

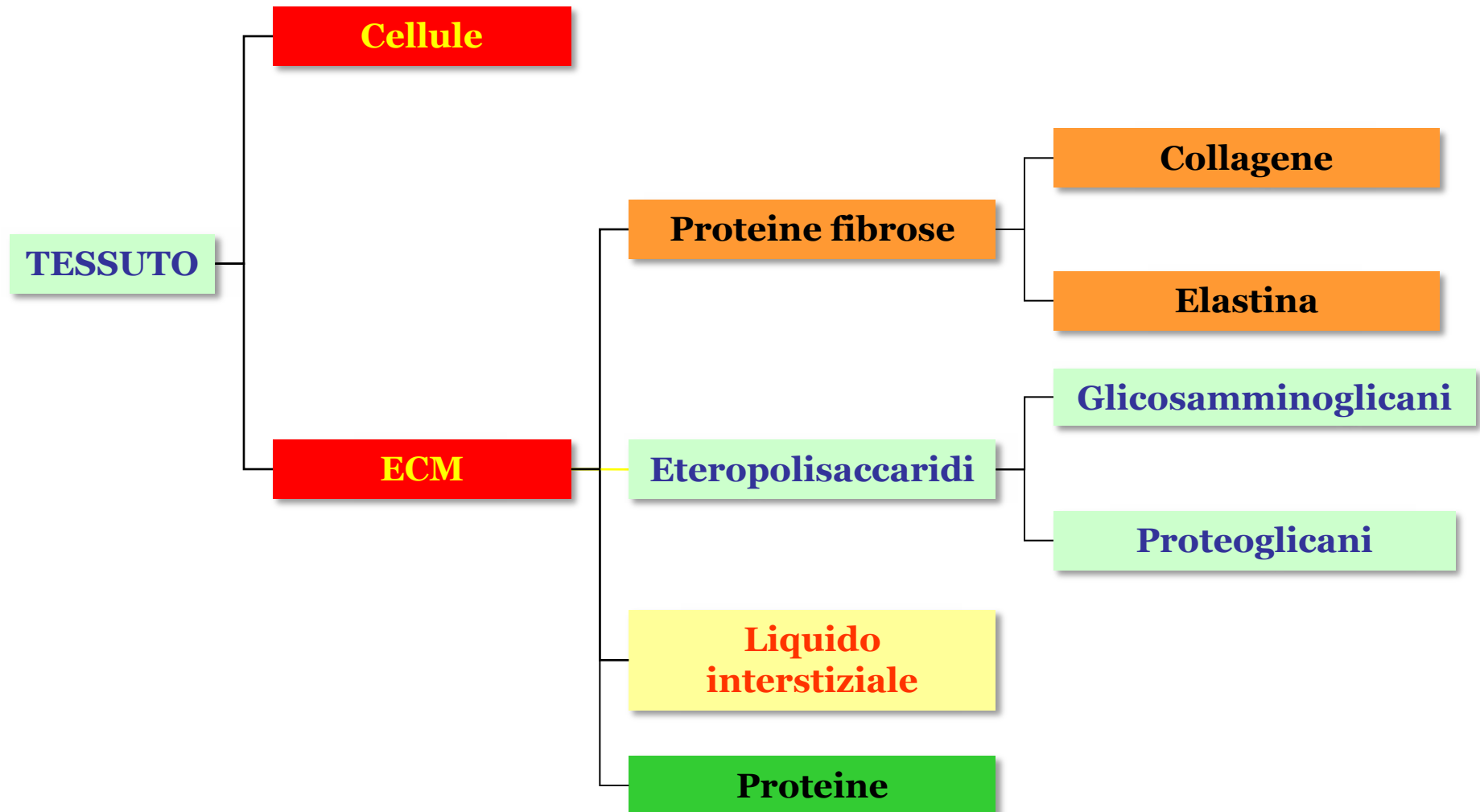
TESSUTI BIOLOGICI

Prima parte

I tessuti biologici possono essere considerati come materiali compositi costituiti da un numero variabile di cellule legate ad una sostanza complessa denominata matrice extracellulare (ECM)

Le cellule, **correlate tra loro dal punto di vista morfologico e funzionale**, costituiscono il tessuto vivente vero e proprio; il loro numero, la tipologia e le modalità di associazione, assieme alle caratteristiche chimico-fisiche ed ai rapporti quantitativi tra i diversi componenti della ECM, determinano la struttura e le proprietà dei diversi tessuti

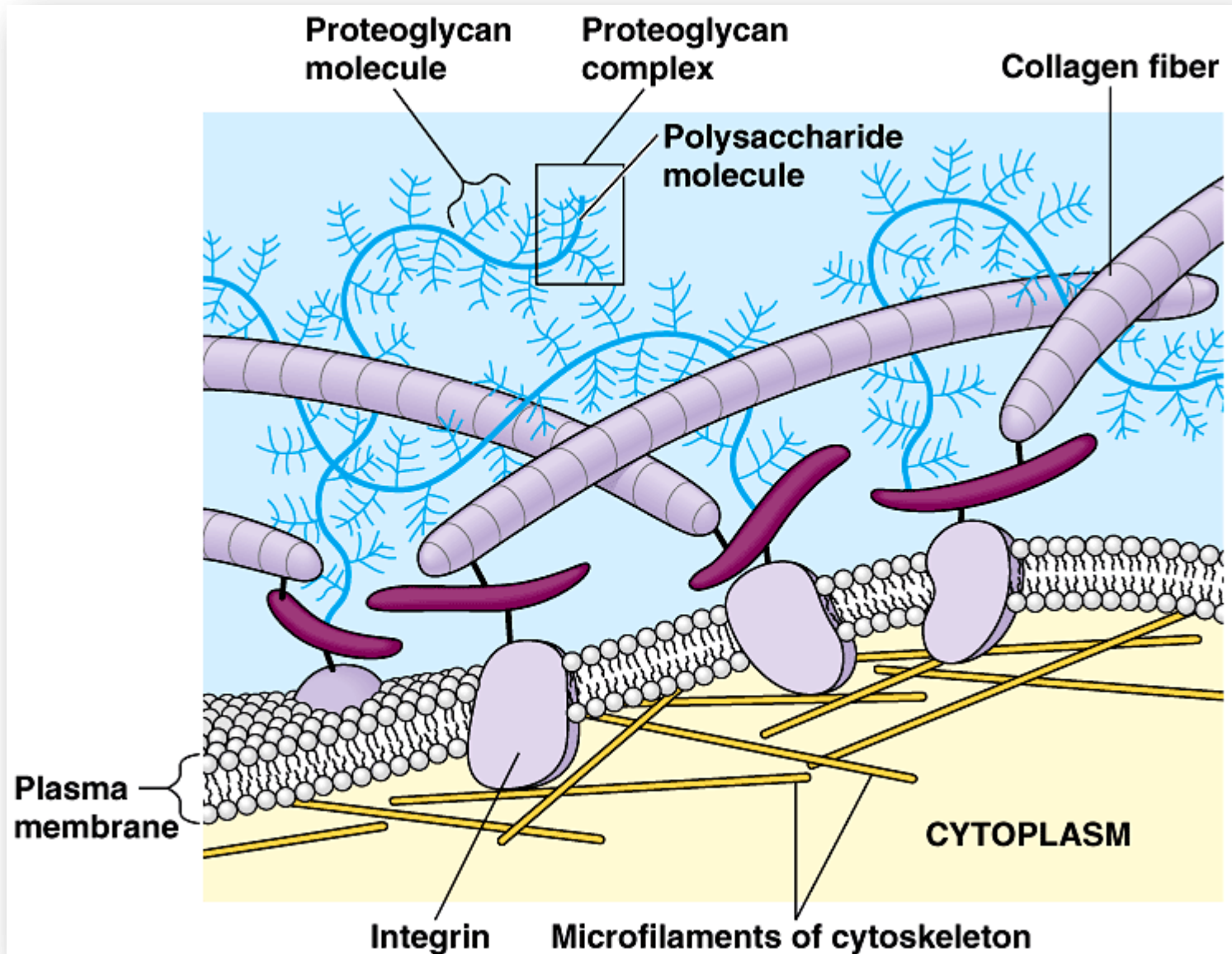
Struttura dei tessuti



matrice extra-cellulare
ECM

La matrice extracellulare (ECM) è un'entità strutturale complessa, formata da un intreccio di eteropolisaccaridi e di proteine fibrose, nel quale vengono trattenute quantità rilevanti di liquido interstiziale, rappresentato prevalentemente da acqua

La presenza di un'organizzazione strutturale ben definita rende il sistema extracellulare nettamente diverso dalle normali sospensioni di particelle in un fluido e conferisce ad esso viscosità, consistenza, resistenza ed interessanti proprietà come collante, lubrificante ed ammortizzatore d'urti



Il coacervo fibroso rappresentato dalla ECM, grazie alla relativa rigidità della sua struttura reticolare a larghe maglie, funge da supporto e protezione per le cellule che possono così mantenere la loro forma ed integrità in una molteplicità di condizioni

Inoltre, i numerosi passaggi presenti nel reticolo consentono la diffusione da (e verso) le singole cellule delle sostanze nutritizie, dei prodotti del metabolismo e dell'ossigeno

La ECM non ha solo funzioni di stabilizzazione strutturale dei tessuti, ma svolge un complesso ed attivo ruolo nella trasmissione di segnali; infatti **regola lo sviluppo, la migrazione, la proliferazione, la forma e la funzione delle cellule che sono in stretto contatto con essa**

Le macromolecole che costituiscono la ECM della maggior parte dei tessuti connettivi vengono prodotte da cellule specializzate denominate **fibroblasti**

In alcuni tessuti connettivi più specializzati, come la cartilagine e l'osso, esse vengono prodotte da particolari cellule, appartenenti alla famiglia dei fibroblasti, denominate rispettivamente **condroblasti** e **osteoblasti**

**eteropolisaccaridi:
glicosamminoglicani
e
proteoglicani**

Glicosamminoglicani (o mucopolisaccaridi)

Sono una famiglia di polimeri lineari costituiti dalla ripetizione di monomeri formati da due unità di natura glucidica

I più importanti sono: **acido ialuronico, condroitina e condroitina solfato e dermatansolfato**

Nei tessuti essi sono legati a proteine extracellulari per formare i cosiddetti proteoglicani, enormi aggregati di natura covalente e non covalente, nei quali i polisaccaridi spesso rappresentano oltre il 95% del complesso

I glicosamminoglicani (GAGs)

Glicosamminoglicano	Componenti glucidici		Peso molecolare	Localizzazione nei tessuti
	Unità disaccaridica (A-B) _n	Altri		
Acido ialuronico	Acido D-glucuronico	Nessuno	da 4.000 a 8 · 10 ⁶	Vari tessuti connettivi, pelle, corpo vitreo, cartilagine, liquido sinoviale
	N-acetil-D-glucosammina			
Condroitinsolfato	Acido D-glucuronico	D-galattosio D-xilosio	da 5.000 a 50.000	Cartilagine, pelle, cornea, osso, arterie
	N-acetil-D-galattosammina			

Altri glicosamminoglicani

Glicosamminoglicano	Componenti glucidici		Peso molecolare	Localizzazione nei tessuti
	Unità disaccaridica (A-B) _n	Altri		
Dermatansolfato	Acido D-glucuronico o acido L-iduronico	D-galattosio D-xilosio	da 15.000 a 40.000	Pelle, sangue, vasi, cuore, valvole cardiache
	N-acetil-D-galattosammina			
Cheratansolfato	D-galattosio	D-galattosammina	da 4.000 a 19.000	Cartilagine, cornea, disco invertebrale
	N-acetil-D-glucosammina	D-mannosio L-fucosio acido sialico		

Altri glicosamminoglicani

Glucosamminoglicano	Componenti glucidici		Peso molecolare	Localizzazione nei tessuti
	Unità disaccaridica (A-B) _n	Altri		
Eparansolfato	Acido D-glucuronico o acido L-iduronico	D-galattosio	da 5.000 a 12.000	Polmoni, arterie, superfici cellulari
	N-acetil-D- glucosammina	D-xilosio		
Eparina	Acido D-glucuronico o acido L-iduronico	D-galattosio	da 6.000 a 25.000	Polmoni, fegato, cute, mastociti
	N-acetil-D-glucosammina	D-xilosio		

Proteoglicani

Sono composti da catene molto lunghe di **ialuronato** cui, ad intervalli di circa 40 nm, sono legate in modo non covalente numerose unità proteiche

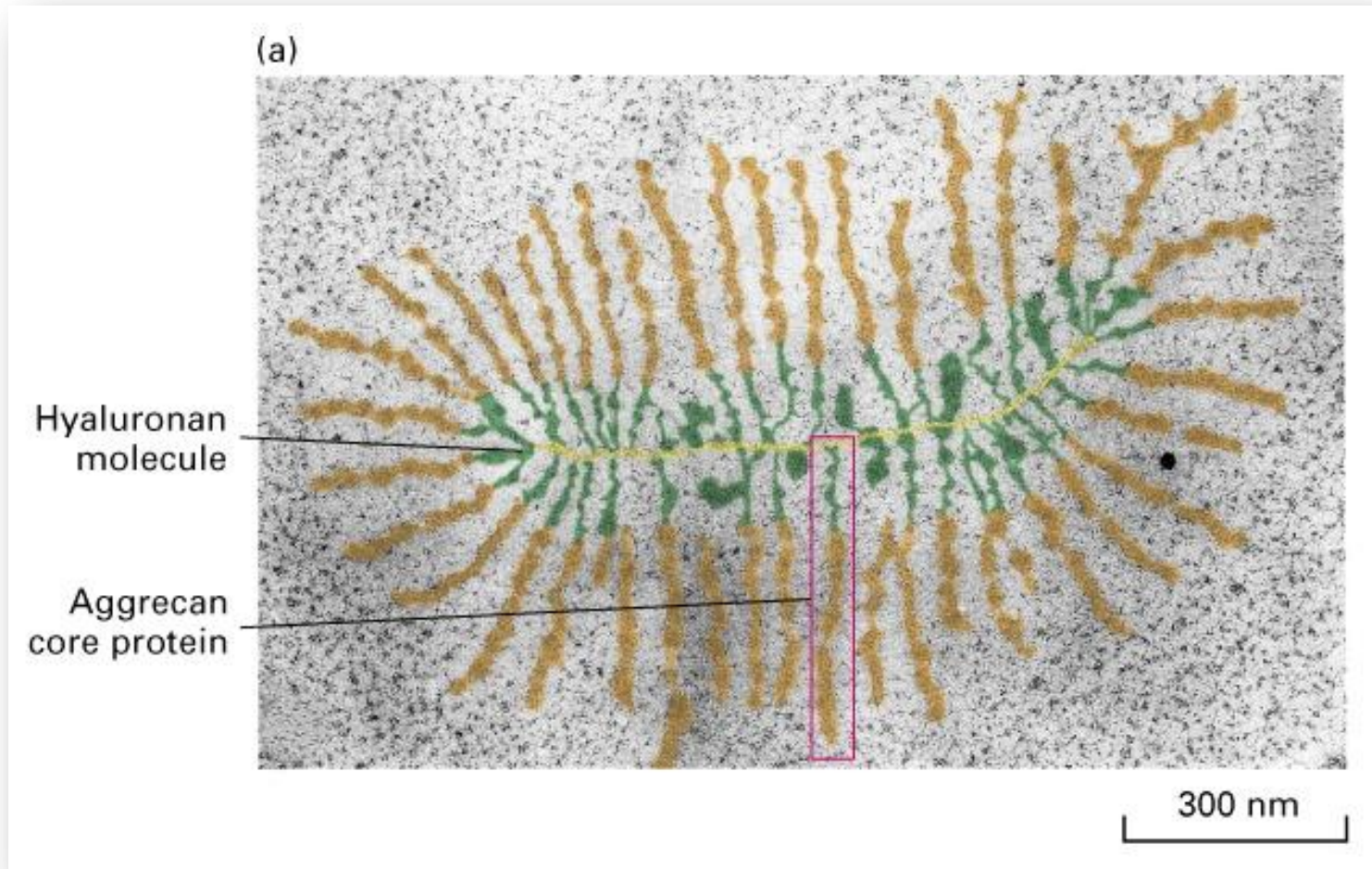
Ogni proteina, a sua volta, lega covalentemente piccole molecole di GAGs, come il dermatansolfato, l'eparansolfato ed il cheratansolfato

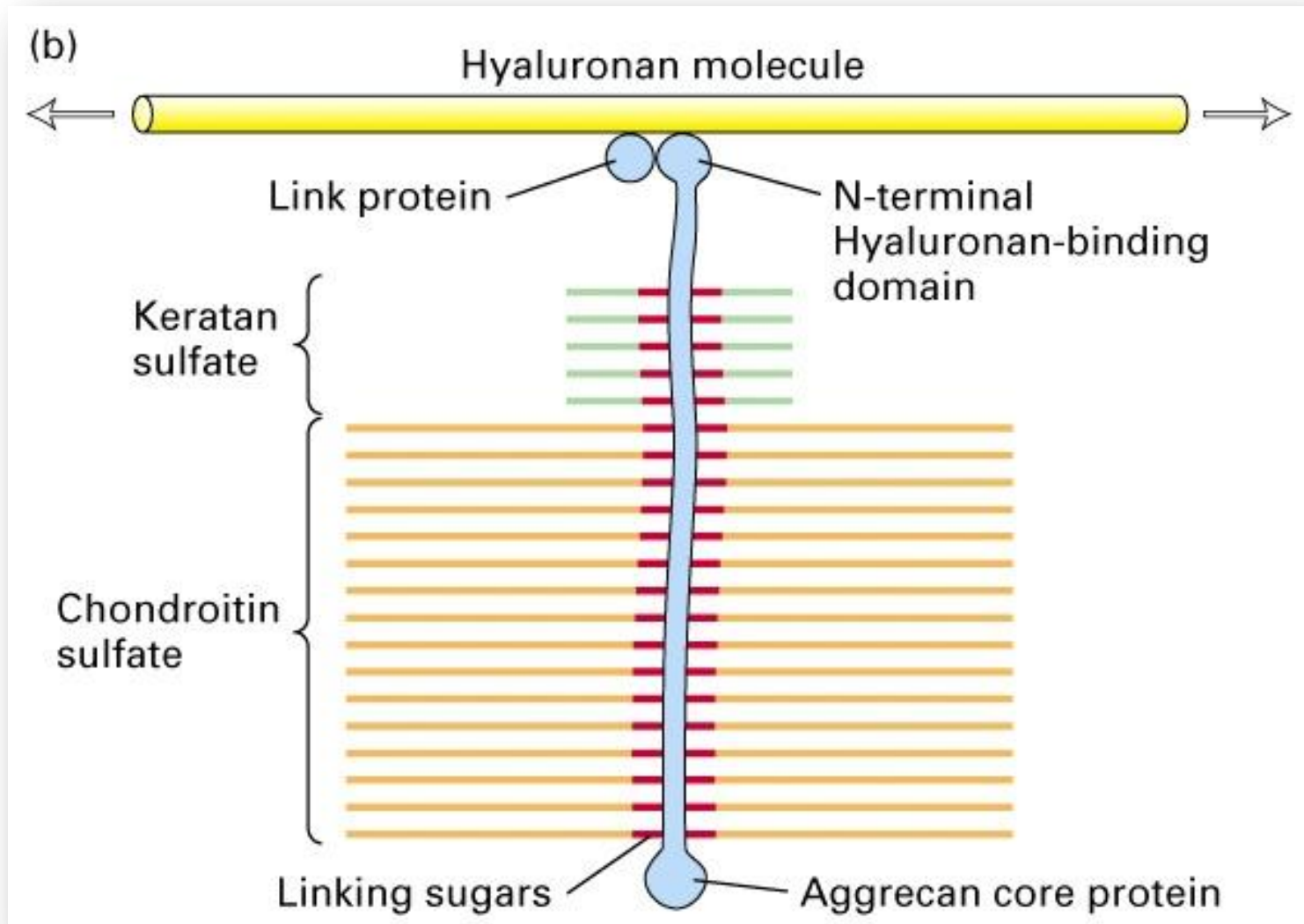
Con la loro architettura complessa, conferiscono ai tessuti connettivi le caratteristiche doti di viscoelasticità

Microfotografia elettronica di un proteoglicano

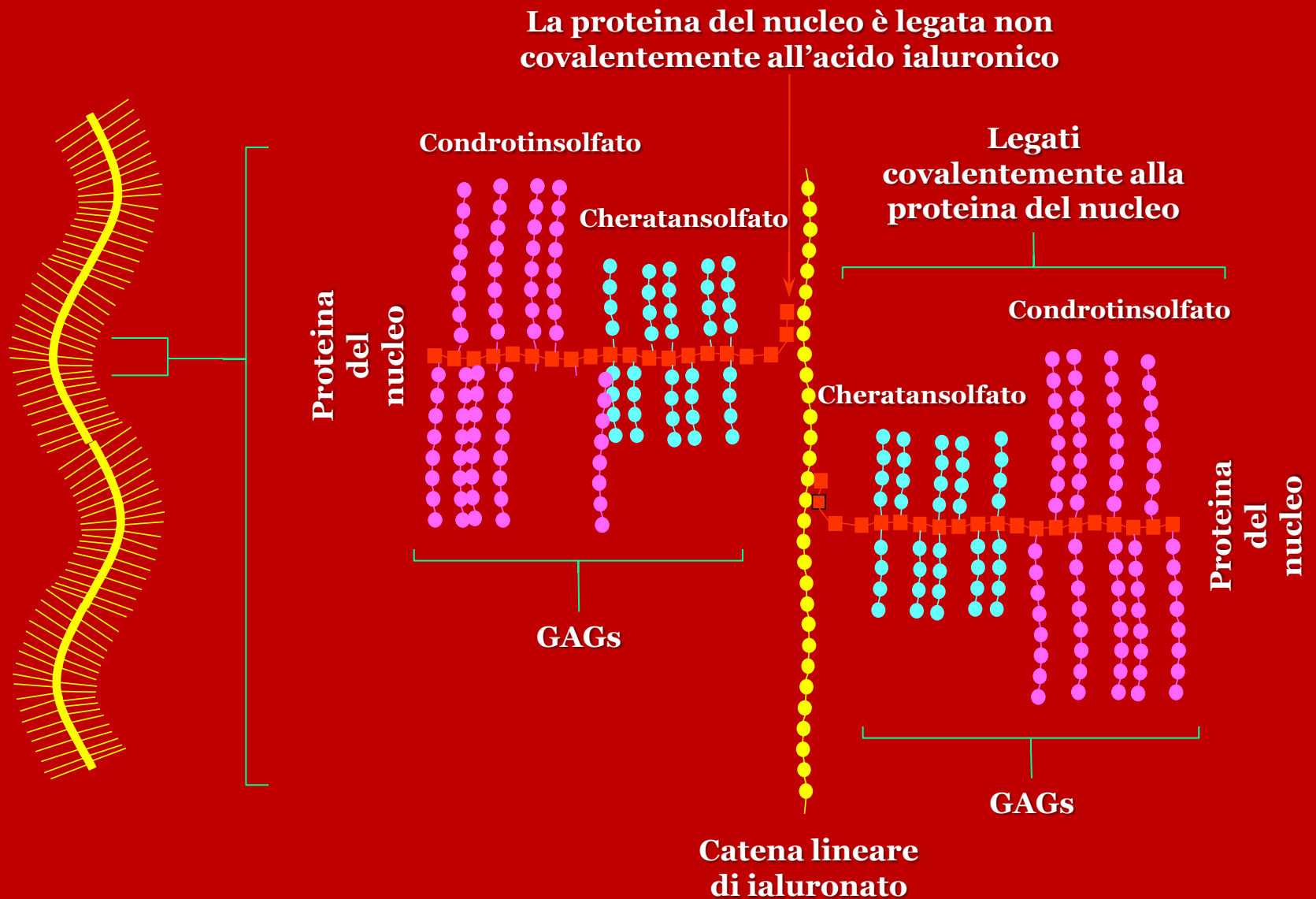


Microfotografia elettronica di un proteoglicano





Struttura dei proteoglicani



In alcuni GAGs alcune delle funzioni ossidriliche risultano esterificate con gruppi solfato: a pH fisiologico, la combinazione dei gruppi solfato e dei gruppi carbossilici presenti nella struttura, crea sulla molecola del GAG una elevata densità di cariche negative

Per minimizzare le forze repulsive tra cariche vicine e dello stesso segno le molecole assumono una conformazione estesa, che conferisce elevata viscosità alle sospensioni

proteine fibrose: collagene ed elastina

Le proteine fibrose sono inframmezzate agli enormi aggregati extracellulari costituiti dai proteoglicani e formano un reticolo di legami trasversali che conferisce consistenza e resistenza a tutta la ECM

Concentrazioni di collagene e elastina in alcuni tessuti		
Tessuto	Collagene	Elastina
Aorta	12 – 24	28 - 32
Fegato	3.9	0.15 – 0.30
Ligamentum nuchae	17	74.8
Pelle	71.9	0.6 – 2.1
Polmoni	10	3 – 7
Tendine d'Achille	86	4.4

Collagene

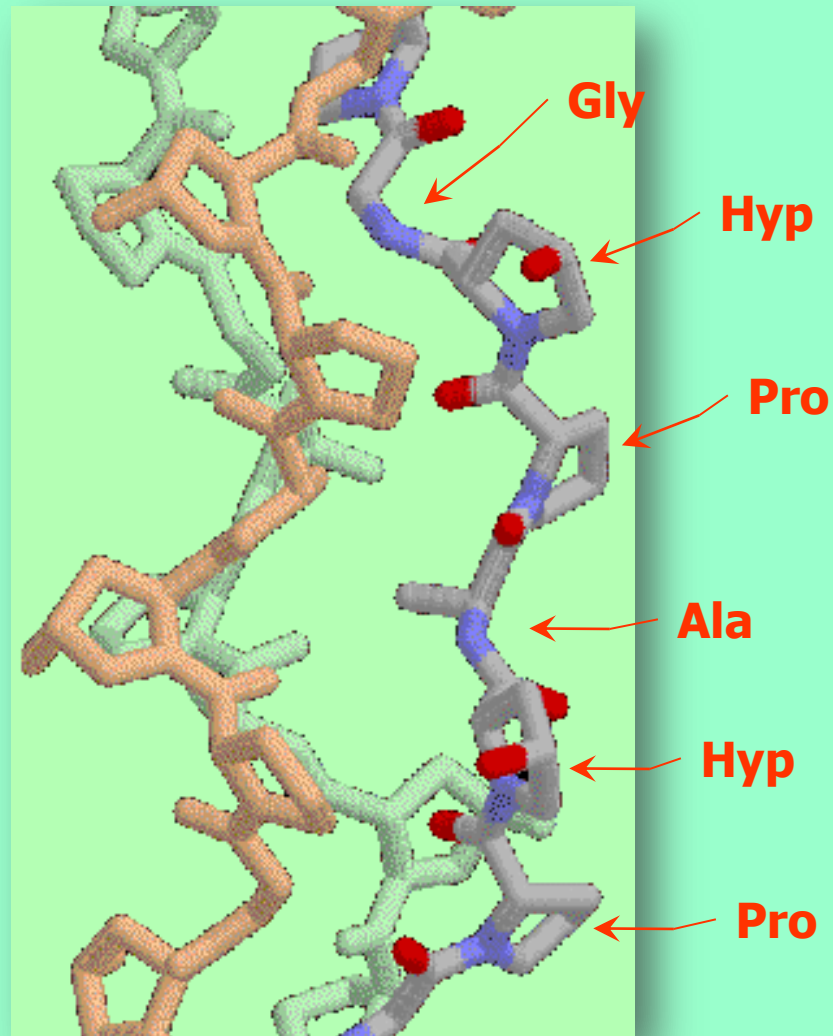
Costituisce circa il 25% di tutte le proteine del corpo umano nel quale svolge funzioni di supporto e di collegamento

È costituito da 3 catene polipeptidiche, denominate catene α , strettamente intrecciate tra loro in modo da formare una tripla elica compatta

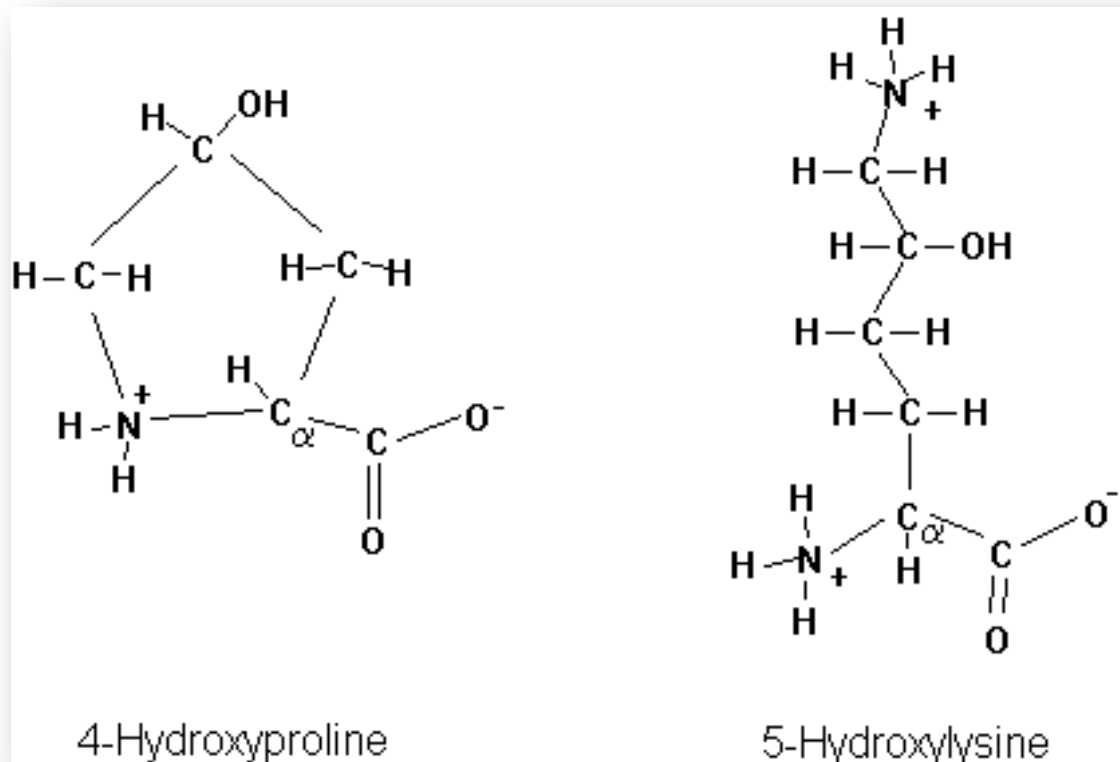
La struttura primaria delle singole catene è composta da oltre 1400 amminoacidi ed è caratterizzata dalla ripetizione di numerose triplette di sequenza Gly-Pro-Hyp

La **glicina**, data le sue piccole dimensioni, si colloca perfettamente all'interno della tripla elica mentre **prolina** e **idrossiprolina**, due amminoacidi non molto, o per nulla, rappresentati nelle proteine globulari, favoriscono il caratteristico avvolgimento a spirale delle catene

Tre catene
polipeptidiche
formano la tripla
elica del collagene



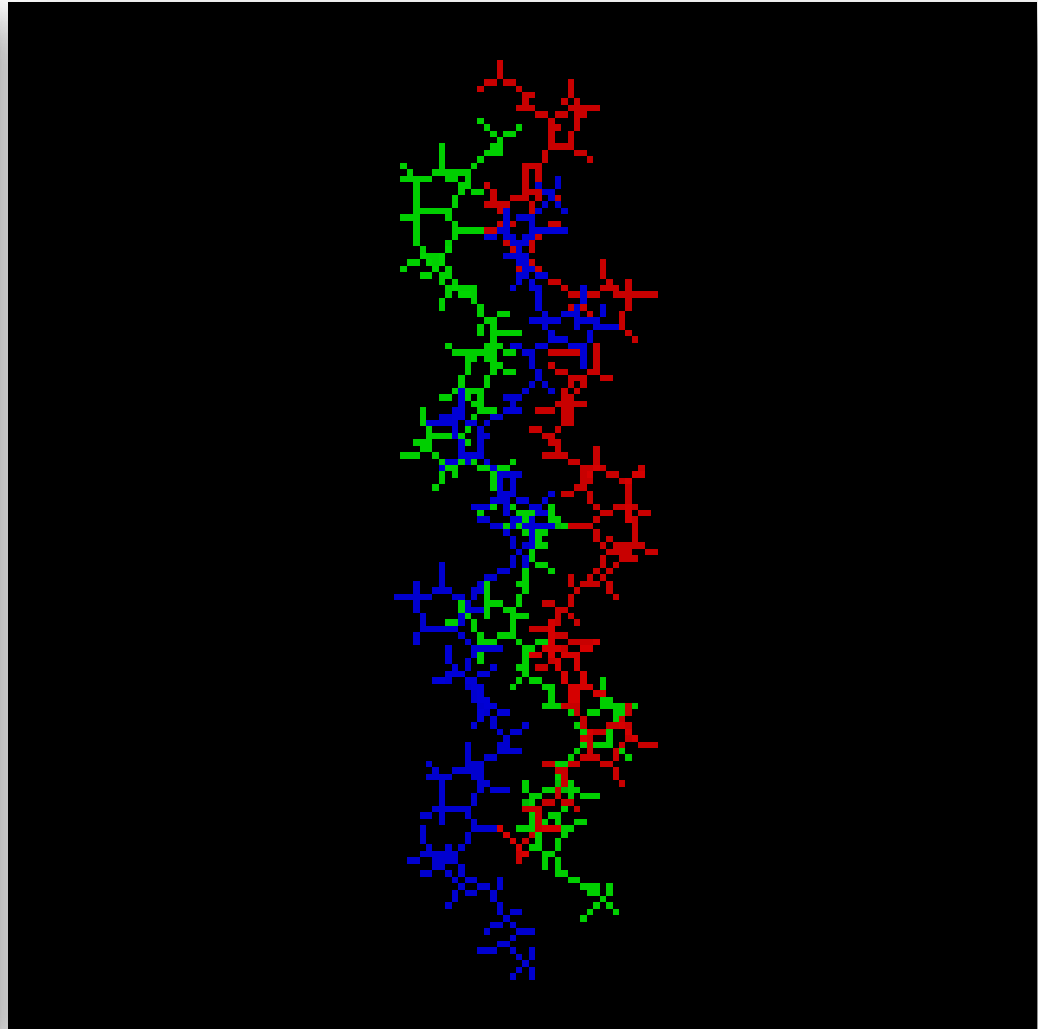
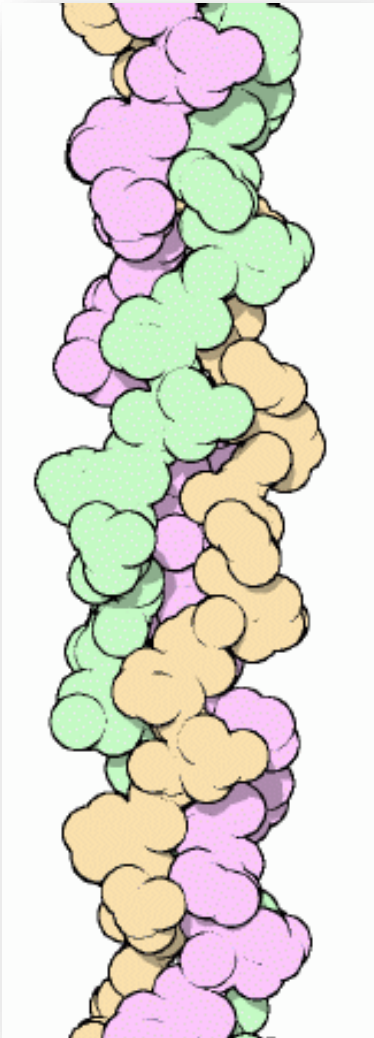
Gli amminoacidi *insoliti* del collagene



Nella struttura del collagene, ogni singolo filamento assume una struttura terziaria caratterizzata da un particolare tipo di elica sinistrorsa

Tre singoli filamenti elicoidali si organizzano quindi in una superelica destrorsa, che costituisce la superstruttura quaternaria del tropocollagene

Il tropocollagene ha un peso molecolare complessivo di circa 300 KDa ed è il precursore del collagene



I fattori di stabilizzazione delle molecole di collagene sono legati alle interazioni tra le tre eliche costituenti la superelica

Sono dovuti a legami ad idrogeno, a legami ionici e a reticolazioni intercatena (cross-links)

Particolare importanza riveste la formazione di legami ad idrogeno tra i gruppi -NH dei residui di glicina di una catena ed i gruppi -OH dell'idrossiprolina di un'altra catena; la direzione di questi legami ad idrogeno è perpendicolare all'asse longitudinale della superelica

L'idrossiprolina ha una funzione critica per la stabilità del collagene: essa viene prodotta solo dopo che la catena di amminoacidi è stata assemblata, attraverso un processo di idrossilazione che richiede la presenza di vitamina C

Poiché l'organismo umano non è in grado di sintetizzare questa vitamina, la produzione di nuovo collagene viene depressa dalla carenza di questo fattore nella dieta; si ingenerano così fenomeni come lo scorbuto, legati all'impossibilità di sostituire con materiale neoformato il collagene usurato dalle normali attività dell'organismo

L'idrossiprolina è un amminoacido diagnostico in quanto, dalla sua semplice determinazione quantitativa, è possibile risalire alla concentrazione totale del collagene, dal momento che essa è presente quasi esclusivamente in questa proteina

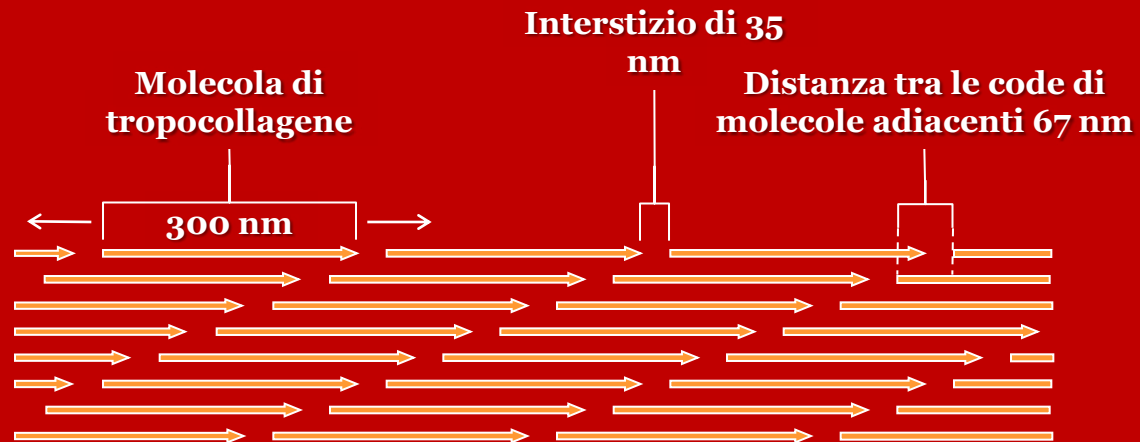
Le fibre di collagene presentano un'organizzazione strutturale caratteristica a livello sia submicroscopico che microscopico

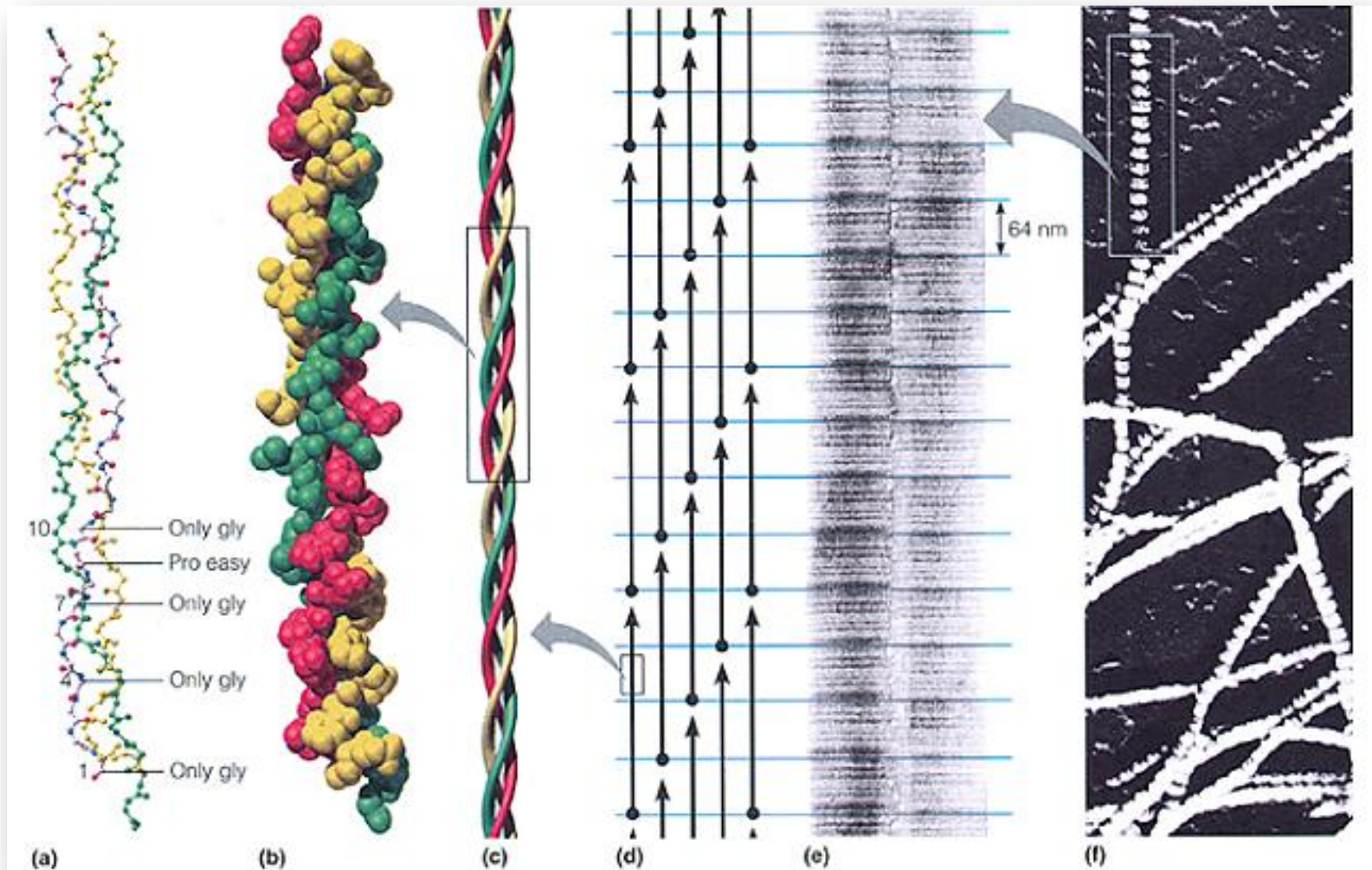
Le molecole di tropocollagene si associano infatti tra loro a formare file parallele sfalsate, che costituiscono le microfibrille submicroscopiche dello spessore di 20-100 nm

Lungo una identica fila, la distanza tra la testa di una molecola e la coda della successiva è sempre di 35 nm; le diverse file sono poi disposte in modo sfalsato cosicché molecole adiacenti siano spostate di 67 nm

Questo tipo di disposizione spiega le striature orizzontali che si osservano nel collagene al microscopio elettronico, dopo fissaggio e colorazione del campione

Organizzazione delle molecole di tropocollagene nelle microfibrille

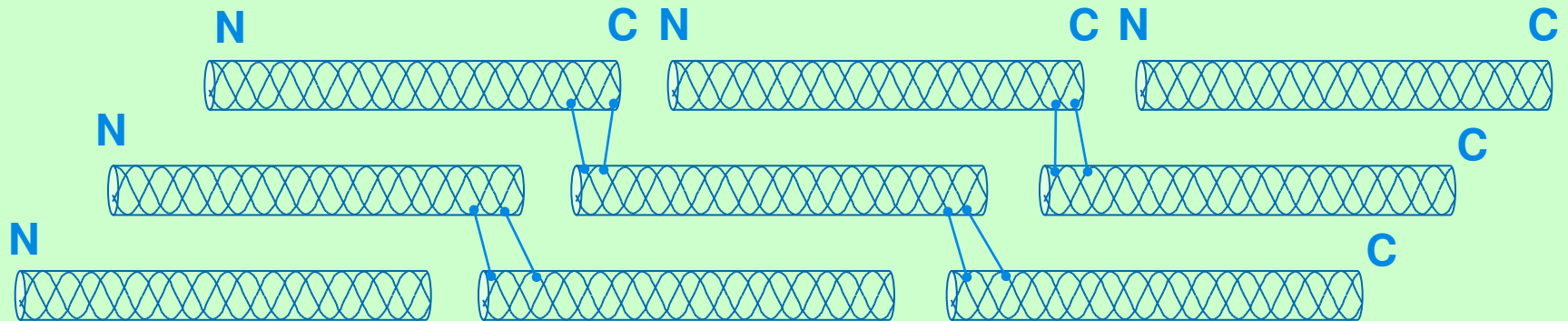


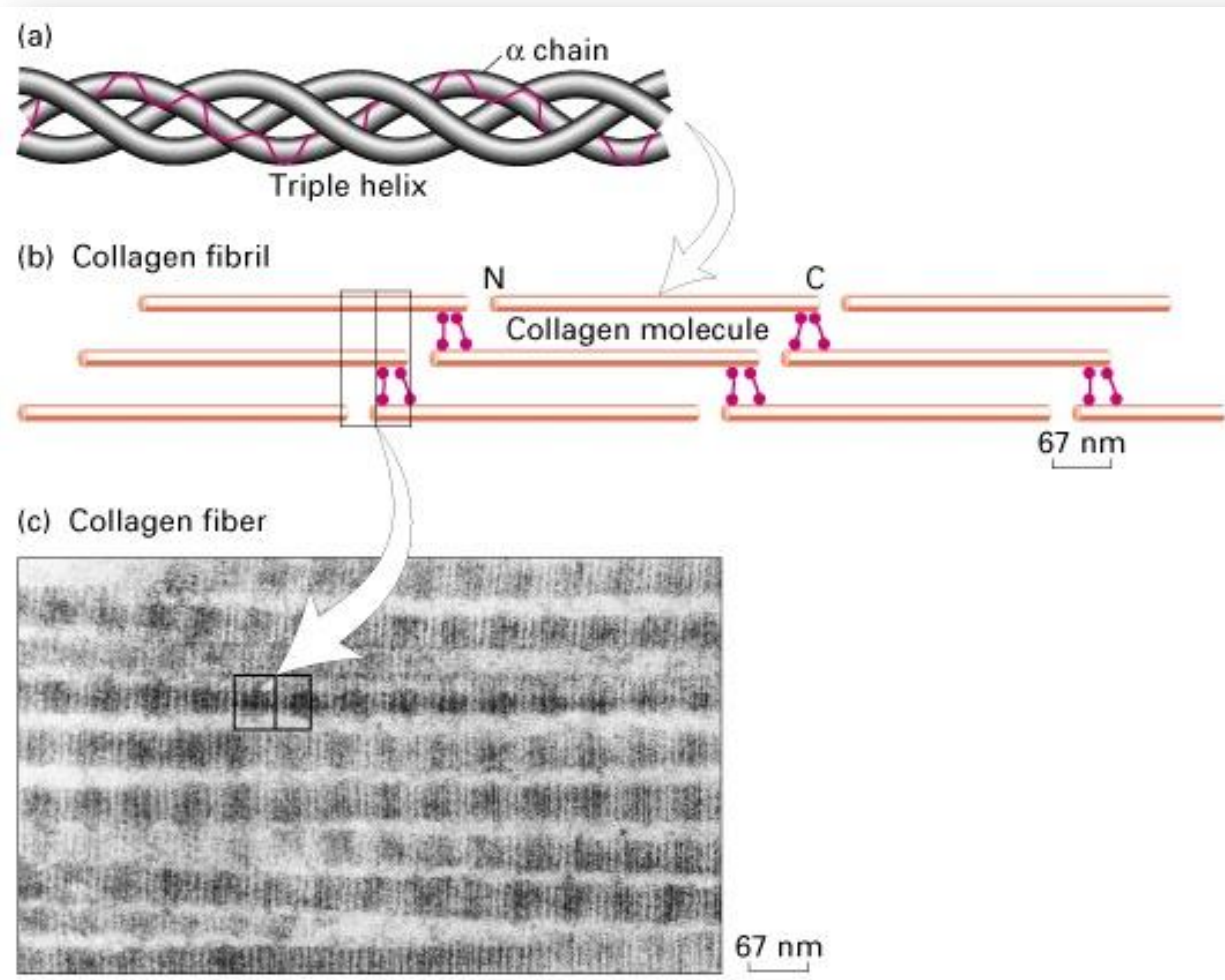


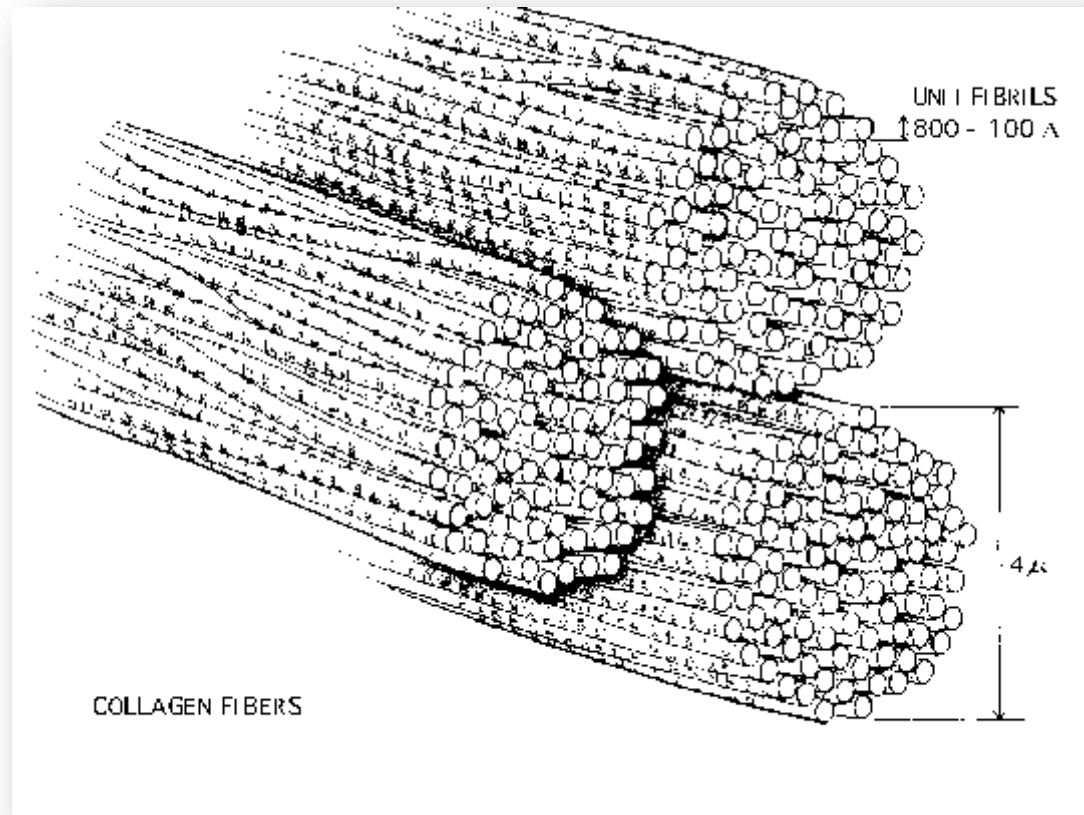
La formazione di legami crociati tra molecole adiacenti rende massima la resistenza delle fibre alla trazione e risulta fondamentale per la deposizione della fase inorganica durante la formazione dell'osso

Nelle fibre di collagene, le microfibrille si associano tra loro lungo una direzione per formare fibrille microscopiche spesse 0.2-0.3 μm che, a loro volta, si organizzano in fibre microscopiche di 1-12 μm

Posizione dei legami crociati tra molecole adiacenti di tropocollagene







La quantità e il tipo di legami trasversali variano con la funzione fisiologica e con l'età del tessuto

I legami crociati conferiscono resistenza meccanica alle fibre di collagene

Esistono oltre 25 tipi di collagene, tutti caratterizzati dalla presenza di triple eliche che sono però collegate tra loro in modi diversi

I principali tipi di collagene

I

**Resistenza alla
trazione**

**Fibroblasti
Osteoblasti
Odontoblasti
Cementoblasti**

**Derma
Tendini
Legamenti
Osso
Dentina
Cemento**

II

**Resistenza alla
compressione**

Condroblasti

**Cartilagine ialina
ed elastica**

III

**Connessioni
strutturali**

**Fibroblasti
Cell. reticolari
Cell. Musc. Liscio
Epatociti
Cell. Schwann**

**Sistema linfatico
Milza
Fegato
Sist. Cardiovasc.
Polmoni
Pelle**

IV

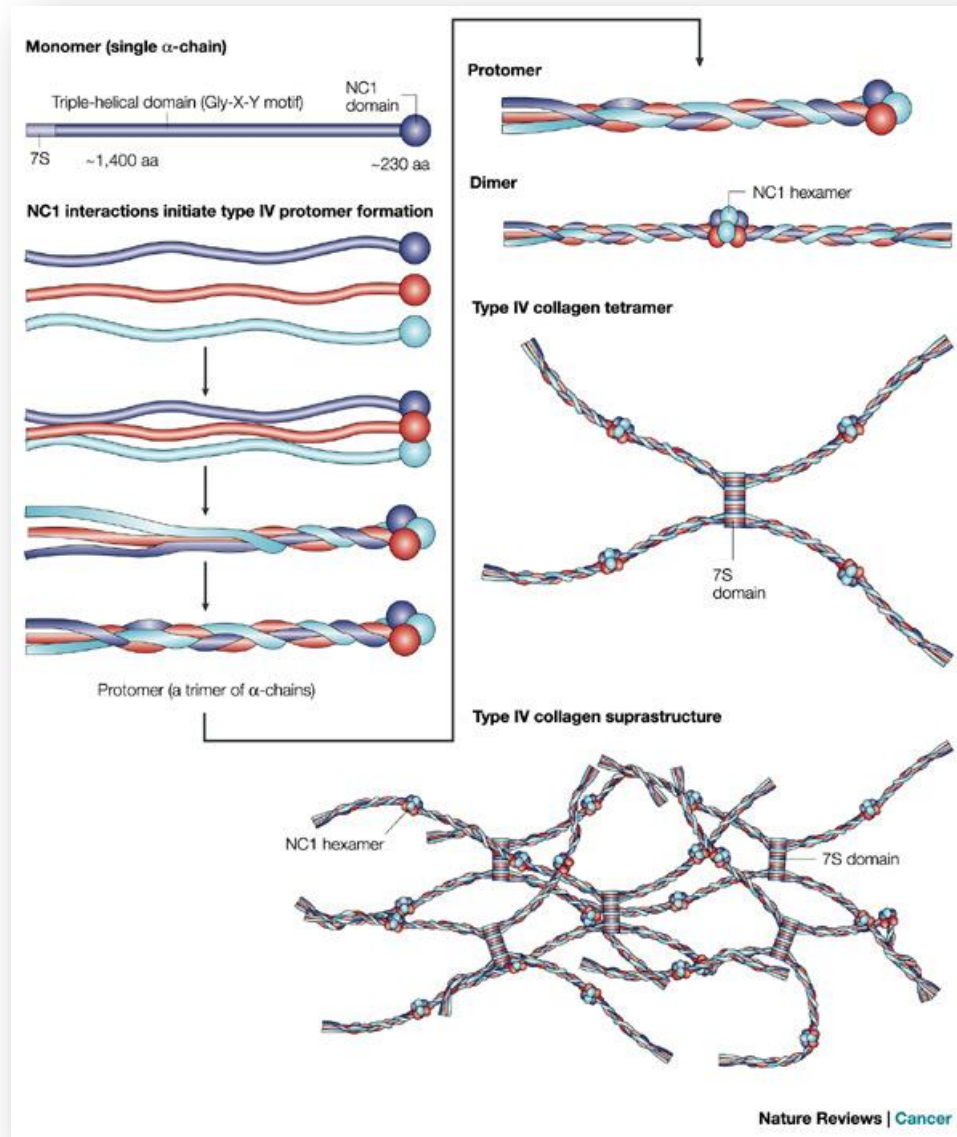
**Impalcatura
nella membrana
basale**

**Cell. Epiteliali
Cell. Muscolari
Cell. Schwann**

Lamina basale

Nel **collagene di tipo I**, il più semplice, che è presente nella pelle e nelle ossa ed è il più abbondante in quanto costituisce oltre il 90% dell'intero collagene, le catene di tropocollagene si associano fianco a fianco, come in una fune, formando fibre che reticolano gli spazi intercellulari

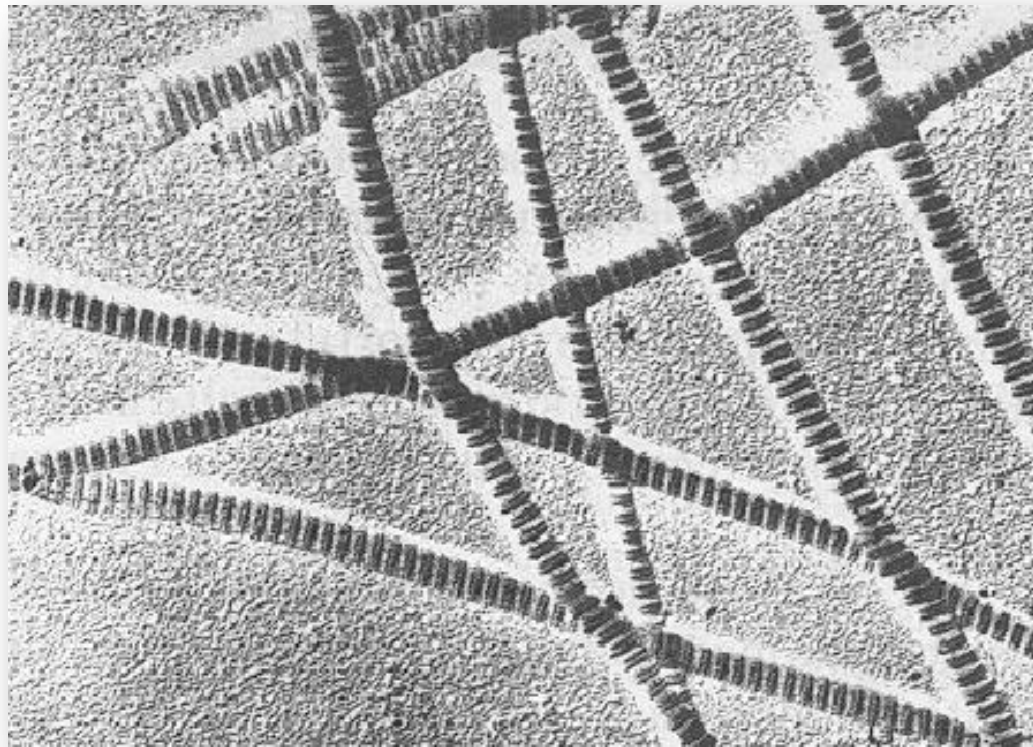
Il **collagene di tipo IV** è un altro importante tipo di collagene caratterizzato da una testa globulare ad una estremità e una coda lineare all'altra estremità: quattro molecole di tropocollagene si associano strettamente tra loro formando un complesso a forma di X

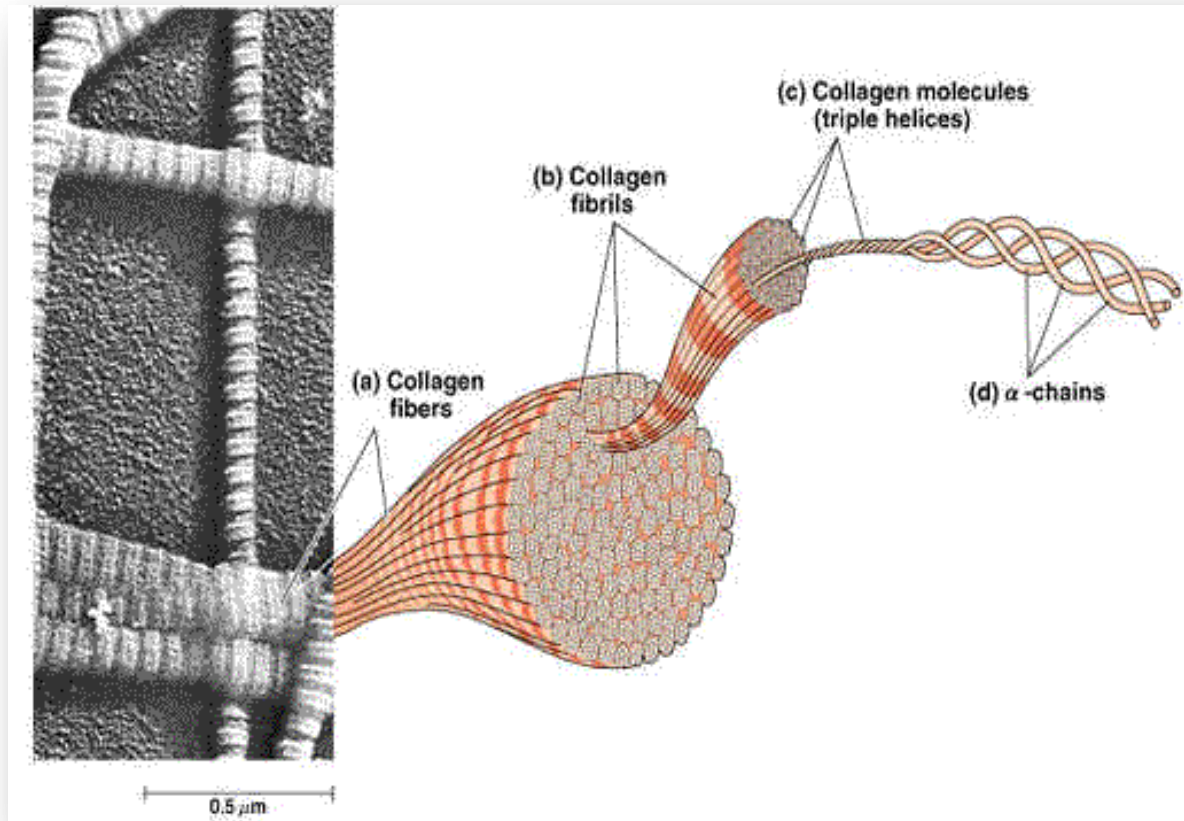


Il collagene di tipo IV forma una rete estesa che, insieme a proteoglicani e alla laminina (un enorme complesso formato da tre diverse catene polipeptidiche contenenti migliaia di amminoacidi ciascuna) costituisce la struttura fondamentale delle membrane basali di sostegno della cute e di molti organi

Il collagene, come la maggior parte delle proteine, quando viene riscaldato perde completamente la sua struttura: la tripla elica si srotola e le catene si separano formando una massa denaturata che, durante il raffreddamento, assorbe grandi quantità di acqua e si trasforma nella ben nota gelatina

Microfotografia elettronica di fibrille di collagene intatte ottenute da pelle





La singola **fibra** di collagene è composta da una matassa di molte **macrofibrille**; ciascuna macrofibrilla è a sua volta costituita da molte **microfibrille**, ciascuna delle quali è composta da molte **eliche** di tropocollagene

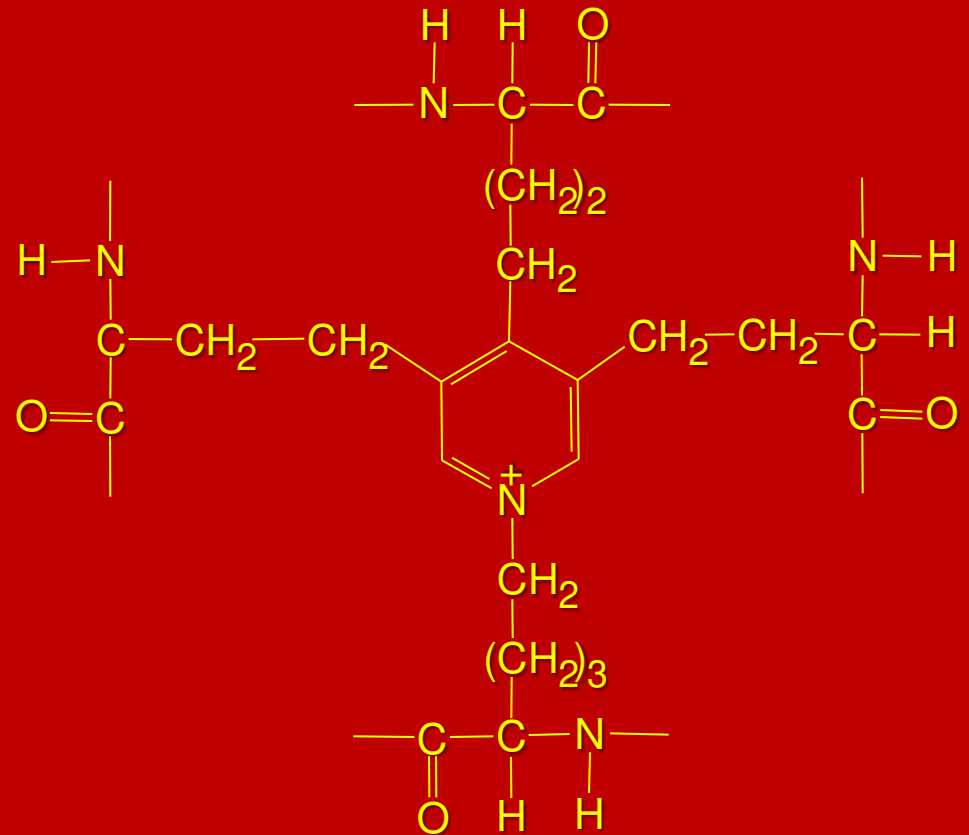
Elastina

È una proteina fibrosa che si trova in grande quantità nei tessuti elastici; ha un peso molecolare attorno ai 72 kDa

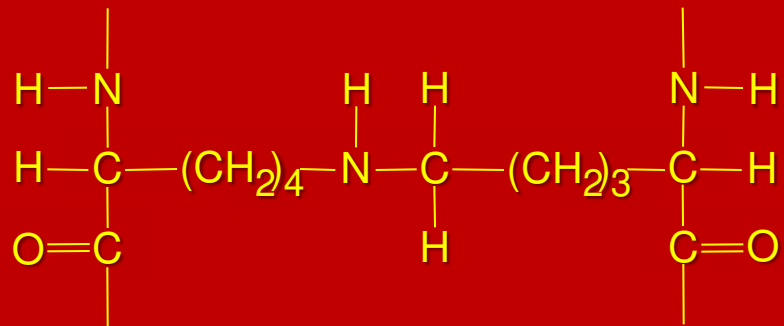
Nella struttura primaria sono presenti prolina, amminoacidi idrofobici come alanina, valina, leucina e glicina, idrossiprolina solo in tracce

Sono inoltre presenti particolari amminoacidi come la desmosina, la iso-desmosina e la lisino-norleucina che servono per la reticolazione

Desmosina



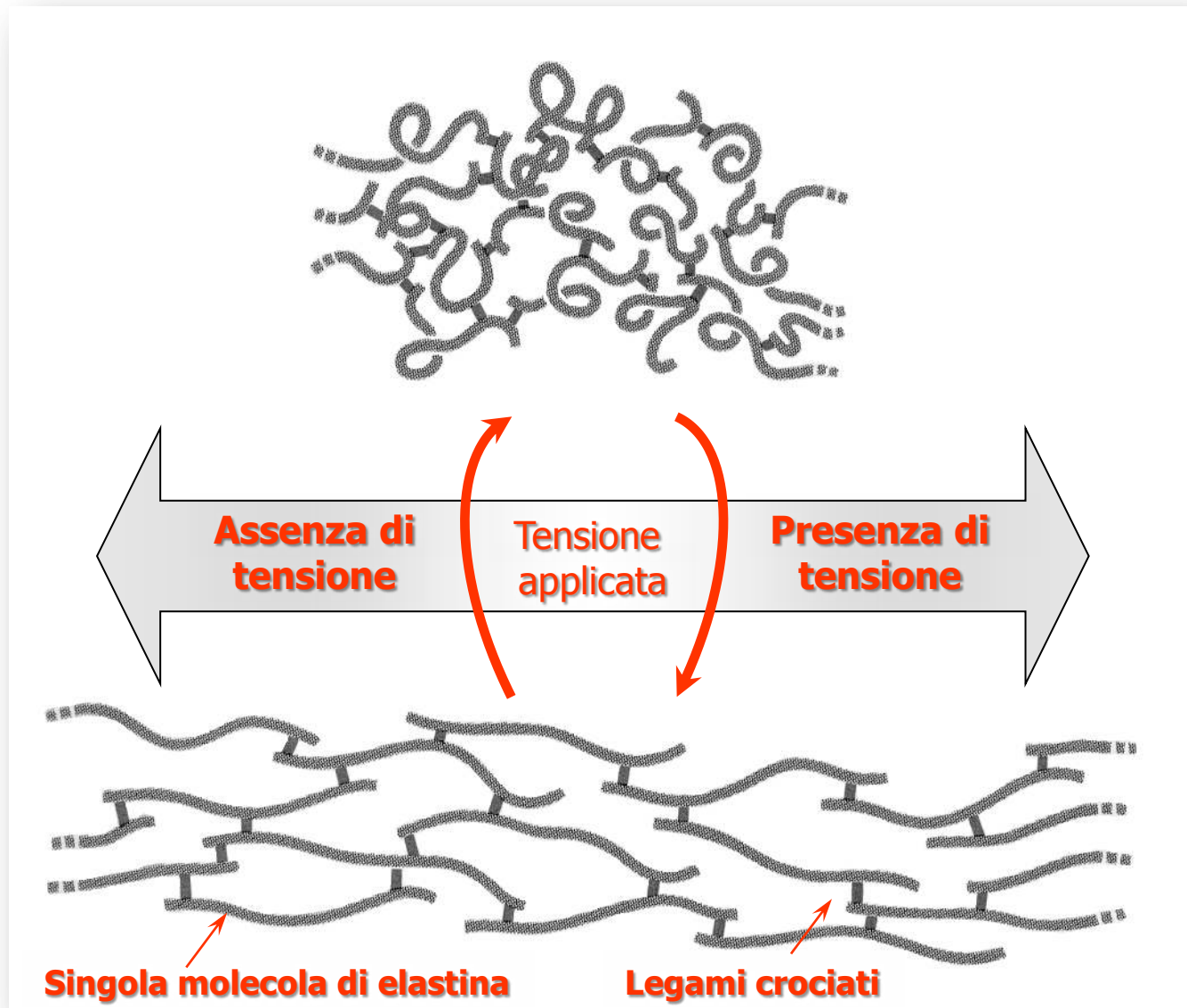
Lisino-norleucina



Lo scheletro dell'elastina adotta una conformazione spiraliforme ad avvolgimento disordinato (*random coil*)

Le singole catene in random coil sono legate tra loro tramite numerosi legami reticolari

Questa particolare struttura consente alle fibre di estendersi e di tornare successivamente alla posizione di partenza, cioè di avere un comportamento tipicamente elastico



In natura le fibre dell'elastina sono intrecciate con le fibrille di collagene che, essendo invece dotate di scarsa elasticità, limitano l'entità della deformazione, evitando così la lacerazione dei tessuti

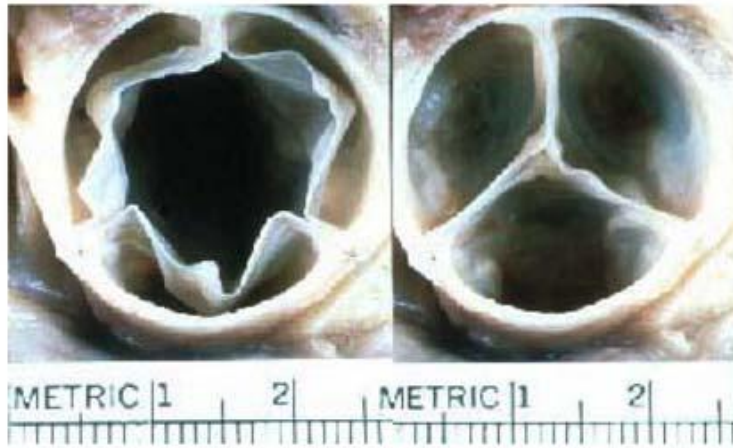
Le fibre di elastina, sono più sottili delle fibre di collagene, non sono organizzate in fasci ma in modo da formare estesi reticoli

L'abbondante presenza di amminoacidi idrofobici e l'estesa reticolazione fanno dell'elastina una delle proteine più insolubili

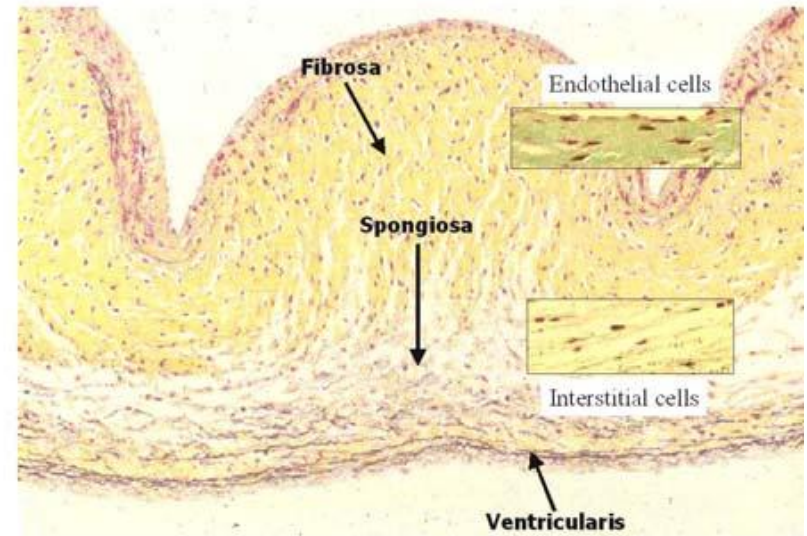
La biosintesi di desmosina e iso-desmosina è possibile solo in presenza di un particolare enzima che contiene rame, denominato lisil-ossidasi

Pertanto, una mancanza di questo elemento nella dieta può dare luogo alla produzione di una elastina insufficientemente reticolata, un'anomalia che può causare la rottura delle pareti dell'aorta

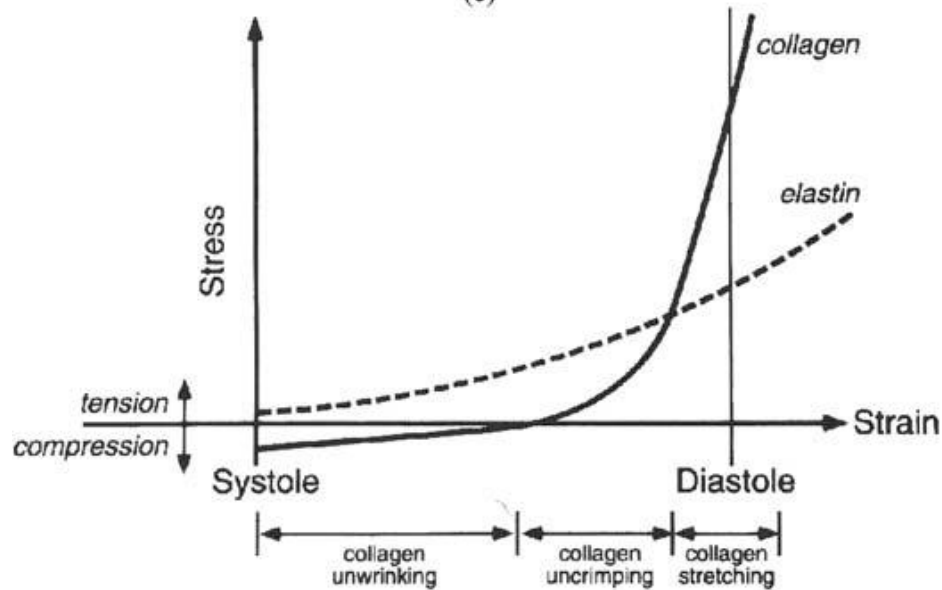
(a)



(b)



(c)



(d)

