovuta all'unione di due molecole uguali a livello delle code.

In realtà più molecole di miosina si uniscono assieme formando una struttura molto spessa (filamenti spessi) con tantissime teste.

Queste teste sono in grado di rompere molecole di ATP per modificare la loro conformazione e legarsi ai filamenti actinici.

Questo permette lo scorrimento dei filamenti e l'accorciamento del muscolo.

Miosina II en otras células



actina e miosina

Sull'actina è presente un complesso proteico formato da tre subunità:

- Troponina C (Lega gli ioni calcio)
- Troponina I (Inibisce il legame tra miosina ed actina)
- Troponina T (interagisce con la tropomiosina)

Quello che succede è che la miosina tramite le sue teste si lega all'actina.

Le teste defosforilizzano ATP per liberare fosfato e modificare la propria conformazione.

Questo permette loro di alzarsi e legare l'actina attraverso appositi siti.

Questi siti di legame devono però essere mantenuti aperti e attivi: interviene così il calcio.

Il calcio si lega al sito C della troponina per mantenere aperto il sito.

A questo punto la miosina svolge il suo compito e trascina i filamenti actinici facendo scomparire quasi del tutto la **banda I**.

A livello della linea Z ovvero la zona di aggancio di filamenti di actina - terminali e + terminali si trova la **desmina**. Questa è un filamento intermedio che permette di mantenere parallele le miofibrille muscolari.

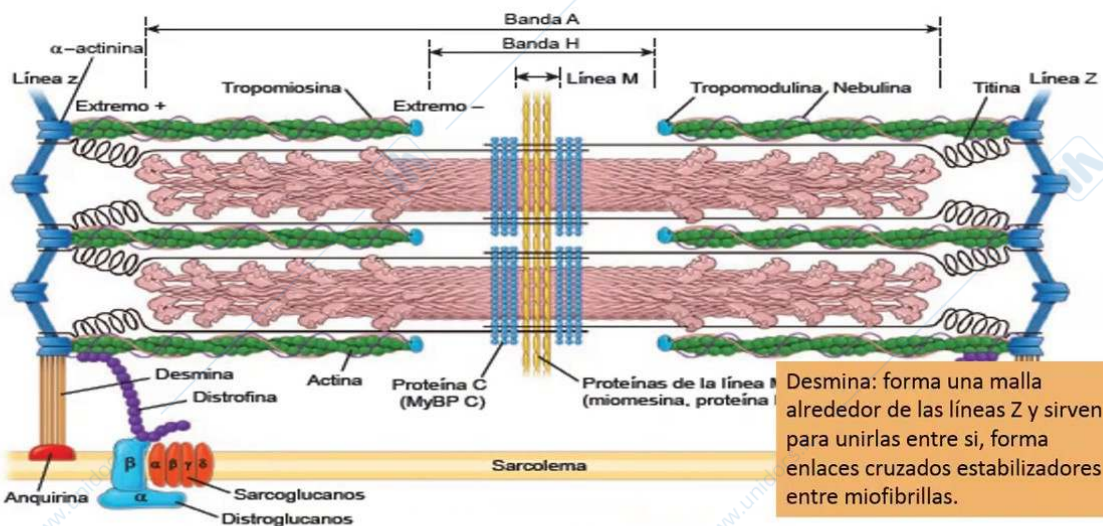
La miosina e l'actina vengono inserite nella categoria delle proteine contrattili.

La troponina (già vista in precedenza) e la tropomiosina sono invece proteine regolatrici della contrazione.

La tropomiosina cambia conformazione quando il calcio si lega alla troponina e questo permette l'attivazione dei siti di attacco della miosina.

Altre proteine importanti sono:

- **Alfa - actinina** è una proteina di legame dei filamenti actinici
- **Vimentina**: si associa alla desmina e svolge il medesimo compito
- **Titina**: proteina fatta a molla che lega il disco Z e si estende fino alla linea M. Ha la funzione di stabilizzare i filamenti contrattili e di permettere un ritorno elastico al muscolo.
- **Nebulina**: collabora con la titina mantenendo allineati i filamenti actinici del sarcomero
- **Distrofina**: proteina che permette l'aggancio della fibra muscolare con la matrice extracellulare e quindi il connettivo esterno attraverso il sarcolemma.



la triade e gli ioni calcio

Il calcio è importante per l'interazione tra le due proteine contrattili, ma da dove viene?

Ogni miofibrilla è rivestita dal **reticolo sarcoplasmatico** indispensabile per la creazione e l'immagazzinamento di calcio. A intervalli regolari il reticolo presenta dilatazioni dette **cisterne terminali**. Due cisterne terminali sono associate a un **tubulo trasverso** che penetra all'interno della cellula per emergere dal lato opposto. Questo è un'invaginazione del sarcolemma.

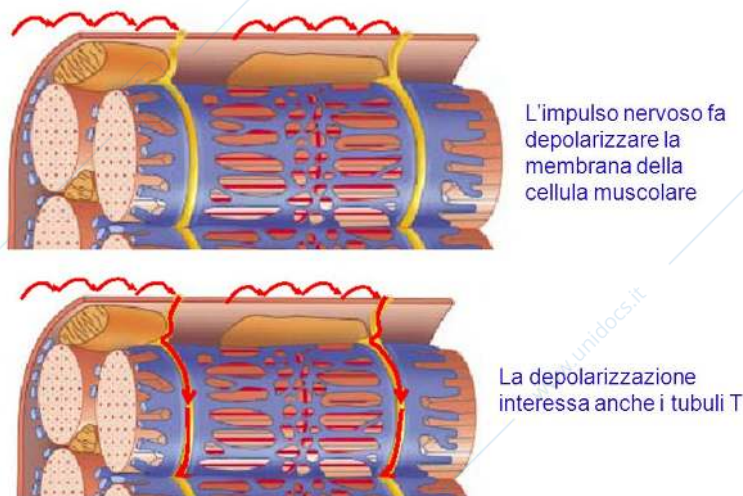
Il tubulo permette di trasmettere impulsi nervosi all'interno delle miofibrille.

Il sistema cisterna-tubulo-cisterna prende il nome di **triade**.

Quando un segnale nervoso raggiunge il muscolo quello che succede è che esso viene trasmesso all'interno dei tubuli T i quali incitano a loro volta le cisterne e il reticolo sarcoplasmatico al rilascio di una grande quantità di **ioni calcio**.

Il segnale nervoso viene rilasciato nel muscolo attraverso la placca motoria e prosegue per depolarizzazione lungo le cellule (fibre muscolari) che compongono il muscolo.

TESSUTO MUSCOLARE SCHELETRICO, CONTRAZIONE



osservazione: la proteina **calsequestrina** si trova nel reticolo sarcoplasmatico come sequestratore degli ioni calcio. Permette quindi una riserva di questi ioni.

Una singola cellula nervosa va ad innervare molte fibre ed essa viene chiamata unità motoria.

classificazione delle fibre muscolari

In base al sistema metabolico delle fibre muscolari esse vengono classificate in tre categorie:

- **aerobiche:** posseggono grandi quantità di mitocondri e da li producono ATP. Hanno una contrazione lenta ma sono resistenti alla fatica in quanto non si produce acido lattico dai mitocondri. Vengono dette fibre

di tipo 1 e ci permettono ad esempio di mantenere la postura. Le troviamo ad esempio a livello del **soleo**.

- **anaerobiche**: sono povere di mitocondri e la maggior parte dell'ATP deriva dalla scissione del glicogeno secondo il processo di glicolisi anaerobica. Con questo processo però si produce acido lattico e quindi, seppur sono fibre veloci nella contrazione esse si affaticano facilmente. Vengono dette fibre di tipo **II B**.
- **Intermedie**: queste fibre vengono anche dette **II A** in quanto sottocategoria delle anaerobiche. Hanno la capacità di essere veloci nella contrazione ma nello stesso tempo non si affaticano facilmente in quanto l'ATP viene prodotta principalmente dai mitocondri senza quindi accumulare acido lattico.

Le fibre muscolari si adattano al tipo di attività del nostro corpo. Un corpo soggetto ad attività fisica tende ad ingrandire la muscolatura e questo lo fa attraverso cellule staminali che hanno il compito di creare nuove fibre muscolari. Queste prendono il nome di **cellule satellite**.

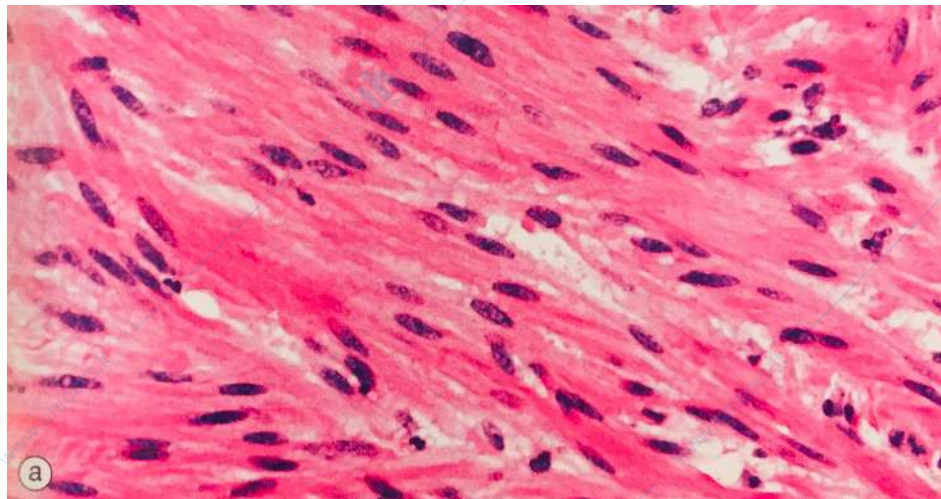
osservazione: il numero di fibre di tipo 1 o 2 varia da individuo a individuo. Questo permette a certe persone di essere più scattanti e ad altre di non esserlo.

tessuto muscolare liscio

Il tessuto muscolare liscio è caratterizzato da contrazioni più deboli ma durature nel tempo con consumo abbastanza basso di energia. La struttura della muscolatura liscia è ben diversa da quella striata. In particolare le fibre muscolari sono **mononucleate** e **fusiformi**. Il **nucleo** è particolarmente allungato e a **forma di sigaro**. Le fibre di solito sono più corte che in un comune muscolo volontario, raggiungono al massimo i 500 micron. Ovviamente non è presente la classica striatura in quanto le proteine contrattili non sono disposte in miofibrille. Tra i diversi fasci c'è tessuto connettivo con un alto contenuto di **fibre collagene** che ne permettono la coesione.

La parte esterna di ogni cellula è rivestita da una **lamina basale** che viene autoprodotta.

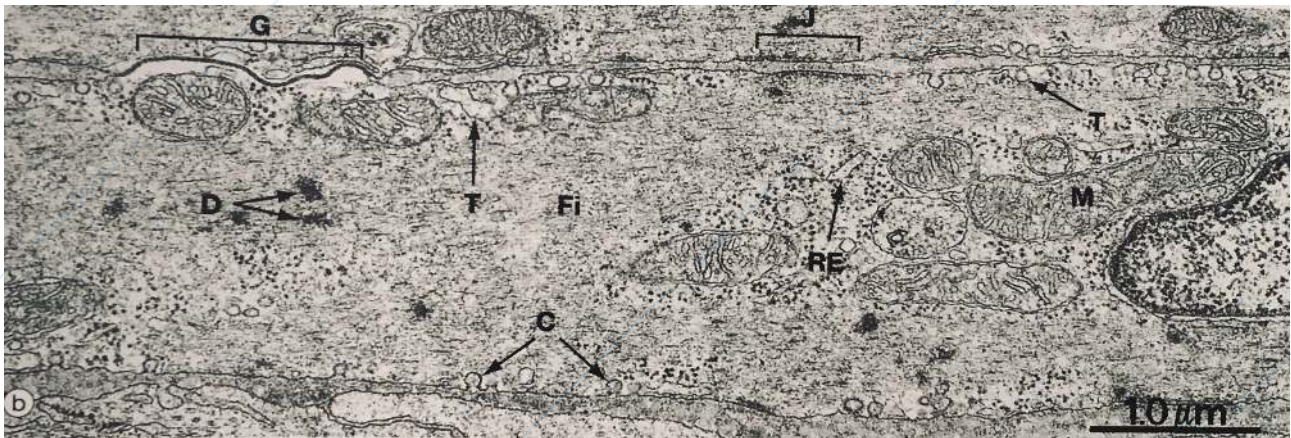
Le fibre di uno stesso strato inoltre comunicano tra di loro tramite **GAP junctions** essenziali per trasmettere l'onda elettrica rapidamente. L'organizzazione del tessuto liscio comunque è variabile a seconda delle esigenze funzionali.



Ciascuna cellula muscolare liscia presenta delle piccole invaginazioni dette **caveole (C)**. Queste sono le omologhe dei tubuli T nel muscolo striato.

Nel muscolo liscio evidenziamo inoltre la mancanza di **troponina**. Anche in questo muscolo gli **ioni calcio** sono indispensabili per la contrazione però non provengono dal reticolo endoplasmatico ma dall'ambiente extracellulare attraverso appositi **canali** di membrana controllati per ligando o voltaggio.

Il muscolo liscio produce contrazioni controllate dal sistema nervoso autonomo, deboli, prolungate e omogenee.



meccanismo di contrazione del muscolo liscio

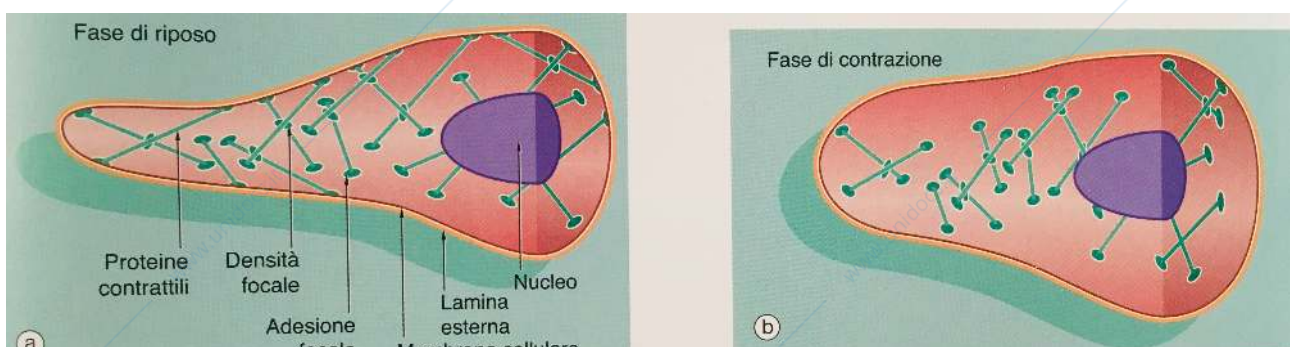
La muscolatura liscia ha un citoscheletro contrattile organizzato diversamente rispetto al muscolo scheletrico. Basti pensare la mancanza di **troponina** che permette di distinguere tra i due.

I fasci di microfilamenti attraversano la cellula e si inseriscono in specifici punti di ancoraggio all'interno del citoplasma detti **corpi densi**; questi possono essere anche a livello della membrana cellulare diventando punti densi **subsarcolemmici**.

I nuclei densi sono composti da **alfa-actinina** che ha il medesimo compito di quello che avevano nel muscolo scheletrico a livello della linea Z: legano i filamenti actinici.

Anche proteine come la **desmina** e la **vimentina** (filamenti intermedi) si inseriscono nei corpi densi.

La caratteristica della contrazione del muscolo liscio deriva quindi dal modo in cui le proteine contrattili sono disposte all'interno di una cellula: sono disordinate e ancorano quasi tutti i punti della membrana. Questo permette alla cellula di contrarsi in tutte le direzioni passando da una forma allungata a una tipica forma globulare.



Le caratteristiche della contrazione liscia sono:

1. Le cellule muscolari contengono F-Actina (actina filamentosa) complessata con Tropomiosina che ne stabilizza i filamenti e impedisce un legame costante della miosina con l'actina. La miosina è libera fino a un attimo prima della contrazione.

2. Il calcio deriva dall'esterno della cellula ed entra attraverso canali a controllo di ligando o voltaggio presenti sulle caveole.

Il calcio si lega alla proteina calmodulina e questo complesso attiva un enzima chiamato chinasi della catena leggera della miosina o MLCK.

Tale enzima fosforila (aggiunge fosfato) le catene leggere della miosina e questo ha come conseguenza principale l'attivazione della loro attività ATPasica.

Quello che succede è quindi che esse si legano all'ATP e liberano un fosfato.

Questo permette l'alzamento delle teste di miosina che così si attaccano ai filamenti actinici non più bloccati dalla tropomiosina.

3. La contrazione della muscolatura liscia può essere modulata da segnali extracellulari che attivano cascate di secondi messaggeri intracellulari. L'espressione di recettori per determinati fattori permette al muscolo liscio sparso nei diversi tessuti di rispondere in seguito a stimoli ormonali locali o sistemici.

formazione delle caveole

Le caveole derivano da proteine dette caveoline che si posizionano al di sotto dello strato lipidico della membrana plasmatica, dove c'è più alta concentrazione di colesterolo.

Queste proteine inviano segnali di invaginazione alla membrana generando le caveole.

Queste placche dense di colesterolo con associate le caveoline non sono facilmente distinguibili al microscopio.

tessuto muscolare cardiaco

Il tessuto muscolare cardiaco è detto anche miocardio e si trova nella zona intermedia tra l'epicardio e l'endocardio.

Come per il muscolo scheletrico le contrazioni sono forti e richiedono un gran apporto di energia; in similitudine con il muscolo liscio esse sono involontarie, più prolungate nel tempo e controllate dal sistema nervoso autonomo e da ormoni.

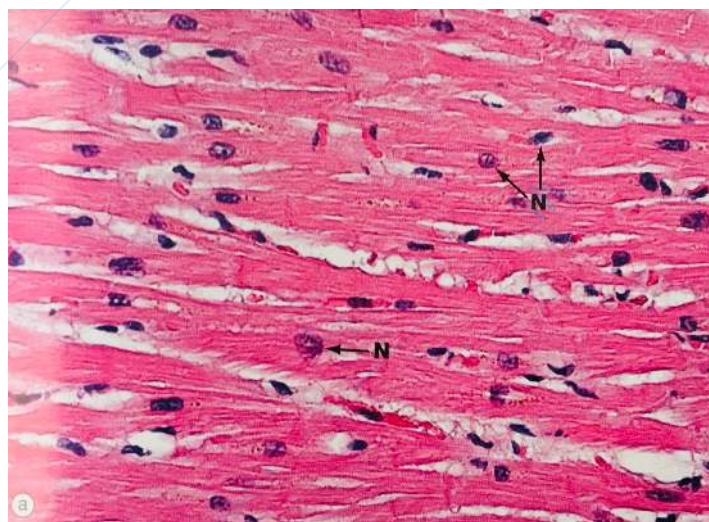
Bisogna aggiungere una caratteristica nuova a questo tessuto in quanto è in grado di autocontrarsi a partire dal nodo senoatriale.

Le fibre del tessuto cardiaco sono cellule lunghe, cilindriche e mononucleate con il nucleo localizzato nel centro. Hanno una lunghezza che si aggira attorno ai 100-150 micron.

Le cellule raramente possono essere binucleate e presentano delle ramificazioni terminali.

Le fibre sono unite tra di loro testa-coda con giunzioni ancoranti.

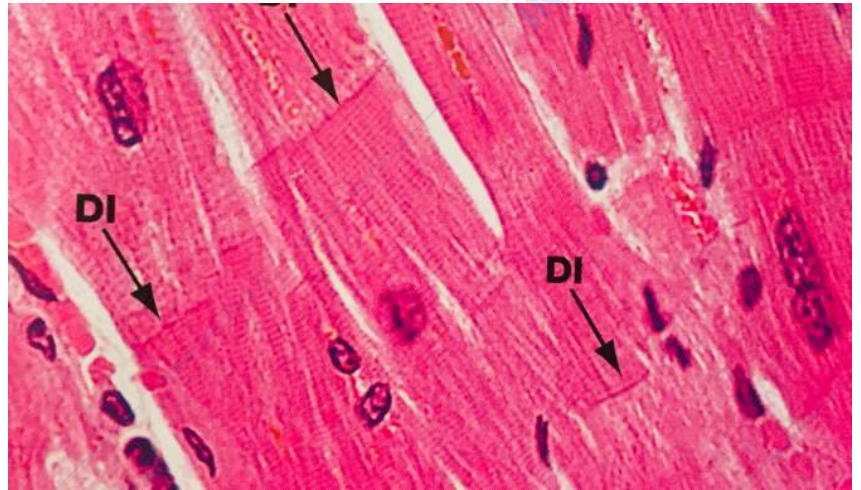
Non sono presenti cellule satellite in grado di rigenerare o accrescere il muscolo.



L'apporto sanguigno deriva da tessuto connettivo che circonda le varie fibre ricche di vasi sanguigni.

Le cellule del miocardio possono essere suddivise in:

- **Fibrocellule del miocardio di lavoro:** esse costituiscono la maggioranza delle cellule del cuore e svolgono la funzione di **contrazione** per il pompaggio del sangue. Presentano una **striatura** simile a quella del muscolo scheletrico ma non è sempre facile da individuare a causa delle **ramificazioni** delle cellule e a causa del fatto che cellule adiacenti non hanno sarcomeri disposti perfettamente in **registro** tra di loro. Le fibrocellule ventricolari presentano **tubuli T** e **reticolo sarcoplasmatico** molto simili al muscolo scheletrico. Le cellule del miocardio di lavoro sono tenute assieme da apposite giunzioni dette **dischi intercalari**. Questi dischi permettono inoltre l'aggancio delle miofibrille e una diffusione rapida del potenziale d'azione. L'onda di depolarizzazione si distribuisce come in un sincizio funzionale. L'andamento dei dischi intercalari molto spesso non è rettilineo ma è una sorta di **scalinata**. Ogni disco intercalare si compone di diverse giunzioni: una che ricorda le giunzioni aderenti degli epitelii generando la **fascia adherens**, **desmosomi** che uniscono filamenti intermedi e **giunzioni comunicanti** che permettono il passaggio dello stimolo elettrico.
- **Cellule del miocardio di conduzione:** queste cellule sono responsabili del battito cardiaco. Costituiscono un sistema da dove parte la depolarizzazione per poi trasmettersi a tutte le cellule del miocardio di lavoro. Esso manca dei dischi intercalari ed è connesso solo da **giunzioni comunicanti**. In queste cellule vi è un'entrata continua di ioni calcio per permettere la contrazione del muscolo.



Nel tessuto cardiaco sono presenti anche **fibroblasti** (cellule del tessuto connettivo) presenti nel poco tessuto connettivo ricco di **collagene** che circonda le cellule cardiache e che agiscono in caso di morte di tali cellule.

Agendo creano un tessuto **fibroso** che ovviamente non ha capacità contrattile.

Nelle cellule cardiache troviamo ovviamente molti **mitocondri** per la produzione di **ATP** ma anche piccole riserve di **glicogeno** sempre come accumulo energetico.

contrazione cardiaca

Al posto della triade del muscolo scheletrico qui abbiamo una **diade** in cui abbiamo un tubulo T e una cisterna.

Il tempo di reazione nel tessuto cardiaco è più elevato rispetto al tessuto scheletrico. Si passa dai 30 millisecondi dello scheletrico ai 200 del cardiaco.

cellule staminali nel miocardio adulto

Ogni tessuto ha le proprie cellule staminali in grado di ripararlo.

Il tessuto cardiaco nasce da cellule staminali che sono state scoperte grazie al marcatore per il recettore **KIT**.

La cellula staminale del cuore però hanno una capacità riproduttiva assai ridotta: si è scoperto che il 50 % delle cellule della nascita si ritrovano nell'età anziana.

Quindi in conclusione queste cellule non sono in grado di ripristinare una eventuale lacerazione cardiaca ma garantiscono semplicemente un'omeostasi funzionale durante la vita.

In caso di lacerazione minima agiscono invece i fibroblasti del tessuto connettivo generando tessuto fibroso senza proprietà contrattili.

sistema circolatorio

Il sistema circolatorio è un sistema di "tubi" che trasportano materiale liquido all'interno del nostro corpo.

Si suddivide in **sistema circolatorio sanguigno** che trasporta per l'appunto il sangue ed è un sistema **chiuso** e in sistema circolatorio linfatico che è aperto e trasporta la linfa.

La funzione principale dell'apparato circolatorio è quella di **trasportare ossigeno e nutrienti** alle cellule per poi riprendersi ed espellere le sostanze di scarto.

Nello stesso tempo sistema circolatorio è indispensabile per la termoregolazione dell'organismo in quanto attua vasocostrizione quando fa freddo per mantenere il calore e attua vasodilatazione quando fa caldo.

Il **sistema ematico** è composto da:

- Cuore
- Arterie di vario calibro (la più grande è l'aorta con un diametro di 2-3 cm che sgorga direttamente dal ventricolo sinistro). Agisce ad alta pressione.
- Vene di vario calibro (la più grande è la vena cava che trasporta il sangue al cuore nell'atrio destro). Agisce a bassa pressione.
- Microcircolazione periferica: costituita da capillari arteriosi e venosi. Servono per comunicare direttamente con le cellule scambiando materiali.

Il **sistema linfatico** è composto da tubi linfatici che hanno il compito di drenare liquido extracellulare e riportarlo nel circolo ematico.

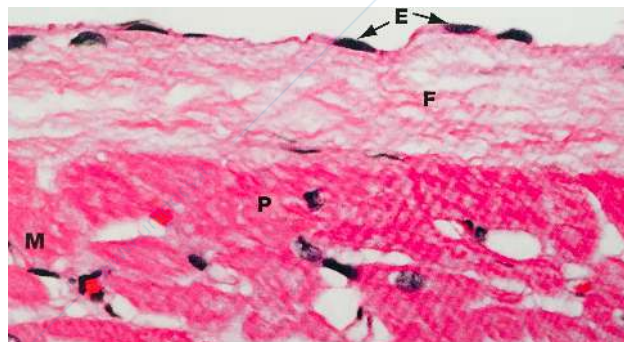
Non utilizza una pompa ma si avvale di un sistema a bassa pressione e della contrazione della muscolatura liscia dei suoi tubi.

In esso ci sono i linfonodi già visti nel sistema immunitario.

cuore

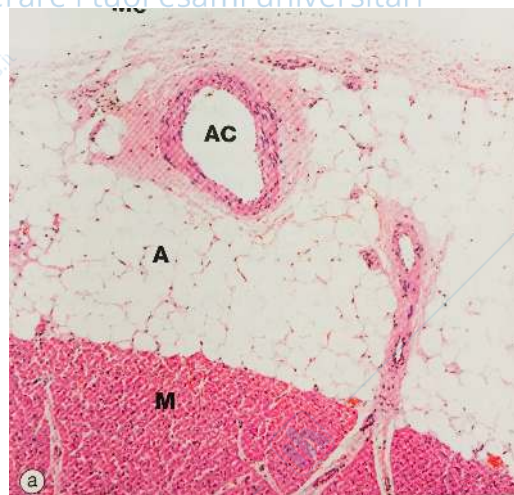
Il cuore è la pompa del nostro organismo ed è composto da tre strati:

- **Endocardio**: la parte più interna direttamente a contatto con il sangue delle cavità cardiache. È costituito da uno strato di cellule endoteliali appiattite sostenuto da uno strato di connettivo fibroso con fibre elastiche e di collagene ed è importante per evitare che il sangue coaguli nelle camere cardiache. Evita che il sangue entri in contatto con il tessuto



connettivo sottostante.

- **Epicardio:** la parte più esterna ed è chiamata anche pericardio viscerale. Questo è costituito da tessuto connettivo adiposo e uno strato epiteliale detto mesotelio in quanto assieme al pericardio parietale creerà la camera pericardica ricca di fluido. Qui passano le coronarie.
- **Miocardio:** zona intermedia tra l'endocardio e l'epicardio. E' costituito da tessuto cardiaco (visto in precedenza). E' più spesso a livello del ventricolo sinistro rispetto al resto del cuore in quanto deve pompare il sangue nell'aorta. Esteroflessioni del miocardio generano i muscoli papillari che attraverso corde legano le valvole atrio-ventricolari (tricuspide di destra e mitraglia bicuspidi di sinistra). Foto. Vedi parte tessuto muscolare.



La conduzione del cuore parte da cellule particolari che costituiscono il nodo senoatriale.

La depolarizzazione viene espansa ai ventricoli tramite il **nodo atrioventricolare** e poi prosegue lungo il setto interventricolare attraverso il fascio di Hiss per poi sfociare nelle **fibre di Purkinje**. Queste sono semplicemente delle cellule abbastanza grandi poste direttamente sotto l'endocardio.

Sono visibili in colorazioni istologiche in quanto rimangono più pallide rispetto al miocardio (P nell'immagine).

circolazione in breve

Il sangue circola all'interno del cuore passando da atrio destro - ventricolo destro - atrio sinistro - ventricolo sinistro.

Dal ventricolo sinistro il sangue viene pompato nell'aorta.

Il reflusso dai ventricoli agli atri viene evitato da apposite valvole legate ai muscoli papillari.

L'aorta è l'arteria che presenta la maggiore pressione, più alta di quella del cuore (120-80 mmhg).