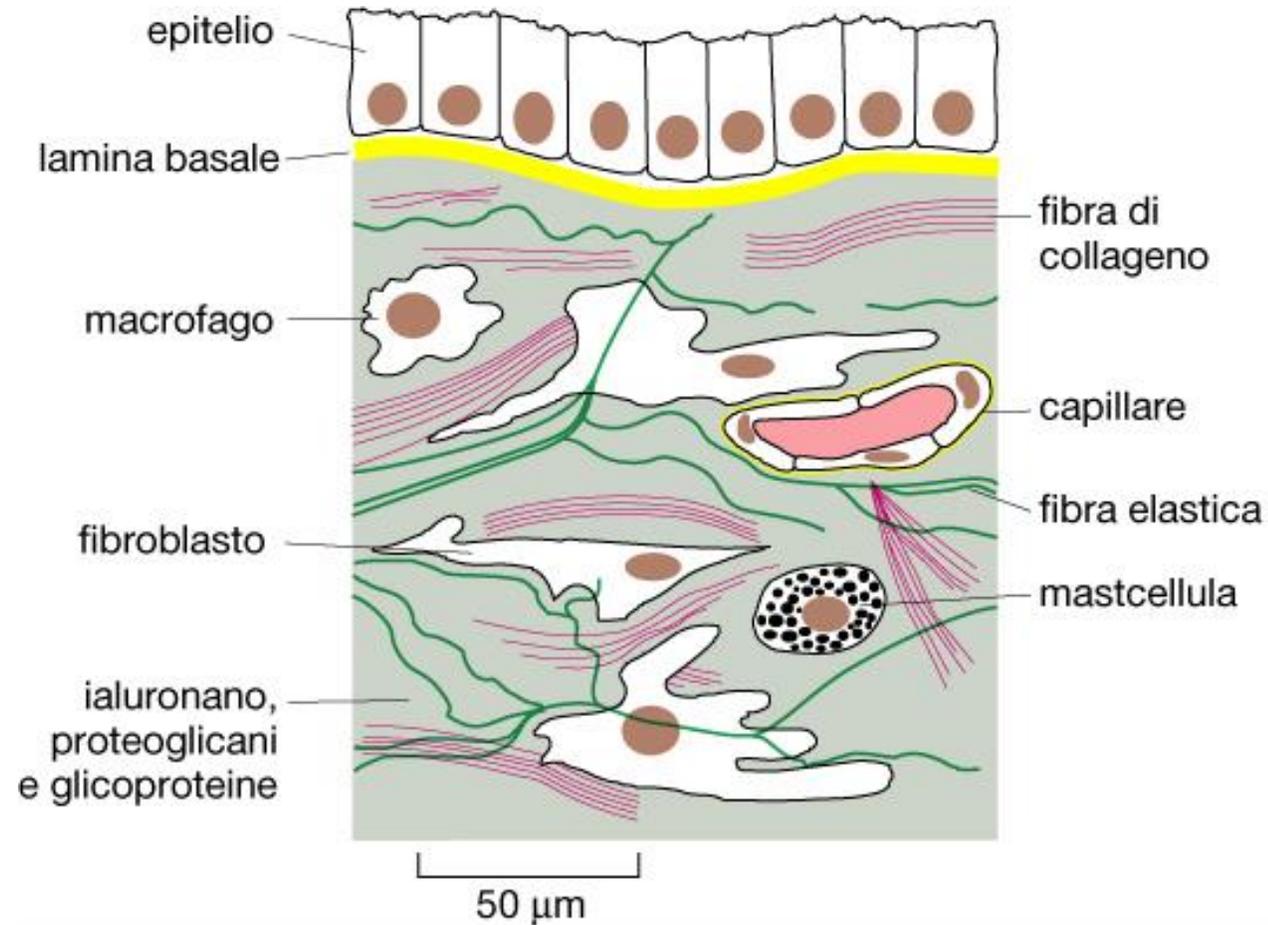
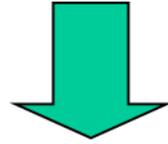


TESSUTI CONNETTIVI

Sono tessuti costituiti da cellule e abbondante matrice extracellulare



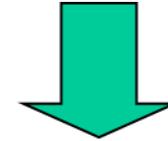
TESSUTO CONNETTIVO



**PROPRIAMENTE
DETTO**



**IMPALCATURA E TRAMA
DEI VARI ORGANI**



SPECIALIZZATO



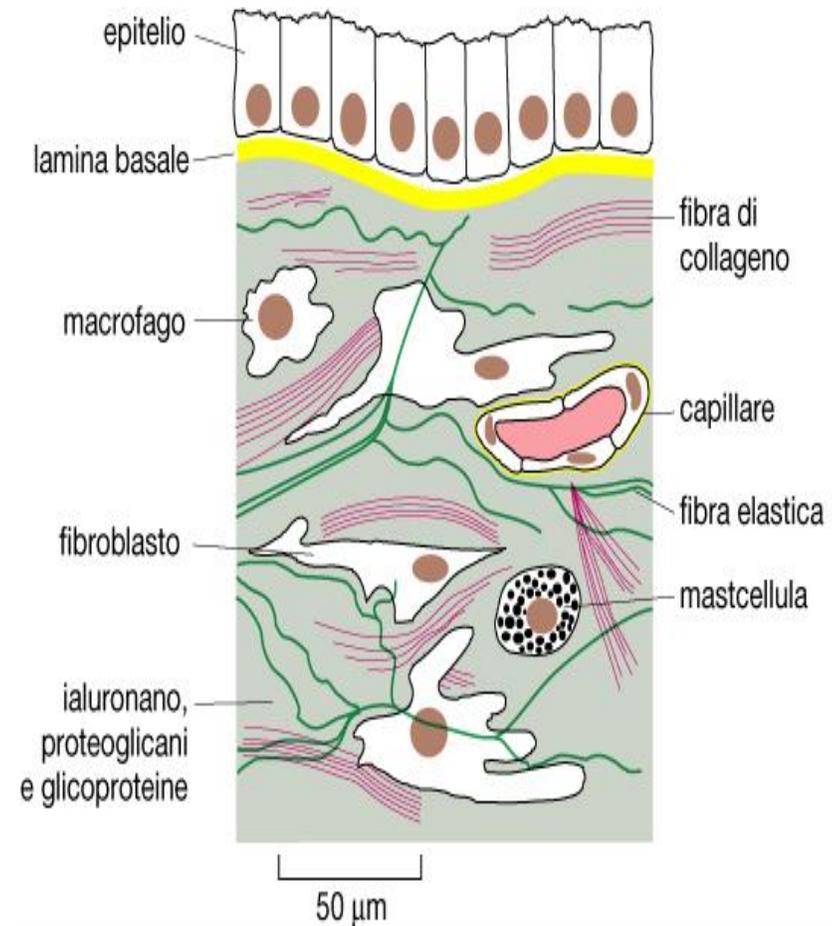
**CARTILAGINE
OSSO
SANGUE
LINFIA**

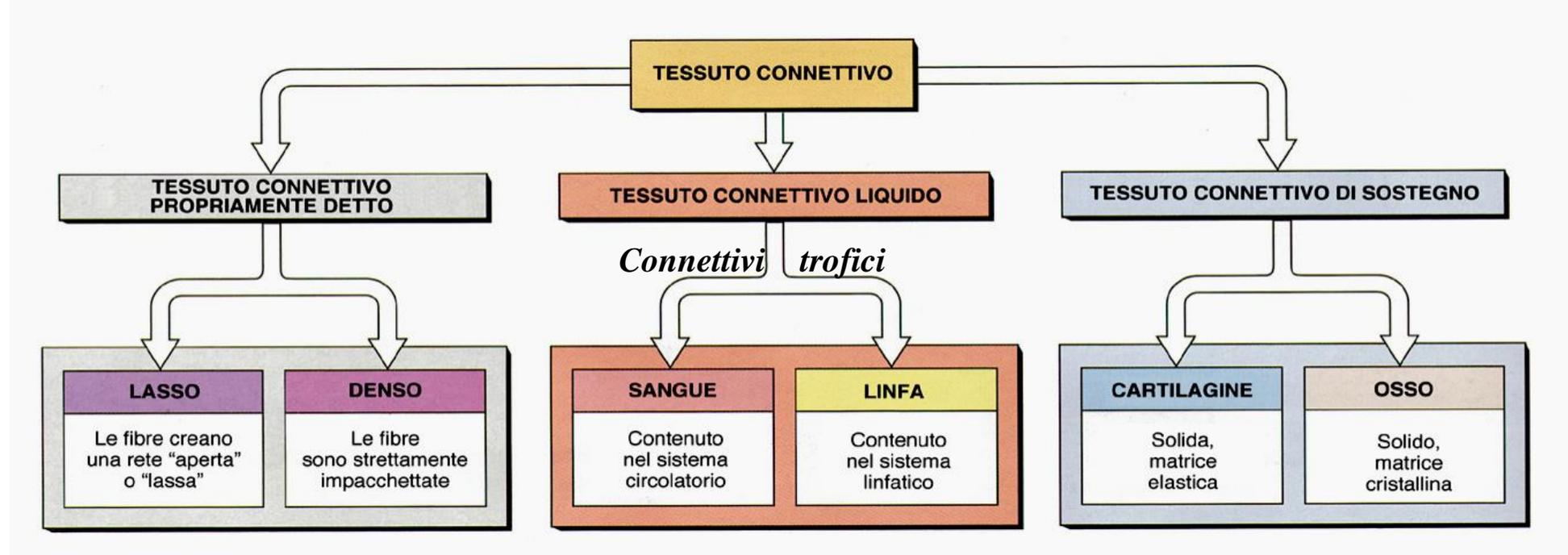
TESSUTI CONNETTIVI

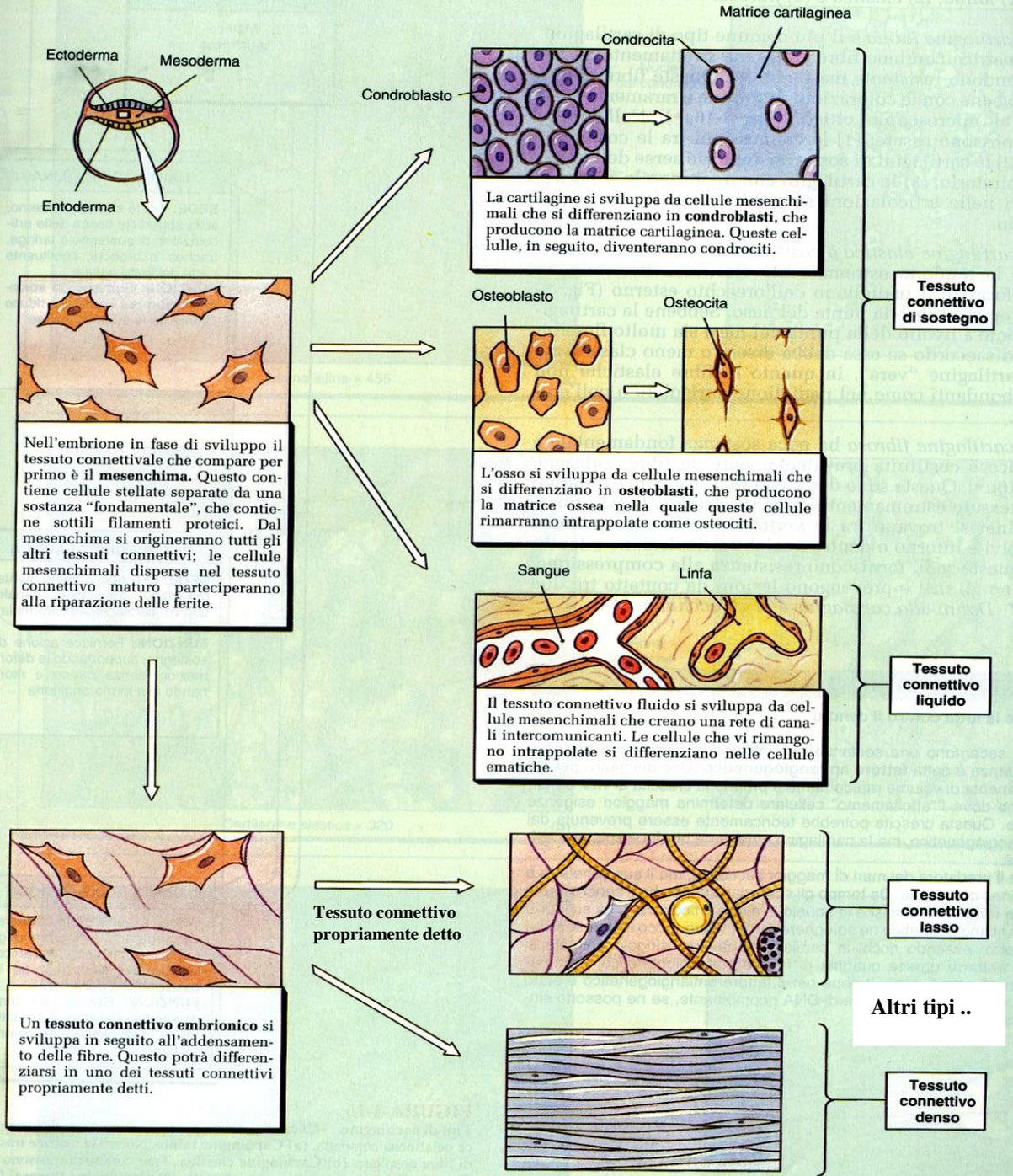
Sono tessuti costituiti da cellule e abbondante matrice extracellulare (MEC)

Funzioni:

- sostegno, protezione
- difesa
- diffusione
- riserva di lipidi
- trofismo (sangue e linfa)



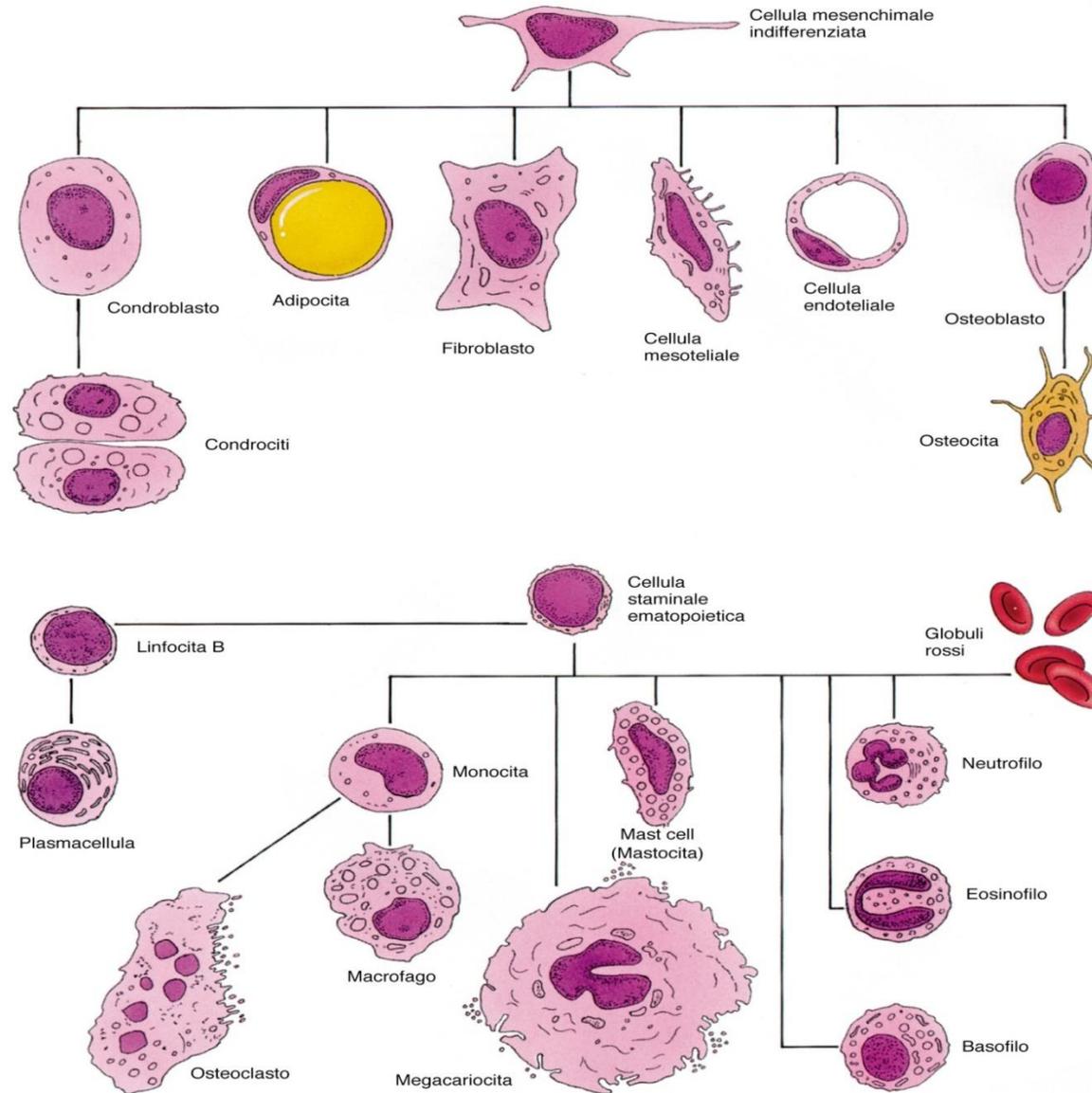




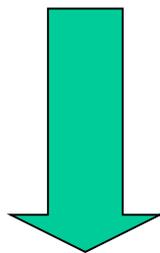
I tessuti connettivi derivano prevalentemente dal **mesoderma** e per trasformazione dei mesenchimi embrionali

Esistono connettivi di origine diversa (ed: connettivi della testa)

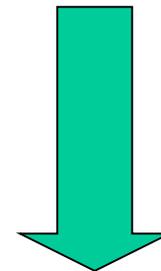
CELLULE MESENCHIMALI e cellule staminali emopoietiche



Componenti del TESSUTO CONNETTIVO



CELLULE



MATRICE EXTRACELLULARE



SOSTANZA FONDAMENTALE

FIBRE

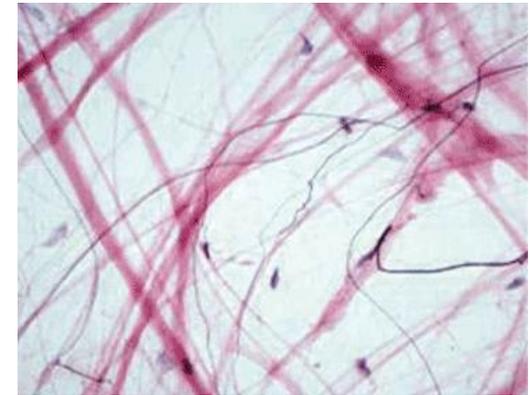
- *COLLAGENE*
- *RETICOLARI*
- *ELASTICHE*

PROTEINE ADESIVE

La **matrice extracellulare (MEC)** è un insieme di molecole presenti nello spazio tra le cellule. La sua composizione varia a seconda del tipo di tessuto connettivo in cui è contenuta e, di conseguenza, le sue funzioni possono essere diverse.

Funzioni della MEC:

- Contribuire alle *proprietà meccaniche* dei tessuti
- Fare da filtro selettivo per la *diffusione* di acqua e metaboliti
- Interagire con le cellule in essa contenute *regolando* molte delle loro *funzioni* (differenziamento, movimento e proliferazione)
- Legare *fattori di crescita* e regolarne l'accumulo
- Contribuire alla *difesa* dei tessuti

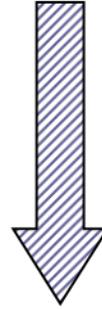


Tessuto	Cellule	Matrice extracellulare	Funzioni principali
Nervoso	Processi allungati che si embricano tra loro	Nessuna	Trasmissione degli impulsi nervosi
Epiteliale	Cellule poliedriche strettamente aggregate tra loro	Solo in piccole quantità	Rivestimento delle superfici e delle cavità corporee, secrezione ghiandolare
Muscolare	Cellule contrattili allungate	Quantità moderate	Movimenti
Connettivale	Svariati tipi di cellule fisse e mobili	Quantità abbondanti	Sostegno e protezione

SOSTANZA FONDAMENTALE:

occupa gli spazi tra cellule e fibre

+H₂O
Gel/liquido



-H₂O
Gel denso

COSTITUITA DA MACROMOLECOLE

1) Glicosamminoglicani (GAG)

2) Proteoglicani

GAG

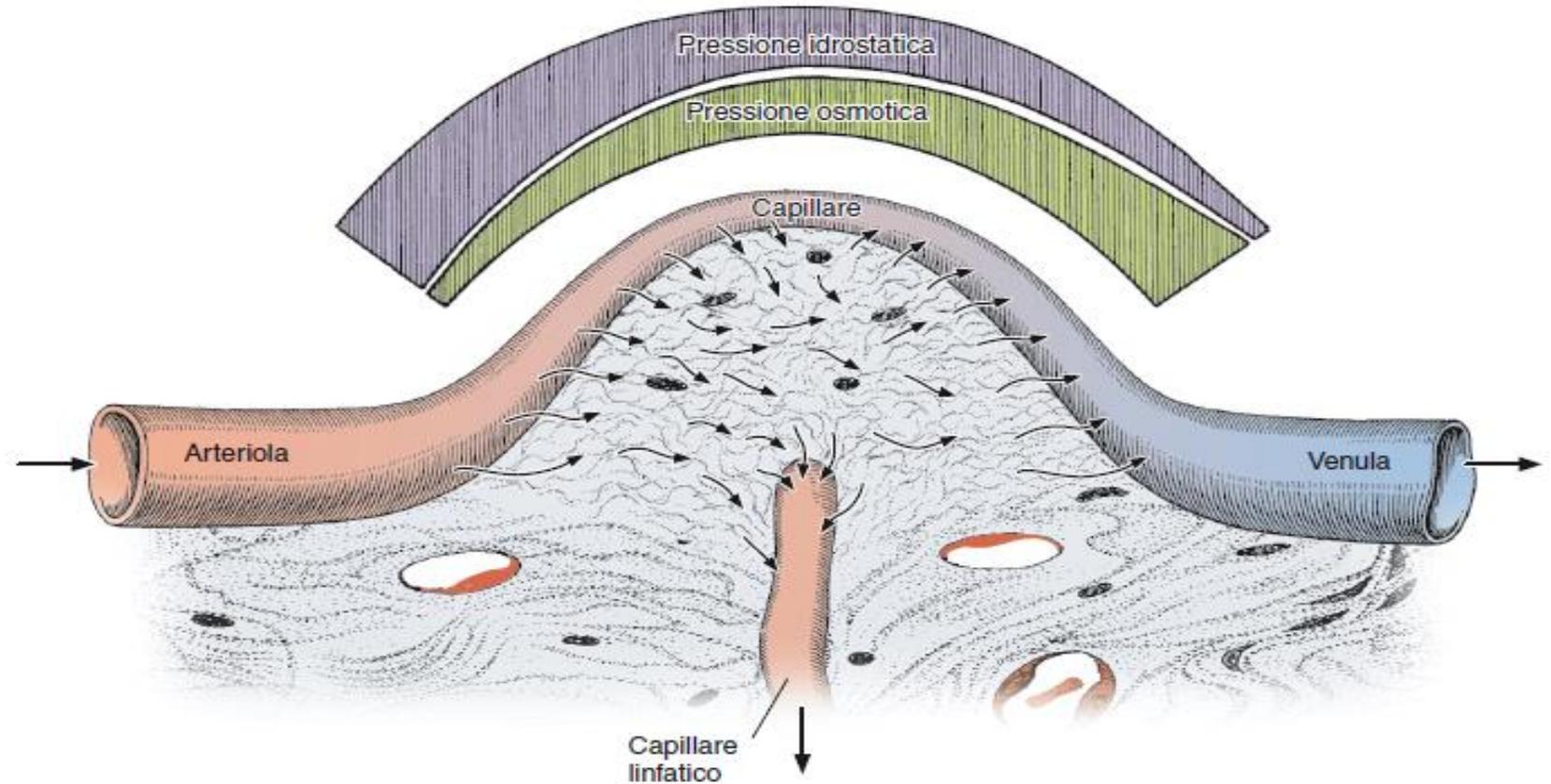
Proteine

3) Acqua, molecole varie solubili, sali, gas e metaboliti

Liquido interstiziale

E' costituito da **acqua, gas e metaboliti** che diffondono tra le cellule e le macromolecole della MEC; **si forma per filtrazione dai vasi sanguigni** grazie alla pressione idrostatica del sangue.

acqua: la pressione idrostatica è maggiore della pressione osmotica a livello delle terminazioni arteriose dei capillari. L'acqua esce ed entra dai capillari e, quella in eccesso, è drenata dai capillari linfatici



Il sangue veicola ai tessuti connettivi i vari nutrienti per le cellule e preleva i prodotti metabolici di rifiuto che trasporta agli organi preposti alla detossificazione (fegato) ed alla eliminazione per secrezione (reni)

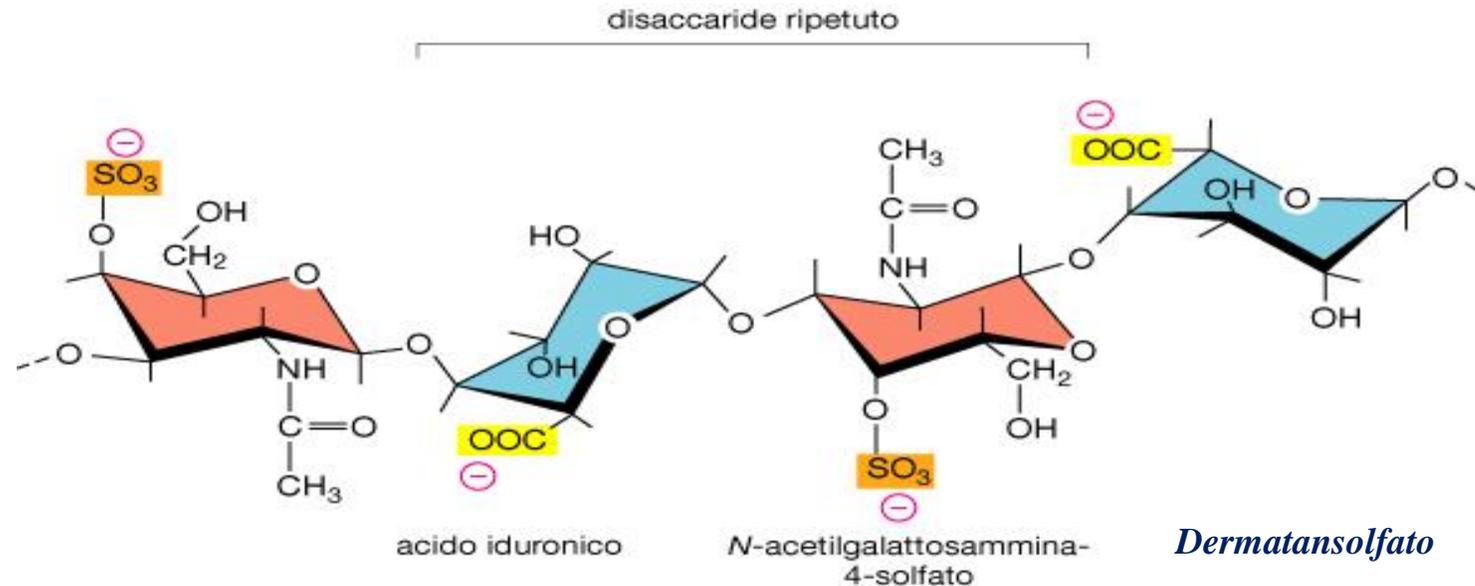
GLICOSAMINOGLICANI (GAG)

Catene polisaccaridiche non ramificate, formate da unità disaccaridiche ripetute (70-200 residui) costituite da:

1 amminozucchero a 6 atomi di C (esosamina), spesso solforato come N-acetilglucosamina o N-acetilgalattosamina

1 acido uronico (acido glucuronico o iduronico e, talora, galattosio) legati tra loro da enzimi specifici

Sono molecole rigide che occupano molto volume; sono cariche negativamente (gruppi solfato e gruppi carbossilici), **attraggono cationi osmoticamente attivi e legano grandi quantità di acqua**



Famiglie di GAG

Glicosamminoglicano	Unità disaccaridica ripetuta	Glicosamminoglicano	Unità disaccaridica ripetuta
Condroitin solfato GlcA (Acido D-glucuronico) GalNAc (N-acetil-D-galattosammina)	 GlcA GalNAc	Acido ialuronico GlcA (Acido D-glucuronico) GlcNAc (N-acetil-D-glucosammina)	 GlcA GlcNAc
Dermatan solfato IdoA (Acido L-iduronico) GalNAc (N-acetil-D-galattosammina)	 IdoA GalNAc	Eparan solfato/eparina GlcA (Acido D-glucuronico) GlcNAc (N-acetil-D-glucosammina)	 GlcA GlcNAc
Cheratan solfato Gal (Galattosio) GlcNAc (N-acetil-D-glucosammina)	 Gal GlcNAc	IdoA (Acido L-iduronico) GlcNAc (N-acetil-D-glucosammina)	 IdoA GlcNAc

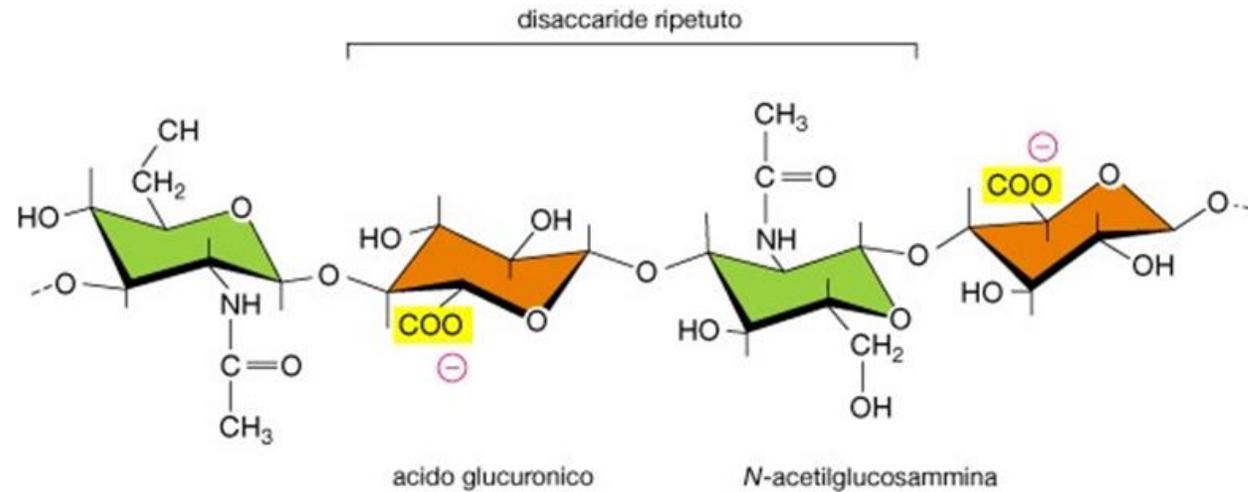
Tranne l'acido ialuronico, sono sintetizzati nel Golgi

Funzioni dei GAG

- Assicurano idratazione ai tessuti
- Hanno funzione di segnalazione
- Mediano l'adesione cellulare
- Regolano l'attività di alcuni enzimi

Acido ialuronico (HA)

Può avere un PM fino a 10⁶ kDa e non contiene gruppi solfato



- Viene sintetizzato **dall'HA sintetasi** presente sulla **membrana plasmatica** (faccia citosolica) e successivamente traslocato all'esterno della cellula.

- E' digerito da un enzima specifico per questo GAG, la ialuronidasi

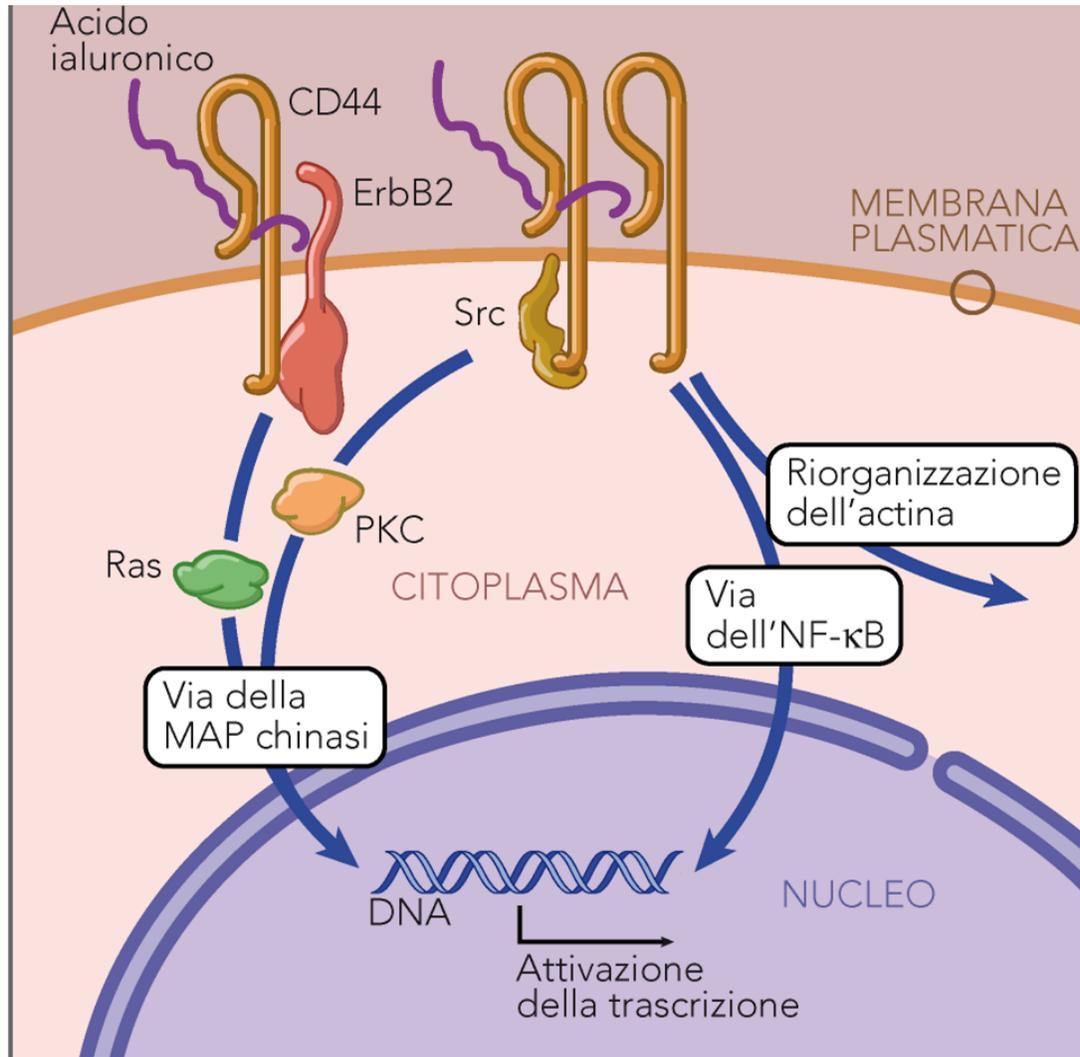
- Si trova **libero nella MEC** oppure associato tramite una **link proteina ai PG**

- **Lega molta acqua ed è quindi molto viscoso** (nel liquido sinoviale delle articolazioni serve da lubrificante). Può legarsi anche ad alcuni fattori di crescita presenti nella MEC e a recettori specifici di superficie cellulare

E' stato trovato anche nel citosol, ma la sua funzione intracellulare non è stata ancora chiarita completamente

L'HA si lega a specifici recettori di superficie cellulare

Il principale è il CD44 che forma omodimeri o eterodimeri, media una adesione di tipo eterofilico



Il legame dell'HA con i suoi recettori innesca vie di trasduzione del segnale che controllano varie funzioni (assemblaggio del citoscheletro, migrazione cellulare etc.)

Src = tirosinchinasi

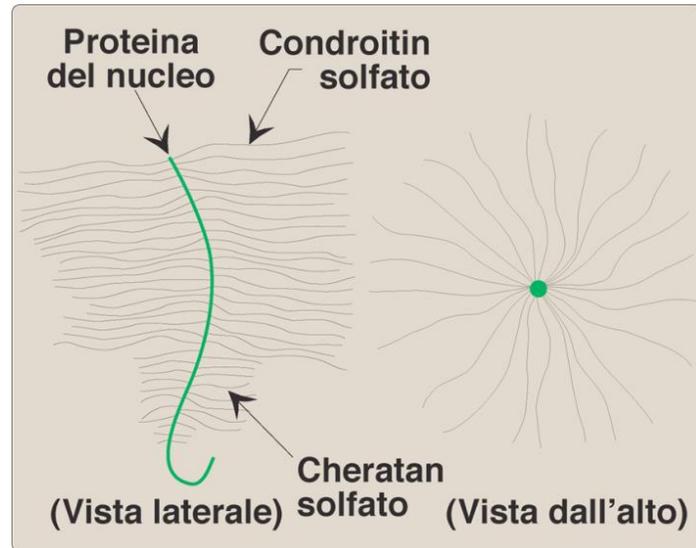
I marcatori (CD, cluster of differentiation) sono molecole con funzioni diverse che permettono di identificare le cellule

**Tranne l'acido ialuronico i GAG si legano a
proteine a formare proteoglicani**

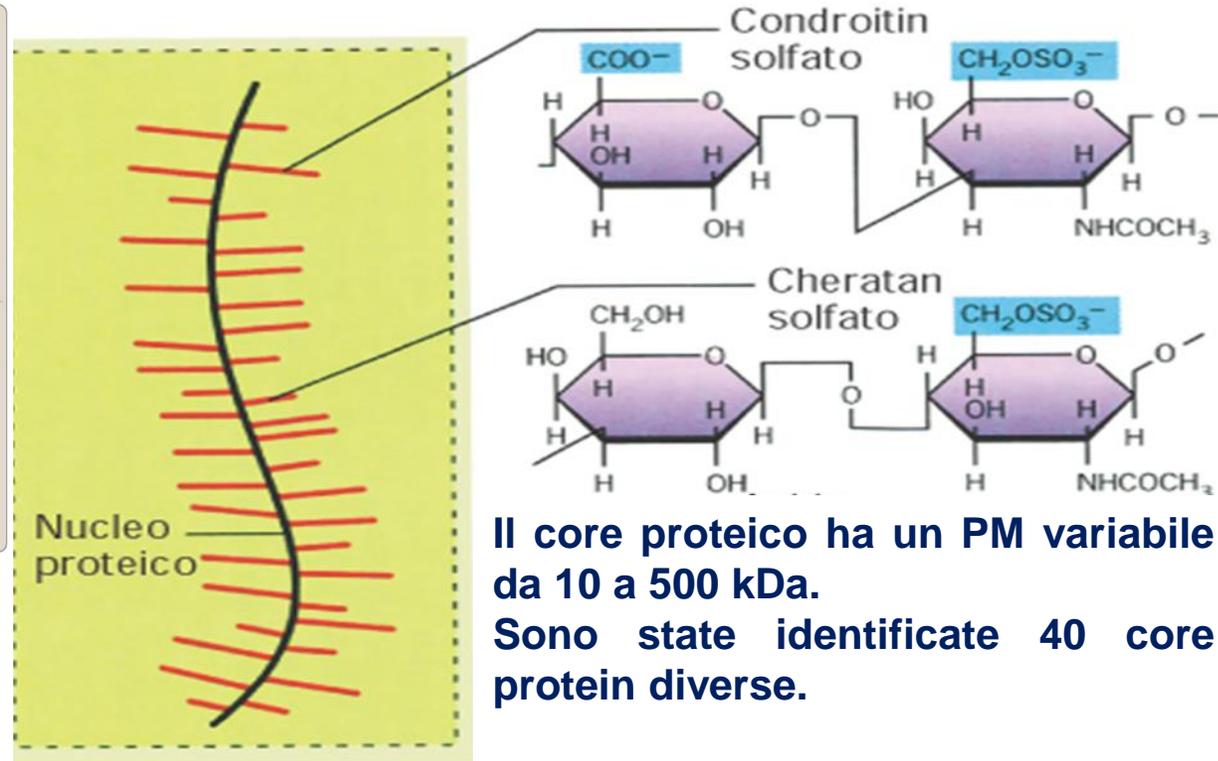
Proteoglicani (PG)

Sono costituiti da un **core proteico** a cui sono legati una o più catene di **GAG** (anche più di 100) dello stesso tipo o di tipo diverso in corrispondenza di alcune sequenze aminoacidiche.

La repulsione tra cariche elettriche dei GAG li mantiene separati e fa assumere la forma tipica alla molecola



Aggregano della cartilagine

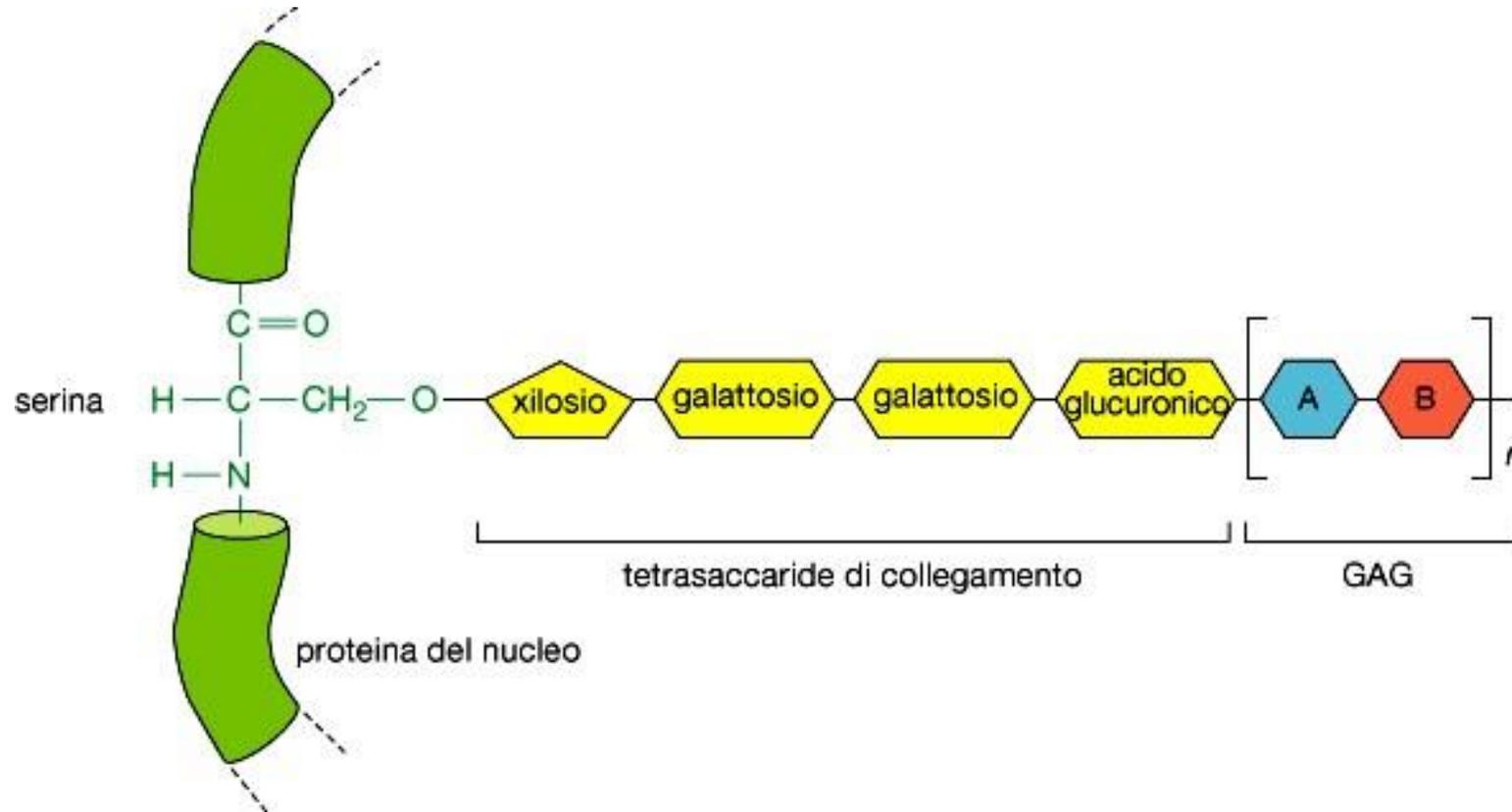


Il core proteico ha un PM variabile da 10 a 500 kDa.
Sono state identificate 40 core protein diverse.

(a)

Modalità d'inserimento nel "core" proteico dei GAG

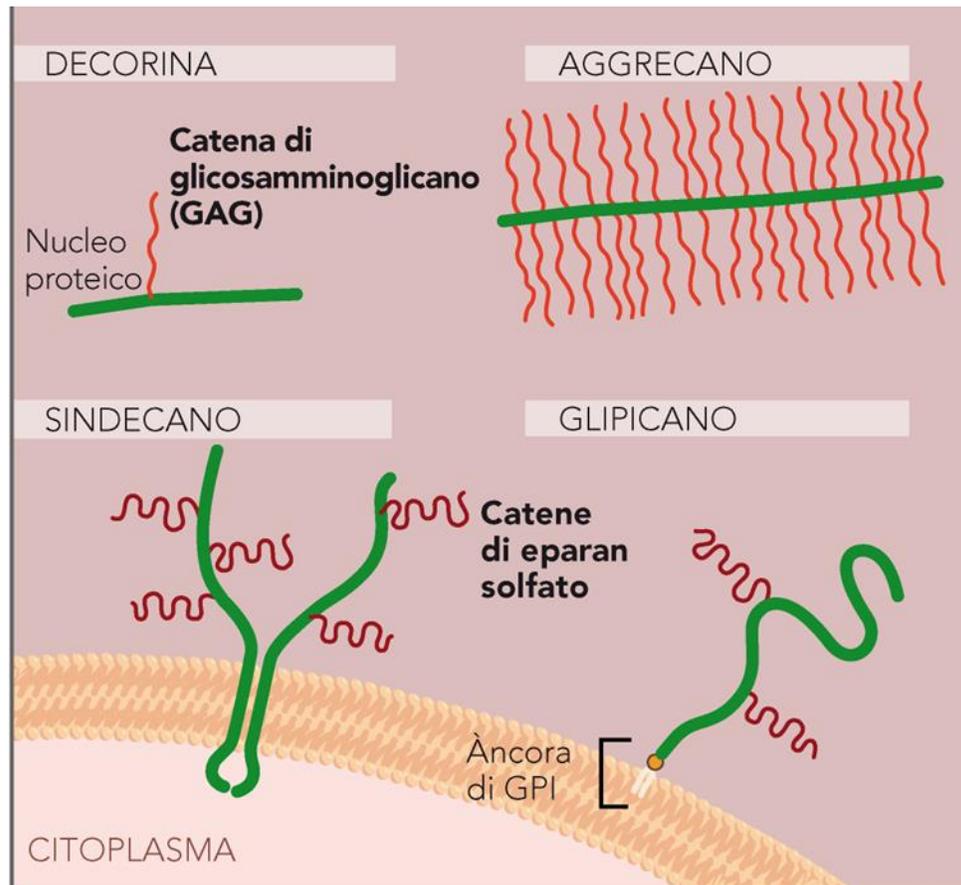
tramite zuccheri di collegamento, in genere tramite serina



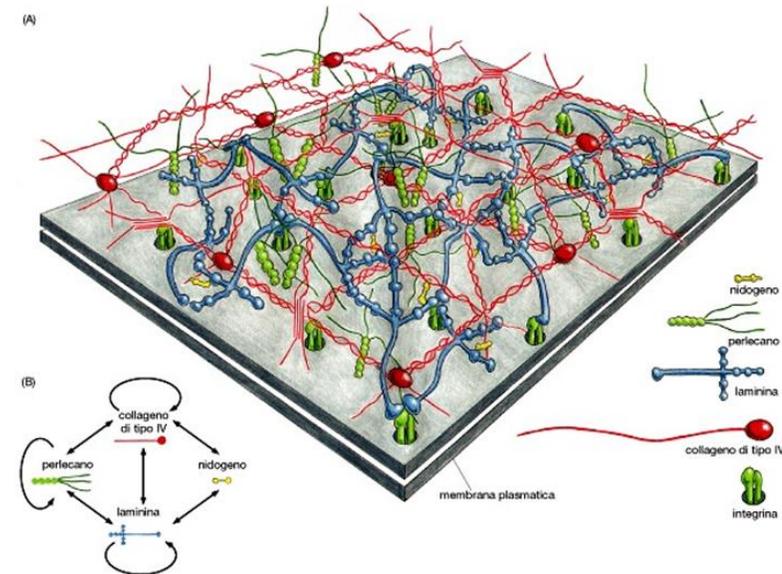
Il glicosaminoglicano cheratansolfato, invece, è associato all'aspargina

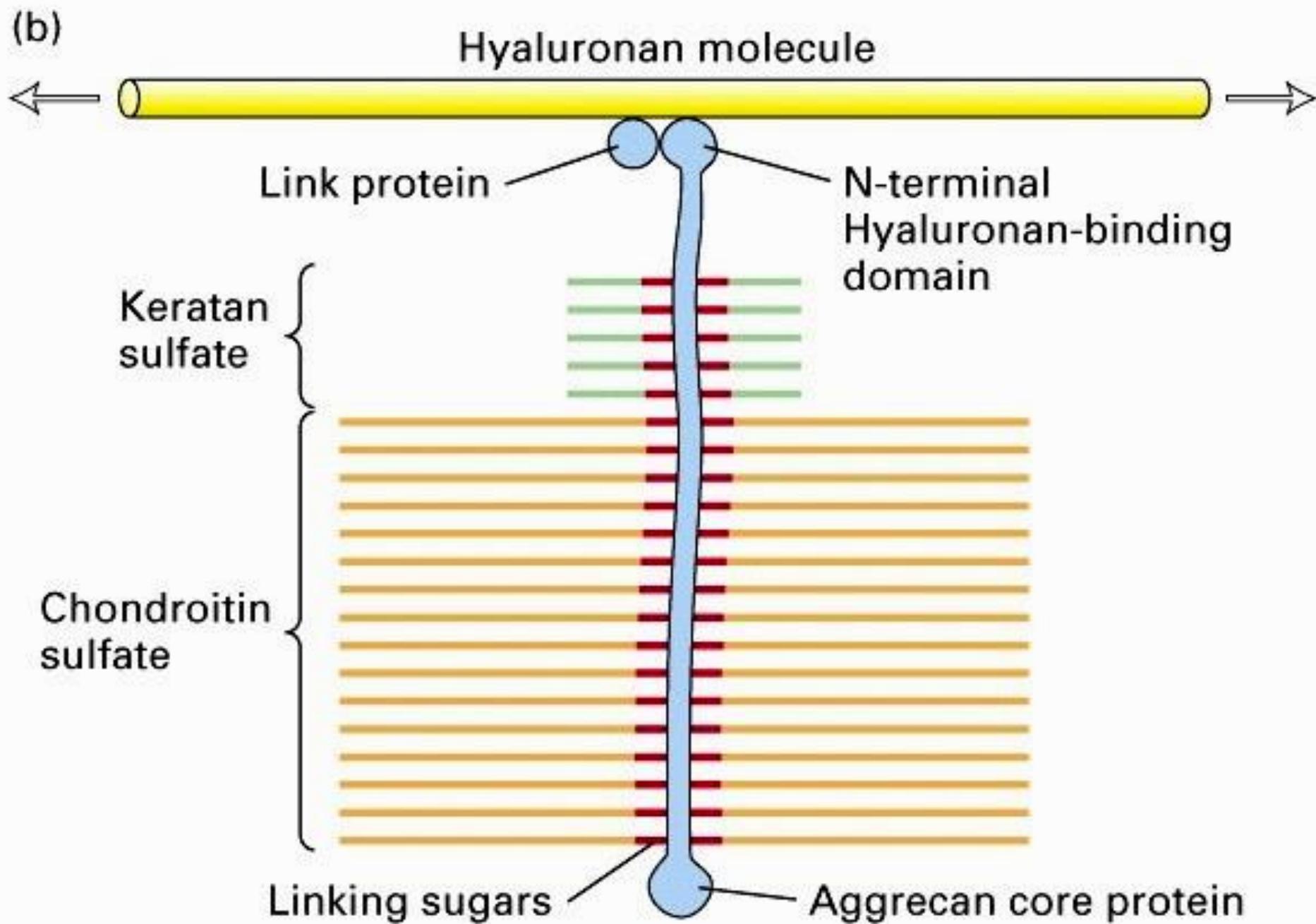
Localizzazione e tipi di proteoglicani

- **liberi nella MEC** (la maggior parte)
- **associati alla membrana plasmatica** tramite dominio trans-membrana (sindecano) oppure ancorati alla membrana plasmatica tramite il glicosilfosfatidilinositolo - GPI)
- **componenti delle membrane basali** (perlecano)
- **associati all'acido ialuronico** tramite link protein / proteina di unione

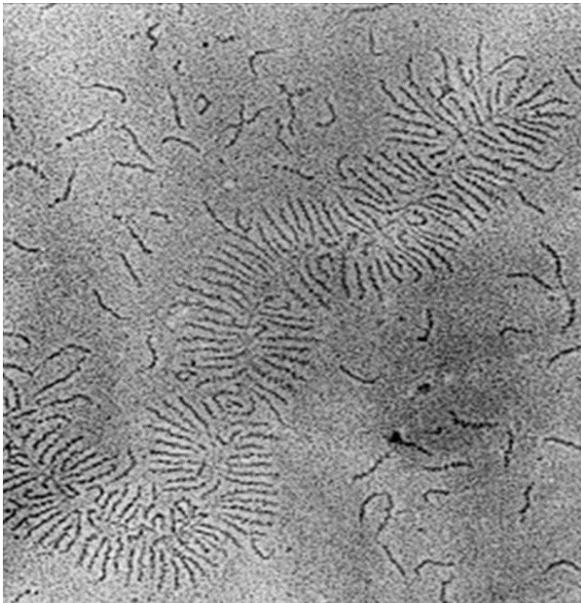
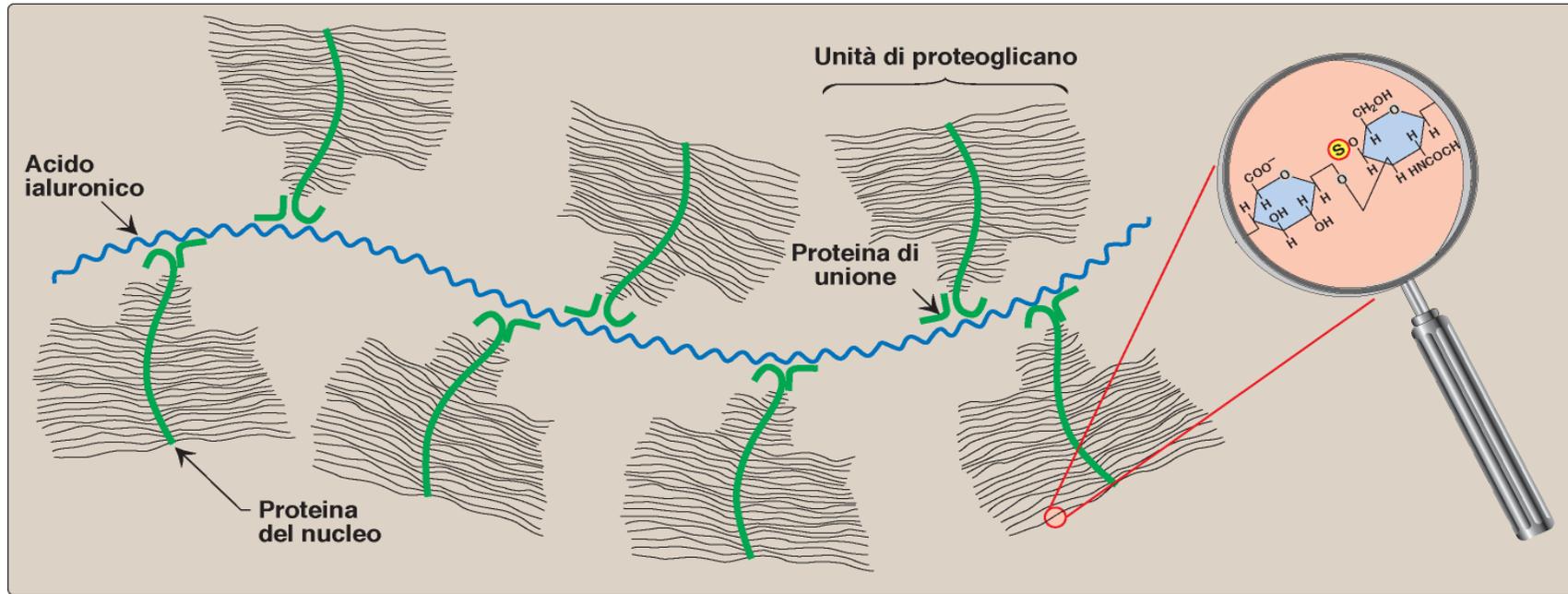


Perlecano delle membrane basali





Aggregati di acido ialuronico e proteoglicani



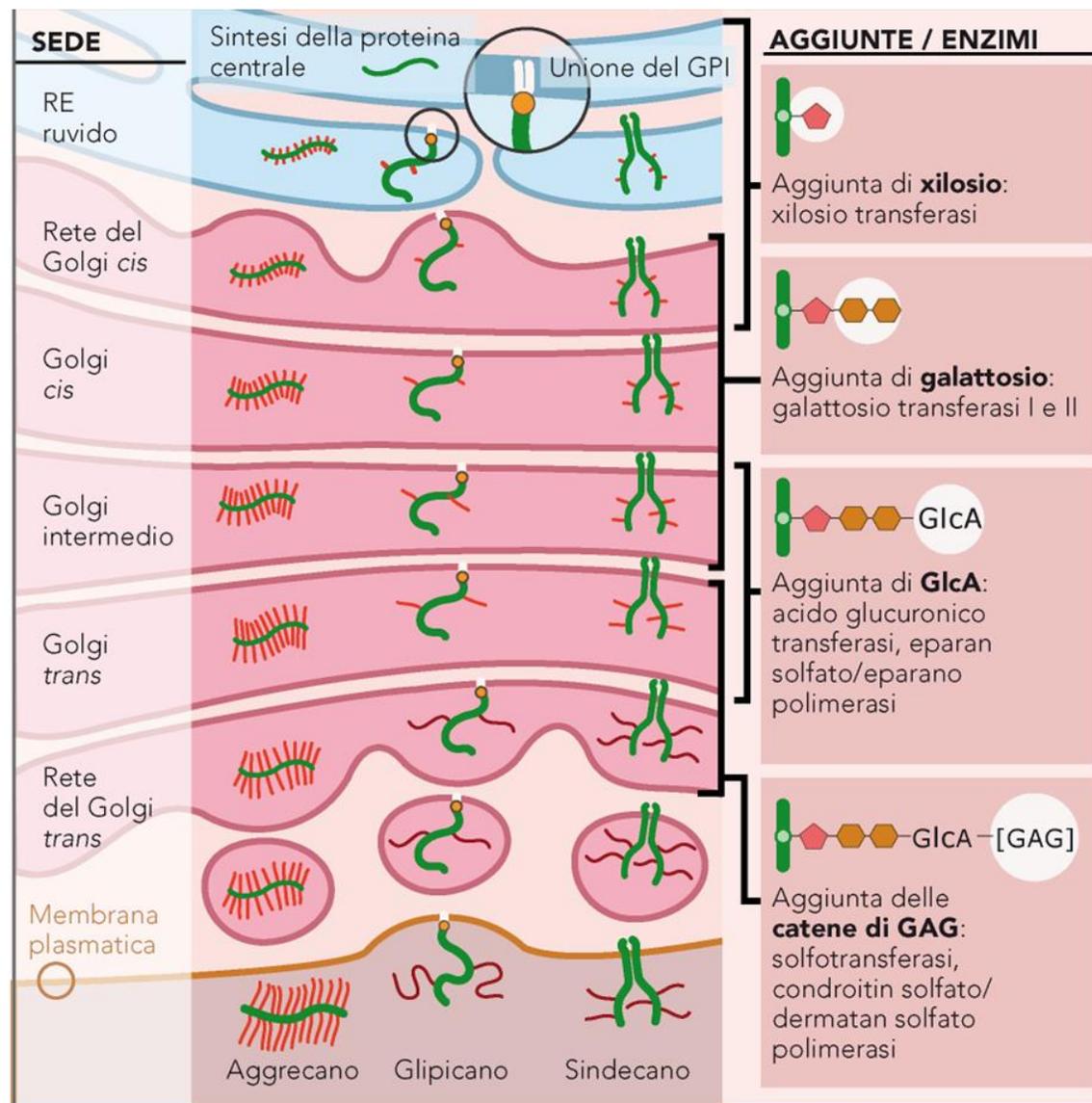
Negli aggregati di PG l'acido ialuronico è connesso ai vari core proteici dei PG ad **intervalli di circa 40 nm**, tramite proteine di connessione (link protein) e forma enormi aggregati

L'aggregato può esser lungo fino a 4 mm e avere un PM di 2×10^8 dalton: i GAG sono catene rigide che non si ripiegano e quindi occupano un volume enorme.

La parte proteica dei proteoglicani è sintetizzata nel RER

La biosintesi dei PG solubili e di membrana è simile

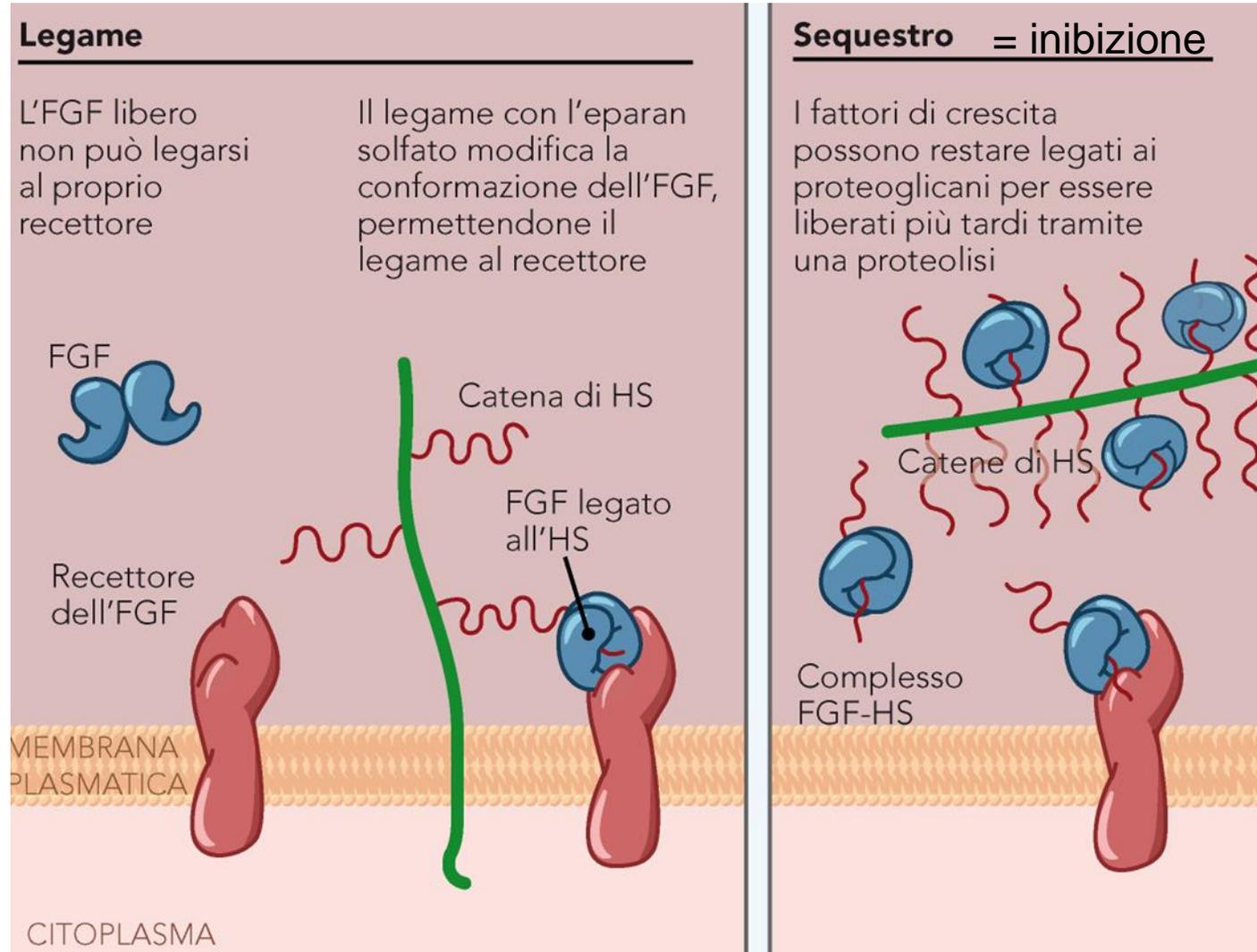
La maggior parte sono proteine solubili destinate alla secrezione e quindi trasferite nel lume del RE. I sindecani restano inseriti nella membrana e i glicani modificati per aggiunta del GPI



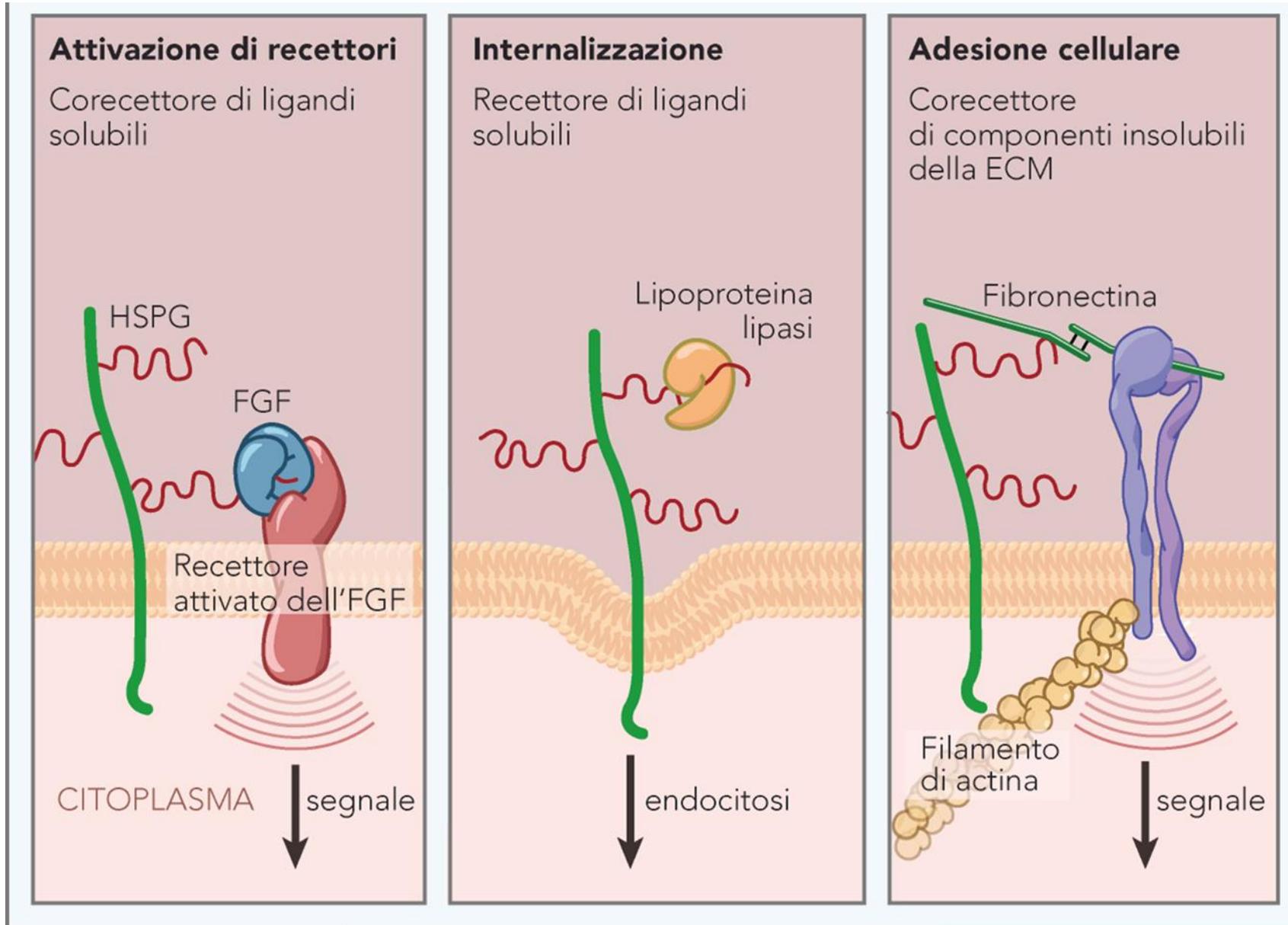
Funzioni dei Proteoglicani: variano a seconda del tipo di molecola e della sua localizzazione

- **Idratare** la matrice e conferirle resistenza alle forze di compressione
- **Controllare la diffusione delle molecole al suo interno** (formano gel con pori e densità di cariche variabili e quindi sono filtri selettivi per carica e dimensioni delle molecole)
- **Regolare le attività di proteine secrete** (la carica negativa lega cationi e molecole quali fattori di crescita, chemochine, etc)
- **Fungere da *co-recettori*** (quando i PG che sono componenti integrali di membrana)
- **Difesa** (le «setole» dei PG ostacolano l'ingresso di virus e batteri)
- **Segnalazione**

Il **legame dei proteoglicani con i fattori di crescita** permette loro di agire come co-recettori (per FGF, TNF β) e di aumentare la loro concentrazione nella MEC (quindi di controllare indirettamente la crescita cellulare)

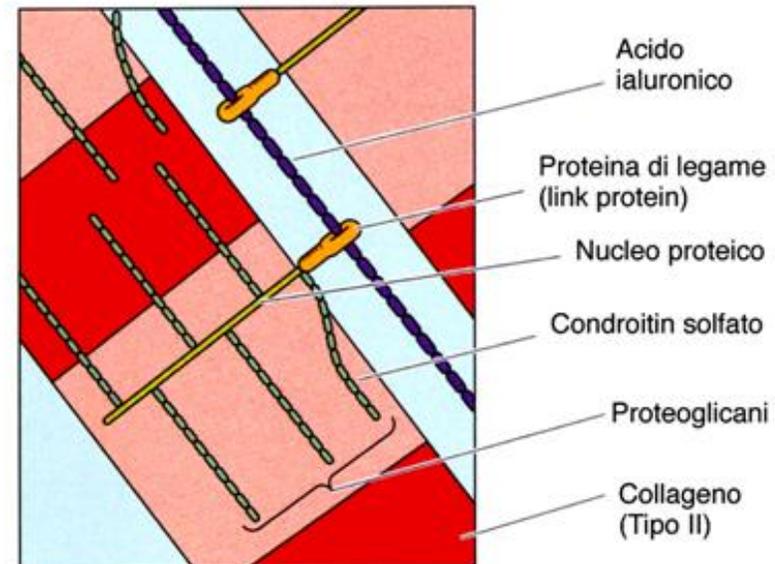
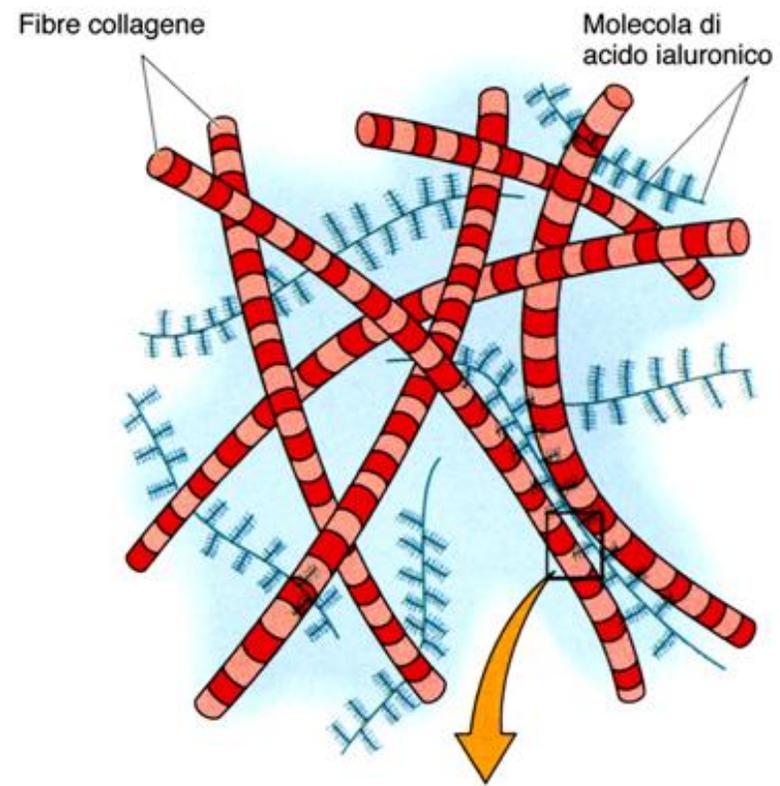


Funzioni degli eparansolfato di superficie



I proteoglicani possono legarsi ad altri componenti della MEC (fibre di collagene a carica positiva, fibronectina etc.) e a recettori presenti sulla superficie delle cellule

Nella cartilagine l'aggregano forma enormi aggregati con le fibre di collagene stabilizzandone l'aggregazione tridimensionale



Fibre

Fibre di collagene

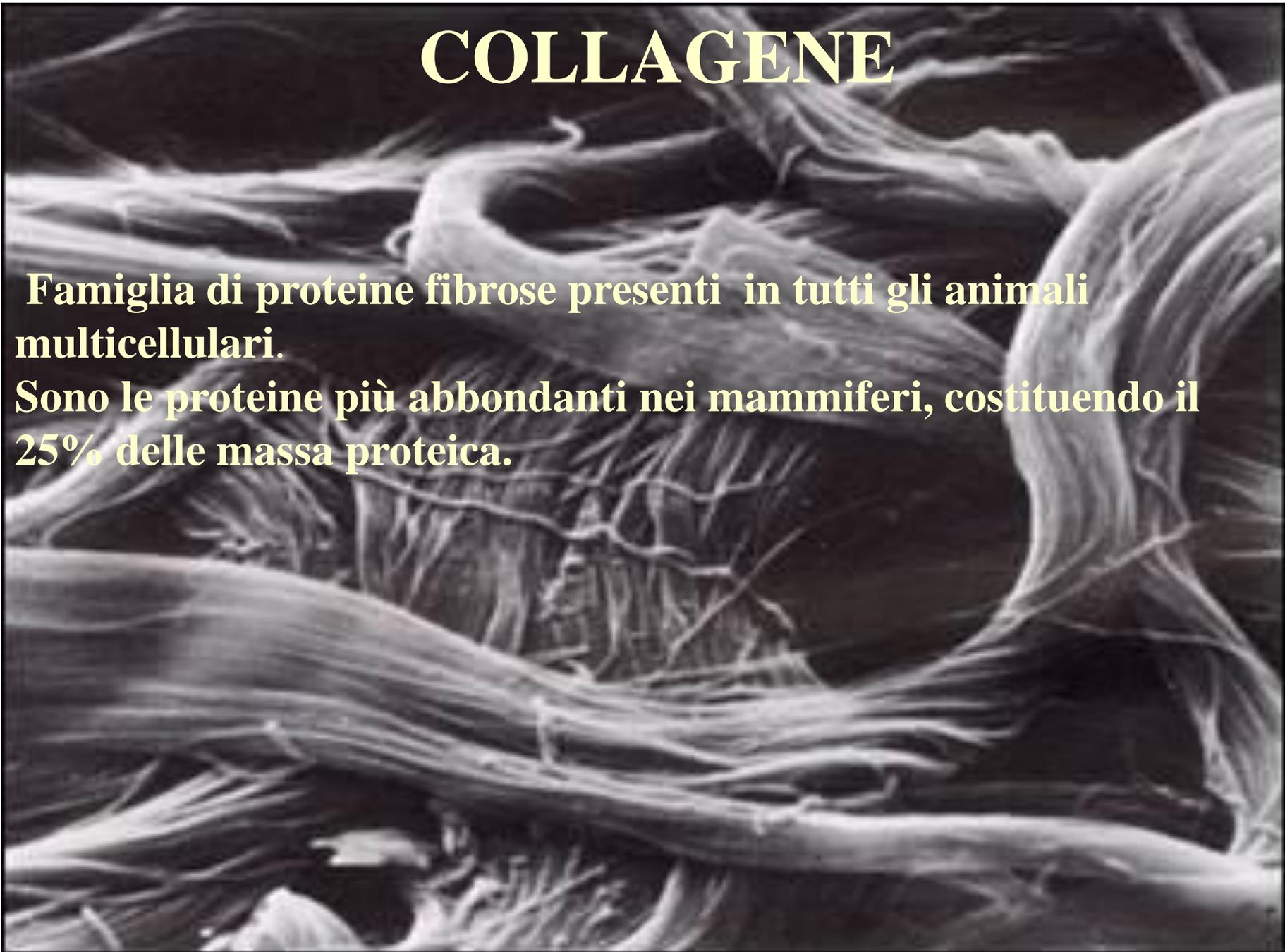
Fibre reticolari

Fibre elastiche

COLLAGENE

Famiglia di proteine fibrose presenti in tutti gli animali multicellulari.

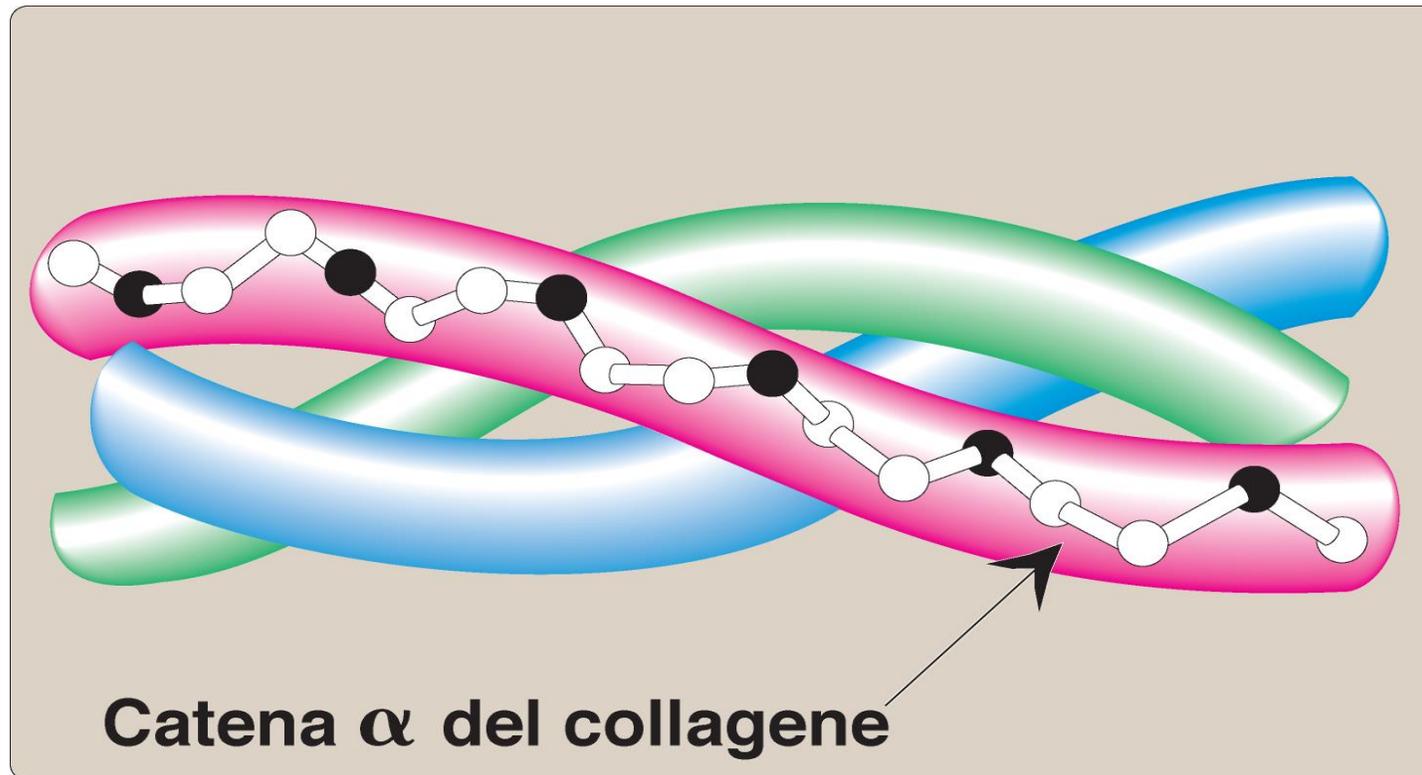
Sono le proteine più abbondanti nei mammiferi, costituendo il 25% della massa proteica.

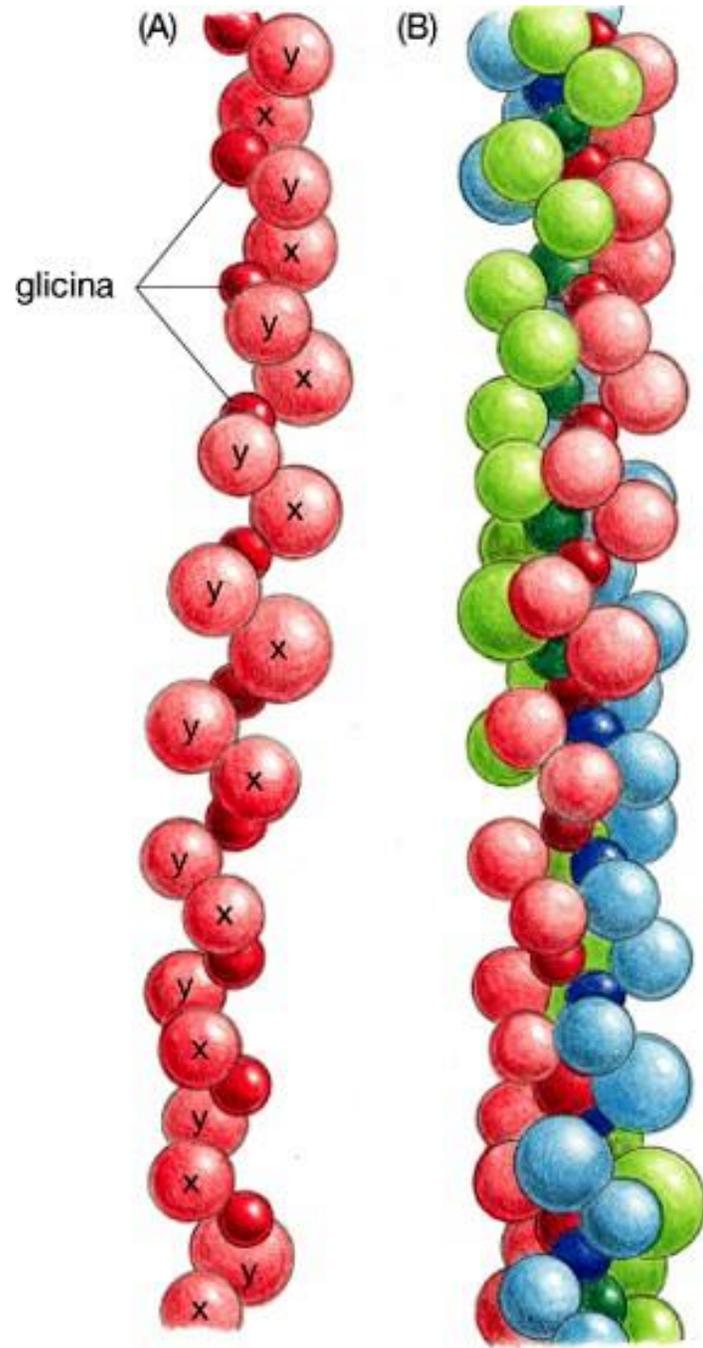


Caratteristiche della molecola di collagene

- **3 catene α** (elica sinistrogira) avvolte a loro volta l'una sull'altra **a formare una tripla elica** destrorsa che può essere **continua** (collageni rigidi: I, II, III) **o interrotta da zone flessibili** (es.: collagene IV)
- **elevato contenuto in prolina e glicina**; la glicina si trova in ogni terza posizione in almeno una parte della molecola
- **glicosilazione**: alla tripla elica sono associati zuccheri

In alcuni tipi di collageni tutte e tre le catene sono identiche, in altri due o tre catene alfa sono diverse





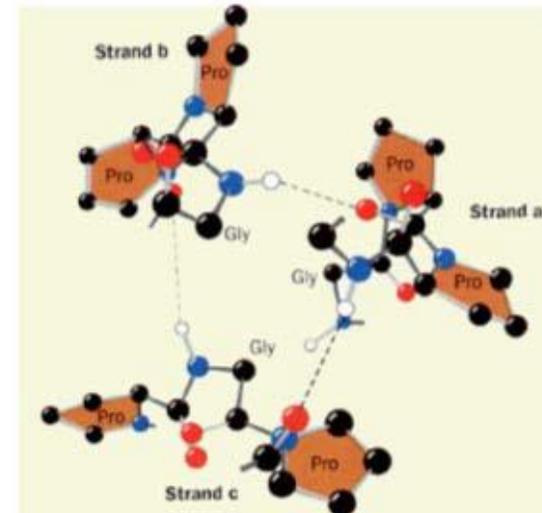
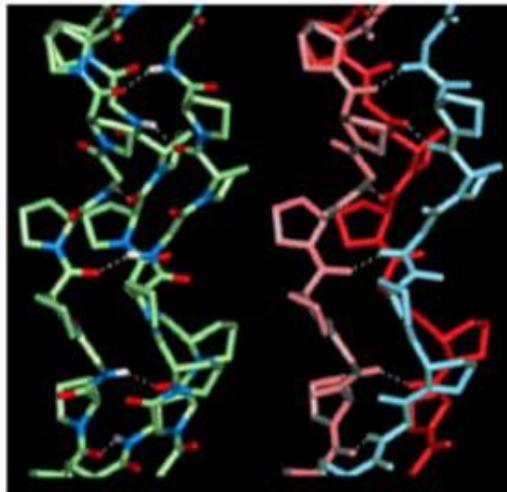
Collagene: ogni catena è costituita da triplette del tipo Gly-X-Y

Gly è molecola piccola, permette interazione delle tre catene: la spaziatura della glicina nella sequenza aminoacidica la posiziona sull'asse dell'elica e le sue dimensioni le consentono di trovare **spazio all'interno della tripla elica stessa**.

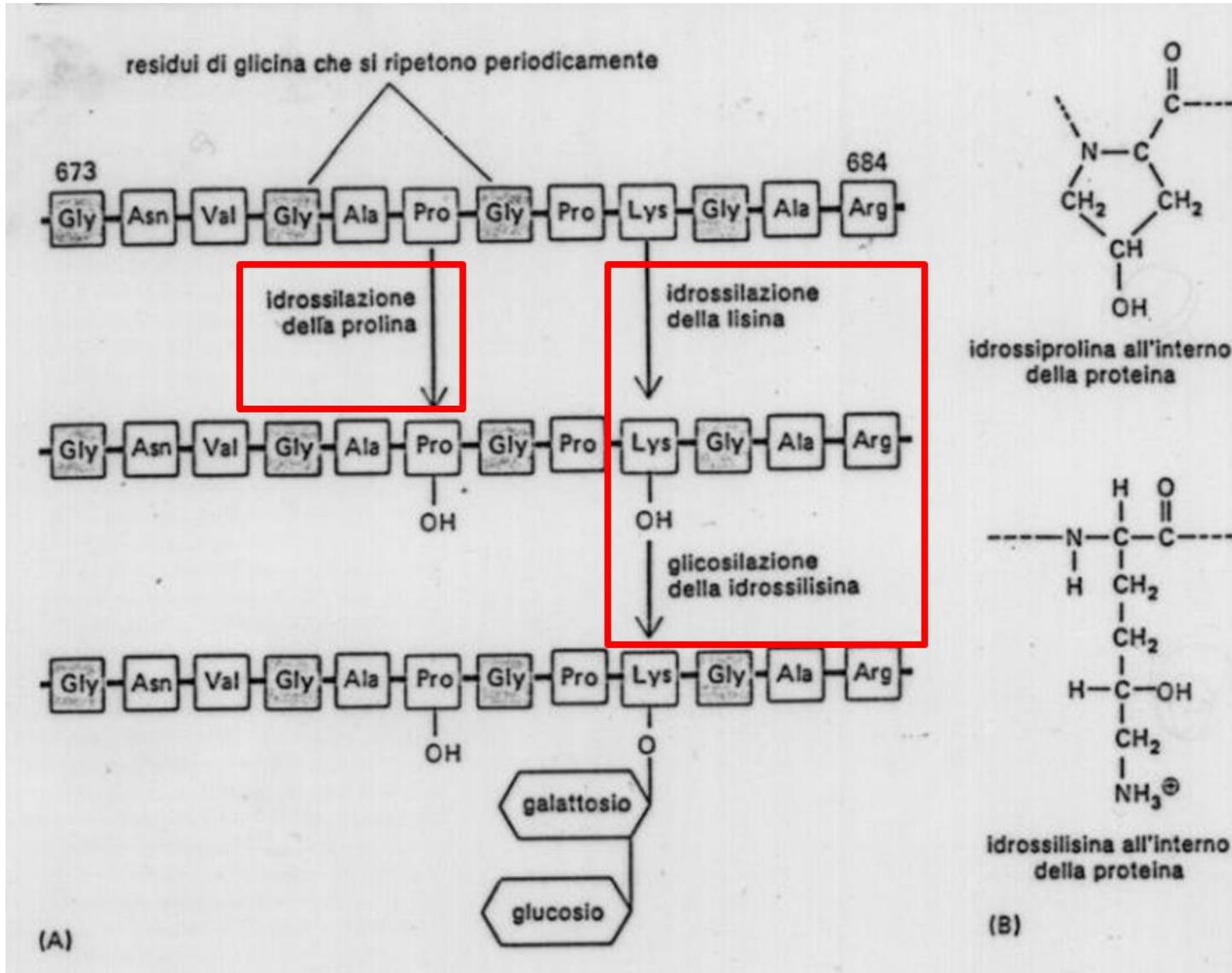
X e Y sono spesso prolina (Pro) e idrossiprolina (Hyp)

La prolina e l'idrossiprolina sono aminoacidi ciclici, rigidi e perciò limitano la rotazione dell'impalcatura polipeptidica, contribuendo alla stabilità della triplice elica.

La struttura della triplice elica è stabilizzata da legami di idrogeno intermolecolari fra i gruppi NH- e CO- del legame peptidico delle tre catene polipeptidiche e dalla presenza di molti residui di prolina e idrossiprolina.



IL COLLAGENE E' UNA GLICOPROTEINA : i carboidrati (*galattosio o glicosil-galattosio*) sono legati alla idrossilisina



La glicosilazione della lisina avviene per idrossilazione (lisilidrossilasi-3) e successivo aggiunta di galattosio e glucosio. Stabilizza la tripla elica per formazione di legami ad idrogeno inter-catena

Cofattori degli enzimi di idrossilazione: Fe^{2+} , alfa-chetoglutarato e acido ascorbico

Nello **scorbuto** (collagenopatia per carenza di Vit C) si ha un'alterazione della tripla elica per scarsa idrossilazione degli aminoacidi, instabilità della tripla elica, fragilità delle fibre e alterazioni dei tessuti (es: bassa statura, difficoltà di rimarginazione delle ferite, etc)

COLLAGENE



rigida struttura a tripla elica continua o interrotta



Nella tripla elica continua, 3 catene α avvolte una sull'altra, coil-coiled
Esistono circa 46 catene α diverse

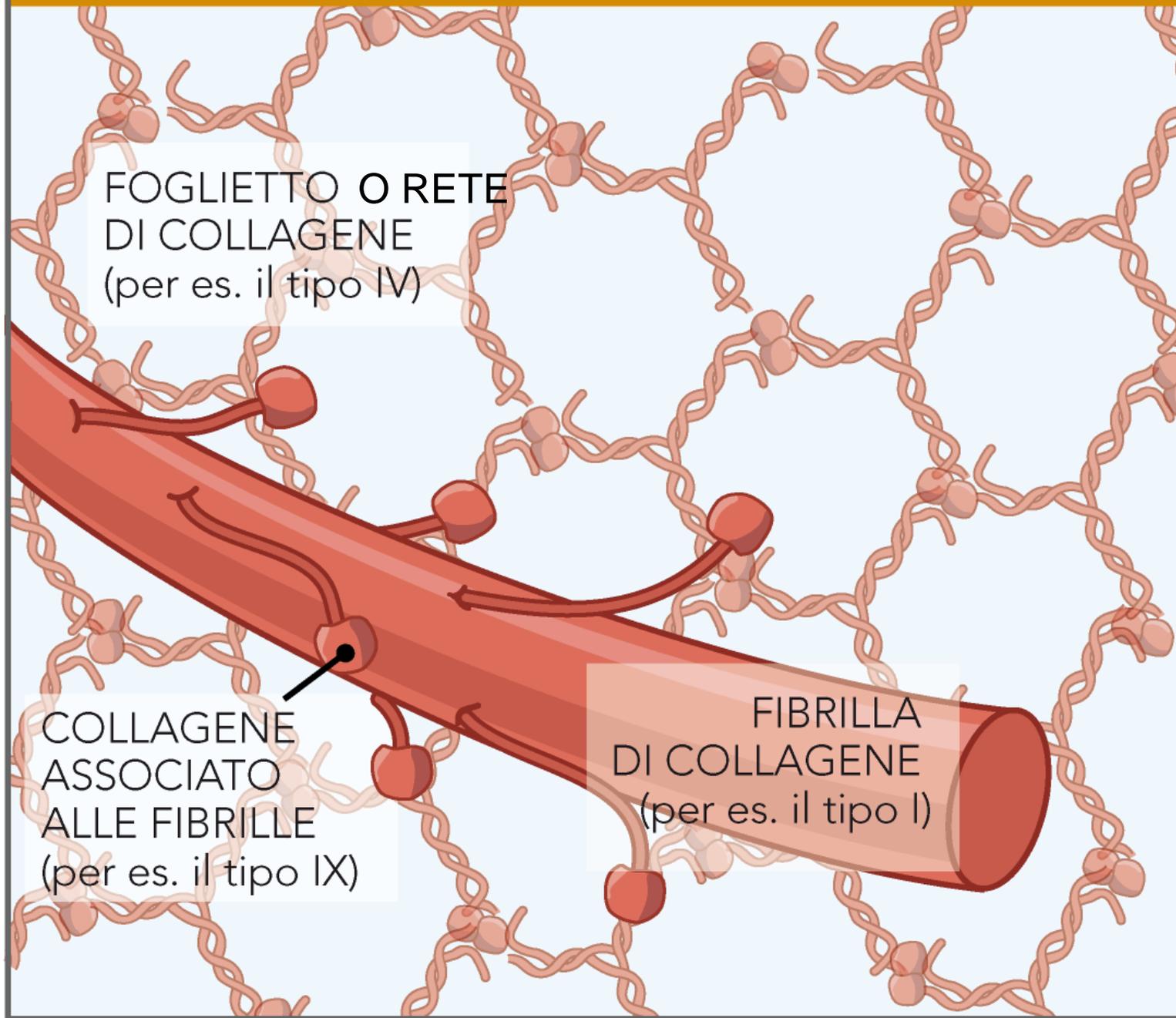


Molecola di collagene (tropocollagene):
29 tipi diversi



- Lunghezza variabile
- Diametro 1.5 nm

Tre tipi di strutture formate da collagene



FOGLIETTO O RETE
DI COLLAGENE
(per es. il tipo IV)

COLLAGENE
ASSOCIATO
ALLE FIBRILLE
(per es. il tipo IX)

FIBRILLA
DI COLLAGENE
(per es. il tipo I)

I tipi più comuni di collagene sono i **collageni fibrillari** quelli cioè che formano ***FIBRILLE E FIBRE***



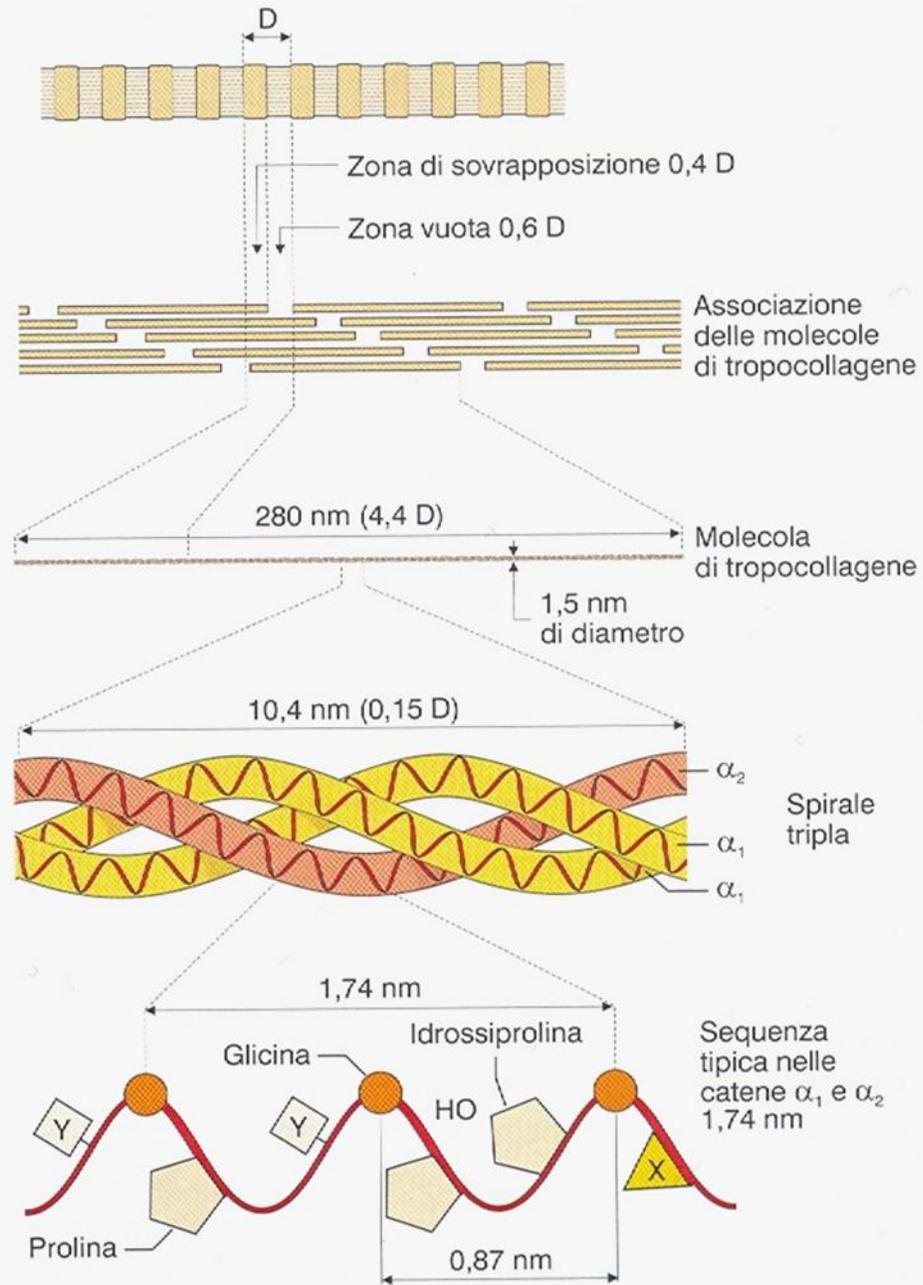
fibre collagene (collagene I)
(diametro 0,5-10 μm)



Le fibre sono composte da fibrille (collageni I, II, III, V, XI, XXVII)
Lunghe parecchi μm ; diametro 20-300 nm



Le fibrille sono costituite da microfibrille di 10 nm
(circa 5 molecole di collagene)

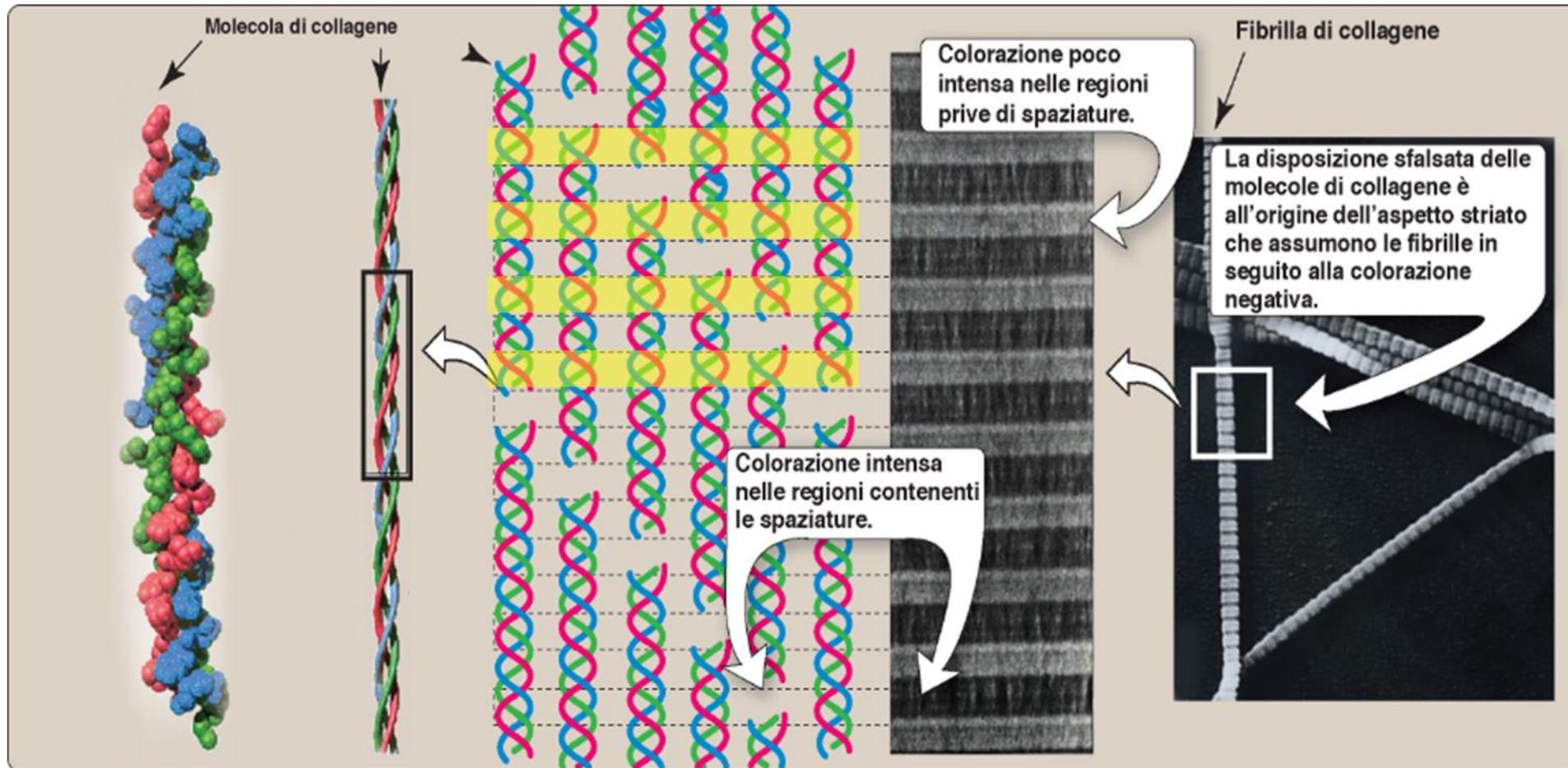


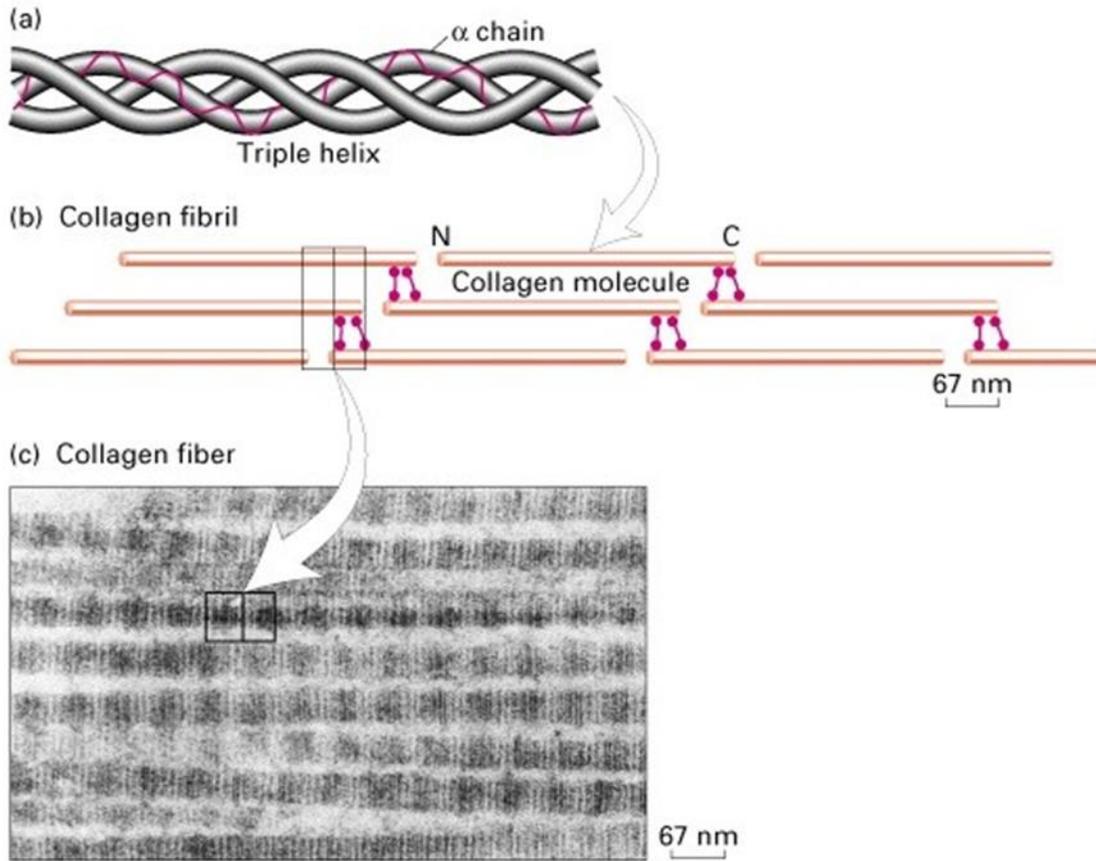
Formazione delle fibrille

Bandeggiatura delle fibrille: risulta dalla colorazione negativa al ME

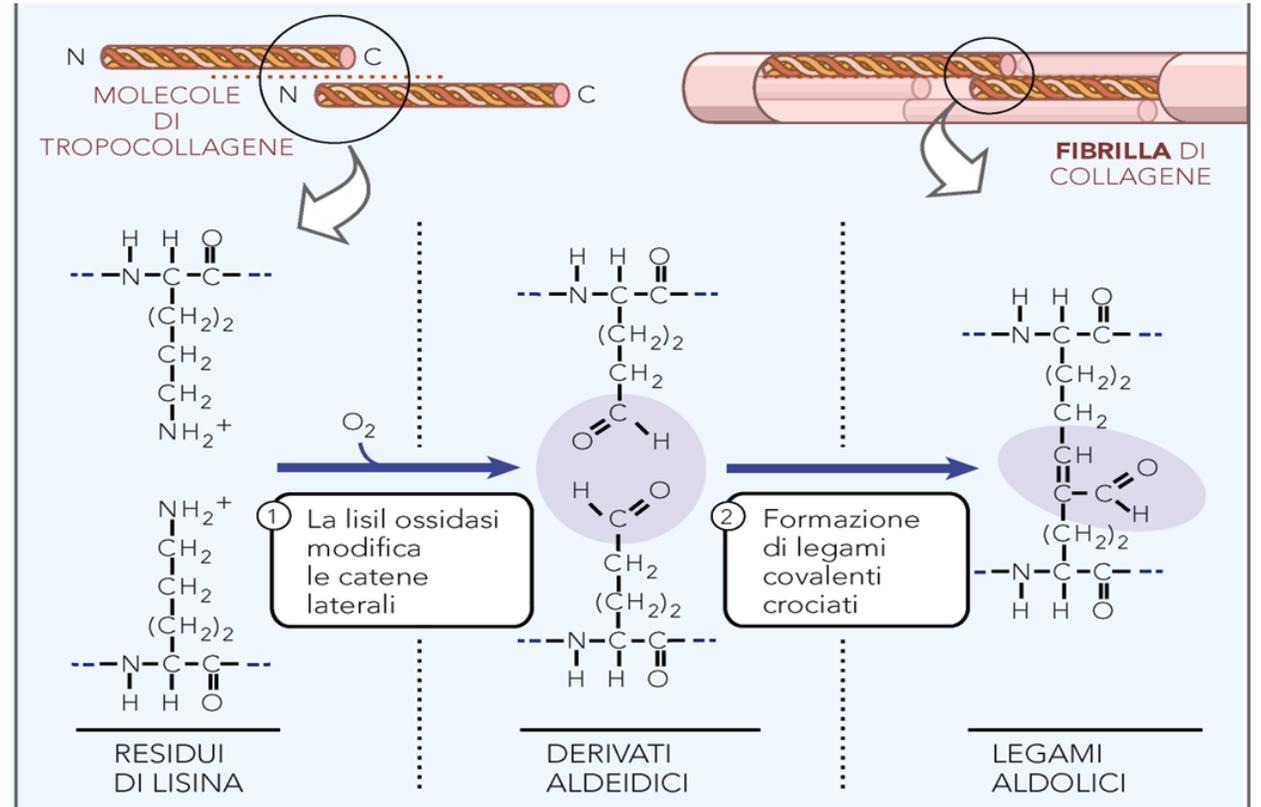
(spazi vuoti opachi; la 'colorazione' non entra nei tratti in cui le molecole si sovrappongono)

Si ripete con un periodo di circa 64-70 nm.





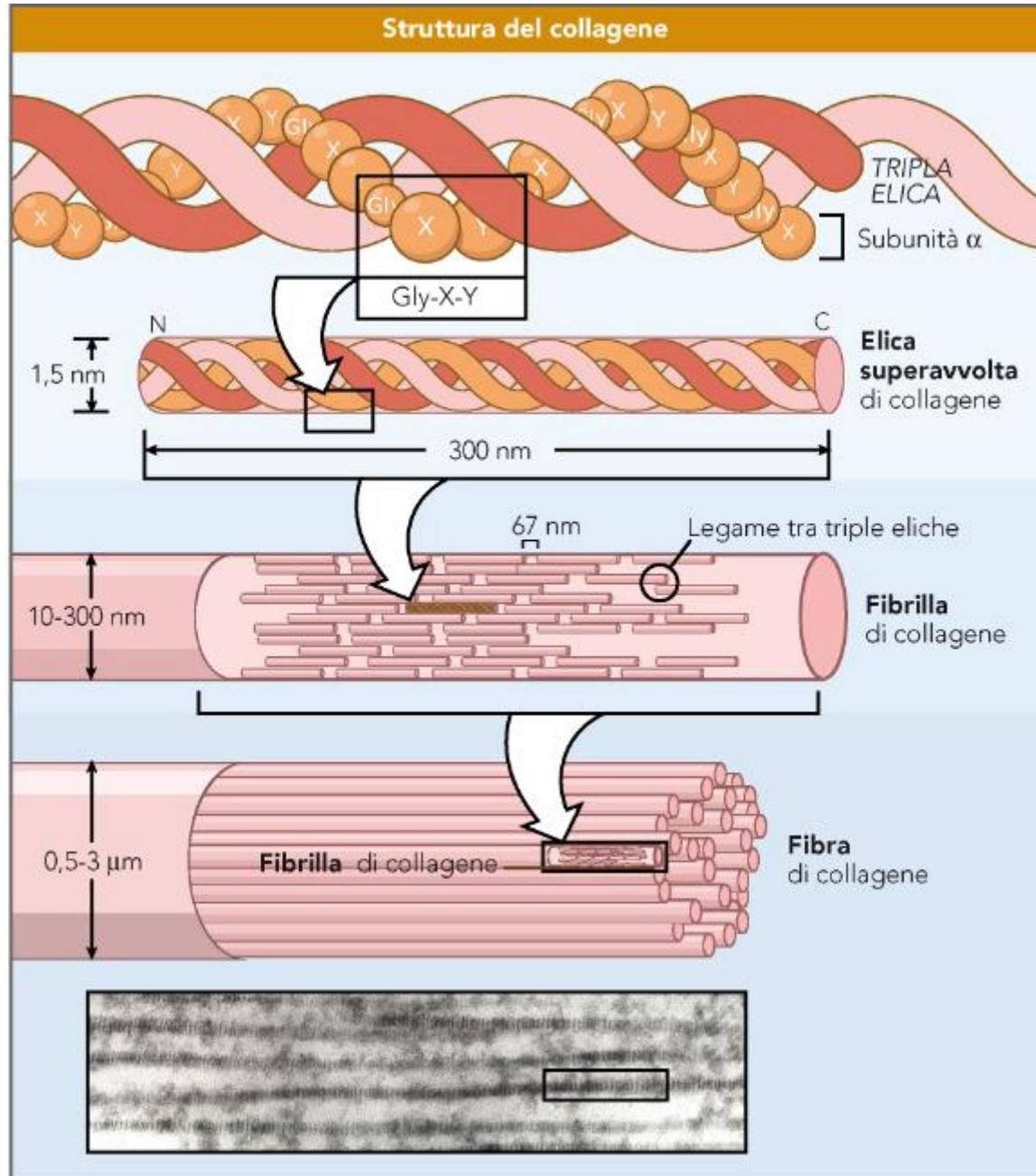
Nelle fibrille di collagene l'associazione latero-laterale tra le molecole è stabilizzata da **legami ad idrogeno tra idrossiprolina e da legami crociati covalenti** tra idrossilisine modificate



Le fibrille di collageni hanno diametri diversi e possono associarsi in:

- **Strati** paralleli e antiparalleli (cornea)
- **Lamelle** (osteoni)
- **Fibre** (derma, tendini, etc)

Caratteristiche molecolari del collagene di tipo I



Ogni catena α ha un PM di circa 100 kDa; le catene sono avvolte con elici destrorsi e tenute insieme da legami di idrogeno e interazioni idrofobiche

Ogni molecola è lunga circa 300 nm e larga 1,5 nm.

Nella fibrilla le bande si ripetono ogni 67nm o periodo di ripetizione (D)

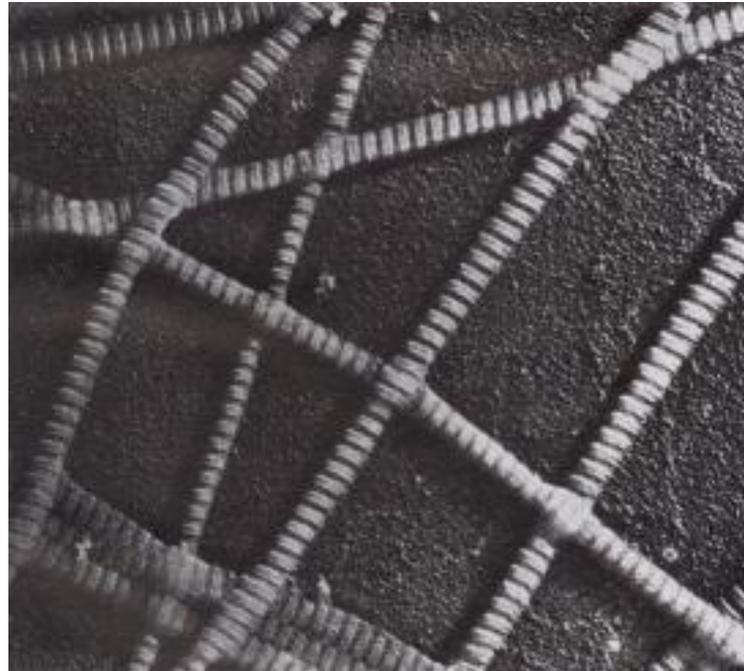
Le cellule sintetizzano molecole di procollagene che solo all'esterno della cellula matureranno in collagene per clivaggio (proteolisi) dei propeptidi terminali *(assicurano il corretto assemblaggio delle tre catene che compongono il collagene e impediscono la formazione di fibrille)*

Nel tessuto connettivo propriamente detto il procollagene è sintetizzato dai fibroblasti, ma viene sintetizzato anche nella maggior parte delle cellule di tutti i tessuti connettivi (condroblasti, osteoblasti, odontoblasti) e talvolta altre cellule, quali fibre muscolari, cellule di Schwann

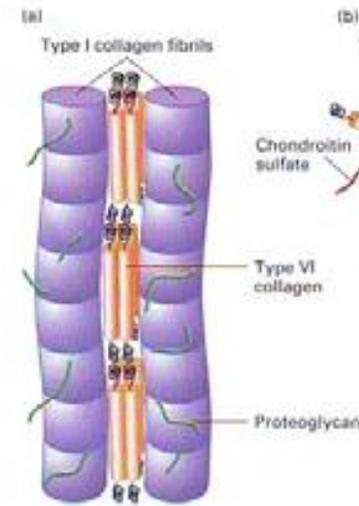
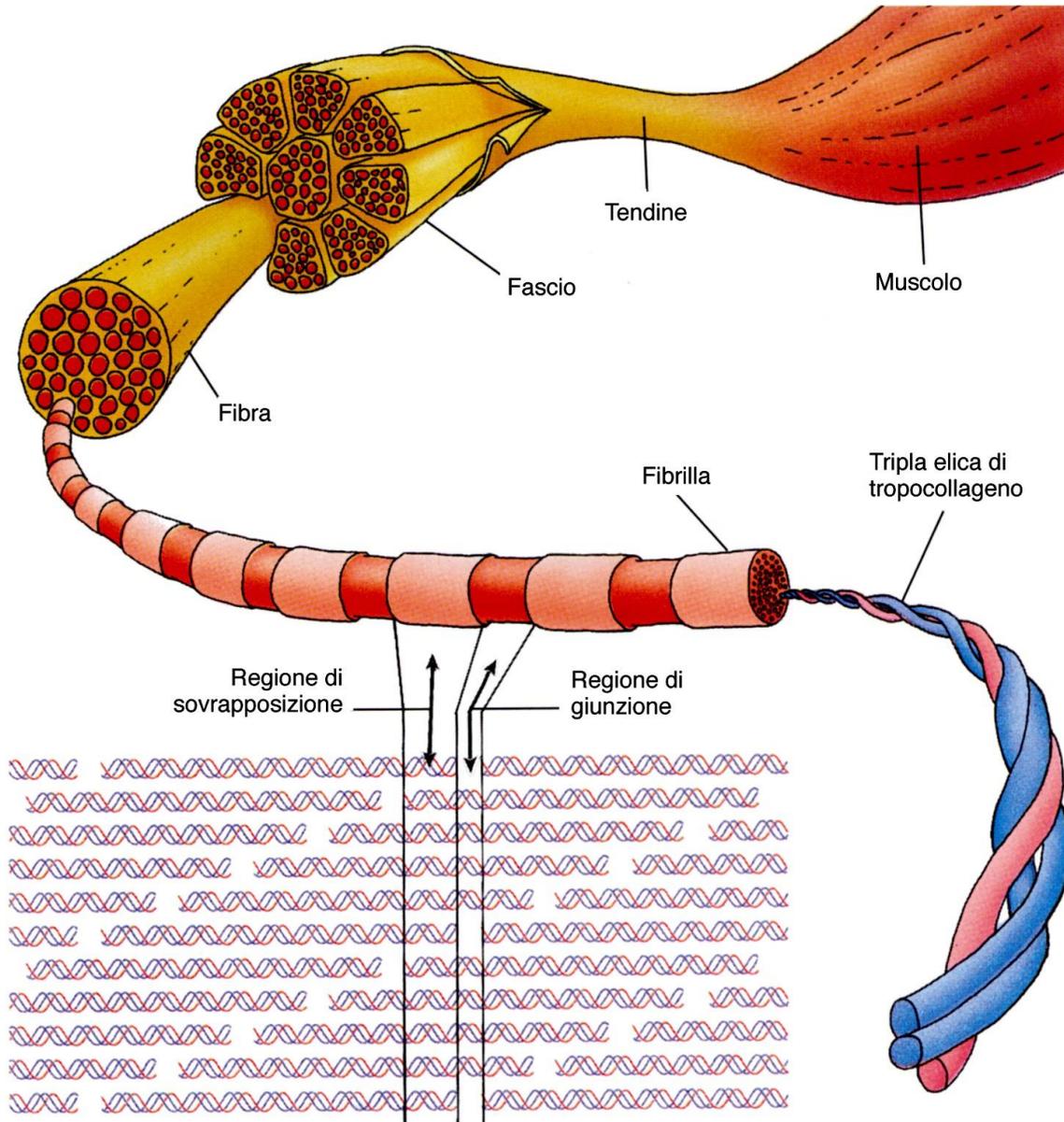
- In alcuni tipi di fibrille di collagene si associano più tipi di collageni

- collagene I e collagene V o III o VI
- collagene di tipo II e collagene XI

- *Ai collageni fibrillari si legano altre molecole che possono regolare la fibrillogenesi, quali altri tipi di collageni o proteoglicani (lumicano, decorina)*



Le fibre di collagene sono flessibili ma resistenti alla trazione: **funzione di sostegno**



Nei tendini, le **fibrille di tipo I** sono tutte orientate nella direzione dello stress applicato al tendine.

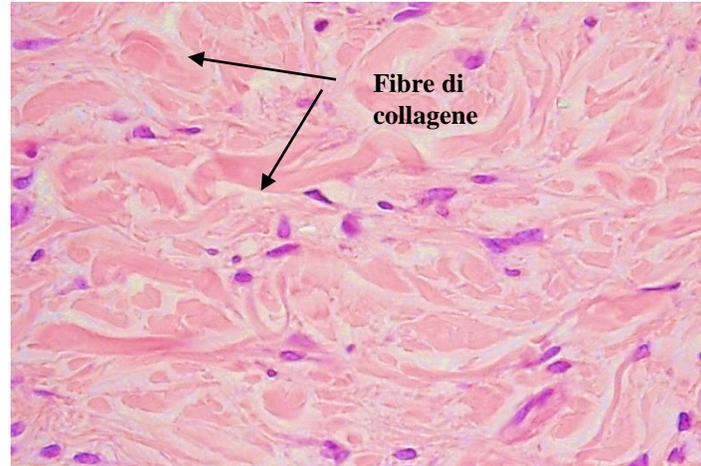
Proteoglicani e collagene di tipo VI si legano in modo non covalente alle fibrille, rivestendone la superficie.

Le microfibrille di collagene di tipo VI, che contengono segmenti globulari e a triplice elica, si legano alle fibrille di tipo I, e le collegano in una fibra più spessa.

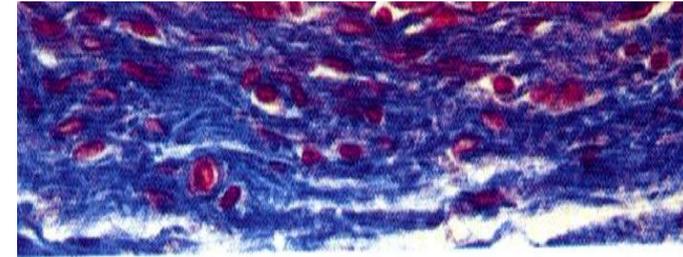
Nelle preparazioni a fresco le fibre di collagene sono bianche

Forma delle fibre di collagene:

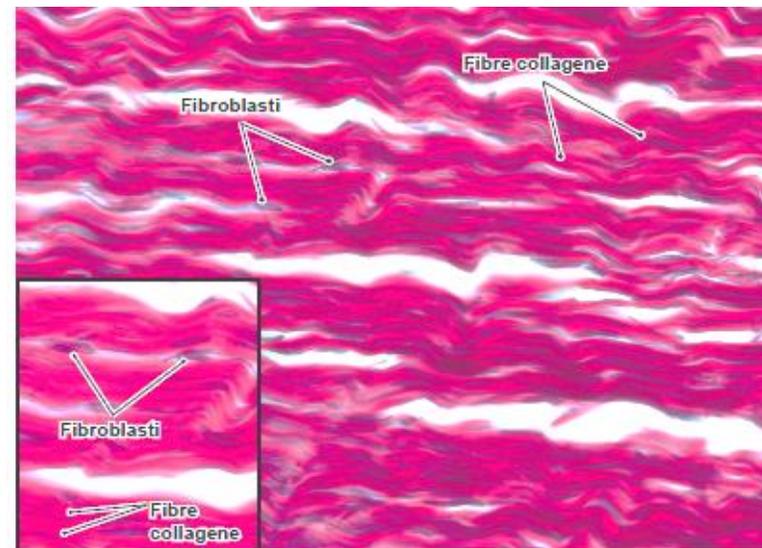
Ondulata ...



Si colorano con eosina o con blu di anilina (Azan Mallory)



.. o distesa

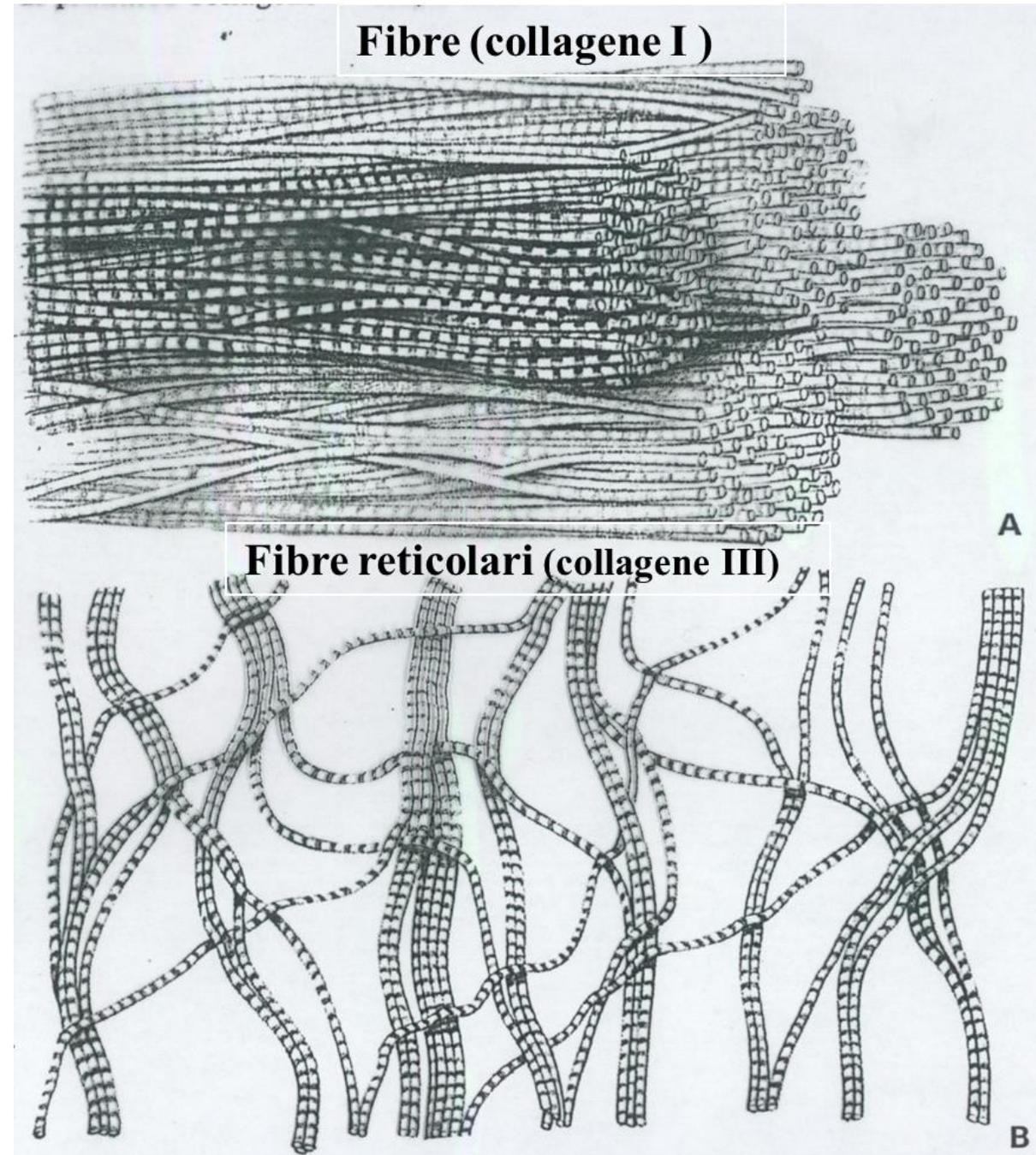


Le **fibrille di collagene III** possono dare origine a fasci detti

Fibre reticolari

Sono glicosilate, striate e hanno un diametro di 0,2-2 μm e si anastomizzano tra di loro. Sono sintetizzate da fibroblasti, ma anche da cellule diverse (cellule muscolari e cellule di Schwann)

Localizzazione: attorno ai vasi, alle fibre muscolari, nel perinevrio e nell'endonevrio, nei parenchimi ghiandolari, stroma del tessuto linfoide, midollo osseo, tessuto adiposo

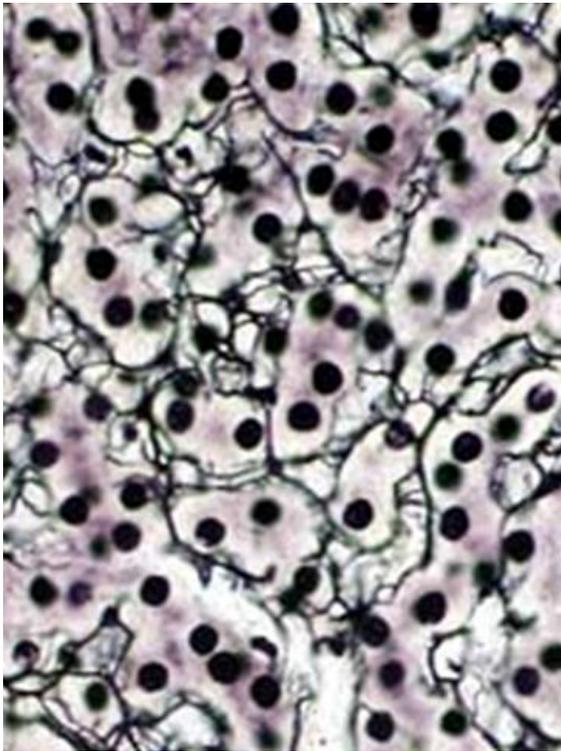


Le fibre reticolari

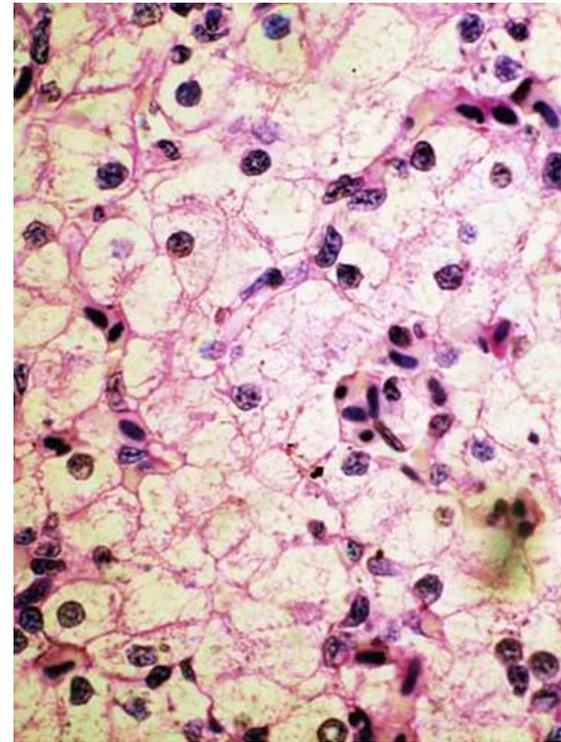
Formano lo stroma di numerose strutture e organi:

- ghiandole esocrine
- ghiandole endocrine
- tessuto linfoide

Sono positive alla colorazione PAS e al nitrato d'argento (da cui il nome di *fibre argirofile*)

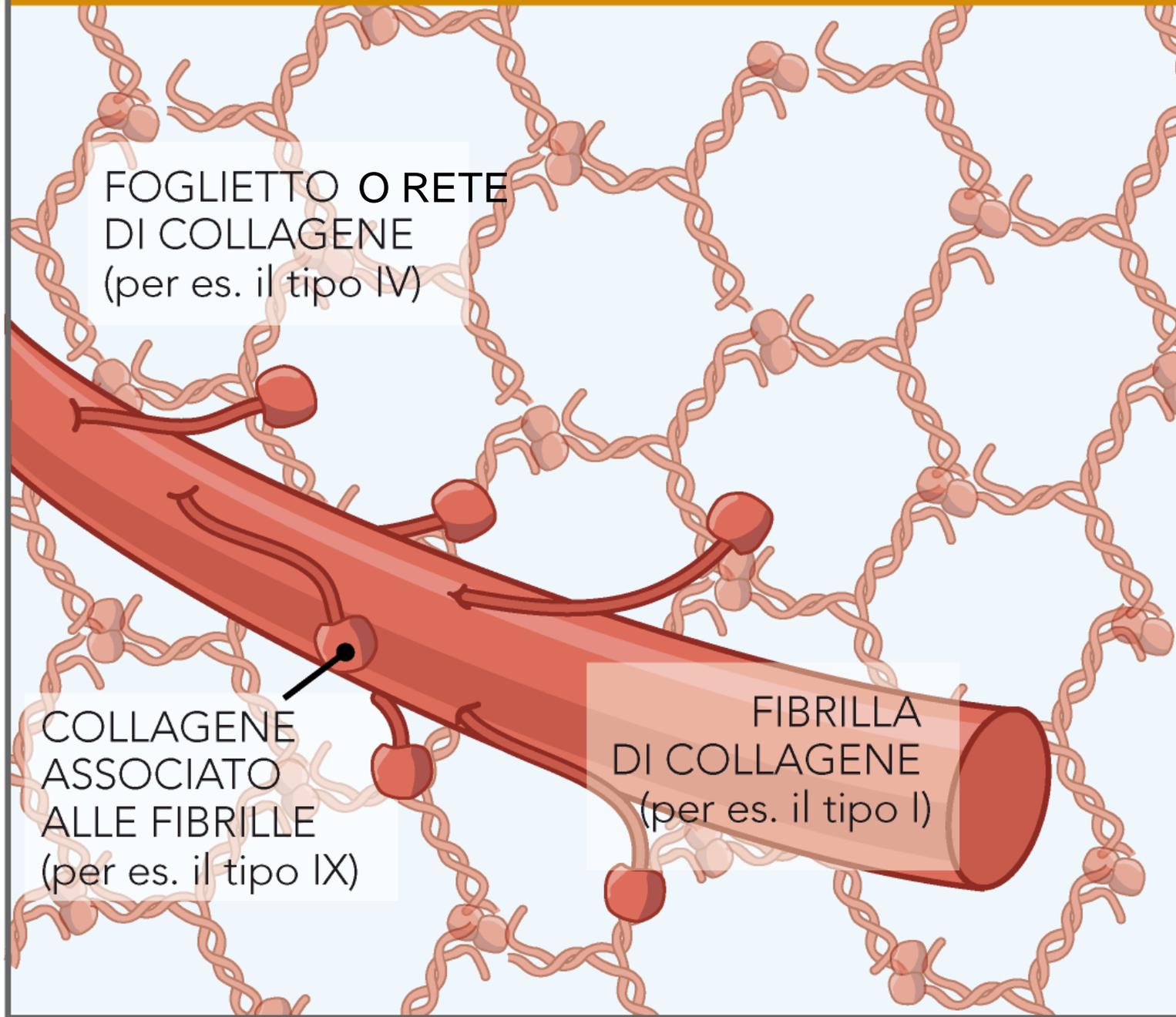


Fegato
Impregnazione Ag



Fegato
PAS

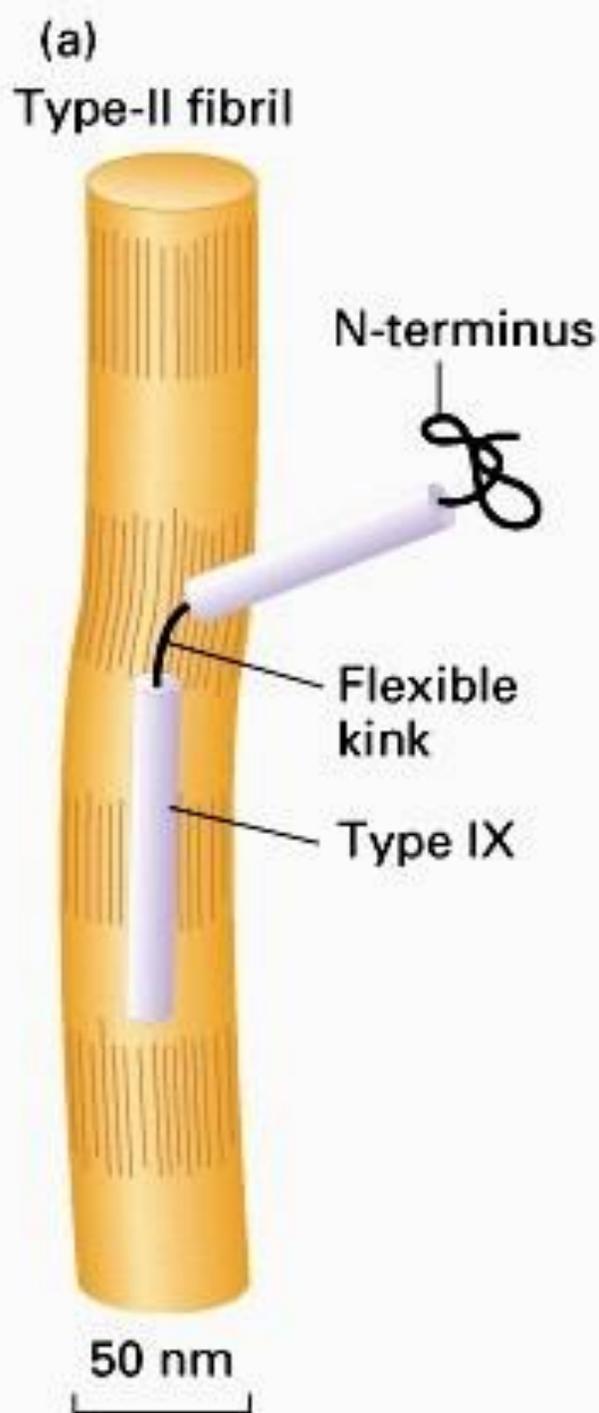
Tre tipi di strutture formate da collagene



FOGLIETTO O RETE
DI COLLAGENE
(per es. il tipo IV)

COLLAGENE
ASSOCIATO
ALLE FIBRILLE
(per es. il tipo IX)

FIBRILLA
DI COLLAGENE
(per es. il tipo I)



Collageni non fibrillari

1. Collageni associati a fibrille (**facit**, fibril-associated collagens with interrupted triple helices), *con tripla elica interrotta* permettendo alla molecola di **flettersi**:
Collagene IX (cartilagine, cornea, umor vitreo) e collagene XII (tendini):

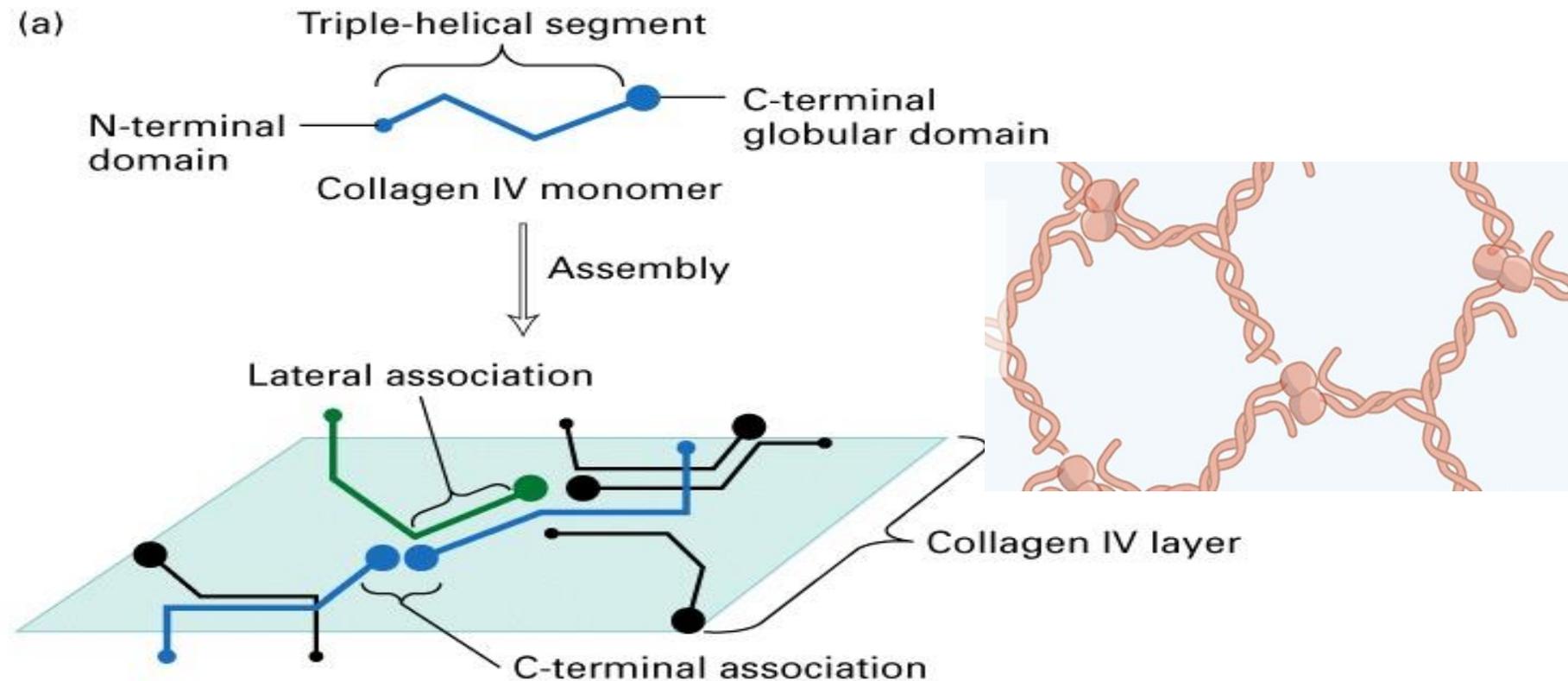
Funzioni:

- nella fibrillogenesi, contribuiscono ad **organizzare le fibre** e a stabilirne le dimensioni (ponte flessibile tra fibrille di collagene adiacenti)
- **collegano le fibre ad altri componenti della MEC** e alla membrana delle cellule

2. Collageni che formano lamine (o reti bidimensionali)

Es: nella membrana basale il monomero di collagene IV interagisce con altri monomeri formando dimeri o tetrameri che interagiscono ulteriormente tra di loro formando reti. Il 50 % delle proteine della lamina basale è costituito da collagene IV.

Altri **collageni laminari associati**: VI, VIII, IX, XIII



Composizione molecolare dei principali tipi di collagene

In base delle combinazioni dei diversi tipi di catene alfa, nella tripla elica sono stati individuati 28 tipi di collagene, designati con un numero romano progressivo e classificati in base alle strutture che formano.

Tipo	Composizione molecolare	Struttura	Microscopia ottica	Distribuzione nei tessuti	Funzione principale
Collagene che forma fibrille					
I	$[\alpha 1(I)]_2 [\alpha 2(I)]$	Molecole di 300 nm Fibrille con bandeggiatura di 67 nm	Fibre spesse, non argirofile, altamente birifrangenti se colorate con picrosirius	Cute, ossa, tendini, dentina	Resistenza alla tensione
II	$[\alpha 1(II)]_3$	Molecole di 300 nm Fibrille con bandeggiatura di 67 nm	Fasci lassi di fibrille birifrangenti	Cartilagine, corpo vitreo	Resistenza alla pressione
III	$[\alpha 1(III)]_3$	Fibrille con bandeggiatura di 67 nm	Fibre sottili argirofile debolmente birifrangenti	Cute, muscolo, vasi sanguigni; sovente associato al collagene di tipo I	Mantenimento della struttura di organi estensibili
V	$[\alpha 1(V)]_3$	Molecole di 390 nm, dominio N-terminale globulare	Spesso forma fibrille insieme con il collagene di tipo I	Tessuti fetali, cute, ossa, placenta, la maggior parte dei tessuti interstiziali	Partecipa alle funzioni svolte dal collagene di tipo I
XI	$[\alpha 1(XI)] [\alpha 2(XI)] [\alpha 3(XI)]$	Molecole di 300 nm	Piccole fibre	Cartilagine	Partecipa alle funzioni svolte dal collagene di tipo II
Collagene associato a fibrille					
IX	$[\alpha 1(IX)] [\alpha 2(IX)] [\alpha 3(IX)]$	Molecole di 200 nm	Non visibile, individuato con tecniche immunostochimiche	Cartilagine, corpo vitreo	Lega i glicosamino-glicani; associato al collagene di tipo II
XII	$[\alpha 1(XII)]_3$	Esteso dominio N-terminale; interagisce con il collagene di tipo I	Non visibile, individuato con tecniche immunostochimiche	Cute e tendini embrionali	Interagisce con il collagene di tipo I
XIV	$[\alpha 1(XIV)]_3$	Esteso dominio N-terminale; molecole cruciformi	Non visibile, individuato con tecniche immunostochimiche	Cute e tendini fetali	
Collagene che forma fibrille di ancoraggio					
VII	$[\alpha 1(VII)]_3$	450 nm, dominio globulare a ciascuna terminazione	Non visibile, individuato con tecniche immunostochimiche	Epiteli	Ancora la lamina basale dell'epidermide allo stroma sottostante
Collagene che forma reti					
IV	$[\alpha 1(IV)]_2$	Rete bidimensionale formata da legami trasversali	Non visibile, individuato con tecniche immunostochimiche	Tutte le membrane basali	Sostegno di strutture delicate e filtrazione

Fibre

Fibre reticolari

Altri tipi di collageni:

- Collageni trans-membrana; es: collagene XVII
- Collageni con triple eliche multiple (XV e XVIII della membrana basale)
- Collageni che formano reti esagonali (collagene VIII)

Un deficit, un accumulo o una anomalia di alcuni tipi di collagene provoca l'instaurarsi di patologie definite *collagenopatie* (alcune causate da mutazioni geniche):

- ***Scorbuto*** dovuta a *carezza vitamina C*: scarsa idrossilazione degli aminoacidi, instabilità della tripla elica, fragilità delle fibre e alterazioni dei tessuti che lo contengono (es: bassa statura, difficoltà di rimarginazione delle ferite, etc)

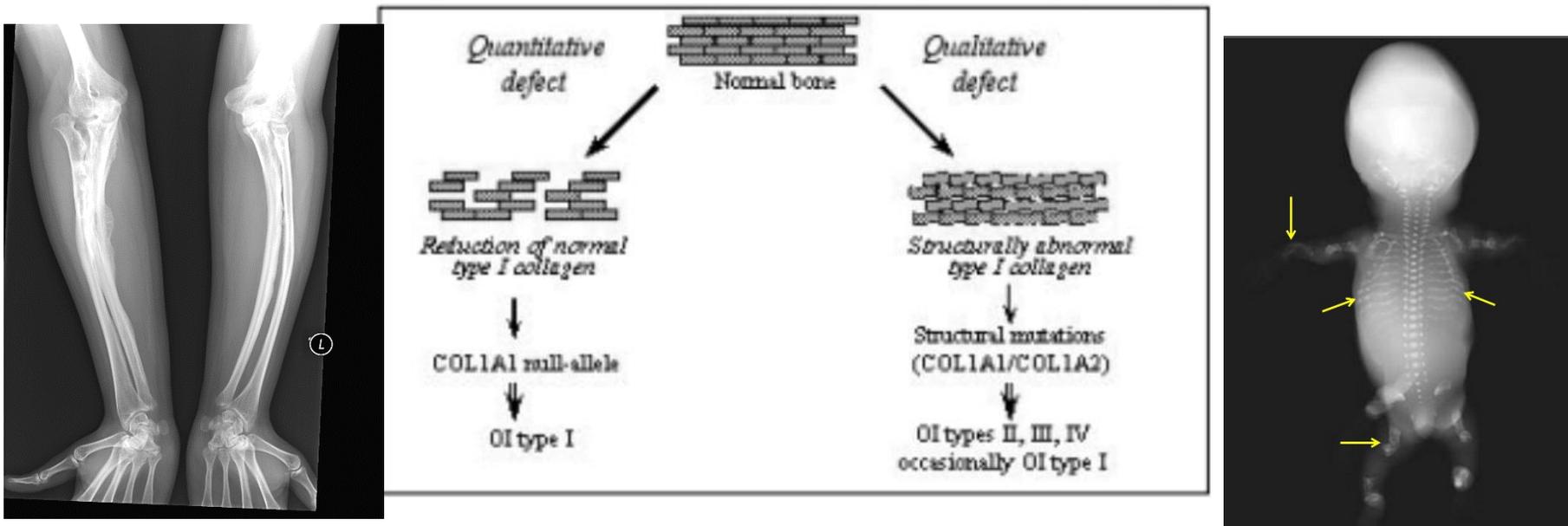
- ***Epidermolisi bullosa distrofica o dermolitica*** è dovuta a *mutazione del collagene VII* (pelle delicata)

- ***Osteogenesi imperfetta*** causata da *mutazioni dei geni che codificano per le catene del collagene di tipo I* (provoca fragilità ossea, diminuzione della massa ossea, deformità scheletriche)

Osteogenesi Imperfetta (OI)

E' causata da mutazioni dei geni delle catene principalmente del collagene I o delle molecole che partecipano alla sua sintesi, maturazione e processamento

*Esiste uno spettro di **mutazioni** a seconda di quale aspetto della **biosintesi del collagene** viene interessata*



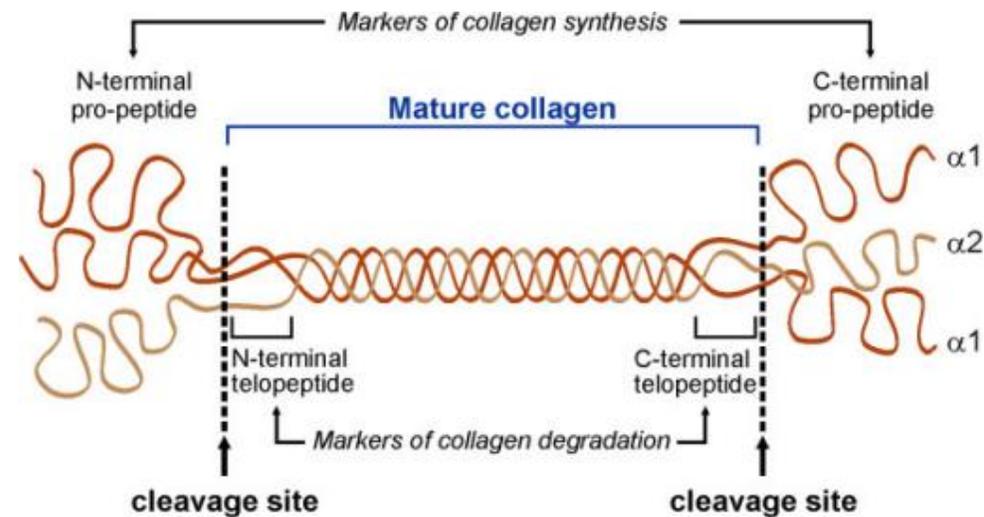
L'osteogenesi imperfetta tipo 2 è letale, il tipo 3 è grave, i tipi 4 e 5 sono moderati e il tipo 1 è lieve. Gli altri tipi (OI 6-9) non sono clinicamente diversi dai tipi 1-4.

Difetti nella sintesi, struttura o processamento del collagene

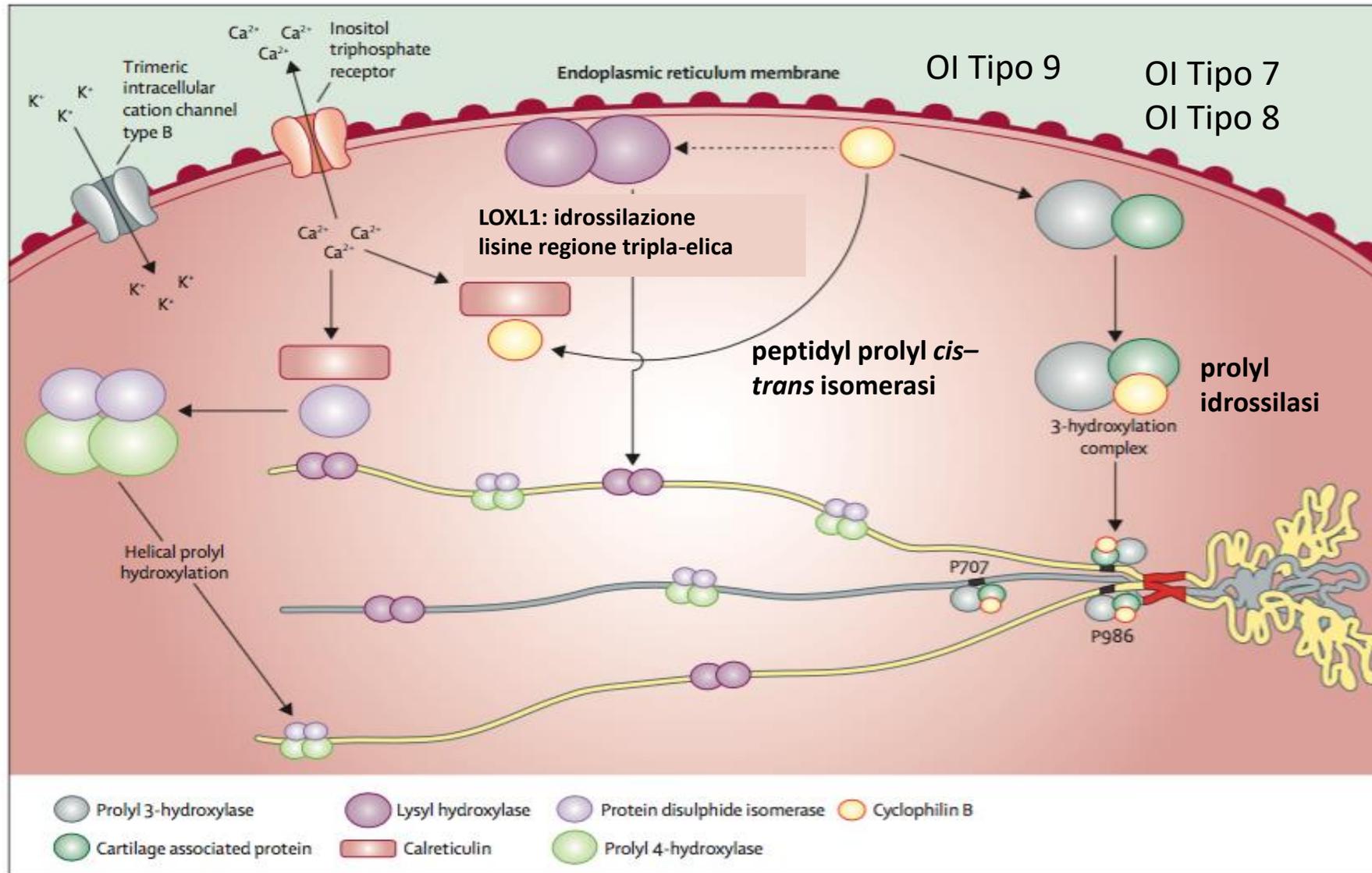
Esempio 1: **mutazioni della Glicina** nella tripletta Gly-X-Y ritardano o impediscono la formazione della tripla-elica (per ingombro sterico di un aa più voluminoso: correlazione tra tipo di aa che sostituisce la Gly e gravità della malattia)



Esempio 2: **mutazioni della proteasi BMP1 (procollagene peptidasi)** impediscono il taglio dei propeptidi e l'assemblaggio delle fibrille



Difetti nella modificazione del collagene I: per mutazioni di geni che codificano per le proteine del complesso responsabile dell'idrossilazione della Pro986 della catena $\alpha 1$ e della Pro707 della catena $\alpha 2$. Es. gene per la cyclophilin B, che è parte di un complesso di tre proteine che ripiega il collagene in una configurazione molecolare precisa prima che venga secreto dalle cellule.



Difetti nel trasporto, folding e cross-linking del collagene



SerpinH1/HSP47: lega collagene a tripla elica motivo **KDEL** permette lo shuttling tra RER e Golgi; OI tipo 10



FK506: peptidyl prolyl *cis-trans* isomerasi; OI tipo 11



LOXL2: idrossila le lisine nella regione di taglio dei propeptidi

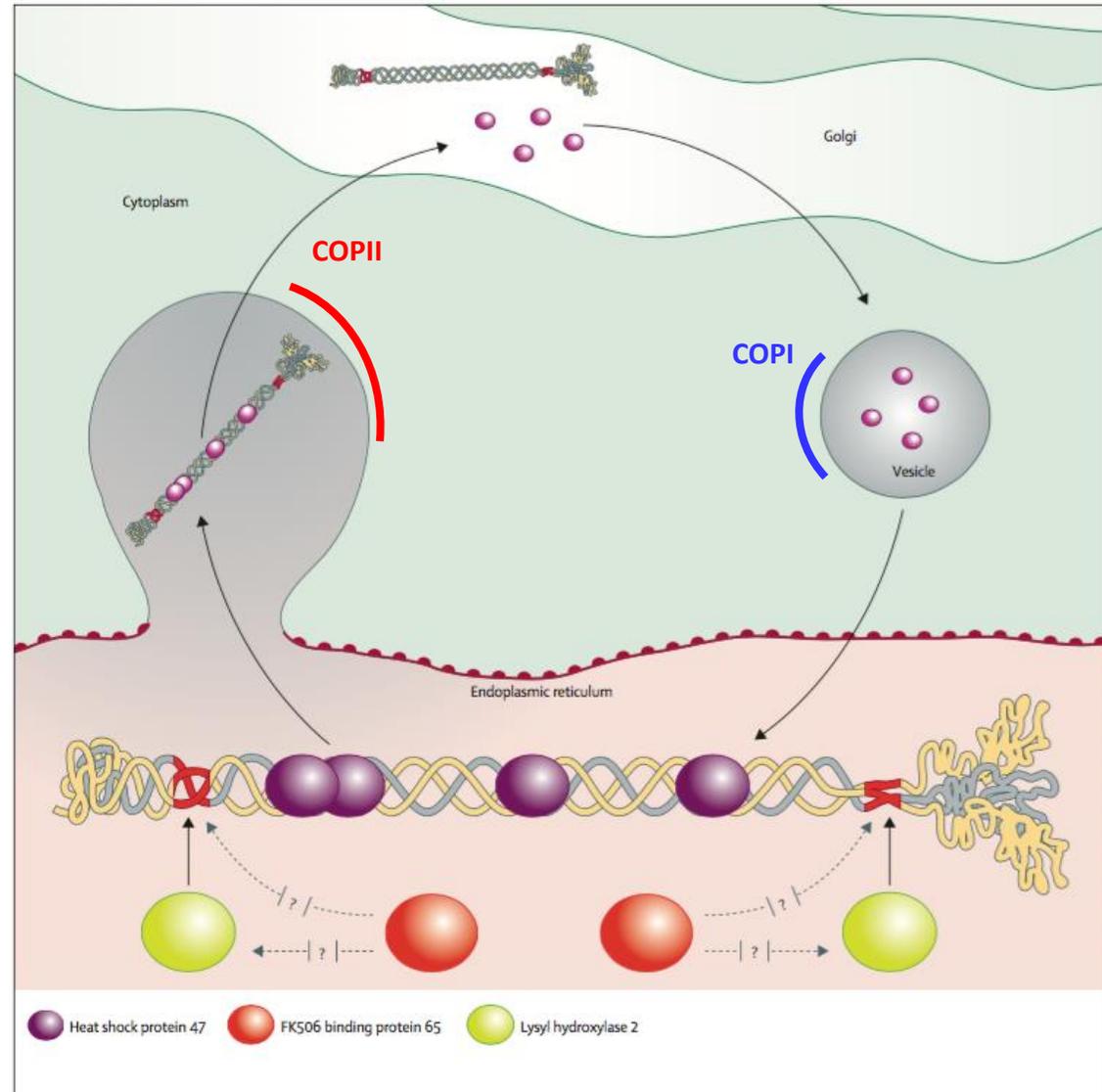


Figure 3: Proteins affecting procollagen intracellular trafficking and extracellular crosslinking

Heat shock protein 47 is a specific collagen I chaperone, binding to the triple helical collagen domain in the endoplasmic reticulum, preventing aggregation, and facilitating its trafficking to the Golgi. An RDEL signal will then guide the return of heat shock protein 47 to the endoplasmic reticulum. FK506 binding protein 65 is a peptidyl prolyl *cis-trans* isomerase known to affect the activity of lysyl hydroxylase 2, the enzyme which hydroxylates lysine residues in the N-telopeptides and C-telopeptides that are crucial for crosslink formation in the extracellular matrix. The question marks refer to probable but not yet proven interactions.

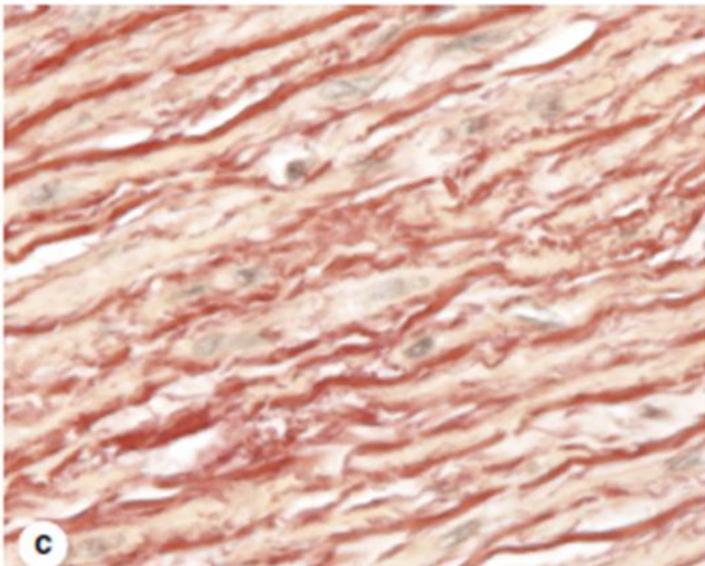
Fibre elastiche

(diametro variabile: da 0,2 a 1 μm)

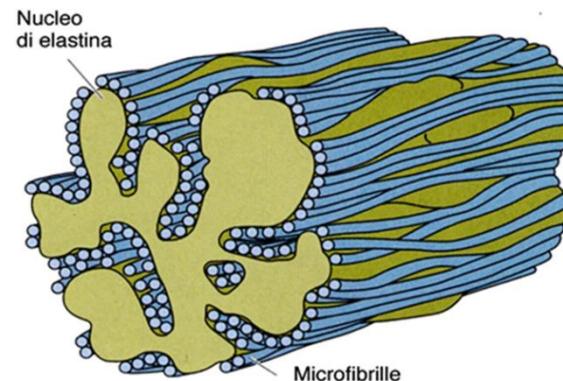
Sono costituite dalla proteina **elastina** (o tropoelastina) associata a **microfibrille** e vengono assemblate fuori dalle cellule; sono strutture stabili, abbondanti in alcune sedi (pelle, pareti vasi sanguigni, polmoni, legamenti).

Nel tessuto connettivo propriamente detto sono prodotte da fibroblasti; in altri tessuti anche da altri tipi cellulari (cellule muscolari lisce, condroblasti)

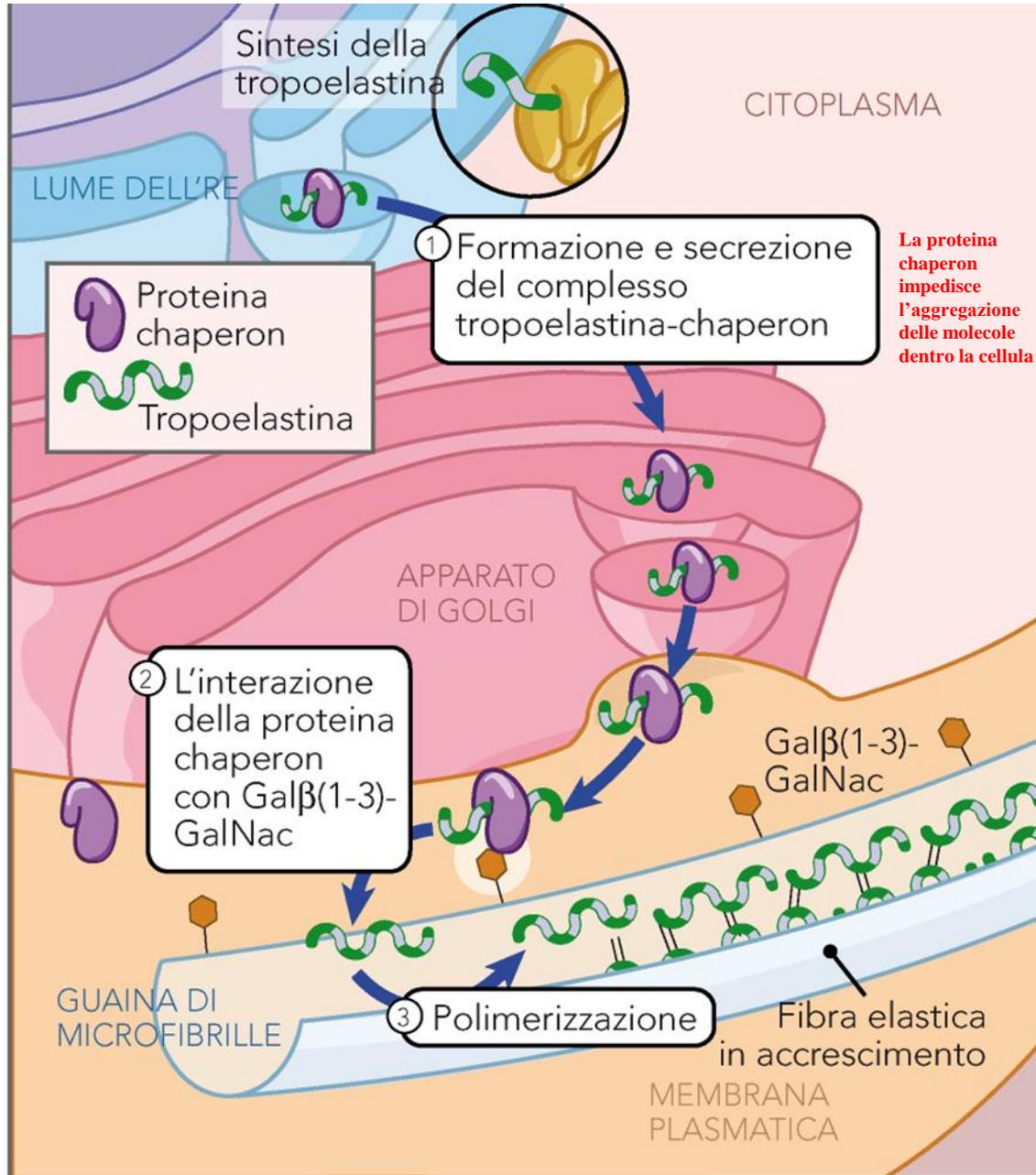
In alcune sedi le molecole di elastina possono formare **lamine fenestrate anziché fibre** (membrane elastiche interna ed esterna delle arterie, tonaca media di arterie elastiche).



Funzione: Conferire elasticità ai tessuti



L'assemblaggio delle fibre di elastina avviene esternamente alle cellule

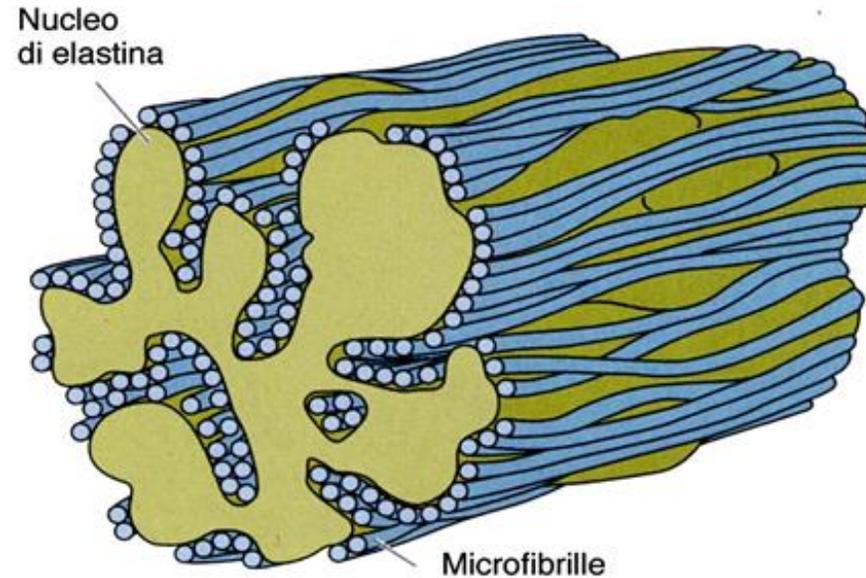


L'**elastina** è secreta come monomero solubile (**tropoelastina**, 70 kDa), con domini idrofobici (Gly, Ala, Val, Pro) che si alternano a domini idrofilici (contenenti Lys). Le molecole si allineano in modo da formare legami crociati

Le **microfibrille** si dispongono testa-coda in file parallele

Microfibrille di fibrillina

Nelle fibre il nucleo centrale di elastina è rivestito da **microfibrille** costituite da **fibrilline** (350 kDa) e, in misura minore, da altre molecole, che danno stabilità alle fibre.

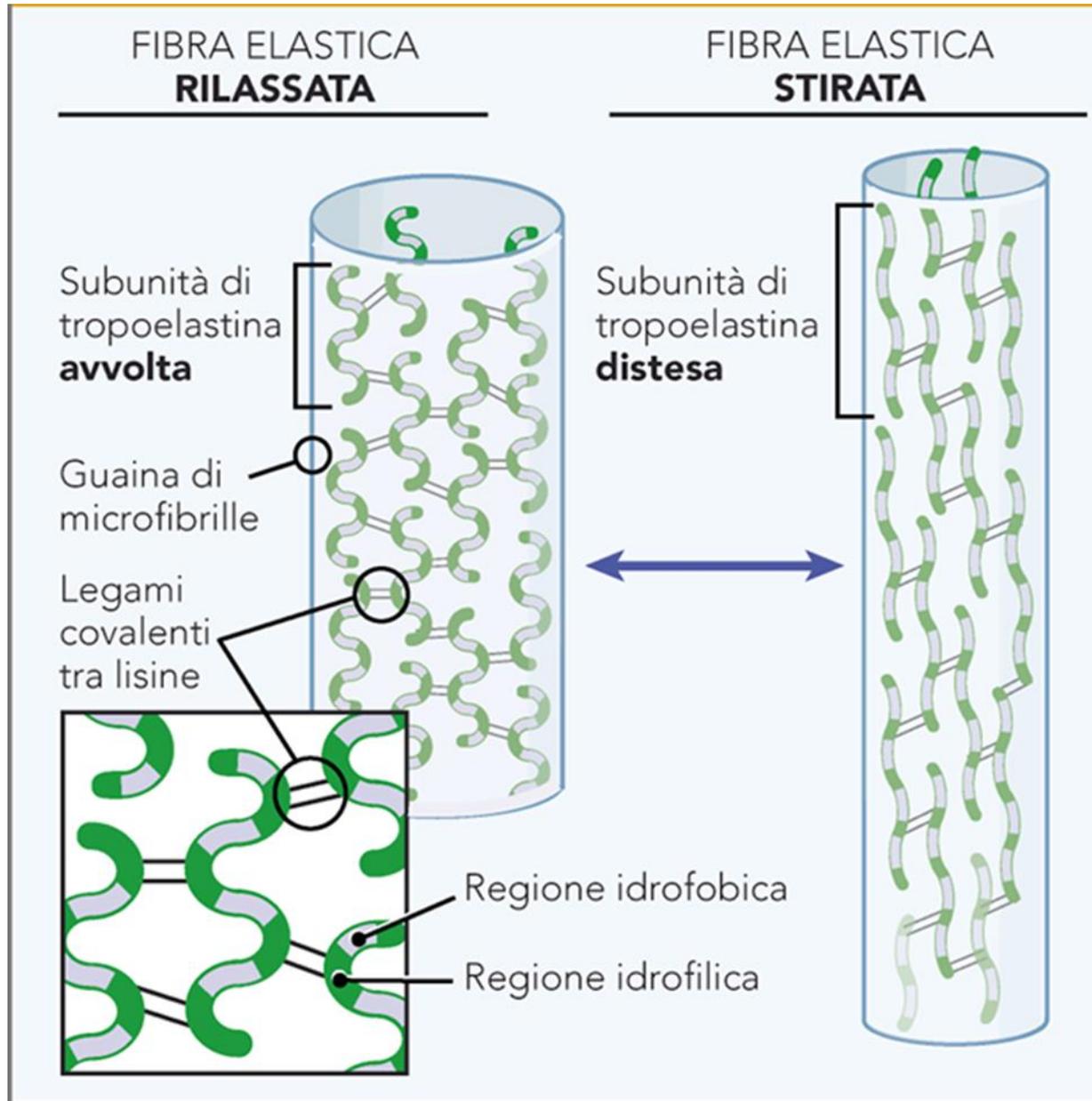


Le **fibrilline** sono glicoproteine in grado di legare Ca^{2+} e di formare strutture rigide, fibrillari, di 10-12 nm di diametro, mediante la formazione di legami crociati tra residui Gly e Lys della stessa molecola o di molecole vicine.

Le fibrilline sembrano essere essenziali per l'integrità delle fibre elastiche.

Le microfibrille, oltre a formare fasci associati all'elastina, possono trovarsi nella MEC anche indipendentemente da questa dove regolano il differenziamento (membrane basali, legamento sospensorio cristallino, periostio, cartilagine ialina)

Base molecolare del comportamento elastico delle fibre

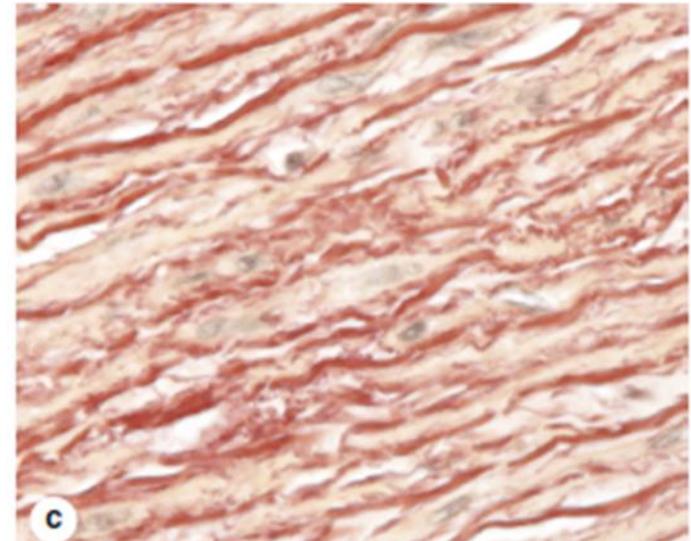
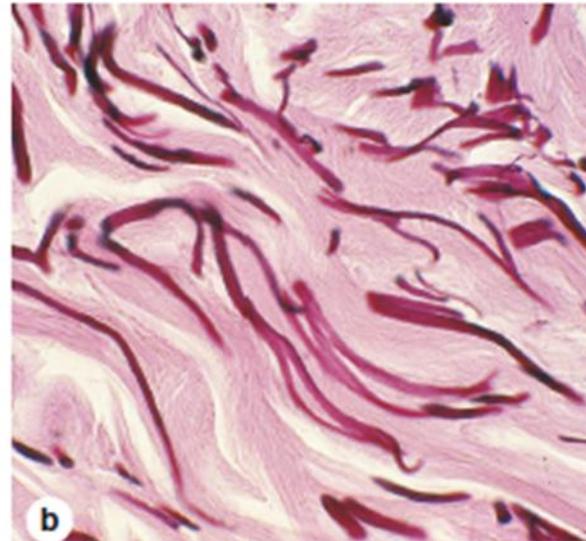
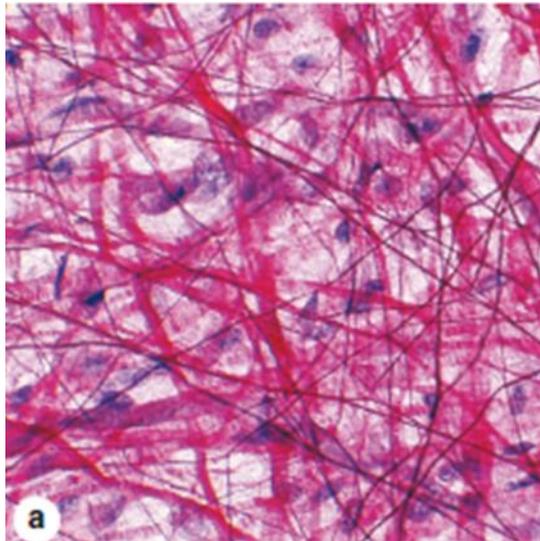


L'elastina è responsabile delle proprietà elastiche delle fibre.

Come per le fibrille di collagene, la lisil ossidasi trasforma le **lisine in aldeidi** che interagiscono tra di loro dando composti ciclici, le **desmosine** che formano legami crociati tra due catene della tropoelastina.

Le regioni idrofobiche si avvolgono in spirale o si distendono a seconda dello stiramento.

Le **fibre elastiche a fresco hanno un colore giallastro**; sono difficilmente distinguibili nei tessuti colorati con EE, mentre si colorano bene con orceina e altre colorazioni specifiche (aldeide-fucsina, etc.)



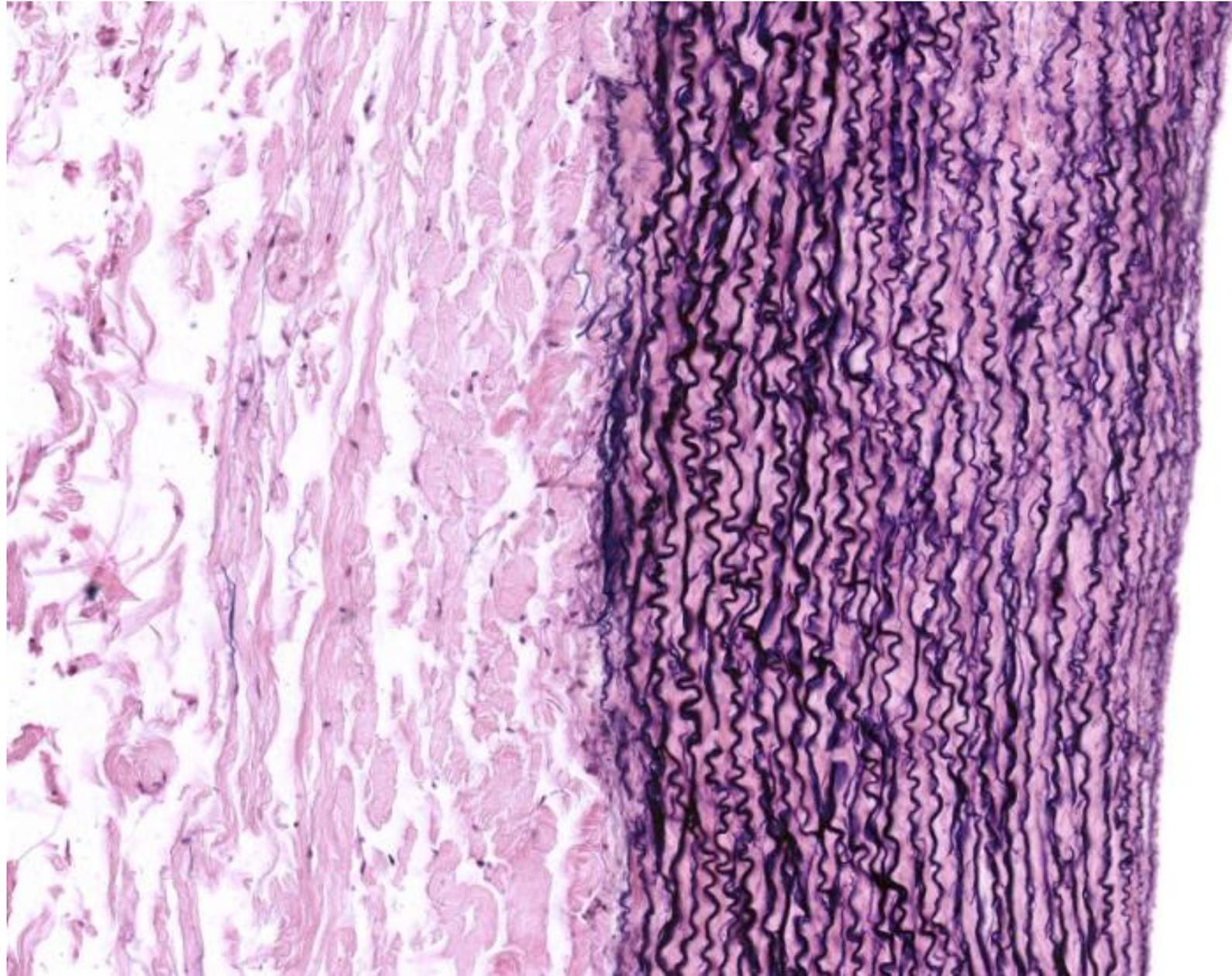
a e b) aldeide-fucsina, c) orceina

Parete dell'aorta

Avventizia

Media

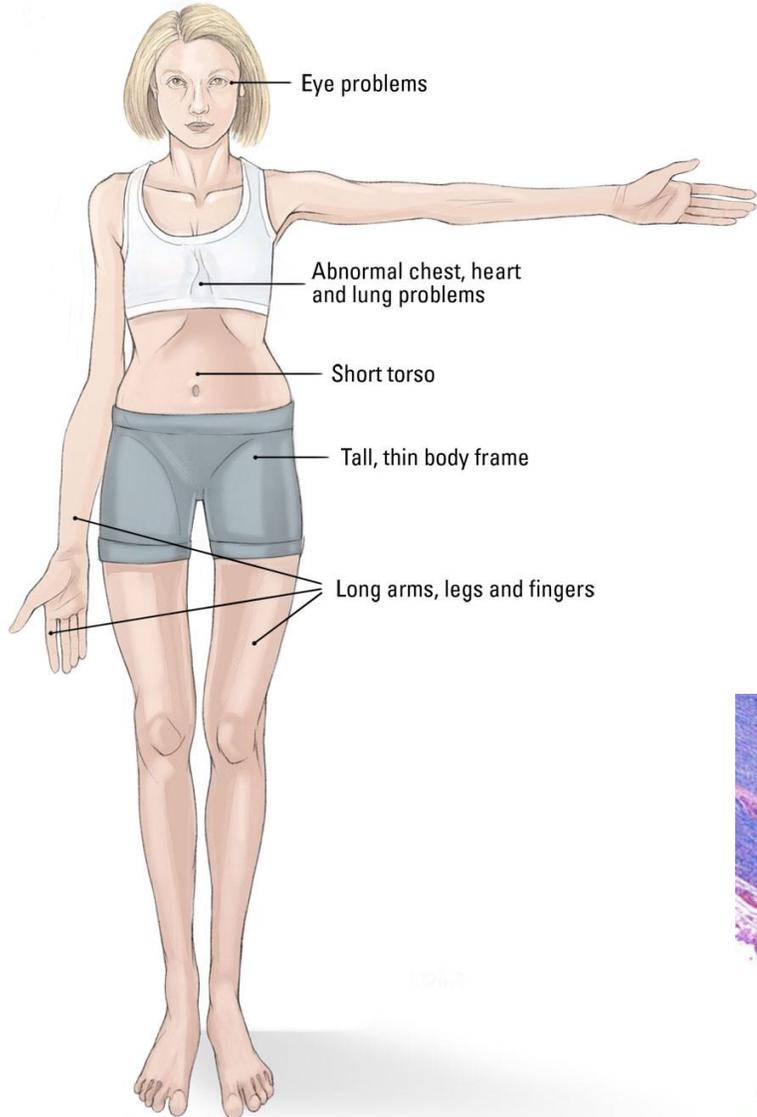
Intima



**Le cellule possono regolare l'elasticità
dei tessuti variando il rapporto tra
elastina e collagene della matrice
extracellulare**

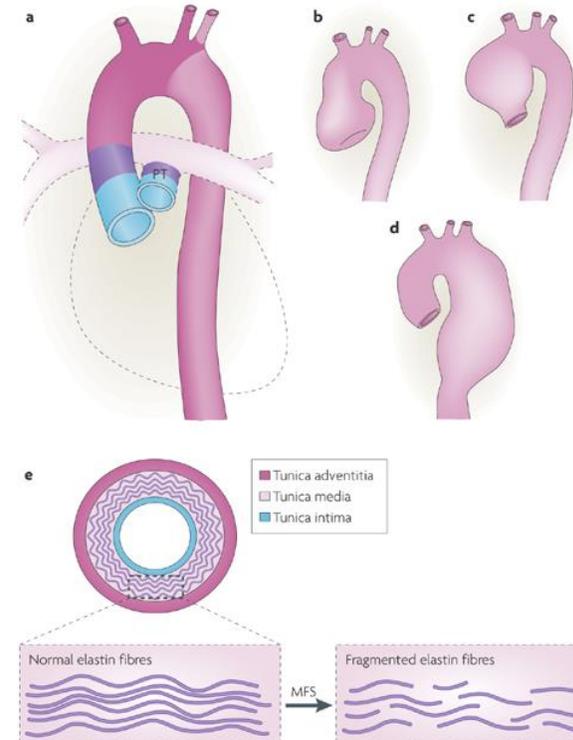
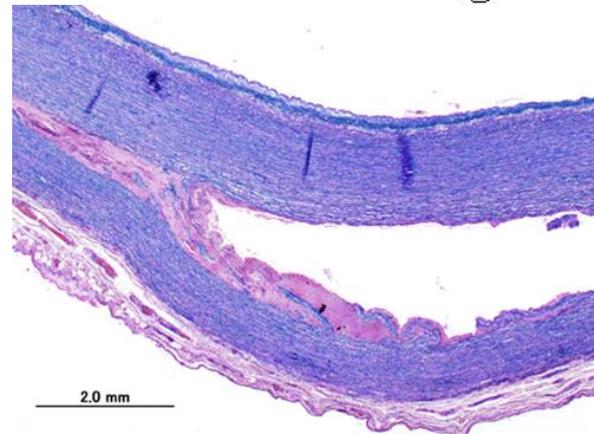
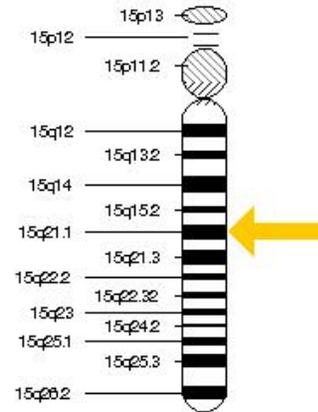
Mutazioni della Fibrillina1 sono alla base della Sindrome di Marfan

Marfan syndrome



Sindrome di Marfan: sintomi muscolo-scheletrici (articolazioni fragili, dolico-stelomelia, aracnodattilia, scoliosi, micrognazia, deformità del torace), **cardiovascolari** (dilatazione dell'aorta con rischio di dissezione, insufficienza mitralica), **oculari e polmonari**.

Terapia: sintomatologica e chirurgica per evitare la dissezione dell'aorta ascendente e l'aneurisma.



GLICOPROTEINE ADESIVE

Fibronectina

Laminina

Entactina (o nidogeno)

Tenascina

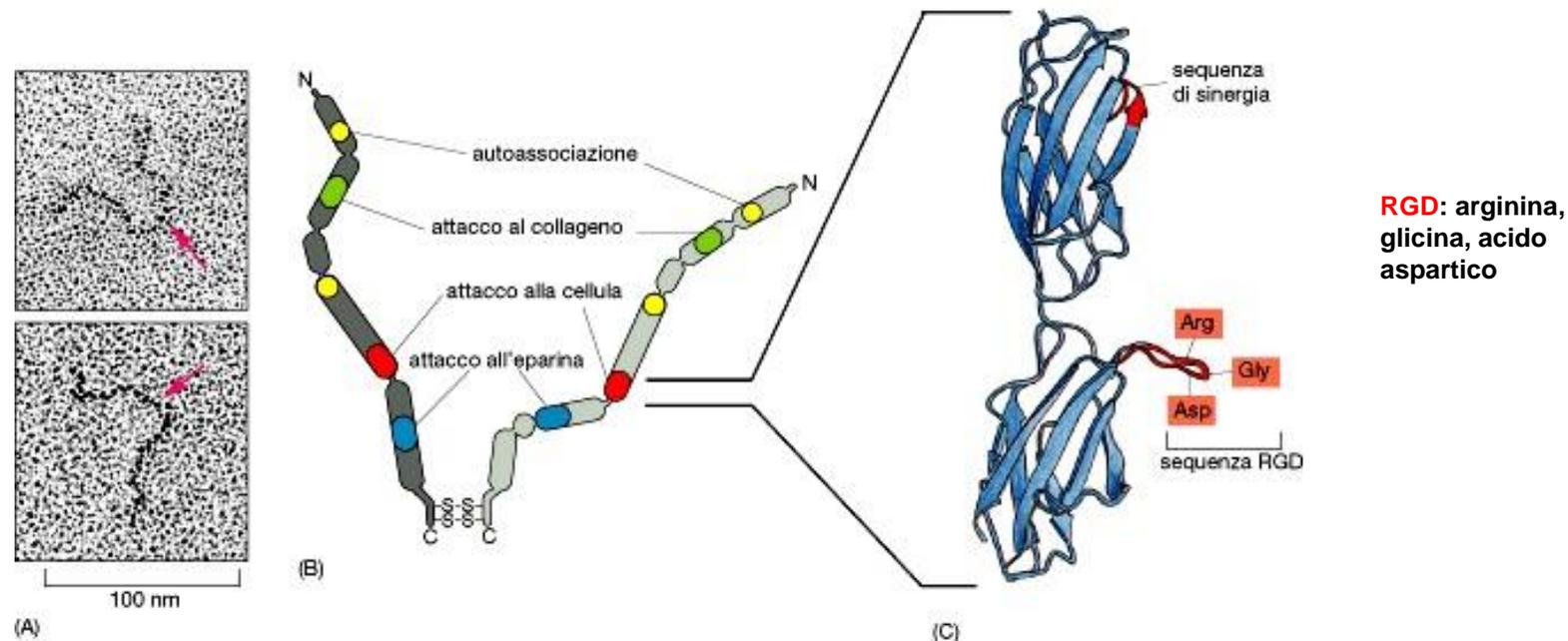
SPARC

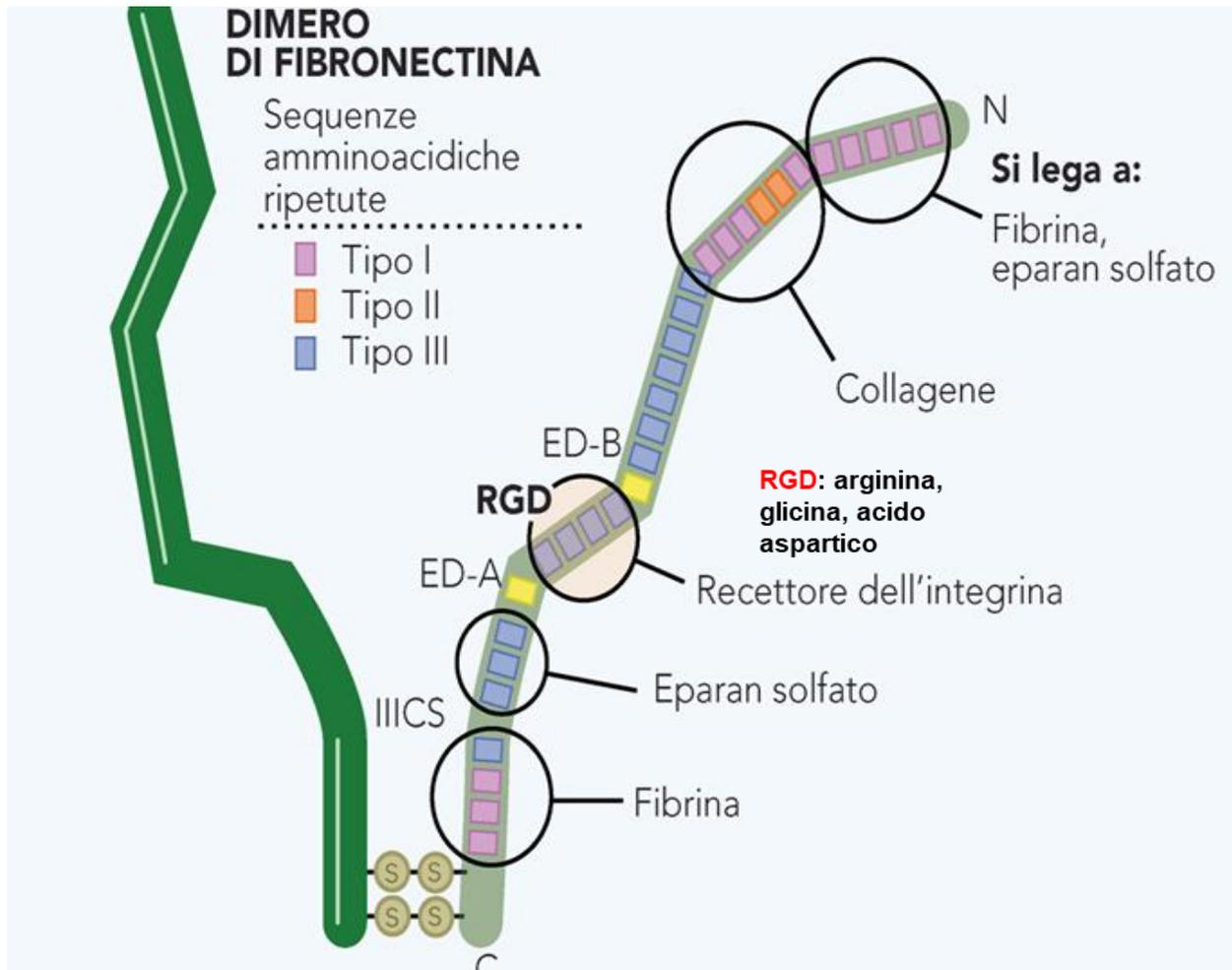
Gruppo eterogeno di proteine glicosilate costituite da vari domini, con caratteristiche particolari. Svolgono non solo funzioni strutturali ma anche funzioni di segnalazione

La maggior parte media l'adesione delle cellule alla MEC

FIBRONECTINA (FN)

- **Dimero costituito da 2 catene legate da ponti disolfuro** (PM: circa 230 – 270 kDa).
- Contiene domini funzionali separati da regioni flessibili.
- Esistono **varie isoforme** della molecola (20, si formano per splicing alternativo): **fibronectine solubili** (liquido interstiziale, sangue) e **fibronectine non solubili**.
- Nel tessuto connettivo propriamente detto è **sintetizzata soprattutto dai fibroblasti**; in altri tessuti da altri tipi cellulari (alcune cellule epiteliali, epatociti e cellule del tessuto nervoso).

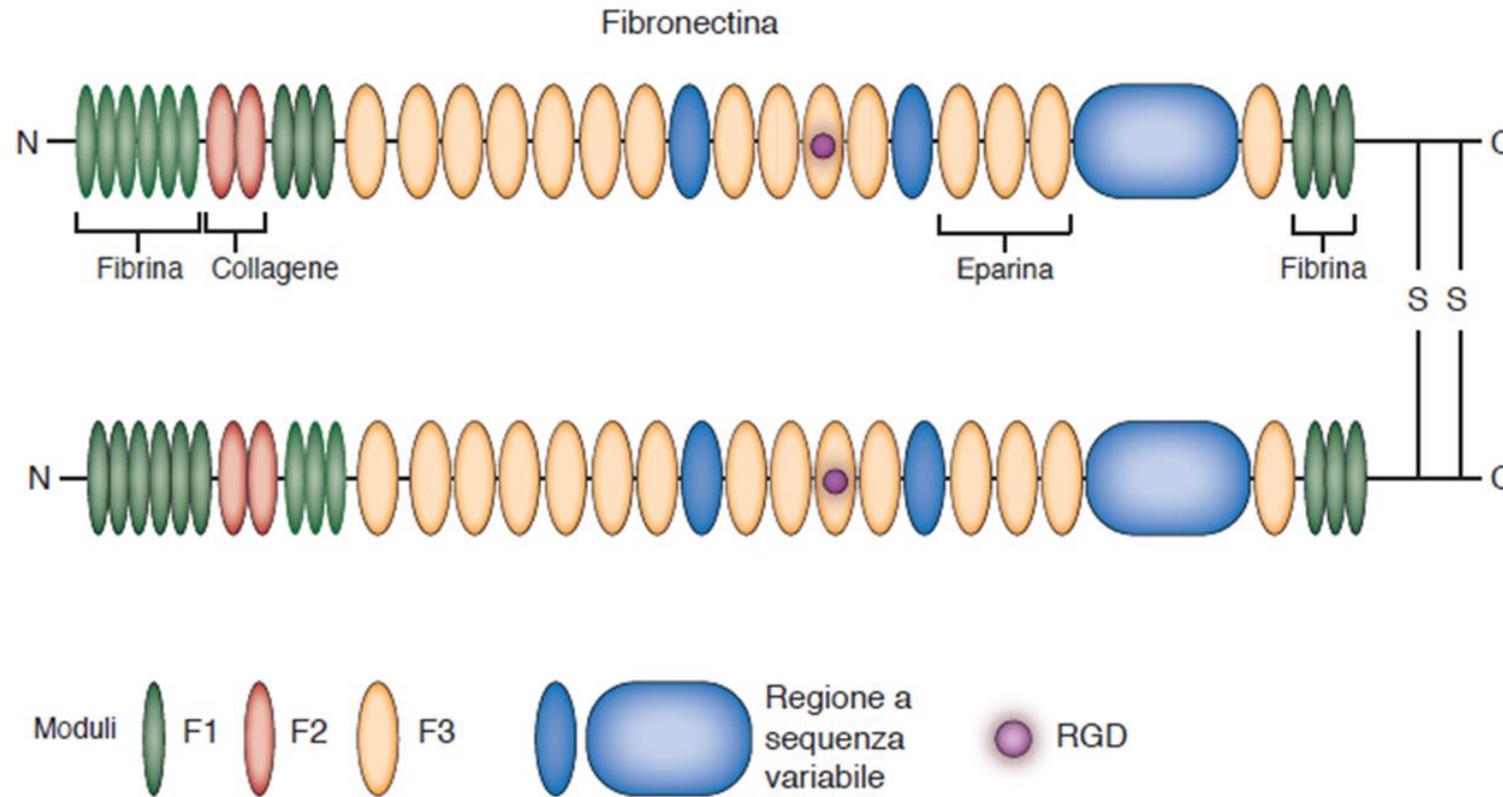




Il recettore per l'adesione della FN è l'integrina $\alpha5\beta1$, responsabile dell'attivazione di vie di segnalazione intracellulare che controllano proliferazione, migrazione e differenziamento delle cellule

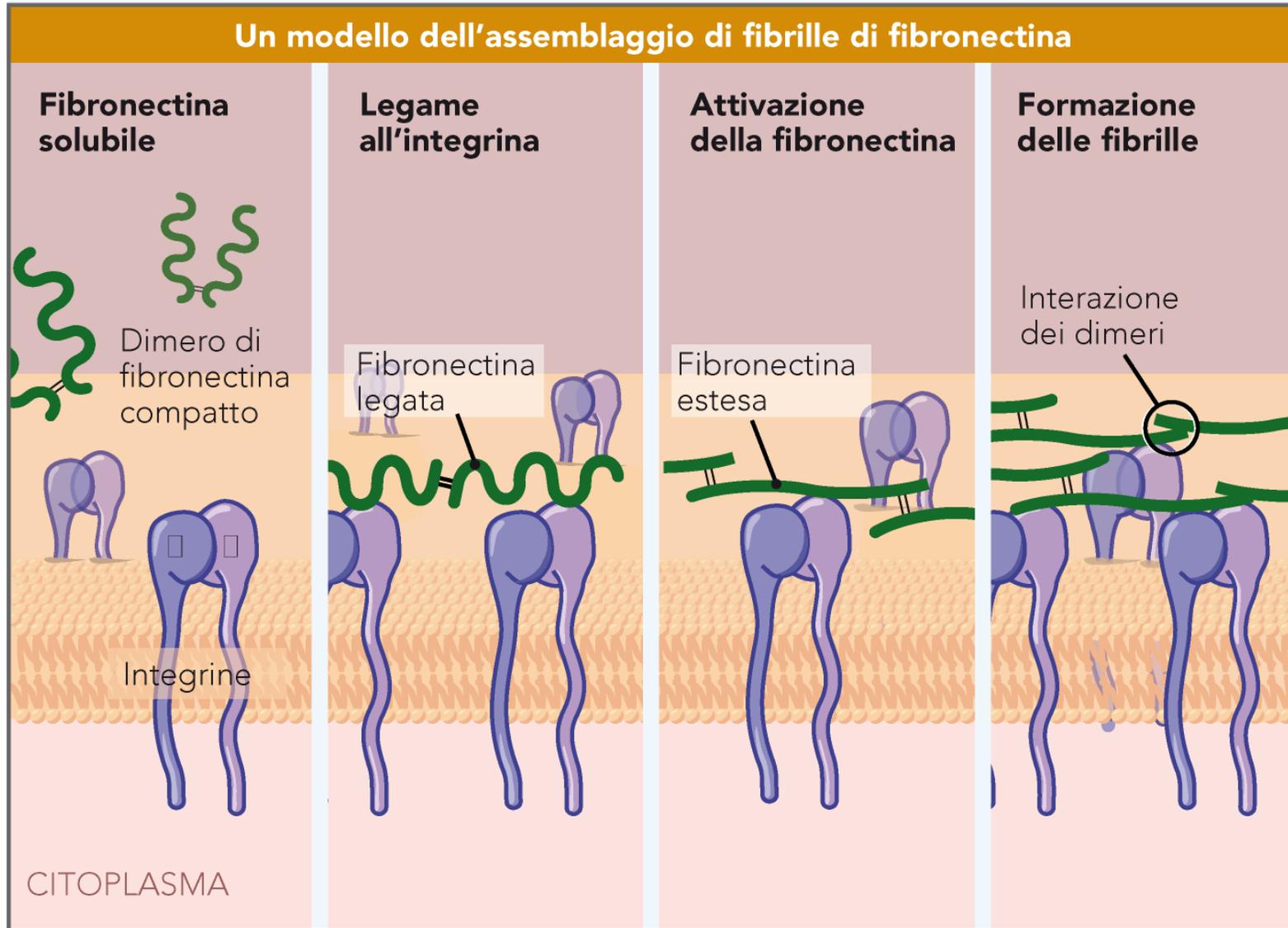
Funzioni della FN:

- 1) permettere l'adesione tra cellula e MEC regolando l'organizzazione del citoscheletro
- 2) fornire una guida per la migrazione delle cellule durante l'embriogenesi
- 3) nel plasma, partecipare alla formazione dei coaguli di sangue (forme solubili)



Ogni subunità è composta da tre diversi moduli ripetuti in serie

Le forme insolubili di FN formano fibrille nella MEC



La distensione della FN provoca l'esposizione dei siti di legame e cambiamento di affinità con i ligandi

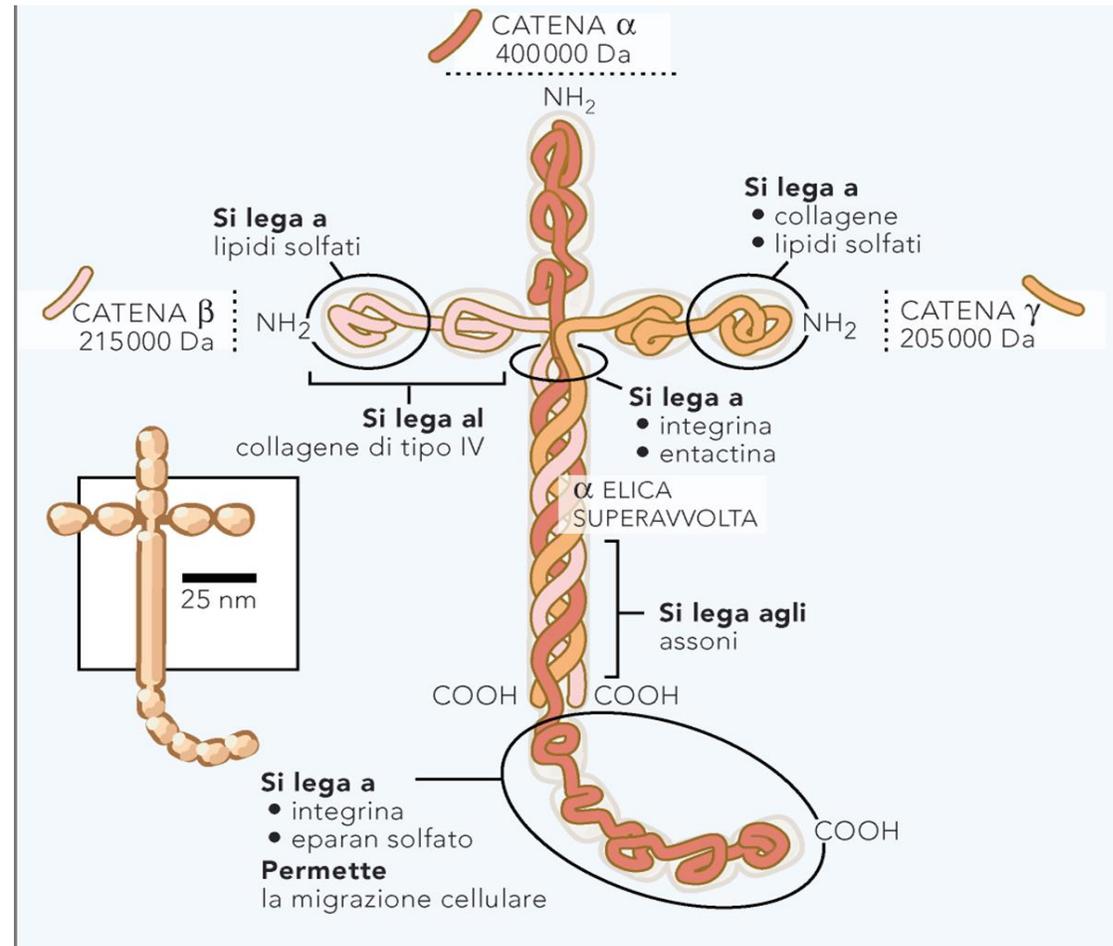
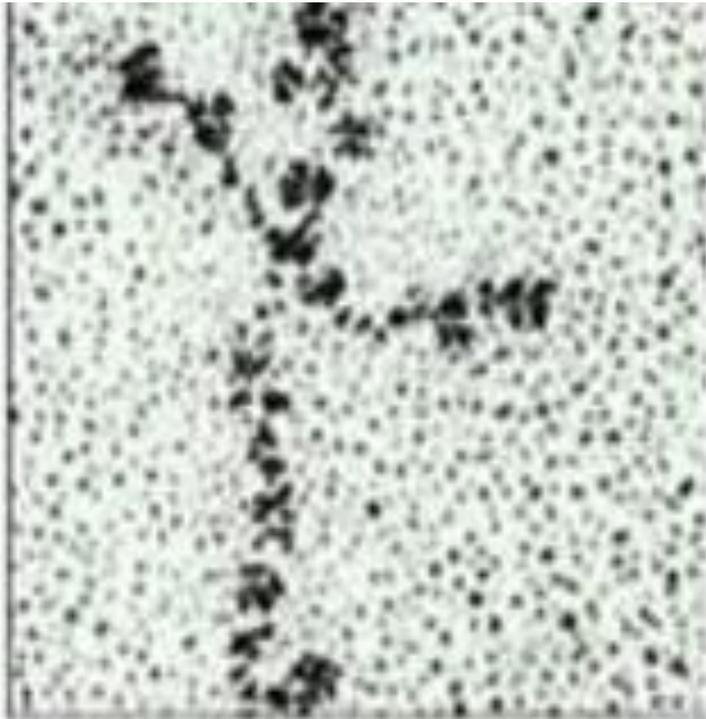
LAMININA

Famiglia di 16 glicoproteine costituite da tre catene polipeptidiche α, β, γ collegate da ponti disolfuro a costituire una struttura a croce asimmetrica. PM da 400 a 800kDa.

Porzione C-terminale della catena α ha 5 domini globulari che interagiscono con le integrine ($\alpha 1\beta 1, \alpha 6\beta 4, \alpha 6\beta 1, \alpha 7\beta 1, \alpha 3\beta$)

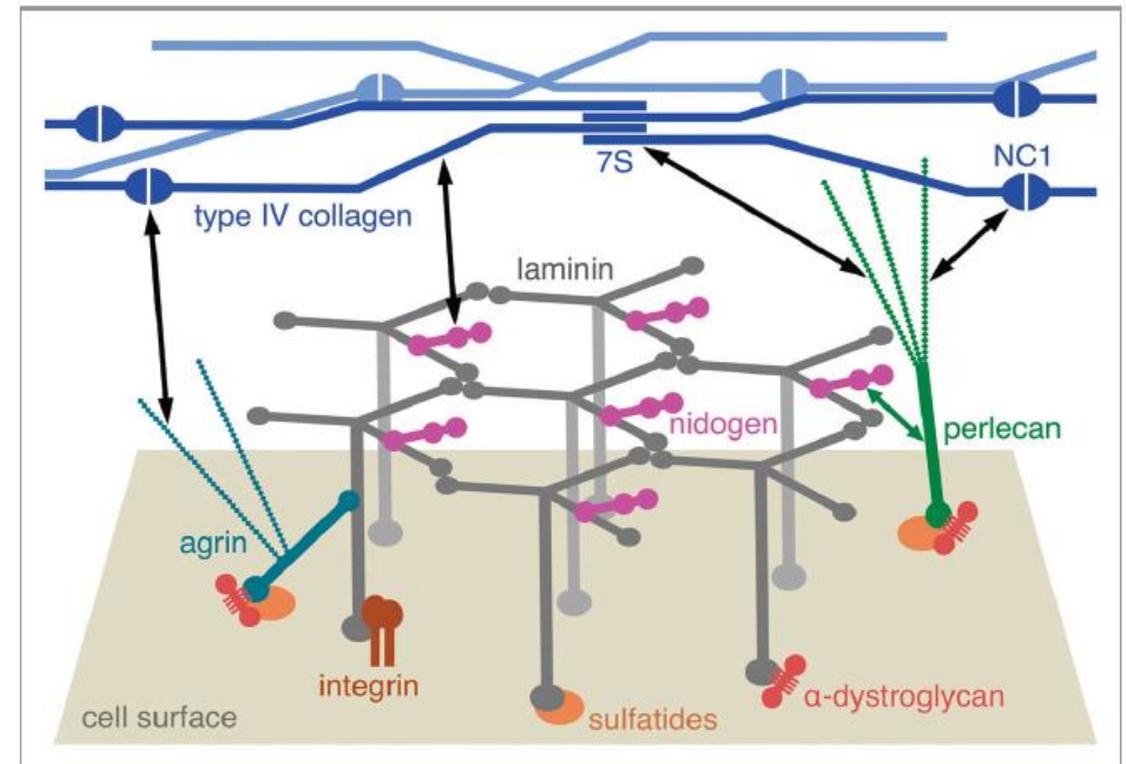
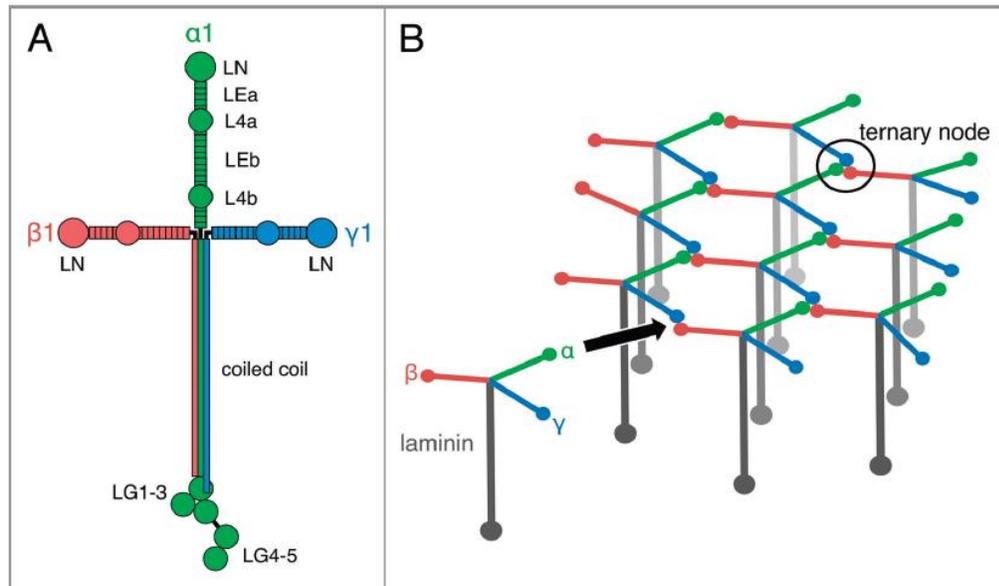
Presenti nelle membrane basali

Sintetizzate dalle cellule epiteliali



Siti di legame per il collagene IV, GAGs (perlecano) e altre quali l'entactina.

Collegamento della laminina alla membrana basale



LA LAMINA BASALE

- Collageni

Col IV (50% proteine MB)

Col XV

Col XVIII

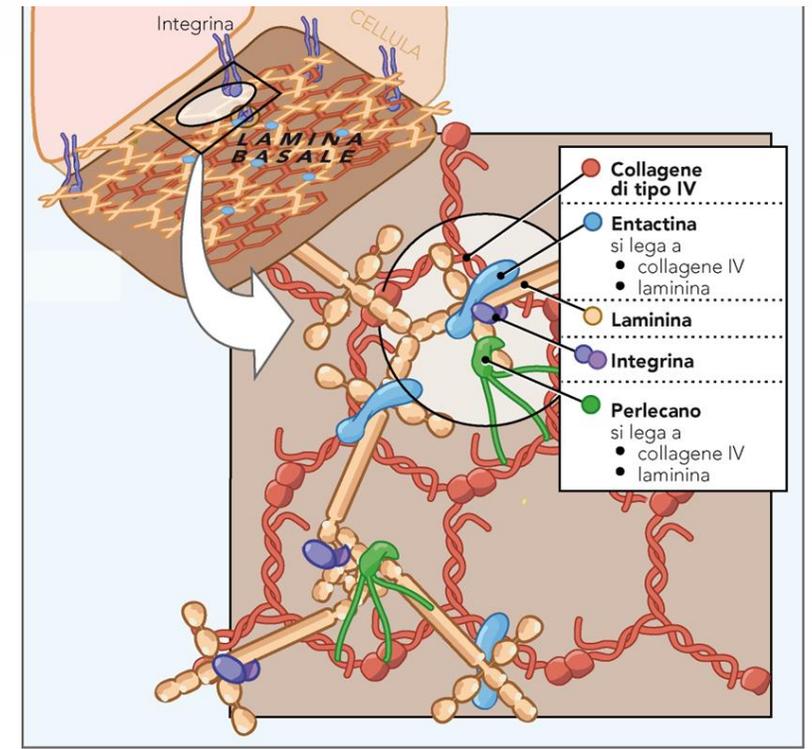
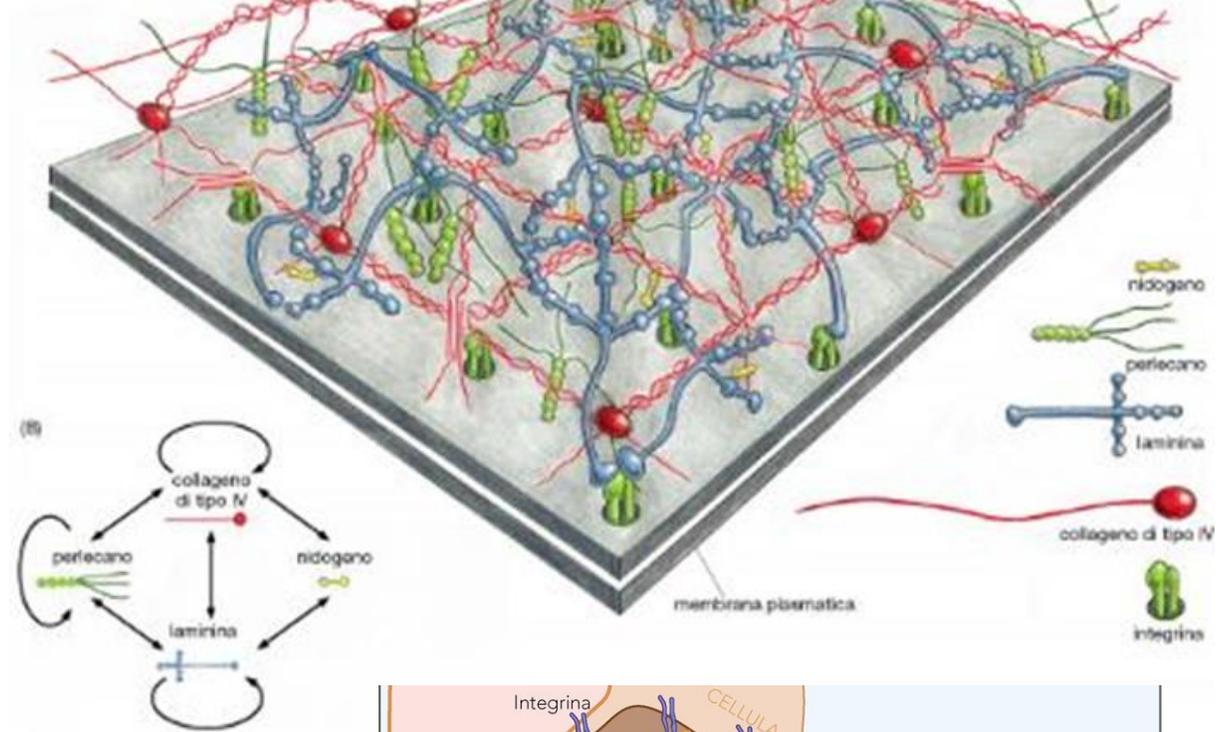
- **Laminine** (glicoproteine)

- **Entactina o Nidogeno**

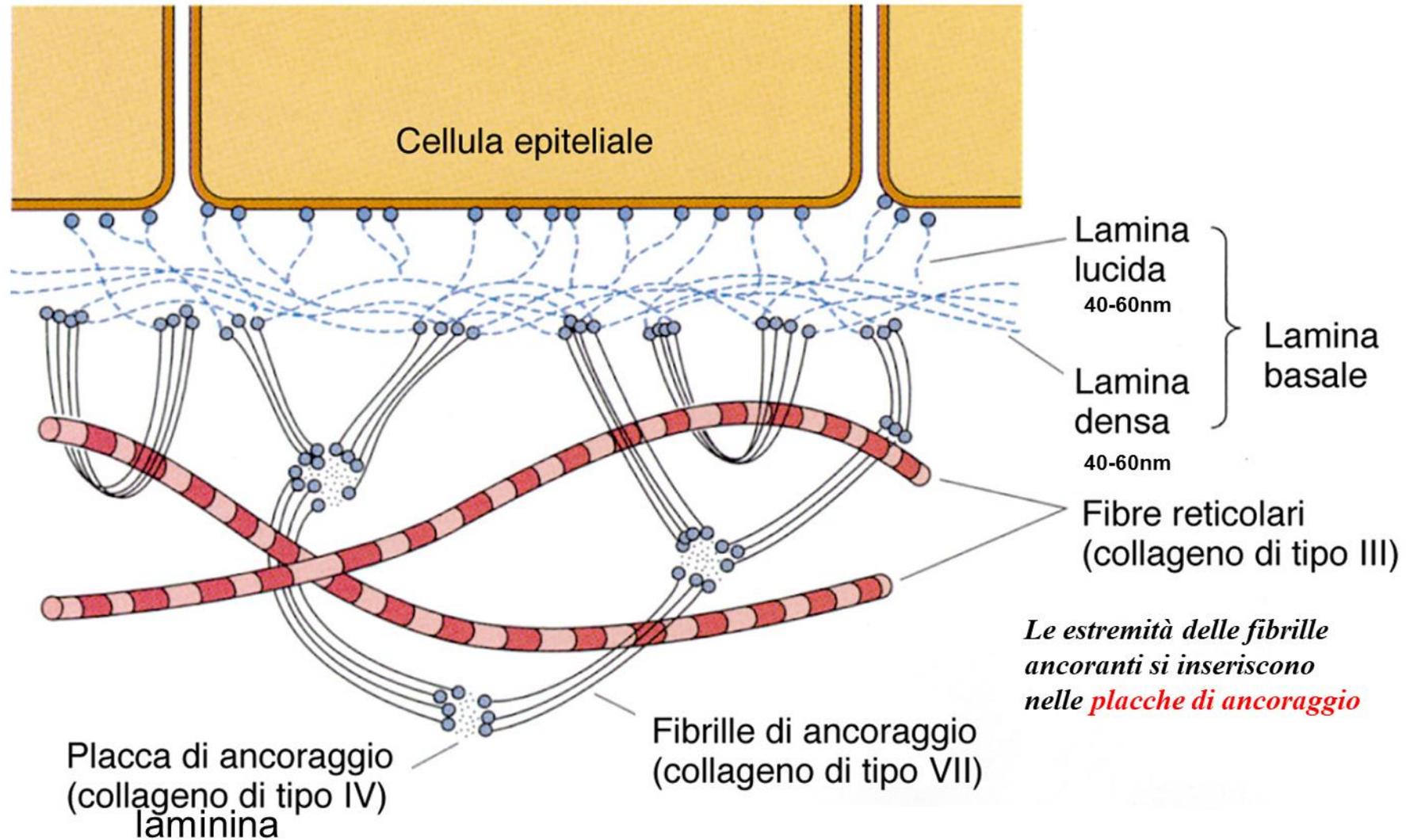
- **Proteoglicani** (perlecano)

asse centrale proteico con catene di:
eparansolfato
condroitinsolfato
dermatansolfato

*La composizione specifica
può variare da tessuto a
tessuto*



Membrana basale

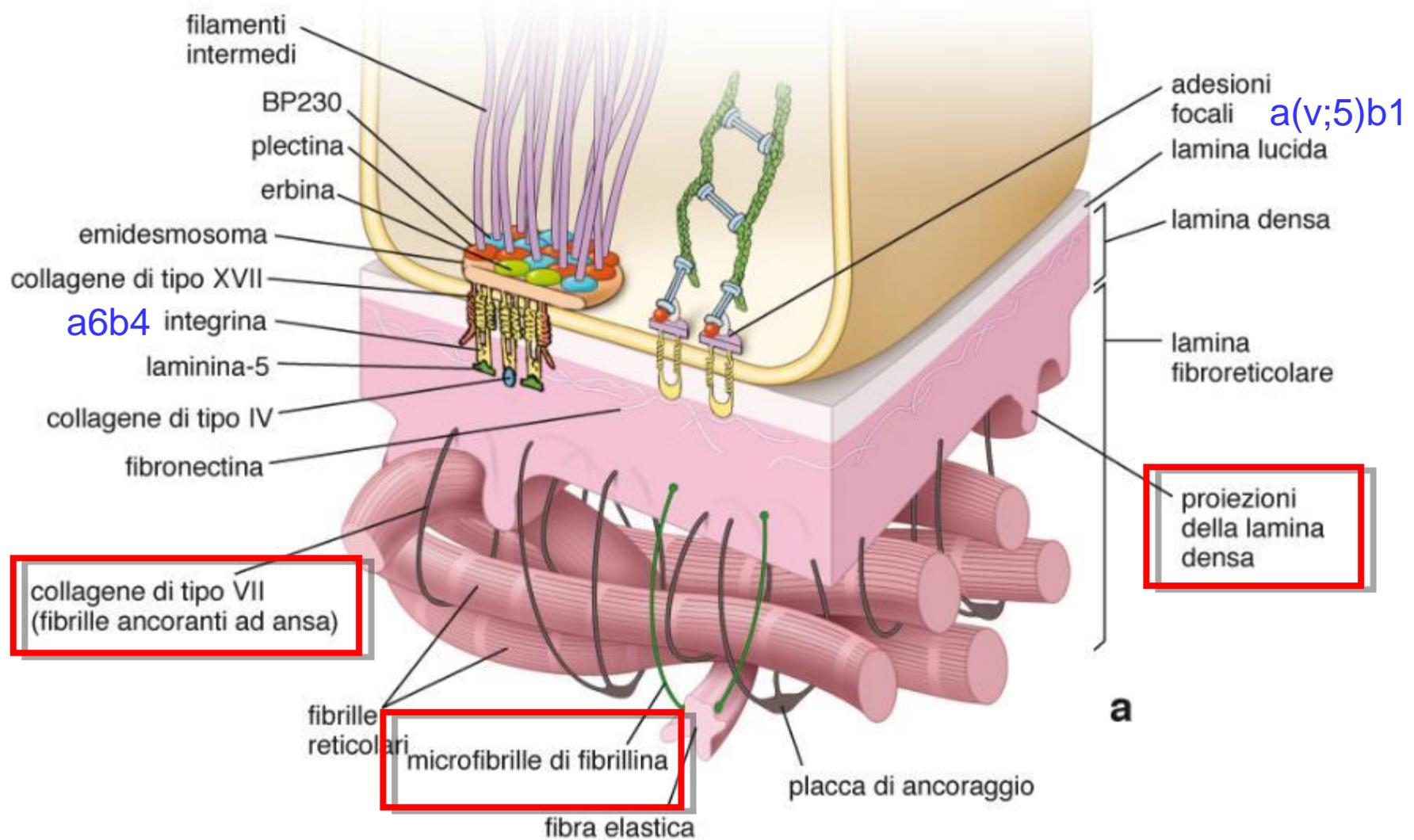


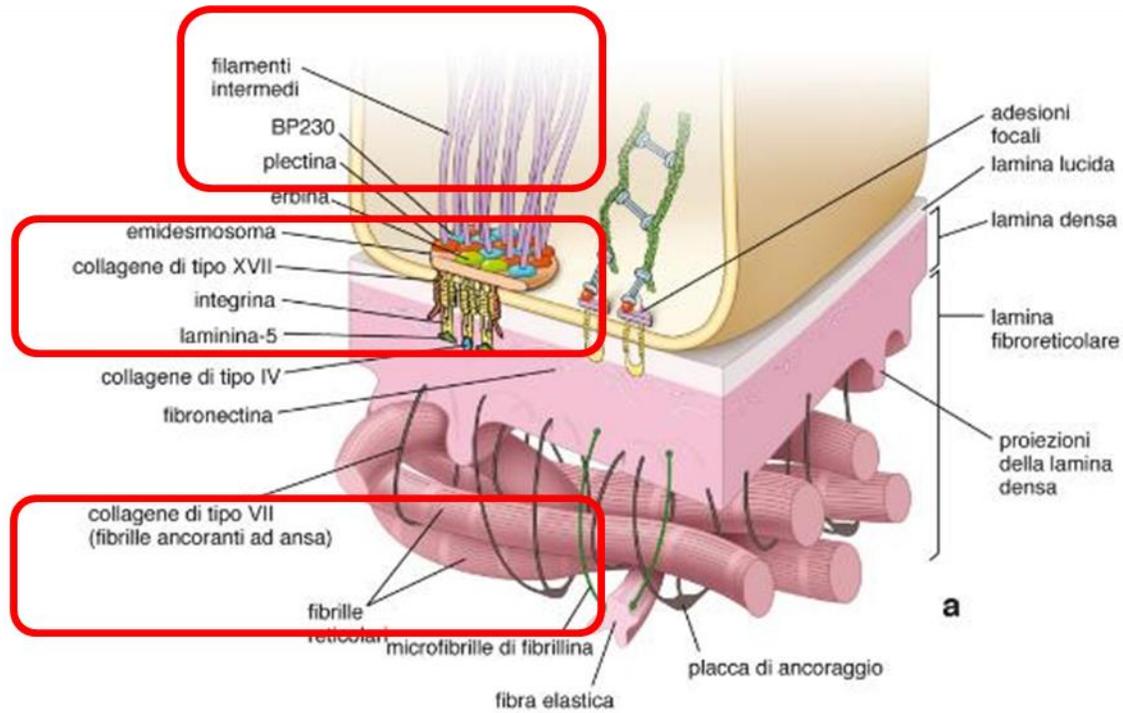
Lamina basale (lamina lucida e lamina densa): secreta dalle cellule che circonda

Lamina fibro-reticolare: secreta dal connettivo

La Membrana Basale è ancorata al connettivo sottostante

- Fibrille ancoranti (collagene VII)
- Microfibrille di Fibrillina
- Proiezioni della lamina densa





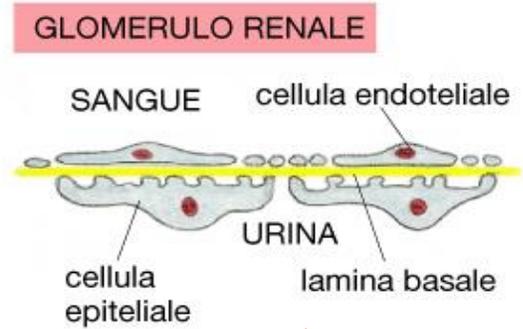
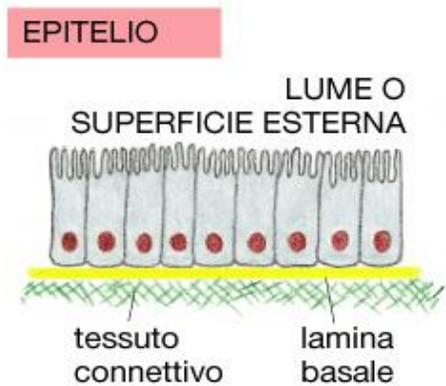
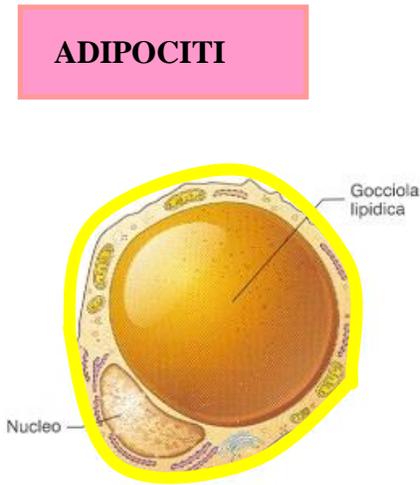
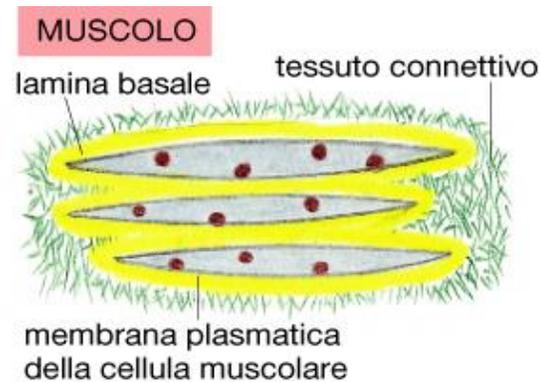
Epidermolisi bullosa simplex:
KRT14, KRT5 (basali)

Epidermolisi bullosa giunzionale:
Integrine A6/B4
Collagene 17
Laminina

Epidermolisi bullosa distrofica:
Collagene 7



Membrana basale: è presente non solo alla base degli epitelii, ma anche in diverse altre localizzazioni e **circonda cellule fisse:**



In alcuni testi, la lamina basale delle cellule non epiteliali è detta lamina esterna

Separa il glomerulo renale dalla parete dei capillari (funzione di filtro)

Regola il processo di rigenerazione delle fibre nervose (memoria)

Principali funzioni della lamina basale

- 1- Mantenimento **ancoraggio** al connettivo, **sopravvivenza** e **polarità** delle cellule epiteliali.
- 2- **Barriera** al passaggio di macromolecole e **filtro selettivo** (es: membrana basale dei vasi; membrana basale del glomerulo renale).
- 3- **Controllo della migrazione delle cellule** durante lo sviluppo embrionale e la morfogenesi; fornisce segnali di sopravvivenza/proliferazione
- 4- **Separazione di tessuti adiacenti** (favorisce la differenziazione cellulare e la compartimentalizzazione, ovvero la separazione dei connettivi dagli altri tessuti)
- 5- **Guida alla rigenerazione** tissutale (memoria per la rigenerazione es: muscoli, nervi, epidermide).

Le molecole della matrice extracellulare (MEC) vengono rinnovate: degradate e risintetizzate.

Nella riparazione dei tessuti il processo è rapido, mentre nei tessuti adulti è lento.

La degradazione della MEC è importante quando le cellule devono dividersi o quando devono migrare (globuli bianchi che migrano nei tessuti in risposta ad una infiammazione). *Avviene ad opera di enzimi* (metalloproteinasasi, serina proteasi, ialuronidasi, etc.)