

## LEZIONE 6 – TESSUTO CONNETTIVO - 1

Il connettivo è un tessuto composto da cellule diverse per forma e funzione, separate da una sostanza intercellulare. Il termine "connettivo" sott'intende la funzione principale di questo tessuto che serve, infatti, a connettere vari tipi di tessuto per formare gli organi e gli apparati. Le funzioni di questo tessuto sono però molto più numerose e tutte molto importanti. Le principali funzioni sono:

- funzione meccanica (di sostegno)
- funzione trofica (per i capillari sanguigni che si risolvono proprio nei tessuti connettivi)
- funzione di difesa verso i microbi (sia di tipo passivo - meccanica - che attiva - dovuta alla presenza di cellule specifiche per questa funzione).

### Sostanza intercellulare

È la componente caratterizzante del tessuto connettivo. Essa è formata da due componenti:

- Le fibre connettivali: strutture proteiche o glicoproteiche allungate, resistenti alla trazione e ben visibili al microscopio.
- La sostanza fondamentale amorfa: ha una sua colorabilità ma, al contrario delle fibre connettivali, non ha una forma propria<sup>1</sup>. È ciò che si trova fra le fibre a riempire lo spazio lasciato libero tra le cellule.

### **Fibre connettivali**

A loro volta le fibre connettivali sono di tre tipi: 1) collagene, 2) reticolari 3) elastiche.

#### **Le fibre collagene**

Sono le più diffuse e sono costituite da collagene, una proteina che da sola, costituisce circa 1/5 del peso totale dell'organismo. Da un punto di vista istologico le fibre collagene appaiono come filamenti allungati rettilinei o appena ondulati, acidofili (per la loro ricchezza in proteine si colorano molto bene con coloranti acidi)<sup>2</sup> e birifrangenti al microscopio a luce polarizzata<sup>3</sup>. L'unità di base del collagene è la molecola di tropocollagene. Il tropocollagene risulta formato da 3 catene proteiche (che possono essere di tipo  $\alpha_1$  oppure  $\alpha_2$ ) avvolte tra loro a formare una tripla elica. Più molecole di tropocollagene si uniscono tra loro per formare filamenti sottili (60-100nm) detti microfibrille e più microfibrille si aggregano (a fasci) a formare la fibrilla (0.2 micron) e più fibrille a formare le fibre collagene. In alcune strutture anche le fibre collagene possono aggregarsi a formare i fasci di fibre collagene (come avviene nei tendini).

<sup>1</sup> Il termine "amorfo" si riferisce a qualcosa che è privo di una propria struttura istologica.

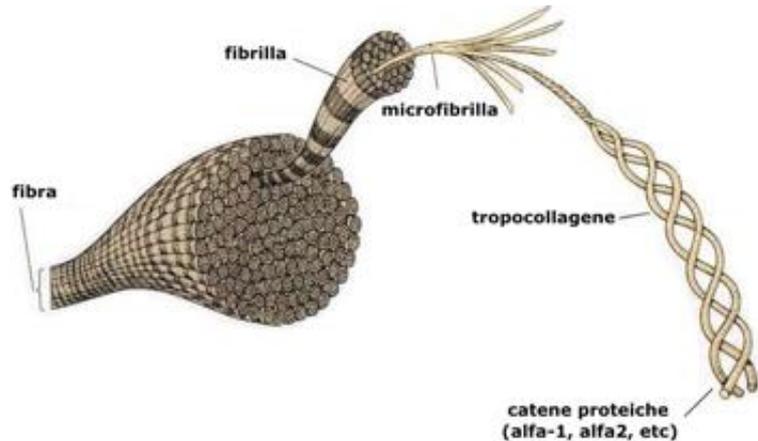
<sup>2</sup> Esiste anche un modo più specifico di colorare le fibre collagene con una reazione che ha valore istochimico e che si chiama *Van Gieson*: questa colorazione impiega un colorante, la *foxina acida*, che in apposite condizioni di pH è selettivo per il collagene e lo colora in rosso.

<sup>3</sup> Un fascio di luce che emerge da una sorgente luminosa (come la lampada di un microscopio) è costituita da componenti luminose che vibrano su piani diversi. Se si fa passare la luce attraverso un prisma polarizzatore da esso emerge soltanto un fascio di luce, quello che vibra parallelamente alle fibre del prisma stesso. Il fascio di luce che emerge è un fascio di *luce polarizzata*. La luce polarizzata può essere utilizzata per illuminare dei campioni da esaminare. Se questi non hanno proprietà birifrangenti essa li attraversa senza essere deviata. Mettendo, al di sopra del campione un secondo prisma polarizzatore disposto in modo che le sue "maglie" risultino perpendicolari a quelle del primo, si avrà che il fascio di luce polarizzata viene arrestato e all'oculare del microscopio si vede buio. Alcune strutture biologiche (quelle che hanno una sequenza chimica ripetitiva) sono in grado di deviare il fascio di luce polarizzata. Queste strutture vengono definite birifrangenti perché il fascio di luce polarizzata viene scomposto in due fasci distinti: un fascio ordinario che grossomodo continua a vibrare lungo il piano della luce polarizzata ed un fascio straordinario ruotato di 90°. Quando un fascio di luce polarizzata attraversa un campione birifrangente una delle due risultanti, il fascio straordinario, riesce a valicare le maglie del filtro analizzatore (che è ruotato di 90° rispetto al piano della luce polarizzata) e in questo modo all'oculare è possibile vedere l'immagine. Pertanto, se illuminando un campione con un fascio di luce polarizzata si riesce a vedere un'immagine nonostante il filtro analizzatore, vuol dire che il campione presenta il fenomeno della birifrangenza. L'occhio umano non percepisce differenze e valuta la luce polarizzata esattamente come il resto della luce.

In base alle diversità molecolari tra le varie catene  $\alpha$  delle molecole del tropocollagene si possono distinguere diversi tipi di collagene:

- **Collagene di tipo I.** È il collagene di più frequente riscontro (90%); lo si trova nei tessuti ossei, nel derma e nei tendini ed ha la tendenza a formare microfibrille collagene piuttosto grandi (20-100 nm di diametro).

È formato da una molecola di tropocollagene composta da due catene  $\alpha_1$  (identiche e prodotte da uno stesso gene) ed una catena  $\alpha_2$  (prodotta da un altro gene).

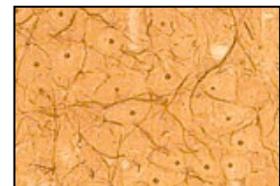


- **Collagene di tipo II.** Lo si ritrova nella cartilagine ialina; forma delle microfibrille piccole (10-20 nm), con scarsa tendenza ad aggregarsi. È formato da tre catene  $\alpha_1$  che non sono, però, uguali alle catene  $\alpha_1$  del collagene I e derivano da un altro gene.
- **Collagene di tipo III.** Lo si ritrova nelle fibre reticolari dei vasi sanguigni e nel derma. Forma microfibrille collagene piuttosto piccole (20 – 40 nm). È formato da tre catene  $\alpha_1$  diverse sia da quelle di tipo 1 che da quelle di tipo 2, con la caratteristica di essere maggiormente glicosilate rispetto ai collagene di tipo I e II. Questo gli conferisce la caratteristica della PAS-positività e dell'argirofilia (come i carboidrati).
- **Collagene di tipo IV.** Lo si ritrova nelle membrane basali. Non è un collagene fibrillare in quanto le tropofibrille non tendono a formare microfibrille, al massimo si aggregano lateralmente a formare delle microfibrille molto sottili (2-3 nm), che si organizzano in un feltro tridimensionale. È fatto da una molecola di procollagene lunga anche il doppio rispetto a quella di tropocollagene perché ha degli extrapeptidi alle due estremità.

Quelli appena descritti sono i collagene più diffusi ma sono stati identificati addirittura dodici tipi di collagene. Dal quinto in poi, però, sono collagene presenti in percentuali molto basse, che hanno funzione di legare insieme le fibre collagene o garantire la coesione col tessuto epiteliale o cementare insieme le microfibrille a formare le fibrille e unire queste ultime a formare strutture di ordine superiore.

#### Le fibre reticolari

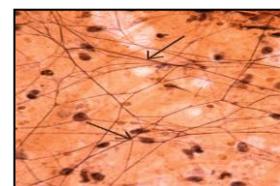
Sono formate da collagene di tipo III (che è di tipo fibrillare). A differenza delle fibre collagene, le fibre reticolari non decorrono parallele ma tendono ad emettere numerose collaterali che si confondono tra loro formando una struttura a rete che offre il sostegno alle cellule circostanti.



#### Le fibre elastiche

Hanno caratteristiche diverse dalle due precedenti perché non sono formate da tropocollagene. Esse sono formate da 2 componenti: una componente amorfa, l'elastina (la principale responsabile delle proprietà elastiche delle fibre stesse) e sottili fibrille (10-15 nm) disposte parallele le une alle altre e composte da una glicoproteina, la fibrillina (che di per sé la fibrillina non ha proprietà elastiche). Le fibre elastiche possono trovarsi sparse, insieme agli altri tipi di fibre, in certi tessuti connettivi come il derma o lo stroma dei tessuti erettili, oppure possono trovarsi riunite a formare il cosiddetto *tessuto elastico*, presente, per esempio, a livello della parete dei vasi arteriosi.

Le fibre elastiche sono estensibili fino ad un paio di volte la loro lunghezza a riposo e possono ritornare alla loro posizione originaria una volta che sia venuta meno la forza che le ha distese.



Il decorso di queste fibrille non è rettilineo e lievemente ondulato come quello delle fibre collagene, ma serpiginoso.

Il contenuto in fibre elastiche tende a diminuire con l'età a causa dei radicali liberi dell'ossigeno: diminuisce di conseguenza l'elasticità dei tessuti contenenti queste fibre.

**Sostanza fondamentale amorfa**

Costituisce un gel compatto nel quale sono immerse le fibre connettivali. È costituita da

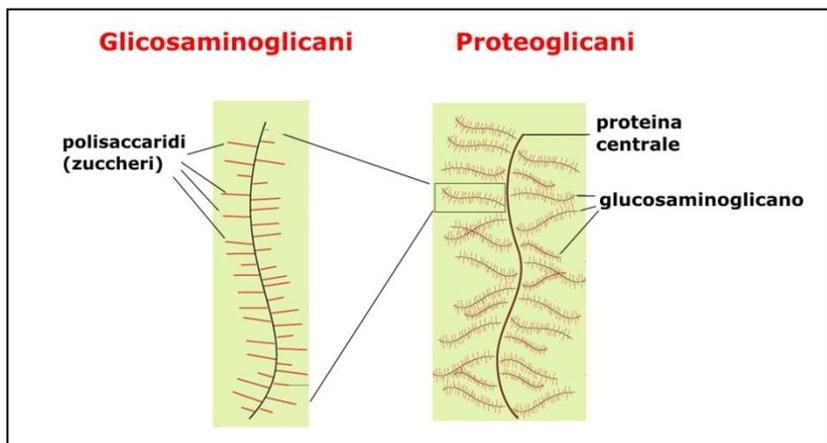
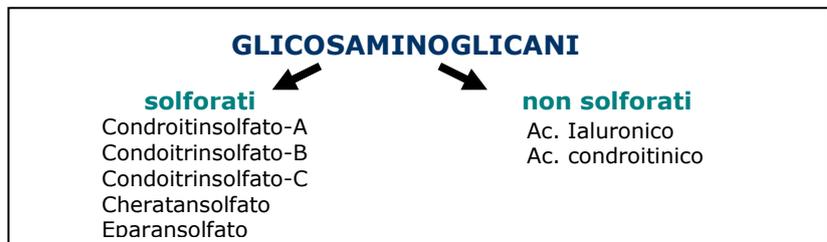
- glicosaminoglicani (GAG), macromolecole di origine glucidica,
- proteoglicani, associazioni di GAG con proteine,
- glicoproteine,
- acqua e soluti (ioni, aminoacidi, carboidrati, acidi grassi, gas respiratori, ecc.). La presenza di acqua legata alle macromolecole conferisce la caratteristica di incomprimibilità.

I *glucosaminoglicani* sono lunghi *polimeri* (il polimero è la ripetizione di un'unità) in cui si ripetono unità disaccaridiche (cioè costituite da 2 zuccheri). Si dividono in due categorie, solforati e non solforati. Appartengono ai solforati il condroitinsolfato-A, B e C, il cheratansolfato e l'eparansolfato. Appartengono ai non solforati l'acido ialuronico e l'acido condroitinico. Il più comune e diffuso dei GAG è l'acido ialuronico.

I *proteoglicani* sono costituiti da numerosi *glucosaminoglicani* legati ad una proteina centrale che funge da "scheletro"; più proteoglicani possono inoltre unirsi intorno ad una molecola di acido ialuronico centrale, formando delle strutture di ordine superiore definite aggregati (o complessi) proteoglicanici, che sono fra le molecole organiche più grandi esistenti in natura.

I proteoglicani sono soggetti a processi di invecchiamento che riguardano soprattutto i condroitinsolfati e che sono dovuti principalmente alla formazione in sede locale di metaboliti tossici dell'ossigeno quali i radicali liberi; essi provocano la progressiva riduzione dell'attitudine della sostanza fondamentale a trattenere acqua nel tessuto connettivo. Le persone anziane, infatti, hanno tessuti più disidratati e meno elastici di un giovane.

Le *glicoproteine* sono molecole più piccole dei proteoglicani con una componente proteica relativamente più abbondante rispetto a quella polisaccaridica.



## Componente cellulare

Oltre che dalla sostanza intercellulare, il tessuto connettivo è composto anche da cellule di vario aspetto e funzione. Tutte le cellule del connettivo derivano da un tessuto embrionale che fa da matrice per tutti i connettivi e che si chiama *mesenchima*. Le cellule del mesenchima sono cellule dotate di un'elevata capacità proliferativa che si possono differenziare secondo linee molto diverse. Le cellule del connettivo possono essere divise in due categorie:

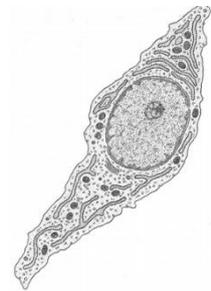
- le *cellule autoctone* che derivano dalle cellule mesenchimali che stanno nel tessuto connettivo stesso;
- le *cellule immigrate*, sono anch'esse di origine mesenchimale ma il loro precursore mesenchimale non sta nel connettivo, ci arriva "migrando" dal sangue.

### Le cellule autoctone

Le cellule autoctone sono 4: Cellule mesenchimali, Fibroblasti, Fibrociti, Cellule adipose.

#### Cellule mesenchimali

Alcune cellule mesenchimali permangono indifferenziate anche nel connettivo adulto dove sono riconoscibili per alcuni aspetti particolari (nucleo a cromatina dispersa e citoplasma con pochi organuli rappresentati essenzialmente da ribosomi liberi). Negli elementi mesenchimali non è infrequente notare il procedere di fenomeni di mitosi. Sono quindi cellule capaci di proliferare, la cui funzione è quella di fungere da elementi staminali per le cellule autoctone. Dalla differenziazione delle cellule mesenchimali originano le altre cellule autoctone.

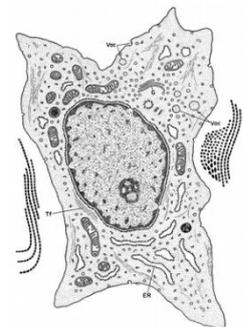


#### Fibroblasto

Il fibroblasto è una cellula poliedrica con un grosso nucleo rotondo od ovale e con un nucleolo molto sviluppato (che ci indica un'attiva produzione di ribosomi). Il citoplasma è basofilo (che ci indica la presenza di uno sviluppato apparato proteo sintetico). Il fibroblasto è il principale produttore dei componenti della sostanza intercellulare: è capace di sintetizzare tutti e tre i tipi di fibre connettivali ed è capace di produrre anche altri elementi, quali proteoglicani e glicoproteine.

Sulla superficie del fibroblasto ci sono gli enzimi necessari per la maturazione del procollagene a tropo collagene (che porta alla formazione delle micro fibrille).

I fibroblasti sono presenti e ben visibili per tutto il tempo dell'accrescimento corporeo. In un individuo adulto è piuttosto raro trovarne, salvo i casi in cui c'è bisogno di produrre nuovo tessuto connettivo (per esempio nel tessuto cicatriziale delle ferite). Se non ci sono condizioni simili, il fibroblasto entra in una fase di quiescenza e si trasforma in un fibrocita.



#### Fibrocita

Il fibrocita è la versione quiescente del fibroblasto. Rispetto a quest'ultimo è più piccolo, ha un aspetto affusolato, il nucleo più schiacciato (a forma di bastoncino), la cromatina meno condensata (perché la sintesi proteica è minima), poche cisterne di RER (apparato proteosintetico poco sviluppato). Si ritiene che il fibrocita mantenga una piccolissima attività di sintesi di glicosamminoglicani e glicoproteine che servono al mantenimento dell'omeostasi della sostanza intercellulare.



