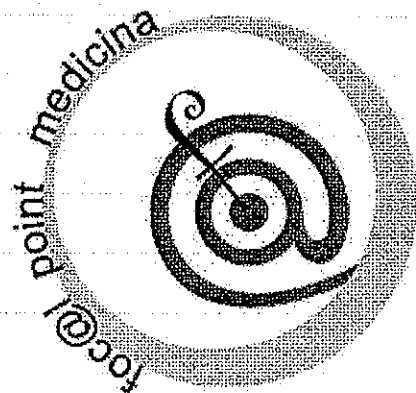


ISTOLOGIA



Le tecniche istologiche sono ausili importanti per lo studio dei tessuti, che rappresentano proprio la materia di studio dell'istologia. Il tessuto è un insieme di cellule che hanno in comune caratteristiche morfologiche-funzionali. Ad esempio nel tessuto muscolare, troviamo tutte cellule in grado di contrarsi.

Conosciamo 4 tessuti:

1. **muscolare:** E' diviso principalmente da due tipi di tessuti: striato (per i muscoli scheletrici ed il cuore) e liscio (per i muscoli involontari, ad esempio quelle dell'apparato digerente).
2. **epiteliale:** possono essere divisi in epitelii di ricoprimento ed epitelii ghiandolari, questi ultimi derivano da specializzazioni di cellule epiteliali che diventano secernenti.
3. **connettivo:** In questa categoria raccogliamo diversi tessuti con caratteristiche abbastanza diverse. Esiste un connettivo "proprio", formato da collagene, fibre e cellule. Ha una funzione strutturale ed è molto diffuso in tutto il corpo. Spesso il connettivo "proprio" si specializza e va a formare ad esempio il tessuto osseo o le cartilagini. Anche il sangue è considerato tessuto connettivo, anche se la sua componente intracellulare è liquida.
4. **nervoso:** E' rappresentato dai neuroni e dai loro assoni, con l'aggiunta di alcune cellule di sostegno.

Un organo è costituito generalmente da un insieme di numerosi tessuti, che collaborano nello svolgere le funzioni del apparato di cui fanno parte.

L'apparato è invece l'insieme di vari organi in successione che esplicano funzioni comuni.

Alla base dello studio istologico c'è la cellula. Dallo studio del suo funzionamento si risale alla cura di qualsiasi malattia o malfunzionamento di un organismo. La conoscenza dell'istologia è quindi molto importante per un buon medico.

-----MICROSCOPIA OTTICA-----

Per un preparato istologico è quasi sempre necessario un prelievo di tessuto vivo, questa fase è molto delicata perché la cellula o il tessuto studiato non deve essere alterato nelle sue funzioni durante il prelevamento. Per evitare che un tessuto si deteriori, o se ne alterino le capacità, si ricavano dei campioni piccoli e in tempi brevi.

Il secondo passaggio è la fissazione, che blocca le attività cellulari nello stato di prelevamento. Perché questo avvenga è necessaria una "rete molecolare" che imbrigli la cellula per evitarne la lisi o la putrefazione. Anche le condizioni del nuovo ambiente extra-cellulare dovranno rispettare quelle iniziali in cui essa viveva: la temperatura o il pH dovranno quindi essere simili allo stato iniziale. Il fissaggio deve essere inoltre rapido. Uno dei fissativi più usati è la *formaldeide*. Questa piccola molecola (CH_2O) contiene un gruppo (aldeidico) molto reattivo nei confronti dei gruppi amminici delle proteine. Si formano dei ponti metilenici che attuano un *cross-linking* e bloccano la cellula.

Per la microscopia ottica la *formaldeide* è sicuramente il fissativo più usato. La *gluteraldeide* viene invece usata per la microscopia elettronica. Essa possiede due gruppi aldeidici con 5 atomi di C e fissa quindi in modo più stabile, ma necessita di tempi più lunghi per penetrare nella cellula.

Per la fissazione delle proteine queste due molecole sono molto efficaci, funzionano meno con i lipidi e gli zuccheri. Per questo si usa un altro importante fissativo che è il *tetraossido di osmio*.

Dopo la fissazione è necessario seguire una procedura standard che porterà ad un frammento di tessuto utile allo studio: l'inclusione. In pratica per tagliare i tessuti in fogli molto sottili ($2,3 \mu\text{m}$) è necessario che essi siano molto consistenti e duri. Per questo usiamo delle sostanze che polimerizzano il tessuto sostituendosi all'acqua e irrigidendolo. Il mezzo più usato nella microscopia ottica è la paraffina. Nella microscopia elettronica sono necessarie sezioni ancora più sottili e quindi l'inclusione deve portare ad una rigidità maggiore. Si usano resine chimiche.

Il **taglio** avviene tramite il *microtomo*, che è uno strumento fornito di una lama molto affilata, montata su una ghiera.

Per **deparaffinare** la cellula dopo il taglio si usa prima lo *xilolo* e poi si tratta più volte la cellula con soluzioni che hanno una concentrazione di etanolo sempre maggiore.

La **colorazione** dei particolari avviene tramite molecole di origine vegetali che si legano ai componenti della cellula secondo la loro carica elettrica. Ad esempio l'*Ematossilina* colorerà le componenti acide (membrana e nucleo) e l'*eosina* legherà invece con le componenti basiche del citoplasma. Spesso si tende a colorare una particolare componente cellulare (colorazioni *istochimiche*). La *PAS* ad esempio (Periodic Acid Shift) crea dei gruppi COH all'interno delle proteine che reagiscono poi con il colorante di Shift (precipitazione rossa). Un'altra colorazione è quella di Folgan che evidenzia gli acidi nucleici, se c'è stata prima un'idrolisi basica che elimina le purine e crea nuovamente un gruppo COH. Per evidenziare le cartilagini si usa una colorazione che si chiama *Alcian Blue*. La colorazione ci permette di notare delle caratteristiche diagnostiche importanti anche a piccoli ingrandimenti, possiamo già vedere una trasformazione neoplastica o lo stato di attività di quel tessuto studiato.

-----Microscopia elettronica-----

L'obiettivo iniziale è sempre quello della fissazione ma si usa la *gluteraldeide* e il *tetrossido di osmio* perché forniscono maggiore stabilità. Successivamente si fanno delle infiltrazioni con delle resine che polimerizzeranno il tessuto, preparandolo per sezioni 10 o 20 μm più piccole (con l'ultramicrotomo). Ci si avvale inoltre della dilatazione termica.

Le sezioni vanno fatte galleggiare sull'acqua e poi vengono trasferite su un *retino* di 3mm e ne vengono aumentati i contrasti con delle precipitazioni di sali di piombo. Il microscopio elettronico utilizzerà poi dei fasci di elettroni per ricavare l'immagine digitale del preparato. Poiché l'istologia consiste nello studio dei tessuti, ci avvaliamo dell'uso di microscopi ottici ed elettronici per studiare i particolari non visibili ad occhio nudo. È perciò necessaria la conoscenza delle misure e delle dimensioni usate in microscopia. (MONESI p. 2). I mezzi che più spesso vengono usati per lo studio diretto di cellule e tessuti sono: la microscopia ottica, elettronica ed elettronica a scansione. Inoltre ci sono numerose tecniche, ad esempio l'immuno-fluorescenza, che facilitano l'osservazione e la distinzione dei particolari più interessanti di un preparato al microscopio.

Con l'immuno-fluorescenza è possibile evidenziare proteine, o componenti della cellula, che possiedono molecole in grado di reagire con degli anticorpi specifici. Ad esempio, se iniettiamo in una cellula degli anticorpi che reagiscono alla tubulina, troveremo che i micro-tubuli (che contengono la tubulina) assorbiranno il colorante insieme agli anticorpi. Questo ed altri metodi sono molto utili per studiare qualsiasi molecola, è sufficiente trovare l'anticorpo adatto.

Membrana plasmatica fig?? (vedi karp)

È una struttura composta da due strati principali: una componente lipidica (4 nm) ed una proteica che è meno omogenea. Mentre i lipidi hanno principalmente la funzione di separare la cellula animale dall'esterno, le proteine svolgono la funzione di recettori e trasportatori. Intercalate tra i lipidi, le proteine possono essere molto diverse tra loro e molto numerose, questo perché sono molto specifiche. L'immagine mostra i rapporti tra le due componenti. Quando una proteina ha un rapporto limitato con lo strato lipidico significa che non attraversa la membrana completamente. Quando invece ha un rapporto esteso, attraversa anche più volte la membrana (proteine intrinseche). La membrana è quindi una struttura piuttosto dinamica (mosaico fluido) e questa mobilità è indispensabile per le sue funzioni.

I FOSFOLIPIDI:

Derivano dal glicerolo, i cui atomi di C principali vengono esterificati con un gruppo COH. Un altro atomo di C è esterificato da un gruppo fosforico che si lega poi ad un alcool che può essere: colina, serina, etanol-ammino o inositolo. Questi atomi rappresentano la testa polare della molecola, mentre quella idrofobica è rappresentata dagli acidi grassi.

I quattro principali fosfolipidi sono: fosfatidil-etanolammina, fosfatidil-serina, fosfatidil-colina, sfingo-mielina. La f-serina è importante perché è carica negativamente, mentre la sfingo-mielina differisce dagli altri perché deriva dalla sfingosina che è un ammino-alcol derivato dalla serina. Essa contiene una coda di acido grasso e un altro acido grasso.

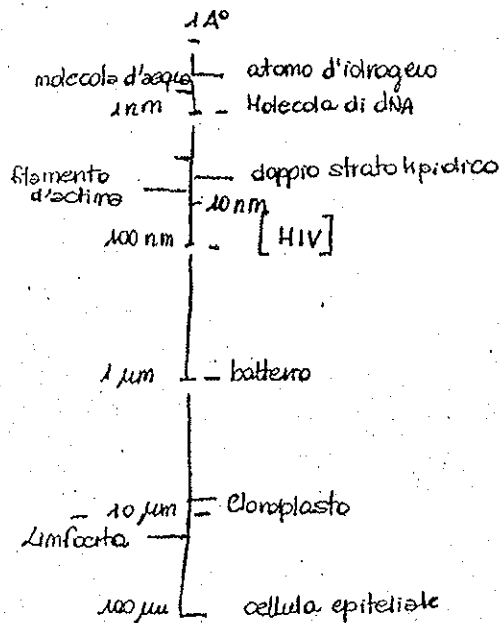
millimetro = 1000° parte del metro

micron (μm) = 1000° parte del millimetro ($10.000 \text{ \AA}$)

nanometro (nm) = $10 \text{ \AA}$ - 1000° parte del micron

ISTOLOGIA - studio dei tessuti

millimetro = 1000° parte del metro
 micron = 1000° parte del millimetro (10'000 Å°)
 nanometro = (10 Å°) - 1000 parte del micron



tessuto epiteliale → investimento
 connettivale
 muscolare
 nervoso

proteine

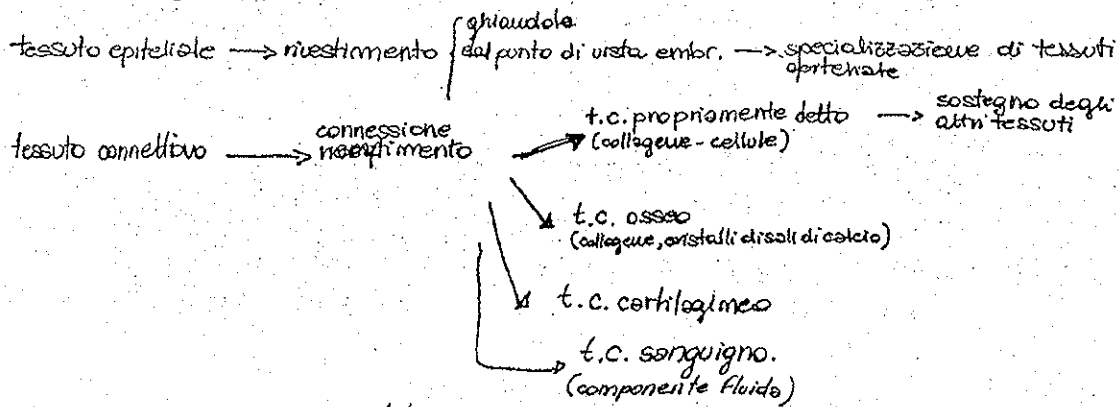
Carboidrati

Lipidi

Acidi nucleici

tessuti - cellule morfologicamente e funzionalmente uguali

Tecniche istologiche



t. muscolare

scheletrico

cardiaco

liscio (nest. est. vasi e organi viscerali)

He

tessuto nervoso → neuroni / t.n. periferico.

t tessuti insieme formano un organo

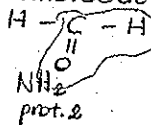
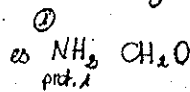
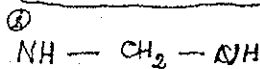
t organi — sistemi / apparati

tecniche istologiche

1) prelievo (biopsia) → processo rapido

2) fissazione — bloccare la morfologia e la funzionalità della cellula velocemente altrimenti avviene l'autolisi e la putrefazione (contaminazione da t. spesso tramite formaldeide (CH_2O) → interagisce con i gruppi amminici delle proteine formando ponti metilenici CH_2 (formano dei cross linking)

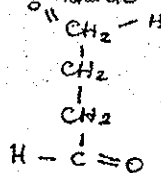
MICROSCOPIA OTTICA



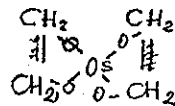
MICROSCOPIA ELETTRONICA

gli zuccheri e i lipidi non si fissano molto bene

→ glutaraldeide ha due gruppi reattivi che la più rendono più lenta ma più efficace



→ tetrossido di Osmio → lega le catene idrocarboniche dei fosfolipidi di membrana



5) Metodi di frammentazione → il microtomo permette di ottenere sezioni di spessore ideale. Il tessuto deve essere prima reso solido tramite polimeri

microscopia ottica — paraffina

microscopia elettronica — resine

4) posizionamento su vetrino

5) speraffinare tramite un solvente xilolo

6) etanolo a diversa gradazione x levare lo xilolo

7) colorare la sezione tramite coloranti aromatici che (colora) x affinità elettronica (es. emafossilina, eosina (acido), si lega nucleo citoplasma (basico))

fig p. n° 5-6-7-8-9-10-11-12

specifiche

colorazioni isto-chimiche - mettono in evidenza la componente molecolare.

colorazione pass (acido periodico + reattivo di shiff) → glicoproteine

colorazione di Feiden - (mette in evidenza il DNA) -

- 1) idrolisi blanda di DNA (elimina le basi puriniche) tramite acido
- 2) reattivo di shiff che reagisce con il DNA.

colorazione Alcian Blu - (mette in evidenza la matrice cartilaginea)

da 152
2
166

PREPAR. X MICROSCOPIA ELETTRONICA → utilizza un fascio di elettroni non di luce.

- 1) fissazione glutaraldeide, tetrossido di osmio
- 2) infiltrazione resine possidiche (abb. viscosi) → infiltrazione lenta ma più duratura
- 3) taglio molto sottile e preciso → taglio meccanico - ultra microtomo
- 4) vanno messe a galleggiamento (altrimenti sporcose sulla superficie)
- 5) trasferiti su retini o grighe con soli (di piombo) di metalli pesanti

IMMUNOFLUORESCENZA (immunolocalizzazione)

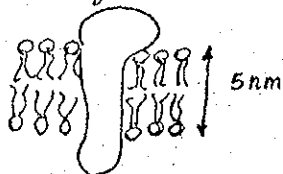
fig 4.62 / 7.3 /

Individuazione delle proteine presenti su det. superfici
utilizzando anticorpi specifici e quelle proteine marcate
tramite MARKER fluorescenti

MEMBRANA PLASMATICA

2 componenti $\left\{ \begin{array}{l} \text{lipidica (omogenea)} - \text{fosfolipidi} \\ \text{proteica (eterogenea)} \end{array} \right.$

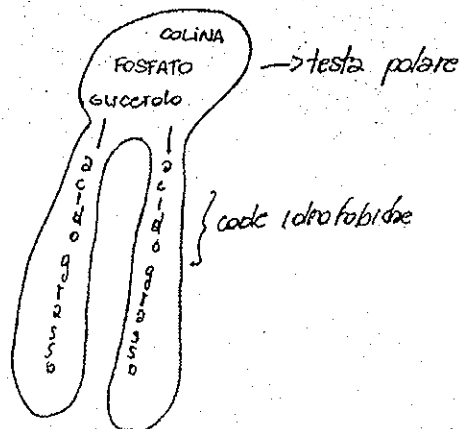
fig 12.3
15.38



le proteine devono contrarre
rapporti con le proteine

proteine intrinseche - attraversano la membrana
proteine di superficie - poggiate sulla membrana

FOSFOLIPIDE



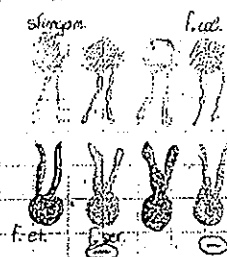
fosfatidiletanoloamina
fosfatidil - serina
fosfatidilcolina
sfingomielina

↓
non deriva dal
glicerolo ma
dalla sfingosina (amino alcol)
derivato dalla serina

La distribuzione dei lipidi sulla membrana è disomogenea

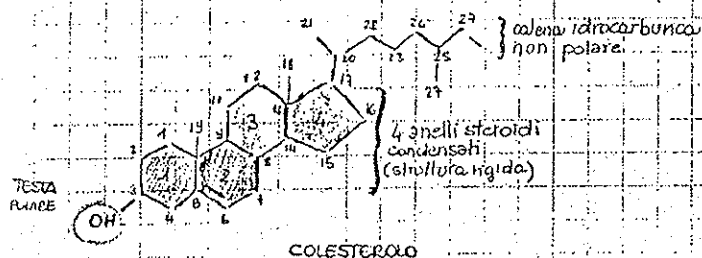
le fosfolipidi etanolammidici e
le fosfolipidi serina solo soprattutto
disposte nel versante interno della
membrana plasmatica.

La fosfatidilcolina e la sfingomielina occupano invece il versante esterno del bilayer.



Sono presenti anche quelli proteici che contengono gruppi glucidici (zuccheri), sono componenti della membrana che hanno delle catene idrocarbiche di acidi grassi, hanno perciò un estremo "polare" ed una catena idrofoba e contribuiscono a far svolgere determinate funzioni alla membrana.

- fungione dei tessuti di sostanze esterne (recettori del colore) → GAGLIOSIDE (ZUCCHERI DI CUI UNO È CARICO)
 (GLIUCO CARICO NEGATIVAMENTE)
- il fatto di avere una proteolisi di cornice negativa contribuisce a tenere le cellule separate tra loro (globuli rossi,



Il colesterolo è distribuito sia sulla membrana esterna che su quella interna del doppio strato.

È molto importante perché contribuisce
a mantenere la fluidità del bilayer lipidico

proteine di membrana

Le proteine di membrana possono essere

- INTRINSECHE - attraversano più volte la membrana
- ESTRINSECHE - si trovano sulla superficie e possono attaccarsi ai lipidi di membrana
 - ATTRAVERSO OLIGOSACCARIDI
 - AD UNA CODA DI ACIDO GRASSO

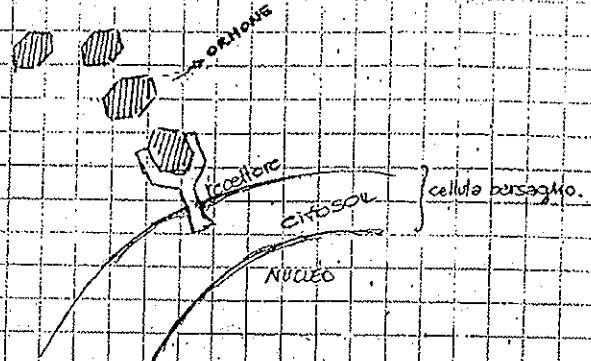
PROTEINA TRANSMEMBRANA: presenta por regioni con funzioni specifiche (domini)

- FORZIONE EXTRACELLULARE
presenta spesso ponti di zolfo tra residui di cisteine (tramite l'enzima disolfuroisomerasi) formando cistine.
bato l'ambiente riducente dell'ambiente interno della membrana non si formano ponti di zolfo.

la componente glucidica delle proteine glicosilate (glicoproteine) - che presentano residui di zuccheri ^{che lo} serina, treonina o asparagina legati tramite legami glicosidici - è quasi sempre escombrabile sulla superficie esterna della membrana

la cellula deve interagire con l'esterno tramite la membrana plasmatica la cui funzione principale sono:

- permettere gli scambi di sostanze
- interagire con l'ambiente extracellulare attraverso specifici segnali, che permette ad alcune sostanze di attivare processi metabolici tipo all'interno della cellula senza entrarci fisicamente, es. ormoni tramite il torrente circolatorio raggiungono la cellula bersaglio che è in grado di recepire il messaggio anche a distanza. l'ormone riconosce la cellula bersaglio grazie alla presenza di specifici recettori per quell'ormone che questa presenta sulla sua superficie. Se la cellula non ha recettori l'ormone non si lega a questa.



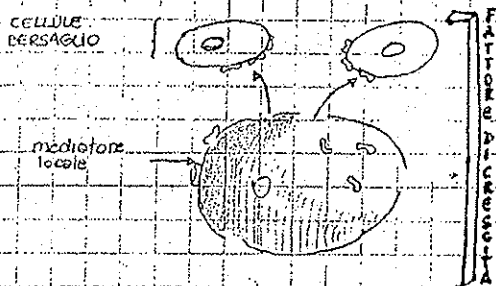
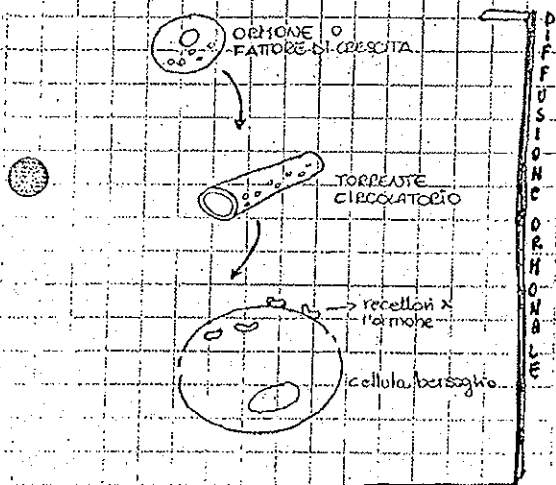
DIFFERENZA TRA ORMONE E FATTORE DI CRESCITA

• ORMONE:

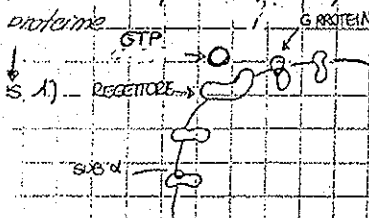
molecola sistemica, prodotta dalle ghiandole endocrine, che riversano queste sostanze nel torrente circolatorio permettendole così di raggiungere tutto l'organismo.

• FATTORE DI CRESCITA

molecola prodotta da mediatori localizzati, agisce cioè solo in determinati ambiti di un tessuto e non si espande (quantità minima). Spesso l'ormone può essere autostimolante detta azione autocrina perché si autoregola, produce cioè il fattore lo espelle per farlo poi legare ai propri recettori o paracrina se è un po' più distante.



La trasduzione del segnale può portare a modificazioni dell'espressione genica e quindi alla produzione di particolari proteine.



Definiti con il termine ligando o messaggero primario perché trovato il proprio recettore vi si lega modificandolo sia conformazionalmente che di automodifica, cioè si fosforila (si aggiunge acido fosforico ad un aminoacido: SERINA, TREONINA o TIROSINA -), tutto ciò innescava una serie di risposte cellulari. Un meccanismo che nel suo complesso del recettore stimolato in poi prende il nome di TRASDUZIONE DEL SEGNALE (DALL'INTERAZIONE RECEPTOR LIGANDO VENGONO ATTIVATE DELLE RISPOSTE CELLULARI).

Idrolizzato il fosforilato di membrana si forma:

• INOSITOLI TRI FOSFATO → FORZA ALLA LIBERAZIONE DEL CALCIO DAL RETICOLO ENDOPLASMATICO LISOLO.

• DIACIL GLICEROL → ATTIVERA LA PROTEIN CHINASI C (ENZIMA) CHE FOSFORILERÀ DIVERSE PROTEINE TRA CUI LE TIROSINE.

GLUCAGONE → legandosi ai suoi recettori attiva delle G-proteine la quale attiva a sua volta attiva un enzima di membrana detto **ADENILATO CICLASI**, molto importante perché trasforma l'ATP in AMP ciclico (messaggero) che attiverà delle proteine che fosforilano delle chinasi, portando alla liberazione di varie molecole tra cui il glucosio.

Cio aiuta a capire la fluidità della membrana che permette lo spostamento di proteine ci sono però delle eccezioni, dei punti dove la membrana è compartimentalizzata dove cioè si hanno più domini.

La membrana plasmatica serve anche per formare delle strutture di giunzione, modificazioni della membrana che permettono a due cellule vicine di interagire che porta spesso all'adesione tra le cellule o alla loro comunicazione (formazione di canali).

Per permettere ciò la membrana possiede al suo esterno uno strato di molecole detto **glucocalicco** (strato di cui sono presenti molti enzimi → spesso nelle cellule dell'intestino), formate da proteine esterne alla membrana plasmatica che svolgono funzioni aggiuntive a quella della membrana stessa (**GLUCOPROTEINE** o **PROTEOGUCANI** → che presentano lunghe catene di oligosaccaridi che).

La membrana plasmatica è molto adatta ad essere studiata perché si può isolare (dei globuli rossi ^{come} x emolisi) facilmente.

La membrana dei globuli rossi è molto particolare perché deve mantenere una forma biconcava e deve perciò possedere delle proteine particolari che formano il **citoscheletro** di membrana formato in particolare dalla **spettina**, **anclina** e **bande 3**, e sul lato esterno contiene **solino** che permette alla cellula di entrare in contatto con il citoscheletro della cellula).

LEIPOTOCESI Le proteine della membrana plasmatica possono essere isolate tramite detergenti (piccole molecole che presentano un'estremità polare ed una α -polare) che ne vanno ad interferire tra le legami idrofobici delle proteine con il bilayer lipidico liberando le proteine dalla membrana stesse (le solubilizzano) come si possono dividere anche i lipidi.

TECNICHE DI FRAZIONE Questa tecnica permette di separare la membrana in due foglietti: uno esterno, uno interno al livello delle code idrofobiche aggirando le proteine di membrana che resteranno attaccate o sulla superficie esterna (FRACZIONAMENTO E SPOLTA) o su quella interna (FRACCA DI FRATTURA PROTOPLASMICA) o seconda delle loro interazioni con gli strati. Il sistema che permette a questa membrana di essere disposta in queste bassissime temperature per permettere la frattura come di un cristallo lungo delle zone dove la frattura è più fragile (dove non c'è il citoplasma che fa però resistenza).

- Congelare a -196°C il bilayer che verrà colpito con una lama e si frattura.
- Le due parti subiscono un processo di etching, si fa sublimare l'acqua sopra gli strati.
- Shadowing = non essendo un modo per guardare le molecole dell'alto bisogna farne un negativo mettendole sulla superficie in film ottenuto dall'evaporazione di platino e platino che viene poi privato dello stampo organico ottenendo un "calco" sia della faccia E che della P.

Autofluorescenza Tecnica che permette di ottenere immagini dell'attività funzionale di qualche processo metabolico della cellula.

es. STUDIARE LA SINTESI DELLE PROTEINE

1) MARCARE DELLE MOLECOLE CHE VERRANNO INCORPORATE (PRECURSORI RADIOATTIVI) DUE MOLECOLE CHE INTENDIAMO STUDIARE, pongoli tutto su un vetrino che verrà poi immerso in una emulsione liquida (liquido fotografico) che contiene grani di bromuro d'argento che saranno colpiti dalle radiazioni e ridotti ad argento metallico che precipiterà lasciando dei puntini scuri in presenza dei precursori radioattivi incorporati.

meccanismi che permettono la selettività della membrana:

- Grazie allo strato lipidico idrofobico la membrana impedisce il passaggio di alcune molecole permettendo il passaggio di altre (piccole molecole, ioni) solo selettivamente. La membrana è altamente permeabile a molecole prive di carica che possono attraversarla per diffusione osmotica (in base alla concentrazione).
- Le molecole cariche come gli ioni necessitano di trasportatori per attraversare la membrana. Le molecole non sono distribuite da una parte e dall'altra della membrana in ugual concentrazione.
- $[Na^+] >$ all'esterno
- $[Ca^{2+}] >$ all'esterno (vedi x il reticolo endoplasmatico liscio)
- $[K^+] >$ all'interno della

Per mantenere lo status quo si necessita della presenza di meccanismi di membrana che trasportino le molecole o che facilitino il loro ingresso.

Esistono due tipi di trasporto di membrana:

- 1) TRASPORTO PASSIVO $\rightarrow$ spontaneo, regolato dal gradiente di concentrazione.
- 2) TRASPORTO ATTIVO $\rightarrow$ richiede energia (fornita da molecole di ATP).

- 1) TRASPORTO PASSIVO
 - DIFFUSIONE SEMPLICE $\rightarrow$ nel caso di molecole solubili nel doppio strato lipidico (anestetici).
 - MEDIATO DA CANALI (PROTEINE DI MEMBRANA CHE FORMANO FORI ACQUOSI) PORINE.
 - DIFFUSIONE MEDIATA DA TRASPORTATORI $\rightarrow$ mediano la diffusione facilitata di specifiche sostanze che modificano la conformazione del substrato del trasportatore.

2) DIFFUSIONE MEDIATA DA TRASPORTATORI

SEMPLICE
il trasportatore è in grado di legare solo una molecola alla volta

UNI-PORTO

il trasportatore è in grado di legare 2 molecole contemporaneamente. La prima molecola facilita l'entrata della seconda.

SIM-PORTO

(meccanismo accoppiato di trasporto)

ATTIVA
Una molecola entra in un senso e un'altra in un altro senso contemporaneamente (POMPA SODIO POTASSIO).

ANTI-PORTO

il gradiente elettrochimico è il gradiente di concentrazione più il gradiente elettrico

dipende dalla $[]$

dipende dalle cariche

es. di ANTI-PORTO

Ogni 3 molecole di sodio che vengono portate all'esterno e molecole di potassio vengono portate all'interno.

Questo ha la capacità di essere un enzima, possiede cioè un'attività enzimatica, e perciò un'ATPasi, scinde quindi l'ATP in ADP (adenosina di fosfato) che s'esterifica, il ribosio e 3 molecole di acido fosforico. Il legame del 3° fosfato possiede un'altissima energia che può essere utilizzata dalla cellula in vari suoi processi.

Il processo della scissione di ATP presuppone la fosforilazione del trasportatore, inizialmente i 3 ioni sodio si legano all'interno la proforma stessa di enzima: l'ATP in ADP, il fosfato liberato dall'ATP si lega al trasportatore (e lo fosforila) cambiando così la conformazione e facendosi che questo si apra verso l'esterno. Il trasportatore. Apprendo, questo ha una maggiore affinità verso il potassio (diminuisce quella nei confronti del sodio).

Intenzionalmente, le fosfatasi che defosforilano il trasportatore (liberando le molecole di fosfato) facendo sì che ritornino alla sua conformazione iniziale.

Il trasportatore libererà il potassio verso l'interno.

Questo trasporto attivo toglie scarto dall'interno della cellula e lo trasporta fino a liberarlo all'esterno della cellula.

Tutto questo processo è necessario per permettere alla cellula di mantenere un equilibrio osmotico, perché deve essere isotonica rispetto ai liquidi extracellulari.

Se la forza osmotica esterna fosse maggiore di quella interna, la cellula si appassirebbe.

Se l'osmolante della cellula è maggiore dell'ambiente esterno, la cellula si riempirebbe di acqua fino a rompersi.

es. di simporto.

Caso in cui nel trasportatore passano due ioni di tipo diverso.

Spingerà il sodio all'interno e il glucosio verso l'esterno.

In questo caso non si consuma ATP, ma si consuma l'energia cinetica del sodio.

che, tentando di entrare verso l'interno, spingerà il glucosio in senso opposto.

Tutto il sodio che era entrato per permettere il passaggio del glucosio viene espulso mediante la sodio-potassio ATPasi.

~ mitocondri ~

CONTRASTO DI FASE → tecnica di microscopia ottica che permette di vedere questi organelli come dei bastoncini allungati nel citoplasma.

microscopia ad interferenza → permette di vedere gli organelli interni al citoplasma.

COLORAZIONI ISTOLOGICHE → emafossilina femica, la fucsina acida, il verde Janus. Sono delle colorazioni specifiche per i mitocondri.

Al microscopio elettronico mostra due membrane una esterna ed una interna.

La camera interna si ingrandisce rispetto a quella esterna quando i processi di fosforilazione ossidativa sono più accentuati (quando la cellula sta producendo ATP, l'ADP assume forma condensata.)

Mentre a riposo assume una forma della ortodossa.

Il mitocondrio può assumere varie forme, ad esempio le sue creste possono essere lamellari o

digitiformi (nelle cellule che producono ormoni steroidi). I mitocondri hanno infatti importanza per la steroidogenesi (tipo di cooperazione tra reticolo endoplasmatico liscio e mitocondri).

Il mitocondrio possiede al proprio interno delle particelle visibili al microscopio elettronico, alcune

misurano circa 30 nm di diametro. Granuli principali la cui funzione è normalmente quella di

legare cationi bivalenti (Mg²⁺, Ca²⁺), altre di circa 12 nm dette ribosomi dei mitocondri

(66S nelle cellule eucariotiche) ed altre ancora di circa 10 nm dette particelle elementari F₁

che si trovano proprio sulla membrana mitocondriale interna e rappresentano le molecole di ATP

simetasi (cioè quei complessi enzimatici molto grandi che formano l'ATP) e che conducono il processo

di respirazione cellulare.

FORMAZIONE DELL'ATP

L'ATP si forma sia per glicolisi anaerobica sia per fosforilazione ossidativa.

La maggior quantità di ATP si forma dalla fosforilazione ossidativa che richiede però la presenza di ossigeno.

La formazione di ATP avviene principalmente la molecola di glucosio che viene trasformata nel

citoplasma tramite il processo di glicolisi in due molecole di acido piruvico (o piruvato) che possono

poi all'interno di vari enzimi (quelli della piruvato deidrogenasi) che formano l'acetil coenzima A

il quale entra nel ciclo di Krebs (ciclo degli acidi) in cui si formeranno attraverso

processi di decarbossilazione e deidrogenazione (verranno cioè eliminati ioni carbonio e ioni

idrogeno) che andranno a legarsi a coenzimi trasportatori di idrogeno (FADH e NADH).

I coenzimi FADH e NADH porteranno gli ioni idrogeno agli enzimi della fosforilazione

ossidativa della catena respiratoria che si trovano sulla membrana mitocondriale interna

liberando così gli H⁺ da un platone. Mentre l'H⁺ viene trasferito nella camera mitocondriale

esterna il platone viene trasferito, attraverso gli elementi della catena respiratoria mediante reazioni di ossido riduzione da livelli energetici più alti a livelli energetici più bassi.

Questa energia recuperata viene utilizzata per trasferire i protoni all'esterno.

Alla fine la formazione di ATP si ha utilizzando il gradiente elettrochimico protonico che si instaura a livello della membrana mitocondriale interna, che determina una spinta di protoni verso l'interno.

Questi protoni per entrare dovranno passare dentro i complessi dell'ATP sintetasi che utilizzeranno questo flusso di protoni per sintetizzare ATP.

(una specie di turbina che utilizza l'energia derivata dal passaggio dei protoni al suo interno per la sintesi di ATP.)

Il mitocondrio è un organello che presenta una certa autonomia (semi-autonomo)

[perché forse in origine era un microorganismo tipo batterio] che contiene al proprio interno una molecola circolare di mRNA (RNA messaggero) e produce anche delle proteine sebbene la maggior parte di quelle di cui necessita.

Il DNA mitocondriale va incontro ad una divisione di tipo batterico (scissione binaria)

Le membrane mitocondriali possiedono delle proteine di membrana che permettono il passaggio di sostanze dal citoplasma all'interno dell'organello stesso.

La membrana mitocondriale esterna in particolare presenta una proteina detta porina che permette anche il passaggio di molecole molto grandi.

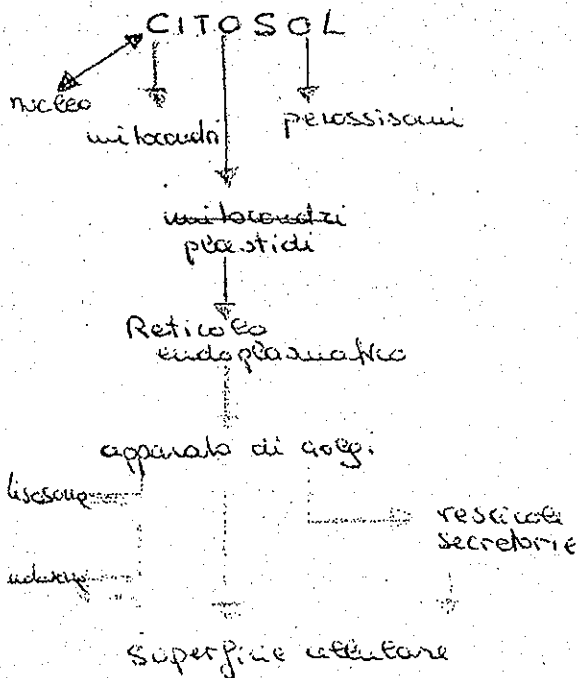
Reticolo endoplasmatico

Il reticolo endoplasmatico è una struttura cellulare distribuita nel citoplasma. Il citoplasma, detto anche "citosaol", non è una struttura completamente amorfa anche se al microscopio si presenta come questa struttura cellulare priva di organelli.

In reati osservando mediante una microscopia ad alto voltaggio, il citosaol presenta una trama molto complessa, che secondo alcuni è dovuta in parte a processi artefatti legati alla fissazione dei preparati, che potrebbero far precipitare le proteine e quindi creare queste trame.

Tale trama è una struttura di una rete microtubicolare che dà al citosaol le seguenti caratteristiche di un "colloide" contenente molecole e aggregati di proteine, i quali sono parte del citoscheletro e sono indispensabili anche per organizzare le proteine più semplici. Questo colloide può assumere diverse strutture; infatti può essere gelificante o solido a seconda delle varie situazioni.

Dal punto di vista istologico il RE è uno dei tanti compartimenti cellulari. In particolare la cellula può essere suddivisa in vari distretti che comprendono organelli, sistemi ed una serie di diverse strutture. C'è un rapporto stretto tra questi vari distretti, in quanto vi è uno scambio di sostanze, di messaggi, un trasferimento di materiale.



-  = trasporto ugolato
-  = trasporto transmembrana
-  = trasporto vescicolare

La direzione delle frecce indica la via seguita dai prodotti che vengono trasportati da un compartimento all'altro. Le frecce indicano il tipo di trasferimento di prodotti prodotti.

- trasporto regolare se il trasporto è mediato da particolari trasportatori.
- trasporto transmembrana se il trasferimento avviene direttamente per contatto tra una membrana e l'altra o sulla superficie membranosa.
- trasporto vescicolare se il trasferimento avviene mediante la formazione di vescicole.

Quindi si hanno 3 tipi di trasporto.

Soltanto il trasporto nucleare avviene tra il citosol ed il nucleo. ^{tutte} Le proteine che vanno dal citoplasma al nucleo e devono essere riconosciute e devono avere un'identità precisa, specificata da una sequenza di amminoacidi, che viene riconosciuta dai trasportatori. Tra questi trasportatori possiamo ricordare la transportina, che capta e lega determinate proteine per trasferirle al nucleo ed avvicinarle al polo nucleare, dove si verificano una serie di meccanismi che permettono l'entrata delle proteine nel nucleo. Tra le proteine che seguono questo processo, possiamo ricordare le proteine istoniche, glicoproteine, proteine non istoniche, RNA-polimerasi... Esse vengono prodotte sul RE o sui ribosomi nel citoplasma. Precisamente la maggioranza delle proteine nucleari vengono prodotte sui ribosomi liberi nel citoplasma. Questo tipo di trasporto di proteine dipende dalla presenza dei trasportatori, che riconoscono e legano le proteine.

Il trasporto transmembrana avviene per tutti quei componenti della cellula che si trovano vicini alla membrana plasmatica, attraversandola come fanno le proteine di secrezione, che vengono prodotte sul RER e poi attraversano il RE.

Molte proteine attraversano anche la membrana esterna dei mitocondri, in quanto essa ha dei canali che permettono il passaggio di componenti del citosol oppure altri organelli come perossisomi.

Il trasporto vescicolare avviene mediante la formazione di vescicole. Il distacco delle vescicole può provenire o dal RE o dall'apparato di Golgi. Queste vescicole permettono il passaggio di sostanze dal RE all'Apparato di Golgi e molte volte questo via può essere inverso. Dall'apparato di Golgi sempre mediante vescicole avviene il trasferimento di sostanze modificate nel Golgi ai lisosomi, alle vescicole di secrezione, o direttamente alle superficie cellulari. La presenza di vescicole all'interno di una cellula non è indispensabile, infatti ci sono cellule che invadono direttamente alla membrana cellulare le sostanze prodotte nel Golgi.

In definitiva i vari compartimenti cellulari sono in contatto tra loro e comunicano e trasferiscono i loro prodotti. o mediante un trasporto regolato, o un trasporto transmembrana oppure un trasporto vescicolare.

Il reticolo endoplasmatico comunica in tutte e due le direzioni con l'Apparato di Golgi; infatti alcune vescicole possono tornare indietro per trasportare proteine che sono destinate a restare nel RE, in pratica una volta prodotta potrebbe essere inchiusa in vescicole dirette al Golgi, ma vengono riciclate da particolari recettori che le riportano indietro. Altre proteine si spostano all'interno del Golgi fino ad arrivare al calice superficiale del Golgi, detto anche transgolgi network, e dal quale poi possono avere diverse destinazioni. Possono dirigersi direttamente, attraverso un processo di secrezione costitutiva, oppure mediante una secrezione regolata in cui le proteine sono racchiuse in vescicole di secrezione, che possono o non possono essere condotte verso la membrana cellulare.

I prodotti dell'Apparato di Golgi possono contribuire alla formazione dei lisosomi, ovvero vi sono particolari proteine non necessariamente sono secrete ma vengono utilizzate nella cellula x la formazione dei lisosomi in cui sono presenti i prodotti dell'Apparato di Golgi.

I lisosomi si formano in seguito al processo di endocitosi e rappresentano una via di ^{uscita} ~~uscita~~ tra il fenomeno endocitico della cellula e il fenomeno secretivo del Golgi.

Una proteina, che deve essere trasferita mediante un trasporto regolato, per essere rilasciata deve possedere una determinata sequenza di amminoacidi, ~~la quale~~ tale che alcune regioni proteiche dopo esser state ripiegate per formare la struttura terziaria, formano le cosiddette zone segnale.

La "zona segnale" è una piccola parte della proteina che viene rilasciata dal trasportatore e poi legata, a d esempio, alle trasportine permettendo alla proteina di essere trasferita nel nucleo.

Divertentemente una proteina, invece di avere una zona segnale, potrebbe avere solo un'estremità particolare delle peptide segnale.

che non è semplicemente una sequenza ammino acidica.

Questa sequenza terminale, il peptide segnale, serve quasi sempre a trasferire la proteina all'interno del RE.

Una proteina, infatti, appena sintetizzata, non si trova direttamente sul RE, ma all'interno del citosol, in seguito a essa viene riconosciuta come proteina destinata al RE, allora viene trasferita al RE, altrimenti rimane nel citosol e quindi nei ribosomi liberi nel citoplasma.

Se la proteina prodotta contiene il peptide segnale, la sintesi si blocca e con un meccanismo che raccoglie il nuovo ribosoma e la proteina che si sta formando per portarli sul RE legandoli alla sua superficie e permettendo la sintesi proteica.

La proteina verrà inserita nella cisterna del RE.

Quindi la proteina che dev'essere subita un processo secretorio attraverso il RE e l'Apparato di Golgi dev'essere sintetizzata sulla cisterna del reticolo endoplasmatico granuloso.

Mentre le proteine che restano all'interno della cellula, come quelle dirette al nucleo, ^{o ai mitocondri}, non vengono sintetizzate sul RE ma sono libere nel citoplasma. Tra queste proteine troviamo quelle che formano il citoscheletro, alcuni enzimi della glicolisi...

A seconda della destinazione delle proteine si hanno diverse sequenze costituenti il peptide segnale.

Il trasferimento vescicolare è il trasferimento più semplice che si verifica all'interno della cellula. Quando in un compartimento del RE sono contenute proteine libere, una parte delle quali si legano alla superficie del RE. Queste proteine possono essere trasferite mediante vescicole in compartimenti diversi.

Quando avviene questo vescicolazione, si ha prima la gemmazione delle vescicole e poi la fusione delle vescicole con il compartimento bersaglio. Questo porta, in sostanza,

Nelle cellule esistono due tipi di reticolo endoplasmatico (RE):

- Reticolo endoplasmatico granuloso (RER);
- Reticolo endoplasmatico liscio (SER).

Il RER rappresenta il sostegno per i processi di sintesi proteica che vengono coordinati dall'elaborazione nell'Apparato di Golgi. 17

Il SER ha funzioni completamente diverse da quelle primitive. Anzitutto il SER ha una forma diversa dal RER. Mentre il RER è caratterizzato dalla presenza dei ribosomi ed assume una forma di sistema ^{appiattito} ~~r~~, il SER invece ha una forma tubolare e non ha ribosomi.

Il citoplasma è basofilo, ovvero esso ha un'affinità per le sostanze basiche, dovuto al fatto che molte cellule hanno un citoplasma acido.

La basofilia del citoplasma esprime l'affinità di questo per i coloranti basici.

In particolare un componente acido delle cellule è basofilo, o causa della sua affinità per i componenti basici; mentre ~~esso~~ ^{un componente basico} è acidofilo se ha affinità per componenti acidi. ed è

Una grossa quantità di RER è estremamente basofila (il citoplasma è anch'esso basofilo). Ciascuna cellula che ha poco RER, in quanto la basofilia è determinata dalla presenza dei ribosomi e dall'RNA ribosomiale e dall'enorme quantità di proteine, le quali sono per lo più anioniche e determinano un conseguente carattere basofilo.

In definitiva una cellula, che è in piena attività di sintesi proteica e possiede quantità notevoli di RER, è basofila. In alcune cellule il RER può occupare buona parte della superficie cellulare lasciando spazio soltanto ai mitocondri.

Il SER, nelle cellule in cui è molto sviluppato, è visibile come forma tubolare. Le cellule in cui è presente una buona quantità di SER sono cellule impegnate nella produzione di ormoni steroidei. Il metabolismo di particolari lipidi, come colesterolo ed ormoni steroidei avviene sulla superficie del SER.

Tra queste cellule ricordiamo le "cellule di Liviuzzi", del testicolo, che producono testosterone, oppure le cellule del follicolo ovarico, che producono progesterone o estrogeni, o ancora cellule ^{della} ~~endocrine~~ del surrene, che producono gli ormoni corticosteroidi, come cortisolo e cortisone.

Queste cellule hanno una superficie di SER molto sviluppata, in quanto sulla sua superficie sono presenti gli enzimi, cui

trasformare l'acido in colesterolo e dal colesterolo proseguono vari processi in collaborazione con i mitocondri.

Nelle cellule in cui è presente il SER è importante ricordare la presenza del glicogeno.

Dal glicogeno mediante una serie di passaggi enzimatici, si arriva alla produzione di glucosio che verrà trasportato all'interno della cellula. Tra gli enzimi che permettono tali passaggi si ricordano:

- glicogeno-fosforilasi $\rightarrow$ il glicogeno deve essere fosforilato per poter essere poi scisso e formare glucosio + P_i in seguito in glucosio 6-fosfato.
- fosfatasi $\rightarrow$ elimina il gruppo fosfato.

La sintesi proteica.

La "sintesi proteica" è un processo che avviene sui ribosomi liberi nel citoplasma, oppure viene continuata a livello del RE.

Il ribosoma è una struttura contenente due siti, che servono a posizionare gli aminoacidi, i quali vengono aggiunti uno a uno per formare la catena polipeptidica.

Questi siti sono detti:

- Sito P (peptidico);
- sito A (aminoacidico).

Essi servono per posizionare gli RNA-trasferri (t-RNA) che portano legati gli aminoacidi, i quali devono essere aggiunti alla catena polipeptidica. Questi t-RNA riconoscono i "codon" presenti sull'RNA-messaggero (m-RNA). I codon danno una specifica informazione affinché possa essere aggiunto un aminoacido preciso uno dopo l'altro lungo la catena polipeptidica.

La sintesi proteica inizia nel citoplasma grazie alla presenza dei ribosomi, divisi in due subunità.

Esiste una subunità ribosomiale maggiore ed una subunità ribosomiale minore. Queste due subunità ribosomiali nel citoplasma sono disgiunte, affinché essi si possano unire è necessario innescare il meccanismo delle sintesi proteica. Per poter innescare

la sintesi proteica è necessario che nel citoplasma sia presente m-RNA disponibile e tutti gli aminoacidi che servono per poter sintetizzare una proteina. È anche necessario che nel citoplasma

ci siano specifiche molecole, che individuano l'amminoacido e lo trasferiscono lì dove deve essere aggiunto in corrispondenza dei ribosomi. ~~queste~~ Tali specifiche molecole si chiamano RNA-transfer o t-RNA.

Il t-RNA deve poter riconoscere il suo specifico amminoacido, legarlo e poi trasferirlo sul ribosoma dove deve arrivare e sia aggiunto. Gli enzimi amminocil-t-RNA sintetasi hanno il compito di legare il t-RNA al proprio amminoacido.

Questi enzimi riconoscono il t-RNA, il suo specifico amminoacido. Legandolo e formando l'amminocil t-RNA, ovvero l'amminoacido legato al t-RNA.

Inizialmente si ha l'unione ^{tra amminoacido e t-RNA} grazie alla catalisi dell'enzima. Il gruppo COOH al gruppo NH_2 terminale della catena del t-RNA. Dopo aver così prodotto l'amminocil t-RNA, il quale normalmente per una proteina ^{eucariotica} contiene sempre l'amminoacido metionina. Quindi il 1 codone

normalmente è la metionina o ATG, che si posiziona nella subunità ribosomiale minore. Il successivo passaggio è il riconoscimento dell'm-RNA, il quale contiene all'estremità 5 prima delle sequenze che riconoscono la particolare subunità minore. A questo punto intervengono una serie di fattori di trascrizione che permettono il legame dell'm-RNA alla subunità minore. La subunità minore scende fino a che riconosce l'ATG e a questo punto si può unire la subunità maggiore formando il complesso necessario alla sintesi proteica.

La sintesi proteica inizia una volta che l'ATG si è legato al sito P, dopo esser passato al sito A, il quale diventa disponibile per il secondo amminoacido. Il primo amminoacido in sito nel sito A possiede l'estremità NH_2 ~~mentre il secondo~~

Il secondo amminoacido si aggiunge dopo esser stato riconosciuto dal t-RNA e si lega al sito A del ribosoma.

Una volta posizionato nel sito A si potrà legare soltanto se esiste l'amminoacido il codone specifico, che corrisponde a quell'amminoacido.

Ci sono un'altra tipelle di amminoacidi accessori, che codificano per un diverso amminoacido e permetteranno ad un diverso t-RNA di legarsi in corrispondenza alla tipelle. A tal punto è importante

che inizi la sintesi proteica, ovvero che questi aminoacidi si uniscano tra loro per poter formare una catena.

A tal punto interviene un'enzima, peptidil-transferasi, che sintetizza (unisce) il gruppo COOH terminale del primo aminoacido con il gruppo NH₂ iniziale del secondo aminoacido formando un legame peptidico. Dopo la formazione del legame peptidico si stacca il legame del primo aminoacido con il primo t-RNA. Questo t-RNA viene libero, mentre il primo aminoacido viene legato al secondo aminoacido. Il sito si libera e il ribosoma scivola verso destra, in modo tale che il peptide legato al suo t-RNA si trova a sinistra liberando il sito aminoacido. In questo modo il ribosoma scivola verso destra, ciò permette ad un altro t-RNA di posizionarsi e di proseguire verso l'ammontato fino a quando non si trova uno dei stop-codon o codon non senso, che non codificano per alcuna aminoacide e interrompono la sintesi proteica.

Stop-codon : UAG

SINTESI PROTEICA

LA SINTESI PROTEICA PUÒ AVVENIRE SULLE CISTERNE DEL RETICOLO ENDOPLASMATICO O, IN ALCUNI CASI, SUL CITOPLASMA.

EL CITOPLASMA VENGONO SINTETIZZATE TUTTE QUELLE PROTEINE CHE HANNO UNA DESTINAZIONE CELLULARE, OVERO DEVONO RESTARE ALL'INTERNO DELLA CELLULA E NON DEVONO ESSERE SECRETE.

INVECE LE PROTEINE CHE DEVONO ESSERE RIVERSATE ALL'ESTERNO, PURE LE PROTEINE CHE SERVONO A FORMARE I LISOZOMI, DEVONO ESSERE SINTETIZZATE SUL RETICOLO ENDOPLASMATICO PER POI ESSERE TRASFERITE NEI ALTRI COMPARTIMENTI.

RETICOLO ENDOPLASMATICO LISCIO

SINTESI DEGLI ORMONI STEROIDI: AVVIENE SUL RETICOLO ENDOPLASMATICO LISCIO SOLO PARZIALMENTE. SULLE MEMBRANE VIENE SINTETIZZATO IL COLESTEROLO A PARTIRE DALL'ACE-
TATO; IL COLESTEROLO VIENE TRASFERITO SULLA MEMBRANA MITOCONDRIALE INTERNA. QUI CI SONO ALTRI ENZIMI CHE PORTANO ALLA SINTESI DI ORMONI STEROIDEI. NON NECESSARIAMENTE LA SINTESI TERMINA NEI MITOCONDRI & PUÒ TORNARE AL RETICOLO ENDOPLASMATICO LISCIO ED ESSERE OMOLOGATA AD ALTRE TRASFORMAZIONI CHE PORTANO ALLA SINTESI DI ALTRI ORMONI STEROIDI. LA PRODUZIONE DI ORMONI STEROIDEI È COOPERATIVA TRA IL RETICOLO ENDOPLASMATICO LISCIO E LA MEMBRANA MITOCONDRIALE INTERNA.

DETOSSICAZIONE: FENOMENO CHE PORTA ALL'ELIMINAZIONE DI SOSTANZE TOSSICHE. ALCUNI ENZIMI, AD ESEMPIO IL CITOCROMO P-450, PRESENTE SUL RETICOLO ENDOPLASMATICO LISCIO DEL FEGATO, SVOLGONO UNA FUNZIONE PER ELIMINARE SOSTANZE NON ELIMINABILI MEDIANTE I RENI CON L'URINA. LE SOSTANZE TOSSICHE VENGONO PRIMA OSSIDATE, QUINDI DIVENTANO IDROFILI. QUESTE SOSTANZE DIVENTANO IDROFILI, QUINDI IDROSOLUBILI E FACILMENTE ELIMINABILI MEDIANTE LE URINE. ALCUNE SOSTANZE, PERÒ, IN SEGUITO A QUESTO PROCESSO RISCHIANO DI DIVENTARE ANCORA PIÙ TOSSICHE (AD ESEMPIO IL BENZOTIRENE).

ACCUMULO DI Ca^{2+} : SI ACCUMULANO, IN GENERALE, NELLE CISTERNE DELLE VESICOLE DEL RETICOLO LISCIO DI TUTTE LE CELLULE. MA IN ALCUNE, IN PARTICOLARE, QUESTO PROCESSO RISULTA MOLTO IMPORTANTE: NELLE CELLULE MUSCOLARI, LA CONTRAZIONE DELLE QUALI DIFENDE DALLA PRESENZA O DALL'ASSENZA DI IONI CALCIO. LO STIMOLO INDOTTO DALL'IMPULSO NERVOLO SULLA MEMBRANA DELLE CELLULE MUSCOLARI PORTA ALLA DEPOLARIZZAZIONE DELLA MEMBRANA, CHE SOLTAMENTE È POSITIVA ALL'ESTERNO E NEGATIVA ALL'INTERNO DELLA CELLULA. IN ATTESA. QUANDO VIENE DEPOLARIZZATA LA MEMBRANA, SI INVERTE LA POLARITÀ, SI FORMA UN'ONDA ELETTRICA DI DEPOLARIZZAZIONE SULLA MEMBRANA CHE VA IN

LA MOLTO IMPORTANTE: INFATTI POSSIEDONO UNA GRANDE QUANTITÀ DI RETICOLO LISCIO CHE FORMA DEI TUBOLI MOLTO LUNGHI SULLA SUPERFICIE DELLE PROTEINE CONTRATTILI (ACTINA E MIOSINA) DI QUESTE CELLULE.

RETICOLO ENDOPLASMATICO GRANULARE (RUGOSO):

● SINTESI PROTEICA:

INIZIA NEL CITOPLASMA. E RICONOSCIUTA LA PRESENZA O L'ASSENZA DI UNA SEQUENZA SEGNALE. SE È PRESENTE TUTTO IL COMPLESSO RIBOSOMIA, RNA MESSAGGERO E PROTEINA, CHE STA PER FORMARSI, VIENE TRASFERITO SUL RETICOLO ENDOPLASMATICO, SULLE CISTERNE, ATTRAVERSO UN MECCANISMO MEDIATO DA TRASPORTATORI SPECIFICI. IL RIBOSOMA CONTIENE DUE SITI, PEPTIDICO E AMMINOACIDICO. SI FORMA L'AMMINOACIL-TRNA. INIZIALMENTE L'AMMINOACIL-TRNA DELLA METIONINA, IL PRIMO AD ESSERE USATO, SI LEGA AL SITO P. SUCCESSIVAMENTE LA PARTE INIZIALE DELL'RNA MESSAGGERO RICONOSCE LA SUBUNITÀ MINORE DEL RIBOSOMA, ADERISCE E, IN SEGUITO A QUESTO PROCESSO, SI VA AD UNIRE ANCHE LA SUBUNITÀ MAGGIORE. QUINDI IL SECONDO AMMINOACIL-TRNA SI LEGA; SI FORMA IL LEGAME PEPTIDICO E SI STACCA IL PRIMO T-RNA. SPOSTANDOSI IL RIBOSOMA VERSO DESTRA, IL SECONDO RNA SI TROVA

● NEL SITO P. INSIEME AI DUE AMMINOACIDI. CONTINUA AVANTI IL PROCESSO FINO ALLA TRADUZIONE DELL'RNA MESSAGGERO. QUANDO CAPARE UN CODONE STOP, PRESENTE LUNGO LA CATENA DELL'RNA MESSAGGERO, SI VA A LEGARE CON UN FATTORE DI RILASCIO PERCHÉ NON C'ISSA TRNA CHE RICONOSCA QUESTE SEQUENZE NON CODIFICANTI. QUESTO LEGAME CON IL FATTORE DI RILASCIO FA STACCARE LE SUBUNITÀ RIBOSOMIALI E IL PEPTIDE. NEL MOMENTO IN CUI SI È SINTETIZZATA UNA PROTEINA, SE LA SEQUENZA SEGNALE SI TROVA ALL'INIZIO, ESISTE UNA PARTICELLA SRP NEL CITOPLASMA CHE RICONOSCE LA SEQUENZA DI PROTEINE. QUESTA SEQUENZA DI PROTEINE SI VA A LEGARE CON LA SEQUENZA SEGNALE NELLO STESSO TEMPO BLOCCA ANCHE IL SITO P DEL RIBOSOMA. SUCCESSIVAMENTE L'SRP SI VA A LEGARE A UN RECETTORE CHE RICONOSCE L'SRP E PORTA CON SE TUTTO IL COMPLESSO DELLA PROTEINA E L'RNA MESSAGGERO. IN CORRISPONDENZA DI QUESTO RECETTORE ESISTE UN TRASLOCATORE PROTEICO, UN CANALE CHE PERMETTE ALLA PROTEINA CHE SI STA FORMANDO, DI PROSEGUIRE ALL'INTERNO E DI CONTINUARE IL PROPRIO CAMMINO VERSO L'INTERNO DELLA CISTERNA DEL RETICOLO PERMETTENDO LA FORMAZIONE DI UNA LUNGA CATENA CHE POI VERRÀ LIBERATA NELLO SPAZIO DEL RETICOLO ENDOPLASMATICO.

● RICORDA: LA PROTEINA CHE DEVE ESSERE TRASLOCATA NEGLI ALTRI SISTEMI, DEVE ANDARE ALL'INTERNO DELLA CISTERNA. NON VIENE RILASCIATA NEL CITOPLASMA.

ELIMINANDO IL RIBOSOMA E L'RNA MESSAGGERO, IL TRASLOCATORE PERMETTE AL POLIPEPTIDE UN DISTACCO: INIZIALMENTE L'ESTREMITÀ NH_2 , CHE POSSIODE LA SEQUENZA SEGNALE, SI VA A LEGARE AL TRASLOCATORE E RIMANE FISSA IN QUELLA POSIZIONE. HANNO HANNO CHE LA SINTESI PROTEICA PROCEDE, LA CATENA POLIPEPTIDICA SI ALLUNGA VERSO L'INTERNO. QUANDO LA SINTESI È TERMINATA IL TRASLOCATORE RILASCIANDO VERSO L'INTERNO SIA IL PEPTIDE SEGNALE CHE LA PROTEINA. IN SEGUITO UNA PROTEINA SEGNALE, LA PEPTIDASI, TAGLIA LA SEQUENZA SEGNALE E LIBERA LA PROTEINA ALL'INTERNO DEL RETICOLO ENDOPLASMATICO. UN EVENTO SUCCESSIVO CHE SI VERIFICA PER POCHIE PROTEINE CHE VENGONO SINTETIZZATE E IMMESSE NEL RETICOLO ENDOPLASMATICO, È LA GLICOSILIAZIONE.

● GLICOSILIAZIONE = TRASFORMAZIONE DI UNA PROTEINA IN GLICOPROTEINA MEDIANTE L'AGGIUNTA DI PARTICOLARI ZUCCHERI. L'AGGIUNTA INIZIA GIÀ NEL RETICOLO ENDOPLASMATICO: NEL CORSO DELLA SUA SINTESI, MENTRE SI STA DIRIGENDO VERSO L'INTERNO, SE VIENE IDENTIFICATA UN'ASPARAGINA, ALCUNI ENZIMI, GLI OLIGOSACCARIDITRASFERASI E GLICOSILTRASFERASI CHE TRASFERISCONO 14 EDUOI, PROVVISORIAMENTE LEGATI ALL'OLEGOLO (UN LIPIDE DI MEMBRANA), TRASFERISCONO QUESTI SACCHARIDI ALL'ASPARAGINA E QUÌ SI OTTIENE LA PRIMA

② TRASFERIMENTO VESCICOLARE (2) :

IL TRASFERIMENTO AVVIENE VERSO LA PORZIONE CIS CHE È PIÙ VICINA. LE VESCICOLE DI TRASPORTO SONO RIVESTITE DA PARTICOLARI PROTEINE, COAT PROTEIN (FANNO SÌ CHE VENGANO IDENTIFICATE COME PROTEINE DI RIVESTIMENTO) SONO IMPORTANTI, PERCHÉ PERMETTONO LA FORMAZIONE DELLA VESCICOLA SUCCESSIVAMENTE ALLA SUA FORMAZIONE, QUANDO SI DEVE FONDERE CON LA CISTERNA DELL'APPARATO DI GOLGI (QUINDI LA FUSIONE AVVIENE QUANDO IL RIVESTIMENTO VIENE PERSO). PERO', QUANDO UNA PROTEINA DEVE PASSARE DA UNA CISTERNA GO. A QUELLA MEDIALE, DEVE RIFORMARSI IL RIVESTIMENTO PER PERMETTERE LA FORMAZIONE DI UNA VESCICOLA. SI FORMA, QUINDI, LA VESCICOLA, CHE ANDRÀ A FONDERSI ALLA CISTERNA MEDIALE SOLO QUANDO AVrà PERSO IL RIVESTIMENTO. IL RIVESTIMENTO È FORMATO DA PROTEINE DI RIVESTIMENTO, DA UN NUCLEOTIDE (IL GTP) E DA UNA MOLECOLA CHE SCHIUSO IL GTP E PERMETTE IL DISASSEMBLAGGIO DEL RIVESTIMENTO.

IL TRASFERIMENTO PERMETTE CHE, LE PROTEINE LIBERATE NEL RETICOLO ENDOPLASMATICO, VENGANO TRASFERITE NELLA PORZIONE CIS DEL GOLGI.

MA LE VESCICOLE POSSONO TRASPORTARE ANCHE PROTEINE LEGATE ALL'INTERNO DELLA MEMBRANA PLASMATICA E CHE DURANTE ESSERE TRASFERITE VOLE OCCORRE UNA PROTEINA INTRINSECA DI MEMBRANA. QUINDI UNA PROTEINA TRANS MEMBRANA SI TROVERÀ ALL'INTERNO DELLA VESCICOLA, VERRÀ TRASFERITA ALL'APPARATO DI GOLGI RESTANDO SEMPRE NELLA MEMBRANA, VERRÀ GLUCOSILATA E, SUCCESSIVAMENTE, VERRÀ EMESSA DALLA PORZIONE TRANS DEL GOLGI ANDANDO A FONDERSI CON LA MEMBRANA PLASMATICA. DI CONSEGUENZA QUESTA PROTEINA SARÀ DIVENTATA PROTEINA DI MEMBRANA.

LE VESCICOLE SI LEGANO IN PUNTI SPECIFICI DELLE CISTERNE GRAZIE A PARTICOLARI PROTEINE CHE HANNO LA FUNZIONE DI RECETTORI A LIGANDI: POSSONO RICONOSCERSI TRA DI LORO. QUESTE PROTEINE SONO PRESENTI SULLA MEMBRANA SULLE VESCICOLE CHE SI STANNO FORMANDO E SONO CHIAMATE T-SNARE O V-SNARE. (V → VESCICOLA; SNARE → PROTEINA CHE PERMETTE IL RICONOSCIMENTO DELLA VESCICOLA). LE PROTEINE SONO POSTE NELLA MEMBRANA DELLA VESCICOLA E SI VANNO A LEGARE A PROTEINE CHE VENGONO RICONOSCIUTE SULLA CISTERNA A CUI CORRISPONDONO SUCCESSIVAMENTE DA QUESTA CISTERNA SI FORMERANNO VESCICOLE CON PROTEINE CHE VERRANNO RICONOSCIUTE DALLA CISTERNA SUCCESSIVA (LE V-SNARE). LE T-SNARE (T → TARGET, PUNTO DI ARRIVO, BERSAGLIO) SI TROVANO SULLA PORZIONE BERSAGLIO DELLA CISTERNA, DOVE LE VESCICOLE DEVONO DIRIGERSI. QUINDI LE PROTEINE DI RICONOSCIMENTO, SI LEGANO TRA DI LORO E PERMETTONO L'AGGANCIO DELLA VESCICOLA ALLA CISTERNA. QUESTO ACCADE PER TUTTI E TRE I COMPARTIMENTI DEL GOLGI E PER LA MEMBRANA PLASMATICA. SULLE VESCICOLE, HANNO SOLO V-SNARE I COTOFERI MA ANCHE SISTEMI FORMATI DA RECETTORI CHE PERMETTONO L'AGGANCIO A UNA PORZIONE SPECIFICA DELLA MEMBRANA A CUI SI DEVONO FONDERSI.

ESISTE UN ALTRO SISTEMA DI TRASFERIMENTO DAL RETICOLO ENDOPLASMATICO ALL'APPARATO DI GOLGI, FORMATO SEMPRE DA UN SISTEMA RECETTORE-LIGANDO, CHE PERMETTE A PROTEINE CHE NON DEVONO ANDARE ALL'APPARATO DI GOLGI, DI ESSERE TRATTENUTE NEL RETICOLO ENDOPLASMATICO (NON TUTTE LE PROTEINE DEVONO NECESSARIAMENTE ANDARE VERSO IL PROCESSO DI INTEGRAZIONE). - ALCUNE PROTEINE SONO NECESSARIE ALL'INTERNO DEL RETICOLO: PER ESSERE TRATTENUTE SI ANDANNO A LEGARE AI RECETTORI DI MEMBRANA, RESTERANNO SEMPRE SULLA MEMBRANA DELLA VESCICOLA ANCHE QUANDO QUESTA SI ANDRÀ A FONDERSI CON L'APPARATO DI GOLGI E TORNERÀ INDIETRO AL RETICOLO ENDOPLASMATICO. SE LE VESCICOLE CONTORNASSERO INDIETRO, VI DAREBBE UN AUMENTO DI MEMBRANA CON CONSEGUENTE INGROSSAMENTO DELLE CISTERNE. INVECE LA MEMBRANA VIENE RECUPERATA ATTRAVERSO UN RITORNO DELLE VESCICOLE AL RETICOLO ENDOPLASMATICO.

MOLECOLE DI ACIDI ZIALICI (CARICHE NEGATIVE), MOLECOLE DI N-ACETILGLUCOSAMMINA, MANNOSIO, GALATTOSIO E GLUCOSIO. NON AVENGONO GLICOSILAZIONI SOLO SULL'ASPARAGINA HA ANCHE SULLA SERINA OTREOLINA E, IN PARTICOLARE, SUL GRUPPO OH (LEGAHE O-GLICOSILICO)

IL PROCESSO DI SINTESI PROSEGUE NELLE CISTERNE DOVE LA SEQUENZA SEGNALE SI LEGA AL TRASPORTATORE PROTEICO. LA SINTESI PROTEICA CONTINUA IN QUESTO MODO: UN POLIPEPTIDE, PUO' PER ESEMPIO ACCADERE, CHE DEBBA RESTARE NELLA MEMBRANA E NON DEBBA ESSERE RILASCIATO NEL LUME DEL RETICOLO. CIO' SI PUO' OTTENERE SE DURANTE LA SINTESI VIENE PRODOTTA UNA SEQUENZA DI AMMINOACIDI IDROFILI CHE VENGONO RICONOSCIUTI E SI BLOCCANO ALL'INTERNO DI UN TRASLOCATORE E NON PERMETTONO PIU' ALLA PROTEINA DI ENTRARE ALL'INTERNO DELLA CISTERNA. QUESTA SEQUENZA IDROFILICA BLOCCA LA PROTEINA E DI CONSEGUENZA LA SINTESI PROTEICA PORTERA' ALLA FORMAZIONE DEL RESTO DELLA PROTEINA VERSO IL CITOPLASMA (NON ENTRERA' PIU' ALL'INTERNO). FINITA LA SINTESI PROTEICA CON IL GRUPPO COOH CHE SI LIBERA, LA PEPTIDASI TAGLIA LA SEQUENZA SEGNALE. PERO' LA PROTEINA RIMANE INSERITA ALL'INTERNO DELLA MEMBRANA DEL RETICOLO ENDOPLASMATICO. IN REALTA' ACCADE CHE QANDO QUESTA SEQUENZA IDROFILICA ARRIVA NEL CANALE, QUESTO LA RICONOSCE, SI APRE E FA SI CHE QUESTA PROTEINA RILASCI NEL DOPPIO STRATO LIPIDICO QUESTA SEQUENZA. MENTRE LA SINTESI PROTEICA CONTINUA. QUINDI PRODUCE IL RESTO DELLA PROTEINA E SI LIBERA ANCHE L'ALTRA ESTREMITA'.

③ TRASFERIMENTO VESICOLARE:

DAL RETICOLO ENDOPLASMATICO LE PROTEINE GLICOSILATE E NON DEVONO COMunque ESSERE TRASFERITE ALL'INTERNO DELL'APPARATO DI GOLGI. IL TRASFERIMENTO AVIENE ATTRAVERSO VESICOLE. PERMETTE DI TRASFERIRE GROSSE QUANTITA' DI MOLECOLE DAL RETICOLO ENDOPLASMATICO RUGOSO ALL'APPARATO DI GOLGI.

L'APPARATO DI GOLGI

E' UN SISTEMA DI MEMBRANE UN PO' PARTICOLARE, UN ORGANELLO ASSESTANTE SCOPERTO DA GOLGI TRAMITE TECNICHE DI IMPREGNAZIONE CROMOARGENTICA (METODI ISTOLOGICI CHE PERMETTONO DI IDENTIFICARE L'APPARATO DI GOLGI: IMPREGNAZIONE CROMOARGENTICA, FATTO DI SALI DI CROMO E DI ARGENTO CHE PRECIPITANO PROBABILMENTE PERCHE' SONO PRESENTI PEGLI ENZIMI CHE RIDUCONO QUESTI METALLI, OPPURE CON ACIDO OSSALICO, QUEL COLORE CHE SI USA IN MICROSCOPIA ELETTRONICA PERCHE' VIENE RIDOTTO ANCHE QUESTO DA PARTICOLARI ENZIMI PRESENTI NEL GOLGI. E' UN SISTEMA FORMATO DA CISTERNE DIVISO IN VARIE PORZIONI.

• PORZIONE CIS (LA PARTE PIU' VICINA ALL'APPARATO DI GOLGI);

• PORZIONE MEDIALE

• PORZIONE TRANS (LA PIU' LONTANA)

• ESISTE UNA ALTRA PARTE DETTA TGN (TRANS GOLGI NETWORK) PIU' DISOMOGENEO. RETICOLO DI TUBOLI CHE SI TROVA NELLA PARTE PIU' ESTERNA DELL'APPARATO, VERSO LA MEMBRANA

SONO PORZIONI CHE POSSIEDONO UNA LORO IDENTITA' E E' VISTO CHE NELLE VARIE PORZIONI SI REALIZZANO PROCESSI DI TRASFORMAZIONE E DI SINTESI DI VARI, SPECIFICI.

APPARATO DI GOLGI:

È UN ORGANELLO FACILE DA IDENTIFICARE. IN ALCUNE CELLULE PUÒ ESSERE MOLTO ESTESO. NELLE CELLULE NEURONALI È CIRCOLARE E GIRATUTTO INTORNO AL NUCLEO. IN ALTRE CELLULE POSSONO ESSERE DIVERSI APPARATI DI GOLGI. (CELLULE DEL TESTICOLO). NELLE CELLULE GERMINALI PORTA ALLA FORMAZIONE DI ORGANELLI CHE RESTANO NELLA CELLULA E DIVENTANO PARTE IMPORTANTE DEL PROCESSO DI TRASFORMAZIONE. AD ESEMPIO L'ACROSOMA, UN ORGANELLO CHE SI FORMA MEDIANTE LA FUSIONE DI VESICOLE PROVENIENTI DALL'APPARATO DI GOLGI, CHE SI UNISCONO A FORMARE UNA GRANDE VESICOLA CONTENENTE ENZIMI LISOSONIALI, CHE PERIRANNO ALLO SPERMATOZOO DI ATTRAVERSARE IL CILINDRO OVOFORO, QUELLO CHE CIRCONDA L'OVOCITO.

L'APPARATO DI GOLGI È SUDDIVISO IN UNA SUPERFICIE CIS, PIÙ VICINA AL RETICOLO ENDOPLASMATICO (VERSO IL NUCLEO, POICHÉ NELLE CELLULE SECCERNENTI SI TROVA NELLA PORZIONE APICALE DELLA CELLULA), UNA ZONA INTERMEDIA E UNA PORZIONE TRANS. DA ENTRAMBI I LATI ESISTE UN COMPONENTE IRREGOLARE FORMATA DA TUBOLI DEFINITA RETICOLO CIS E RETICOLO TRANS DEL GOLGI. LE VARIE COMPONENTI SONO DIVERSE PER LE PARTICOLARI MOLECOLE ENZIMATICHE CHE VI SI TROVANO INDIVIDUATE. CON IL METODO ISTOCHIMICO DELL'IMPREGNATIONE ARGENTICA.

• MODIFICARE UNA PROTEINA IN OLIGOSACCARIDE:

NELL'APPARATO DI GOLGI AVIENE LA TRASFORMAZIONE DI UN OLIGOSACCARIDE, AGGIUNTO ALL'ASPARAGINA DEL RETICOLO ENDOPLASMATICO, E VIENE TRASFORMATO MEDIANTE PROCESSI DI RIMOZIONE E SOSTITUZIONE DI ALCUNI ZUCCHERI. LA RIMOZIONE DEGLI ZUCCHERI HA INIZIO NEL RETICOLO ENDOPLASMATICO, MEDIANTE GLUCOSIDASI E MANNOSIDI (RIMUOVONO IL GLUCOSIO E IL MANNOSIO). LA PROTEINA VIENE TRASPORTATA NELL'APPARATO DI GOLGI E QUI POSSONO AVVENIRE, NELLE CISTERNE, UNA SERIE DI MODIFICAZIONI SUCCESSIVE CHE PORTANO ALLA FORMAZIONE DI UNO SPECIFICO OLIGOSACCARIDE PER OGNI DETERMINATA PROTEINA. IN PRATICA ACCADE CHE NELLA PORZIONE CIS DELL'APPARATO DI GOLGI AVIENE LA FOSFORILAZIONE DELLE PROTEINE. GLI ENZIMI DEI LISOSONI SI RIVERSANO NELL'APPARATO DI GOLGI SENZA UN SISTEMA CHE PERMETTA ALLO STESSO APPARATO DI RICONOSCERLE, SI PERDEREBBE INSIEME A TUTTE LE ALTRE PROTEINE SOLUBILI. POICHÉ LA MAGGIOR PARTE DEGLI ENZIMI LISOSONIALI POSSIEDONO UNA DECINA DI NUCLEOTIDI CHE PUÒ ESSERE RICONOSCIUTA POICHÉ SEMPRE HA OGGI, UN ENZIMA CATALIZZA LA FOSFORILAZIONE DEL MANNOSIO PRESENTI SULL'OLIGOSACCARIDE DELLE PROTEINE LISOSONIALI. SUCCESSI VARIANTI SULLE VARIE REGIONI UNA GENERICA PROTEINA VA INCONTRO A PROCESSI DI TRASFORMAZIONE:

- CIS → RIMOZIONE DEL MANNOSIO
 - INTERMEDIA → AGGIUNTA DI N-ACETILGLUCOSIAMINA
 - TRANS → AGGIUNTA DI GALATTOSIO
 - TGN → AGGIUNTA DI ACIDO SIALICO
- LE TRASFORMAZIONI SONO CATALIZZATE DA GLICOSILTRANSFERASI. LA TRASFORMAZIONE POSSO PROCEDERE IN DUE VIE DIVERSE:
- FORMAZIONE DI LISOSONI
 - ALL'INTERNO DI VESICOLE DI SECREZIONE

RISCHIANDO: LA FUNZIONE DELL'APPARATO DI GOLGI È QUELLA DI MODIFICARE IN MODO DEFINITIVO E DARE UNO STAMPO DI OLIGOSACCARIDI AD UNA GLICOPROTEINA.

C'ISSONO ALTRE MOLECOLE LEGATE A LUNGHE CATENE DI ZUCCHERI. INFATTI LE GLICOPROTEINE SONO MOLECOLE COMPOSTE PER LA MAGGIOR PARTE DI AMMINOACIDI. (UNA CATENA POLIPEPTIDICA CHE RAPPRESENTA IL PESO MOLECOLARE MAGGIORE DELLA PROTEINA) E, LEGATE ALL'ASPARAGINA, ALLA SERINA O ALLA TREONINA, DEGLI OLIGOSACCARIDI IN MINIMA QUANTITA', NON PREVALENTI RISPETTO ALLA PROTEINA. ESISTONO MOLECOLE PIU' COMPLESSE, POSTE ALL'ESTERNO DELLA CELLULA, CHE CONTENGONO UNA GRANDE QUANTITA' DI ZUCCHERI: UNA DI QUESTE SONO I PROTEOGLICANI. I PROTEOGLICANI POSSIEDONO GRANDI QUANTITA' DI CATENE POLISACCARIDICHE E PESO MOLTO ELEVATO. ANCHE QUESTI PROTEOGLICANI SONO PRODOTTI NELL'APPARATO DI GOLGI POICHE' LA SINTESI DELLA PORZIONE GLUCIDICA INIZIA NEL RETICOLO E SI CONCLUDE NELL'APPARATO DI GOLGI. I PROTEOGLICANI SI ANDRANNO POI A RIVERSARE NELLA MATRICE EXTRACELLULARE. ANCHE LA MUCINA E' PRODOTTA NELL'APPARATO DI GOLGI. LA MUCINA E' IL MUCO CHE SI FORMA NELLE CELLULE CHE RIVESTONO L'EPITELIO DI TUTTE LE MUCCOSE. IL MUCO E' FORMATO ESSENZIALMENTE DA POLISACCARIDI NEUTRI CON UNA PICCOLA COMPONENTE PROTEICA. UNA MOLECOLA, UNA VOLTA PRODOTTA NELL'APPARATO DI GOLGI, DEVE ESSERE INDIRETTA VERSO IL SUO DESTINO FINALE.

● SECREZIONE:

SE LA PROTEINA PRODOTTA DALL'APPARATO DI GOLGI E' UNA PROTEINA DI SECREZIONE, DEVE ANDARE VERSO LA MEMBRANA PLASMATICA ATTRAVERSO VESICOLE CHE SI ANDRANNO A FONDERE COLLA MEMBRANA MEDIANTE IL PROCESSO DELLA ESOCITOSI (INVIA ALL'ESTERNO DELLA CELLULA I PRODOTTI DI SECREZIONE). CI SONO DUE TIPI DI SECREZIONE:

● SECREZIONE COSTITUTIVA

● SECREZIONE REGOLATA

- LA SECREZIONE COSTITUTIVA AVVIENE AUTOMATICAMENTE OGNI VOLTA CHE VIENE PRODOTTA UNA CERTA QUANTITA' DI UN DETERMINATO COMPOSTO (PROTEINA, ORMONI STEROIDE). LA VESICOLA SI FORMA DALL'APPARATO DI GOLGI, VA DIRETTAMENTE ALLA MEMBRANA, SI FONDE E RIVERSA ALL'ESTERNO IL SUO CONTENUTO. UN TIPO DI SECREZIONE DI QUESTO GENERE SI VERIFICA A CARICO DELLE CELLULE DEL SISTEMA IMMUNITARIO CHE PRODUCONO ANTICORPI: LA SECREZIONE DI ANTICORPI DA PARTE DELLE PLASMA CELLULE E COSTITUTIVA. INFATTI DURANTE LA PRODUZIONE GLI ANTICORPI NON VENGONO ACCUMULATI MA SONO RIVERSATI ALL'ESTERNO. - CI SONO DEI CASI IN CUI LA SECREZIONE DEVE AVVENIRE IN PARTICOLARI MOMENTI. QUINDI LA CELLULA PRODUCE LE PROTEINE E LE ACCUMULA FACENDO SI CHE LA SECREZIONE POSSA AVVENIRE QUANDO C'E' UNO STIMOLO DALL'ESTERNO. LO STIMOLO, CHE AGISCE ATTRAVERSO RECETTORI DI MEMBRANA E LIBERAZIONE DI IONI CALCIO, FA SI CHE LE VESICOLE RIVERSINO IL CONTENUTO ALL'ESTERNO. QUINDI PRIMA VENGONO FORMATE E CONSERVATE NELLA PORZIONE APICALE DEL CITOPLASMA E AL MOMENTO OPPORTUNO VENGONO FATTE FONDERE CON LA MEMBRANA PER RIVERSARE IL CONTENUTO. CIO' SI VERIFICA, AD ESEMPIO, NEL PANCREAS: PRODUCE ENZIMI DI DIGESTIONE CHE VENGONO RIVERSATI NEL DUODENO NEL MOMENTO IN CUI RICEVE LO STIMOLO DAGLI ORMONI GASTRICI.

N.B.: DAL RETICOLO ENDOPLASMATICO LE PROTEINE SINTETIZZATE PASSANO ALL'APPARATO DI GOLGI. QUI POSSONO ANDARE INCONTRO A PROCESSI DI SECREZIONE OPPURE DIVENTARE COMPONENTI DEI LISOSOMI. OLTRE ALLE PROTEINE LIBERE NELLA VESCIOLA CI SONO LE PROTEINE DI MEMBRANA CIOE' QUELLE PROTEINE CHE DEVONO DIVENTARE PARTE DELLA MEMBRANA PLASMATICA E QUINDI GIÀ DALL'INIZIO VENGONO PRODOTTE CON UN MECCANISMO PARTICOLARE. QUELLE PROTEINE CHE RESTANO INSERITE NELLA MEMBRANA VENGONO COMUNQUE TRASFERITE ATTRAVERSO LE VESICOLE, VANNO NELL'APPARATO DI GOLGI E HANNO QUELLE CHE SI ESPONONO DA UN COMPARTIMENTO ALL'ALTRO RESTANO SEMPRE CON LA PORZIONE GLUCIDICA RIVOLTA VERSO L'INTERNO DELLA CISTERNA PER ESSERE MODIFICATA DALL'APPARATO DI GOLGI SUCCESSIVAMENTE SI FORMANO DELLE VESICOLE CHE ANDRANNO A FONDERSI CON LA MEMBRANA PLASMATICA E APRENDOSI, FARANNO SÌ CHE LA PROTEINA SIA ESPOSTA CON GLI ZUCCHERI VERSO L'ESTERNO E LA PARTE RESTANTE VERSO L'INTERNO. IN PRATICA LA PARTE INTERNA DELLE CISTERNE CORRISPONDE ALL'ESTERNO DELLA CELLULA. QUALUNQUE COSA SI TROVI ALL'INTERNO DI UNA VESICOLA, QUANDO SI ANDRÀ A FONDERSI CON LA MEMBRANA PLASMATICA, CIÒ CHE ORA È ALL'INTERNO SI TROVERÀ ALL'ESTERNO. È COME SE L'AMBIENTE EXTRACELLULARE SIA SIMILE ALL'INTERNO DELLE VESICOLE. LA CELLULA È TUTTO CIÒ CHE STA PARTE DEL CITOPLASMA È TUTTO CIÒ CHE È NELLE VESICOLE PUÒ AVERE RAPPORTI CON L'ESTERNO.

LISOSOMI

È UN ORGANELLO IMPORTANTE CHE SI TROVA IN QUASI TUTTE LE CELLULE MA IN ALCUNE CELLULE LA QUANTITÀ PUÒ ESSERE MAGGIORE CHE IN ALTRE. CIÒ ACCADE, IN PARTI COME, NEGLI ELEMENTI CELLULARI CHE FAGOCITANO, CHE INGERISCONO GROSSE QUANTITÀ DI MATERIALE ESTRANEO DALL'ESTERNO. QUESTE CELLULE SONO ANCHE CHIAMATE FAGOCITI PROFESSIONALI. SONO:

- MACROFAGI

- LEUCOCITI NUCLEOFILI

IL LISOSOMA È UN ORGANELLO ETEROGENEO SIA IN DIMENSIONI CHE IN ASPECTO: PUÒ ESSERE ADEBASTANZA OMogeneo ALL'INTERNO (CONTENERE MATERIALE ELETTRAIDENSO) OPPURE PRESENTARE DEGLI AGGREGATI PARTICOLARI. LE DIMENSIONI POSSONO ESSERE VARIABILI A SECONDA CHE SIA UN LISOSOMA PRIMARIO O SECONDARIO. QUINDI LA MORFOLOGIA DI QUESTI ORGANELLI VARIA A SECONDA DI COSA QUESTO ORGANELLO HA FATTO. SE HA DISTRUTTO DEI BATTERI PUÒ AVERE ALL'INTERNO CIÒ CHE RIMANE QUINDI PUÒ POSSEDERE AGGREGATI DI MATERIALE CHE LO RENDONO DICOMogeneo. UN LISOSOMA NON ANCORA ATTIVO, PRIMARIO, APPENA FORMATO, APPARE OMogeneo, PIÙ PICCOLO, REGOLARE. IL DIAMETRO OSCILLA TRA 0,5 MICRON A 1-1,5 MICRON. IL PROCESSO DELLA FAGOCITOSI RIGUARDA L'INTERALIZZAZIONE DI MATERIALE CORPUSCOLATO. IL MACROFAGO È DIVERSO DALLE ALTRE CELLULE PERCHÉ IN GRADO DI INGERIRE DEI MICROORGANISMI O DEL MATERIALE INERTE DI NOTEVOLI DIMENSIONI.

AD ESEMPIO I LEUCOCITI NUCLEOFILI, DOVE C'È UNA GRANDE QUANTITÀ DI BATTERI, ACCORRONO A FAGOCITARLI FACENDO FONDERSI I LORO LISOSOMI CON LA PARETE BATTERICA. INFATTI IL PUS È UNA GROSSA QUANTITÀ DI LEUCOCITI NUCLEOFILI CHE HANNO INCOLORATO BATTERIE SODDIMENTI.

PER IDENTIFICARE UNA CELLULA FAGOCITA PROFESSIONALE CON VARI METODI: INIETTANDO IN UN ANIMALE DEI COLORANTI COLLOIDALI (COME IL TRITANBLU O PARTICELLE DI CARBONE), VERRANNO I COLORANTI INTERNAZIONATI SOLO DALLE CELLULE CHE HANNO UN'ATTIVITÀ FAGOCITICA. IN SEGUITO

È DETTA GRANULOPESSIA LA CAPACITÀ DI TRASFERIRE GRANULI ALL'INTERNO. QUANDO UN BATTERIO VIENE IN CONTATTO CON UNA SUPERFICIE CELLULARE, RICONOSCIUTO COME PARTICELLA ESTRANEA, IL MACROFAGO EMETTE DEGLI PSEUDOPODI, DELLE PROTUBERANZE, CHE AVVOLGERANNO IL BATTERIO E LO PORTERANNO ALL'INTERNO DELLA CELLULA. QUINDI LA VESCICOLA CHE PORTA IL BATTERIO NEL CITOPLASMA SI ANDRÀ A FONDERSI CON IL LISOSOMA PRIMARIO E FARÀ SÌ CHE GLI ENZIMI QUI CONTENUTI POSSANO DISTRUGGERE IL BATTERIO (SI PARLA DI FAGOLISOSOMA E DI LISOSOMA SECONDARIO. QUANDO È AVVENUTA LA DIGESTIONE DEL MICROORGANISMO IL LISOSOMA PUÒ ESSERE COINVOLTO ANCHE NEI PROCESSI DI ELIMINAZIONE CELLULARE DI QUEI COMPONENTI CHE NON SONO PIÙ UTILI ALLA CELLULA STESSA, CHE SONO INVECCHIATI, CHE DI SONO MODIFICATI:

- AUTOFAGIA. QUANDO UN ORGANELLO DELLA CELLULA, AD ESEMPIO UN MITOCONDRIO, È INVECCHIATO E DEVE ESSERE ELIMINATO. IN QUEL CASO IL MITOCONDRIO VIENE PRIMA CIRCONDATO DALLA MEMBRANA DI RETICOLO ENDOPLASMATICO CHE SI VA A FONDERSI CON I LISOSOMI PER PERMETTERE LA DISTRUZIONE DEL MITOCONDRIO.
- FAGOCITOSI. SI PORTA ALLA DISTRUZIONE DI BATTERI O CORPI ESTRANEI PORTATI NELLA CELLULA. QUANDO QUESTI VENGONO IN CONTATTO CON IL LISOSOMA.

● ENDOCITOSI È UN PROCESSO CHE PORTA ALL'INTERNALIZZAZIONE DI MATERIALE DALL'ESTERNO ALL'INTERNO DELLA CELLULA. È UN PROCESSO CHE RIGUARDA OIA MATERIALE LIQUIDO CHE CORPUSCOLARE. IN REALTÀ PUÒ ESSERE DIVISA IN DUE DIVERSI PROCESSI:

- LA PINOCITOSI → INTERNALIZZAZIONE DI MATERIALE LIQUIDO.
 - LA FAGOCITOSI → INTERNALIZZAZIONE DI GROSSE PARTICELLE.
- ORMAI SI PARLA NEL CASO DI INTERNALIZZAZIONE DI PICCOLE MOLECOLE DI ENDOCITOSI, E DI FAGOCITOSI. QUANDO SI TRATTA DI MATERIALE DI GROSSE DIMENSIONI.

● IL PROCESSO DI ENDOCITOSI AVVIENE TRAMITE DEI RECOGNITORI CHE PERTENONO ALLA CELLULA DI RICONOSCERE LE MOLECOLE CHE DEVONO ENTRARE NELLA CELLULA. PER POTER ESSERE RICONOSCIUTE LE MOLECOLE DEVONO ESSERE COLLE MEMBRANA. RECEPTORI, LEGANO ALLA SUPERFICIE E ATTRAVERSO LA FORMAZIONE DI VESCICOLE, VENGONO PORTATE ALL'INTERNO.

● IL PROCESSO DI FAGOCITOSI PERMETTE ALLA CELLULA DI INTERNALIZZARE MATERIALI DI GROSSE DIMENSIONI. IL FAGOCITO SI VA A FONDERSI CON IL LISOSOMA. GLI ENZIMI SONO RIVERSATI NELLA VESCICOLA. SI FORMA IL FAGOLISOSOMA, ORGANELLO IN CUI AVVIENE LA DIGESTIONE CHE, UNA VOLTA TERMINATA, SI TRASFORMA IN CORPO RESIDUO. NON TUTTI I COMPONENTI POSSONO ESSERE ELIMINATI. ALCUNI LI RESTANO ALL'INTERNO, ALTRI POSSONO ATTRAVERSARE LA MEMBRANA DEL LISOSOMA E FINIRE NEL CITOPLASMA. POSSONO FORMARE DEL RIGHEMENTO O FONDERSI CON LA MEMBRANA ED ELIMINARE GLI SCARTI DEL PROCESSO DI DIGESTIONE.

IL LISOSOMA È CARATTERIZZATO DA UNA SERIE DI ENZIMI CHE ORIGINANO DAL RETICOLO ENDOPLASMATICO, VANNO ALL'APPARATO DI GOLGI. QUINDI SONO ESSERE PORTATI ALL'INTERNO DEL LISOSOMA. QUESTI ENZIMI DIGERISCONO GLI ACIDI NUCLEICI, LE PROTEINE, GLI ZUCCHERI, I LIPIDI, GRUPPI FOSFATO E SOLFATO. FUZIONANO A PH ACIDO (UN LISOSOMA NUOVO HA PH INTORNO A 5). QUESTI VALORI DI PH SI OTTENGONO IN SEGUITO ALL'AZIONE DI POMPE PROTONICHE CHE STANNO SULLA MEMBRANA DEL LISOSOMA, CHE TRASFERISCONO IONI H ALL'INTERNO UTILIZZANDO ATP E ABBASSANO IL PH. TRA GLI ENZIMI DEI LISOSOMI CI SONO:

- - NUCLEASI DIGERISCONO GLI ACIDI NUCLEICI
- PROTEASI DIGERISCONO LE PROTEINE
- GLUCOSIDASI DIGERISCONO I CARBOIDRATI
- LIPASI DIGERISCONO I LIPIDI
- FOSFORILASI DIGERISCONO I LIPIDI CHE CONTENGONO UN GRUPPO FOSFATO

ESISTONO DELLE PROTEINE SPECIFICHE DELLA MEMBRANA LISOSOMIALE. INFATTI, VIENE EVITATA L'AUTODISTRUZIONE DEI LISOSOMI AD OPERA DEI SUOI ENZIMI, PROPRIO GRAZIE ALL'ESISTENZA SULLA MEMBRANA DI PARTICOLARI GLICO-PROTEINE CHIAMATE IGA. QUESTE PROTEINE, SUDDIVISE IN DUE CATEGORIE (IGA A E IGA B), FANNO DA PROTEZIONE: GLI ZUCCHERI DI QUESTE GLICO-PROTEINE INTRINSECHE DI MEMBRANA SONO RIVOLTI VERSO L'INTERNO DELLA MEMBRANA BLOCCANDO L'AZIONE DEGLI ENZIMI LISOSOMIALI. CI SONO MUTAZIONI A CARICO DI PROTEINE LISOSOMIALI O A CARICO DI ALTRI ORGANI, QUALI MICROTUBOLI O MITOCONDRI, CHE PORTANO A MALATTIE E MORTE, POICHÉ MANCANO ENZIMI CHE FERMETTONO UN CERTO TIPO DI METABOLISMO.

I LISOSOMI DI REGOLA FORMARE SOLTANTO SE CI SONO MECCANISMI DI RICONOSCIMENTO DELLE PROTEINE LISOSOMIALI CHE PERMETTONO ALL'APPARATO DI GOLGI DI CATTURARE QUESTE PROTEINE E DI TRASFERIRLE NEI LISOSOMI. IL RICONOSCIMENTO AVVIENE IN QUESTO MODO: LA MAGGIOR PARTE DEGLI ENZIMI LISOSOMIALI CONTENGONO DELLE SEQUENZE SPECIFICHE. QUANDO UN ENZIMA ARRIVA AL RETICOLO CIS DELL'APPARATO DI GOLGI, VIENE RICONOSCIUTO E SI LEGA A QUESTI ENZIMI CHE LI RICONOSCONO. AGGIUNGONO A QUESTO ZUCCHERO UN FOSFATO. QUINDI LA PROTEINA LISOSOMIALE VIENE MARCATA PER ESSERE RICONOSCIUTA ANCHE IN SEQUITO (FOSFORILAZIONE DEL MANNOSIO). SUCCESSIVAMENTE LA PROTEINA FOSFORILATA VA AVANTI TRA LE CISTERNE E GIUNGE NEL TRANS GOLGI NETWORK. QUI TROVA UN RECIETTORE DI MEMBRANA, IL RECIETTORE PER IL MANNOSIO SEI FOSFATO (MPR), INSERITO NELLA MEMBRANA PLASMATICA. GLI ENZIMI LISOSOMIALI SI LEGANO IN CORRISPONDENZA DI QUESTO RECIETTORE E VENGONO BLOCCATI. TUTTE LE ALTRE PROTEINE NON VI SI LEGANO. QUINDI, FORMANDO UN CERTO NUMERO DI RECIETTORI LEGATI AD ENZIMI LISOSOMIALI, SI POSSONO FORMARE DELLE VESICOLE RIVESTITE DA DUE COMPONENTI: LE ADATTINE E LE CLATRINE. LA CLATRINA PERMETTE LA FORMAZIONE DELLA VESICOLA. QUANDO SI SARÀ FORMATA PERDERÀ IL RIVESTIMENTO. QUINDI IL COMPITO DEL RIVESTIMENTO È DI CONTENERE UN CERTO NUMERO DI RECIETTORI, E DI FAR FORMARE LA VESICOLA. ORA LA VESICOLA SI VA A LEGARE AD UN SISTEMA DI VESICOLE POSTE VICINO ALL'APPARATO DI GOLGI (ENDOSOMI). ESISTONO DUE COMPARTIMENTI ENDOSOMIALI: - ENDOSOMI PRECOCI O CORTICALI → POSTI VICINO ALLA MEMBRANA PLASMATICA - ENDOSOMI TARDIVI O PERINUCLEARI → POSTO VICINO ALL'APPARATO DI GOLGI. ENDOSOMI SONO VESICOLE UN PO' PIÙ GRANDI CHE SISTANO TRASFORMANDO IN LISOSOMI. PROBABILMENTE L'ENDOSOMA PRECOCE È PRECURSORE DELL'ENDOSOMA TARDIVO. GLI ENDOSOMI POSSIEDONO UN PH LEGGERMENTE ACIDO (INTORNO A 6) CHE PERMETTE LA DISSOCIAZIONE DELL'ENZIMA LISOSOMIALE E LA LIBERAZIONE DEL RECIETTORE. LE VESICOLE TRASPORTANO ANCHE TUTTE LE PROTEINE UTILI AL FUNZIONAMENTO DEL LISOSOMA: GLICO-PROTEINE DI MEMBRANA E LE POMPE PROTONICHE CHE AUMENTERANNO PER FORMARE IL LISOSOMA MATURO. RUOLO DEGLI ENDOSOMI NELLE ENDOCITOSI: LE PROTEINE LISOSOMIALI VENGONO RICONOSCIUTE DAI RECIETTORI MPR, CHE LE LEGANO. PER FORMARE LA VESICOLA SERVE UN RIVESTIMENTO DI CLATRINA. LE VESICOLE GEMMANO DAL TRANS GOLGI E VANNO A FONDERSI CON GLI ENDOSOMI PERINUCLEARI. A QUESTO LIVELLO ARRIVANO ANCHE LE VESICOLE DI ENDOCITOSI, CHE PORTANO ALL'INTERNO DELLA CELLULA SOSTANZE CHE SI SONO LEGATE SULLA SUPERFICIE ATTRAVERSO L'ENDOCITOSI MEDIATA DA RECIETTORI. SI VERIFICA UNA CONVERGENZA DI ENDOCITOSI E FORMAZIONE DEI LISOSOMI. L'ENDOCITOSI MEDIATA DA RECIETTORI UTILIZZA VESICOLE RIVESTITE DI CLATRINA, CHE CONTENGONO RECIETTORI, E PORTA LE VESICOLE NELLA CELLULA. NELLA PORZIONE PIÙ ALTA DELLA CELLULA SONO SITUATI GLI ENDOSOMI CORTICALI, VESICOLE PIÙ GRANDI CHE SI FORMANO PER FUSIONE DI VESICOLE DI ENDOCITOSI, PERDENDO LA CLATRINA E LA MOLECOLA SI VIENE A TROVARE NEL COMPARTIMENTO DEGLI ENDOSOMI CORTICALI. AVENDO UN PH LEGGERMENTE ACIDO FA DA STACCARE IL LIGANDO DAL SUO RECIETTORE. QUINDI IL LIGANDO RIMANE LIBERO ALL'INTERNO DELL'ENDOSOMA E IL RECIETTORE PUÒ ESSERE RICICLATO. IN ALGUNE CELLULE I RECIETTORI POSSONO ESSERE DEGRADATI E NON TORNARE ALLA MEM-

A FONDERE CON GLI ENDOZOMI PERINUCLEARI. QUESTI CONTENGONO LE PROTEINE LISOZOMIALI, ARRIVATE DALL'APPARATO DI GOLGI, E LE COSTANZE CHE PROVENGONO DALL'ESTERNO. QUINDI IL LISOZOMA DEVE LA FORMAZIONE IL CUI PROCESSO IN CUI PARTECIPANO DUE VIE DIVERSE: LA FORMAZIONE DI VESCICOLE PROVENIENTI DAL GOLGI E CHE FORTANO GLI ENZIMI LISOZOMIALI LA VESCICOLA NON SI VA A FONDERE CON UN LISOZOMA GIÀ MATURO. SI FONDONO LE VESCICOLE PROVENIENTI DAL GOLGI CON GLI ENDOZOMI CORTICALI DANDO ORIGINE A ENDOZOMI PIÙ MATURI, GLI ENDOZOMI PERINUCLEARI. QUESTI HANNO UN PH ACIDO E LE GLICOPROTEINE DEI LISOZOMI, E SI TRASFORMANO IN LISOZOMI CON IL TEMPO. PIÙ VESCICOLE PROVENIENTI DAL GOLGI RICEVONO E PIÙ ENZIMI LISOZOMIALI VENGONO RIVERSATI NEGLI ENDOZOMI. CONTEMPORANEAMENTE AVVIENE LA FUSIONE CON LE VESCICOLE PROVENIENTI DALL'ENDOCITOSI E LE COSTANZE PROVENIENTI DALL'ESTERNO ENTRANO NEL LISOZOMA E QUI VENGONO DIGERITE E TRASFORMATE. IL LISOZOMA MATURO È DIVERSO DALL'ENDOSOMA PERINUCLEARE PERCHÉ HANNO PIÙ RECETTORI PER GLI ENZIMI LISOZOMIALI. PERCHÉ TORNANO INDENTRO E NON VENGONO PIÙ ASSIUNTI. CONTIENE, INOLTRE, UNA GRANDE QUANTITÀ DI GTP, PROTEINE LISOZOMIALI DI MEMBRANA, PER PROTEGGERE LA MEMBRANA LISOZOMIALE DAGLI ENZIMI STESSI. AL CONTRARIO GLI ENDOZOMI CONTENGONO UN ELEVATO NUMERO DI RECETTORI PER GLI ENZIMI LISOZOMIALI (CHE CONTINUANO AD ARRIVARE) E POCHIE GTP PERCHÉ SI DEVONO ANCORA TRASFORMARE IN LISOZOMI.

IL COLESTEROLO E LA MOLECOLA VIENE TRASPORTATA IN UN GRANDE AGGREGATO MACROMOLECOLARE (LDL) CHE CONTIENE UNA PORZIONE PROTEICA, UNA LIPIDICA E DEL COLESTEROLO. QUANDO L'LDL AUMENTA MOLTISSIMO NEL SANGUE LA SITUAZIONE DIVENTA PATOLOGICA. PER DIMINUIRE LA QUANTITÀ LA CELLULA LO DEVE INTERNALIZZARE. SE LA CELLULA NON È IN GRADO DI PORTARLO ALL'INTERNO LA CONCENTRAZIONE DI COLESTEROLO NEL SANGUE DIVENTA MOLTO ALTA. LA PARTICELLA DI LDL SI LEGA AL RECETTORE, QUESTO CONFLUISCE AL LIVELLO DEL PUNTO IN CUI C'È LA CLATRINA IN MODO DA FARE DIVENTARE RETANTI. SI FORMA UNA VESCICOLA CHE PERDE IL RIVESTIMENTO E SI FONDE CON L'ENDOSOMA CORTICALE. QUIL PH È MINORE E SI STACCA LDL DAL RECETTORE. QUESTO PUÒ ESSERE RICICLATO. MENTRE LDL VIENE LIBERATO NEL LISOZOMA E DIGERITO. IL COLESTEROLO VIENE LIBERATO NEL CITOPLASMA E UTILIZZATO DALLA CELLULA PER PRODURRE MEMBRANA E ALCOOLI STEREOIS. SE C'È UNA ALTERAZIONE AL LIVELLO DEL RECETTORE, QUESTO NON RIESCE A LEGARE LDL E QUINDI IL COLESTEROLO RIMANE NEL SANGUE. SE C'È UNA LESIONE ALLA PARTE INTERNA DELL'LDL, QUESTO LEGA IL RECETTORE, MA NON PUÒ ESSERE PORTATO ALL'INTERNO DELLA CELLULA PERCHÉ LA PORZIONE INTERNA DEL RECETTORE FASI CHE, MENTRE QUESTO SI MUOVE VELOCEMENTE ALL'INTERNO DELLA MEMBRANA, NEL MOMENTO IN CUI SI SCONTRA CON LA CLATRINA SI BLOCCA E NON SI FORMERANNO LE VESCICOLE PER PORTARE ALL'INTERNO. NELLA CELLULA ABBIAMO DUE TIPI DI VESCICOLE:

- VESCICOLE RIVESTITE DA COTOMERI CHE NON HANNO UN ASPETTO SPESO.
- VESCICOLE RIVESTITE DA CLATRINA, IL CUI RIVESTIMENTO RISULTA VISIBILE.

MENTRE LE PRIME TRASPORTANO MATERIALE NON LEGATO A RECETTORI MA LIBERO NELLA VESCICOLA, LE SECONDE TRASPORTANO MATERIALE LEGATO A RECETTORI DELLA MEMBRANA. ESISTE UNA ALTRA CATEGORIA DI VESCICOLE NON RIVESTITE DI CLATRINA INDIPENDENTIBILI NELLA SEGREZIONE COSTITUTIVA. NELLA SEGREZIONE REGOLATA SI VONO INVECE VESCICOLE RIVESTITE DI CLATRINA CHE SI STACCANO DALL'APPARATO DI GOLGI E SI VANNO A POSIZIONARE TRA L'APPARATO DI GOLGI E LA MEMBRANA PLASMATICA. LA CLATRINA ASPETTA UN SEGNALE DALL'ESTERNO CHE SI LEGA A UN RECETTORE, FA AUMENTARE LA CONCENTRAZIONE DI CALCIO E STIMOLA LA SEGREZIONE.

Il citoscheletro è una componente cellulare molto importante per la gran parte delle funzioni cellulari. Oltre ad essere un sostegno per la cellula, esso riveste anche funzioni di trasporto e di contrazione della cellula stessa. E' una struttura abbastanza complicata, costituita da diversi tipi di proteine diverse che si organizzano in vari modi. Volendo evidenziare questa struttura in una cellula avremmo delle grosse risposte sia nella parte corticale della cellula sia in alcune strutture specifiche quali ciglia o microvilli. Il citoscheletro è necessario quindi anche per quelle cellule che svolgono funzioni molto particolari. Ad esempio, in una cellula nervosa esso trasporta vescicole o organelli lungo la cellula. Esso inoltre da origine al *fuso mitotico* ed è il responsabile, tramite i filamenti di *actina*, della separazione della cellula madre in 2 cellule figlie (citodieresi). I cromosomi invece vengono separati dai microtubuli.

I componenti principali del citoscheletro sono:

Filamenti di actina (microfilamenti: 5-6 nm):

sono formati da proteine globulari (PM: 42000) che, alternate in un doppio filamento ad elica, formano delle catene bipolari. Per la formazione di un filamento di *actina* è necessaria l'idrolizzazione dell'ATP. Esistono circa 10 tipi di actine diverse.

La miosina più frequente nei muscoli è quella dai più lunghi filamenti, ma tra i vari tipi di miosina c'è n'è una con dimensioni minori che si attacca direttamente sulla superficie del composto da trasportare e, tramite lo scorrimento con l'*actina*, lo sposta nella cellula.

Nella fase precedente alla secrezione di alcune sostanze i microtubuli sono responsabili del trasporto delle vescicole verso l'esterno ma l'apertura delle vescicole avviene tramite l'interazione di actina e miosina.

I microfilamenti si trovano spesso vicino alla membrana nelle cellule polarizzate (quelle cilindriche che non hanno grandi rapporti con le altre cellule). In cellule più rotondeggianti l'*actina* attraversa tutta la cellula, contribuendo a stabilirne la forma e allo spostamento. I *fibroblasti* ad esempio (cellule del connettivo) hanno dei filamenti detti *da stress* fatti di actina che servono per resistere agli sforzi di tensione. Nelle cellule vicine alla matrice troviamo l'*actina* disposta parallelamente alla membrana e per far attaccare il materiale circostante (fibropectina, laminina, collagene) ci sono delle proteine trans-membrana. Queste proteine, agganciate all'*actina* interna della cellula tramite l'*integrina*, costituiscono il *protosoma* e l'*adesione focale*.

La miosina ha una distribuzione che tende ad interporre tra i filamenti di actina, come per permetterne lo scorrimento. Con delle opportune sostanze, estratte ad esempio dal fungo *amanita phalloides*, è possibile bloccare la depolimerizzazione dell'*actina*. Usando la *phalloidina* posso ottenere delle immagini statiche di queste fibre. Esistono altre sostanze che invece depolimerizzano l'*actina*. Altre sostanze, ad esempio il *Taxolo*, che impediscono la depolimerizzazione dei filamenti e dei microtubuli, vengono usate per la cura dei tumori perché non permettono la divisione cellulare delle fibre del fuso.

La molecola di actina semplice si chiama G-actina, il filamento completo F-actina. Per regolare la contrazione e l'interazione con la miosina esistono delle proteine associate ai microfilamenti: *tropomiosina* e *tropolina*. Queste proteine si attivano se legate a ioni Ca^{++} e permettono o meno lo scorrimento. Esistono altre sostanze, come *cal-modulina*, che attivano la *miosin-chinasi* che va a fosforilare la catena leggera della miosina, permettendole di legarsi all'actina). L' α -*chilina* è una proteina che invece serve a far legare l'actina con altre sostanze. **Funzione:** In collaborazione con la miosina rappresentano le fibre responsabili del movimento.

Filamenti intermedi (10 nm):

Rappresentano una categoria molto eterogenea. Sono collegati ai desmosomi, strutture di comunicazione tra cellule. Le *cheratine* (tomofilamenti) sono proteine presenti sia in forma basica che acida. Sono i costituenti di capelli e unghie. Esistono poi filamenti fatti da *dimentina* e *despina* e nelle cellule della glia troviamo la proteina *GFAP*.

Nelle cellule nervose del SNC troviamo poi la *periferina*. Normalmente la despina è più frequente nei muscoli mentre in maggiore quantità troviamo la dimentina, nelle cellule del tessuto mesenchimale. Esistono poi le lamine (a,b,c) nucleari che rivestono l'interno del nucleo, e fanno da ancoraggio ai cromosomi. I filamenti neuronali invece sono di tre tipi: leggeri (68000), intermedi (120000), pesanti (200000).

Funzione: Servono ad ancorare la cellula alle strutture circostanti, a sostenerla nell'ambiente circostante.

Microtubuli (25 nm):

Sono formati da una cavità centrale in cui intorno si dispongono 13 filamenti di *tubulina*. Ogni successione di proteine globulare è detta *proto-filamento*. Ognuno di questi è costituito da un'alternanza dimerica di tubulina α e β . La disposizione di questo dimero è orientata verso una delle estremità del microtubulo.

Dall'orientamento delle proteine varia la polarità del microtubulo e questo fa sì che tutta la struttura si accresca secondo una certa logica. Le due estremità hanno affinità diverse per la tubulina libera, perciò il microtubulo si allungherà più facilmente verso il polo positivo e si svolgerà sull'estremità negativa. L'estremità negativa volge verso i *centrioli*, mentre quella positiva verso la membrana citoplasmatica. Anche nelle *ciglia* o nei *flagelli* le estremità positive vanno sempre verso la parte più distale.

L'accrescimento avviene grazie all'idrolisi del GTP, che fornisce l'energia necessaria per i legami. Nella cellula il microtubulo è quindi la struttura più dinamica della cellula, proprio per questo processo di accrescimento detto *trade-melling*.

Ai microtubuli sono spesso associate delle proteine dette MAP. Facilitano lo spostamento di vescicole e macromolecole verso una delle estremità dei microtubuli. Le più importanti sono dineina (va verso estremità neg.) e chinesina (va verso estr. posit). Sono degli eterodimeri abbastanza pesanti e sono in grado di riconoscere gli adattatori presenti sulle vescicole da trasportare.

Funzione: (con proteine associate): costituiscono dei binari per lo spostamento delle macromolecole, Originano dai centrioli, nel centrosoma.

Nelle varie cellule troviamo diverse percentuali di questi componenti, in base alle necessità della cellula: una cellula muscolare, ad esempio avrà più filamenti di actina di una cellula epiteliale. Le cellule più ricche di microtubuli sono quelle nervose, le cellule dell'epidermide sono le più ricche di cheratine (fil. Interm.). Vediamo ora alcune strutture molto specifiche come :

Le ciglia, che servono per la puòizia delle vie respiratorie. Esse sono costituiti da un'assonema centrale, rappresentato da un'organizzazione di 9 coppie di microtubuli disposte intorno ad altre due coppie centrali. Ciascuna coppia esterna è formata da una sub-fibrilla A ed una B. La A è completa di 13 filamenti, la B ne ha sono 8-9. Le coppie centrale sono intere. Le ciglia su una cellula sono numerosissime e compiono 20-30 oscillazioni al secondo. L'oscillazione è di tipo pendolare e l'impulso iniziale consuma molta energia. A catalizzare l'idrolisi di ATP necessaria ci sarà una dineina assonemica. Essa è composta da 2 braccia che vanno dalla subfibrilla A alla subfibrilla B della coppia adiacente. Le braccia aderiscono sulla superficie delle *fibrille* e fanno slittare le coppie di microtubuli, che, essendo bloccati uno con l'altro, faranno piegare l'assonema. Attaccate all'assonema vi sono delle strutture accessorie: i raggi di congiunzione, la guaina esterna (fatta da proteine) e i *ponti di Nexina* (MILLEMILA...ehm).

Per studiare queste componenti è molto utile l'immuno-localizzazione. Evidenziando le proteine che ci interessano si nota che costituiscono una grossa quantità delle proteine totali. La tubulina ad esempio, origina dal centrosoma ed è disposta lungo tutta la membrana nucleare.

Il flagello è molto più lungo delle ciglia, ed è presente solo negli spermatozoi. Si muove con un movimento sinusoidale ed alla struttura dell'assonema sono aggiunte delle proteine di sostegno che rafforzano la struttura.

I centrioli sono molto basofili e quindi si vedono con coloranti basici. In una cellula sono 2 e sono disposti ortogonalmente tra loro. Ogni centriolo è formato da 9 triplette di microtubuli, senza coppie centrali. Ogni tripletta è costituita da una sub-fibrina A (completa), una B ed una C (incomplete). Sono disposte come le pale di un mulino. E' stata trovata inoltre una tubulina γ , che è la base di assemblaggio di tutti gli altri microtubuli. I centrioli si duplicano allontanandosi tra loro in fase G1 e raddoppiandosi. Vicino al centriolo iniziale si forma una piccola struttura detta procentriolo che cresce ortogonalmente al primo.

~ ISTOLOGIA 6 ~

• Nucleo-

Descrizione Istologica: il nucleo è evidenziabile al microscopio ottico come una zona omogenea con una componente più scura (eterocromatina: cromatina condensata), ed una più chiara dovuta al nucleoplasma.

DIAP. 1

- il nucleo ha un carattere basofilo ed assume bene l'emafussilina (virda)
L'intensità della colorazione sarà tanto maggiore quanto più eterocromatinico sarà il nucleo.

DIAP. 2

- il nucleo può assumere anche diverse forme (più o meno rotondeggiante), o essere più di uno all'interno di una cellula (nel caso di cellule polinucleate)

DIAP. 3

es. il plasmodio presenta più nuclei all'interno di una cellula, dovuti al fatto che due cellule duplicate non vanno incontro a citodieresi

DIAP. 4

es. i simulzi sono invece più cellule che si fondono in un'unica cellula polinucleata (come le cellule muscolari scheletriche e osteoblasti)

- il nucleo assume la propria forma adattandosi a quella della cellula.

DIAP. 5

- Caratteristica del nucleo è di essere in contatto con il resto della cellula attraverso delle aperture dette pori nucleari, strutture complicate delimitate da circa 100 proteine diverse, alcune delle quali ha un suo ruolo specifico nel selezionare il passaggio di sostanze tra nucleo e citoplasma e viceversa (circa alcune migliaia in ogni cellula).

DIAP. 6

DIAP. 7

La cisterna nucleare è formata da 2 unità di membrana adiacenti, e presenta una caratteristica particolare, nel versante che guarda al citoplasma e in alcuni punti in continuità con il reticolo endoplasmatico
• spesso il reticolo endoplasmatico comunicante è quello granuloso e di conseguenza non è inusuale trovare dei ribosomi sul versante esterno della membrana nucleare.

DIAP. 8

Appareto di microscopia elettronica → Usibile la comunicazione tra citoplasma e nucleo e vi è la presenza di materiale elettron denso costituito da proteine che nella totalità prende il nome di complesso del poro.

DIAP. 9

Il versante interno della cisterna nucleare (versante nucleare), la membrana è rivestita da una lamina nucleare (costituita da 3 proteine dette lamine) alla quale spesso si attaccano i cromosomi, gli addensamenti di eterocromatina e i centromeri.

DIAP. 10

Il poro nucleare presenta una specie di diaframma che ne regola l'apertura e la chiusura. Questo diaframma è composto da proteine che permette il libero passaggio di piccole molecole in entrambi i sensi (basta che non superino il peso di 415.000). Le proteine di peso maggiore, sintetizzate nel citoplasma richiedono l'apertura del poro (diffusione passiva e attiva).

DIAP. 12 - COSA PASSA ATTRAVERSO I PORI

- DIFFUSIONE PASSIVA: permette a piccole molecole di andare in entrambi le direzioni e non richiede energia
- DIFFUSIONE ATTIVA: Richiede energia per permettere l'apertura del poro e l'entrata di molecole più grandi. La scissione di molecole energetiche, attraverso processi enzimatici che permette la modificazione strutturale delle proteine delimitanti il poro che allargandosi permette il passaggio delle proteine e dell'RNA, le prime sintetizzate nel citoplasma dovranno dirigersi verso il nucleo, mentre l'RNA procederà in senso contrario (verso l'esterno perciò!).

esperimento:

Il solo delle proteine (formate da delle teste e delle code) che immettete nel citoplasma possono entrare nel nucleo.
Se invece immettiamo solo la testa questa non passa nel nucleo, mentre immettendo solo le code queste passeranno.
Se a queste code proteiche vengono attaccate delle particelle di sostanza inerte (es oro colloidale) anche queste entreranno nel nucleo.
Ciò accade perché nelle code sono contenute le sequenze segnale che permettono il passaggio di particelle attraverso i pori.
(segnali di traslocazione all'interno del nucleo)
Affinché possa avvenire il trasporto c'è bisogno di componenti trasportatori: (fattori citoplasmatici)

DIAP. 13

~ IL COMPLESSO DEL PORO ~

Costa di varie componenti:

- Abbiamo una componente ANULARE, sia interna che esterna, formate da proteine stipate le une accanto alle altre.
- SUBUNITA' A COLONNIA → formano la parete del poro e sono proteine disposte circolarmente.
- SUBUNITA' LUMINALI → proteine disposte verso il lume, mantengono stabile il complesso e servono per ancorare la struttura alla membrana.
- FIBRILLE DI NATURA PROTEICA → si dipartono dalla componente anulare e delimitano l'accesso di molecole all'interno del poro in entrambi i sensi

P. 14

~ MECCANISMO DI TRASFERIMENTO DELLE PROTEINE ~

1. S.L.N - proteine con sequenza di traslocazione nucleare
- Una proteina viene riconosciuta grazie alla presenza delle importine α e β .
La proteina si lega inizialmente con l'importina α , che a sua volta interagisce con l'importina β , situata nei pressi del poro nucleare, che permetterà poi il passaggio della proteina con la sequenza di traslocazione nucleare + l'importina α , (che ritornerà poi dall'interno del nucleo al citoplasma!).
Affinché questo passaggio possa avvenire c'è bisogno di un enzima RAN, che catalizza l'idrolisi del GTP (guanosina trifosfato) liberando il fosfato ed ottenendo GDP (guanosina difosfato).

Per il meccanismo contrario sono state individuate proteine simili. Abbiamo ad esempio le proteine REV, contenenti una sequenza di esportazione dal nucleo (ESN), la quale si lega ad un trasportatore, potendo così passare attraverso il poro.

DIAP. 15

~ L'INVOLUCRO NUCLEARE ~

L'involucro nucleare si dissocia per permettere la divisione cellulare e affinché ciò possa avvenire la lamina interna deve dissociarsi (cioè le 3 lamine devono distaccarsi, questo meccanismo è mediato da un processo di fosforilazione)

- 1) FOSFORILAZIONE DELLE LAMINE
- 2) DISSOCIAZIONE DELLE VESICOLE DALLA MEMBRANA NUCLEARE DURANTE LA PROFASE

DIAP. 16

~ EUCROMATINA ED ETEROCROMATINA ~

~ ETEROCROMATINA ~ geneticamente inattiva (appare più scura)

~ EUCROMATINA ~ attiva per la trascrizione di RNA messaggeri (circa 10% dell'eucromatina). Il 90% dell'eucromatina si trova in una fase intermedia di spiralizzazione che non permette la trascrizione (appare più scura).

DIAP. 17

La cromatina non è formata soltanto dal DNA (solo 10%), ma da un 10% di proteine istoniche basiche (con p.m. ≈ 10.000) e un 40% di proteine acide (come fosfoproteine, proteine per la trascrizione e la polimerasi) e un 10% di RNA.

Le proteine istoniche sono basiche poiché contengono alte percentuali di arginina e lisina. Queste proteine hanno il compito di imbricare la sintesi di RNA messaggero. Queste istoni sono di supporto alla doppia elica di DNA poiché formano i cosiddetti NUCLEOSOMI (piccole particelle rotondeggianti formate da un nucleo proteico di istoni avvolto in un doppio avvolgimento di DNA) distanziati tra loro da piccoli segmenti di DNA chiamati SPACER (spaziatori). Ogni nucleosoma ha un diametro di circa $11 \mu m$ con attorno circa 146 coppie di basi.

DIAP. 18

~ I NUCLEOSOMI ~

I nucleosomi possono spiralizzarsi ulteriormente formando un filamento di circa $30 \mu m$. La possibilità di formare il filamento di $30 \mu m$ dipende dall'istone H_1 .

DIAP. 19

~ LE PROTEINE ISTONICHE DEL NUCLEOSOMA ~

Il nucleosoma è formato da una serie di proteine istoniche. Se dissociamo una di queste strutture al suo interno troveremo 8 istoni, divisi in 4 coppie.

- | | |
|-----------------------------|---|
| - 1 coppia di istoni H_2A | } TUTTE INSIEME FORMANO LA STRUTTURA DEL NUCLEOSOMA
SOPRA CUI SI ADAGIA L'ISTONE H_1 |
| - 1 coppia di istoni H_2B | |
| - 1 coppia di istoni H_3 | |
| - 1 coppia di istoni H_4 | |

DIAP. 20

~ LA FIBRA CROMOSOMICA ~

La fibra cromosomica è molto spiralizzata e va incontro a gradi successivi di spiralizzazione nella formazione del cromosoma.

Il cariotipo è il corredo cromosomico specifico di ogni individuo, costituito da 44 autosomi e 2 cromosomi sessuali.

L'analisi dei cromosomi è detto cariogramma o banding.

I cromosomi vengono accoppiati e distinti in coppie per coppia in base alla posizione del centromero, alla presenza di satelliti.

IN BASE ALLA POSIZIONE DEL CENTROMERO DISTINGUIAMO:

- CROMOSOMI METACENTRICI - se il centromero si trova al centro.
- CROMOSOMI SUBMETACENTRICI - se il centromero è spostato verso la periferia.
- CROMOSOMI ACROCENTRICI - se il centromero è spostato verso un'estremità.

IN BASE ALLA PRESENZA DI SATELLITI: → Ci sono 5 cromosomi (13, 14, 15, 21, 22) che presentano un satellite, hanno cioè una costrizione secondaria e una porzione di cromatide ad una estremità. Il DNA del satellite è un DNA altamente ripetitivo e che fa parte dell'eterocromatina. A livello della costrizione secondaria è presente il DNA che codifica per gli RNA ribosomali. I Ribosomi vengono sintetizzati perciò in corrispondenza della costrizione secondaria (a partire dalle sequenze di DNA ribosomale) dei cromosomi 13, 14, 15, 21, 22.

DIAP. 21

~ IL NUCLEOLO ~

Il nucleolo rappresenta una struttura ben identificabile (perché basofila). Assume solitamente una forma rotondeggiante o polimorfica. All'interno del nucleolo sono identificabili 2 componenti:

- COMPONENTE GRANULARE → rappresentata dai ribosomi in formazione.
- COMPONENTE FIBILLARE → rappresentata dalle molecole di RNA ribosomale, proteine, e DNA ribosomale.

DIAP. 22

I ribosomi quando maturi all'interno del citoplasma vengono prodotti a livello del nucleolo. Le subunità ribosomiali quando vengono prodotte sono trasferte nel citoplasma come unità ribosomali separate le une dalle altre, quindi il ribosoma che ha un coefficiente di sedimentazione di 80 S viene prodotto come 2 subunità una di 40 ed una di 60.

DIAP. 23

~ IL RIBOSOMA ~

Il ribosoma è formato da una serie di proteine ed RNA. L'RNA ribosomale deve essere trascritto dal DNA che prende il nome di DNA ribosomale, indicato anche con il termine di organizzatore nucleolare e si trova a livello delle costrizioni secondarie dei cromosomi con satelliti (13, 14, 15, 21, 22) che si posizionano nel nucleolo interfasico dentro il nucleolo. Quindi il nucleolo contiene tutte le aree del DNA che corrispondono alle costrizioni secondarie. Queste 10 aree (perché 10 sono i geni) contengono circa 200 geni ribosomiali, tutti uguali che producono RNA ribosomale (fenomeno di ridondanza genica).

L'RNA ribosomale viene prodotto mediante un meccanismo di trascrizione (ottenendo RNA 4.5 S) ed uno di splicing (di taglio) mediato da nucleasi e rinnacciato da ligasi dando origine a 3 RNA diversi:

- RNA 28 S
 - RNA 5.8
 - RNA 18
- derivanti dal taglio del precursore, vengono assemblati per formare le particelle ribosomiali.

La particella ribosomale 40 S (quella piccola) contiene una sola particella di RNA 18 S + proteine. La particella ribosomale 60 S (quella più grande) contiene l'RNA 28 S; il 5.8 S; RNA 5.8 S (prodotto nel nucleolo) + proteine.

RIPIETI: RIBOSOMA 80 S

- subunità maggiore RNA 5 S, 28 S e 5.8 S + circa 49 proteine (4.700 nucleotidi)
- subunità minore RNA 18 S + 33 proteine (1900 nucleotidi)

IL CICLO CELLULARE

I TESSUTI SI RINNOVANO COMPLETAMENTE: ALCUNE CELLULE SONO SOTTOPOSTE A CONTINUATI FENOMENI DI DIVISIONE, CHE AD ESEMPIO IL MIDOLLO OSSEO, DOVE DEVONO CONTINUAMENTE RIPRODURSI PER FORMARE LE CELLULE DEL SANGUE. NELL'INTESTINO C'È UN EPITELIO DI RIVESTIMENTO SUPERFICIALE CHE RAPPRESENTA LA PARTE FUNZIONALMENTE PIÙ IMPORTANTE PERCHÉ FATTA DI CELLULE CHE ASSORBONO IL CONTENUTO DEL CANALE INFERIORE. QUESTE CELLULE SI RINNOVANO CONTINUAMENTE. LE CELLULE STAMINALI SONO QUELLE CHE PROVVEDONO CONTINUAMENTE A FORNIRE NUOVI ELEMENTI CELLULARI. SI DIVIDONO CONTINUAMENTE E RAPPRESENTANO IL SERBATOIO CELLULARE CHE PERMETTE LA DUPLICAZIONE DELLE CELLULE DELL'INTESTINO. ANCHE A LIVELLO DELLA PELLE C'È UN CONTINUO RINNOVAMENTO: LE CELLULE STAMINALI SONO SEMPRE LOCALIZZATE NELLA PORZIONE PIÙ BASALE, PIÙ INTERNA. COST, HANNO CHE SI DIFFERENZIANO, SI SPOSTANO VERSO L'ALTO E, COME NEL CASO DELL'EPIDERMIDE, SI SCALDANO.

IL PROCESSO DEL RINNOVAMENTO CELLULARE NON AVVIENE IN TUTTI I TESSUTI: IN ALCUNI TESSUTI DELL'INDIVIDUO ADULTO LE CELLULE SONO DIFFERENZIATE IN MANIERA DEFINITIVA E NON VANNO INCONTRO AD ALCUN TIPO DI DIVISIONE CELLULARE. QUESTO AVVIENE, PER ESEMPIO, A LIVELLO DEL SISTEMA NERVOSO. INFATTI DURANTE IL PERIODO EMBRIONALE LE CELLULE DEL SISTEMA NERVOSO VANNO INCONTRO A MITOSI E DIFFERENZIAMENTO. POI, UNA VOLTA CHE IL TESSUTO È DIFFERENZIATO, SI STABILISCE UNA POPOLAZIONE CELLULARE IN CASO DI PERDITA DI CELLULE NERVOSE È DIFFICILE RIPRISTINARLE: QUESTE CELLULE SONO DI TIPO PERENNE, DETTE COSÌ PERCHÉ RIMANGONO PER TUTTA LA VITA. POI CI SONO ALTRI ELEMENTI CELLULARI CHE NON DUPLICANO PIÙ DOPO UN CERTO PERIODO DI DIFFERENZIAMENTO E DI SVILUPPO. AD ESEMPIO NELLE GONADI MASCHILI A COGLIERE LE CELLULE DI CERTI TIPI CHE DURANTE LO SVILUPPO EMBRIONALE DUPLICANO, PERCHÉ IL TESTICOLO DEVE CRESCERE, DURANTE LA VITA POST NATALE CONTINUANO A DIVIDERSI, MA MOLTO PIÙ LENTAMENTE, FINO ALLA PUBERTÀ, DOPO DI CHE RIMANGONO IN QUEL NUMERO PER TUTTA LA VITA. A COGLIERE GLI ELEMENTI CELLULARI CHE IN CASI PARTICOLARI POSSONO RIPRENDERE LE DIVISIONI: LE CELLULE DEL FEGATO. EPATOCITI, SONO STABILI, CHE RAGGIUNTA LA SITUAZIONE DI EQUILIBRIO, SONO PRESENTI NELLA STESSA QUANTITÀ. IN CASO DI ELIMINAZIONE DI UNA PARTE DI FEGATO QUESTO CON IL PASSARE DEL TEMPO, TENDENDO A ASSUMERE LA FORMA ORIGINALE, CON CONSEGUENTE DUPLICAZIONE CELLULARE. CI SONO CELLULE CHE CONTINUAMENTE SI DIVIDONO, LE CELLULE STAMINALI. LA VELOCITÀ DI RINNOVAMENTO DEI TESSUTI NON È LA STESSA. NEL CASO DEL MIDOLLO OSSEO IL PROCESSO È MOLTO RAPIDO, IN ALTRI È PIÙ LENTO. IMPORTANTI SONO LE CELLULE STAMINALI DELL'EPIDERMIDE, LE CELLULE CHE DEVONO DIFFERENZIARSI IN SPERMATOCITI (SPERMATOGONI). DIFFERENZIARSI SIGNIFICA SPECIALIZZARSI MEDIANTE TRASFORMAZIONE. PIÙ UNA CELLULA SI DIFFERENZIA, PIÙ PUÒ DUPLICARSI. IL DIFFERENZIAMENTO È OPPOSTO ALLA STAMINALITÀ. DI SOLITO LE CELLULE STAMINALI POSSIEDONO UNA MORFOLOGIA GENERICA.

IL CICLO CELLULARE È UN PROCESSO CONTROLLATO, CHE NON AVVIENE CASUALMENTE CON UN CERTO RITMO, INDISPENSABILE AL MANTENIMENTO DELL'EQUILIBRIO NEL TESSUTO. POICHÉ GLI ORGANISMI PLURICELLULARI È NECESSARIO IL CONTROLLO DEGLI ELEMENTI CELLULARI AFFINCHÉ ALCUNI SI DIVIDANO ED ALTRI NO. TUTTO QUO FUNZIONA GRAZIE ALL'INTERAZIONE TRA LE CELLULE.

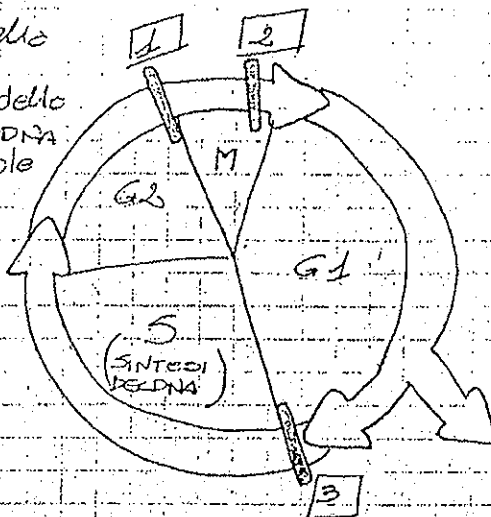
DALL'AMBIENTE EXTRACELLULARE, CIOE' DALLE CELLULE VICINE O DA COSTANZE ROSTE ALL'ESTERNO, DIVENTA UNA CELLULA ASSISTANTE.

(PATOLOGIA TUMORALE) - IL MECCANISMO DI CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE E' INDIPENDABILE E IN MASSIMA PARTE DIPENDE DA FATTORI REGOLATIVI PRESENTI ALL'ESTERNO DELLA CELLULA, I QUALI AGISCONO DIRETTAMENTE, TRAMITE LA MEMBRANA, SULLA TRASMISSIONE DEL SEGNALE ALL'INTERNO DELLA CELLULA CHE PORTA ALL'ATTIVAZIONE DI GENI INDISPENSABILI PER STIMOLARE L'INIZIO DELLA FASE S O DELLA FASE M. CI SONO CELLULE CHE DUPLICANO PIU' RAPIDAMENTE: DURANTE LO SVILUPPO EMBRIONALE LE CELLULE CHE SI SVILUPPANO DOPO LA FECONDAZIONE, I BLASTOMERI, INIZIANO A DUPLICARE CON UN RITMO MOLTO VELOCE, SENZA LA NECESSITA' DI PRODURRE PROTEINE NECESSARIE ALLA CELLULA. INFATTI, DURANTE LE PRIME FASI DELLO SVILUPPO EMBRIONALE, C'E' UNA RIDUZIONE DEL VOLUME DELLA CELLULA MAN MANO CHE LE DIVISIONI PROSEGUONO. QUINDI DA UNA CELLULA COME L'OOCITO DI 100 μm SI FORMERANNO TUTTE CELLULE PIU' PICCOLE. QUESTO CONSEGUE UNA SECCITA' NOTEVOLE NEL PROCESSO DI DIVISIONE.

1

PUNTO DI CONTROLLO IN G2

- Dimensioni della cellula
- Completamento della replicazione del DNA
- Ambiente favorevole



2

PUNTO DI CONTROLLO METAFASICO
- Attacco dei cromosomi al fuso

3

PUNTO DI CONTROLLO DI G1
PARAMETRI CONTROLLATI
- Dimensione
- Presenza di fattori di crescita
- Presenza di danni al DNA

LA FASE INIZIALE, LA FASE INTERMEDIA TRA DUE DIVISIONI CELLULARI (LA CODI DETTA INTERFASE) COMPRENDE LA FASE G1, LA FASE S E LA PARTE FINALE DELL'INTERFASE COMPRENDE LA G2.

IL MOMENTO IN CUI LA CELLULA INIZIA A DIVIDERSI E' DEFINITA FASE M. QUESTO PROCESSO PUO' AVERE PERIODI PIU' O MENO LUNGHI. ALCUNI ELEMENTI EMBRIONALI PRODUCONO BREVI PERIODI INTERFASE E PASSANO DA UNA DIVISIONE ALLA SUCCESSIVA. QUANDO LA CELLULA NON HA BISOGNO DI DIVIDERSI RIMANE NELLA FASE G1 (QUESTA FASE DI RIPOSO CELLULARE VIENE DEFINITA FASE G0). DOPO L'INTERFASE INIZIA LA DIVISIONE MITOTICA.

MECCANISMI DI CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE

PER MECCANISMI DI CONTROLLO SI INTENDONO QUEI MECCANISMI CHE AGISCONO IN PUNTI BEN PRECISI NEL PASSAGGIO DA UNA FASE ALLA SUCCESSIVA. I PUNTI CRUCIALI DEL CICLO CELLULARE SONO:

- IL PASSAGGIO DALLA FASE G1 ALLA FASE S. QUESTO PUNTO, DETTO PUNTO DI MATURAZIONE, E' IMPORTANTE PERCHE' LA CELLULA CANTANTO NELLE CONDIZIONI IN CUI PUO' PROCEDERE O DIVIDERSI, PERCHE' CI

DIVISIONE DEL DNA. DI SOLITO UNA CELLULA CHE HA INIZIATO LA FASE G₁ ANDRÀ INCONTRO ANCHE ALLA DIVISIONE CELLULARE. QUESTO PUNTO DI CONTROLLO INIZIALE, DETTO PUNTO DI CONTROLLO IN G₁, DEVE VALUTARE DELLE CONDIZIONI CELLULARI, DANDO BUONE-SE LA CELLULA E' ABBASTANZA GRANDE - E SE L'AMBIENTE EXTRACELLULARE E' FAVOREVOLE - CI SONO I FATTORI NUTRIZIONALI E REGOLATIVI (FATTORI DI CRESCITA) - SE COSI' UNA STIMOLAZIONE DALL'ESTERNO LA CELLULA VA AVANTI ED ENTRA IN FASE S.

- PUNTO DI CONTROLLO IN G₂: PER HA CHE LA CELLULA POSSA EFFETTIVAMENTE DIVIDERSI E' NECESSARIO CHE CI SIANO TUTTE LE CONDIZIONI FAVOREVOLI ALLA DIVISIONE E CHE QUANTO LA CELLULA HA FATTO FINO AD ORA NON ABBIAM SUBITO DEI DANNI, DEGLI ERRORI & IL DNA SIA TUTTO DUPLICATO, CI SIANO PROTEINE SUFFICIENTI PER LA FORMAZIONE DEL FUOCO MITOTICO E LA DUPLICAZIONE VERA E PROPRIA.

- PUNTO DI CONTROLLO METAFASICO: CONTROLLO NELLA CELLULA NELLA SEPARAZIONE DEI CROMATIDI (TRA METAFASE E ANAFASE). PUO' ACCADERE CHE QUALCHE CROMOSOMA NON SIA DISPOSTO CORRETTAMENTE SULLA PIASTRA METAFASICA E NON SIA IN CONDIZIONE DI SEPARARSI CORRETTAMENTE (CON CONSEGUENTE FORMAZIONE DI UNA CELLULA ANOMALA).

CONTROLLO IN G₁

FONDAMENTALI NELLA RIPRODUZIONE CELLULARE SONO I FATTORI DI CRESCITA: NON TUTTI PERO' SVOLGONO QUESTA FUNZIONE. ALCUNI HANNO FUNZIONE DI IMPEDIMENTO DELLA DUPLICAZIONE CELLULARE (FUNZIONE INIBITORIA). ALTRI POSSIEDONO UNA FUNZIONE DIFFERENZIALE: PERMETTONO A UNA CELLULA DI TRASFORMARSI, DI DIFFERENZIARSI.

SE NELLA CELLULA CI SONO DANNI AL DNA NEL BLOCCO IN G₁, QUESTA NON VA AVANTI NELLA DUPLICAZIONE E RESTA IN UNO STATO DI QUELLE SCENDE DETTO FASE G₀. SOLTANTAMENTE IL RIMANE O LA CELLULA CHE NON ESPRIME RECETTORI PER UN DETERMINATO FATTORE DI CRESCITA, OPPURE PERCHE' IL FATTORE DI CRESCITA NON E' PRESENTE ALL'ESTERNO, OPPURE PERCHE' E' STATA MESA IN CONDIZIONI DI NON POTERSI DUPLICARE PER LA MANCANZA DI NUTRIENTI.

USANDO COSTANTEMENTE PARTICOLARI, LA CELLULA RIMANE IN G₀ O NON SI DUPLICA.

ESPERIMENTI HANNO DIMOSTRATO CHE ESISTONO DEI FATTORI CHE FAVORISCONO LA DIVISIONE CELLULARE. INIZIALMENTE VENNERO IDENTIFICATI NEGLI OVOSTI DI XENOPUS E VENNERO CHIAMATI MEIOSIS PROMOTER FACTOR (MPF). IL TERMINE E' STATO TRASFORMATO IN MATURATION PROMOTER FACTOR. ATTUALMENTE MPF INTENDE MITOSIS PROMOTER FACTOR, SI E' VISTO CHE E' L'UNIONE DI DUE COMPONENTI PRESENTI NELLA CELLULA CHE DI STA DIVIDENDO:

● LA CICLINA

● IL CDK (CHINASI DIPENDENTE DALLA CICLINA)

NEL COREO DELLA DIVISIONE CELLULARE, NEI PUNTI DI CONTROLLO, AVVIENE L'INTERAZIONE TRA CICLINE E CDK. L'UNIONE DELLE DUE COMPONENTI DA ORIGINE ALL' MPF. L' MPF VA AD ATTIVARE PARTICOLARI SUBSTRATI (ATTIVITA' ENZIMATICA). LA CATALIZZAZIONE

ATTIVITA' DEL CDK DI FAVORIRE

PARTICOLARI SUBSTRATI. MA SE IL CDK NON È ATTIVATO DALLA CICLINA NON È IN GRADO DI FOSFORILARE. I DUE FATTORI DI CONTROLLO IN CORRESPONDENZA DEL PUNTO DI CONTROLLO IN G₂, IL CDK5, ATTIVA E LA CELLULA ENTRA NELLA FASE M.

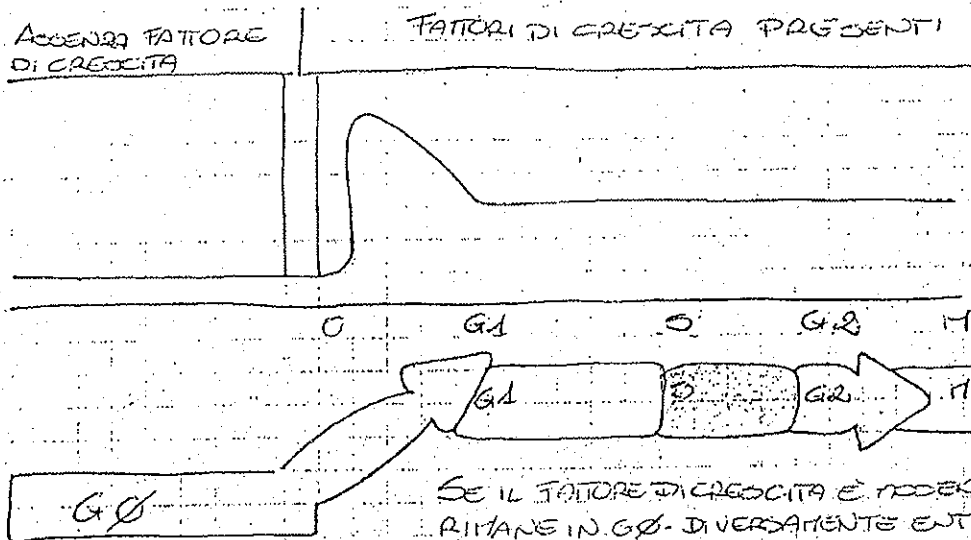
IL CDK FOSFORILAZI

- LE AMINE NUCLEARI, PROTEINE CHE FOSFORILATE SI SGRETTANO, FANNO DISGREGARE IL NUCLEO;

- PROTEINE INDISPENSABILI PER LA CONDENSAZIONE DEI CROMOSOMI;

- SUBSTRATI NECESSARI PER LA FORMAZIONE DEL FUSO MITOTICO. CI SONO DEI MECCANISMI CHE, DOPO CHE LA CELLULA È ENTRATA IN FASE M, DEGRADANO LA CICLINA E IL CDK RIMANE LIBERO MA NON È IN GRADO DI FUNZIONARE PERCHÉ NON LEGATO ALLA CICLINA. QUINDI LA CICLINA VA INCONTRO A PROCESSI DI SINTESI E DI DEGRADAZIONE, MENTRE IL CDK RIMANE A QUELLO COSTANTE.

SI PARLA DI CICLINE PERCHÉ ESISTONO VARI TIPI DI CICLINE. ESISTE UNA CICLINA G₁ CHE SI LEGA AL CDK, SI FORMA UN COMPLESSO ATTIVO CHE FOSFORILA DEI SUBSTRATI CHE PERMETTONO IL PASSAGGIO IN D. QUI LA CICLINA G₁ È DEGRADATA MA NON IL CDK. NEL PASSAGGIO DA G₁ AD M INTERVIENE LA CICLINA MITOTICA CHE FORMA IL COMPLESSO MPF MITOTICO.



SE IL FATTORE DI CRESCITA È ADDETE LA CELLULA RIMANE IN G₀. DIVERSAMENTE ENTRA NEL CICLO CELLULARE E LO COMPLETA. CONTEMPORANEAMENTE ALLA PRESENZA DEL FATTORE DI CRESCITA È ATTIVATO

NELLA CELLULA UN MECCANISMO DI TRASDUZIONE DEL SEGNALE (STIMOLATO DA RECEPTORI DI MEMBRANA CHE HA PRODOTTO DEI SECONDI MESSAGGERI - Ca^{2+} , CHINASI - CHE VANNO AD ATTIVARE L'ESPRESSIONE DI SPECIFICI GENI. QUELLO UN PROTO OGGI SE FUNZIONA IN MANIERA CONTINUATIVA NON ATTIVATO DAL FATTORE DI CRESCITA DIVIENE TUMORALE). LA ATTIVITÀ IN G₀ DEL M.C. È BASSA PER FARE AUMENTARE CON LA PRESENZA DEL FATTORE DI CRESCITA. QUESTO SI LEGA A UN RECEPTORE CHE ATTIVA UNA SERIE DI CHINASI CHE SI FOSFORILANO. POI PASSANO NEL NUCLEO, VANNO A LEGARE A DELLE SEQUENZE DI DNA REGOLATRICI. QUESTE POSSONO TROVARSI IN DIVERSE POSIZIONI, LEGANDO LE PROTEINE REGOLATRICI E LEGANDO VARI GENI. I GENI ATTIVATI SONO QUELLI DELLA RISPOSTA PRECOCE (M.C.) CHE VANNO AD ATTIVARE, A LORO VOLTA, I GENI DELLA RISPOSTA RITARDATA.

I FATTORI DI CRESCITA SONO DIVERSI.

FATTORI	FUNZIONI	PRODOTTO DA
PDGF	LARGA SPECIFICITA'	PIASTRINE
EGF (FATTORE DI CRESCITA DELL'EPIDERMIDE)	LARGA SPECIFICITA'	OTTIMIZZA LA PRODUZIONE DI MOSTI ELEMENTI CELLULARI. MOSTO ATTIVO DURANTE LO SVILUPPO EMBRIONALE
IGF 1 simile insulina	LARGA SPECIFICITA'	PROMUOVE LA COPRANVIVENZA E IL METABOLISMO CELLULARE.
TGF β		DIFFERENZIALE O INIBITORE DELLA DIFFERENZIAZIONE; STIMOLARE O INIBIRE LA PROLIFERAZIONE
NGF (INSIEME NP3, NP4, PDGF)	NERVO	REGOLANO LA COPRANVIVENZA DELLE CELLULE NERVOSE. IMPORTANTE DURANTE LO SVILUPPO EMBRIONALE PER LA FORMAZIONE DEL CN
ENTRO-PROIETINA		DETERMINA LA PROLIFERAZIONE DEI GLOBOLI ROSSI
INTERLEUCHINE		STIMOLANO LA PROLIFERAZIONE DELLE CELLULE DEL MIDOLLO OSSEO PER CELLULE STATICHE

TESSUTI

- EPITELIALE

- ① DI RIVESTIMENTO QUANDO SI STRATIFICANO FUORI O ALL'INTERNO DI PARTICOLARI ORGANI E HANNO LA FUNZIONE DI RIVESTIRE
- ② GHIAIROLARI QUANDO ALL'INTERNO DI UN ORGANO Danno ORIGINE A GHIAIROLE, AGGREGATI CELLULARI CHE Danno VITA AD UN CERTO PRODOTTO NECESSARIO PER LA FUNZIONE DI DETERMINATI ORGANI

- CONNETTIVO

- ① PROPRAMENTE DETTO QUELLO TROVATO IN TUTTI GLI ORGANI RAPPRESENTATO DA FIBRE (PER SOSTENERE, DIVIDERE, PERMETTERE IL PASSAGGIO DI VASI, PICCOLE GHIAIROLE O SISTEMI LINFATICI DEL SISTEMA IMMUNITARIO) COSTITUITO DA CELLULE SEPARATE.

- ② OSSO
- ③ SANGUE
- ④ CARTILAGINEO

- MUSCOLARE
 - ⊗ SCHELETRICO
 - ⊗ CARDIACO
 - ⊗ LISCIO
- NERVO

1.2 TESSUTO EPITELIALE

È DI RIVESTIMENTO. I VARI TESSUTI NON SONO QUASI MAI SEPARATI L'UNO DALL'ALTRO. CONSIDERANDO UN ORGANO, È EVIDENTE CHE È UN INSIEME DI TESSUTI.

L'EPITELIO PUÒ ASSUMERE DUE FUNZIONI:

- STRETTAMENTE DI RIVESTIMENTO;
- GHIANDOGLARE;

TUTTI GLI EPITELI POSSIEDONO UNO STRATO AI INTERNO, CHIAMATO TONACA PROPRIA (UN TESSUTO CONNETTIVO FLESSO) CHE INSIEME ALLO STESSO EPITELIO DA ORIGINE AL PRIMO STRATO, PRESENTE IN TUTTI GLI ORGANI VISCERALI, LA MUCOSA.

QUINDI:

MUCOSA → EPITELIO DI RIVESTIMENTO E TONACA PROPRIA

TRA LA MUCOSA E I RESTANTI STRATI DI TESSUTO, C'È UN SOTILISSIMO STRATO DI CELLULE MUSCOLARI, LA MUSCOLARIS MUCOSAE. ALL'ESTERNO DI QUESTO SI TROVA UNO STRATO DI CONNETTIVO CHE PRENDE IL NOME DI SOTTO MUCOSA. AL DENTRO SONO PRESENTI DELLE CELLULE MUSCOLARI LISCIE DISPOSTE IN MODO CIRCOLARE E UNO STRATO DISPOSTO IN SENSO LONGITUDINALE.

GLI ORGANI CAVI, SOLITAMENTE, SONO AVVOLTI DALLE SIEROSE:

STRATI DI TESSUTO EPITELIALE SOSTENUTI DA UN SOTILE STRATO CONNETTIVO E FORMANO LE PLEURE (PARIETALE E VISCERALE PER I POLMONI), PERICARDIO (PARIETALE E VISCERALE PER IL CUORE) O PERITONEO (PARIETALE E VISCERALE PER L'APPARATO DIGERENTE). PARIETALE E VISCERALE PERCHÉ?

⊗ SIEROSA VISCERALE → STRATO IN CONTATTO CON LO STRATO MUSCOLARE

⊗ SIEROSA PARIETALE → SI ADAGIA SULLA PARETE DELLA CAVITÀ ADDOMINALE

GLI EPITELI DELLE DUE SIEROSE SONO IN CONTATTO L'UNO ALL'ALTRO. IN MEZZO SI FORMA DEL LIQUIDO CHE PERMETTE LO SLIVOLAMENTO DEGLI EPITELI.

GLI EPITELI CHE FORMANO LE SIEROSE SONO DEFINITI MESOTELI.

GLI EPITELI SONO FORMATI DA CELLULE CHE NON PRESENTANO SPAZI INTRACELLULARI EVIDENTI, IL PICCOLO SPAZIO PRESENTE È DI 15-20 nm AFFINCHÉ LE MEMBRANE NON SIANO ATTACcate TRA DI LORO.

NEL CASO DEGLI ORGANI VISCERALI SI PARLA DI MUCOSE, POICHÉ MOLTO PRESSO ALL'INTERNO SONO PRESENTI ELEMENTI CELLULARI CHE PRODUCONO MUCO. IL MUCO È UNA PROTEINA GOMMACEA, CONTENENTE QUINDI UNA GROSSA QUANTITÀ DI ZUCCHERI NEUTRI, CHE A CONTATTO CON L'ACQUA DANNO QUESTA CONSISTENZA MUCOSA ALLA SUPERFICIE: SERVE PER LUBRIFICARE E PROTEGGERE AD ESEMPIO DALL'ATTIVITÀ DEGLI ENZIMI, DA ATRITO, LE CELLULE STESS.

IL RIVESTIMENTO ESTERNO DEL CORPO NON È DEFINITO MUCOSA MA

LA CUTE È FORMATA DA UNO STRATO DI CELLULE EPITELIARI E CON UNO STRATO SOTTO STANTE DI TESSUTO CONNETTIVO SPESDO E RESISTENTE, COFFATTO / CHIAMATO DERMIS.

QUINDI:

- CUTE → EPIELIO SUPERFICIALE E DERMIS (EPIDERMIDE)

GLI EPITELI NON HANNO UN CONTATTO DIRETTO CON IL CONNETTIVO SOTTO STANTE. IN MEZZO È PRESENTE UNO STRATO SPECIALIZZATO DI UN MATERIALE DI SEPARAZIONE, LA MEMBRANA BASALE. È UN COSTEGNO ED UNA INDICAZIONE ALLE CELLULE EPITELIARI DI LUNTE. OLTRE IL QUALE NON POSSONO ANDARE. DI OCILTO NON VIENE SUPERATA, PERCHÉ LE CELLULE PROCERANO VERSO LA SUPERFICIE E NON VERSO IL BASSO. È SUPERATA SE C'È UN HERANOMA, UN TUMORE. LA MEMBRANA BASALE È PERMEABILE, DEVE PERMETTERE AI NUTRIENTI PROVENIENTI DALL'ENDOTELIO, DALLA PARETE DEI VASI, CHE DIFFONDONO PER DIFFERENZA DI PRESSIONE. I NUTRIENTI DEVONO POTER RAGGIUNGERE L'EPITELIO. IN REALTÀ IL PASSAGGIO È REGOLATO. I VASI NON SONO NELL'EPITELIO MA NEL CONNETTIVO ADIACENTE.

ESISTONO VARI TIPI DI EPITELI DI RIVESTIMENTO:

- SEMPLICI → FORMATI DA UN SOLO STRATO DI CELLULE

① PAVIMENTOSO → CELLULA SOTTILE (mesotelio - pleure, pericardio)

② CUBICO → FORMA CUBICA

③ CILINDRICO → FORMA CILINDRICA CON CIGLIA O CEMPUCE

- COMPOSTI → FORMATI DA PIÙ STRATI CELLULARI

① PAVIMENTOSO PLURISTRATIFICATO → FORMATO DA CELLULE PIATTE, SI PRENDE IN CONSIDERAZIONE LO STRATO PIÙ ESTERNO (epidermide, esofago)

② CILINDRICO PLURISTRATIFICATO → FORMA POLIEDRICA (vie urinarie)

- NON RIENTRANO NEI DUE

① PSEUDOSTRATIFICATO → FORMANO UN SOLO STRATO MA NON RAGGIUNGONO TUTTA LA SUPERFICIE (vie respiratorie)

② TRANSIZIONE → PUÒ TRASFORMARSI IN EPITELIO SEMPLICE O COMPOSTO (vescica - formato da cellule non strettamente unite ma possono scorrere le une su le altre e mantengono dei contatti -)

Gli epitelii di rivestimento possono svolgere diverse funzioni. Questi epitelii possono essere formati sia da cellule, che hanno la vera e propria funzione di rivestire la superficie interna o esterna del corpo, sia da cellule che ne rivestiscono internamente.

Gli epitelii, che rivestono le cavità interne del corpo, costituiscono la mucosa insieme alla lamina propria. La mucosa è suddivisa in due strati sottostanti, da uno "muscolare mucosa" e da una "sottomucosa" entrambi sono quasi sempre strati di cellule muscolari lisce.

Il mesotelio è un tipo di epitelio particolare. In pratica forma le cosiddette membrane sierose, ovvero il peritoneo, il pericardio e la pleura.

Molto spesso a livello dell'intestino (digiuno - ileo - tenue) si individuano delle estroflessioni dette villi intestinali, strutture che hanno una funzione assorbente.

Tra i villi sono intercalate delle ghiandole dette "cripte di Livercoon". In questo caso il tessuto è abbastanza complesso, in quanto presenta delle estroflessioni all'esterno e delle invaginazioni interne.

Le invaginazioni interne occupano la lamina propria ed occupano lo spazio di connettivo situato al di sotto dell'epitelio d'estroflessione del villi e formato esternamente dall'epitelio e nella parte centrale dalla lamina propria.

L'intestino è formato anche da pieghe molto più grandi, dette pliche, le quali si formano in seguito al sollevamento della muscolatura mucosa insieme alla lamina sottomucosa.

In definitiva i villi intestinali sono formati grazie al sollevamento dell'epitelio più la lamina propria, anche le pliche intestinali sono formate anche grazie al sollevamento della muscolatura mucosa e della lamina sottomucosa.

Classificazione degli epitelii

Epitelio semplice: - pavimentoso - Mesotelio → forma le membrane
Endotelio → riveste le cavità più interne dei vasi in cui le cellule non appaiono. Si trova anche negli alveoli polmonari.

Epitelio:

Funzioni

SEMPLICE:

- pavimentoso → Mesotelio
Endotelio
alveoli polmonari
rene (a livello
del foderlo parietale) → Rivasamento, secrezione,
trasporto, scambi
gassosi.
- Squamoso → Mesotelio
Endotelio → Secrezione, favorisce
lo scorrimento degli
organi

- cubico → Epitelio del cristallino →
non è molto
diffuso
Il pigmentato della retina
superficie dell'ovario,
superficie di alcuni dotti
ghiandolari piccoli

- cilindrico e
colonnare → Intestino tenue,
cistifellea, ovidotti,
alcuni dotti ghiandolari,
alcuni tubuli renali → Trasporto, Protezione,
Secrezione.

PSEUDOSTRATIFICATO:

- colonnare e
cilindrico → dotti escretori di
alcune ghiandole,
raso differente → Conduzione

- colonnare con
stereociglia → Epididimo → Conduzione, secrezioni
anteriormente.

- colonnare con
ciglia e cellule
caliciformi → Narici (in parte)
trachea e
bronchi → Secrezione, trasporto
protezione.

STRATIFICATO

- Squamoso → non
cheratinizzato → Vagina, esofago, canale
cerviciale → Protezione
cheratinizzato → Pelle → Protezione
impermeabilizz.

- cubico → condotti escretori
di alcune ghiandole

- cilindrico → uretra maschile,
condotti di ghiandole
esocrine

- di transizione → vescica e vie
urinarie

NEUROEPITELIO → bottoni gustativi.

MOEPITELIO → porzioni secretorie delle ghiandole
con attività contrattile

Funzioni degli epiteli:

- **Protezione:** Gli epiteli laminari rivestono la superficie corporea e possono proteggere e ricoprire anche la parte interna degli organi.
- **Assorbimento:** Le cellule colonnari semplici, che rivestono l'intestino tenue e lo stomaco hanno la funzione di assorbire una grande quantità di nutrienti. In particolare queste cellule sono quelle dei villi intestinali.
- **Secrezione:** Le cellule caliciformi nei foglietti epiteliali, e ghiandole mucose e sierose derivanti dall'epitelio hanno la funzione di secernere enzimi digestivi.

- **Escrezione e trasporto**

- **Contrattilità**

- **Ricezione sensoriale**

- **Funzione immunitaria**

Un altro aspetto importante da considerare è lo strato sottile di tessuto connettivo che si trova tra l'epitelio e la lamina propria. Questo tessuto è chiamato **membrana basale** ed ha la funzione (principale) di filtrare le sostanze. Essa non assume sempre una struttura continua, in quanto essa può presentare delle discontinuità a seconda delle locali esigenze. La membrana basale separa l'epitelio e non permette alle cellule epiteliali di entrare in contatto diretto con i fibroblasti, appartenenti alla lamina propria. Inoltre essa impedisce in qualche modo il movimento delle cellule.

Ad esempio a livello renale è un filtro molto importante, il quale se viene attaccato da un qualche agente patogeno può provocare patologie renali molto serie.

La membrana basale a livello del rene si trova tra l'endotelio dei glomeruli e i podociti, cellule che formano lo strato interno delle capsule di Bowman).

La membrana basale è un sottile strato di tessuto connettivo formato a sua volta da altri due strati:

- **Lamina basale**, in contatto con l'epitelio

- **Lamina reticolare**, in contatto con la lamina propria

Al microscopio elettronico si può notare che la lamina basale è suddivisa a sua volta in altri due strati:

- uno strato sottile molto denso, detto **lamina lucida** (lamina densa)

- uno strato interno più denso, detto **lamina densa**. La lamina basale presenta è naturalmente prodotta dalle cellule epiteliali, mentre la lamina reticolare è prodotta dai fibroblasti della lamina propria.

La lamina basale è formata da molecole particolari, che permettono la connessione delle cellule con il connettivo sottostante ed il passaggio di determinate sostanze.

Tra le sostanze costituenti la lamina basale troviamo:

- **Collagene T4** (di tipo 4), che si lega agli altri collagene formando molecole separate e che si aggrega sotto forma di fibre.

- **proteoglicani**: epivaricosi

- **glicoproteine**: entactina, laminina, la quale unisce le

interazioni tra le cellule epiteliali e il connettivo sottostante. Essi si lega inoltre alle integre, ovvero ai recettori di membrana delle cellule epiteliali.

Queste sostanze, costituenti la lamina basale, sono molto importanti, in quanto formano una rete, i cui costituenti controllano dei rapporti ben precisi. Infatti il collagene T4 può legarsi al proteoglicano o all'entactina, che a sua volta lega l'elastina, la quale lega un altro proteoglicano.

Il glomerulo renale è costituito da una serie di capillari glomerulari, che permettono la filtrazione del sangue. Il capillare è costituito internamente da un tipo di endotelio fenestrato, in quanto presenta dei pori. Il materiale filtrato dai capillari, deve attraversare la membrana basale, la filtrazione del materiale è inoltre controllata da cellule specifiche, ossia i podociti, che rappresentano lo strato viscerale della capsula del glomerulo (capsula di Bowman). Infatti la capsula glomerulare è costituita da uno strato parietale di cellule appiattite e da uno strato viscerale di cellule più grosse, le quali formano le estroflessioni dei podociti, che toccano la membrana basale.

Epitelio peritoneale semplice e Endotelio dei capillari.

Possiamo formare da cellule appiattite.

Le cellule dei capillari possono disporre in modo più allungato in corrispondenza del nucleo e diventare più strette.

Un capillare può essere costituito anche da una sola cellula.

Intorno ai capillari vi sono cellule che probabilmente sono contrattili e regolano il flusso sanguigno.

I capillari possono essere fenestrati o continui.

Vi sono particolari strutture postcapillari dette sinusoidi, che permettono il passaggio del contenuto del sangue molto facilmente. In certi organi il "sinusoide epatico" presenta uno strato molto sottile ed ha numerose aperture. A livello delle aperture la membrana si fonde formando i pori.

Epitelio cubico: Può formare la parte dei follicoli tiroidei, i condotti escretori della ghiandola.

Epitelio cilindrico: Può formare la parte dei villi intestinali. Le cellule dei villi intestinali hanno la caratteristica di avere sulla superficie dei microvilli, i quali aumentano la superficie di assorbimento.

Epitelio pseudostratificato: formato da cellule piatte e cellule alte poste tutte sulla membrana basale, per cui è un epitelio semplice. Può essere ad esempio la mucosa della trachea.

Questo epitelio può essere anche ciliato o mucosario.

Le cellule mucosarie, in particolare, possono trovarsi sia a livello dell'apparato respiratorio sia a livello dell'intestino.

La cellula mucosaria è molto grande, in quanto contiene molto di muco che deve essere secreto.

Vi sono due tipi di cellule:

cellule con epitelio e cellule mucipane.

L'epididimo presenta un epitelio particolare in pseudo e costituito da stereociglia, di cui non è stata precisata

- la funzione. Tuttavia queste stereociglia possono essere considerati come dei microvilli molto lunghi, che non hanno un assone ma inteso, quindi non sono dotati di movimento proprio attivo.

~~Epiteli~~ Epiteli composti: Sono caratterizzati da numerosi strati di cellule.

Ad esempio si ricordi l'epitelio dell'esofago. Questo epitelio non è cheratinizzato ed è costituito da uno strato più interno detto basale o germinativo, il quale contiene cellule duplicatrici ovvero che si riformano in seguito alla morte di cellule vecchie. Solo lo strato basale ha la funzione di produrre cellule nuove. Essi risente molto basofilo e attivo alle colorazioni grazie ad una forte attività metabolica.

Tra gli epiteli composti possono essere menzionati l'epitelio ragiatale, l'epitelio corneale.

- L'epitelio cilindrico composto si individua a livello dell'uret. maschile.

Epitelio di transizione: ha la funzione di diventare semplice o composto. Si trova a livello della vescica ~~testi~~ le cellule di questo epitelio hanno una forma ovocoduta.

L'epitelio pavimentoso pseudostratificato cheratinizzato forma l'epidermide.

● STRUTTURE DI GIUNZIONE

Le strutture di giunzione cellulare in alcuni punti sono tutte approssimate mentre in altri ve ne sono solo di un determinato tipo. Il complesso di giunzione segue una ~~successione precisa~~ precisa, che segue un determinato ordine e secondo detta posizione funzionale.

Procedendo dall'alto verso il basso, ovvero dal punto in cui le membrane delle due cellule si avvicinano:

- giunzione occludente: chiude lo spazio tra le cellule grazie

(o stretta)

alla fusione delle membrane mediante il modo svolto da particolari proteine.

Queste giunzioni possono ripetersi più di una volta per rendere più sicura l'adesione tra le due membrane.

Essa non divide solo in un punto delle cellule, ma si dispone a cintura intorno alle cellule, in punto dove chiuderle completamente lo spazio intercellulare.

Contribuisce alle polari della cellule in punto produce due lami epitelio e col reticolo apicale uno solo l'altro da se quello, dove

barriera univale - due

- giunzione aderente:
o
zonula adherens

tipo ancorante

contiene E
e valore di polarità

giunzione anch.
chimica

- macula adherens:
o
desmosome

tipo ancorante

desmoplachin o } contiene
fibrille globulari }

Anche questo tipo di giunzione si dispone a cintura. E' una giunzione di tipo meccanico, in quanto essa non esiste e membrana, ma tiene unite le cellule. Presenta materiale elettron denso su entrambi i lati della membrana.

Nei punti in cui si formano queste giunzioni si ha un contatto con i filamenti di actina, situati nella parte superiore della cellula.

E' una giunzione posta in un punto preciso. Un desmosoma e' sempre una giunzione di tipo meccanico, ovvero tiene unite fra loro le cellule. Queste giunzioni e' caratterizzate dall'intermediazione di una linea densa intermedia tra le due membrane e da due piastre di attacco, situate ai estremi i lati delle cellule.

Su queste due piastre compaiono i filamenti intermedi delle cellule.

Al contrario delle precedenti giunzioni, queste non si dispongono a cintura, ma a bottone, ovvero ha una forma circolare ed unisce le cellule nel punto in cui si forma questo bottone.

- giunzione serrata:
o
comunicante
GAP

Essa ha un'importanza funzionale notevole, in quanto svolge da passaggio comunicante per le molecole di una cellula ed in quella adiacente.

Questo punto tipo di giunzione permette il passaggio di molecole da una cellula all'altra.

Le molecole devono avere dimensioni adatte a quelle del passaggio comunicante. Tra esse si trovano molecole di ioni, zuccheri, amminoacidi, sono tutte molecole che non superano le peso molecolare di 1000 - 500.

Queste giunzioni girano tutte intorno alle cellule e sono formate da due linee di fusione, che a volte si intersecano fra loro formando dei attori giunzionali.

Le proteine che permettono questo tipo di adesione sono proteine particolari, come la cadherine o la occludine.

Giunzione al tipo serrata

Nella zonula aderens, in particolare, vi sono proteine che pongono percuotendo alle due membrane di aderire. Queste proteine appartengono alla famiglia delle cadherine. Si ricorda che la cadherine e', che e' calcio-dipendente; ovvero in assenza di calcio queste proteine si separano. In definitiva si puo' dire che questa giunzione e' di tipo chimica.

Il desmosoma contiene proteine che formano le piastre intermedie, le desmoplachine e le toroglobuline. Entrambe queste due proteine fanno parte della famiglia delle cadherine.

Anche le proteine che formano la linea della intercellula fanno parte delle cadherine. I giunzioni intermedi di queste cellule sono cheratine.

Nelle giunzioni comunicanti tra una membrana e l'altra di una cellula vi sono dei punti di collegamento, ovvero dei canali, formati da 6 proteine che delimitano uno spazio interno che permette il passaggio di sostanze.

Il canale di passaggio prende il nome di connessione e 6 proteine si dispongono in modo circolare e sono separate in punti non sempre una cellula comunica con il citoplasma di un'altra cellula. Ad esempio questi canali si chiudono quando c'è un aumento dei livelli di calcio oppure quando si registra un abbassamento del pH.

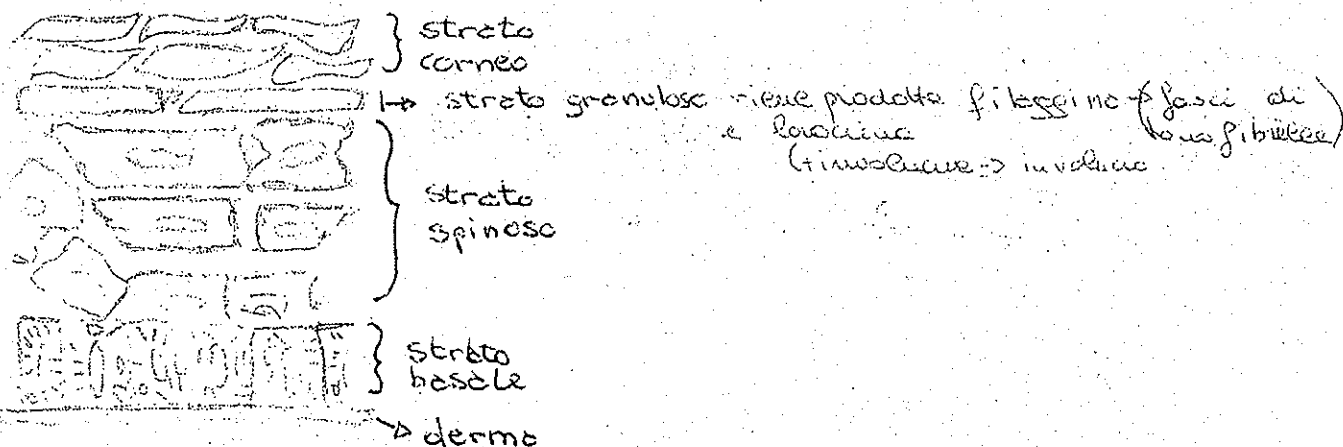
Tra queste proteine sono state individuate la connessione, che ha un peso molecolare tra i 30.000 - 25.000.

Analisi dell'epidermide

L'epidermide ha una struttura molto particolare. Essa possiede uno strato esterno, che protegge dagli agenti il nostro organismo ed impedisce l'evaporazione dei liquidi. Questo strato ha dunque una funzione di impermeabilizzazione.

L'epitelio dell'epidermide ha una forma molto irregolare. L'epidermide insieme al derma forma la cute. Il derma è un connettivo denso e compatto perché i fasci di fibre elastiche sono più numerose e si intercalano tra di loro conferendo al derma una struttura irregolare.

All'interfaccia tra epidermide e derma sono presenti delle estroflessioni dette creste epidermiche e papille epidermiche. L'epidermide è suddivisa in vari strati.



Procedendo dall'alto verso il basso analizziamo uno per volta i vari strati:

- **strato basale** o **germinativo**: permette la proliferazione delle cellule e il ricambio delle cellule morte, che si staccano dalla superficie. Il ricambio cellulare permette un equilibrio costante di un determinato numero di cellule dell'epidermide. Ciò si traduce in altri termini in una perfetta condizione di equilibrio tra proliferazione e perdita di cellule. Questo stato è soggetto ad una forte colorazione nelle tecniche di analisi e risulta molto basofilo.

- **strato spinoso** : Osservando al microscopio ottico con determinate tecniche di fissazione le cellule di questo strato si compattano e rimangono unite tra loro mediante estroflessioni della membrana. Fra queste cellule vi sono numerosissimi desmosomi. Dal punto di vista meccanico ciò equivale ad dare una maggiore compattezza dell'epidermide, in quanto le cellule appartenenti all'epidermide devono rimanere unite tra loro e evitare di lacerare il tessuto. Una parte di queste giunzioni si trovano più al livello dello strato basale, ma sono maggiormente presenti dallo strato spinoso in poi.
Lo strato spinoso è costituito da circa 8-10 strati di cellule.

- **strato granuloso** : qui viene prodotta filaggine (fasci di buoni fibrille) e keratine + involucrine.
È costituito da 4-5 strati di cellule.

- **strato lucido** : è uno strato presente solo in alcune sedi. È uno strato trasparente costituito da soli 2-3 strati di cellule. Esso è presente al livello della pelle della mani e dei piedi.

- **strato corneo** : È lo strato dell'epidermide più spesso e più superficiale.

Lo spessore dell'epidermide può variare. Nei punti in cui è più sottile può avere uno spessore di 80-100 μm . Esso può essere anche molto spesso e ad esempio nella pianta dei piedi può arrivare anche ad 1 mm (palmi delle mani). Il ricambio cellulare dell'epidermide avviene nell'arco di giorni. In media nel corso di 30 giorni si può avere il ricambio di tutte le cellule dell'epidermide.

La caratteristica delle cellule dell'epidermide è quella di contenere e accumulare grosse quantità di una proteina specifica, ovvero la cheratina.

La cheratina dà un nome specifico a queste cellule; infatti esse sono anche chiamate cheratinociti.

Osservando al microscopio a fluorescenza la distribuzione dei filamenti di cheratina si vede che questa proteina è particolarmente concentrata nel citoplasma della cellula.

Un'altra caratteristica è la presenza di desmosomi al livello della piastra icelma dei desmosomi si ha l'attacco dei filamenti di cheratina.

Le cheratinociti accumulano al suo interno delle sostanze specifiche, che servono alla formazione dello strato corneo superficiale.

Per tale scopo queste sostanze devono cheratinizzare e in ultima analisi provocano la morte delle cellule con la perdita del nucleo.

Quindi le cellule in questa trasformazione costituiscono soltanto per lo spessore della pelle. Questo processo di trasformazione delle cellule si attiva perché viene prodotta una grossa quantità di cheratina, che dà origine a fasci di cheratina. La costituzione di questi fasci di cheratina avviene ed occupa

L'intero citoplasma delle cellule provvede a queste.

Oltre alla produzione di cheratina, il cheratinocita deve produrre sostanze ~~presenti~~ aventi la funzione di impermeabilizzare l'epidermide, quindi sostanze di natura lipidica. Tra le sostanze prodotte si includono anche quelle che devono rinforzare la membrana plasmatica.

Queste sostanze sono state individuate in alcuni granuli delle cellule. Sono stati individuati due tipi di granuli:

- le cheratinosomi, granuli lamellari che contengono sostanze di natura lipidica ~~est~~ rivestite da membrane.
- l'involucrina, proteina prodotta nello strato spinoso e serve per rinforzare la membrana plasmatica.

Quando la cellula dello strato spinoso passa allo strato granuloso si individuano altri granuli contenenti un'altra proteina, detta loricina, che serve anch'essa al rinforzo della membrana. L'altra sostanza contenuta in questi granuli è la filagrina, avente la funzione di attaccare i filamenti di cheratina. I granuli contenenti queste sostanze non sono rivestiti da membrane.

● I due tipi di granuli sono:

- cheratinosomi: granuli rivestiti da membrane e contenenti involucrina. Sono presenti nello strato spinoso.
- cheratolipini: granuli non rivestiti da membrane, contengono loricina e filagrina, e sono contenuti nello strato granuloso.

Nello strato corneo le cellule non contengono più un nucleo e perdono le giunzioni per rimanere attaccate le une alle altre.

Emidesmosomi

Sono strutture che permettono il collegamento delle cellule con la matrice extracellulare, quindi con il connettivo.

- Le proteine che formano la parte aderente dell'emidesmosoma, non sono le cadherine, ma sono le integrine.

* La keratina più cheratinica, prodotta nello strato spinoso, dà origine ad un involucro di rivestimento che ispessisce la membrana. *

Le altre cellule appartenenti all'epidermide sono i MELANOCITI, cellule che hanno una principale funzione di protezione dalle radiazioni. Gli melanociti sono sparsi all'interno dell'epidermide. Hanno una forma molto irregolare: a forma di uovo. Con i suoi prolungamenti, riesce ad inserirsi negli spazi delle altre cellule.

Il melanocita produce melanina che protegge dalle radiazioni, ed in particolare dalle radiazioni UV.

La melanina è un composto che si forma per trasformazione della tirosina, che attraverso enzimi cheratinocitari, viene trasformata in diidroxi fenilalanina, detto anche.

Questo composto si trasforma in melanina.

Vi sono due tipi di melanina: eumelanina e feomelanina.

La più caratterizzata è perone di colore bruno, le seconde quelle di colore bianco o rosso.

La melanina si accumula all'interno di granuli, detti melanosomi, circritti da membrana con una struttura lamellare, ovvero costituita da vari strati.

Questi granuli si riversano nell'epidermide, ovvero si perdono nell'epidermide inserendosi all'interno di altre cellule.

Quindi la melanina non è contenuta soltanto all'interno dei melanociti ma viene distribuita a quasi tutte le cellule dell'epidermide grazie alla dispersione dei melanosomi.

CELLULE DI LANCERHAN

L'epidermide svolge anche una funzione difensiva, infatti presenta cellule che fanno parte del sistema immunitario. Queste cellule sono simili ai macrofagi e sono dette più propriamente cellule di Langerhans e di presentazione dell'antigene ai linfociti.

Queste particolari cellule sono definite APC - antigen presenting cells - ovvero sono cellule che fagocitano l'antigene e lo espongono sulla superficie in modo che i linfociti possano essere stimolati e produrre anticorpi.

Queste cellule producono, inoltre, interleuchina, presentano recettori per le immunoglobuline.

Epitelio pavimentoso semplice: tesi sanguigni

Epitelio cilindrico semplice: intestino tenue

Epitelio pavimentoso pluristratificato: cute o pelle

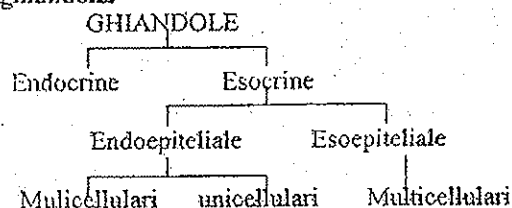
TESSUTO EPITELIALE: GHIANDOLE

Le ghiandole, come unghie e peli, hanno origine dagli *epiteli di rivestimento* (fig 10.1) Dalla proliferazione di questi tessuti (specialmente nel periodo embrionale), si formano dei *getti cellulari* al di sotto di essi. Sono sempre delimitati dalla membrana basale e si spingono in profondità, iniziando a specializzarsi dalle cellule più distali dall'epitelio. Questo meccanismo è valido anche per le ghiandole, che si sviluppano dalla proliferazione o meno del tessuto specializzato. Esistono infatti ghiandole fatte da una sola cellula, o da piccoli aggregati di cellule. Questi rimarranno sempre nella zona delimitata dalla membrana basale (un superamento di questa barriera in fase neoplastica può significare l'aggressione a tessuti sottostanti e quindi la propagazione del tumore).

Alcune cellule quindi divengono strutture *secernenti*, altre rimangono racchiuse nel connettivo e viene riassorbito il loro collegamento con l'epiteliale. Ciascuna di queste cellule diverrà una *ghiandola ormonale* e sarà affacciata su un capillare, per riversare i suoi segnali nel torrente circolatorio.

La classificazione di una ghiandola può avvenire secondo diversi parametri: morfologico, funzionale, strutturale.

Classificazione morfologica delle ghiandole:



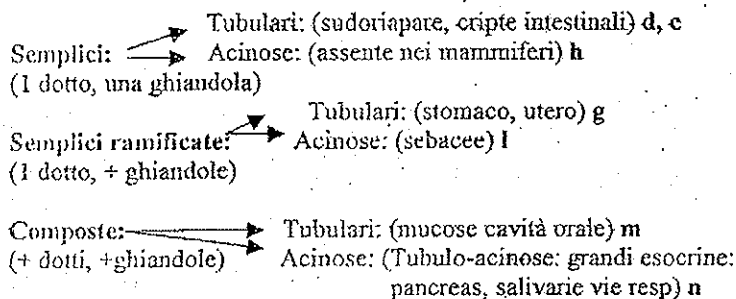
GHIANDOLE ESOCRINE

- **Esoepiteliali:** Sono sempre multicellulari. Nel caso delle esocrine, la porzione più profonda del gettone epiteliale, può assumere caratteristiche differenti da quelle in contatto con l'epiteliale. In sostanza le cellule più profonde costituiranno la parte secernente della ghiandola, mentre quelle più superficiali andranno a rappresentare un dotto di comunicazione.
- **Endoepiteliali:** possono essere unicellulari o pluricellulari, hanno una specie di dotto ramificato.

Ghiandole unicellulari: hanno una tipica forma caliciforme (da qui il nome). Sono presenti ad esempio nell'epitelio respiratorio (10.2 e 10.3). Tutte le caliciformi sono *mucipare*, producono cioè quel polisaccaride che si colora difficilmente perché neutro (solo l'ericoroidina lo colora). Finché il *muco* è contenuto nella ghiandola si chiama *mucinogeno* ed è racchiuso in tante gocce. Il muco intrappola la sporcizia della respirazione, che viene espulsa con il movimento ciliare. In queste immagini si possono apprezzare anche l'orlo microvillico e la zonula occludente. Come tutti gli epiteli queste cellule sono polarizzate: la disposizione degli organelli non è casuale. In queste cellule ci sarà un'importante presenza dell'apparato di Golgi e di REL. Le ghiandole unicellulari ricoprono tutto l'epitelio, ad esempio nello stomaco e nel colon si forma una "lamina" di muco che protegge i tessuti dalle reazioni acide dei liquidi contenuti.

Ghiandole multicellulari: Sono presenti solo nella mucosa nasale e nell'uretra maschile. (9.2) Queste ghiandole sono aggregati di *caliciformi* disposte intorno ad un piccolo lume di secrezione. Come abbiamo detto prima, la porzione profonda è specializzata nell'attività secernente. Nel dotto però esistono delle cellule staminali che possono sostituire le secernenti. La zona attiva nella secrezione si chiama **adenomero** (parte di ghianda di quercia). Questo può avere forma tubulare o acinosa. In una sezione di Colon, vicino al lume intestinale, vediamo la sottomucosa e la peculiarità di questo epitelio: delle formazioni tubulari che si spingono fino al connettivo. Sono delle unità secernenti muco, costituite proprio da adenomeri tubulari.

In una sezione di adenomero acinoso vediamo invece la tipica struttura a "torta di riso", racchiusa dall'anello basofilo (perchè ricco di ribosomi). (fig 10.6 a). Gli adenomeri sono classificabili in base alla forma ed al comportamento del dotto di secrezione. Il dotto potrà essere semplice o ramificato, per raccogliere uno o più adenomeri. Secondo la forma del dotto distinguiamo quindi le ghiandole acinose in tre gruppi: semplici, composte o semplici ramificate (fig 10.4). Abbiamo quindi:



Le dimensioni del dotto dipendono dalla viscosità del liquido che viene secreto. Per questo una ghiandola glomerulare del tipo delle sudoripare, non necessiterà di un dotto molto ampio, perchè il materiale espulso sarà prevalentemente acquoso (FLUUUORO).

La ghiandola di tipo L, cioè la semplice-ramificata acinosa, è presente solo nelle palpebre, disposta perpendicolarmente alla rima palpebrale, dove saranno disposti i suoi dotti.

In una ghiandola sebacea troviamo un comportamento particolare. Le cellule stesse divengono il liquido secernente, cioè il sebo (secrezione olocrina). Per rimpiazzare le cellule secrete ci sarà una grossa proliferazione delle cellule basali.

Una ghiandola grande sarà sicuramente composta, con delle ramificazioni interne (disegno 1). Tutti questi dotti ramificati seguiranno i setti determinati dai tralci connettivali e sfoceranno nell'ilo, che è la zona irrorata dai capillari di una cellula. Ogni setto dividerà la ghiandola in lobi e poi ancora in lobuli, questo permetterà di raccogliere tutte le secrezioni cellulari in un unico dotto.

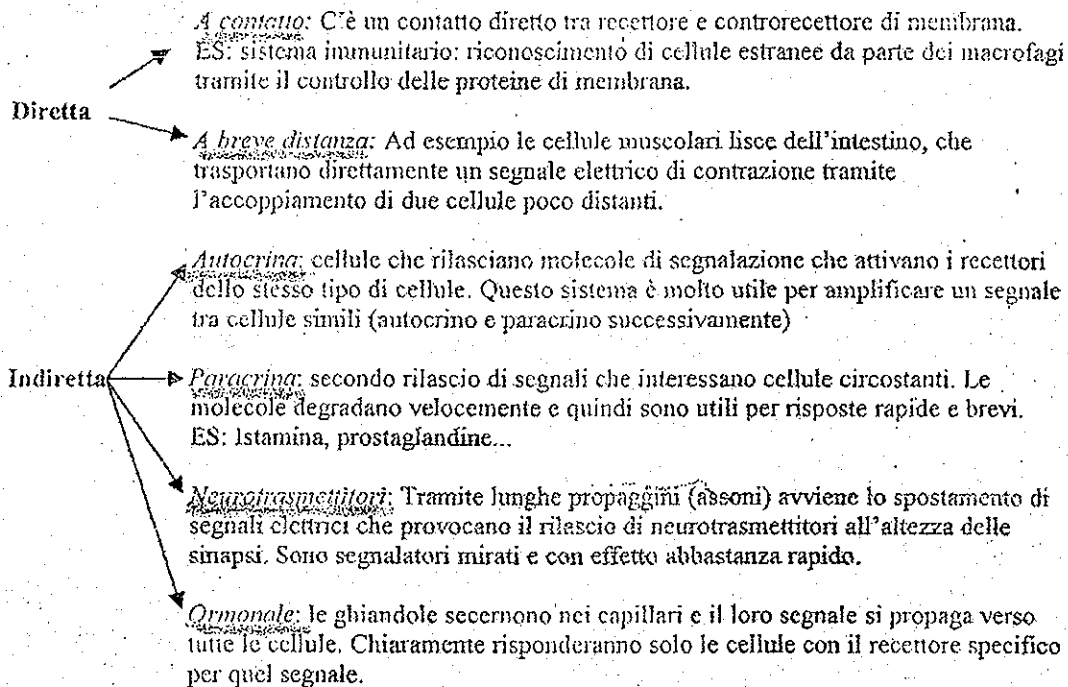
Anche negli organi vi sarà una struttura simile: l'ilo rappresenterà la zona di ingresso di arterie e altri apparati, lo stroma sarà la struttura di sostegno (tessuto connettivo) e il **parenchima** sarà la zona di interesse funzionale dell'organo, come nella ghiandola è l'adenomero (o parenchima). La stessa suddivisione si perpetua in analisi macroscopiche: in un lobulo c'è un ilo etc...

Ghiandola mammaria (Netter 167): è fatta da 20, 25 ghiandole che sono disposte intorno alla mammella. Queste ghiandole vedranno sfociare i loro dotti sulla papilla (capezzolo). La molteplicità di questi dotti ha lo scopo di ridurre al neonato lo sforzo della poppata. Anche in questa struttura riconosciamo il parenchima e lo stroma. Intorno al complesso mammario ci sono delle ghiandole sebacee per lubrificare la zona. Questo aiuta ulteriormente il poppante, inoltre l'inizio della poppata ha come riflesso il rilascio di ossitocina. Questo ormone ha due valenze: fa contrarre gli adenomeri della ghiandola per far sì che venga "spruzzato" il latte e poi fa ritirare l'utero della madre, poichè non c'è più la necessità che esso abbia grosse dimensioni. (la madre sente infatti i morsi uterini).

GHIANDOLE ENDOCRINE

Si formano nello stesso modo delle endocrine ma non sviluppano il dotto di secrezione. Questo comporta che le ghiandole debbano trovarsi vicinissime al torrente circolatorio. Secernono gli ORMONI, che sono sostanze chimiche che permettono la comunicazione e la buona sincronizzazione tra cellule a distanza.

TIPI DI COMUNICAZIONE INTERCELLULARE



Esistono due tipi di ormoni: penetranti e solubili nel citosol (steroidi e ammino-acidici, recettori nel citosol) e di superficie. I primi entrano direttamente nel nucleo dopo aver trovato il recettore che li veicola nella cellula. Gli ormoni di superficie invece possono rimanere all'esterno della cellula ed attivare dei recettori di membrana. Questi causeranno l'apertura di canali proteici o il rilascio di particolari sostanze. Uno stesso ormone quindi può causare effetti diversi in base ai recettori che trova. Gli ormoni di superficie sono più frequenti.

Ghiandole secernenti: ad agire da direttore d'orchestra è l'ipofisi. Questa rilascia infatti ormoni che sono diretti ad altre ghiandole, regolandone la produzione degli ormoni specifici. Controllerà la concentrazione stessa di questi ormoni e ne stabilirà le quantità in circolo tramite il rilascio di altri ormoni antagonisti. L'ipofisi può intervenire anche sulla secrezione di ormoni da parte degli organi stessi.

CLASSIFICAZIONE FUNZIONALE DELLE ghiandole

Si effettua in base:

- al tipo di secreto, che può essere due tipi: viscoso o sieroso.
 - alla modalità di secrezione: *olocrine* (autosecrezione completa, v. sebacea), *merocrine* (v. sierosa, si pensava ad una parziale autosecrezione) *apocrine* (si pensava secernessero la loro porzione apicale di ghiandola, v. sudoripare e mammaria).
- (vedi produzione di secreto in biologia!!)

Ghiandole salivari maggiori: (netter)

- *parotide*: ha il dotto nel vestibolo della bocca, al lato del 2° molare. Secerne un liquido sieroso, cioè acquoso e colloso. E' un secreto ricco di proteine o enzimi, perciò la cellula che lo produrrà si colorerà molto, a differenza delle mucogene. Le cellule degli acini parotidei (similmente alle pancreatiche) sono quindi molto colorate.
- *sub-mandibolare*, gira attorno alla parte posteriore del sopra-iodo. Il dotto sfocia al lato del frenulo linguale. Secerne prevalentemente liquidi sierosi.
- *sub-linguale*. Ha una batteria di piccoli fori che sfociano vicino alla sub-mandibolare. Questa ghiandola ha più dotti perché secerne muco, che è viscoso.
- *sudoripare*: si dividono in ordinarie e apocrine. Le ordinarie (200 nm) hanno accanto all'adenomero delle cellule contrattili dette mioepiteliali. Queste spremono gli adenomeri per espellere il sudore. Le apocrine sono molto più grandi (0.5 cm), questo perché secernono un liquido più vischioso. Sono presenti solo in ascella, monte del pube e perineo. Hanno un lume ampio, che sfocia in corrispondenza dei bulbi peliferi.

Esaminando la parte autonoma del nostro sistema nervoso possiamo effettuare un'ulteriore divisione in due "bracci" antagonisti: *parasimpatico* (colinergico) e *simpatico* (adrenergico). L'*adrenergico* si occupa dello stress, del pericolo: fa aumentare i battiti cardiaci, la tensione muscolare e la dilatazione delle pupille, per renderci più pronti a proteggerci. Il *parasimpatico* entra in azione nella fase di rilassamento e quindi agisce sul corpo nel sonno. Questi due sistemi innervano in modo diverso i due tipi di ghiandole apocrine.

Sempre riguardo le apocrine è importante notare che sono ghiandole che entrano in funzione solo durante la pubertà (come la mammaria). Prima di questa fase esistono solo i dotti di queste ghiandole, in seguito allo stimolo ormonale proliferano le cellule dell'adenoma. Queste ghiandole rimarranno sempre in stretta dipendenza dagli ormoni dello sviluppo: cambieranno infatti dimensioni e consistenza con il ciclo e la gestazione.

- *mammaria*: E' assimilabile ad una specializzazione delle g. apocrine. L'aspetto istologico di questo sistema di ghiandole è confondibile con quello di una qualsiasi apocrina. Al microscopio a scansione appaiono delle file di anticorpi anti-actina che causano la contrazione delle cellule *mioepiteliali*, in risposta allo stimolo dell'ossitocina. Secernono nel latte la *caseina* e quindi il loro secreto contiene *lipidi*. Questi grassi, sintetizzati nel REL, sono contenuti liberamente nel citosol e per uscire vengono inglobati in una *vesciola* di secrezione composta da un sottile film di citoplasma e una parte di membrana citoplasmatica viene espulsa insieme ai lipidi. Questo ha fatto pensare ai primi istologi che questo tipo di ghiandole secernesse la porzione apicale della ghiandola stessa (da qui *apocrine*).

~ ISTOLOGIA ~ 10

1° DIAPPOSITIVA - Come gli ormoni entrano nel sangue -

I capillari rappresentano il giro di boa che fa il sangue quando da arterioso diventa venoso

I capillari possono avere endoteli continui (cioè endoteli che non presentano discontinuità) e capillari discontinui, quelli appunto su cui affacciano le cellule endocrine e che ne rappresentano il polo secretorio (o polo vascolare di una cellula endocrina, quello cioè verso cui segernete le discontinuità dell'endotelio dei capillari permettono il passaggio e l'entrata in circolo degli ormoni).

Alcuni tipi di organi e apparati non possono permettersi la presenza di capillari fenestrati, ma presentano invece capillari "molto continui" che formano delle barriere difficilmente superabili poiché possiedono delle zone adiacenti ad alta resistenza elettrica (es. sistema nervoso, barriera ematoencefalica).

2° DIAPPOSITIVA - TIPI DI CAPILLARI

Capillari discontinui, presentano sulla loro superficie dei pori (visibili in microscopia elettronica a scansione) non cioderappaggio), ricordiamo che ad ogni epitelioc è associata una membrana basale

3° DIAPPOSITIVA - CLASSIFICAZIONE STRUTTURALE DELLE GHIAIIOE ENDOCRINE.

La classificazione più semplice è quella strutturale:

- LA MAGGIOR PARTE DELLE GHIAIIOE ENDOCRINE, presenta una struttura di tipo CORINIALE (come la ghiandola surrenale), alla quale è associata una rete capillare

- POCHE GHIAIIOE (c. interst. del testicolo), presentano una struttura di tipo INTERSTIZIALE perché ci sono poche cellule sparse nell'interstizio di un organo. Questo tipo di struttura prevede anche il nome di struttura ad elementi cellulari isolati (cellule c. della tiroide).

- UNA GHIAIIOA ^{CHE} PRESENTA una organizzazione UNICA, ED È LA GHIAIIOA TIROIDE. L'ormone tiroideo è prodotto da cellule che si trovano a delimitare delle cavità. QUESTA ORGANIZZAZIONE DI TIPO SPERICO È DETTA ORGANIZZAZIONE DI TIPO FOLLICOLARE. I follicoli hanno dimensioni diverse tra loro, ma contengono tutti un liquido vischioso detto COLLOIDE o TIREOCOLLOIDE che non è l'ormone tiroideo ma un suo precursore. Questa ghiandola ha anche il compito di immagazzinare un precursore dell'ormone al di fuori della cellula (mentre le altre ghiandole secermono l'ormone già completo). Nella tiroide la produzione dell'ormone avviene in 2 tempi:
1° prima vi è l'accumulo del precursore nel lume dei follicoli
2° quando l'ormone esce, ricoprono per pinocitosi questo precursore, lo trasformano e rilasciano l'ormone nei capillari che bloodano ogni singolo follicolo.

4° DIAPPOSIT • Vi sono poi delle ghiandole miste che sono cioè sia endocrine che esocrine. Una di queste è il pancreas, cui tessuti sono fatti di adenomeni di tipo sieroso perché questa ghiandola secerne enzimi digestivi che si riversano nel duodeno.

Il pancreas al microscopio assomiglia molto alla ghiandola parotide, fatta di adenomeni molto basofili e sierosi (o la parotide basofila inella verso la periferia - polare). Su questo sfondo basofilo della parotide esocrina del pancreas spiccano le isole pancreatiche.

La forte basofilia della parte esocrina è dovuta alla massiccia produzione di proteine (presenza di reticolo granuloso!).
Le insule pancreatiche producono vari ormoni, 4 elementi diversi per la produzione di natura proteica. La differenza di basofilia è dovuta solo alla bassa concentrazione degli ormoni (μH).

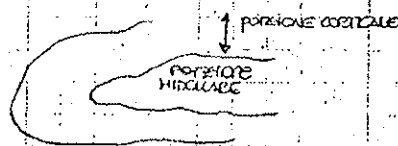
cuo

- o Insulina (prodotta dalle cellule β , presenti in grande quantità).
Le cellule β producono l'ormone quando rilevano che i livelli di glucosio nel sangue stanno scendendo oltre i valori fisiologici (glicemia). Le cellule bersaglio per l'insulina (c. muscoli, adiposi) una volta attivate immagazzinano zucchero accumulandolo in glicogeno (riserva).
- o Glucagone (produttore delle cellule α), viene prodotto quando la glicemia si abbassa oltre i livelli fisiologici (ipoglicemia); promuove la rimessa in circolo del glucosio che era stato immagazzinato come glicogeno (polimero).
- o IPP (ipopeptide pancreatico)
- o Somatostatina (prodotta dalle cellule δ), può evitare la proliferazione di certe forme tumorali.

5° DIAPOSITIVA

~ GHIANDOLA SUPRENALE ~ ALTRE GHIANDOLE CHE PRODUCONO PRO ORMONI ~

La ghiandola surrenale (situata bilateralmente a rivestire i poli superiori dei reni). Se facciamo una sezione longitudinale vediamo che queste cellule hanno una struttura abbastanza complessa. Distinguiamo innanzitutto una porzione midollare (giallastra - poiché contiene delle catecolammine) ed una corticale.



- PORZIONE MIDOLLARE

Le catecolammine sono anche detti gli ormoni dello "stress" come adrenalina e la noradrenalina e vengono prodotti dalla porzione midollare.

- PORZIONE CORTICALE

Questa porzione produce ormoni di tipo steroideo ed è istologicamente suddivisibile in 3 aree:

- 1) zona glomerulare (il nome deriva dall'aspetto "glomerulare" delle cellule) ...
che produce ormoni mineralocorticoidi (agiscono cioè sul rene alterandone l'assorbimento dei sali minerali come sodio e potassio).
- 2) zona fascicolare (ha un tipico aspetto a cordoni) produce ormoni glucocorticoidi (che agiscono sul metabolismo / di CO₂ - cortisolo).
- 3) zona reticolare (presenta un reticolo, un intreccio di cordoni) e produce ormoni sessuali.

o I capillari che entrano nella ghiandola surrenale corrono ininterrottamente dalla porzione corticale alla porzione midollare cacciandosi progressivamente di ormoni.

La produzione di ormoni della zona corticale influenza la produzione di ormoni della zona midollare.

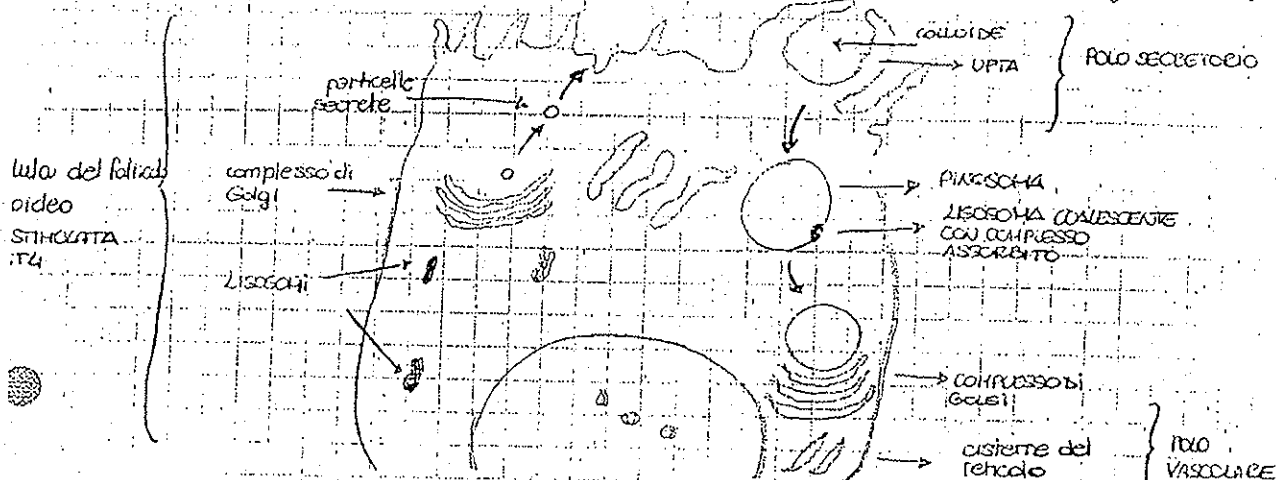
6° DIAPOSITIVA

(Fig. 10.39 HAYES)

GHIANDOLE TIROIDE

Ghiandola a forma di farfalla che circonda la trachea, ai cui margini posteriori troviamo 4 ghiandole dette paratiroidi.

La tiroide ha, come sappiamo, la caratteristica unica di presentare un accumulo in sede extracellulare di un precursore ormonale (tireoglobulina) dell'ormone tiroideo. La tirocolloide è una glicoproteina molto glicosilata che prende il nome di tireoglobulina, secreta in condizioni basali (quando cioè la cellula non è stimolata dall'ipofisi tramite un ormone detto TSH, tirostimolante gormone.)



Quando la cellula viene stimolata dal TSH ipofisario, reincarna per pinocitosi la colloide, formando dei pinosomi, che si fondono con dei lisosomi permettendo la digestione della tireoglobulina.

La molecola della tireoglobulina presenta delle tirosine (2 tirosine legate insieme) che durante la fase di elaborazione della tireoglobulina sono iodinate dato che questa cellula ha la capacità di concentrare iodio ad altissime concentrazioni (circa 1000 volte maggiori che nel sangue) per ossidare queste tirosine, legandole a 3 o 4 atomi di iodio. Durante la pinocitosi la tireosina iodinata vengono escrete e rilasciate in corrispondenza del polo vascolare della cellula dove ci sono dei capillari.

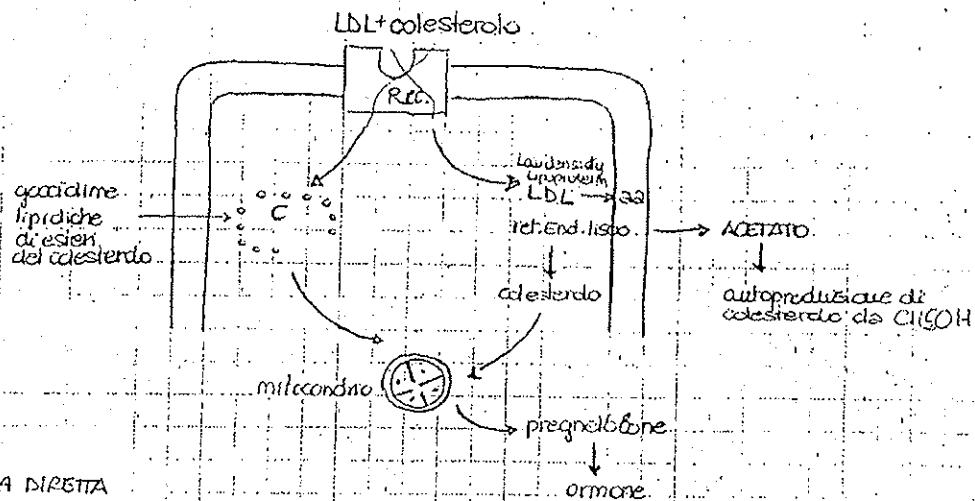
X LO STUDIO DELLA TIROIDE VIENE INIZIATA DALLA PLASTICA RATHERIZZATA CHE SODDISFA ALI INTERNO DELLA GHIANDOLE LASCIANDO UN CALCO DELLA VASCOLARIZZAZIONE DELLA GHIANDOLE.

DIAGNOSI - CLASSIFICAZIONE DELLE GHIANDOLE IN BASE A CRITERI CITOLOGICI

A seconda che il tipo di ormone secreto sarà proteico o steroideo, una ghiandola assumerà aspetti citologici diversi.

ORMONI PROTEICI - la ghiandola (le cellule componenti) avranno un reticolo endoplasmatico, un apparato di Golgi, un apparato di vascolarizzazione (capillari). Queste cellule hanno tutte un accumulo di granuli di secrezione di precursori (x poter reagire + velocemente) sottoforma di accumulo intracellulare.

ORMONI STEROIDI - ormone di tipo lipidico, derivato dal colesterolo (estere del colesterolo). Gli organelli implicati nella lipidosi sono il reticolo endoplasmatico liscio (accumulo intracitoplasmatico di gocce lipidiche), i mitocondri in cui le creste sono tubolari (importanti x la biosintesi steroidea). Gli ormoni steroidei possono formare o direttamente partendo dal colesterolo (molecola lipofila insolubile). Per rendere la molecola solubile, questa si lega a delle lipoproteine (low density lipoprotein e high density lipoprotein) e viene così reso idrosolubile.



II. HDL - VIA DIRETTA

- 1) la cellula tramite i recettori, assume le molecole di colesterolo a cui sono associate le lipoproteine
- 2) le lipoproteine e il colesterolo una volta nella cellula vengono separati
- 3) le lipoproteine vengono degradate dai lisosomi negli aminoacidi costituenti che vengono poi riciclati
- 4) il colesterolo viene invece esterificato e tenuto in goccioline lipidiche

II. HDL - UTILIZZO DI MOLECOLE DI ACETATO

- 1) la cellula utilizza molecole semplici come l'acetato (CH_3COH)
- 2) sul reticolo endoplasmatico liscio ci sono enzimi che permettono di trasformare l'acetato in colesterolo

FASE SUCCESSIVA ALLA PRODUZIONE DI COLESTEROLO

Una volta formatosi il colesterolo, il mitocondrio lo trasforma in pregnenolone, che si trasformerà poi (spesso ritornando al reticolo liscio) in ormone.

~ TESSUTO CONNETTIVO ~

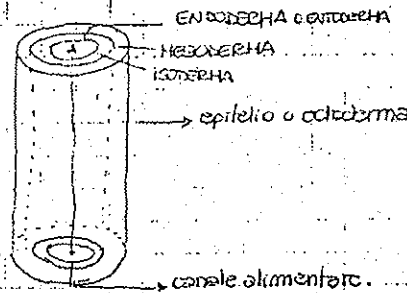
1° DIAPPOSITIVA - Il tessuto connettivo è quella parte che forma lo stroma di tutti gli organi. Lo stroma nasce dall'esigenza degli organismi cellulari di organizzarsi in tessuti (org. di cellule che svolgono funzioni simili) e gli organi (composti di più tessuti).
Ciò che stabilizza e conferisce una conformazione a un tessuto o un organo è il tessuto connettivo che svolge un ruolo di coagiomecica meccanica ma anche un ruolo di coagiomecica funzionale e metabolica, di difesa dell'organismo.

I Tessuti connettivi sono costituiti da CELLULE E MATRICE EXTRACELLULARE (ECM).

Nel caso dei tessuti connettivi la matrice svolge varie funzioni e ciò si riflette anche nella sua composizione.

2° DIAPPOSITIVA: I Tessuti connettivi, sebbene differenti, hanno tutti una stessa origine embrionale: - IL MESENCHIMA.

Il mesenchima è un tessuto connettivo ricchissimo di matrice cellulare amorfa, fortemente idratata, ed è il primo connettivo a formarsi, causante la diffusione di sostanze nutritive.
(Dall'endoderma si formeranno i polmoni)



- L'embrione è paragonabile ad un tubo il cui lume darà origine al canale alimentare.

Le cellule mesenchimali diventeranno poi tutti i tipi di tessuto connettivo (cellule pluri-potenti) e, finito il differenziamento alcune di queste cellule mesenchimali rimangono nell'adulto come cellule staminali.

I TESSUTI CONNETTIVI POSSONO ESSERE CLASSIFICATI IN:

- Tessuto connettivo propriamente detto.

- Tessuto connettivo di sostegno

- Tessuto cartilagineo

- Tessuto osseo

SOSTEGNO MECCANICO

LA MATRICE HA UNA CONSISTENZA RIGIDA

→ matrice è mineralizzata NEL T. OSSEO (HOLTA)

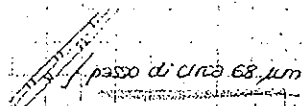
- SANGUE E TESSUTI EMOPOIETICI (liquidi) } SOSTEGNO FUNZIONALE → MATRICE LIQUIDA (PLASMA), (ROSA)

o La matrice cambia nei vari tessuti non solo dal punto della consistenza ma anche dal punto di vista dell'abbondanza relativa.

6° DIAPOSITIVA:
7° DIAPOSITIVA

Le fibrille (0.2-0.3 μm) sono formate a loro volta da fibrille elementari delle microfibrille (20-150 μm)

Le microfibrille hanno una natura trasversale che si ripete regolarmente con un passo di circa 68 μm .



stato di aggregazione delle microfibrille

8° DIAPOSITIVA: ~ Nel tessuto connettivo propriamente detto le fibre collagene sono prodotte dai fibroblasti e ne costituiscono il prodotto di secrezione come anche la matrice

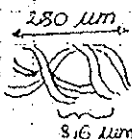
DIZIONARIO

diff. blasto sta ad ind. e una cellula attive

diff. cito sta ad indicare una cellula differenziata (meno attive)

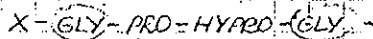
9° DIAPOSITIVA ~ IL COLLAGENO ~ (o collagene)

La molecola costruttiva delle fibre collagene è il collagene, che misura 280 μm ed ha una forma di tripla elica di 3 catene e ognuna delle quali è composta di circa 1000 amminoacidi (p.m. di circa 1000 dato che ogni amminoacido pesa circa 100).



10° DIAPOSITIVA ~ STRUTTURA PRIMARIA DEL COLLAGENE ~

La struttura primaria del collagene è molto semplice, ogni 3° amminoacido c'è una glicina che ne rappresenta perciò circa il 33%.



si trovano solo nel collagene ed è una trasformazione post-traduzionale

Questa miscela presunta di glicina è spiegabile data la sua semplice struttura (R=H), l'unica che rende possibile il formarsi di una tripla elica.

11° DIAPOSITIVA

Queste 3 catene possono essere catene diverse, codificate da geni diversi (almeno 25 geni) che daranno origine perciò a tanti tipi di collagene differente (assortimento delle triple eliche)

RICORDARE: BOWEN

- 12° DIAPOSITIVA:
 - collagene tipo I $\rightarrow$ è il più abbondante (osso, derma) circa 90% (usato per dare protezione agli organi)
 - collagene tipo II $\rightarrow$ presente nella cartilagine (prodotto dai condrioblasti)
 - collagene tipo III $\rightarrow$ forma le fibre reticolari (3 catene identiche di α_1, β_1) molto solili e PAS positive usate per dare protezione alle cellule e alle membrane basali

collagene tipo IV $\rightarrow$ non forma fibre (perché non può) ma laminae (presente nelle membrane basali)
collagene tipo X $\rightarrow$ tipico della fase di transizione tra cartilagine ed osso.

Questo tessuto connettivo forma lo stroma degli organi

• ORGANIZZAZIONE ISTOLOGICA

Come tutti i tessuti connettivi anche questo è formato di matrice extracellulare e cellule

• MATRICE EXTRACELLULARE presenta strutture fibrose di vario aspetto, fibroamorfo.

• CELLULE POSSONO ESSERE fisse (proprie del connettivo) → fibroblasti (producono la matrice)

→ adipociti

o migranti sono cellule che non nascono nel connettivo ma provengono dal sangue (che usano come mezzo di trasporto)

• CLASSIFICAZIONE BASATA SULL'ABBONDANZA RELATIVA DELLE VARIE COMPONENTI CELLULARI

- se c'è prevalenza di matrice fibrosa (di fibre collagene), si avrà un tessuto connettivo denso

- se c'è prevalenza di fibre elastiche si avrà un tessuto connettivo elastico

- se c'è prevalenza di matrice amorfa (consistenza molliccia) si avrà un tessuto connettivo molle
CHE NON CONTIENE MUOCO MA HA SOLO UNA CONSISTENZA MUCOSIMILE

- se c'è prevalenza di adipociti si avrà un tessuto connettivo adiposo.

C'è un tipo di tessuto connettivo in cui la presenza di almeno di questo tipo di cellule è bilanciata, ciò avviene nel TESSUTO CONNETTIVO LASSO.

4° DIAPOSITIVA

~ LA MATRICE FIBROSA ~

Nella matrice fibrosa si ha la presenza di vari tipi di fibre, facilmente individuabili al microscopio per la loro diversa modalità di colorazione.

- FIBRE COLLAGENE (le più abbondanti)
- FIBRE RETICOLARI (tipo particolare di fibre collagene poiché fatte della stessa proteina).
- FIBRE ELASTICHE
- FIBRE DI FIBRILLINA (spesso associate alle fibre elastiche)

DIAPOSITIVA 5°

~ FIBRE COLLAGENE ~



epidermide
derma → strato di fibre collagene
tessuto connettivo denso
tessuto connettivo lasso o amorfo

- EFFETTO DELLE FIBRE COLLAGENE:
spessore di alcuni micrometri, con colorazione appropriata le fibre collagene presentano una costituzione interna complessa visibile al microscopio elettronico. Le fibre collagene sono composte di fibrille.

- Le fibre collagene sono costituite dalla fibrina più abbondante nel nostro organismo che forma appunto delle fibre con proprietà uniche come l'estrema resistenza tensile.

- Le fibre collagene oltre che in ovetti si dispongono anche a formare delle robuste lamine come nel derma.

Dato che le fibre collagene sono intrecciate in tutte le direzioni dello spazio, parliamo di tessuto connettivo irregolare.

Le fibre collagene ad esempio danno robustezza alla cornea (tot. trasparente)

(la colla di pelle, il cuoio)

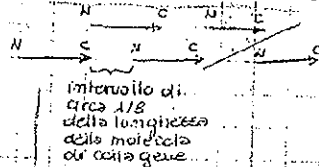
14° DIAPOSITIVA:

fig. p. 440 Hayes

~ STRIATURA TRASVERSALE DELLE MICROFIBRILLE ~

N - estremità N terminale
C - estremità C terminale

ipotesi della striatura delle microfibrille:



- a) le molecole di collagene non si toccano testa-coda
- b) le singole file di molecole di collagene sono sfalsate di circa 1/4

Nella fibra ci saranno perciò zone intervallate e zone non intervallate

Procedendo perciò con la colorazione (ossido) questa si depositerà negli interstizi colorandoli mentre le zone prive di interstizi si coloreranno meno.

15° DIAPOSITIVA:

~ SINTESI DEL COLLAGENE ~

- Non tutti i collagene possono formare fibrille -

- 1) sintesi di catene pro- α (tramite ribosomi)
- 2) enzimi idrossilano alcune prolina e lisina (aggiungono OH) formando idrossilisina e idrossilprolina che consentono la formazione di ponti idrogeno tra le 3 catene α $\rightarrow$ l'idrossilazione dipende da un enzima idrossilasi, l'ASCORATINA C, dipende (nella scorbuta, i 3 filamenti non si associano e vengono distrutti).
- 3) creazione di idrossilisina dall'enzima glicosiltransferasi
- 4) glicosilazione delle idrossilisine
- 5) autoassemblaggio delle catene pro- α
- 6) formazione della tripla elica di procollagene (più lungo del collagene delle fibre, presenta proprietà alle estremità che devono essere tagliate da enzimi detti procollagene peptidasi che rendono la molecola in grado di mettersi testa-coda ed assemblarsi)
- 7) secrezione
- 8) la lisil ossidasi permette la stabilizzazione delle catene tramite gruppi aldeidici che formano ponti e legami crociati tra le molecole di collagene delle fibrille (avviene fuori la cellula) $\rightarrow$ Se la lisil ossidasi non può funzionare il collagene non funziona (CARTRIDGE USED VINYL)
- 9) aggregazione delle fibre collagene

16° DIAPOSITIVA:

~ SINDROME DI [EHLERS-DANLOS] (l'uomo di gomma)

dovuta alla poca stabilità delle fibre collagene, i vasi sono deboli, le articolazioni sono piegabili in maniera innaturale

17° DIAPOSITIVA:

18° DIAPOSITIVA

~ LE FIBRE RETICOLARI SONO COSTITUITE DA COLLAGENE DI TIPO III ~

costituite da microfibrille più sottili ($20-50 \mu m$) e sono più glicosilate (il che le rende PAS-positive) e Argentofile (o Argirofile). Si trovano a protezione di molte cellule. C'è un connettivo molto ricco di fibre reticolari ed è detto perciò TESSUTO CONNETTIVO RETICOLARE (HIDALGO OSSEO)

19° DIAPOSITIVA

~ FIBRE ELASTICHE ~

$\rightarrow$ COCCANTI DI VASI DEOSSINA E EMATOSSILINA

Come le fibre reticolari, sono responsabili della robustezza dei tessuti così le fibre elastiche sono responsabili della elasticità che è dovuta a fibre molto più sottili delle fibre collagene e più ramificate che tendono però ad intrecciarsi con l'elastina e con i raggi UV

20° DIAPOSITIVA

il tessuto connettivo elastico è molto presente sotto forma di legamenti elastici (corda vocale, legamenti gialli e elastici) e nella parete dei grossi vasi (arterie elastiche) che sono ricchissime di fibre elastiche nella tunica media. Similizzate dalle cellule muscolari lisce.

UN VASO HA 3 TONACHE INTIMA (l'endotelio), media (fibre elastiche), e sventreia (il connettivo propriamente detto)

21° DIAPOSITIVA

Anche i polmoni sono ricchissimi di fibre elastiche (soprattutto negli alveoli)

L'ELASTINA

- CONFERISCE UN COLORE GIALLO AI TESSUTI IN CUI E' CONTENUTA
- NON SI COLORA CON I COLORANTI ORDINARI HA NECESSITA' DI COLORAZIONI SPECIFICHE
- SONO FIBRE ESTREMAMENTE RESISTENTI: BOLLENDO DELLA CARNE, IL COLLAGENE SI SCIOLGIE POICHE' LA TRIPPA ELICA, DA CUI E' COSTITUITO, SI DENATURA E APPARE IN SOLUZIONE IN α -ELICHE SINGOLE; AL CONTRARIO L'ELASTINA E' UNA MOLECOLA STABILE E NON POSSIAMO ENZIMI PER DIGERIRLA.

L'ELASTICITA' DELLA FIBRA ELASTICA DERIVA DALLA SOMMA DELLA ELASTICITA' DELLE MOLECOLE CHE LA COMpongONO:

LA SUA ELASTICITA' E' DOVUTA AL FATTO CHE LE SINGOLE MOLECOLE COSTITUTIVE (ELASTINA O TROPOLASTINA), SONO DOTATE, IN QUANTO MOLECOLE GLOBULARI, DI UNA ELASTICITA' INTRINSECA. LA LIOIL OSSIDASI CREA LEGAMI TRA QUATTRO MOLECOLE DI ELASTINA, OGNIUNA DOTATA DI PROPRIA ELASTICITA'. LA RETE CHE SI FORMA E' DOTATA DI GRANDE ELASTICITA'. QUESTA COMPONENTE E' MOLTO IMPORTANTE, AD ESEMPIO, PER QUANTO RIGUARDA IL CIRCOLO SANGUIGNO IN CERTI CONDIZIONI PATOLOGICHE (ARTERIO SCLEROSI) LE ARTERIE SI INDURISCONO. QUINDI, L'ELASTICITA' CHE E' UNA PROPRIETA' IMPORTANTE PER LE ARTERIE, IL CUORE FA MOLTA PIU' FATICA. SI HA UNA IPERTENSIONE DOVUTA AD IRRIGIDIMENTO PATOLOGICO DELLA PARETE DELLE ARTERIE.

UNA MOLECOLA DIRETTAMENTE COLLEGATA ALL'ELASTINA E CHE E' STATA INDIVIDUATA PER LA PRIMA VOLTA IN SEGUITO A CIO', E' LA FIBRILLINA

LA FIBRILLINA

DOVUNQUE DEBBANO COMPARIRE DELLE FIBRE ELASTICHE, VIENE SINTETIZZATA UN'IMPALCATURA DI MICROFIBRILLE, QUESTA DA LA GUIDA ALLE MOLECOLE DI ELASTINA CHE VERRANNO SINTETIZZATE SUCCESSIVAMENTE.

QUESTA IMPALCATURA DI FIBRILLINA PERTIENE PER TUTTA LA VITA: STUDIANDO AL MICROSCOPIO LE FIBRE ELASTICHE SI NOTANO I FINISSIMI FILAMENTI DI FIBRILLINA ASSOCIATI A UNA MACCA INFORNE DI ELASTINA.

IN REAGIA' SONO PRESENTI ANCHE IN ALTRI SITI:

- AL LIVELLO DELLA MEMBRANA BASALE DOVE LE CELLULE SI ANCORANO AL SOTTOSTANTE COSTITUTIVO. CI SONO FIBRE DI FIBRILLINA CON QUESTA FUNZIONE
- AL LIVELLO DEL LEGAMENTO SOSTENSORE DEL CRISTALLINO

COME CONE ESISTONO MALATTIE CONGENITE LEGATE ALLA STABILITA' DELLA FIBRA COLLAGENE, CI SONO MALATTIE CONGENITE LEGATE ALLA MANCATA FORMAZIONE DI FIBRILLINA: IN ASSENZA DI QUESTA SI PUO' SVILUPPARE LA SINDROME DI MARFAN: CHI HA QUESTA SINDROME SUFFRE DI ECTOPIA LENTI, OVERO IL CRISTALLINO NON E' POSTO NEL SUO SITO MA CADE NEL 68

CORPO VITREO. INOLTRE SOFFRE DI PROBLEMI VASCOLARI, SONO MOLTO ALTI, PROBLEMI OSSEI (LO STERNO E' PIEGATO), GLI ARTI SONO MOLTO PIU' LUNGI DEL NORMALE, ARACNOIDITIA (LASITA' DELLE ARTICOLAZIONI).

LA MATRICE AMORFA

LE FIBRE E LE CELLULE SONO IMMERSE IN UNA MATRICE AMORFA (PRIVA DI STRUTTURA). QUANDO LA MATRICE AMORFA PREVALE SU TUTTO IL RESTO - FIBRE E CELLULE - IL TESSUTO HA UNA CONSISTENZA MOLLECCIA, MUCCOSA E VIENE CHIAMATO TESSUTO CONNETTIVO MUCCOSO.

PREPARATO DI CORDONE OMBELICALE:

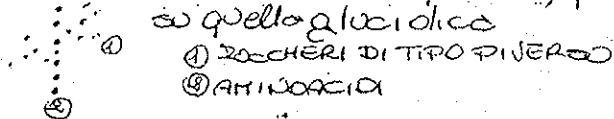
IL CORDONE OMBELICALE CONTIENE DEI VASI PER IL COLLEGAMENTO DEL FETO ALLA PLACENTA PER LA RESPIRAZIONE, L'ACQUISIZIONE DI ELEMENTI NUTRITIVI E LO SMALTIMENTO DEI RIFIUTI. HA UNA CONSISTENZA MOLLECCIA PERCHE' E' COSTITUITO DA MATRICE AMORFA.

E' COSTITUITA DA UN LIQUIDO INTERSTITIALE IN CUI SONO DISSOLTE LE GLICOPROTEINE E I PROTEOGLICANI.

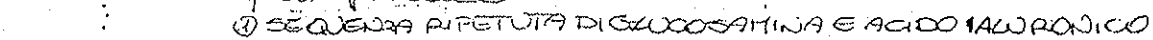
SOMIGLIANZE: ENTRAMBE SONO FORMATE DA UN ASSE PEPTIDICO A CUI SONO LEGATE CATENE SACCARIDICHE.

DIFERENZE:

- nelle glicoproteine le catene saccaridiche sono corte, ramificate e complesse; prevale la componente proteica su quella glucidica



- nei proteoglicani le catene saccaridiche (glicosaminoglicani GAG) sono lunghe, lineari e semplici (disaccaridi ripetuti); prevale la componente glucidica su quella proteica



I GLUCOSAMINOGLICANI ESISTONO SOLO IN LEGAME CON UNA PROTEINA PER FORMARE UN PROTEOGLICANO. TRAMITE IN UN CASO: ACIDO IALURONICO

GLICOPROTEINE

SONO DELLE PROTEINE ADENSIVE, RICONOSCIUTE DALLE CELLULE DEL CONNETTIVO. QUESTE ULTIME INFATTI POSSIEDONO DEI RELETTORI DI SUPERFICIE PER RICONOSCERE LE GLICOPROTEINE.

QUESTE, A LORO VOLTA, POSSONO INTERAGIRE CON I PROTEOGLICANI.

DUE IMPORTANTI GLICOPROTEINE SONO LA FIBRONECTINA E LA LAMININA. LA FIBRONECTINA CIRCOLA ANCHE NEL SANGUE, E' UNA MOLECOLA DELLA MATRICE MOLTO ABBONDANTE SU CUI LE CELLULE RIESCONO AD ANCORARSI. LA LAMININA E' PRESENTE SULLE MEMBRANE BASALI.

QUINDI LE CELLULE DEL CONNETTIVO RICONOSCONO LE GLICOPROTEINE E VI ADERISCONO ATTRAVERSO DEI RELETTORI: LE INTEGRINE, RELETTORI DI SUPERFICIE, SONO PROTEINE INTEGRALI DI MEMBRANA E HANNO LA FUNZIONE DI RICONOSCERE LE MOLECOLE DELLA MATRICE. MA NON TUTTE: ALCUNE FANNO DA RELETTORI AD ALTRE INTEGRINE. SONO COSTITUITE DA UNA CATENA α E UNA CATENA β . L'INTERAZIONE CON LA MATRICE DIPENDE DAL CACCIO. UNA CELLULA PER POTER ADERIRE ALLA MATRICE DEVE AVERE, OLTRE LE INTEGRINE, DI UN ALTRO SOSTANZA: SONO INFATTI ASSOCIATE AL CACCIO NEL CENTRO

CLASSE	MEMBRI DI FAMIGLIA	DIPENDENZA DA Ca^{2+} Mg^{2+}	ASSOCIAZIONI AL CITEOSCHELETRO	ASSOCIAZIONI CON GIUNZIONI CELLULARI
INTEGRINE	HOI TIPI	Si	MICROFILAMENTI	CONTATTI FOCALI
	α e β	Si	FILAMENTI INTERMEDI	EMIDESMONOMI
PROTEOGUCANI TRANSMEMBRANA	SINDECANO	No	MICROFILAMENTI	No

ALTRE MOLECOLE RESPONSABILI DELL'ADESIONE TRA LA TIATRICE SUI PROTEOGUCANI, SONO I PROTEOGUCANI TRANS MEMBRANA. COIO DEI RECETTORI AD ESEMPIO IL SINDECANO, CHE POSSIEDE MICROFILAMENTI MA NON E' ASSOCIATO CON GIUNZIONI CELLULARI.

PROTEOGUCANI

POSSIEDONO UNA SPINA DORSALE POLIPEPTIDICA (PESO MOLECOLARE 50000 - 350000) A CUI SONO COVALENTEMENTE LEGATE FINO AD UN CENTINAIO DI CATENE DI GLICOSAMINOGLUCANI (GAG) E OGNI UNA HA UN PESO MOLECOLARE TRA 5000 E 50000. PERTANTO RAGGIUNGONO GRANDI PESI MOLECOLARI. NELLA CARTILAGINE, POI, SI ASSOCIANO ALL'ACIDO IALURONICO.

● CARATTERISTICHE ISTOCHIMICHE: BASOFILIA POICHE', CON L'ECCEZIONE DELL'ACIDO IALURONICO, SONO ACIDI, SOLFORATI, E POSSIEDONO DEI GRUPPI SOLTATO CHE CARBOSSILICI. SONO CATENE ESTREMAENTE ACIDE. METACROMASIA, OVERO ASSUMONO COLORAZIONE DIVERSA RISPETTO A QUELLA USATA. QUESTO POICHE' IL COLORANTE SI VA A LEGARE ALLE CATENE ACIDE IN MODO COMPATTO TANTO DA FORMARE UN PICCOLO CRISTALLINO CAPACE DI CAMBIARE LA LUNGHERZA D'ONDA CHE LO ATTRAVERSA.

* CLASSIFICAZIONE BASATA SUL TIPO DI GAG PRESENTI

- 1 - CONDROIDINSOLTATO (Presente sulla cartilagine)
- 2 - DERMATAN SOLTATO (Presente nel derma)
- 3 - KERATAN SOLTATO (Scoperto nella cornea)
- 4 - EPARAN SOLTATO (Membrane e cellule epiteliali)
- 5 - EPARINA (Presente in alcune cellule del sangue e nel connettivo)

ACIDO IALURONICO (IALURANO) (PM $> 10^6$, GIUNGA CATENA LINEARE [E' UN GLICOSAMINOGLICANO CHE NON SI LEGA AD UNA PROTEINA]. NON E' SOLFORATO E DE TRUOPI ADDE PROTEICO: E' UN GAG. TROUO CONNETTIVO, LASSO, LIQUIDO SINOVIALE, CORPO VITREO DELL'OCCHIO, CORDONE OMBELICALE, LIQUIDO SINOVIALE)

I PROTEOGLICANI E L'ACIDO IALURONICO RIENTRANO IL CONNETTIVO FOICHE INTORNO POSSIEDONO UNA NUOVA D'ACQUA DI IDratazione, CHE E' LEGATA A QUESTE MOLECOLE CON CARICHE IONICHE MEDIANTE PONTI IDROGENO. QUINDI L'ACIDO IALURONICO POSSIAMO IMMAGINARLO COME UN GOMITOLO IDRATATO, COME UNA PALLINA D'ACQUA. LA NATURA HA UTILIZZATO QUESTA "PALLINA D'ACQUA" CON UN DIAMETRO DI CIRCA 5 NM PER CREARE NELLE ARTICOLAZIONI UN MECCANISMO DI LUBRIFICAZIONE A "SFERA" PER RISOLVERE L'ATTRITO: NELLE ARTICOLAZIONI CI SONO TUTTE QUESTE PALLINE D'ACQUA (MOLECOLE DI ACIDO IALURONICO) CHE CONSENTONO LO SCORRIENTO SENZA ATTRITO DEI CAPICARTILAGINEI. QUINDI FORMA LA BASE IMPORTANTE DEL LIQUIDO SINOVIALE, UN LIQUIDO VISCOSISSIMO CHE E' POSTO NELLE CAVITA' ARTICOLARI.

IL LIQUIDO INTERSTIZIALE

LE PROTEINE DI CUI ABBIAMO FINORA PARLATO SONO DISCIOLTE IN UN LIQUIDO DA CUI LE CELLULE RICEVONO SOSTANZE NUTRITIVE: IL LIQUIDO INTERSTIZIALE.

IL LIQUIDO INTERSTIZIALE PRESENTE NEL NOSTRO CORPO SI FORMA IN QUESTO MODO: L'ALBERO VASCOLARE, COSTITUITO DA UN BRACCIO VENOSO E UN BRACCIO ARTERIOSO, E' COMPLETO ANCHE DAI CAPILLARI. FINO AI CAPILLARI I VASI SONO FORMATI DA MOLTI STRATI DI CELLULE (MUSCOLARI, CONNETTIVALI). ARRIVATI IN CORRISPONDENZA DEI CAPILLARI, SUBITO DOPO UN'ARTERIOLOLA PRECAPILLARE, IL VASO DIVENTA UN TUBICINO DEL DIAMETRO DELL'ORDINE DI $10 \mu m$ (O ANCHE MENO), CHE FORMA UNA ANSA. UN'ANSA CAPILLARE E' DISTINGUIBILE AL LIVELLO DELLA MATRICE DELLE OSSA, COSTITUITA DA TUTTE FORMINE ROSE. IL CAPILLARE E' L'UNICO PUNTO IN CUI PUO' AVVENIRE LO SCAMBIO DI SOSTANZE TRA IL SANGUE E L'ORGANISMO. INFATTI, DURANTE IL TRASPORTO NELLE ARTERIE, LA PARETE E' TANTO SPessa CHE LO SCAMBIO E' IMPOSSIBILE. POI, PERO', IL SISTEMA VASCOLARE SI RAMIFICA FINO A RAGGIUNGERE LA PERIFERIA PIU' LONTANA E DA QUI COMINCIA IL RITORNO: VI E' L'ANSA CAPILLARE. L'ANSA CAPILLARE E' COSTITUITA SOLO DA ENDOTELIO E MEMBRANA BASALE. L'ENDOTELIO PUO' ESSERE ATTRAVERATO DA ACQUA E DA PICCOLE MOLECOLE PER NUTRIRE LE CELLULE CHE CIRCONDANO IL CAPILLARE. NEL CAMMINARE LUNGO IL CAPILLARE IL SANGUE, DAL BRACCIO ARTERIOSO AL BRACCIO VENOSO, SUBISCE UNA PROGRESSEDIA DI MINORAZIONE DI PRESSIONE PERCHE' IL CAPILLARE E' MOLTO SOTTILE E IL SANGUE HA UNA VISCOSSITA', PER CUI LA PRESSIONE ARTERIOSA DIMINUISCE PROGRESSEDIA MENTE (DA 30-35 mmHg A 10-15 mmHg). LA PRESSIONE PROVOCA UNA ULTRA-FILTRAZIONE DEL PLASMA VERSO I TESSUTI. A QUESTA FUORIUSCITA' DI LIQUIDO SI OPPONGONO LE GROSSE MOLECOLE CHE, NON POTENDO USCIRE, CREANO UNA CONTROPRESSIONE - PRESSIONE ONCOTICA - CHE RICHIA IL LIQUIDO DENTRO IL CAPILLARE. VI SARA', QUINDI, UNA USCITA DI LIQUIDO - LIQUIDO INTERSTIZIALE - PERCHE' LA PRESSIONE ARTERIOSA E' PIU' FORTE DELLA PRESSIONE ONCOTICA. QUESTO LIQUIDO CHE ESCE DAL SANGUE PORTA OSSIGENO CHE SI E' DISSOCIATO DAI GLOBULI ROSSI, TRASPORTATO OI DI CUI LE CELLULE NECESSITANO. CI SARA' UN PUNTO DI BILANCIO ZERO, IN CUI LA PRESSIONE ARTERIOSA E' CONTROBILANCIATA PERFETTAMENTE DALLA PRESSIONE ONCOTICA (NON CI SARA' NE FUORIUSCITA' NE ENTRATA DI ALCUNA SOSTANZA). SEGUENDO LA PRESSIONE ARTERIOSA DEQUITERA' A DIMINUIRE. LA PRESSIONE ONCOTICA NON DECIL NON DIMINUISCE, MA AUMENTA LEGGERMENTE A CAUSA DI UNA LEGGERA CONCENTRAZIONE. QUINDI NEL BRACCIO VENOSO LA PRESSIONE IDROSTATICA (LA PRESSIONE ARTERIOSA IN USCITA) E' PIU' BASSA DELLA PRESSIONE ONCOTICA E QUINDI QUESTA RILEVANCIA IL LIQUIDO INTERSTIZIALE.

DURANTE IL SUO PERCORSO CEDE L'OSSIGENO ALLE CELLULE E CE RAVA DALL'ANIDRIDE CARBONICA.

PER SOSTENERE QUESTO MECCANISMO A LIVELLO DELLE ANSE CAPILLARI E' PRESENTE UN SISTEMA DI DRENAGGIO PER IL LIQUIDO INTERSTIZIALE CHE NON RIESCE A RENTRARE NEL BRACCIO VENOSO. INFATTI VI TROVA I CAPILLARI LINFATICI (COME LE RADICI DI UN ALBERO): IL SISTEMA LINFATICO DRENA I LIQUIDI DAI TESSUTI E LI RIFORTA AL CUORE.

LA RETE LINFATICA E' DIVERSA DA QUELLA SANGUIGNA:

- VIA SANGUIGNA E' UN CIRCOLO CHIUSO, IL SANGUE COMP'E SEGRE LO STESSO PERCORSO

- LA LINFA DRENA I TESSUTI, HA UN INIZIO E UNA FINE. LA FINE CORRISPONDE ALLE GRANDI VENE DEL COLLO. NEL COLLO SONO PRESENTI DUE ANGOI VENOSI (LA VEIA GIUGULARE PROFONDA CHE RICEVE SANGUE DALLA TESTA, UNA VEIA SUCCALVIA CHE RICEVE SANGUE DALL'ARTO SUPERIORE) CHE SFOCIANO IN DUE TRONCHI LINFATICI CHE RIFORTANO QUESTO LIQUIDO, CHE E' USCITO DAL CIRCOLO SANGUIGNO E E' DIVENTATO LIQUIDO INTERSTIZIALE, NEL SANGUE. E QUESTO E' UN SISTEMA DI SICUREZZA NEL CASO LA VIA LINFATICA SI OSTRUISCA. AD ESEMPIO:

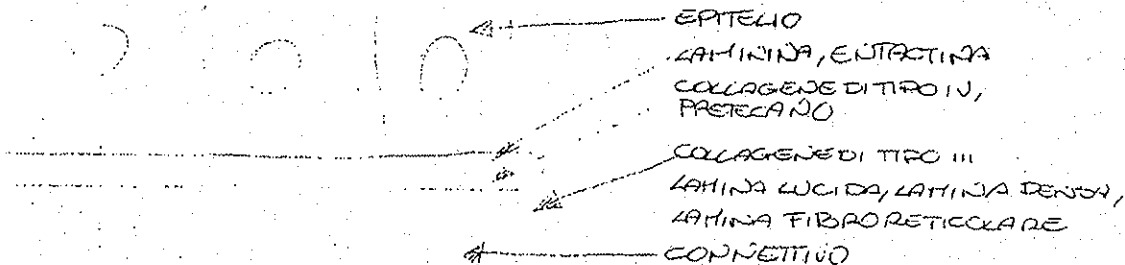
● VI SONO DELLE MALATTIE TROPICALI DOVUTE A PARASSITI CHE VIVONO NELL'ACQUA DEI FIUMI E BUONANO LA FELLS ENTRANDO NEGLI ORGANISMI. I PARASSITI SI DISPONGONO NELL'APPARATO LINFATICO OSTRUENDO I CAPILLARI LINFATICI PROVOCANDO UN EDEMA - GONFIORE DEI TESSUTI -. QUESTI SOGGETTI SOFFRONO DI ELEFANTIASI DEGLI ARTI INFERIORI DOVE VI E' UN ACCUMULO DI LINFA.

● UN'ALTRA SITUAZIONE DI EDEMA SI PUO' AVERE NEL CASO IN CUI UN INDIVIDUO COFFRE DI UNA MALATTIA RENALE TALE DA PROVOCARE LA PERDITA CON LE URINE DI UNA GRANDE QUANTITA' DI PROTEINE DEL PLASMA. INFATTI, UNA PROTEINA DEL PLASMA COME L'ALBUMINA (DI ELEVATO PESO MOLECOLARE), PUO' ESSERE PEREA CON LE URINE SE IL FILTRO RENALE E' DANNEGGIATO. LA CONSEGUENZA DI CIO' E' LA DIMINUIONE DELLA PRESSIONE ONCOTICA CON CONSEGUENTE MANCANZA DI RICHIAMO DEL LIQUIDO INTERSTIZIALE NEI CAPILLARI. SI AVRA' UN EDEMA NETROTICO.

● SE IL CUORE PER UNA MALATTIA VALVOLARE NON E' IN GRADO DI RIATTIRE IL SANGUE CHE ARRIVA, IL SANGUE PREHERA' SUL CUORE CON CONSEGUENTE INCREMENTO DELLA PRESSIONE VENOSA (VENE DEL COLLO TURGIDO). QUINDI NON C'E' UNA CADUTA DELLA PRESSIONE IDROSTATICA E LA PRESSIONE ONCOTICA NON E' IN GRADO DI RICHIAMARE IL LIQUIDO INTERSTIZIALE. (EDEMA DA DANNO CARDIACO).

LA MEMBRANA BASALE: UNA PARTICOLARE ORGANIZZAZIONE DELLA MATRICE

MEMBRANA BASALE



L'INTERFACCIA TRA LA MATRICE EXTRACELLULARE E LE CELLULE DELL'EPITELIO È UNA MEMBRANA DETTA BASALE.

SI TROVA IN MOLTI PUNTI: SOTTO L'EPIDERMIDE C'È UNA MEMBRANA BASALE CHE SI ANCORRA GRAZIE ALLE INTEGRINE DEI DESMOOSOMI, COLLEGATI AI FILAMENTI DI CHERATINA.

LA MEMBRANA BASALE PUÒ RIVESTIRE ALCUNE CELLULE:

• CELLULE MUSCOLARI - ENDOMISIO -

• ATTORNO AGLI ADIPOCITI COME PROTEZIONE

• ATTORNO ALLE FIBRE NERVOSE

• ALL'INTERFACCIA TRA IL SANGUE E L'URINA CHE SI FORMA NEL RENE C'È UNA MEMBRANA BASALE MOLTO SPessa.

CI SONO TRE STRATI NELLA MEMBRANA BASALE E DUE DI QUESTI SONO PRESENTI IN TUTTI I TIPI:

- LAMINA LUCIDA

- LAMINA DENS, PIÙ SPessa DELLA LAMINA LUCIDA

AL DI SOTTO NELLA MAGGIOR PARTE DEI CASI C'È UN TERZO COMPONENTE:

- LA LAMINA FIBRORETICOLARE. LE FIBRE RETICOLARI SONO FATTE DI COLLAGENE DI TIPO III.

NEI DUE STRATI SOVRASTANTI LA LAMINA LUCIDA E LA LAMINA DENS TROVIAMO ALTRE MOLECOLE:

- LA LAMININA, UNA GLICOPROTEINA

- L'ENTACTINA, UN'ALTRA GLICOPROTEINA

SONO DUE MOLECOLE RICONOSCIUTE GRAZIE ALLE INTEGRINE POSTE NELLA LAMINA LUCIDA

NELLA LAMINA DENS TROVEREMO UN PROTEOGLICANO, IL PROTEGLICANO, E IL COLLAGENE DI TIPO IV, CHE PUCHÉ CONSERVA I PRODOTTI DI, FORMA UN RETICOLO.

TUTTE QUESTE MOLECOLE POSSONO INTERAGGIRE TRA DI LORO. CIÒ È PARTICOLARMENTE IMPORTANTE PER IL RENE PERCHÉ SI FORMA UN FILTRO PER TRATTENERE, AD ESEMPIO, LE MOLECOLE CARICHE.

LE CELLULE DEL CONNETTIVO:

• Fissi (residenti): FIBROBLASTI, ADIPOCITI

• Migranti: TUTTE LE ALTRE

TUTTE QUESTE CELLULE ORIGINANO DALLA CELLULA MESENCHIMALE.

- LA MESENCHIMA SERVE ALL'EMBRIONE A CONSENTIRE LA DIFFUSIONE DI MOLTE SOSTANZE NUTRITIVE.

LE CELLULE MESENCHIMALI, DURANTE LO SVILUPPO, FORMANO TUTTE LE CELLULE DEL CONNETTIVO. ALCUNE DI QUESTE RIMANGONO NEL PERIODO POST NATALE, SECONDO ALCUNI AUTORI, IN UNA REGIONE PERIVASCOLARE (FORMANO UNA RISERVA PER L'INDIVIDUO ADULTO).

IL FIBROBLASTO

È LA CELLULA DEL CONNETTIVO PER ECCELLENZA. NON È FACILE VEDERE IN UNA CELLULA DEL CONNETTIVO PERCHÉ SPesso RIQUESTE CELLULE SI VEDONO IL NUCLEO; INFATTI IN UN CONNETTIVO SANO SONO A BASSO LIVELLO DI ATTIVITÀ DOVENDO PROVVEDERE AD UN RICAMBIO DELLA MATRICE. IL CITOPLASMA DIVENTA VISIBLE QUANDO È BASOFILO, CIOÈ NE C'È UN'ATTIVITÀ INFEZIONATA NELLA SINTESI PROTEICA IN MODO FORTE. HANNO, QUESTE CELLULE, UN ASPETTO STERATO.

E' FACILE VEDERLE NEL CASO IL CONNETTIVO SIA IMPIEGATO NELLA RICOSTRUZIONE: IN SEGUITO AD UN TAGLIO I FIBROBLASTI E LE CELLULE MESSENCHIMALI COMINCIANO A PROLIFERARE, A PRODURRE NUOVE FIBRE PER RIEMPIRE LO SPAZIO CHE SI E' VENUTO A CREARE. POI L'EPITELIO PROLIFERA E CHIUDE. ALTREMENTE, SE IL TAGLIO E' MOLTO NETTO E I LEMBI VENGONO AVVICINATI, IL TUTTO SI RICHIUDE IN POCO TEMPO. QUINDI, QUANDO I FIBROBLASTI INIZIANO A SINTETIZZARE COLLAGENE DIVENTANO BASOFILI E SONO VISIBILI. SOLO, INOLTRE, CELLULE MOLTO FACILI DA COLTIVARE.

ADIPOCITO

E' UNA CELLULA RESIDENTE. GLI ADIPOCITI SONO CELLULE MOLTO GRANDI. AL MICROSCOPIO UN PREPARATO ORDINARIO CON ADIPOCITO OSSERVA UN NUCLEO SCHIACCIATO POSTO DA UN LATO E IL CITOPLASMA VUOTO (ASPETTO AD ANELLO CON SIGILLO). RISULTA VUOTO, A CAUSA DELL'USO DI SOLVENTI DEI LIPIDI (ETERE, XILENE, PARAFFINA). SI POSSONO FARE ANCHE COLORAZIONI DI CELLULE VIVE, FISSATE, UTILIZZANDO COLORANTI LIPOFILI (OLIO ROSSO Ø, COLORANTE ROSSO CHE COLORA GLI ADIPOCITI).

GLI ADIPOCITI NON SI TROVANO MAI SOLI MA SEMPRE IN GRUPPETTI. LE GOCCE LIPIDICHE (DEL TESSUTO ADIPOSO BIANCO) CONTENUTE NEL CITOSOL, OTTENUTE GRAZIE AL LAVORO DEL REZ, NON RESTA NEL CITOSOL, NON HA UNA MEMBRANA. HA LA GORGIOLA LIPIDICA CHE ALLA TEMPERATURA DEL CORPO E' COME L'OLIO, E' COPERTA DA UNA RETE DI FILAMENTI DI DHEMINA.

GLI ADIPOCITI IN FORMAZIONE MOSTRANO GOCCE LIPIDICHE CHE SI FONDONO (TUTTAVIA E' UN EVENTO RARO). SEMBRA CHE GLI ADIPOCITI SI FORMINO SOLO DURANTE IL PERIODO INIZIALE DELLA VITA, OTTORE CHE NEL CORSO DELLA VITA POSSONO FORMARSI NUOVI ADIPOCITI DALLE CELLULE MESSENCHIMALI E DAI FIBROBLASTI. SECONDO ALCUNI IL NUMERO DI ADIPOCITI POSSEDUTI DIFENDE DALLO STATO DI NUTRIZIONE IN ETA' INFANTILE.

ESISTONO DEI TESSUTI IN CUI L'ADIPOCITO FORMA LA CELLULA PREVALENTE (TESSUTO ADIPOSO).

MACROFAGI

NON SONO CELLULE RESIDENTI POICHE' PRIMA ERANO MONOCITI, CELLULE DEL SANGUE CHE AD UN CERTO PUNTO PASSANO NEL CONNETTIVO PER DIVENTARE MACROFAGI.

IL MACROFAGO E' UNA GRANDE CELLULA FORNITA DI MOLTI PROLUNGA-
MENTI. E' UNA CELLULA CHE FAGOCITA, E' UN FAGOCITA PROFESSIONALE. HA LA CARATTERISTICA DI FAGOCITARE CELLULE O MATERIE ESTRANE.

CONSTITUISCONO LA PRIMA LINEA DI IMMUNITA' INNATA. I MACROFAGI COMPRENDONO QUO' CHE E' DA COMBATTERE GRAZIE A DEI RECEPTORI: AD ESEMPIO I BATTERI RICASSANO DEI LIPOSACCARIDI RICONOSCIUTI DAI MACROFAGI, CHE DISTRUGGONO I BATTERI.

I RECEPTORI SONO DETTI FC PER LE IMMUNOGLOBULINE, CON CUI SONO CAPACI DI LEGARE LE IMMUNOGLOBULINE.

LA PRESENZA DI QUESTI RECEPTORI E' IMPORTANTE PER L'IDENTIFICAZIONE DEI MACROFAGI: INFATTI PER IDENTIFICARLI E' INDISPENSABILE O CHE ABBIANO I RECEPTORI FC, O CHE POSSIEDANO DEGLI ENZIMI LISICI ACIDI (I LISOSOMI, INFATTI, CONTENGONO DELLE MACROFAGI ACIDE).

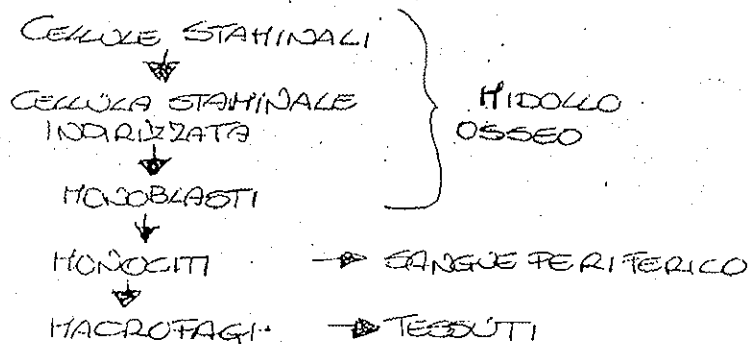
PER IDENTIFICARE CON ACCUREZZA I MACROFAGI E' POSSIBILE VEDERE.

SE FASCIANO UN COLORANTE SOPRAVITALE CON BLU TRI PANO. INFATTI SE CI SONO DEI MACROFAGI PRENDERANNO IL COLORANTE. I MACROFAGI SONO GLI ORAZINI DELL'ORGANISMO. POSSONO ANCHE A CATTURARE LE CELLULE INDEBOLITE: AD ESEMPIO CI SONO DEI MACROFAGI NEL MIDOLLO OSSEO CHE FAGOCITANO E RICICLANO I GLOBULI ROSSI (SERVONO ANCHE AL CATABOLISMO CELLULARE).

IN UN LINFONODO IL POLMONARE:

LA LINFA CHE VIENE DAI POLMONI PORTA TUTTO CIO' CHE E' ENTRATO CON L'ARIA. TUTTO PASSA AI LINFONODI. QUI CI SONO DEI MACROFAGI CHE SI RIEPIANO DI QUESTO MATERIALE CHE VIENE DAI POLMONI. NEI POLMONI CI SONO ANCHE LE "CELLULE DA VIZIO CARDIACO" MACROFAGI PIENI DI FERRO CHE RULISCONO DAGLI ERITROCITI SCOPPIATI. I MACROFAGI SONO FIGLI DEI MONOCITI, CELLULE CHE CIRCOLANO NEL SANGUE PROVENIENTI DALLA CELLULA STAMINALE, DA CUI PROVENGONO TUTTE LE CELLULE DEL SANGUE. I MONOCITI POSSONO DIVENTARE ANCHE CELLULE DENDRITICHE.

SISTEMA DEI MACROFAGI, O SISTEMA DEI FAGOCITI MONONUCLEATI



IL MONONUCLEATO NUCLEATI SERVE A DISTINGUERE QUESTI FAGOCITI PROFESSIONALI DAI MICROFAGI, I GRANULOCITI NEUTROFILI (DETTI POLIMORFONUCLEATI).

ORGANO	MACROFAGO
FEGATO	CELLULE DI KUPFFER
POLMONE	MACROFAGO ALVEOLARE
LINFONODI	MACROFAGI LIBERI O FISSI
MILZA	MACROFAGI LIBERI O FISSI
MIDOLLO OSSEO	MACROFAGI FISSI
CAVITA' SIEROSA	MACROFAGI PLEURICI PERITONALI

ORGANO	MACROFAGO
OSSE	OSTEOCITI
SNC	MACROFAGI DEL LIQUOR CEREBRALIS
CUTE	ISTOCITI, CELLULE DI LANGHERTHANS
SINOVIA	CELLULA DI TIPO A
ALTRI ORGANI	MACROFAGI TESSUTALI

I MACROFAGI SONO SITUATI IN TANTI TESSUTI DIVERSI E ASSUMONO MOLTI NOMI DIVERSI.

IN CASO DI INFIAMMAZIONE QUESTE CELLULE AUMENTANO:

● INFIAMMAZIONI 8

- MACROFAGO ESUATO
- MACROFAGO ESUATO - RESIDENTE
- MACROFAGO EPITELOIDE

LA PLASMACELLULA

SI TROVA NEL CONNETTIVO. E' UNA GRANDE CELLULA (20-25 μ m DI DIAMETRO). IL NUCLEO HA CETERO CROMATINA ADDENSATA E DISPOSTA ALLA PERIFERIA (ASPETTO A RUOTA DI CARRO). IL CITOPLASMA E' RICCO DI RETICOLO GRANULARE PER LA SINTESI DI PROTEINE DESTINATE ALLA SECREZIONE. E' UNA MACCHINA PER SECRETERE PROTEINE. SECRETE LE IMMUNOGLOBULINE, GLI ANTICORPI, UN'ARMA IMPORTANTISSIMA PER L'ORGANISMO NELL'AMBITO DELLA DIFESA IMMUNITARIA.

IL HISTOCITO

LA PLASMACELLULA ERA UN HISTOCITO, UN LINFOCITO B.

E' UNA CELLULA IL CUI NOME E' UNA TRADUZIONE DAL TEDESCO: L'ISTOLOGO CHE LE SCOPRI' NOTO' CHE ERANO MOLTO ABBONDANTI NEI CASI CHE HANGIANNO ABBONDANTEMENTE.

SONO CELLULE CHE SI TROVANO IN PROSSIMITA' DEI VASI. OSSERVANDO AL MICROSCOPIO UNA VENA INFILTRATA CON GEGATINA BLU, SONO EVIDENTI QUESTE CELLULE CHE VI SI ATTACCAVANO VICINO. NEL CITOPLASMA DI UN HISTOCITO SONO PRESENTI MOLTI GRANULI BASOFILI E METACROMATICI (SI COLORANO DI ROSSO).

AL MICROSCOPIO ELETTRONICO I GRANULI RISULTANO MOLTO ETEROGENEI. SI VEDONO DEI ROTOLINI DI MEMBRANA E DEI CRISTALLI. NEI GRANULI C'SONO DUE SOSTANZE SOPRATTUTTO:

● RESPONSABILE DELLA BASOFILIA E DELL'ETEROCROPHASIA E L'EPARINA, CONTIENE DEI GLUCOSAMINOGLICANI MOLTO SOLFORATI

● IMPORTANTE PER L'INFAMMAZIONE E L'ISTAMINA

UN MASTOCITO SECRETE I SUOI GRANULI IN MASSA IN QUESTO MODO: SULLA SUPERFICIE POSSIEDI DEI RECETTORI FG PER LE IMMUNOGLOBULINE PRODOTTE DALLE PLASMACELLE E DAI LINFOCITI B. SI VANNO A LEGARE CON I RECETTORI. LE IMMUNOGLOBULINE SONO IN GRADO DI RICONOSCERE MOLECOLE ESTRANEE. IN PARTICOLARE LE IGE SONO PRODOTTE CONTRO GLI ALLERGENI (SOSTANZE CAPACI DI DARE ALLERGIE). QUANDO ARRIVA UN ALLERGENE E VIENE RICONOSCIUTO, TENDE AD AMMASSARE QUESTE IGE. QUESTO FENOMENO DI AGGREGAZIONE DEI RECETTORI E' RICONOSCIUTO DALLA CELLULA E QUESTO FA AUMENTARE LO IONE CALCIO ALL'INTERNO DELLA CELLULA CON CONSEGUENTE SECREZIONI.

LA SECREZIONE DELL'ISTAMINA CAUSA UN AUMENTO DELLA PERMEABILITA' DEI CAPILLARI: SE L'ISTAMINA PROVOCA UN ALLONTANAMENTO DELLE JUNCZIONI OCCIDENTI DELL'ENDOTELIO, TRA LE CELLULE PASSERANNO ANCHE LE PROTEINE. SI AVRA' UN EDEMA. SPESO, IN CASO DI INFAMMAZIONE CONSEGUENTE AD UN TAGLIO, VI E' UN EDEMA PROVOCATO DAL RILASCIO DI ISTAMINA.

SECREZIONE	ATTIVITA'
ISTAMINA SERATONINA IALURONIDASI	AUMENTANO LA PERMEABILITA' AI CAPILLARI
EPARINA	ANTICOAGULANTE
FAITORE CHEMIOTATTICO DEGLI EOSINOFILI	ATTRA E EOSINOFILI
FAITORE CHEMIOTATTICO DEI NEUTROFILI	ATTRA E NEUTROFILI
PROSTAGLANDINE	BRONCOCOSTRIZIONE

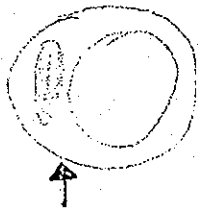
Tessuto connettivo (... continuo)

In una sezione longitudinale del tendine si notano fibre elastiche separate da matrici, i quali sono chiamati tenociti, anche se sono fibroblasti specializzati. Alcuni di questi matrici presentano delle colonne che sono i capillari.
Oltre a questo troviamo il tessuto denso irregolare anche se al contrario di una struttura irregolare esso presenta una organizzazione sopratissutale.

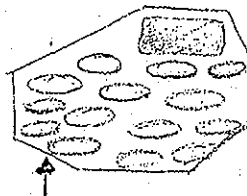
Tessuto adiposo

Il tessuto adiposo è caratterizzato dalle cellule definite adipociti. Il tessuto adiposo può essere di due tipi:
- bianco o ordinario o uniloculare.
- bruno o multifoculare.

adiposo
Il tessuto bianco o uniloculare è caratterizzato da cellule che quando hanno terminato il loro iter maturativo possiedono un solo nucleo, cioè una sola goccia lipidica.



cellula uniloculare
del tessuto adiposo
bianco o ordinario.



cellula multiloculare
del tessuto adiposo
bruno.

Il tessuto adiposo bruno è costituito, invece, da cellule contenenti numerose gocce lipidiche.

Tessuto adiposo bianco o ordinario

Il nostro organismo consuma continuamente energia anche se non assume continuamente cibo. Per questo motivo la natura ci ha fornito di un tamponamento energetico, quale il tessuto adiposo bianco, grazie al quale possiamo avere una riserva energetica da cui attingere l'energia necessaria per le varie funzioni dell'organismo anche senza mangiare di continuo, costituendo da materia accumulata energia in una riserva energetica in due usi.

Anzitutto vengono trasformati gli eccessi di sostanze nutritive assunte con la dieta. L'eccesso di tale sostanza viene accumulato sotto forma di glicogeno, che si deposita soprattutto nel fegato e nei muscoli. Le cellule hanno dei recettori che segnalano un eccesso di glicogeno. In particolare l'insulina risponde all'eccesso di glucidi nel sangue. Questi zuccheri vengono immagazzinati nelle cellule sotto forma di glicogeno.

Vi sono altre cellule che rispondono agli stessi segnali, ma trasformano questi zuccheri in lipidi, quali è parte di volume e di massa. Liberano inoltre più energia risultando più vantaggiosi rispetto al glicogeno. Le adipociti possono trasformare zuccheri in trigliceridi da utilizzare anche grassi per ricombinarli in trigliceridi.

Il glicogeno si circola con la tecnica TAS e si deposita soprattutto negli epatiti e nei muscoli.

È la principale riserva energetica dell'organismo. Ha una diversa concentrazione nell'organismo a seconda del sesso infatti:

- 12-14% del peso corporeo nei maschi
- 15-30% del peso corporeo nelle donne.

Ha una diversa distribuzione nei due sessi che si accentua nel caso di obesità:

- obesità maschi → maschi
- obesità femmine → femmine.

Nei maschi si distribuisce soprattutto nella parte alta del corpo, a livello del collo, muscolo del deltoid.

Al contrario nelle donne tende ad accumularsi a livello dei seni, sui fianchi.

Negli USA il 30% degli adulti è obeso ed un altro 35% è sovrappeso; anche il 15% dei bambini e degli adolescenti è obeso o sovrappeso.

L'obesità è un fattore di rischio per molte malattie.

L'ipodermia o pannicolo adiposo alla nascita copre la maggior parte del corpo del bambino isolandolo termicamente.

Questo pannicolo adiposo durante la crescita scompare apparentemente per poi localizzarsi in certi punti specifici del corpo. Oltre a questo deposito superficiale di tessuto adiposo che ci permette di costruire digiuni anche per qualche giorno, vi è un tessuto adiposo più interno e profondo posto nella cavità peritoneale. Nella grande cuticola dello stomaco parte una specie di guancia, "grande omento", ricoperta di tessuto adiposo. Anche tra i visceri, come a livello dei seni, si può trovare tessuto adiposo.

Quando il tessuto adiposo intra addominale aumenta di volume si determina l'obesità a metà.

Tuttavia ciò non è solo causa ma l'obesità a metà predispone l'organismo alle malattie cardiovascolari.

Il tessuto adiposo soggetto a pressione (quando si sediamo) presenta cellule che si suddividono in lipidi.

Il tessuto adiposo può anche essere considerato una ghiandola endocrina in quanto produce l'ormone leptina.

Gli adipociti producono la leptina in quantità tanto maggiore quanto più sono contenuti di lipidi.

La leptina informa l'organismo dell'entità di sostanze lipidiche. Infatti la leptina agisce al modo orinale.

dell'ipotalamo il superamento fisiologico nel tessuto adiposo di colesterolo e trigliceridi per quale determinato espansione.

Questo meccanismo è definito Adipostato e serve a controllare il livello di tessuto adiposo dell'organismo.

A livello sperimentale per scoprire tale sistema di controllo se è stato preso un topo. Questo topo è stato mutato e forzatamente forzando di continuo obese. In seguito mettendo lo mutazione forzando ad ingrossando il topo in una gabbia dotata di una ruota girante e del cibo necessario per sopravvivere, risulta che il topo mangia molto poco e corre molto sulla ruota tale da ritornare al suo peso, adatto alla sua età ed alla quantità di tipo che ingerisce. Questo è un meccanismo automatico di regolazione dell'organismo del topo, così come per il nostro organismo è automatico il meccanismo di regolazione della glicemia.

Se preleviamo sangue dal topo ingrossato forzatamente e lo iniettiamo in un topo normale, tale che questo topo inizierà a correre e a mangiare poco. Ciò è conseguenza del fatto che nel sangue iniettato sono presenti i lipidi, quantità di leptina, che informa l'organismo del topo normale del suo peso inadatto alle sue condizioni fisiologiche.

Gli esperti procedendo nelle loro ricerche hanno formato un topo mancante del gene che codifica per la leptina. Questo topo non si sa regolare in quanto non ha la leptina che lo informa sul suo stato fisiologico, ne consegue che il topo continua a mangiare il cibo ad essere ingrossare e diventare obeso. A tal punto un iniezione di leptina fa ritornare a livelli normali di organismo, che sia privo di gene $\times$ la leptina. Nelle specie umane esistono vari casi di mutazione del gene $\times$ la leptina, identificati in soggetti obesi geneticamente obesi in quanto il gene mutato sia ereditario. Iniziando un trattamento con leptina il peso del soggetto scende. Questo trattamento però non è efficace sui soggetti obesi da obesità, che presentano il gene per la leptina funzionante.

A livello dello stomaco vi è un altro orinale prodotto dall'amide ghreline che informa il centro della fame. Mentre la leptina regola il tessuto adiposo a lungo periodo, la ghreline regola lo stato dello stomaco con segnali rapidi.

Tra gli altri ormoni che influenzano il centro della sazietà troviamo la colecistichina. Questi ormoni attivano o inibiscono il centro della sazietà.

Molti noi prediamo centri superiori come la corteccia cerebrale che non controllano la regolazione dell'assunzione di cibo.

Tessuto adiposo bruno o multiloculare

Il tessuto adiposo bruno o multiloculare è un tessuto adiposo molto vascolarizzato, quasi quanto una ghiandola endocrina.

Gli adipociti bruni multiloculari sono ricchi di mitocondri.

Nelle specie umane questo tessuto è sostanzialmente presente soltanto nei primi mesi di vita. La sua

a livello della cavità ascellare.

Alcuni animali diversi dall'uomo accumulano il tessuto adiposo bruno per tutta la vita e addirittura durante la loro sopravvivenza a questo tipo di tessuto adiposo. Questi sono gli animali ibernanti. Ad esempio l'orso bianco siberiano. Il tessuto adiposo bruno per i rovineatori dell'ibernazione. Il tessuto adiposo bruno è un organo termogenetico in quanto sviluppa calore.

Quindi esso non partecipa al meccanismo di immagazzinamento di riserva energetica, ma ha la funzione di generare calore quando l'organismo ne ha bisogno.

Nell'analisi microscopica il tessuto adiposo bruno appare molto diverso da quello bianco.

È costituito da cellule multiloculari, poliedriche, con nucleo eccentrico ma non schiacciato come le cellule uniloculari.

La caratteristica principale di questo tessuto è la termogenesi. In un organismo adulto quando si sente freddo, i muscoli si contraggono e si libera energia che viene trasformata in calore.

Se si prende un neonato e si mette in una stanza ad infrarossi con una temperatura di 23° , si vede come le aree in cui è presente il tessuto adiposo bruno, quindi zona ascellare e zona interscapolare, entrano in funzione servendo quasi da termoisolanti per l'organismo.

Per generare calore e quindi svolgere la sua funzione il tessuto adiposo bruno utilizza il riscaldamento del sangue che entra nelle arterie e vasi del tessuto andando a contattare le cellule. Si vede molto che il sangue venoso che esce dal tessuto è molto più caldo rispetto a quello arterioso che entra. Ciò è quanto succede agli animali che si isola dall'ibernazione. Quando è il momento di risvegliarsi l'organismo attiva il SNA (sistema nervoso simpatico) il quale innerva finemente il tessuto adiposo bruno. In tal modo vengono attivati gli adipociti per produrre calore e ad innalzare la temperatura corporea.

Oltre alla vascolarizzazione ed all'innervazione di questo tessuto, una caratteristica molto importante è la presenza di molti mitocondri all'interno degli adipociti multiloculari. Questi mitocondri sono specifici e all'interno sono molto ricchi di queste mitocondriali.

I mitocondri sono i principali responsabili della termogenesi. (ricordate il funzionamento dei mitocondri)

Infatti nei mitocondri avviene l'accumulo e il passaggio di protoni i quali in seguito a diversi passaggi producono ATP. All'interno della membrana mitocondriale interna esiste una proteina ucp , una proteina disaccoppiante. Essa disaccoppia la perdita di gradiente d'energia potenziale o gradiente viene degradato in forma di calore.

Grazie a queste proteine disaccoppianti l'animale può risvegliarsi dal letargo in pochi minuti trasformando l'energia potenziale in calore.

Tessuto cartilagineo

Vi sono due tipi di tessuto connettivo di sostegno:

- tessuto cartilagineo
- tessuto osseo

Il tessuto cartilagineo è il primo tessuto connettivo di sostegno a comparire come "impalcatura scheletrica" nell'organismo, in quanto ha dei vantaggi rispetto al tessuto osseo. Infatti il tessuto cartilagineo, durante lo sviluppo, ha la capacità di modellarsi con più facilità rispetto al tessuto osseo. Durante la formazione dello scheletro del feto occorrono processi di accrescimento molto rapidi, i quali possono essere assolti dalle caratteristiche strutturali e funzionali del tessuto cartilagineo.

Lo scheletro di tessuto cartilagineo è uno scheletro di transizione che viene sostituito mano a mano dal tessuto osseo.

Nel bambino la quantità di questo tessuto è molto più abbondante di quanto ce ne sia nell'adulto.

- In greco la cartilagine viene chiamata *chondro* per cui gli elementi cellulari costitutivi di questo tessuto sono i condroblasti e i condrociti (un'infiammazione della cartilagine sono dette condrite, una degenerazione del tessuto cartilagineo è una condrosi).

Condrogenesi

Anche la cartilagine ha origine dal mesenchima, formato da cellule stellate immerse in una sostanza amorfa priva di fibre.

Nel punti dove deve formarsi la cartilagine si verifica un'attiva proliferazione a ritmo elevato delle cellule mesenchimali. Queste aree contenenti tali cellule sono facilmente visibili e costituiscono i punti di condificazione e centri di formazione della cartilagine.

- Queste cellule, molto, iniziano a riempire la matrice della cartilagine con la conseguente espansione del centro di condificazione in quanto si usa lo spazio per la matrice. Quindi si determina un accrescimento interstiziale di tali aree. Tale accrescimento non può avvenire a livello del tessuto osseo, il quale si accresce solo per apposizione in quanto possiede una matrice molto rigida.

Anche la matrice della cartilagine è rigida, ma al contrario di quella ossea, essa è molto idratata in quanto contiene in grande concentrazione proteoglicani solforati e di molecole d'acqua.

Conseguentemente la cartilagine si accresce anche per accrescimento apposizionale di cellule che generano nuova matrice interstiziale.

Nelle zone in cui si forma il centro di condificazione, allora adesso situata il mesenchima che darà la cartilagine in formazione. Da questo mesenchima si possono distinguere molti condroblasti, ovvero si possono differenziare dalle cellule condroprogenitrici nuovi condroblasti.

Altre alla cartilagine che sempre uno stato di connettivo che ha potenzialità condrogena, cioè potenzialità di formare nuove cellule cartilaginee. Questo stato di connettivo

è chiamato pericondrio (rivestimento connettivale attorno alle cartilagini con potenzialità condrogena).

Il pericondrio misura soltanto la corrispondenza dei capi articolari, qui la cartilagine di un capo articolare è separata dall'altro capo articolare da un film di acido ialuronico. Quando i condroblasti proliferano ed iniziano a secernere matrice, il prodotto della divisione cellulare può formare dei zimmerle insieme per formare un gruppo isogeno o clone, gruppo di cellule generate da una stessa cellula comune. In alcuni casi questi gruppi isogeni si dispongono in modo ordinato per emulare la formazione di matrice e quindi l'abozzo cartilagineo.

La matrice cartilaginea è prodotta dalla secrezione dei condroblasti. I condroblasti secernono i due elementi principali della matrice cartilaginea: fibre collagene e proteoglicani. Il collagene della cartilagine è di tipo II.

Il 50% della costituzione di cartilagine secca è caratterizzata da collagene.

Il collagene di tipo II non si aggrega per formare grossi fasci per cui non si vede al microscopio ottico. Tuttavia al microscopio elettronico è visibile come il collagene di tipo II si dispone per formare microfibrille.

Un condroblasto sintetizza i molecole glicoproteine e ialuronan. Il proteoglicano della cartilagine contiene 3 tipi di glicosaminoglicani:

- condroitin solfato A
- condroitin solfato C
- cheratan solfato.

Le molecole di proteoglicani hanno una massa molecolare e si legano ad una spina dorsale fatta di acido ialuronico. Vi sono proteine di collegamento che collegano i proteoglicani ad una catena di acido ialuronico.

Da questo legame ne consegue un "edificio" macromolecolare di molecole di dimensioni visibili al microscopio elettronico. I proteoglicani che si lega all'acido ialuronico e li aggregano.

Vi sono 3 tipi di cartilagine: cartilagine ialina
cartilagine elastica
cartilagine fibrosa

La cartilagine ialina è la cartilagine visibile, quasi reticosa ed è la più abbondante rispetto agli altri due tipi di cartilagine. Essa costituisce lo scheletro cartilagineo.

Dal rigliato alla trachea attraverso la formazione di anelli cartilaginei. Tale cartilagine si trova anche tra le coste e lo sterno. La matrice cartilaginea ha le caratteristiche dei proteoglicani che sono paspositivi, metacromatici. La matrice è basofila. Nelle aree dei gruppi isogeni essa risale ancora più basofila e qui prende il nome di matrice territoriale (attorno ai condroblasti).

C'è più basofilia in quanto vi è una maggiore presenza di proteoglicani.

La cartilagine elastica assume un colore giallo in quanto contiene fibre elastiche. Presenta un tessuto che assomiglia alla cartilagine ialina per la matrice cartilaginea, che anche qui

giocello basofilo.

Le cellule sono presenti in delle lacune cartilaginee. La cartilagine è una struttura piuttosto compatta ed è priva di vasi.

La cartilagine elastica si trova a livello del padiglione auricolare, dell'epiglottide, del condotto uditivo che collega la cassa del timpano con la faringe.

La cartilagine fibrosa è molto ricca di fibre collagene di due tipo I e II. Essa può essere considerata come una cartilagine di passaggio tra il connettivo denso e la cartilagine ialina. Si trova a livello delle superfici del manubrio sternale, dell'epi- il disco intervertebrale è costituito da una porzione periferica detta anello fibroso o anulus fibrosus, al cui centro è presente il corpo centrale detto nucleo polposo. Il nucleo polposo è un residuo cartilagineo embrionale che viene sostituito dalla colonna vertebrale ossea. Il nucleo polposo è fatto di tessuto condroide.

Tessuto osseo

Il tessuto osseo oltre ad essere un'ottima protezione per i riseri, è anche un tessuto che non è affatto inerte ma al contrario viene rimodellato in continuazione.

Esso costituisce il tessuto cartilagineo.

Ad occhio nudo vi sono due tipi di tessuto osseo:

- osso compatto;
- osso spugnoso.

In un preparato osseo di tessuto osseo l'osso spugnoso è simile alle sue estremità e presenta un colore rosso.

I due diversi colori, giallo e rosso, sono da attribuire non all'osso ma a ciò che è contenuto al suo interno, ovvero al midollo osseo.

Sulla superficie dell'osso è presente un rivestimento di natura connettivale densa, detto periostio. Questo connettivo denso presenta una faccia interna costituita da cellule che possono diventare osteoblasti, cioè sono cellule con potenzialità osteoformative osteogenetiche.

Le ossa piatte dello scheletto umano, dello sterno sono formate da due tavole di osso compatto ed al centro di due tavole è presente osso spugnoso. Lo strato intermedio di osso spugnoso è detto diploe.

L'osso spugnoso è formato da trabecole e garantisce la massima resistenza ai carichi.

Quindi le ossa non sono piene ma cave in quanto con il minimo peso devono garantire la massima resistenza ai pesi.

La matrice provvede al rimpianto delle ossa a seconda dei carichi e delle esigenze fisiologiche.

Matrice Cellulare

Da un'analisi chimica di matrice ossea disidratata emerge che la essa è composta per il 35% di materia organica, mentre i rimanenti 2/3 sono costituenti minerali. Di questi minerali il 95% è Idrossiapatite: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

Questo sale immagazzina il calcio necessario all'osso. Ci sono inoltre ioni F^- , Mg^{2+} , Na^+ . Anche altri ioni possono essere erroneamente assorbiti dalle ossa. Ad esempio lo Stronzio, isotopo rilasciato anche dall'esplosione delle centrali nucleari. Un isotopo può irraggiare gli osteociti ed il midollo, causando tumori.

Per la componente organica: 2% sono cellule. Il resto è in maggior parte collagene I. Ci sono inoltre delle glicoproteine molto importanti come:

- l'osteocalcina: si produce solo negli osteoblasti ed in parte viene rilasciata nel sangue.
- l'osteonectina: serve a collegare collagene e idrossiapatite nella fase di deposizione della matrice.
- Ci sono poi le **BMP** (bone-morphogenic-protein), che stimolano la produzione di tessuto osseo.
- Ci sono inoltre dei proteoglicani ma sono molto più scarsi e piccoli di quelli della matrice cartilaginea. Sembra che regolino la calcificazione.

Orientamento fibre collagene. (fig. 13.11)

La deposizione del tessuto osseo avviene in due fasi. Nella deposizione del *tessuto immaturo*, le fibre collagene sono intrecciate, mentre nella seconda deposizione le fibre si dispongono parallelamente. La prima gittata è quindi casuale e poi viene sostituita da una struttura ordinata, più compatta e resistente. Inoltre lamelle contigue avranno *disposizioni alternate* di queste fibre e questa disposizione è ben visibile in una sezione con un *microscopio polarizzatore* (fig. 13.12). Questo microscopio ha due filtri polaroid che polarizzano la luce riducendola ad un unico piano. Le fibre collagene risponderanno diversamente a questi stimoli luminosi in base alla loro posizione, dando un'immagine *spiraliforme*.

Superficie dell'osso

Immediatamente troviamo il Periostio, un connettivo denso ancorato all'osso tramite le *fibre perforanti di Sharpey*. Tutte le superfici ossee, eccezion fatta per le zone articolari sono ricoperte dal periostio. A ridosso dell'osso quindi ci sono le cellule osteo-progenitrici, facenti parte dello strato cambiale. Se necessario svolgono la funzione di osteoblasti per *risanare* un tessuto osseo danneggiato. Non tutti i tessuti ossei hanno però questa capacità così sviluppata di rigenerarsi: le ossa piatte del cranio ad esempio si ricostruiscono lentamente e per questo spesso si ricorre all'ausilio di placche artificiali.

La faccia interna invece è ricoperta da un epitelio pavimentoso-cubico, semplice. Si chiama endostio ed ha anch'esso funzione *rigeneratrice*.

Cellule del tessuto osseo: (fig. 13.13)

- **Osteoprogenitrici:** possono diventare osteoblasti
- **Osteoblasti:** effettuano l'*accrescimento* per apposizione. Spesso tendono a disporsi come un epitelio. Secernono inizialmente la matrice osteoide, poi il secreto viene mineralizzato. Possono diventare osteociti se stimolati da ormoni specifici. Quando avviene questa stimolazione, l'osteoblasto inizia la trasformazione in osteocito e rimane ancorato agli altri osteoblasti tramite dei prolungamenti. Progressivamente intorno ad esso verrà deposta altra matrice osteoide che poi mineralizzerà. Al microscopio elettronico (fig. 13.15) vediamo che le fibre collagene rilasciate dall'osteoblasto stanno progressivamente assorbendo minerali. Contengono fosfatasi alcalina.

- **Osteociti:** appaiono gialle perché molto basofile. *Producono* infatti *collagene* e le altre proteine necessarie all'osso. La struttura polipodica è comune sia all'osteocito che al cementocito. Quest'ultimo è presente solo nei denti. Sono cellule polarizzate e quindi riversano il loro prodotto da un lato specifico. Non sono cellule molto differenziate, infatti, secondo alcuni autori *possono tornare osteoblasti* se si rompono le lacune ossee.
- **Osteoclasti** (fig 13.17-18-19-20): indipendenti dalle prime tre, sono deputate a riassorbire l'osso e a rimodellarlo. Contengono fosfatasi acida. *Provengono dal sangue* e quindi dal midollo osseo. Sono polinucleati discendenti dai *monociti* mesenchimali. Questi monociti possono divenire *macrofagi*, se più macrofagi si uniscono diventano *sincizi*. Si può dire quindi che gli osteoclasti sono sincizi con attività erosiva verso la matrice. Processo di riassorbimento dell'osso. *1° tappa: acidificazione della matrice e liberazione del collagene.* L'osteoclasto riconosce proteine dell'osso come l'*osteopontina*, tramite dei recettori ad *integrina*. Se stimolato a riassorbire l'osso, si dispone vicino ad una lamella e inizia l'erosione. A regolare questo processo ci sono i *podosomi*, delle strutture periferiche che ancorano la cellula alla matrice. Una volta ancorato, l'osteoclasto, rilascia un orletto increspato. Questa struttura rappresenta una pompa protonica che permette il controllo del pH nella zona sottostante l'orletto (fig 13.22). Si crea quindi un compartimento molto acido e in questo modo è possibile sciogliere l'idrossiapatite. *2° tappa: aggressione delle fibre collagene.* Ora le fibre sono esposte all'attacco di idrolasi acide (tipo catepsina k). *3° tappa: trasporto per trans-citosi.* Le fibre idrolizzate vengono portate dal lato opposto dell'osteoclasto per essere riutilizzate.

L'osteoclasto-genesi (fig 13.21) avviene per interazione del macrofago con un osteoblasto o una cellula mesenchimale. E' un'interazione di tipo recettore (rank) – controrecettore (rankl). Questa interazione però deve essere mediata da un fattore di crescita (M-CSF: monocit-macroph. colony stimulating factor). Questo è un fattore emopoietico prodotto dallo stroma del midollo osseo. Quando questi due segnali sono attivati inizia la trasformazione in osteoclasto. A stimolare l'osteoblasto per fargli attivare il macrofago è un ormone paratiroideo (PTH). Questo ormone ha anche la valenza di preservante per gli osteoblasti (evita l'apoptosi). Per questo motivo si sta cercando di produrre un ormone che preservi gli osteoblasti, ma non li stimoli allo stesso tempo ad iniziare l'osteoclastogenesi. Un farmaco di tale tipo sarebbe molto utile per la cura di malattie quali l'osteoporosi. Si stanno studiando ad esempio dei falsi recettori come l'OPG: osteoprotegerina. Questa è una proteina prodotta dall'osteoblasto stesso e che impedisce la giunzione con il rank e quindi la produzione di osteoclasti. Il rilascio di questo fattore è proporzionale, nella donna, alla presenza di estrogeni.

Produzione del tessuto osseo (fig 13.25-26-27-28-29-30)

Può avvenire in due modi diversi, entrambi legati alla cellula *mesenchimale*. Questa può trasformarsi in osteoblasto (ossificazione diretta o mesenchimale) oppure diventare prima cellula cartilaginea e poi essere sostituita da tessuto osseo (ossificazione indiretta o endocondrale). L'ossificazione diretta avviene solo nel cranio. Il resto dello scheletro si origina per ossificazione endocondrale. Le ossa si formano da centri primari o secondari. **Primari** sono detti quelli più precoci, che si dispongono nel centro della diafisi cartilaginea nei primi mesi di vita fetale. La clavicola è la prima ad iniziare questo processo e l'ultima a completare l'ossificazione. I centri secondari (epifisari) appaiono solo verso la 38ma settimana di vita intrauterina e rappresentano uno degli stadi più tardi di sviluppo fetale.

Ossificazione mesenchimale

Riguarda le ossa piatte della volta cranica e della faccia. La lamina mesenchimale comincia a diventare più basofila e a separarsi in varie scaglie. Viene secreta abbondante matrice densa, ricca di collagene. Questo fenomeno di condensazione di matrice pre-osseo viene guidato da un reticolo (spongiosa primaria) in cui viene colato il tessuto osseo. Al centro di ogni celletta ci sono dei capillari e negli interstizi tra capillare e cella si formeranno fibre intrecciate (fig 13.25). C'è un continuo rimodellamento concorrenziale tra osteoblasti ed osteoclasti, per assecondare la forma del cervello in formazione. Può avvenire che la prima gittata venga sostituita da una nuova e più regolare disposizione di fibre. Oppure intorno al capillare vengono riempite le trabecole già esistenti con altra matrice. In questo modo il tessuto, inizialmente spugnoso diviene compatto (fig 13.26).

Ossificazione condrale

Da uno scheletro di cartilagine ialina iniziale comincia lo sviluppo del vero tessuto osseo. Nella diafisi le cellule cartilaginee iniziano a diventare ipertrofiche (13.27). Alla zona periferica, dove c'è il pericondrio, le cellule più interne del pericondrio si trasformano in osteoblasti (*manicotto periostale*). In pratica all'interno della cartilagine c'è una vera e propria ossificazione endocondrale, ma alla periferia sono cellule del mesenchima a diventare osteoblasti e quindi è un'ossificazione diretta. Secondariamente,

i condroblasti ipertrofici producono dei fattori di calcificazione che mineralizzano la matrice cartilaginea. Prima si pensava che queste cellule rilasciassero una fosfatasi alcalina che idrolizzerebbe gli zuccheri presenti nel sangue. Questa idrolisi era vista come la causa della formazione di idrossiapatite. Ora la microscopia elettronica ha evidenziato il rilascio di vescicole di secrezione da parte degli osteoblasti (*globuli calcificanti*) in seguito ad apoptosi. Questi globuli, insieme all'osteonectina (che fa da ponte tra minerali e fibre collagene), causano l'ossificazione della cartilagine. Una volta calcificata e irrorata la diafisi, l'ossificazione si sposta verso le epifisi.

Ci saranno quindi delle cellule cartilaginee che continueranno a proliferare, allungando l'osso, e delle cellule che, stando più a contatto con il sangue, diverranno ipertrofiche. Le cellule che mineralizzano lasceranno delle cavità che poi saranno ulteriormente allargate dai condroclasti.

Queste sono cellule che digeriscono la cartilagine calcificata. In queste cavità ci sarà finalmente la creazione di midollo osseo, che sostituirà il fegato nella produzione di sangue.

La diafisi aumenterà invece di diametro solo grazie al manicotto del periostio.

A richiamare l'invasione vascolare nell'osso e quindi il trasporto di osteoblasti e cellule emopoietiche sarà uno stimolo emesso in questa fase. Questo stimolo è dato da un fattore di crescita detto VEGF (vascular endothelial growth factor) ed è prodotto dalle cellule ipertrofiche. Causando la gemmazione di vasi, la cellula cartilaginea finisce il suo compito. Rilascia infatti segnali di apoptosi, che faranno morire la cellula prima di essere "murata" nel tessuto osseo.

L'allungamento dell'osso dopo la nascita (pag 532 e 533) è possibile solo fino a quando rimangono cellule condriali. Infatti durante la crescita, tra i due centri di ossificazione, permane un disco cartilagineo che va allungandosi prima di calcificare. Dopo la calcificazione permane comunque l'attività degli osteoblasti.

Tessuto osseo

Il tessuto osseo (fig 13.1 e 13.2) è diviso in compatto e spugnoso. Nell'adulto troviamo principalmente il tessuto spugnoso nell'*epifisi*, mentre il compatto nella *diafisi*, anche se la faccia interna della *diafisi* contiene sempre una piccola parte di tessuto spugnoso. Nella *diafisi* troviamo comunque uno strato di tessuto adiposo e uno di connettivo che avvolgono l'osso stesso, andando a formare il periostio. Questa struttura, molto abbondante e potente nei pressi degli attacchi tendinei, è saldata all'osso per mezzo di fibre collagene che lo penetrano (fibre di Sharpey). L'osso inoltre è ricco fasci vascolari che bagnano i tessuti di sangue refluo del midollo osseo.

Per ottenere la massima resistenza con il minimo peso, le fibre di matrice ossea sono disposte secondo le linee di carico (dis 1). Esse rispondono attivamente (entro certi limiti) allo stress subito a causa delle forze di taglio e compressione, disponendosi in modo utile a compensare lo sforzo eccessivo di una zona. Il carico che il corpo applica sulle ossa provoca quindi un adattamento della forma dell'osso stesso. Questa pronta risposta dell'osso da una parte causa problemi come la scoliosi, ma dall'altra fa sì che un osso possa ritornare nella forma ideale anche dopo una frattura. Per questo motivo lo sport e l'attività fisica sono importanti per rafforzare le ossa. Per le donne in particolare è importante arrivare alla menopausa con delle ossa forti, per prevenirne l'eccessivo indebolimento.

Osso compatto (fig 13.3 e 13.4)

Dal punto di vista microscopico la matrice presenta un'organizzazione in lamelle di spessore pari a 5 nm circa. Ad un forte ingrandimento è possibile vedere le lacune, in cui sono contenuti gli osteociti, ed i canalicoli che penetrano la matrice calcificata. Gli osteociti sopravvivono nella matrice proprio grazie ai canalicoli che mettono in comunicazione tutte le lacune con i capillari, che portano sostanze nutritive e soprattutto calcio. Nei canalicoli sono intercalati lunghi prolungamenti citoplasmatici degli osteociti stessi, che vanno a formare giunzioni GAP tra una cellula e l'altra.

Le lamelle si dispongono a formare 3 strutture: (fig 13.5,6,7)

1. **Osteoni o sistemi Haversiani:** costituiscono la maggior parte della matrice. Sono rappresentati da un sistema di lamelle concentriche (da 3 a 10 disposte tipo porro) disposte intorno ad un canale haversiano. In questo scorrono i vasi. Sono delimitati dalle linee cementanti.
2. **Sistemi interstiziali:** Vanno a riempire gli spazi lasciati dagli osteoni. Spesso sono residui di vecchi osteoni.
3. **Sistemi circonferenziali:** si trovano subito al di sotto del periostio, delimitano il canale d'Arsaio. Esistono sistemi esterni ed interni circonferenziali.

I canali contenuti negli osteoni portano i vasi penetrati nell'osso attraverso i forami nutritivi, perpendicolari alla diafisi. Questi canali possono essere di due tipi: di Havers e di Volkmann. Nei canali di Volkmann vedremo che le fibre vicine non sono disposte concentricamente e parallele al canale. Ripetiamo che una parte del sangue che circola in questi canali è refluo del midollo.

Osso spugnoso (13.3)

E' formato da trabecole, un'impalcatura di lamelle. Queste lamelle però non sono disposte secondo sistemi specifici. Non ci sono canali.

Internamente tutte le cavità ossee (anche i canali) sono avvolte dall'endostio.

ISTOLOGIA 14 --

IL TESSUTO OSSEO

DIAP.1-ORMONE DELLA CRESCITA

Il centro di ossificazione encondrale prolifera consentendo l'accrescimento dell'osso cartilagineo e il suo successivo allungamento; in quanto le cellule cartilaginee rispondono ad un ormone della crescita.

L'ormone della crescita è un ormone ipofisario (Th).

Esiste un'alterazione genica che comporta la mancata produzione dell'ormone da parte dell'organismo; ciò è causa di nanismo armonico.

Fino a pochi anni fa la cura consisteva nella somministrazione dell'ormone estratto da ipofisi di cadavere: questa pratica comportava sia difficoltà nel dosare l'estratto, sia fenomeni di encefalopatia spongiforme dovuta alla presenza di prioni nell'encefalo del donatore.

DIAP.2-MANCATA RISPOSTA ALL'ORMONE DELLA CRESCITA

Arriva un momento in cui le cellule della cartilagine di coniugazione

(disco epifisario) non rispondono più all'ormone della crescita, ma se la cartilagine non continua a proliferare, allontanandosi dai vasi che arrivano dal centro della diafisi, l'invasione vascolare arriva sino all'epifisi dove sta già avvenendo l'ossificazione dei centri di ossificazione secondari che formano un blocco di tessuto spugnoso.

L'osso continua perciò ad allungarsi finchè la cartilagine risponde all'ormone; dopodichè si ha la chiusura dell'epifisi e l'osso non può ulteriormente svilupparsi.

La chiusura del disco epifisario richiede tempi diversi nelle diverse ossa.

Anche all'interno dello stesso osso la chiusura dei 2 dischi epifisari, distale e prossimale non avviene

cotemporaneamente ma anche a distanza di anni l'uno dall'altro.

DIAP.3-ACCRESIMENTO DELLE OSSA (Monesi pag.533)

La cartilagine diafisaria scompare molto precocemente perché il processo di ossificazione si estende fino ad arrivare al manicotto periostale e dopo averlo raggiunto non rimane più nulla della cartilagine.

Da questo momento in poi l'accrescimento in diametro della diafisi avviene soltanto per l'accrescimento appositivo; diretto mesenchimale; cioè lo strato interno del periostio (strato cambiale) continua ad aggiungere per apposizione lamelle ossee, generalmente di tipo circonferenziale, che verranno comunque sostituite dall'interno poiché il canale diafisario si deve ampliare per fare posto al midollo osseo e per alleggerire l'osso.

DIAP.4-CAMBIAMENTI NELLA MORFOLOGIA DELL'OSSO

Ci sono alterazioni genetiche per cui l'organismo non è capace di produrre gli osteoclasti dai macrofagi poiché manca il fattore di stimolo dell'osteoclastogenesi.

Se mancano gli osteoclasti, l'osso sarà molto più pesante (osteopetrosi); e continuerà a crescere mentre il canale diafisario tenderà ad assottigliarsi provocando la chiusura dei forami e dei canali ossei comportando serie conseguenze come cecità, sordità...

DIAP.5-RIMODELLAMENTO DALL'INTERNO (sezione di diafisi)

Man a mano che nuovo materiale viene apposto dallo strato cambiale, dall'interno intanto viene riassorbito tessuto osseo e avviene un rimodellamento degli osteoni dall'interno ed una loro migrazione, che comporterà la formazione di lamelle interstiziali.

DIAP.6-RIMODELLAMENTO DELLA SUPERFICIE (diafisi in sezione)

Il rimodellamento può anche avvenire dalla superficie, ad esempio si creano dei solchi lungo la diafisi, prodotti dagli osteoclasti e che successivamente vengono invasi da un capillare, una venula, un'arteriola.

In questi solchi si depositano poi nuove lamelle di osso,
disposte parallelamente (caratteristica dell'osso
maturo).

-----IL DENTE-----

DIAP.7

Un tipo particolare di tessuto che ha a che fare con il
tessuto osseo è
Il dente.



(A)



L'ormone della crescita è un ormone ipofisario (TH)

Esiste un'alterazione genetica che comporta la mancanza di produzione dell'ormone della crescita che comporta determinati nanismo armonico dell'individuo.

La cura consiste nella somministrazione dell'ormone, che un tempo veniva estratto dall'ipofisi dei cadaveri (il che comportava difficoltà nel quantificare le giuste dosi, per somministrazioni in un nato in accrescimento).

Ora invece si usa la coltivazione batterica.

E prelievi da ipofisi di cadaveri provocano spesso fenomeni di encefalopatia spongiforme.

DIAP 2

In un momento in cui la cartilagine di coniugazione (DISCO IPOFISARIO) risponde più all'ormone della crescita, se la cartilagine continua a proliferare allontanandosi dai vasi che muovono dal centro della diafisi, l'immediata vascolare arriva fino all'epifisi dove sta già avvenendo l'ossificazione dei centri secondari (che formano un blocco di tessuto spugnoso). L'osso continua perciò ad allungarsi finché la cartilagine risponde. Dopo di che si ha la chiusura dell'epifisi e l'osso non può più allungarsi. La chiusura del disco epifisario richiede tempi diversi nelle diverse ossa. Anche all'interno dello stesso osso i 2 dischi epifisari distali e prossimali non avviene contemporaneamente ma - anche a distanza di anni l'uno dall'altro.

Laumentemente, il diametro della diafisi

la cartilagine diafisaria scompare molto precocemente perché il processo di ossificazione si estende fino ad arrivare al HANICOTO

dopo averlo raggiunto la cartilagine



PERIOSTALE

non rimane più nulla

Viaggi e Turismo Roma

22. a questo momento in poi l'accrescimento in diametro della diaphisi avviene soltanto per accrescimento appassito diretto mesenchimale, cioè le cellule dello strato interno del periostio (strato cambiale) a.

3



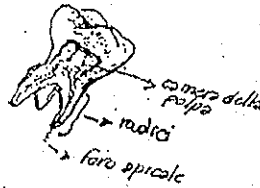
3

1.1 Denti.

La Denti che ^{componente dei} $\sim$ assomiglia al tessuto osseo $\sim$ il cemento, ma anche gli altri tessuti hanno una durezza $\sim$ e addirittura superiore a quella delle ossa da causa di eventi di mineralizzazione. All'aspetto macroscopico, il Dente dimostra d'aver 2 parti, una esterna alla gengiva (corona). La porzione interna $\sim$ la radice del dente, che pu $\sim$ essere presente in numero $\neq$ nelle $\neq$ denti. I Denti che hanno $\sim$ di una radice hanno una ~~avanzata~~ origine derivanti da denti comuni. Negli adulti il numero di denti $\sim$ circa 32, primi a spuntare sono gli incisivi (eruzione dentaria) che nascono la $\sim$ dei denti da latte che verranno poi sostituiti.

SEZIONE DI DENTE

Il dente in sezione si presenta come una struttura $\sim$ complesso di quello che appare. L'aspetto della corona dentaria $\sim$ 1/3 di tutto il fenotipo di un dente. Il Dente $\sim$ struttura internamente $\sim$ casea o $\sim$ ~~dental~~ $\sim$ una camera della polpa che comunica con dei canali che si protraggono sino alle radici per poi fuoriuscire nel loro apicale.



Tutto questo sistema $\sim$ indice della vitalità della struttura dente, questo $\sim$ composto di cellule che vivono, che devono essere nutriti e prova del $\sim$



Questa è possibile solo in la ~~condizione~~.

Attraverso il foro apicale, (CANALE RANCOVIER), LA camera della polpa
attraverso cui passano vasi e nervi.

Una infezione fa variare la permeabilità dei solitani.

(ISTAMINA → DILATATORE VASI LEGAMENTI → gonfiore → impedito dalla ostruzione dolore.

La camera pulpare è delimitata da un tessuto
detto dentina o acrono

tessuto mineralizzato dell'osso.
del (80%)

La dentina è prodotta da uno strato di cellule che
si trovano ancorate sulla parte interna della dentina
(cellule che delimitano la cavità pulpare) dette odontoblasti.
Cellule cilindriche che formano un prolungamento
sottile che si va ad innestare nella dentina.

La dentina ci appariva perciò come all'esame microscopico
strato (canalicoli della dentina).

Queste cellule hanno un comportamento simile a quel
degli osteociti (emettendo prolungamenti), ma queste cellule
sono disposte in un solo strato adagiato sulla dentina, con i prolungamenti
che entrano dentro per rilevare la situazione della dentina preesistente
e le terminazioni nervose non superano mai la superficie
degli odontoblasti. (solo poche terminazioni entrano nella dentina).
Limitandosi alla camera pulpare.

Attorno alla dentina troviamo altri strati, il primo è quello
più esterno che ricopre la corona del dente detto SMALTO.

il secondo è invece quello che ricopre le radici ed è il CEMENTO.

Il cemento è il tessuto che più assomiglia al tessuto osseo.

Il cemento è composto formato da cellule dette CEMENTOCITI, cementoblasti
e sono particolarmente concentrati in certi punti (punti di cemento
che ricopre la radice).

Gli odontoblasti, per tutta la loro vita continuano a produrre
dentina, di conseguenza più il soggetto sarà avanti con

l'età più la sua camera pulpare sarà piccola.



5

produzione di dentina si intensifica nel caso di aggressioni ^{del dente} da parte di
attori (letante).

Il cemento è la parte del dente che lo ancorà all'alveolo dentario,
unite il legamento alveolo dentario, costituito da fibre collagene che
partono dall'osso alveolare ed entrano nel cemento. Si costituisce così
una specie di articolazione che permette al dente di compiere
movimenti minimi ammortizzando così le sollecitazioni che riceve.
Questo legamento sono pure contenuti dei recettori che avvisano
la posizione della radice e della forza esercitata.

Le fibre collagene del legamento alveolo dentario sono oblique
all'alveolo dentario (scudano in giù!) in modo che applicando una
forza intensa, questa mette in tensione le fibre collagene che
spinte così aiutano il dente ad imprimere più forza.

Lo smalto è un tessuto unico nell'organismo per durezza.

Lo smalto è il 99% costituito di prismi regolari di idrossiapatite
retti e lunghi disposti perpendicolarmente rispetto alla dentina.
Questi prismi sono tenuti insieme tra loro da un sottile strato
di materiale organico A.K.
Lo smalto si presenta come una superficie
lucida a causa dei prismi di idrossiapatite.



Il passaggio tra lo smalto ed il cemento è segnato dalla linea cui si
riferisce la gengiva, detto colletto.

Non destinati
all'azione terminale apicale.



Mostra una maggior concentrazione di cellule di cemento attive che
in caso di lesioni di durata sono chiamate a produrre

TESSUTO CONNETTIVO: SANGUE

non è un tessuto meccanico, ma permette la trasmissione di segnali, smaltimento di rifiuto:

sangue come tutti i connettivi ha una componente cellulare una sostanza intercellulare caratterizzata dal fatto di essere un da detto, PLASMA in cui "nuotano" delle cellule come globuli bianchi o i leucociti e i globuli rossi e le piastrine componenti di una cellula presente nel midollo osseo detta

ERITROCITO). Il sangue costituisce il 7% del peso corporeo ($\approx 5. l$)

analisi microscopica del sangue è resa più facile dal suo stato

liquido (SEMPLICE STRISCIO SU VETRIANO).
senza finire e miscelato con l'anticoagulante non coagula (artificialmente ciò succede solo rimuovendo il calcio)

~~il sangue~~ ^{reso} il sangue non coagulabile viene posto in provetta e centrifugato, cellule si sedimenterebbero con una certa velocità in base alla propria densità (E.S.).

ci togliamo invece sapere quante le % di corpo solido e il volume

la parte liquida lo centrifughiamo otteniamo: $\rightarrow$ SCHEMA SANGUE

HATOCRITO = Volume occupato dalle componenti del sangue.

componenti figurati = modo x indicare le "cellule" (anucleate) del sangue

importante perché la maggior parte del volume occupato dai corpi figurati (E.S.) è costituito dai globuli rossi, che sono siccome emoglobina Fe hanno una maggiore densità e tenderanno di + a sedere.

PLASMA: è prodotta dal fegato e in minima parte dalle cellule del sangue contiene come principale proteina costituente l'albumina ($\approx 60\%$). importante per il ricambio del liquido interstiziale poiché genera la pressione oncotica (che tiene da forza di richiamo). $\rightarrow$

- nefrosi — perdita di gr. di albumina $\rightarrow$ $\downarrow$ capacità di richiamare il liquido interstiziale.

L'albumina è anche importante per la sua capacità di legarsi a sostanze lipofile. (trasp. i lipidi circolanti nel sangue).

Oltre l'albumina troviamo un gruppo di proteine dette GLOBULINE che formano nel

3 picchi (α, β, γ)

proteine che veicolano il colesterolo

legano i lipidi formando le lipoproteine. (LDL, HDL)

placitite delle

asma cellule (uniche protene
nel tessuto connettivo, da c.d.s.)
no perciò degli anticorpi
di sangue.

marcato

marcato



7

FIBRINOGENO - si trova soltanto nel plasma, utilizzato dall'organismo x
bloccare le emorragie.

È una proteina dimerale che polimerizza quando
comincia il fenomeno di coagulazione.

Nel corso di questa, stimolato da fattori emessi dalle
tessute danneggiate, il fibrinogeno, che in condizioni
Acido grigio e in soluzione, prima organizza in fibrille
diventando FIBRINA (componente del coagulo).

DIFF. SIERO e PLASMA

PLASMA - FIBRINOGENO = SIERO

Le sostanze emesse dai tessuti delle
plasme x attuare la coagulazione.

SIERO + FIBRINOGENO = PLASMA

È cioè un versamento di sangue cioè anche del tessuto danneggiato.

x questo versamento liberate anche sostanze x stimolare la riparazione
del tessuto.

STUDIO DEL SANGUE.

1. STRISCIO + fissazione (ETANOL x 2 min).

2. Colorazione → (Mischle di coloranti - Romanowsky) eosina - Rosalia basofila
(caroteni, gl.r.) (gl.b. + blu di metilene + azzurri)

allo striscio vediamo cellule prive di nucleo, e cellule con il nucleo +
rammenti di cellule (Piastrine).

Globuli Rossi sono già colorati di rosso a causa della presenza
di eme ed ha un diametro di 7.5 μm.

ERITROBLASTI - precursori nucleati degli eritrociti presenti nel midollo
osseo.

5 μm / μm

La [concentrazione] di globuli rossi è circa 5.000.000 per millilitro
in un tubo di microscopio appare come una struttura estremamente
semplice. Ha una membrana plasmatica, un interno finemente granulare,
e un interno omogeneo pieno di emoglobina.

Le membrane dei globuli rossi sono state molto
importanti x determinare e studiare il comportamento delle
membrane cellulari.

Quando un eritrocita in soluzione, o scossa della []

questo processo, la membrana del
si porterà in maniera diversa.



Viaggi e Turismo Roma

la soluzione è ipotonica rispetto all'interno questo tendere ad
 assumere la fisiologica forma biconcava.
 la soluzione è ipertonica, l'endosmò (tendone) ad immettere acqua,
 anche la pressione interna sarà così forte da farlo scoppiare.
 la cella che il globulo rosso è scoppiato rimangono delle membrane
 e possono poi essere studiate.
 che lo [] uguo lo quale il globulo rosso è importante come cerca
 ciò in alcune anemia il globulo rosso diventa più resistente allo
 shock osmotico.
 in certe difetti gli spettri dei globuli rossi scoppiati si può procedere
 in un altro esperimento che ha permesso di scoprire il doppio strato
 lipidico delle membrane.
 la superficie di un globulo rosso è circa 140 μm^2 .
 avendo 1 milione di g.r. si scioglie in acetone
 si utilizza uno strumento fatto da un a. di schietto
 debole acqua, su cui
 vi è un rivelatore di pressione
 quando gli carichi
 essi trasferiranno le membrane sciolte nell'acetone sulla bilancia
 di Langmuir, così porremo i fosfolipidi (che tendono ad
 spingere la loro parte idrofila) nella vaschetta, la parte idrofoba di
 queste molecole uscirà dall'acqua (come una lina).
 si fa avvicinare la bilancia mobile verso quella fissa inducendo un
 avvicinamento delle molecole, sino a che aumentando la pressione
 bilancia segnerà un corrente di p. dovuto alla forza esercitata
 i fosfolipidi. Da ciò si può calcolare la pressione del doppio strato.
 Gli spettri di membrana dei g.r. non sono fatti solo di
 fosfolipidi ma al di sotto di questi c'è uno scheletro di
 membrane che consente al globulo di mantenere il
 o aspetto di disco biconcavo.
 la sua forma è data invece dalla necessità funzionale di aumentare
 la sua superficie utta a garantire un $\pm$ efficace scambio di
 con il minimo ingombro.
 lo scheletro di membrana è composto soprattutto di una proteina
 tra spettinina (e di altri che si associano in un tetramero)
 che forma come una rete da pesca sulla ^{face int. delle} membrana
 osmotica.

Questa rete di spettina è ancorata alla membrana tramite le proteine della banda 3 (p. transmembrana), che è anche da canale per gli acidi (canale anionico), canale che usa l'acidità carbonica per entrare nei globuli rossi. (la banda 3 è presente anche nel rene).
Attraverso un'altra proteina detta anionina.

Le spettine sono a loro volta legate tra loro tramite piccole molecole di actina, creando così una rete ancorata alla membrana dell'eritrocite. Nelle anemie (poor emoglobinemia) manca spesso una di queste proteine, che provoca la deformazione nonché la perdita di alcune parti di membrana del globulo rosso, essendo costretto ad assumere una forma sferica (sferocitosi) → carenza proteina banda 3.

EMOGLOBINA:

Proteina contenuta nei globuli rossi, struttura tetramerica composta da 4 molecole di globina a 2 α 2 uguali, ciascuna delle quali contiene un gruppo prostetico (gruppo heme).

Queste 4 proteine sono 2 catene α e 2 β (98%).
In alcuni periodi della vita fetale le 2 catene β, che ne hanno in quantità variabili (fino all'assenza completa).

Il feto è presente un altro tipo di emoglobina detta α₂ γ₂ (fatta dal fegato del feto) che è a sua volta preceduta da una globulina α₂ ε₂, (presente nel feto). Infine comincia il midollo osseo a produrre (3° mese) i globuli rossi α e β.

Le venno a sostituire quelli prodotti dal fegato. In alcune condizioni patologiche l'emogl. β non viene prodotta (talassemia).



Viaggi e Turismo Roma

1. cui abbiamo una piccola quantità (1%).

Questo tipo di anemia è particolarmente presente nelle zone malariche poiché allo stato eterogeneo (p. sano) il soggetto più resistente alla malaria.

In altro tipo di patologia è quella in cui i globuli rossi assumono una forma a falce (anemia falciforme), una singola mutazione genetica del gene della globina.

La deformazione è dovuta alla presenza di alcune fibre.

Guardando al microscopio uno striscio, possiamo notare che c'è una piccola frazione di G.R. che è + basofila degli altri;

ciò è dovuto al fatto che i G.R. appena prodotti dal midollo osseo hanno ancora la capacità di sintetizzare emoglobina.

La presenza di questi eritrociti basofili è importante per stabilire una cura che stimoli la produzione di globuli rossi.

Le cellule del sangue non solo perdono ma vengono rinnovate ogni 120 giorni nel midollo osseo.



ISTOLOGIA 15

Diap. 1: Eritrociti

Gli eritrociti rimangono all'interno del nostro organismo per 120 giorni, dopo di che sono rimossi. Questo sistema si chiama emocateresi.

Ematocateresi:

per i globuli bianchi non c'è perché sono impegnati continuamente: hanno una durata di pochi giorni e vengono normalmente distrutti dagli emocateti che sono nel midollo osseo. Inoltre distrugge i globuli rossi e riutilizza il ferro. Poiché i globuli rossi hanno una durata di circa 120 giorni, trascorso questo tempo un nuovo globulo rosso deve essere prodotto per ciascuno che ne verrà distrutto, visto che nell'organismo il loro numero deve rimanere costante.

Quindi ci sono dei globuli rossi che per un centovesimo hanno un giorno di vita, un altro centovesimo ha due giorni di vita... quindi ogni giorno un centovesimo di globuli rossi è distrutto.

Un globulo rosso, appena messo in circolo, per 24 ore continua a sintetizzare globina (che poi diventa emoglobina). Poiché conservano ancora abbastanza ribosomi, RNA ed enzimi, questi globuli rossi sono leggermente basofili e sono presenti poco meno dell'1% nel sangue.

E' importante lo studio di queste cellule poiché mostrano come stava lavorando il midollo osseo, se sta rispondendo ad una terapia.

Il processo eritropoietico dura circa una settimana, dalla produzione del globulo rosso all'emissione dello stesso.

Lo studio di questi eritrociti è molto difficile al microscopio ottico se non si fanno precipitare i ribosomi: prima di fissare uno striscio, quando è liquido, si aggiunge al sangue un colorante, blu cretilio

brillante o blu di metilene, questi ribosomi, che renderebbero basofili gli eritrociti, precipitano formando un reticolo (reticolociti).

Diap.2 **Leucociti:**

La famiglia dei globuli bianchi è molto complessa. E' suddivisibile in due sottoclassi. Ci sono cinque tipi di globuli bianchi:

• I granulociti che possiedono all'interno del citoplasma dei granuli specifici che permettono di classificarli in:

- granulociti eosinofili;
- granulociti neutrofili;
- granulociti basofili.

Questa classificazione è basata sul colore.

• Due tipi di leucociti che non hanno granuli:

- linfociti;
- monociti.

Complessivamente i leucociti sono presenti nel sangue in concentrazione di 7-9 mila per microlitro.

I più numerosi sono i granulociti neutrofili, che formano tra il 50-70 % dei globuli bianchi. Seguono i linfociti (20-30%), i monociti (3-8 %), i granulociti eosinofili (2-4 %) e infine, i più rari, i granulociti basofili (meno dell 1%).

L'aumento di leucociti è uno dei segnali più precoci delle infiammazioni perché partecipano ai meccanismi difensivi dell'organismo.

L'organismo si difende da aggressioni esterne o da cellule proprie che sono diventate estranee perché possiede un complesso sistema immunitario.

I leucociti, insieme ai macrofagi e alle cellule dendritiche, partecipano a questa difesa immunitaria dell'organismo a due livelli:

- **Immunità innata**, in grado di riconoscere e di rispondere immediatamente a un'aggressione di batteri, funghi e virus in modo diretto, grazie all'azione dei granulociti neutrofili e dei macrofagi, poiché nel corso di millenni hanno imparato a riconoscere ed attaccare organismi estranei;
- **Immunità acquisita** che si perfeziona dopo l'incontro di sostanze estranee: l'organismo se è eccitato con diverse tossine di batteri, reagisce e si organizza in modo tale che se è riattaccato allo stesso modo, può difendersi più efficacemente e più rapidamente.

Diap.3 Granulocito neutrofilo

E' circa 12 micrometri di diametro quando è osservato al microscopio ottico. Le sue dimensioni, quando circola nel sangue, sono di circa 8 micrometri.

Ha dei granuli fini e sottili nel citoplasma- è quello che possiede i granuli più fini-. Ha un singolo nucleo nella cellula, suddiviso in lobi, collegati da ponti di cromatina.

Un neutrofilo, quando viene dal midollo osseo, ha il nucleo a ferro di cavallo. Più invecchia e più il nucleo si segmenta in lobi (3 o 4). Può accadere che si abbiano nel sangue un gran numero di granulociti neutrofili con nucleo non segmentato (neutrofili con nuclei a banda. Se è così vuol dire che è in atto un'infezione da parte, soprattutto, di batteri piogeni (che generano pus).

In questo caso il numero dei leucociti aumenta sensibilmente poiché sono messi in circolo dei glicopolisaccaridi d'aggressione che sollecitano il midollo osseo.

Diap.4: Granulociti (blastocisti) a bacchetta di tamburo

Al microscopio si osserva lo sporgere della cromatina sessuale, una zona d'eterocromatina che è formata da uno dei due cromosomi X. Infatti uno dei due viene inattivato per un

bilanciamento corretto nel numero dei cromosomi. Questo avviene precocemente durante la blastocisti, dopo la prima settimana di gestazione. Tutte le cellule che discendono da questa cellula specifica, hanno questo cromosoma X inattivato.

Quest'inattivazione avviene per un'eterocromatizzazione; nei neutrofili il cromosoma inattivo è messo un po' da parte e sporge come bacchetta di tamburo. La prima cromatina sessuale è stata vista nei neuroni.

Granuli specifici dei granulociti (mieloperossidasi)

Quello che caratterizza i granulociti sono i granuli specifici.

Possiedono, inoltre, i granuli azzurrofilari, i quali sono dei lisosomi: infatti, poiché i granulociti partecipano all'immunità innata mediante la fagocitosi e la distribuzione del materiale estraneo, è indispensabile la presenza dei lisosomi.

I coloranti di Romanov contengono leucina, etilmetilene, leucinato. I lisosomi si colorano con gli azzurri. Quindi questi granulociti possiederanno dei granuli colorati in azzurro (nient'altro che lisosomi).

Possiede soprattutto dei granuli specifici mal distinguibili dai granuli azzurrofilari. Sono però molto più numerosi e più piccoli: i granuli azzurrofilari contengono, oltre ai vari enzimi lisosomiali, una mieloperossidasi (la perossidasi scinde l'acqua ossigenata). Se è versata acqua ossigenata su una ferita, questa schiumeggia a causa della presenza della mieloperossidasi (detta così perché tipica del midollo).

I granuli specifici contengono delle sostanze che facilitano l'aggressione di quello che è fagocitato. E' contenuto il lisozima, un enzima che scioglie la parete dei batteri e facilita quindi l'azione d'altri enzimi. Ci sono una serie di proteine che facilitano l'attività di queste cellule e la mieloperossidasi aiuta i granulociti neutrofili ad uccidere i batteri.

E' lo stesso meccanismo che usano i macrofagi: sono dei fagociti professionali che fanno parte dell'immunità innata. Usano veri

meccanismi e d uno di questi è basato sull'uso della mieloperossidasi, in grado di generare reazioni dell'ipoclorito di sodio, ioni superossido, altamente reattivi, tutto finalizzato alla neutralizzazione degli estranei. Non sempre i granulociti neutrofili riescono nel loro compito: il pus è una raccolta di questi morti. Ciò è in linea con quanto già detto: ci sono dei batteri piogeni che stimolano l'organismo ad aumentare enormemente la produzione di neutrofili perché è la prima difesa. I granulociti neutrofili sono così detti perché si colorano con i sali neutri che conferiscono loro una colorazione nocciola.

Diap. 5: Granulociti eosinofili (trichinella)

I granulociti eosinofili possiedono granuli grossolani che assomigliano molto al colore dei globuli rossi. Da ciò il nome. I granulociti eosinofili aumentano di numero soprattutto in corrispondenza di malattie allergiche. Questo perché gli eosinofili provvedono a rimuovere il complesso antigene-anticorpo. Ma anche perché in questi granuli è contenuto un enzima, istaminasi, che ha il compito di idrolizzare l'istamina. L'istamina è rilasciata se ci sono degli allergeni e l'organismo cerca di evitare gli eccessi: invia non solo i mastociti e i granulociti neutrofili (che hanno gli stessi granuli), ma anche i granulociti eosinofili, che possiedono l'istaminasi e che distrugge un po' d'istamina, se è necessario. Questi granulociti eosinofili contengono anche MBP (una proteina basica), che provoca la morte di alcuni batteri.

Si ha un forte aumento degli eosinofili quando l'organismo è invaso da alcuni parassiti che si annidano e depongono larve nell'organismo: ad esempio la trichinella, un verme presente nella carne di maiale cruda, quando è ingerito entra nell'organismo, supera le barriere, passa attraverso gli epiteli e depone le sue larve nei muscoli. In questo caso aumentano gli eosinofili. Ma non solo in casi gravi: un bambino che avrà i vermi, avrà sicuramente un elevato numero di eosinofili.

Diap.6: Granulocito eosinofilo al microscopio elettronico

Sono leggermente più piccoli rispetto ai neutrofili (10 micrometri). I granuli contengono un cristallo. Nel caso degli eosinofili il nucleo ha due lobi.

Diap.7: Granulocito basofilo

I granulociti basofili hanno dei granuli uguali al nucleo tant'è che è difficile riconoscere il nucleo quando è mascherato da questi granuli.

Il nucleo dei basofili è allungato. Quando si degradano, lo fanno in massa. I granuli contengono le stesse cose che i mastociti:

l'istamina e l'eparina. I granuli sono metacromatici e basofili. Il rilascio dei granuli nei granulociti basofili avviene con lo stesso meccanismo che nei mastociti: dai recettori FC e RGE avremo delle immunoglobuline.

Diap.8: Granulocito basofilo al microscopio elettronico

L'organizzazione interna è molto omogenea, non ci sono dei cristalli dentro.

Diap.9: Linfocito

Il nucleo occupa quasi completamente la cellula con una sottile lamina di citoplasma bluastrò, cromatina abbastanza compatta. Mentre al microscopio possono variare solo per dimensioni, in realtà costituiscono due sottoclassi diverse:

- linfociti B, caratterizzati dalla presenza del BCR;
- linfociti T, caratterizzati dal TCR (T cell receptor)

Di questi due tipi di linfociti nel sangue i più numerosi sono i linfociti T (formano i $\frac{3}{4}$ dei linfociti circolanti). I linfociti T hanno una vita media molto più lunga dei linfociti B (possono vivere nel sangue per decenni). Prendono il loro nome dall'origine: dopo essere nati nel midollo osseo, come tutte le cellule del sangue, i precursori dei linfociti T, si spostano nel timo dove

acquisiscono le caratteristiche dei linfociti T, responsabili dell'immunità cellulo-mediata. Esistono diverse classi di linfociti T: ad esempio il T-citotossico uccide direttamente altre cellule. I linfociti B, invece, dopo essersi formati nel midollo osseo, negli uccelli vanno in un organo che si chiama borsa di Fabrizio, nei pressi dell'intestino. Lì diventano linfociti B. Gli uomini non possiedono la borsa di Fabrizio e i linfociti B si formano direttamente nel midollo osseo. Si chiamano così perché sono stati scoperti nel pollo, nella borsa di Fabrizio.

Diap.10: Linfocito al microscopio elettronico

Si nota il citoplasma con un po' di ribosomi, scarso reticolo, pochi mitocondri, pochi granuli azzurrofili.

Che differenza c'è tra un piccolo e un grande linfocito?

Diap.11: Linfocito T

Un linfocito t è un linfocito che è stato attivato (potremmo chiamarlo linfoblasto) da qualche antigene estraneo all'organismo. Cominciano ad arricchirsi di ribosomi, diventano più basofili.

Aumentano le dimensioni. Diventa quindi difficile distinguere un linfocito B da un monocito (15-20 micrometri).

I linfociti T-citotossici non sono gli unici: c'è un'altra cellula, l' nk (natural killer). Sono cellule molto importanti e possiedono nel loro citoplasma dei granuli che contengono una proteina, la perforina.

Quando un linfocito T-citotossico vuole uccidere una cellula, si avvicina, con la membrana contrae sinapsi immunologica e secerne il contenuto dei granuli. Le perforine assomigliano come genere alle perforine- proteine che fanno connessioni, i componenti delle giunzioni gamma con una parte idrofoba-. Fanno dei fori sulla membrana plasmatica della cellula avversaria, vi inseriscono delle sostanze, tipo tranzina, che attivano la via apoptotica-si suicidano-.

Diap.12: Il monocito

La cellula più grande che abbiamo nel sangue è il monocito. E' il precursore dei macrofagi, delle cellule dendridiche, degli osteoclasti...

Ha una dimensione tra i 15-20 micrometri e un nucleo che è meno compatto di quello dei linfociti: è più spugnoso. Inoltre, per distinguere un piccolo monocito da un grande linfocito è sufficiente osservare il citoplasma: quello del linfocito, poiché attivo, è più basofilo. Il monocito solitamente non è molto basofilo: contiene dei lisosomi che aumentano di numero quando entra nel connettivo e diventa macrofago o cellula dendridica. Il nucleo è spesso a U o a rene. Si notano dei granuli azzurrofilii.

Diap.13: Le piastrine

Sono circa 200.000 per microlitro. Sono circa 1/3 di globulo rosso, circa 2.5 micrometri. Hanno una porzione periferica meno colorata che prende il nome di ialomero (ialo→vetro) e una porzione più colorata, granulare, che prende il nome di granulomero o cronometro. Forma: disco biconvesso. Può subire varie modificazioni.

Diap.14: Piastrina al microscopio elettronico

La piastrina è uno dei principali artifici della coagulazione del sangue (se troppe o poche si è propensi a malattie). E' la cellula che si accorge che il sangue sta andando fuori dei vasi, poiché ha dei recettori che le consentono questo tipo di funzione.

- In una sezione equatoriale è possibile vedere perché esiste lo ialomero, la porzione periferica da cui sono esclusi i granuli, concentrati al centro. Nello ialomero c'è qualcosa che mantiene le piastrine nella forma di disco biconvesso: una struttura di microtubuli.
- In una sezione trasversale sono mostrati i microtubuli di forma circolare.

La piastrina è la cellula più ricca di proteine contrattili dell'organismo (actina e miosina) dopo le cellule muscolari. Sono però in forma non polimerizzata: l'actina è presente come G-actina.

Quando la piastrina si attiva per iniziare la coagulazione e cambia completamente forma, comincia a emettere una serie di prolungamenti, con i quali si va a legare con le altre piastrine per formare un tappo. Allora avviene la polimerizzazione di queste molecole contrattili.

Diap.15: Coagulo

Ci sono poi dei granuli che contengono dei fattori di crescita che vengono esocitati, allo scopo di stimolare la riparazione della ferita. Se c'è perdita di sangue la piastrina si accorge che non c'è connettivo, si attiva e rilascia i fattori di crescita.

Questo perché se c'è perdita di sangue deve esserci stata una lesione di tessuto e quindi è necessaria la sua chiusura. E' necessaria la stimolazione delle cellule del connettivo a proliferare per creare una cicatrice. Uno di questi fattori è il PDGF (8fattore di crescita e di ricreazione piastrinica). Questi fattori li troveremo nel siero: è composto, infatti, da plasma senza glicogeno con l'aggiunta di BDFG e altre sostanze create dal rilascio di fattori di crescita.

Infine contengono ATP utilizzato (per la secrezione, per cambiare forma, per aderire), diventa ADP ed è rilasciato. ADP provoca l'aggregazione di altre piastrine.

Quando questa piastrina aderisce sul connettivo, essendo uscita dal plasma, lo riconosce grazie a dei recettori per la laminina- α 7- e delle integrine.

La laminina sta nel connettivo quindi quando il sangue esce fuori le piastrine aderiscono sulla lamina e si attivano (cominciano a secernere, si allungano e assumono una forma irregolare) per formare un trombo piastrinico. Per questo le piastrine sono chiamate tromboplasti. Il rilascio di ADP facilita

l'aggregazione di piastrine. Quindi ci sono due tappe: adesione e aggregazione. Si crea un trombo bianco che si arricchisce di eritrociti perché una delle sostanze rilasciate dalle piastrine, la tromboplastina piastrinica, scatena la polimerizzazione di fibrogene in fibrina. Si crea una rete di proteine che imbriglia anche globuli rossi e si forma il trombo rosso.

Quando si crea un danno all'endotelio è esposta la matrice extracellulare. Qui aderiscono le piastrine. Ciò provoca il rilascio di ADP con conseguente aggregazione di altre piastrine. Inoltre le piastrine rilasciano un enzima, la tromboplastina piastrinica che, insieme alla tromboplastina rilasciata dalle cellule danneggiate, agisce su una proteina del sangue, la protrombina, e la trasformano in trombina.

Sono tutti enzimi che ne attivano altri. La coagulazione è un fenomeno salvavita che può anche uccidere se non vi è un funzionamento corretto: se c'è un trombo in un vaso dove non dovrebbe esserci, potrebbe avvenire la morte per infarto del miocardio. La trombina attiva il fibrinogeno e la fa polimerizzare in fibrine e, tra le piastrine e le fibrine, si forma il coagulo.

Ci sono casi in cui questo fenomeno risulta pericoloso: se c'è un danno nell'endotelio di un vaso del cuore, di un'arteria coronaria terminale (se si ostruisce non c'è modo di ossigenare il tessuto ad esso connesso) a causa, ad esempio, di colesterolo elevato, che si accumula al di sotto dell'endotelio stesso fino a farne morire le cellule. Le piastrine notano la presenza della membrana basale - poiché l'endotelio è distrutto - e si aggregano. Si forma un trombo all'interno di questo vaso e la conseguenza è la morte di una parte del miocardio (infarto del miocardio). Ci sono modi per ridurre l'aggregabilità delle piastrine: l'aspirina, per esempio, può considerarsi un farmaco salvavita, poiché in caso d'infarto, somministrandola, riduce enormemente l'aggregabilità delle piastrine.

Diap. 16: Emopoiesi

La produzione del plasma è prevalentemente di origine ematica ma una piccola parte è a carico dei linfociti e in particolare delle γ -globuline. Le cellule del sangue sono prodotte, prima della nascita, in due tappe. L'eritropoiesi si verifica in tre zone distinte:

- molto primitiva che si verifica nel sacco vitellino. Produce soltanto globuli rossi. Non è ancora importante in questa fase la produzione di globuli bianchi. Questi eritrociti sono anche filogeneticamente primitive- nell'ontogenesi (sviluppo del feto) sono attraversate le tappe dell'evoluzione da organismi unicellulari a forme di vita complesse-; sono nucleati (solo i mammiferi possiedono eritrociti anucleati)
- nel fegato
- infine nel midollo osseo non appena nelle prime parti cartilaginee vengono a formarsi primi abbozzi di ossificazione

Alla nascita per i primi 5-6 anni di vita tutte le ossa contengono del midollo osseo attivamente impegnato nell'ematopoiesi.

Dopo di che progressivamente è ristretta ad alcune ossa. Il midollo osseo delle estremità distali degli arti perde il colore rosso tipico di quello che sta producendo globuli rossi e bianchi e assume un aspetto di tessuto adiposo- midollo osseo giallo-.

Rimane rosso in tutte le ossa del tronco, nelle ossa piatte del cranio e nelle epifisi prossimali degli arti.

Si ritiene sia un problema legato alla temperatura del corpo: c'è un esperimento che consiste nell'interiorizzare la coda di un topo; il midollo giallo dovrebbe diventare rosso.

Diap. 17: Organizzazione istologica di midollo osseo

Il midollo osseo giallo è ricchissimo di adipociti, ma sono anche abbondanti nel midollo osseo rosso. Sono diversi da quelli del resto del corpo perché non partecipano al metabolismo lipidico: non cedono i loro trigliceridi, servono a riempire. Cambiano nel

caso si stimoli a produrre più cellule del sangue, si sbarazzano dei lipidi e riprendono caratteristiche stromali del midollo osseo.

In un piccolo ingrandimento di midollo osseo si nota un tappeto di cellule. Ogni tanto sono presenti cellule molto grandi con un enorme nucleo: sono i megacariociti. E' l'unica cellula identificabile al microscopio ottico del midollo osseo.

Diap. 18: Sezione diafisi

Sezione istologica di midollo osseo: cellule immature e molte cellule mature pronte per andare in circolo. Ha un'impalcatura di cellule stromali molto ricca di fibre reticolari- connettivo reticolare-. Sono presenti delle cellule dello stroma con fibroblasti, ma non solo: ci sono cellule che sono certamente mesenchimali, in grado di differenziare lungo tante linee diverse nell'adulto. Alcuni ritengono che delle cellule lascino il midollo osseo, circolino e possano andare nei tessuti periferici per sostituire cellule morte: sono cellule pluripotenti in grado di trasformarsi in altri tipi cellulari di origine mesenchimale.

In quest'impalcatura ci sono due compartimenti:

- vascolare
- emopoietico

Infatti nei mammiferi l'emopoiesi è extravascolare, non avviene nei vasi del midollo osseo. I vasi del midollo osseo sono dei seni- sinusoide-. I seni venosi sono vasi che assomigliano a capillari, composti solo da endotelio e da membrana basale. Mentre però il capillare è un cilindro perfetto, sottile, il seno è un vaso con un contorno irregolare, si adatta allo spazio a disposizione, con un carico variabile. In questo caso può variare fino a 90-100 micrometri. Ricircola il sangue perché l'emopoiesi avviene intorno a questi seni.

I seni midollari sono disposti in questo modo:

un seno circolare in cui confluiscono i seni con andamento radiale (collettori). Ci sono, quindi, dei collettori che

confluiscono in un seno centrale che raccoglie tutto il sangue che prima era passato attraverso gli osteoblasti e gli osteociti. Nel frattempo, negli spazi extravascolari, avviene l'emopoiesi. Vi sono, infatti, le cellule in formazione.

E' difficile vedere i seni midollari perché sono pieni di sangue come il resto di midollo osseo. Se però l'endotelio è colorato è possibile vederli. Per molti anni si è pensato che le cellule prodotte, che hanno terminato la maturazione, entrassero nel sangue grazie all'irregolarità delle cellule dell'endotelio- si scoprì che si trattava di artefatti-. Con il perfezionamento della microscopia elettronica si è scoperto che le cellule di quest'endotelio possiedono un citoplasma molto sottile, difficile da conservare. Le due membrane plasmatiche sono vicinissime tra loro, e quando una cellula che ha terminato la maturazione deve entrare nel sangue, preme l'endotelio, le due facce si avvicinano, si fondono, si crea un passaggio che si allarga fino a 3-4 micrometri. Così attraversa la membrana(transcitosi).

Diap. 19: Genealogia delle cellule del sangue

Sia i globuli bianchi sia i globuli rossi derivano dalla cellula staminale emopoietica. Sono state identificate anche le sue proteine di membrana. E' molto rara nel midollo osseo (1 per 10000).

E' chiamata in causa solo quando c'è da rifornire il sangue. Può diventare sia globulo rosso, sia macrofago, sia piastrina. Nel passaggio da cellula staminale in poi, perde progressivamente potenzialità, commissionando verso un fine.

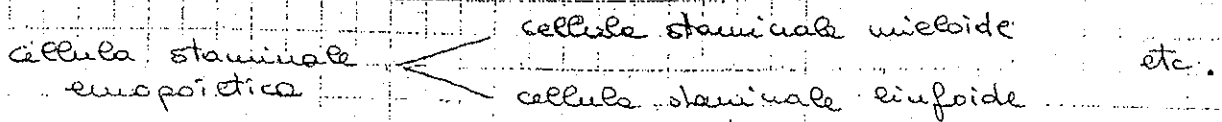
Quindi in un certo momento si differenzia verso una determinata linea di cellule. La prima scelta è tra due tipi cellulari:

- cellula staminale mieloide, che può formare granulociti, globuli rossi..
- piastrine

- cellula staminale linfoide, può formare linfociti e cellule NK. E' una cellula che dividendosi può fare cellule uguali a se stessa oppure specializzarsi e fare solo linfociti B o solo cellule NK o solo linfociti T.

Istologia 16

● Il sangue



L'intera filiera genealogica delle cellule del sangue è stata acquisita in coltura, in vitro. Queste sono cellule che crescono in sospensione su un terreno, non liquido, ma semisolido in cui le cellule possono organizzarsi tra loro e grazie al supporto delle cellule staminali, che producono midollo osseo, le quali producono i fattori di crescita necessari possono differenziarsi.

Più di questo sistema colturale si utilizzava un topo, che veniva irradiato da raggi γ tale da distruggere le cellule staminali, accade che l'animale dopo 5 giorni, si elimina muore in quanto non è in grado di sostituire le cellule e quindi muore soprattutto per infezioni. Si è visto, inoltre che se si preleva il midollo osseo di un topo normale, si irradia e lo si inietta nella vena del topo irradiato, questo animale può sopravvivere. Ciò accade perché le cellule staminali emopoietiche del donatore vanno a depositarsi nella milza, dove ci sono cloni o colonie di vari gruppi di cellule di promiocyti ^{macrofagi} e macrofagi. Questi due gruppi di cellule hanno un precursore comune che forma le colonie dello CFU. Grazie agli esperimenti in coltura si sono identificati i fattori che inducono la proliferazione delle cellule del sangue.

FATTORE	P.M. (ng)	CELLULE BERSAGLIO	CELLULE PRODOTTE
● Eritropoietina (EPO)	51.000	CFC-E	Reue
Interleuchina-3 (IL-3)	25.000	cellule staminali pluripotenti, cellule progenitrici committed, cellule differenziabili	Linfociti T, Cheratinociti
CSF-granulociti macrofagi	23.000	cellule progenitrici (G1)	linfociti T, c. endoteliali, fibroblasti
CSF-granulociti G-CSF	25.000	c. progenitrici G1 e neutrofilici	Macrofagi, fibroblasti
CSF-macrofagi M-CSF	70.000 (diminuisce)	c. progenitrici G1, macrofagi	Macrofagi, fibroblasti, Osteoblasti
Vissuto altri fattori, circa 20, oltre a questi.			

Un macrofago può diventare o un macrofago oppure una cellula dendritica. Un macrofago fagocita un batterio e non si cura delle altre risposte dell'organismo. Al contrario la cellula dendritica non appartiene al sistema immunitario innato, al quale appartengono invece i macrofagi e infatti i granulociti. Infatti le cellule dendritiche appartengono ad un secondo sistema immunitario, detto sistema immunitario adattivo, il quale agisce in modo più efficace rispetto a quello innato. La cellula dendritica una volta fagocitata una molecola estranea, quale un batterio, non si limita a ridurla ad amminoacidi e zuccheri ma taglia tutte le molecole in frammenti che espone sulla sua superficie. Quindi essa espone gli antigeni alle altre cellule del sistema immunitario ed è per tale motivo che le cellule dendritiche sono chiamate APC (antigen presenting cell).

Nelle cellule del sangue vi sono due tipi di linfociti: linfociti T e linfociti B. In particolare i linfociti T sono deputati alla secrezione degli anticorpi. Vi è anche un'altra cellula NK che deriva dalla cellula staminale emopoietica e partecipa al sistema immunitario innato, uccidendo le cellule estranee all'organismo.

Produzione dei globuli rossi, delle piastrine e dei globuli bianchi.

ERITROPOIESI

Per passare dalla cellula staminale emopoietica a globulo rosso, la cellula attraversa diversi stadi. In uno di questi stadi la cellula diventa molto basofila e prende il nome di eritroblasto basofilo o CFU-E. La CFU-E nel giro di una settimana inizia a proliferare attraverso divisioni cellulari, modificazioni e cambiamenti morfologici con un conseguente arricchimento gli eritrolobina e viene ancora di ribosomi. L'eritroblasto basofilo possiede un alto tasso di ribosomi in quanto deve sintetizzare grandi quantità di emoglobina. Tuttavia queste cellule non presentano molto reticolo in quanto l'emoglobina viene sintetizzata nel citosol per poi essere secrete all'esterno. Gli eritroblasti basofili sono grosse cellule con citoplasma basofilo procedendo con le divisioni cellulari contemporaneamente le cellule si arricchiscono di emoglobina, che è leggermente acidofila. Non a caso l'eritroblasto diminuisce di dimensioni e di basofilia ed queste cellule si dette eritroblasti policromatofili. Il nucleo di queste cellule diventa più piccolo e compatto e si arricchisce ancora di emoglobina diventando poi una cellula conosciuta come eritroblasto ortocromatofilo o normoblasto, in cui la cellula diventa molto piccola, il nucleo è molto compatto e vi sono pochissimi ribosomi. A tal punto per entrare in circolo manca solo l'espulsione del nucleo, al quale assomiglia ad una secrezione apocristica. Per questa fase si ha una progressiva eterocromatinizzazione del nucleo. Per la produzione di emoglobina non occorre solo sintetizzare

La globina, ma anche l'em e riciclano il ferro. Il ferro viene riciclato dai globuli rossi distrutti nel midollo osseo stesso. Il ferro che si libera dall'emocateresi viene preso dagli eritroblasti che hanno sulla loro superficie la transferrina, un recettore per il ferro.

MIELOPOIESI

Il mieloblasto è la prima cellula morfologicamente identificabile come cellula che formerà dei granulociti o dei monociti. Attraverso proliferazione e differenziamento il mieloblasto diventerà promielocito, una cellula caratterizzata da granuli azurrofilici. Anche qui si assiste ad una progressiva diminuzione delle dimensioni della cellula mano a mano che si sposta ai globuli rossi lo stadio successivo è il metamielocito, appena il più piccolo. Questo è un granulocito neutrofilo.

I monociti, che hanno un precursore comune con i granulociti neutrofili, non hanno particolari caratteristiche, lasciano il midollo e può differenziarsi in diverse cellule.

Il megacariocita ha un solo nucleo ed ha dimensioni enormi per cui è facile da riconoscere rispetto agli osteoclasti. In questo punto sono simili, quindi cellule pluripotenti.

Endomitosi: la cellula duplica il precursore del megacariocita quindi il proprio DNA. I cromosomi diventano dicromosomici. In metafase i cromosomi si separano in cromosomi figli che migrano ai poli. In questo caso dopo la duplicazione del DNA la metafase e la anafase i cromosomi non migrano ai poli ma si blocca tutto il sistema e si forma una cellula con il doppio dei cromosomi. Si tratta di una mitosi non completa, la cellula formata sono di grandi dimensioni e da queste si formano le piastrine.

Al microscopio elettronico si vede che all'interno del megacariocita sono presenti dei canali di demarcazione delle piastrine. Il citoplasma inizia a separarsi in tante piccole parti che diventeranno piastrine. Il citoplasma segmentato presenta piccole parti note come figure di compattamento. L'interpretazione di questo fenomeno è che la membrana si invagina all'interno della cellula dividendola in tante unità.

Nel citoplasma del megacariocita inizialmente si organizzano dei microtubuli che si irradiano e si allungano verso la periferia grazie a polimerizzanti noti come "pseudopodi" note come "propiastine". Questi allungamenti si ramificano ed alle estremità delle propriastine arrivano delle auge di microtubuli, che fanno staccare le estremità formando le piastrine.

Tessuto linfoidale

I linfociti o leucociti che circolano nel sangue si dispongono anche nei cosiddetti organi linfoidi, dove c'è la possibile entrata di antigeni estranei che generano una risposta immunitaria. Un tappeto di linfociti si trova al di sotto degli epitelii della mucosa, quindi nella lamina propria e nella sottomucosa.

delle vie respiratorie.
Gli organi linfoidi centrali sono: il timo che produce
linfociti T e il midollo osseo che produce linfociti T e
linfociti B. Vi sono altri organi linfoidi tra cui la
milza e i linfonodi.

L'appendice, estensione dell'intestino crasso a fondo cieco, è un
organo linfoide molto ricco di linfociti. I linfociti formano
o dei gruppi di tipo stivato detti follicoli linfatici o
centri germinativi contenenti linfociti T, formando un
tessuto linfoide interfollicolare diffuso, che a seconda
degli organi può contenere linfociti T o linfociti B.
Questo tipo di organizzazione è valida, in generale, per tutti
gli organi linfoidi. Tale struttura è mantenuta da
un'impalcatura di fibre reticolari, che sono prodotte da
cellule stromali di forma stellate (fibroblasti e macrofagi).

Un follicolo linfatico ha una sua organizzazione interna.
Presenta una zona più scura, al di sopra della quale si
dispongono una zona più chiara, che è circondata da un
cappuccio di cellule più scure. Il follicolo linfatico prende
anche il nome di centro germinativo, di cui il
costituente principale è rappresentato dai linfociti B.
I linfociti B, che si trovano in uno stesso follicolo linfatico
sono identici fra loro, ossia producono gli stessi anticorpi, per
cui costituiscono un clone.

Le diverse zone sono caratterizzate da colori diversi a causa
della basofilia citoplasmatica.

I linfociti delle zone più scure sono abbastanza grandi e
in tale zona sono anche presenti macrofagi.

Al contrario la zona più chiara presenta linfociti più piccoli e
meno presenti.

Il follicolo ha una sua impalcatura presentando fibre
reticolari, ma sono anche presenti cellule stellate collegate
tra loro mediante desmosomi. Anche le cellule che delimitano
il follicolo si contattano tramite desmosomi. A livello del
cappuccio vi è un intenso traffico di cellule, definite anche
cellule memoria, ovvero cellule che l'organismo mette da
parte per affrontare una risposta verso un antigene comune.

Fig 15.33

Un linfonodo presenta un ilo in cui entrano ed escono i vasi.
Un linfonodo ha una struttura polarizzata, avendo una faccia
fornita di papille. Presenta una superficie concava ed una
superficie convessa. L'ilo del linfonodo è presente sulla superficie
concava. Sulla superficie convessa appaiono i vasi linfatici
apparenti. La linfa entra nel linfonodo e esce
dal esso attraverso un solo vaso efferente.

I vasi linfatici che arrivano sulla superficie convessa sono
dotati di valvole.

La linfa, che entra nel linfonodo, trova alla periferia di presso
un seno marginale, cavità a forma di coppa, in cui viene
inversato il flusso. Qui la linfa entra in contatto con
linfociti, cellule dendritiche, granulociti, che sono sempre pronti
a rispondere con un'azione contro un batterio, estraneo
all'organismo entrato nel sangue e quindi anche nelle linfe.

Anche la porzione corticale interna dei linfonodi contiene linfonodi.

Dopo aver attraversato i vasi strati la linfa entra in alcuni seni posti vicini all'ilo, detti seni midollari o intermedi, che poi convergono la linfa verso il vaso linfatico efferente. Anche attorno a questi spazi vi sono numerosi linfonodi.

Una volta attraversati tutti questi spazi la linfa viene controllata e ripulita. Quindi un linfonodo può essere considerato come una stazione di controllo della linfa.

In un'immagine al microscopio elettronico a scansione del seno marginale, si capisce che la linfa nel passare attraverso questi spazi, i seni, può incontrare delle cellule dendritiche. Infatti il seno marginale non è uno spazio vuoto ma è piuttosto una rete di fibre reticolari.

MILZA è un organo linfoide importante ma non indispensabile. Essa è formata da una capsula esterna. L'interno della milza presenta puntolini e linee bianche, che costituiscono la polpa bianca della milza, la quale è circondata dalla polpa rossa. La polpa rossa è formata da seni e cordoni splenici. Presenta un'impalcatura di fibre connettivali. La capsula esterna diretta più spesso al circolo dell'ilo, dove partono dei tracci di connettivo in cui ricorrono i vasi e le arterie spleniche. In alcune specie la capsula può avere delle fibre muscolari lisce (Capotemi & J.).

La milza è un organo ricco di sangue.

Seni venosi sono spazi vascolari, che raccolgono il sangue di circolo variabile. L'impalcatura dei seni venosi è una possibile da fibre reticolari, che avvolgono i seni costituiti da cellule endoteliali particolari. Infatti sono cellule molto lunghe che possono avere una lunghezza anche di 100 μm . Le sono tenute assieme dalle fibre reticolari e quindi si dispongono come i cerchi di una botte. Le cellule endoteliali dei seni venosi non sono in stretto contatto.

tra loro, ma sono appoggiate le une alle altre dell'interno di un piccolo intervallo. I seni venosi ricevono il sangue proveniente dalle arterie spleniche.

Il percorso del sangue splenico nei seni avviene in due modi.

Il sangue che entra nella milza cammina nei vasi di connettivo. Quando le arterie trabecolari lasciano le trabecole di connettivo prendono il nome di arterie centrali perché sono circondate da una guaina di linfonodi.

Tra le arterie si ramificano poi formando le "arterie penicillari" prive di linfonodi, in quanto non contengono più vasi di linfonodi come le arterie centrali.

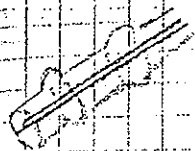
Le arterie penicillari si ramificano ulteriormente in capillari che possono aprirsi o nei seni venosi direttamente oppure possono aprirsi prima nella polpa rossa.

In quest'ultimo percorso il sangue prima di entrare nel sistema venoso viene a contatto con la polpa rossa in cui sono presenti i linfonodi.

In tale percorso il sangue deve per l'entrata nei seni venosi e poi uscire quindi dalla milza.

È in questo momento che si verifica il controllo antigemico del sangue.

La "papia bianca" presente acqua sui...
 di... in...
 Essa ha una... di...
 T e B. I follicoli... sono costituiti da
 linfociti B.



TIMO è l'organo in cui avviene la formazione dei linfociti T.
 Esso si trova nel mediastino, cioè lo spazio posto in mezzo ai polmoni. È costituito da due lobi ed esso si forma dalle porzioni alte dell'intestino primitivo. Alla nascita è un organo ricchissimo di cellule e di precursori dei linfociti T.
 Al microscopio elettronico, il timo di un neonato raggiunge il massimo volume in rapporto all'intera massa corporea. Le dimensioni del timo e di conseguenza il suddetto rapporto, diminuiscono in quanto diminuiscono le sue dimensioni, e in un adulto si assiste ad una vera e propria involuzione del timo, in cui sono presenti anche delle cellule adipose.
 La struttura del timo è fatta di lobi che si dividono in lobuli, i quali sono continui l'uno con l'altro tale che il timo appare come un unico vasto intaccato.
 In ognuno di questi lobuli è individuabile una componente corticale, molto ricca di cellule, ed una componente midollare, molto meno ricca di cellule.
 In entrambe queste componenti è possibile individuare dei corpuscoli che derivano dalle vene da cui dipende il timo. Queste cellule venose sono di tipo epiteliale ed esprimono le cheratine. Esse possono formare delle strutture concentriche che aumentano di dimensioni con l'età delle "Corpuscoli di Hassall", ed assumono la struttura di lamina concentrica di cellule epiteliali.

Il sistema immunitario ha la capacità di distinguere le molecole proprie (self) da quelle estranee.
 Antigene ^{estranee} complesso in grado di generare una risposta anticorpale.
 Risposta immunitaria: Anticorpale (umorale)
 Mediata da cellule

Cellule responsabili della risposta immunitaria sono i linfociti, i quali sono divisi in due classi principali, responsabili dei due tipi di risposta.
 Da loro origine il differenziamento, la migrazione e il ricambio determinano anche le conseguenti risposte.

La risposta immunitaria funziona per selezione clonale.

Risposta primaria e risposta secondaria: le cellule memoria.

Tolleranza immunologica < naturale (del self)
 acquisita (sperimentale)

La valutazione di ciò che è self e ciò che non è self avviene nell'organismo al momento della nascita.

La risposta immunitaria umorale è basata sugli anticorpi solti negli umori (sangue e liquidi che bagnano le mucose), i linfociti

la risposta immunitaria mediata da cellule è operata dai linfociti T.

Il numero di linfociti nell'uomo è 2×10^{12} , una massa pari a quella del fegato.

I linfociti dopo aver lasciato il timo ed il midollo osseo non fanno altro che patteggiare l'organismo.

Un linfocita è in grado di riconoscere un solo antigene con lo stesso meccanismo di riconoscimento specifico delle proteine.

È possibile rispondere a più antigeni in quanto vi sono molti linfociti.

Un antigene può essere una molecola di per sé oppure una molecola presente sulla superficie di una cellula.

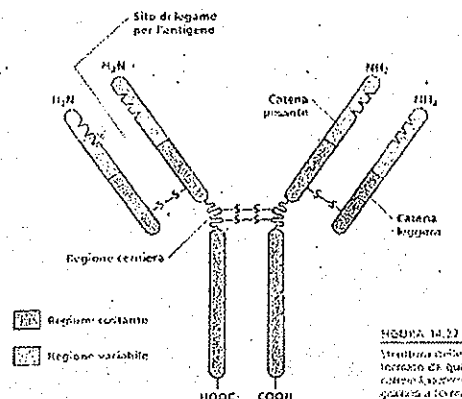
La teoria della selezione clonale si basa sulla proposizione che durante lo sviluppo di ciascun linfocita, questo viene programmato per riconoscere e reagire contro un solo antigene.

L'espansione clonale fa seguito alla selezione clonale in quanto un linfocita produce un solo tipo di anticorpo.

SISTEMA IMMUNITARIO

Da aggiungere: Linfociti e immunità acquisita (576-8)

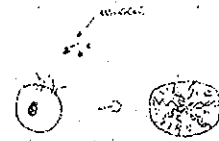
Immunità umorale



Anticorpi: sono molecole costituite da quattro catene peptidiche: 2 leggere (L) e 2 pesanti (H), legate insieme da ponti solforici (fig 14.27). La parte attiva dell'anticorpo è quella che sta all'estremità delle due "Y". Questa parte riconosce l'antigene (VEDI FIG 14.28 per modalità di legame).

Esistono milioni di anticorpi diversi e questa loro molteplicità è data da un riassortimento genetico al livello dei linfociti che, riconoscendo un antigene, lo producono. Un anticorpo sarà individuato quindi dalla combinazione delle catene che lo costruiscono. Conosciamo 5 tipi diversi di catene pesanti ($\mu, \delta, \gamma, \alpha, \epsilon$) e due di catene leggere (κ, λ).

Riassortimento linfociti: il linfocito riconosce l'antigene
E ne processa le componenti. In seguito produrrà dei recettori
Adatti a quell'antigene.



In base all'assortimento delle catene, possiamo raggruppare gli anticorpi nella tabella seguente:

TABELLA 14.3. Caratteristiche delle classi principali degli anticorpi nell'uomo.

Caratteristiche	Classe anticorpale				
	IgM	IgD	IgG	IgA	IgE
Catene pesanti	μ	δ	γ	α	ϵ
Catene leggere	κ o λ	κ o λ	κ o λ	κ o λ	κ o λ
Numero di unità costituite da 4 catene	5	1	1	1 o 2	1
Percentuale del contenuto totale di Ig nel sangue	10	< 1	75	15	< 1
Attiva il complemento	+++	-	++	-	-
Attraversa la placenta	-	-	+	+	-
Legge macioline e neutrofili	-	-	+	+	+
Legge mastociti e basofili	-	-	-	-	+

IgM: rappresentano il primo tipo di anticorpo prodotto e costituiscono il PCR: il recettore delle cellule di tipo B. Quando viene riconosciuto un antigene vengono secreti questi anticorpi, che sono come i recettori b ma in più hanno una sequenza idrofobica. Una volta cominciata la risposta immunitaria, il linfocito può cambiare il tipo di anticorpi secondo le necessità. Ad esempio se c'è la necessità di attraversare la placenta verranno prodotte IgG. Molte di queste Ig sono passate dalla

madre al figlio, questo avrà quindi le stesse immunità acquisite della per i primi mesi di vita. Nel sangue, formano dei pentameri intorno ad una proteina, quindi un disco di IgM.

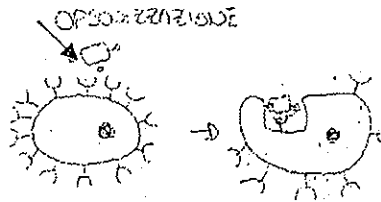
Le IgE attivano i recettori di mastociti e basofili, mentre le IgG si legano ai macrofagi e ai neutrofili.

Le IgA sono presenti legate "a due a due" da un segmento riconoscibile dagli epiteli, che effettuano quindi una trans-citosi.

Gli anticorpi proteggono in vari modi: ad esempio attraverso l'attivazione del sistema di complemento. L'attivazione di un complesso Ig-Ag (immunoglobulina-antigene) causa una serie di reazioni a catena che innescano la produzione di piccole molecole che, similmente alle perforine, vanno a bucare la membrana della cellula infettata per ucciderla. Il complemento può funzionare anche direttamente dal contatto con batteri e virus stessi.

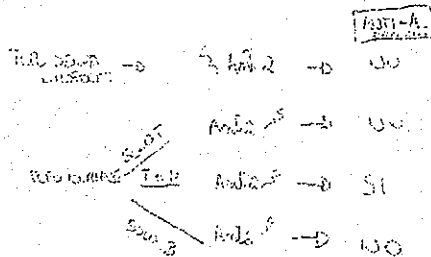
Un altro metodo di protezione è l'inattivazione dell'antigene stesso: viene impedita la tossicità di un antigene tramite l'aggancio di un anticorpo, che gli impedisce di legarsi alla membrana delle cellule e quindi di infettarle.

Un altro meccanismo di protezione è l'opsonizzazione: gli anticorpi si legano ad esempio ad un batterio e lo rendono ancor più affine ai recettori dei macrofagi, che lo fagociteranno più facilmente.



Meccanismi di attivazione controllata dell'immunità cellulo-mediata:

L'organismo, prima di attivare una risposta immunitaria, segue un protocollo di controllo che prevede due o più segnali di conferma. Ad esempio i linfociti T rappresentano, insieme agli anticorpi, i due segnali indispensabili all'attivazione dei linfociti B e quindi alla risposta immunitaria. Questo è stato dimostrato dal seguente esperimento:



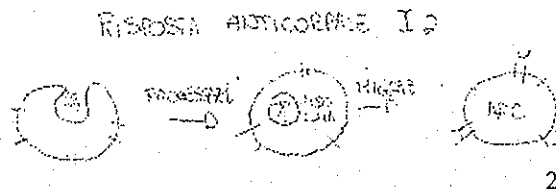
Un topo a cui vengono distrutti i linfociti tramite radiazioni, se viene iniettato con un antigene "A", non presenta risposta immunitaria. Se poi vengono somministrati solo linfociti B o solo T, non c'è comunque reazione all'antigene. Sono con la somministrazione di entrambe i tipi di linfociti si avrà una risposta immunitaria e quindi la produzione di anticorpi contro l'antigene.

I linfociti T sono quindi attivatori dei linfociti B. Conosciamo tre tipi di linfociti T:

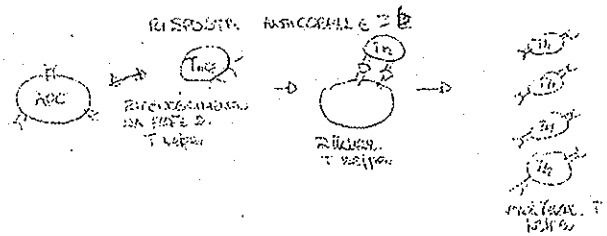
- Citotossici: rilasciano le perforine che causano il suicidio della cellula infetta.
- T-Helper: sono attivatori dei citotossici (classe 1) e dei linfociti B (classe 2).
- T-soppressori: sono meno studiati ma si pensa che agiscano come disattivatori del sistema immunitario. Un organismo immuno-soppresso per qualche antigene non manifesterà risposte immunitarie per esso.

Risposta anticorpale dei linfociti B 1ª parte

Una cellula dendritica fagocita l'antigene e, nell'endosoma, lo processa in piccole catene peptidiche che vengono riesposte poi sulla membrana, sugli MHC di classe 2.

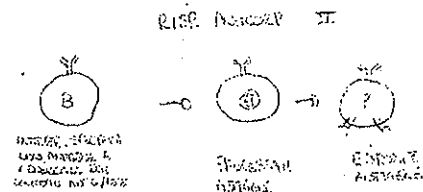


La cellula migra poi verso zone di alta concentrazione dei linfociti, come i linfonodi. Tra i dendriti ed i linfociti Th2 c'è un'interazione, che porta alla selezione di quel tipo di linfociti con un TCR adatto a riconoscere l'antigene da attaccare. Anche in questa situazione c'è però la necessità di un secondo segnale di attivazione: la secrezione di **interleuchina**. Il linfocita riconosciuto "adatto" a quell'antigene viene quindi stimolato (o si autostimola) a proliferare e va ad aumentare il pool di anticorpi per quell'antigene. Questo meccanismo è detto **selezione clonale** e rappresenta il primo tipo di risposta anticorpale.

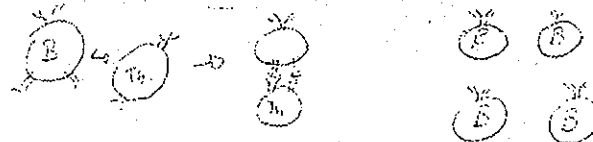


Risposta anticorpale dei linfociti B 2° parte

Similmente alla cellula dendritica il linfocita B riconosce il suo stesso complesso antigene-recettore e lo processa per poi riesporlo sugli MHC di classe 2.



Per proliferare, il linfocita B deve però ricevere la doppia attivazione. Questa avverrà quando l'antigene che ha esposto sulla membrana verrà riconosciuto dai linfociti Th2 che hanno recettori adatti e che nel frattempo saranno aumentati per selezione clonale. In seguito sarà nuovamente il rilascio di interleuchina a far sì che il linfocita B si attivi.

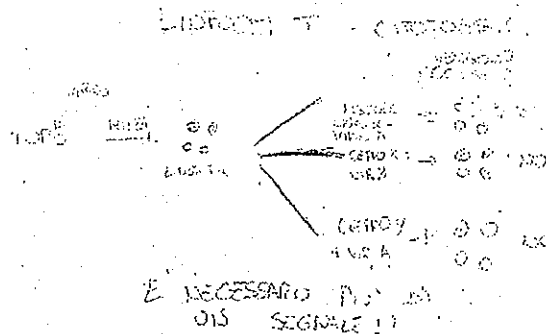


Il linfocita attivato può diventare ora una plasmacellula, proliferare e produrre anticorpi specifici per quell'antigene. Alcuni linfociti però non seguono questo destino ma vengono messi da parte, a costituire le cellule memoria.

Linfociti T citotossici

Servono per eliminare cellule infette o malfunzionanti, riconoscibili tramite le proteine di membrana che esse espongono. Una cellula senza MHC di classe I verrà direttamente uccisa dai linfociti NK, mentre se essa riporta ancora gli MHC, ma con esposte sopra delle proteine virali, verranno attivati i linfociti T-citotossici. Con questo metodo, i linfociti, scovano le cellule nel pieno di un'infezione e le uccidono, evitando la loro proliferazione.

Tutto ciò è stato scoperto con questo esperimento: iniettando con un virus "A" le cellule della milza di un topo del ceppo x, si è visto che i fibroblasti infettati da quel virus venivano uccisi. Prelevando però i linfociti attivati contro quel virus e inserendoli in una milza con cellule infettate da un altro virus, queste cellule non venivano uccise. Inoltre si è visto che i linfociti t-citotossici non attaccano neppure cellule di un ceppo diverso, anche se infette dello stesso virus.



Questa è la prova di un'avvenuta selezione clonale: erano stati prodotti dei linfociti t-citotossici specifici per quelle cellule e per quel virus,

Linfociti NK: sono responsabili della distinzione *non-self*. Questi linfociti fanno parte del sistema immunitario innato e sono quelli che causano il rigetto nei tumori. Le cellule tumorali o non proprie vengono riconosciute per la mancanza degli MHC di prima classe sulla membrana e vengono quindi uccise.

CELLULE MUSCOLARI

Il tessuto muscolare deriva dal protoplasma e si specializza nel movimento, è infatti il tessuto più capace nel trasformare energia chimica in energia meccanica. Distinguiamo il muscolare in tre tipi: Liscio, striato scheletrico e striato cardiaco.

Tessuto liscio

costituisce la parete interna dei visceri, dei vasi, delle vie genitali. E' caratterizzato da un controllo autonomo, indipendente dalla volontà, che segue solo stimoli ormonali o nervosi.

Le cellule muscolari sono dette anche **fibre**, proprio per la loro forma affusolata (17.34). Hanno dimensioni e disposizioni variabili, secondo la posizione e del ruolo che occupano. Ad esempio nel diaframma ci saranno delle fibre concentriche, mentre a sollevare i peli ci saranno delle fibre trasversali. Queste fibre saranno naturalmente controllate dal sistema adrenergico. Nell'apparato digerente il tessuto liscio costituirà una guaina intorno agli organi, con degli anelli di contrazione che spingono il cibo.

Il nucleo occupa sempre la parte più larga della cellula (il centro). In un tessuto (17.35) muscolare vediamo che le cellule si dispongono sfalsate, a dare maggiore uniformità al tessuto ci saranno le fibre collagene. I contorni di queste cellule sono poco distinguibili, ma è possibile riconoscerli per via della membrana basale che le circonda. Queste membrane sono fissate in un reticolo arginofilo di fibre che serve a sommare la forza contrattile di ciascuna cellula.

Analizzando l'ultrastruttura di questa cellula si vedono dei coni d'ombra ai poli del nucleo. In questa zona sono concentrati mitocondri e complessi di Golgi. I mitocondri servono a produrre l'energia per la contrazione, mentre l'apparato di Golgi serve per la secrezione di elastina nei vasi sanguigni. Vediamo poi nella cellula dei corpi densi trasversali, che sono dei ponti di appoggio per le fibre contrattili (actina e miosina). Sono delle proteine a cui le fibre si attaccano per contrarre la cellula. Vediamo inoltre i filamenti di desmina, presenti in tutte le cellule, mentre la dimentina si trova solo nei vasi sanguigni.

In una cellula rilassata vediamo che l'**actina** è presente già sotto forma di filamenti, orientati in direzioni alterne. La **miosina** invece, nel tessuto muscolare liscio, è presente in forma molecolare. La reattività di queste cellule è molto minore di quelle striate, perché la miosina si deve assemblare prima della contrazione. Lo stimolo contrattile fa aumentare la presenza di Ca^{+} che, attiva la

calmodulina. Questa attiva la chinasi delle catene leggere della miosina. Viene fosforilata la catena e la miosina liberata può andare a formare un filamento contrattile. **La miosina non è quindi visibile in un muscolo liscio se non stimolandone prima la contrazione** (fig 17.36). Tra una cellula e l'altra è presente una serie di fibre reticolari, che permettono l'adesione delle cellule tra loro con il sarcolemma. La contrazione è regolabile in due modi: multiunitario (ogni cellula è stimolata separatamente) e unitario (lo stimolo si propaga di cellula in cellula). Nei vasi c'è un'innervazione diretta di ogni cellula da parte di una terminazione nervosa (sinapsi en-passant), mentre nell'intestino c'è una propagazione unitaria dello stimolo.

Striato scheletrico: è innervato dalla parte cosciente del sistema nervoso, le fibre sono formate da cellule, che possono aumentare le loro dimensioni in un organismo allenato. Queste cellule sono dei sincizi cilindrici di grandi dimensioni, (fino a 10 cm di lunghezza e larghezza variabile in base allo stato funzionale).

A formare questa struttura nello sviluppo embrionale sono i mioblasti che, dopo aver proliferato, cominciano a fondere tra loro. Si forma il miotubulo, che espandendosi comincia a produrre i filamenti contrattili. Alla fine si forma una cellula costituita da un fascio di miofilamenti interni ad un anello di nuclei.

Muscolo scheletrico: il muscolo è costituito da una serie di fasci, racchiusi da un epimisio. Ogni fascio è separato dal perimisio (tess connett) ed è formato a sua volta da fibre. Tra una fibra e l'altra c'è l'endomisio. In ogni fibra ci sono i microfilamenti e quindi le miofibrille (fig 17.1b). Allo stereo-microscopio possiamo vedere la striatura trasversale di queste fibre. Questa striatura è causata dal contenuto di miofibrille contrattili poste trasversalmente alla fibra. Le miofibrille appaiono invece puntiformi in una sezione trasversale. Le fibre muscolari sono vascolarizzate da una fitta rete di capillari, che circondano ogni fibra. I capillari non sono lisci ma tortuosi, questo per permettere maggiori scambi con le cellule e per evitare lesioni in casi di stiramenti del muscolo. Tra un capillare ed la fibra avvengono moltissimi scambi, poiché c'è un grande consumo di energia. **Struttura della miofibrilla:** le fibre striate hanno dimensioni molto variabili e arrivano fino a svariati cm di lunghezza (sartorio) (fig 17.3). In questa immagine (17.2) è possibile vedere l'alternanza di bande chiare e scure, percorse da una linea più densa, che è la linea "Z". E' inoltre possibile vedere la disposizione periferica dei nuclei del sincizio (in fucsia). Nella figura 17.4 invece è possibile vedere le cellule satelliti che non appartengono direttamente alla fibre ma sono immerse nell'endomisio. Queste cellule rappresentano la scorta del muscolo: iniziano a proliferare se stimolate dalla mancanza di fibre intorno a loro, si fondono e diventano nuove fibre muscolari. Ultimamente si sta sondando la possibilità di utilizzare queste cellule per rigenerare artificialmente dei tessuti danneggiati.

Striato cardiaco: è controllato autonomamente ma presenta caratteristiche simili allo striato scheletrico.

----- ISTOLOGIA

18 -----

- LA FIBRA MUSCOLARE

In un'immagine di microscopia elettronica è molto evidente il tipico bandeggio trasversale delle fibre muscolari. Si noti la diversa risoluzione della microscopia elettronica: è evidente la presenza delle miofibrille. Il nucleo cellulare è in posizione periferica subito sotto la membrana plasmatica. Le miofibrille sono delle fibre longitudinali (Ca=1 micrometro).

Tra le miofibrille si vedono i sarcosomi, dei mitocondri, in realtà. Il tessuto muscolare, necessitando di molta energia per funzionare, e quindi di molti mitocondri, aventi lunghezza pari alla distanza tra due linee Z detto sarcomero lungo circa 1,5 micrometri.

Il sarcomero è l'unità funzionale del muscolo contrattile, vi sono anche sarcomeri più lunghi. Si vedono, poi, dei puntolini negli spazi pieni di filamenti contrattili: si tratta di glicogeno, riserva energetica per la sintesi d'ATP, necessaria perché avvenga la contrazione.

In colorazione PAS (utilizzata per le fibre--- e per i polisaccaridi), ci accorgiamo di come non tutto il muscolo contenga la stessa quantità di glicogeno, alcune zone sono più ricche di altre.

In sezione trasversale di un muscolo vediamo fibre PAS positive (scure) e fibre PAS-negative (chiare) ed altre con qualità intermedie.

Le fibre PAS positive sono in genere più grandi.

Esiste una eterogeneità di fibre muscolari basata su:

- Ricchezza di glicogeno
- Ricchezza di mitocondri

Se effettuiamo una colorazione con succinato deidrogenasi, si vede che le fibre piccole hanno tanti mitocondri. Le fibre piccole ricche di mitocondri sono

molto vascolarizzate e dunque di un rosso più scuro (si pensi al tessuto adiposo bruno).

L'eterogeneità citologica è visibile ad occhio nudo. Un muscolo presenta fibre rosse e bianche. (prevalgono le fibre rosse)

Le fibre rosse hanno molti mitocondri, sono molto vascolarizzate.

Le fibre bianche invece possono realizzare una contrazione più rapida, mantenendola però per un tempo minore.

Un maratoneta usa molto le fibre rosse, la spinta invece sarà dovuta alle fibre bianche, che permetteranno una contrazione rapida grazie alla glicolisi anaerobia.

Ci sono poi fibre con caratteristiche intermedie.

Ricapitolando:

fibre rosse	Contrazione lenta	Glicolisi ossidativa
Fibre bianche	Contrazione rapida	Glicolisi aerobia

Le fibre rosse poi hanno un contenuto più elevato di mioglobina.

Il R.E.L. delle fibre muscolari lisce è detto reticolo sarcoplasmatico e facilita la contrazione.

Come si susseguono lungo le miofibrille dei sarcomeri, così si susseguono un reticolo di membrane liscio che avvolge ciascuna miofibrilla.

Il reticolo sarcoplasmatico si trova al passaggio tra la banda scura e la banda chiara, ove ci sono cisterne trasversali di reticolo sarcoplasmatico unite tra loro da tubuli longitudinali. Queste sono siti di raccolta per il Ca^{++} e sono ATPasi dipendenti.

In genere la concentrazione di calcio nella cellula è bassa, nell'ordine di micromoli, e tale concentrazione è mantenuta dalla pompa calcio.

Vi è il tubulo T, che parte dalla membrana plasmatica come un dito di guanto, in direzione trasversale, si spinge all'interno delle fibre ed avvolge ogni singola miofibrilla avvolgendola alla cisterna sarcoplasmatica.

E' una invaginazione della membrana plasmatica che prende contatto con le cisterne terminali del reticolo sarcoplasmatico, mediante recettori che influenzano il

funzionamento della pompa Ca^{++} . Sono dei canali per la fuoriuscita del calcio in caso di contrazione. Un tubulo T è affiancato da due cisterne terminali, questa struttura è detta **triade muscolare**. Tra tubulo T e cisterne terminali ci sono dei recettori che servono al rilascio di calcio: il segnale elettrico si propaga lungo la membrana plasmatica, fino al tubulo T che è sensibile a questo impulso.

• IL SARCOMERO

Distinguiamo una banda chiara ed una banda scura.

Al centro della banda A vi è la banda 2. Tra le due bande Z è posto un sarcomero, lungo 2,5 micrometri, 1,5.

La banda L è isotropa, con molecole disposte tutte allo stesso modo, la banda A è anisotropa.

La banda chiara e la banda scura dipendono dalla disposizione delle miofibrille. Vi è una abbondanza di filamenti di actina e di miosina.

La banda scura ha filamenti di miosina in registro, molte molecole allineate che formano la linea m.

I filamenti di actina sono polarizzati. Sono antiparalleli con punti verso un sarcomero.

Nella linea 2 i filamenti di actina sono tenuti assieme da alfa-actinina che costituiscono placche dense.

Nella placca scura vediamo che la densità non è omogenea

I filamenti spessi e sottili derivano dalla polimerizzazione della molecola di actina o di miosina

Nella banda A si vede una regione in cui sono presenti solo filamenti di miosina (banda H). Nella zona di interdigitazione tra miosina e actina vi sono ponti che collegano i filamenti spessi con quelli sottili. Il filamento spesso si accocchia su quello sottile e lo tira; così avviene lo stiramento dei filamenti sottili sui filamenti spessi. Un filamento di miosina è dato dall'assemblaggio di tante molecole di alfa-miosine composte a loro volta di una coda e di una testa che formano un coiled coil.

Le teste sporgono dal filamento ed hanno attività ATPasica, legandosi ai filamenti di actina. Le teste della miosina sono enzimi.

Quando il muscolo si contrae, i dischi Z si avvicinano, la banda A non varia di lunghezza al contrario della banda I.

Titina

Toponina

Tropomiosina

Distrofina

- CARDIOMIOCITO

Il muscolo cardiaco è più scuro del muscolo scheletrico poiché è molto vascolarizzato e si scurisce con l'età poiché nei cardiomiociti si accumulano dei prodotti di rifiuto che la cellula non è in grado di degradare (lipofuscina).

Essendo il miocardio un tessuto perenne fagocita gli organelli cellulari, ma non riesce poi a disfarsi di tutti i prodotti di rifiuto che si accumulano con il tempo.

La grande presenza di glicogeno si accumula dove può, anche lungo i filamenti contrattili (grandi nella banda x e nella A)

Il sarcomero del muscolo cardiaco è uguale a quello del muscolo scheletrico.

Il tessuto assume un colorito più scuro anche per l'alta percentuale di mitocondri presenti, che anche qui avranno la stessa lunghezza dei sarcomeri.

In sezione trasversale possiamo vedere che i filamenti sono continui e non c'è un'organizzazione a fibrille, possiamo però notare colonne di mitocondri che vanno lungo tutta la cellula.

Ci sono membrane che si spingono all'interno della cellula, passando tra i filamenti contrattili formando degli ampi tubuli T, che entrano nelle cellule della

fibra muscolare cardiaca prendendo contatto con delle membrane del reticolo sarcoplasmatico che sono estremamente poco organizzate e semplici.

I dischi intercalari sono dei dispositivi giunzionali (assomigliano ai desmosomi).

In prossimità dei dischi intercalari le membrane delle cellule non sono bianche ma interdigitate tra di loro in modo da dare una maggiore superficie di aggancio alla cellula.

I dischi intercalari sono quindi due membrane interdigitate tra di loro con dei prolungamenti che si ingranano in depressioni della cellula vicina.

Ci sono tre tipi di collegamento tra le cellule a livello dei dischi intercalari:

- semplici desmosomi dove si vanno ad ancorare i filamenti intermedi dell'otoscheletro di queste cellule.
- Fasce aderenti (equivalente della zonula adherens) molecole di actimina sono quelle placche dense subsarcolemali delle cellule muscolari lisce. Troveremo delle coeterine che servono di aggancio tra le due cellule (separano due membrane).
- giunzioni GAP, un segnale di contrazione viene trasferito da cellula a cellula (cardiomiociti accoppiati elettricamente presenti soprattutto nelle porzioni longitudinali di contatto tra le membrane - nelle sez. longitudinali scalariformi) in presenza dei dischi intercalari. Queste giunzioni non sono mai state messe trasversalmente poiché non danno alcuna resistenza alla trazione. Questo consente la trasmissione del segnale di contrazione di cellula in cellula, segnale dovuto ad una automaticità di contrazione. Tutte le cellule del cuore si sanno contrarre in modo spontaneo; hanno degli oscillatori di calcio, che rilasciano calcio ad una frequenza che è tanto più bassa quanto più ci si allontana dal centro di comando del cuore, costituito da un gruppo di cellule situate nell'atrio (nodo seno atriale)

detto pacemaker del cuore. Quando si contrae questo segnale viene diffuso prima agli atri, poi ad un secondo gruppo di cellule detto nodo atrio ventricolare che stimola i ventricoli a contrarsi (seq. automatica >). I ventricoli poi si contraggono dopo che dal nodo atrio ventricolare è partito il segnale tramite il fascio atrio ventricolare (fascio di His). Queste fibre si distribuiscono lungo il setto che separa i due ventricoli, arrivano fino all'apice del cuore ove si sfioccano nei due ventricoli raggiungendo tutti i cardiomiociti.

ISTOLOGIA 19**Diap. 1: Aspetti citologici nella cellula nervosa**

Il nucleo del neurone è particolare poiché presenta una cromatina estremamente intensa (nucleo vescicoloso). Sul nucleo spicca il nucleolo e la cromatina sessuale (corpo di Barr), scoperta, infatti, su queste cellule. Nelle donne è presente questo corpo di Barr: uno dei due cromosomi X deve essere inattivato.

E' presente nel neurone il corpo di Cajal: un organello in cui sono aggregati i geni dell'RNA ribosomiale in cui sono presenti dei geni che sintetizzano istoni, proteine che danno inizio alla sintesi del DNA. Quindi è un centro di controllo che dà il via alla sintesi del DNA e degli istoni. Poiché le proteine danno il via alla sintesi di entrambi, se è bloccata una anche l'altra lo sarà, vanno sempre in parallelo.

Diap. 2: I neuroni

Nel citoplasma dei neuroni c'è molta sostanza grigia, ma ci sono anche delle cellule in cui s'intravede soltanto il nucleolo e poco citoplasma: le cellule della neuroglia. Sono molto più numerose dei neuroni. Il citoplasma è ricco di materiale basofilo non omogeneo, organizzato in delle zolle. Per quest'aspetto è stata chiamata sostanza tigroide (oggi detti corpi di Nissle). Riempiono tutto il pericario (sostanza che circonda il nucleo- carion -) e si spinge in tutti i prolungamenti citoplasmatici del neurone ad eccezione dell'assone. I dendriti sono identici a queste aree basofile, dal punto di vista dell'organizzazione.

Diap. 3: Neurone al microscopio elettronico

Si notano i dendriti, il nucleo vescicoloso, i corpi di Nissle, il nucleolo. Nei dendriti ci sono corpi di Nissle. L'assone emerge dal corpo cellulare con un cono - il cono d'emergenza dell'assone.

Diap. 4: Corpi di Nissle al microscopio elettronico

E' un aggregato di cisterne del reticolo granulare e di ribosomi liberi (dove si sintetizzano le proteine). Sono disposte così a causa del citoscheletro.

Diap. 5: Complesso di Golgi mediante impregnazione argantica

Golgi descrisse quest'organello per la prima volta nei neuroni. E' disposto a canestro, cerchio o semicerchio intorno al nucleo.

Diap. 6: Ganglio spinale

Un'altra caratteristica presente nei neuroni l'avevano già vista approposito dei cardiomiociti. All'interno di questi si accumula lipoposcina, proteina contenuta all'interno dei lisosomi. Lo stesso accade nei neuroni: i gangli spinali sono masse di neuroni legati al midollo spinale. Le cellule contenute in questi gangli, hanno dei prolungamenti a T, un assone che si continua nel dendrite. In questi neuroni si può vedere facilmente la presenza di lipomuscina: materiale biancastro accumulato. I neuroni sono circondati da cellule della neuroglia dette cellule satelliti che apportano alla neuroglia anche funzione di protezione e d'isolamento.

Diap. 7: Organizzazione del citoplasma in una tipica cellula nervosa

Il reticolo granulare e i ribosomi si dispongono così perché occupano gli spazi lasciati liberi dal citoscheletro. Il 1° elemento citoscheletrico descritto, furono le neurofibrille, studiate con l'impregnazione argantica, si mostrarono come neurofilamenti ovvero filamenti intermedi. C'è anche una ricchezza dei microtuboli. Per la prima volta fu accertato nei neuroni che i microtuboli servono al movimento di organelli.

Diap.8: Cellule nervose con neurofilamenti

Con le colorazioni particolari è possibile vedere che all'interno delle cellule nervose è presente un reticolo sottile di neurofilamenti.

Diap.9: Sezione trasversale di un assone

Ci si rende conto dell'abbondanza dei microtuboli che camminano lungo l'assone.

Diap.10: Contrazione spiramentale di un nervo

L'assone percorre distanze lunghissime e inoltre c'è bisogno di un continuo rinnovamento. All'interno c'è un traffico di organuli e molecole. Come ci si è accorti di ciò? Se è preso un nervo (fascio di fibre nervose) e legato, dopo qualche giorno andiamo ad osservare gli assoni; a monte si rigonfiano. Non solo iniettando un precursore radioattivo nei corpi dei neuroni con delle autoradiografie è osservabile il cammino lungo l'assone.

Diap.11 : Trasporto di molecole nell'assone

Si è osservato che c'è un traffico di vescicole e di molecole non solo in direzione prossimo-distale ma anche in disto-prossimale. Sono i microtuboli, i binari su cui viaggiano. Inoltre il transito viaggia a due velocità:

- Ad alta velocità → trasporto veloce
- A bassa velocità → trasporto lento, flusso lento

il trasporto veloce può essere bidirezionale, il flusso è soltanto in direzione centrifuga, anterogrado. C'è una grandissima differenza di velocità. In questa via viaggiano le vescicole, sia quelle sia si staccano dalla via secretoria sia quella dell'endocitosi. Invece il flusso lento riguarda proteine citoscheletriche.

Diap.12 : Trasporto rapido di vescicole lungo i neurotubuli

Il trasporto veloce è basato su 2 proteine:

- La cinesina che fa viaggiare con un trasporto anterogrado è riconosciuta dalle vescicole che devono viaggiare verso l'estremità del bottone sinaptico, dove termina l'assone. La cinesina in realtà è una famiglia di proteine.
- Una proteina che inizialmente era stata chiamata Map (proteina associata ai microtubuli). Si tratta di un motore molecolare, in altre parole utilizzano ATP per fare lo stesso movimento della miosina su actina.

Diap. 13: Sezione di nervo

Il traffico retrogrado è sfruttato anche da alcuni patogeni: il virus della rabbia approfitta del fatto che il traffico retrogrado è utilizzato dalle cellule per riportare verso il corpo delle vescicole che contengono, ad esempio, fattore di crescita. C'è un fattore di crescita, l'MGF, prodotto dalle cellule della neuroglia, viene captato dai neuroni per micropinocitosi ed è trasportato sul corpo cellulare. Il virus della rabbia si lega allo stesso recettore dell'MGF ed usa le vescicole come un ascensore per arrivare al corpo cellulare. Il trasporto retrogrado è stato molto utile per i neurotrasmettitori perché iniettando un composto visibile al microscopio in corrispondenza di terminazioni di un assone, è possibile vedere dove, ad esempio, un muscolo possiede i neuroni per lo stimolo. Accadrà che le vescicole endocitotiche che si formano, faranno vedere dove sono i corpi dei neuroni in prossimità delle quali sinapsi abbiamo iniettato il composto istochimicamente rilevante.

Diap. 14: Sezione longitudinale di un nervo.

Il neurone non solo è protetto dal fascio dei filamenti del fascio del citoscheletro, ma anche da un altro sistema di protezione: una serie di elementi che lo avvolgono, lo isolano, lo proteggono. Nella sezione gli assoni sono circondati da materiale poco colorato con le tecniche ordinarie. L'assone

con questo rivestimento è chiamato fibra nervosa. Possono essere di vario carico. Il diametro è fisiologicamente importante perché maggiore è il diametro, maggiore sarà la velocità di trasmissione. Il nervo possiede un'organizzazione istologica simile a quella di un muscolo: una guaina di connettivo denso che l'avvolge, l'epinervio, e da questa dipartono le fasce connettivali che dividono i nervi in due fascetti. Questo connettivo è detto perinervio. Da qui dipartono lamine di struttura reticolare, detta endonevrio che forma rivestimento più esterno della fibra nervosa.

Diap. 15: Schema di un nervo (nodo di Ranvier)

Gli avvolgimenti in colori non sono continui ma formano delle strozzature dette nodi di Ranvier. C'è una caratteristica importante: maggiore è il diametro di una fibra nervosa maggiore sono i segmenti internodali (vale a dire la distanza tra due nodi). Può arrivare anche a due mm. E' tanto maggiore è il segmento intermedio, tanto maggiore è il calibro della fibra nervosa. Il materiale poco colorabile con tecniche standard di microscopia ottica, è colorabile con tecniche che rendono insolubili i lipidi (tetrossido di osmio). Se si fa questa colorazione si osserva che questo materiale è di natura lipidica ed è molto abbondante nella sostanza bianca. Prende il nome di guaina mielinica. I primi studiosi si accorsero che per ogni segmento internodale è presente una cellula poggiata sulla guaina mielinica, la cellula di Schwann. Inizialmente si riteneva che questo materiale isolante fosse prodotto di secrezione di queste cellule. Inoltre è visibile che lungo la guaina mielinica sono presenti delle incisore, le incisore di Schwilantermann.

Diap. 16: Sezione trasversale di fibra nervosa al microscopio elettronico.

La guaina mielinica è estremamente fine. Ci sono attorno l'assone una serie di membrane avvolte a spirale. Osservando l'inizio della mielinizzazione, che termina più o meno alla pubertà si può vedere come si forma.

Diap. 17: Forte ingrandimento di guaina mielinica.

Ci sono delle linee dense maggiori e delle linee extra periodo.

Diap. 18: Nodo di Ranvier in mielinizzazione.

In corrispondenza dei nodi di Ranvier la membrana dell'assone non è coperta come accade negli altri punti. E' una zona in cui c'è una scarsa protezione. Nelle fibre del sistema nervoso periferico c'è una sovrapposizione delle due cellule. Nel SNC c'è proprio una zona nuda. Anche nell'SNP è scarsa in corrispondenza di questi punti. Attorno all'assone, quando il neurone comincia a mandare in giro un'assone per raggiungere dei muscoli che si stanno formando, per esempio, si vanno ad avvolgere lungo questi delle cellule della neuroglia, che sono le cellule di Schwann. Queste si dispongono a cavallo dell'assone e comincia ad avvolgersi attorno con il proprio citoplasma causando la formazione di linee dense maggiori e linee intraperiodo, poiché le due facce interne formano le prime e le due facce esterne le seconde.

Diap. 21: Mielinizzazione (cellule di Schwann avvolgono l'assone)

Ci sono delle zone in cui il citoplasma non è completamente espulso: dove c'è un'incisura di Schwilantermann lungo la fibra, questa è vista come un'interruzione della guaina mielinica perché non ci sono le linee dense maggiori, ma c'è del citoplasma. Si ha l'immagine di una zona non scura con la guaina mielinica.

L'incisura serve a consentire un collegamento citoplasmatico perché se fosse tutto completamente avvolto intorno all'assone, non ci sarebbe possibilità di metabolismo, transito di sostanze.

Se si studia un assone che sta per essere mielinizzato, si capisce perfettamente il funzionamento di questo processo: una cellula di Schwann avvolge la sua membrana intorno all'assone.

Diap.22: Sezione longitudinale del nervo al microscopio ottico

Al microscopio ottico si notano le incisure di Schwilantermann che interpongono la guaina mielinica. Non è molto facile notare i nodi di Ranvier perché un segmento interno può essere lungo anche 1-2 mm, quindi in un campo microscopico non sono tanti. Tutto ciò riguarda le fibre del SNP. La presenza delle cellule di Schwann è anche importante per la rigenerazione della fibra nervosa: se un nervo è leso, inizialmente le aree annesse diventeranno anestetiche. E' sperabile però riacquistare la funzione sia sensibile sia motoria. Ciò perché grazie al flusso lento, sebbene il moncone distale muore, le cellule di Schwann rimangono dove sono, rifagocitano e distruggono la mielina e si dispongono in una situazione simile alla mielinizzazione iniziale.

L'assone lentamente produce citosomi che camminano e seguono la strada segnata dalle cellule di Schwann e possono tornare com'erano prima. Per anni si è pensato che il flusso lento fosse legato a microfilamenti posti sotto la membrana plasmatica dell'assone, che spingeva il flusso lento. Oggi si ritiene che sia lo stesso meccanismo del trasporto veloce, sempre con i microtubuli. Nel caso di proteine o filamenti intermedi il trasporto è continuo, ma c'è un alternarsi di fasi d'avanzamento e d'arresto. Affinché si possa avere l'innervazione non si deve formare la cicatrice tra i due monconi dei nervi. Se il danno è molto prossimale, ciò non è possibile. Nel SNC, invece, le fibre nervose non rigenerano. I fasci presenti nel midollo spinale, che formano la sostanza bianca, non rigenerano e non se ne conosce bene il motivo.

Diap.23: Assone e guaina mielinica

Nel SNC della mielinizzazione se ne occupa un'altra cellula della nevroglia: l'oligodendrocito. Ha pochi rami che si avvolgono intorno all'assone a formare la guaina mielinica (eccetto che nel midollo spinale).

Diap.24: Oligodendrocito e fibra nervosa in mielinizzazione

Nel caso del SNC, in corrispondenza dei nodi di Ranvier, c'è un'interazione completa della guaina mielinica. Questa parte di membrana della guaina nervosa è molto importante per la conduzione dell'impulso.

Diap.25: Sezione frontale di un encefalo di embrione di qualche settimana

La mielinizzazione dura anni, comincia molto precocemente nell'embrione fino alla pubertà. C'è un metodo nell'andamento della mielinizzazione: è legata alla filogenesi. Anche in questo caso ricopriamo le tappe filogenetiche. Nel corso dello sviluppo embrionale è ricapitolata l'evoluzione degli esseri viventi.

La mielinizzazione va avanti a tappe che ricapitolano il progressivo vantaggio evolutivo che noi abbiamo rispetto agli altri organismi. Le prime vie nervose a mielinizzare sono quelle più semplici, che hanno a che fare con movimenti riflessi, vestibolo-spinali, ad esempio. In questa sezione si notano delle aree molto mielinizzate (con l'osmio o con la colorazione di Schwilantermann per la mielina), in nero; il cervelletto è mielinizzato al contrario della corteccia prefrontale.

Diap.26: Sezione frontale di fibra amielinica al microscopio elettronico

Non tutte le fibre nervose sono circondate da mielina: esistono delle fibre mieliniche e delle fibre amieliniche. Ovviamente le fibre amieliniche non sono funzionalmente veloci come quelle mieliniche, perché la guaina funge da isolante e consente un certo tipo di trasporto del segnale elettrico lungo l'assone.

Ci sono delle fibre a bassa velocità di conduzione che sono amieliniche. In questo caso non ci sono le cellule di Schwann ma si mantiene la condizione iniziale della mielinizzazione. Dove una cellula di Schwann ospita in digressione della sua superficie una serie di assoni diversi e sono circondati tutti dai citoplasmi delle cellule di Schwann.

Diap.27: Nervo in sezione trasversale al microscopio ottico

E' presente un perinerio che individua i fascetti degli assoni e intorno si sviluppa un endoneurio. Un nervo è una struttura che deve essere vascolarizzata: ci sono delle arteriole e delle venule.

Diap.28: Classificazione delle fibre nervose periferiche

Il calibro della fibra nervosa è importante per la velocità di conduzione: ci sono fibre che conducono oltre i 100 m/s e sono quelle di maggior calibro; altre fibre conducono meno di 1 m/s.

Diap.29: Concentrazioni elettrolitiche e differenza di potenziale attraverso una membrana cellulare (muscolo di rana)

I fisiologi classificano le fibre del SNP in vari gruppi di vario calibro. Conducono un potenziale d'azione, un segnale elettrico. Tutte le cellule sono polarizzate (l'interno è negativo rispetto all'esterno). Questo perché ci sono delle proteine negative e c'è una differente distribuzione delle cariche mantenuta grazie ad un dispendio d'energia. C'è una grande quantità di sodio fuori dalla cellula, potassio e cloro (potenziale a riposo).

Diap.30: Trasmettere un segnale all'assone

La differenza di potenziale è sfruttata dalle cellule per trasmettere dei segnali a distanza. Se per qualche motivo la membrana dell'assone si depolarizza, (ad esempio si aprono dei canali per il sodio), le cariche che si trovano in linea si spostano per compensare questo cambiamento di potenziale. Si crea un circuito locale di cariche che si sposta progressivamente lungo l'assone. Tutto ciò avviene lentamente.

Nelle fibre mieliniche invece lo spostamento delle cariche avviene in modo diverso: non punto per punto ma a salto perché i canali per il sodio sono presenti esclusivamente in corrispondenza di quelle aree nude della membrana plasmatica dell'assone, dei nodi di Ranvier. Dove c'è la guaina mielinica non ci sono canali per il sodio. Poiché è l'entrata del sodio che provoca la depolarizzazione, solo lì può avvenire. Quando ciò accade, le cariche che si spostano per compensare questa depolarizzazione locale, vengono da un altro nodo di Ranvier. Si ha quindi un'avanzata a salti, una conduzione saltatoria. Poiché il segmento internodale è tanto maggiore quanto maggiore è il calibro della fibra nervosa, è chiaro che tanto maggiore è il calibro tanto maggiore sarà la velocità di conduzione, perché i salti sono più lunghi.

Diap.31: Bottoni sinaptici

Alla fine di un assone c'è una struttura che serve trasferire l'informazione che è trasmessa attraverso il potenziale d'azione, ad un altro elemento cellulare (un altro neurone- ci sono dei circuiti neuronali-). Questo trasferimento avviene perché i neuroni con i loro assoni entrano in rapporto alla terminazione massonica con un altro neurone. Oppure un assone può terminare su una fibra muscolare, o con delle sinapsi un-passant su una serie di fibre muscolari lisce, su una ghiandola... In ogni caso l'assone presenta un'espansione, che può essere terminale (bottoni sinaptici).

Quindi su un neurone convergono informazioni provenienti da tanti neuroni: nella corteccia del cervelletto ci sono neuroni che ricevono segnali da circa 200.000 altri neuroni (le cellule di Purkinje hanno una ricca arborizzazione dendridica e ricevono sinapsi da milioni di neuroni).

I neuroni ricevono informazioni grazie a queste espansioni terminali che convergono su di essi. Alla terminazione dell'assone c'è l'espansione del bottone sinaptico e grazie a questo e alla membrana post-sinaptica l'informazione passa da una cellula a l'altra.

Diap.32: Sinapsi tra neuroni

Un bottone sinaptico può prendere contatto con il corpo di un altro neurone, con i dendridi (sinapsi assonotomiche o assonodendriche). Anche sull'assone possono arrivare dei contatti sinaptici: ci

sono delle sinapsi che servono a modificare le funzioni di un assone -sinapsi massoniche-. Infine, raramente, ci sono delle sinapsi dendro-dendridiche che regolano un doppio scambio di informazioni tra due neuroni, affiancati in direzioni diverse poiché la funzione delle sinapsi è quella di consentire il passaggio del segnale in una direzione soltanto.

Diap.33: Terminazioni nervose al microscopio elettronico

Le sinapsi sono delle zone dove si incontrano due membrane: quella del bottone sinaptico e quella della membrana post-sinaptica. Quindi c'è una membrana pre-sinaptica e una membrana post-sinaptica. Sono presenti degli ispessimenti di entrambe le membrane e a monte della membrana pre-sinaptica ci sono un certo numero di vescicole pronte per essere esocitate. Sono presenti alcuni mitocondri e neurofilamenti.

Diap.34: Vescicole sinaptiche che liberano il loro contenuto

C'è una fessura, detta sinaptica, che separa le due membrane (25 nanometri) rinforzata da rivestimenti pre-sinaptici che possono avere lo stesso spessore o essere asimmetrici (ha un significato formale). Quelle asimmetriche sono eccitatorie, quelle simmetriche inibitorie. Sono ancorate alla membrana delle vescicole sinaptiche uguali a quelle lungo la terminazione assonica. Hanno un diametro di 50 nanometri. Alcune di queste sono ancorate alla membrana pre-sinaptica pronte per essere esocitate. Altre si affollano in una zona vicina, un ampio numero di vescicole più lontano. Le vescicole sono tenute insieme da una proteina fibrosa che forma un'impalcatura. Si sganciano quando arriva il segnale che consente l'esocitosi. Quando arriva l'onda di depolarizzazione in corrispondenza della membrana sinaptica, ci sono dei canali per il calcio. Quando si depolarizzano fanno entrare il calcio. Contemporaneamente si sfosforilano le proteine e le vescicole sinaptiche restano ancorate alla membrana grazie a questa, si fonde con la membrana e si ha l'esocitosi di queste vescicole. La trasmissione del segnale attraverso la sinapsi è un evento esocitotico: vengono esocitate delle sostanze chimiche che prevedono neurotrasmettitori, molecole derivate da amminoacidi.

Dopo essere stati esocitati nella fessura sinaptica, interessano i recettori posti sulla membrana post-sinaptica. Possono essere o canali per il sodio che nel giro di microsecondi si aprono e si ha la risposta, oppure accoppiati a proteine G. Quindi richiedono, prima che torni in azione, un tempo di latenza maggiore.

Quindi, ci sono due tipi di risposta:

- Velocissima, se il recettore è un canale;
- Più lenta, se il recettore è una proteina.

Uno stesso neurotrasmettitori può dare segnali diversi in quanto è riconosciuto da recettori diversi: nel caso, ad esempio, dell'acetilcolina, per quanto riguarda i muscoli e il cuore, i recettori sono canali: i primi per il sodio, i secondi per il potassio. Se si apre un canale per il sodio, la cellula si depolarizza, per il potassio si polarizza (esce potassio). Se si polarizza la cellula, poiché fa una somma dei segnali che arrivano, manda un segnale lungo l'assone.

Dopo che si è legata al neurotrasmettitori la colinoesterasi (enzima che fa parte della membrana post-sinaptica) idrolizza l'acetilcolina e il canale si richiude. Se si vuole continuare la contrazione, altre vescicole sinaptiche dovranno immettere neurotrasmettitori nella fessura sinaptica.

Ci sono delle sostanze che bloccano l'azione della colinoesterasi: alcune sostanze impediscono il rilascio, l'apertura (tubulino).

Un neurotrasmettitori, quindi, una volta rilasciato può essere idrolizzato da un enzima posto sulla membrana post-sinaptica, oppure può sfuggire alla sinapsi. In questo caso le cellule della nevroglia captano le molecole di neurotrasmettitori sfuggite alla sinapsi perché ciò fa aumentare i rumori di fondo, aumentano le influenze che distorcono il segnale. Ecco perché le cellule della nevroglia sono sempre sulle sinapsi.

Oppure avviene la ricaptazione: questi neurotrasmettitori possono essere ricaptati dalla membrana presinaptica. Ci sono delle pompe che possono ricaptarli e riciclarli. Ci sono dei farmaci che

bloccano la ricaptazione provocando un aumento della concentrazione dei neurotrasmettitori (farmaci antidepressivi).

Nel bottone sinaptico ci saranno vari tipi di vescicole:

- Pronte ad essere esocitate, agganciate sulla membrana presinaptica;
- Vescicole pronte a subentrare alle vescicole agganciate qualora esse venissero esocitate;
- Ci sono delle vescicole vuote, nate dalla micropinocitosi: è indispensabile che non si abbia un aumento della membrana presinaptica perché in ogni secondo si formano migliaia di vescicole. Si avrebbe, in questo modo, un aumento spropositato di membrane se non ci fosse il riciclaggio che compensa il numero di vescicole che vengono ad aggiungersi.

Si formano delle vescicole rivestite da clatrina, questa si distacca e, infine, rimangono delle vescicole vuote. Alcune legano con il fattore di crescita, altre – la maggioranza – sono ricaricate di neurotrasmettitori e ricominciano il ciclo.

Per ricaricare queste vescicole di neurotrasmettitori, c'è un meccanismo che consuma energia: una pompa protonica che acidifica l'interno delle vescicole. Questi ioni idrogeno sono utilizzati per guidare l'energia del gradiente da scambiare con l'ingresso di neurotrasmettitori. Una parte è sintetizzata localmente: ci sono degli enzimi provenienti dall'assone. Ad esempio la colinacetilasi, prende la colina e la lega all'acetato e si forma l'acetilcolina.

Nelle terminazioni, ci sono delle vescicole che contengono neuropeptidi di pochi amminoacidi: servono ad influenzare in modo paracrino strutture vicine (influenzano a lungo termine altri neuroni). Modulano, quindi, l'azione di altri neuroni.

Diap.35: Terminazione nervosa di un preparato argentario

Sinapsi tra un neurone e una fibra muscolare. Il neurotrasmettitore è l'acetilcolina che si lega alla membrana post-sinaptica dei canali che aprono il passaggio al sodio. Queste sinapsi sono abbastanza diverse dalle altre: su ogni fibra muscolare si va ad agganciare una fibra nervosa di un assone (una per ogni fibra muscolare). Sono abbastanza insolite nelle forme: quando un assone raggiunge la placca motrice, si schiocca e con quest'arborizzazione terminale si avvicina a pochi nanometri (25) dalla membrana plasmatica della fibra muscolare. La guaina mielinica si mantiene fino a poco prima dell'arborizzazione terminale, dopo di che è solo ricoperta da citoplasma delle cellule di Schwann.

Diap.36: Preparato di fibra muscolare

C'è un gruppo di fibre nervose che si schiocca. Si vedono le sinapsi neuromuscolari.

Diap.37: Sinapsi: particolare

Ci sono molti neuroni, cellule della nevroglia e nuclei di queste. Si notano i nuclei di cellule muscolari. Osservando al microscopio elettronico il punto in cui una di queste arborizzazioni terminali prende contatto con la membrana post-sinaptica delle fibre muscolari, la situazione è più complessa: oltre ad esserci una fessura sinaptica primaria, la membrana post-sinaptica si piega in tante fessure più sottili che hanno il compito di aumentare il numero di membrane, e quindi di recettori, in grado di rispondere all'acetilcolina.

Diap.38: Fibra muscolare: microscopio a scansione

Ci sono delle fessure primarie e delle fessure secondarie. Si nota un particolare della placca motrice e le fessure sinaptiche secondarie.

Diap.39: Unità motoria

Una fibra muscolare riceve innervazione da un neurone. Ma un neurone, quante fibre muscolari innerva? Dipende dalla finezza di moto richiesta: ci sono dei neuroni che quando si attivano fanno contrarre poche fibre muscolari, alcuni che ne fanno contrarre tante. Questo complesso, forato da neuroni e fibre muscolari, si chiama unità motoria.

Diap.40: Nevroglia: endimociti

Ci sono molti tipi di cellule della nevroglia: Schwann, dendrociti, satelliti dei neuroni neurospinali. Ma ce ne sono altre: gli endimociti. Sono delle cellule che rivestono le cavità interne del sistema nervoso: all'interno dell'encefalo ci sono delle cavità, ventricoli cerebrali, nel midollo spinale c'è il canale midollare. Le cavità riflettono come si forma il sistema nervoso. E' delimitato dagli endimociti e danno origine ai neuroni durante l'embriogenesi. Finito lo sviluppo dell'encefalo e del midollo spinale rimangono delle cellule che delimitano queste cavità. Gli endimociti sono le cellule staminali del sistema nervoso: possono essere isolate e indotte a fare nuovi neuroni. Sono cellule di riserva.

Diap.41: Astrociti

Nel SNC ci sono altre cellule della nevroglia: gli astrociti che debbono il nome alla loro forma. Sono di due tipi:

- Protoplasmatici, con citoplasma abbondante e stratificato. Si trovano nella sostanza grigia;
- Fibrosi, con sottili prolungamenti. Si trovano nella sostanza bianca.

Gli astrociti con i loro prolungamenti si mettono in contatto con i capillari del tessuto nervoso. In questa zona ci sono anche gli oligodendrociti. Le ultime cellule appartenenti alla nevroglia sono quelle della microglia.

Diap.42: Astrociti con coloranti metallici

E' indispensabile, per vederli al microscopio elettronico, una colorazione contro la GFAP, filamento intermedio. E' presente solo negli astrociti e nelle cellule di Schwann. Così nel SNC si colorano solo gli astrociti.

Diap.43: Capillari e astrociti

Si possono vedere anche con coloranti metallici. Si nota che con i loro pedicelli vanno ad ancorarsi sui capillari dell'encefalo, tappezzano i capillari. Questo ha un duplice significato: in presenza di questi prolungamenti solo localizzati dei recettori per captare il glucosio del sangue. Il glucosio è essenziale per il funzionamento del tessuto nervoso. Le prime cellule a soffrire d'ipoglicemia sono proprio i neuroni. Ci sono, quindi, dei trasportatori di glucosio, che gli astrociti trasformano in lattato. Lo cedono ai neuroni oppure lo possono ulteriormente trasformare.

Un'altra funzione è che questi prolungamenti citoplasmatici contribuiscono a formare la barriera ematoencefalica. Questo ostacola il facile passaggio del sangue al tessuto nervoso.

Le zone occludenti hanno una resistenza elettrica più elevata quanto più sono le zone di fusione tra le cellule. Queste cellule epiteliali sono quelle con la massima protezione perché hanno una fortissima resistenza elettrica. Però una disposizione di questo tipo non facilita la fuoriuscita di sostanze.

I neurotrasmettitori fuggiti alle sinapsi, se non sono metabolizzati, sono captati dagli astrociti: trasformano i neurotrasmettitori in glutammina. In questa funzione utilizzano l'ammoniaca rimuovendola dal tessuto nervoso. La glutammina è ceduta alle terminazioni nervose le quali la riciclano per i nuovi neurotrasmettitori.

Diap.44: Oligodendrociti

Oligodendrocito con i suoi tanti rami. Sono disposti lungo fasci di assoni.

Diap.45: Cellule della microglia

Sono diverse dalle altre cellule della nevroglia: mentre le altre derivano dall'ectoderma (quindi dal tubo neurale), le cellule della microglia hanno sulla superficie degli antigeni NHC. Sono dei macrofagi, gli spazzini del tessuto nervoso. Appartengono alla famiglia dei monociti

macrofagi. Sono molto rare da trovare in un tessuto nervoso, aumentano in un tessuto con dei danni e sono attivate dalle risposte immunitarie del tessuto nervoso. Hanno un aspetto ramificato, possono contenere dei residui fagocitati e rimuovono dei travasi sanguigni -ictus-. Vengono dal sangue.

Diap. 1

È l'immagine di un oocita con attorno gli spermatozoi che erano di entrata all'interno della cellula uovo.

La morfologia degli spermatozoi, cellule germinali maschili, differisce enormemente da quella degli oociti, cellule germinali femminili.

Un oocita maturo umano può avere un diametro di 140 μ . Quindi sono cellule con dimensioni molto grandi rispetto alle normali cellule somatiche.

Al contrario lo spermatozoo ha una morfologia del tutto diversa da quella delle altre cellule. Infatti esso possiede un testa piccola, in conseguenza alla perdita di citoplasma, e una coda mobile. Questa morfologia permette allo spermato di raggiungere l'uovo e fecondarlo.

Le cellule germinali derivano inizialmente da cellule somatiche diploidi, dette cellule germinali primordiali. Queste cellule vanno incontro ad un processo di divisione meiotica. Quindi il percorso delle cellule germinali hanno un normale corredo cromosomico diploide e vanno incontro a meiosi.

Con la meiosi avviene la duplicazione del DNA ed ogni cromosoma ^{costituito da} ~~ha~~ cromatidi, i cromosomi omologhi vanno incontro ad appaiamento disponendosi poi sul fuso mitotico in coppie. Alla prima anafase vengono separati i cromosomi e ogni cellula figlia avrà già un corredo cromosomico diploide. Tuttavia si ha una seconda divisione in parallelo i cromosomi devono separare i cromatidi, per cui si ottengono cellule con un DNA dimezzato rispetto a quella di partenza (cellule aploidi). La meiosi differisce dalla mitosi perché la cellula va incontro alla duplicazione del DNA una sola volta, e poi seguono due divisioni cellulari.

Nella prima parte della divisione si ha l'accoppiamento dei cromosomi omologhi.

Tutto ciò accade durante la profase.

Fasi della meiosi:

Proleptotene o

Interfase

→ la cellula duplica il suo DNA

Leptotene

→ è la fase iniziale della profase in cui i cromosomi mediani, telomeri si fissano alla membrana nucleare formando una serie di strutture arcuate, denominate strutture a 'bouquet'. Tale ancoraggio rende possibile l'accoppiamento dei cromosomi omologhi.

Pachitene

→ I due cromosomi vengono uniti da un complesso proteico, denominato complesso sinaptinematico. Tale complesso è stato descritto al R.E., è costituito da due strutture elettron dense laterali ed una struttura meno elettronica densa centrale caratterizzata da una più densa linea centrale.

Diplotene

→ Alla fine del pachitene avviene il crossing over. La terminalizzazione di questo scambio, di sequenti cromosomi avviene solo in diplotene. I punti di legame che si formano tra i cromatidi corrispondono ai chiasmi e dipendono da punti crossing over avvenuti.
Il crossing over varia da variabili della specie. A tal punto i cromosomi tendono ad allentarsi e ^{addirittura} a disperdersi la cromatina.
x quanto riguarda i cromosomi della cellula uovo.

Al contrario negli spermatozoi, i cromosomi non si separano e vanno insieme verso il polo mitotico, dove i microtubuli agganciano il centromero di un cromosoma da una parte, e il centromero di un altro cromosoma dall'altra parte.

Nella prima fase mitotica vi ha la vera e propria riduzione del numero di cromosomi, avendo quindi una divisione riduzionale meiotica. Nella seconda divisione mitotica, poiché ci si trova di fronte a cromosomi dicromatici, si assiste alla divisione

dei cromosomi in cromatidi. Si avrà la formazione di cellule aploidi che contengono un numero dimezzato di cromosomi.

La meiosi viene a carico cioè delle cellule germinali maschili che di quelle femminili anche se entrambe le cellule subiscono differenziazioni diverse.

SPERMATOGENESI o SPERMIOGENESI

Cellula capostipite germinale

↓
Spermatogonio diploide (2n)

Subisce una serie di divisioni mitotiche durante la profase avviando la I divisione meiotica.

↓
Spermatocono primario

completa la I divisione meiotica

↓
Spermatocono secondario

completa la II divisione meiotica

↓
Spermatoide

↓
Spermatozoi

Il precursore della cellula germinale va incontro ad una serie di divisioni mitotiche e in presenza di una grande riserva. La cellula prodotta è denominata SPERMATOGONIO, che è ancora una cellula diploide. Dopo una serie di divisioni mitotiche tali cellule entrano nella profase della prima divisione meiotica. A quel punto lo spermatogonio cessando la serie di divisioni mitotiche e entrando in profase prende il nome di SPERMATOCITO PRIMARIO. Quando lo spermatocono I ha completato la prima divisione meiotica ed è già andato incontro alla fase

riduzionale prende il nome di SPERMATOCITO SECONDARIO, una cellula aploide in cui, tuttavia, ogni cromosoma contiene ancora due cromatidi. Quando questo cellule completa la seconda divisione meiotica prende il nome di spermatoide. La morfologia cellulare di cellula capostipite germinale e spermatoide grossolanamente non cambia mantenendo un rapporto nucleo-citoplasma abbastanza costante. Una volta formati gli spermatozoi, tali cellule danno un contributo a differenziamento. In queste cellule hanno inizio una serie di eventi deputati a modificare la loro morfologia. Al livello del Golgi, si evidenzia la formazione di una serie di vescicole, le quali si fondono insieme a formare un'unica vescicola, che si dirige al di sopra del nucleo. Questa prima fase differenziale è denominata Fase del Golgi.

La fase successiva è la cosiddetta Fase del cappuccio, in cui la
regiolola si estende ricoprendo $\frac{2}{3}$ della superficie del
nucleo. Contemporaneamente inizia la migrazione dei centrioli
verso la parte opposta della formazione del cappuccio acrosomiale.
Dalla parte distale rispetto al cappuccio acrosomiale si assiste
anche all'allungamento di microtuboli, che andranno a formare
la coda dello spermatozoo.

Durante la Fase acrosomica il cappuccio è ben visibile
sulla superficie del nucleo e prende il nome di "acrosoma", che
si trova, quindi, all'apice della testa dello spermatozoo.

In tale fase è sempre più evidente l'allungamento dei microtuboli
e quindi la struttura della coda.

Contemporaneamente i mitocondri migrano verso la coda disponen-
dosi nel tratto iniziale della coda. I mitocondri vanno a disporre
esternamente alla prima intesa del flagello formando un
rivestimento. Tale fase è chiamata Fase di maturazione,
durante alla quale si nota che la maggior parte del citoplasma
scivola verso la base della testa formando una sorta di
gocce citoplasmatiche eliminate come una vescicola flagellata
dalle cellule somatiche all'interno della gonade.

Nonostante la suddivisione in fasi il processo appena descritto è un
processo continuo, durante il quale si assiste inoltre ad un
profondo cambiamento della cromatina, che diventa sempre più
condensata. In pratica il DNA nel nucleo degli spermatozoi
è fortemente spalizzato. Molte vengono sintetizzate particolari
proteine che sono le protomine o istoni basici. Essi si trovano
sotto all'interno degli spermatozoi, sostituiscono i normali
istoni e provocano l'intensa spalizzazione. È probabile che
l'estrema compattazione è probabilmente dovuta alla
funzionalità e protezione dello spermatozoo durante il suo
percorso nelle vie genitali femminili per la fecondazione.
Il Flagello è suddiviso in diversi tratti:

In primo luogo la coda è separata dalla testa proprio ad un
restringimento, detto collo, in cui si trovano i centrioli.

Il primo tratto della coda in cui sono presenti i mitocondri è
detto segmento intermedio; il tratto successivo di diametro ^{è superiore fino 10 volte} maggiore

rispetto al primo è detto segmento principale e occupa la maggior parte dell'estensione della coda e può arrivare 40 μm in lunghezza; l'ultimo tratto della coda è denominato porzione terminale.

In diverse sezioni trasversali, fatte in diversi punti del flagello e osservate al M.E., si evidenziano particolari caratteristiche strutturali.

È presente una struttura centrale fatta di 9 coppie di microtubuli periferici ed 1 coppia di microtubuli centrale. Questa struttura tubolare dà al flagello la capacità del movimento. Esternamente sono presenti fibre dense, visibili come punti bianchi, molto probabilmente danno resistenza al flagello in quanto lo spermatozoo deve possedere una certa consistenza, spinta e resistenza per attraversare le muture cellulari e raggiungere l'uovo. Ancora più esternamente si trovano i mitocondri, che formano la cosiddetta gaine mitocondriale.

Se si osserva una sezione del segmento principale si nota che i mitocondri non sono più presenti, mentre si mantiene ancora la struttura ^{micro}tubulare centrale, la struttura fibrosa, che diventa ancora più complessa a causa delle presenze di due fasce periferiche nella porzione terminale; infine, si nota la presenza della sola membrana citoplasmatica che avvolge una struttura unita di 9 coppie + 1 centrale.

Gli spermatozoi si formano nella gonade maschile o detto anche testicolo.

Un testicolo, nella sua struttura istologica, è costituito da una guaina connettivale, detta tuniche albuginea, che si addensa nella porzione posteriore per formare il mediastino, dove passano vasi e nervi, che penetrano in setti connettivali dividendo il parenchima del testicolo in tante logge testicolari.

All'interno delle logge sono presenti i cosiddetti tubuli seminiferi che sono fortemente ricurvolenti, infatti studiandoli possono raggiungere la lunghezza di 40-80 cm. Ogni loggia può contenere da 2 a 4 tubuli. Le logge totali nel testicolo sono circa 250. Questi tubuli hanno un diametro di circa 250 μm . All'interno dei tubuli seminiferi avviene la formazione

degli spermatozoi, possono essere presenti nei testicoli. Osservando un tubolo seminifero al microscopio a scansione, si nota che esso ha una parete piuttosto spessa con una cavità centrale. Tra i tubuli è presente uno stroma, ovvero un tessuto connettivo. Gli spermatozoi sono contenuti all'interno dei tubuli seminiferi.

Partendo dalla parte più periferica del tubolo, quindi circolo verso l'esterno e andando verso l'interno, quindi verso il lume del tubolo si riconoscono le cellule aventi molte sempre più allungate e una una che si va verso il lume.

La stratificazione del tubolo dipende dallo stato di maturazione delle cellule germinali. Infatti le cellule situate alla base del tubolo, aventi una forma piuttosto tonda, corrispondono agli spermatogoni. Quindi le cellule germinali si differenziano a partire dalla base e man mano che differenziano, migrano dalla base verso il lume.

Nel tubolo seminifero sono presenti anche altre cellule, che sono chiamate cellule di Sertoli. Queste cellule prendono il nome di cellule del Sertoli e sono cellule somatiche aventi una funzione di sostegno nei confronti delle cellule germinali.

Fungono da sostegno sia dal punto di vista strutturale, in quanto sono cellule allungate, che si estendono dalla base del tubolo fino al lume, formando delle nicchie per le cellule germinali in formazione, sia perché permettono il movimento ed il differenziamento di tali cellule. Il nucleo di tali cellule presenta una cromatina piuttosto di grana, ^{sono presenti} i mitocondri organizzati a topoplasmici ed è presente anche un SER piuttosto sviluppato, in quanto sono cellule che sintetizzano steroidi.

Le cellule del Sertoli sono importanti per la formazione delle barriere emato-testicolari. Subito dopo la lamina propria sono presenti delle cellule, che circondano i tubuli seminiferi, e sono delle cellule mioidi, le quali presentano i caratteri di attive e quindi è molto probabile che tali cellule abbiano capacità contrattile per facilitare il riassorbimento degli spermatozoi dall'epitelio del tubolo.

La composizione del liquido all'interno del tubolo seminifero

prodotta dalle cellule del Sertoli, è diversa da quella del plasma. Quindi le proteine del plasma, che si trovano a livello del liquido interstiziale non riescono a superare l'epitelio. Tale fenomeno ha suggerito la presenza di giunzioni occludenti tra le cellule del Sertoli.

Queste giunzioni occludenti si presentano tra cellule del Sertoli contigue al disopra degli spermatogoni. Quindi gli spermatogoni come le cellule del Sertoli, si trovano adagiati sulla lamina basale del tubulo e soprattutto sono posti nelle porzione basale dell'epitelio seminifero e non nelle cosiddette porzioni adluminali, e sono separate dal liquido interstiziale e in cui si formano maturo le cellule germinali.

(differenziazione)
L'ingresso in fase proliferativa e maturativa degli spermatogoni non sembra essere controllato solo dalle cellule del Sertoli, ma probabilmente anche da cambiamenti gonadotropici, che avvengono nello stroma della gonade stesse.

Queste cellule, quando entrano nella fase differenziativa, esprimono delle proteine antigeniche sulla loro superficie, ovvero quando tali proteine vengono iniettate nello stesso individuo che produce quelle cellule germinali determinano una risposta infiammatoria. Quindi, probabilmente, la barriera emato-testicolare impedisce che tali proteine passino nel sangue e determinino una risposta di rigetto. Si pensa addirittura che l'orchite (infiammazione testicolare) sia dovuta ad un alteramento della barriera emato-testicolare, che provoca la distruzione delle cellule germinali.

Altro verso lo studio della morfologia cellulare si identificano spermatogoni diversi a seconda delle condensazioni delle cromatine. Nell'uomo si riconoscono:

- Spermatogonio A di tipo scuro
- Spermatogonio A di tipo pallido
- Spermatogonio B, quando va incontro a mitosi non subisce una completa citodivisione, ma i due spermatogoni rimangono uniti da ponti citoplasmatici. Questi due spermatogoni vanno incontro ad altre divisioni mitotiche che presentano una completa citodivisione, formando

una serie di interetti di spermatogoni. Le uniche atiploplasmatiche
rimangono fino a quando le cellule non differenziano in
spermatozoi. Quindi si ha l'origine di una popolazione sincrona
di cellule germinali.

Da uno spermatogonio staminale si differenziano spermatogoni
di tipo B, che a un certo punto, dopo divisioni mitotiche,
diventano spermatociti primari, che all'interno del tubulo
non sono presenti come cellule singole ma sono raggruppate
da ponti citoplasmatici.

Questo fa sì che una serie di spermatogoni posti alla base dell'
epitelio seminifero passino contemporaneamente per dare una
popolazione omogenea sincrona differenziativa di cellule germinali.

In una sezione trasversale di tubulo seminifero si assiste ad un
susseguirsi delle basi verso il lume di generazioni che vengono
spinte verso il lume da generazioni successive di spermatogoni.
Tali generazioni sono uguali per tutta la circonferenza del tubulo.
Gli spermatogoni entrano in fase mitotica con un tempo ben stabilito
tipico di ogni specie, che va tra gli 8 e i 10 giorni: ciò significa che
tra una generazione e l'altra si stabilisce un determinato periodo
di tempo.

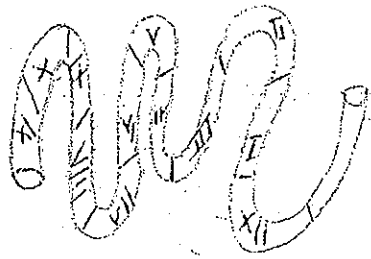
Il ciclo completo di fasi mitotiche e maturative cellulari è di 63 giorni.
Quindi in una sezione di un tubulo si aspetta di trovare 4 generazioni
cellulari a stadi maturativi diversi.

Tale situazione è dinamica all'interno del tubulo seminifero.

Il ciclo dell'epitelio seminifero è quel lasso di tempo ^{tipico} per tornare
alla stessa configurazione di associazioni cellulari all'interno
di un segmento del tubulo, ovvero è il tempo, che intercorre tra un'associa-
zione cellulare per presentarsi nello stesso tratto.

Tale ciclo è stato utile per comprendere la continuità della produzione
di spermatozoi. In una sezione di un tubulo seminifero si
vede una determinata sequenza di associazioni cellulari.

Se si prende una altra sezione di tubulo a 40 cm più in
basso si nota una differente sequenza di associazioni cellulari
rispetto alla precedente. Quindi morfologicamente le parti
del tubulo sono diverse. Ciò è dovuto al fatto che esiste
un ordine lungo il percorso del tubulo.



Nella lunghezza del tubolo vi sono associazioni che sono temporaneamente separate.

In un tratto piuttosto lungo di tubolo seminifero alcuni spermatogoni iniziano a proliferare, nel tratto successivo di tubolo si ha uno sfasamento di

alcuni giorni, quindi gli spermatogoni entrano in mitosi. Le diverse associazioni e lo sfasamento dell'entrata in mitosi e meiosi nei diversi tratti del tubolo seminifero permette la produzione continua di spermatozoi.

Tale fenomeno è molto preciso nei roditori, mentre nell'uomo i gruppi cellulari sono sinucroni nel loro differenziamento ma non interessano tutte le zone del tubolo.

Infatti in una sezione di tubolo di uomo si ha una struttura a zone triangolare.

Gli spermatogoni si formano durante il periodo fetale, quindi la fase di gestazione, ma ad un certo punto la loro proliferazione si arresta, per poi riprendere alla pubertà.

In definitiva si può dire che il processo della spermatogenesi è regolato a circolo ormonale.

Alla pubertà infatti si assiste ad un profondo cambiamento funzionale dell'ipofisi, che inizia a secernere gonadotropi avviando il processo della spermatogenesi.

Le cellule germinali sono molto sensibili ad agenti tossici e radiazione. Tuttavia la loro sensibilità è inversamente proporzionale al loro grado di differenziamento, quindi sono più sensibili spermatidi e spermatozoi rispetto agli spermatogoni.

All'interno dello stroma connettivale, in cui sono numerosi i tubuli seminiferi, oltre a trovare i classici fibroblasti, vasi sanguigni, cellule endoteliali e vasi linfatici sono presenti cellule grasse del testicolo, sono le cellule di Leydig. Tali cellule possono essere considerate ^{come il secondo tipo di} cellule somatiche.

Grazie alla microscopia elettronica si è notato che tali cellule presentano un reticolo endoplasmatico liscio molto

Sviluppato, mitocondri con creste tubolari, che partecipano alla formazione degli ormoni steroidei. Queste cellule sono responsabili della produzione di testosterone.

In individui che presentano ipoplasia dell'ipofisi, si registra sterilità, che può essere ristabilita somministrando testosterone agli individui interessati. Pertanto si è giunti a capire che la spermatogenesi e la fertilità sono dipendenti dal testosterone.

La produzione di testosterone da parte delle cellule di Leydig è strettamente dipendente dalla stimolazione dell'ipofisi.

L'ipofisi si trova alla base delle vescicole encefaliche e produce ormoni destinati alle gonadi:

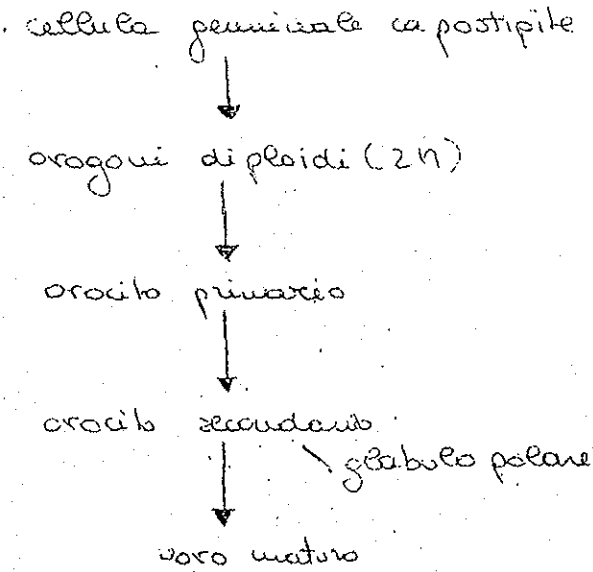
- FSH ormone follicolo stimolante
- LH ormone luteinizzante

L'LH liberato dall'ipofisi, va in circolo e aggredisce il testicolo attraverso i vasi all'interno delle logge diffondendosi nel liquido interstiziale. Qui solo le cellule di Leydig hanno il recettore per l'LH; quindi solo tali cellule riescono a captare questo segnale, mediante il processo ligando-recettore che informa le cellule per la produzione di testosterone. Una volta prodotto il testosterone, questo viene catturato dalle cellule del Sertoli, che presentano il recettore per l'ormone. All'interno delle cellule del Sertoli il testosterone viene trasformato in diidrotestosterone o in estrogeni.

Progesterone $\rightarrow$ Progesterone $\rightarrow$ Testosterone $\rightarrow$ Estrogeni

Il recettore per l'FSH è presente per tutte le cellule del Sertoli. Sembra che l'FSH abbia importanza soprattutto nelle fasi prepubere e non in quelle mature, in quanto si è visto che le cellule del Sertoli sono molto sensibili ad alti livelli di FSH, ovvero proliferano di più. Quindi la proliferazione di cellule del Sertoli è dipendente, almeno in parte, dall'FSH. Inoltre l'FSH sembra che promuova la produzione di una proteina capace di legare gli androgeni e di diffonderli all'interno delle vie testicolari (proteina ABP).

OVOGENESI



Dalle CELLULE GERMINALI CAPOSTIPITE si ha la formazione di OROGONI, cellule diploidi. Gli orogoni si formano durante il periodo fetale ed embrionale, aumentando di numero in quanto si dividono per mitosi.

Ciò in periodo fetale tali cellule entrano in fase mitotiche. Quindi tutti gli orogoni si trasformano in OVOCITI PRIMARI già in periodo fetale.

Il risultato di tutto ciò è che una donna nasce già con un numero finito di ovociti.

non ha più cellule germinali staminali capaci di rimpolpare una ghianda se gli ovociti vengono persi. Pertanto nelle rite di una donna gli ovociti tendono a diminuire fino alla loro esaurimento, che corrisponde al periodo di menopausa in cui la donna diventa sterile. Ciò è dovuto al fatto che gli orogoni, cellule germinali staminali, entrano in mitosi, già nel periodo fetale diventando ovociti primari. Gli ovociti primari entrano in profase, tappa che può avere una lunga durata; infatti un ovocito può rimanere in profase per oltre 40 anni.

Quando gli ovociti escono dal blocco profasico e riprendono la prima divisione meiotica danno origine ad un OVOCITO SECONDARIO e ad un GLOBULO POLARE. La prima divisione meiotica non è proporzionale tra le due cellule figlie ripartendo in maniera diversa il citoplasma.

Ciò è dovuto al fatto che la formazione del fuso mitotico non è centrale, ma è eccentrica.

Quando gli ovociti secondari completano la maturazione meiotica emettono un altro globulo polare e si ha la formazione di un ovocito maturo.

Il numero di cellule germinali per ovocita tende a diminuire. 12
Nei Primi Stadi di vita fetale si ha un picco di tali cellule, in
punto di nascita le divisioni mitotiche.

Il calo drastico del numero di cellule germinali per ovocita
nell'individuo femminile sembra essere dovuto a dei
controlli errati attesi da enzimi che monitorano
la replicazione del DNA. Se si registrano errori si ottiene
una moltiplicazione anormale cellulare per apoptosi.

In seguito al checkpoint (controllo) le cellule entrano in
un'arresto, diventando ovociti primari, viene espresso un fattore
di trascrizione, chiamato FIG-1, il quale evidentemente
controlla l'espressione di p53, che permette all'ovocita
di attivare e di reclutare le cellule somatiche.

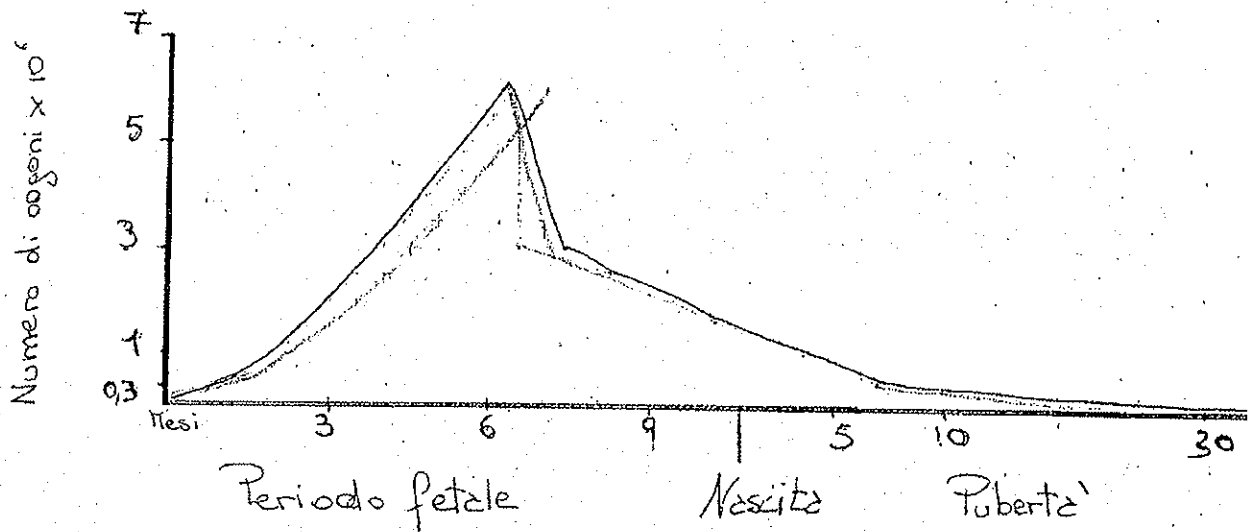
L'aggregarsi dell'ovocita alle cellule somatiche determina
la formazione di una struttura chiamata follicolo
primordiale. Se il follicolo primordiale non si forma, in
punto di nascita viene espresso FIG-1, l'ovocita non ce la fa
a mantenersi nella gonade e muore nei primi giorni
subito dopo la nascita. Ciò equivale a dire che l'associazione
tra cellule germinali e cellule somatiche è estremamente
importante per la sopravvivenza dell'ovocita.

L'ovario è un organo ovoidale con uno spessore di circa 2 cm
e una lunghezza di circa 3 cm. In una sezione nella porzione
corticale, quindi più periferica, si trovano molti follicoli
primordiali. Questo è ciò che si vede subito dopo la
nascita.

altri di
Durante la pubertà i follicoli primordiali subiscono
delle trasformazioni. Anzitutto, l'ovocita da una
dimensione di circa 20 μ m inizia ad accrescersi e le
stesse cellule somatiche subiscono cambiamenti. Infatti esse
da cellule appiattite acquistano una forma cubica.

L'ovocita passa da 20 μ m fino a circa 140 μ m.
Peraltro si ha un'intensa sintesi proteica ed un continuo
accumulo di RNA-messaggeri i quali sono documentati
e vengono attivati solo con l'avvenuta fecondazione.
Durante l'ovocita si accresce anche le cellule somatiche proliferano.

- invecchiamento ovarico e follicologenesi: due fondamentali cambiamenti sono:
- l'accrescimento dell'ovaro;
 - la proliferazione delle cellule somatiche attorno all'ovaro ^{le quali} prendono il nome di cellule follicolari.



EMBRIOLOGIA 2

La follicolo genesi in questa prima fase è indipendente dall'azione delle gonadotropine, mentre da un certo punto in poi questo processo sarà strettamente dipendente dai livelli circolanti di ormoni prodotti dall'ipofisi.

La follicolo genesi inizia già prima della pubertà,

L'uovo si accresce prima che avvenga una proliferazione delle cellule somatiche.

Subito dopo le cellule somatiche cominciano a sincronizzarsi con la crescita dell'uovo quando questi comincia ad avere le dimensioni di 60 micron, tra questi elementi si stabilisce una matrice extracellulare (rivestimento a-cellulare) detta **zona pellucida**.

Questo rivestimento è sintetizzato dagli ovociti ed è costituito essenzialmente da 3 glicoproteine (ZP1,ZP2,ZP3), che conferisce a questa zona un aspetto opalescente che, se vista al microscopio elettronico o a scansione appare spugnosa, ed appare come una matrice extracellulare apparentemente disorganizzata. Ulteriori studi hanno invece permesso di determinare che queste proteine vanno a determinare delle strutture filamentose (ZP2,ZP3),collegate tra loro da ponti trasversali costituiti da ZP1. La zona pellucida si interporrà tra la cellula germinale e le cellule somatiche.

Le cellule somatiche a ridosso della zona pellucida emettono dei prolungamenti cellulari che la attraversano arrivando a raggiungere la superficie dell'uovo o **ovolemma**, stabilendo così dei contatti giunzionali con la superficie dell'uovo che sono sia di tipo adesivo (presenza di zonule adherens o desmosomi) sia a bassa resistenza elettrica (giunzioni GAP),

Tutte le cellule somatiche stabiliscono tra loro delle giunzioni costituendo un epitelio piuttosto compatto. La proteina presente nelle giunzioni GAP tra cellula uovo e cellule somatiche è una **connessina37**, mentre quella tra cellule somatiche è una **connessina43**. Un'assenza di queste proteine non permette una normale follicolo genesi e provoca sterilità.

Le cellule somatiche costituiscono un sostegno per lo sviluppo della cellula uovo, poiché questa non possiede uno degli enzimi strettamente necessari per la glicolisi (lattato e piruvato) prodotto dalle cellule follicolari, sebbene sia fondamentale anche un contatto giunzionale tra c. somatiche e c. germinali.

Alcuni fattori di crescita prodotti dalle cellule somatiche sono fondamentali per promuovere l'accrescimento dell'uovo. L'uovo, dal suo canto, produce dei fattori solubili che influenzano sia la proliferazione delle cellule somatiche che il loro differenziamento, soprattutto nella prima fase indipendente dalle gonadotropine.

Una volta identificato un fattore rilasciato dall'uovo detto GDF9 (growth differentiation factor 9), si scoprì che questo fattore prodotto solo dagli ovociti influenzava la proliferazione delle cellule somatiche e che l'uovo per un certo periodo della sua fase accrescitiva era indipendente parzialmente dal numero di cellule somatiche presenti.

In alcuni animali la mutazione di un gene analogo al GDF9, appartenente alla famiglia del TGF beta, detto BMB15 influisce sulla follicologenesi conferisce maggior fertilità. Questi animali però presentavano però la mutazione solo su un cromosoma ed erano perciò eterozigoti, coloro che presentavano la mutazione su entrambi i cromosomi ed erano perciò omozigoti erano anche sterili.

A seconda della specie questi fattori di crescita possono avere un'importanza diversa, modulazioni della quantità di questo fattore può bloccare la follicologenesi all'inizio o può incrementarla nella fase successiva.

RELAZIONI TRA L'ACCRESIMENTO DELL'UOVO E ACCRESIMENTO DEL FOLLICOLO

Il volume dell'ovocita presentano una correlazione fino a che l'uovo non raggiunge il suo volume massimo (quando lo strato che lo circonda non è di 6-7 strati di cellule-follicolo secondario) e arresta la sua crescita mentre il follicolo continua a svilupparsi. L'ulteriore sviluppo del follicolo porta alla formazione di una cavità centrale detta **antro follicolare**, evento che segna il passaggio a follicolo terziario follicolo di Graaf).

All'interno dell'antro è presente del liquido che si viene a formare in seguito all'accumulo di liquido interstiziale, dovuto alla produzione di proteoglicani da parte delle cellule somatiche.

L'uovo comincia ad occupare nell'antro una posizione eccentrica ed è circondato dalle cellule del **cumulo ooforo**, mentre le pareti dell'antro sono tappezzate dalle **cellule della granulosa**.

Esternamente al follicolo erano venuti a differenziarsi dal tessuto stromale le **cellule della teca** (connettivo più addensato attorno al follicolo), che sono divise dall'epitelio del follicolo attraverso una **lamina basale**.

Si riconoscono però due organizzazioni in questa teca, una interna ed una esterna. La parte della teca più interna è intensamente vascolarizzata mentre la teca esterna è più di tipo connettivale e presenta delle cellule simili alle cellule mioidi, con una leggera capacità contrattile. Queste formano una vera e propria teca attorno al follicolo vascolarizzandolo e determinandone l'unità strutturale.

Nell'ovaio sono presenti contemporaneamente tutte le forme follicolari. Sebbene i follicoli antrali in un adulto siano 10\20, soltanto uno raggiunge dimensioni notevoli (follicolo dominante) e rilascerà l'ovulo quando maturò.

Fino allo stadio di follicolo secondario il processo è indipendente dalle gonadotropine, dalla formazione del follicolo terziario il processo diventa strettamente legato alle gonadotropine e soprattutto all'FSH, la fase che porterà all'ovulazione è dipendente soprattutto dall' LH.

Dopo essersi formato il follicolo dominante e questi viene stimolato a progredire nell'ovulazione, gli ovociti riprendono la maturazione dalla prima divisione meiotica emettendo il primo globulo polare e bloccandosi nella metafase della seconda divisione meiotica.

Quando l'uovo raggiunge la metafase due il follicolo si rompe e l'uovo viene rilasciato all'esterno ancora circondato alle cellule del cumulo.

L'ovulo umano per completare la prima divisione meiotica e raggiungere la metafase 2 impiega dalle 20 alle 35 ore. Un follicolo dominante per completare il fenomeno dell'ovulazione impiega circa 36 ore dal picco delle gonadotropine circolanti.

Vengono mantenuti i rapporti tra le cellule del cumulo e l'uovo, i prolungamenti tra cellule del cumulo e uovo vengono mantenuti per alcune ore dopo l'LH e poi vengono retratti, e proprio a questa ritrazione sembra essere dovuta la ripresa della maturazione. In un follicolo Graffiano o antrale, l'uovo riprende la maturazione sotto uno specifico segnale gonadotropico e dato che i recettori per le gonadotropine non sono presenti negli ovociti ma ci sono sulle cellule somatiche questo segnale è mediato dalla cellula somatica che quindi ha un controllo sulla ripresa maturativa.

Se sperimentalmente l'uovo viene tolto dal follicolo prima del picco di LH, spontaneamente riprende la maturazione meiotica, a dimostrazione dell'azione inibitoria delle cellule somatiche che viene rimossa quando le gonadotropine stimolano le somatiche a non produrre più quel fattore o bypassano il blocco.

L'uovo assume la competenza di riprendere la maturazione meiotica quando finisce il suo accrescimento, quindi in un follicolo antrale l'uovo è già in grado di riprendere la maturazione meiotica, però non riprende finché non gli giunge un segnale dalle somatiche e quindi entrambe subiscono delle modificazioni sincrone. Sincrone perché dovendo l'uovo uscire il follicolo dovrà rompersi e prima di ciò modificare la propria parete.

Il follicolo inizialmente si estende possiamo notare un rigonfiamento, che porteranno alla rottura della parete follicolare per processi proteolitici, cioè per la

sintesi di enzimi che andranno a degradare la matrice extracellulare e quindi la teca e l'epitelio di rivestimento dell'ovaio stesso.

Vi sono poi anche modificazioni delle cellule del cumulo.

Le cellule attorno all'uovo infatti, sintetizzano una gran quantità di matrice che comporta un aumento volumetrico delle cellule del cumulofofo detto **processo di espansione o mucificazione** per la natura visco-elastica (dovuta al maggior componente che è l'acido ialuronico) della matrice.

Queste cellule attorno all'uovo si comportano in maniera differente dalle cellule della granulosa ed usciranno dal follicolo insieme all'ovulo.

La parete del follicolo si assottiglierà solo nel punto più vicino alla superficie dell'ovaio.

La superficie formerà una bolla in cui le cellule follicolari degenerano sino a scomparire e le cellule della teca si assottigliano sino a che lo stesso epitelio di rivestimento dell'ovaio degenera. Pechè tutti questi passaggi avvengano, servono degli enzimi proteolitici controllati dal progesterone.

Si evidenzia poco prima dell'ovulazione una zona opalescente e chiara detta **stigma** che sporge dalla superficie dell'ovaio da cui poi uscirà l'ovulo insieme al cumulofofo.

La differenziazione tra cellule del cumulo e cellule della membrana granulosa ha un significato funzionale poichè le cellule del cumulo rilasciano il follicolo insieme all'uovo che vengono catturati dalle porzioni terminali degli ovidotti dette **fimbrie**, passeranno nell'**infundibulum** per arrivare nell'**ampolla**, un allargamento dell'ovidotto, dove i cumuli si fermeranno.

Proprio questo posto sarà il sito di fecondazione che verrà raggiunto dagli spermatozoi.

Queste cellule cicondate dalla matrice che circondano l'uovo ne facilitano la fecondazione guidando lo spermatozoo nell'ovidotto (forse attraverso un fattore chemiotattico il cui gradiente odoroso si stabilisce nella matrice del cumulofofo attraendo lo spermatozoo).

E' l'uovo stesso a determinare la differenziazione tra cellule del cumulo e cellule della granulosa parietale.

Quando l'uovo insieme al cumulofofo viene espulso, la parete follicolare collassa facendo terminare la follicolo genesi ma cominciare un differenziamento ulteriore del follicolo aperto in **corpo luteo**.

La differenza fondamentale tra follicolo e corpo luteo è sia nel tipo di metabolismo che nel passaggio da cellule a produzione estrogena a cellule a produzione progestinica.

Una volta che il follicolo si è rotto la lamina basale si degrada e le cellule della teca insieme a vasi sanguigni penetrano nella struttura collassata del follicolo ed insieme partecipano alla formazione del corpo luteo.

Le cellule a ridosso della zona pellucida sono le ultime a staccarsi e ad essere inglobate nella matrice, si riconoscono bene prima dell'ovulazione perché acquistano una morfologia allungata che forma la corona radiata dall'uovo all'esterno.

La teca si viene a differenziare quando il follicolo diventa trilaminare, quando cioè le cellule del follicolo hanno formato 3 strati, queste cellule si differenziano probabilmente perché reclutate dallo stroma.

Queste cellule costituiscono una teca poiché si viene a sviluppare attorno al follicolo racchiudendolo.

La teca è internamente molto irrorata, tanto da costituire una vitale fonte di vascolarizzazione per il follicolo, che come tutti gli epiteli non è vascolarizzato ma poggia su una lamina basale che lo nutre per diffusione.

Le cellule tecali inoltre, producono anche ormoni, differenziandosi così come cellule secernenti che fanno parte dell'attività ghiandolare dell'ovaio.

Il corpo luteo se non si verifica una gravidanza e quindi se l'ovulo non sarà stato fecondato, andrà incontro a degenerazione formando un **corpo cicatriziale** che può durare anche per anni. Nella donna la trasformazione da follicolo antrale a follicolo graffiano dominante impiega 14 giorni, dopo l'ovulazione, il corpo luteo che si formerà durerà per 14 giorni, dopodiché degenererà formando il corpo cicatriziale. Quando il corpo luteo regredisce si ristabilizza il livello di gonadotropine circolanti, che stimoleranno di nuovo l'accrescimento di un follicolo antrale iniziale ad evolversi in follicolo Graffiano dominante.

Il ciclo ovarico avrà perciò una durata totale di 28 giorni e vedrà l'ovulazione del solo follicolo dominante, mentre tutti gli altri follicoli antrali andranno incontro ad un processo di degenerazione detto atresia.

Durante la vita fetale tutti gli ovogoni entrano in meiosi formando ovociti primari, si associano poi con le cellule somatiche per formare i follicoli primordiali e soltanto alla pubertà alcuni di questi ovociti riprendono la maturazione meiotica perché i follicoli riescono a diventare follicoli antrali,

Alla pubertà cominciano ad essere prodotte in quantità regolare e ciclica degli ormoni da parte dell'ipofisi che sono l'**ormone follicolo stimolante (FSH)** e l'**ormone luteinizzante (LH)**. Sotto l'azione dell'ipotalamo, l'ipofisi si attiva e comincia a formare queste due gonadotropine LH ed FSH.

La fase fino a follicolo terziario è grossomodo indipendente dalle gonadotropine, poi c'è un picco verso il settimo giorno (dal giorno 0), che

determina la formazione e lo sviluppo dei follicoli antrali che andranno in ovulazione.

L'FSH determina quindi la formazione del follicolo dominante che comincia a produrre estrogeni.

Verso il quattordicesimo giorno si verifica un aumento degli ormoni in circolo, questo aumento degli estrogeni ha un effetto a FEED-BACK positivo sull'ipofisi, che rilascia forti dosi di gonadotropine (picco gonadotropico preovulatorio).

Questo picco induce la fase maturativa terminale e cioè l'ovulazione.

L'FSH serve alla crescita del follicolo sino alla fase antrale e Graffiano mentre questo picco gonadotropico è determinante perché si verifichi l'ovulazione, soprattutto l'LH.

Questo picco dura solo 24 h, ma il fenomeno ovulatorio è già scatenato e avverrà dopo circa 36\42 h.

Le gonadotropine torneranno poi a livelli basali.

Il follicolo collassa e le cellule della granulosa insieme alle cellule epitali formano il corpo luteo, che produce alti livelli di progesterone ed una basse quantità di estrogeni. Questi livelli ormonali hanno una azione inibitoria sull'ipotalamo e quindi del rilascio di gonadotropine da parte dell'ipofisi.

Dopo 14 giorni il corpo luteo degenera e non produce più progesterone, ciò ha effetti a livello endometriale e a livello dell'ipofisi che si sblocca e ricomincia la produzione di gonadotropine, ricominciando il ciclo dal giorno zero.

Se abbiamo invece una gravidanza, gli stessi tessuti prodotti dall'impianto dell'uovo fecondato produrranno una proteina che manterrà il corpo luteo attivo non permettendogli di degenerare, non permettendo il verificarsi dell'ovulazione in una donna incinta. Continuerà lo sviluppo dei follicoli secondari ma non ci sarà mai un follicolo che andrà a maturazione.

Proprio lo studio di questi meccanismi hanno portato alla comparsa della pillola contraccettiva e della pillola del giorno dopo.

PILLOLA CONTRACCETTIVA,

La pillola è caratterizzata da livelli di progesteroni elevati e da una minor quantità di estrogeni, questo rapporto riproduce quello di una fase post-ovulatoria.

La pillola del giorno dopo contiene invece una alta quantità di estrogeni ed un basso livello di progesterone, questo rapporto agisce a livello endometriale, causando il distacco della parete di impianto dell'utero.

La funzione ovarica e la funzione ipofisaria sono strettamente correlate.

Dividendo il ciclo ovarico in fase follicolare e fase luteinica.

Durante la fase follicolare vengono prodotti soprattutto ormoni di tipo estrogeno; i recettori per questi ormoni sono presenti nella parete dell'utero.

L'UTERO

Partendo dalla parete uterina, troviamo un epitelio e sotto a questo una mucosa e sotto di questa una fascia muscolare liscia e dopo di questa una membrana sierosa che ricopre l'organo,

Il tessuto epiteliale si approfonda e si invagina formando delle ghiandole che penetrano nel connettivo sottostante fino a raggiungere uno strato più compatto detto **basale**.

La **mestruazione** è determinata da un calo di progesterone per una regressione funzionale del corpo luteo, che provoca una ischemia e un rilascio del tessuto endometriale.

Il ciclo ovarico si accompagna ad un ciclo uterino.

Si verificano dei cambiamenti sia a livello della cervice che della vagina.

La **cervice** è quel tratto compreso tra l'utero e la vagina, e produce una secrezione di tipo mucoso detta muco cervicale, che si evidenzia ad un certo punto del ciclo ovarico, verso il quattordicesimo giorno.

Si ha quindi una maggior secrezione di muco di una consistenza più densa, uno dei sintomi che sta per avvenire l'ovulazione ed è dovuto ad un aumento degli estrogeni.

Questo muco facilita la sopravvivenza degli spermatozoi e quindi la fecondazione avvenendo in prossimità dell'ovulazione.

Cambia anche l'epitelio vaginale, che dopo una fase di tipo proliferativo tende a cheratinizzare nella fase luteinica, cioè diventa di tipo desfoliante diminuendo anche di spessore.

Le stesse tube di falloppio, lunghi canali che si dipartono dal collo dell'utero avvolgendo poi l'ovaio, nella parte terminale dell'infundibulum (allargamento dell'ovidutto) presentano vari sfrangiamenti detti **fimbrie**.

Queste, poco prima dell'ovulazione, diventano più turgide andando ad avvolgere l'ovaio per catturare l'ovulo appena fuoriuscito dall'ovaio.

Una volta che l'uovo è stato rilasciato rimane fertile solo per poche ore (nell'uomo circa 24h), le uniche in cui una femmina permette al maschio di accoppiarsi, che determinano il **ciclo estrale**, che nell'uomo si è perso.

Gli spermatozoi vengono prodotti nei tubuli seminiferi, dai quali vengono rilasciati nel lume del tubulo dal quale attraverso il fluido vengono convogliati nella parte terminale di questi, i **tubuli retti**, (composti da un epitelio stratificato simile a quello di un dotto data l'assenza di cellule germinali), che sono in continuità con una rete detta **rete testis** in cui passeranno gli spermatozoi.

Da questa rete fuoriusciranno attraverso i **dotti efferenti** che nella parte terminale si fondono in un unico tubo molto convoluto, detto **canale dell' Epididimo**, in cui lo spermatozoo passa acquisendo la caratteristica della motilità che sino a quel punto non aveva avuto. Attraversato l'epididimo gli spermatozoi passeranno in un dotto più rettilineo detto **canale deferente** che dallo scroto si dirige verso l'alto raggiungendo la **prostata**. Il deferente si aprirà poi in un **ampolla** in cui gli spermatozoi vengono accumulati in caso di mancata eiaculazione.

Da questa ampolla in poi il dotto si restringe prendendo il nome di **dotto eiaculatore**, nel quale secrezioni ghiandolari (vescichette seminali, la prostata e le ghiandole bulbouretrali) arricchiscono il fluido in cui si trovano gli spermatozoi di prostaglandine e altre sostanze che servirebbero a mantenerli vivi e mobili.

Lo spermatozoo passa dal dotto all'**uretra** (canale che collega la vescica all'esterno attraversando il pene) nella quale passano sia l'urina che il liquido seminale.

In ogni eiaculato vi sono circa 300 milioni di spermatozoi (3ml).

Gli spermatozoi vengono deposti nella porzione alta della vagina, ma solo 200 arriveranno al sito di fecondazione, ciò per evitare fenomeni di polispermia.

L'organismo mette infatti in atto diverse strategie per diminuire il numero di spermatozoi, che sebbene siano aiutati dalle contrazioni delle pareti muscolari vaginali e uterine, vengono poi intrappolati nelle cripte vaginali piene di muco.

Gli spermatozoi possono impiegare dai 5 minuti ad un'ora per arrivare nell'ampolla dove, trovato il cumuloforo, uno di questi ne perforerà la parete grazie agli enzimi presenti sulla sua testa.

Gli spermatozoi vivono nelle vie genitali perlomeno per 4 giorni.

Spermatogenesi e fecondazione

La maturazione dell'aploide maschile si compone di tre tappe:

- **Acquisizione della motilità:** essa viene acquisita durante il transito nell'epididimo. Questa attività è strettamente dipendente dal testosterone. Le molecole che attivano il flagello dello spermatozoo non sono conosciute ma sicuramente sono legate all'AMP ciclico e quindi a qualche chinasi. Il lungo percorso (30-40 cm) che lo spermatozoo compie per arrivare all'ampolla non avviene però solo per motilità propria. Il movimento dello spermatozoo è praticamente casuale e molto lento, sarà quindi il movimento dei fluidi a condurlo alla cellula uovo. Questo movimento sarà coadiuvato dalla ciglia e dalle contrazioni del canale.
- **Capacitazione:** Avviene nelle vie germinali FEMMINILI. Senza questo processo, gli spermatozoi non sono in grado di fecondare l'ovulo. Si pensa che la capacitazione avvenga in seguito al rilascio di ioni controllati dal bicarbonato. Questo causerebbe il rilascio di colesterolo, che renderebbe più fluida la membrana esterna dello spermatozoo.
- **Aggiunta del fattore chemiotattico:** Per orientare lo spermatozoo verso l'ovulo sono necessarie delle molecole chemiotattiche. Inserendo un particolare gradiente nella coltura di spermatozoi si vede infatti che il movimento diventa più chiaro, ma non si ha la prova definitiva che ci sia qualche molecola a guidarli all'ovulo. Recentemente si è ipotizzata la presenza di recettori aromatici sugli spermatozoi, che li orienterebbero verso l'uovo. La ricerca su questi fattori è di grande interesse per lo sviluppo dei contraccettivi.

Fecondazione e impianto (Langman 39-40)

La prima zona che attraversa lo spermatozoo è rappresentata dal cumulo-orofo. E' una struttura radiale, disposta intorno all'uovo a formare dei canali. Le cellule che lo formano (della corona radiata) sono sempre più compatte in vicinanza dell'ovulo. Quando la matrice del cumulo viene alterata si vede che lo spermatozoo non è in grado di fecondare. Attraversato il cumulo, lo spermatozoo raggiunge la zona pellucida e poi l'ovolemma. Una volta raggiunta la zona pellucida, lo spermatozoo si attacca specificamente in un punto di questa zona. La specificità di questo attacco, che varia di specie in specie, ha grande utilità dal punto di vista evolutivo e avviene grazie alle ZP3. Senza questa proteina è possibile fecondare un uovo di una specie con lo spermatozoo di un'altra. Lo spermatozoo effettua una reazione acrosomiale e buca la zona pellucida. Vengono infatti liberati enzimi proteolitici (glicosidasi e acrosomina) e avviene una fusione tra la membrana dello spermatozoo e quella dell'ovulo. Tra questi enzimi c'è anche la lanulosidasi, la cui liberazione serve per sorpassare la corona radiata, che è avvolta molto vicina all'ovulo. Per passare tutti questi rivestimenti, lo spermatozoo usa gli enzimi per "tagliare" le zone compatte e la spinta del flagello per farsi spazio tra esse.

Superata la zona pellucida lo spermatozoo deve superare l'ovolemma. Questo avviene nuovamente tramite una fusione tra le membrane. La fusione fa sì che il nucleo e parte della coda dello spermatozoo entrino nell'ovulo. I componenti della coda vengono distrutti, ma i centrioli del flagello verranno utilizzati come fuso, per la prima divisione mitotica.

Ripresa della meiosi: Al momento della reazione acrosomiale l'ovulo completa la seconda divisione meiotica ed espelle il 2° globulo polare.

Il DNA dell'ovulo si decondensa e si forma il pronucleo femminile. Anche nello spermatozoo avviene la decondensazione del nucleo (vengono sostituiti gli istoni del superavvolgimento) e si forma il pronucleo maschile.

Quando inizia la fusione con lo spermatozoo, assistiamo alla reazione corticale dell'uovo. Avviene cioè l'esocitosi dei granuli corticali, le cui vescicole verranno aperte a causa del rilascio immediato di Ca^{++} . Queste secerneranno delle sostanze che renderanno indigeribile l'ovolemma ad altri spermatozoi. Anche se avviene la reazione corticale, gli enzimi dello spermatozoo non saranno in grado di spezzare i legami trasversali che si vengono a formare. In molte specie e forse anche

nell'uomo si è visto che inoltre avviene un cambiamento del potenziale elettrico dell'ovolemme, a seguito della fecondazione, questo impedisce la fusione con lo spermatozoo.

Casi di polispermia: a volte non si attivano questi meccanismi di difesa e per questo può esserci la doppia fecondazione dell'ovulo. La poliploidia si verifica per incontro di tre o più aploidi oppure di un aploide con un diploide. Può anche avvenire che il dna di uno degli aploidi rimanga escluso e quindi che si formi un corredo genetico incompleto.

Una variazione così pesante del patrimonio genetico porta a gravi malformazioni o alla morte dell'embrione. A volte, nelle triploidie, può avvenire che venga espulso il dna femminile insieme al secondo globulo polare. Questo porta all'aggiustamento del numero di cromosomi, ma l'embrione avrà solo un patrimonio maschile. Un assortimento di questo tipo permette la formazione dello zigote ma si va incontro a gravi problemi. Si forma una grossa quantità di placenta e tessuto non specializzato (molto atipico), che va rimosso tempestivamente per via chirurgica.

Il corretto sviluppo embrionale è infatti impedito perché, al momento della gametogenesi, erano già stati fissati quali geni provenienti dal maschio e quali provenienti dalla femmina dovevano essere espressi. I geni metilati (quindi disattivati) non vengono espressi in omozigosi maschile, quindi alcuni caratteri non possono esprimersi in caso di patrimonio comunque diploide, ma proveniente da un solo genitore.

Nel caso il cui rimanga il solo corredo femminile, avremo invece il corretto sviluppo dell'embrione e la mancanza di placenta a sostenerlo.

Sviluppo dello zigote (pag 44)

Il sesso del nuovo individuo dipende solo dal cromosoma contenuto negli spermatozoi. L'ovulo infatti porta solo il cromosoma X. Avviene poi la duplicazione del dna e quindi la prima divisione mitotica. Le prossime cellule che si formeranno non andranno ad aumentare la grandezza dell'embrione, lo suddivideranno solo in più cellule. Le prime cellule si chiamano **blastomeri**, quando si arriva a 16 cellule avviene la compattazione di tutto l'aggregato. Si vengono a formare giunzioni di tipo gap tra le cellule e s'interpongono negli spazi vuoti delle zone occludenti intorno alla zona pellucida. Questo stadio è detto **morula**. Successivamente in questa si forma una cavità centrale detta **blastocene**. Si interpone del liquido, che divide in due strati differenziati la morula. Ci saranno delle cellule più esterne dette **trofoblasti** e delle cellule all'interno del liquido, dette **embrioblasto** (pag 46).

Cronologia di sviluppo: (pag 48 e 50) la prima divisione avviene in 36 ore. La seconda in 48 e la morula si sviluppa in 52 ore. Verso il 5 giorno si forma la blastocisti e nel frattempo l'embrione sta arrivando nell'utero. Deve avvenire ora uno sgusciamiento della blastocisti, che permette l'attacco alla parete uterina. La zona pellucida avvolgerà l'embrione fino all'attacco all'utero, facilitandone lo scorrimento.

Verso il 7 giorno la blastocisti riesce a raggiungere il luogo d'impianto.

L'epitelio d'attacco è l'endometrio, ricco di mucipare e molto vascolarizzato.

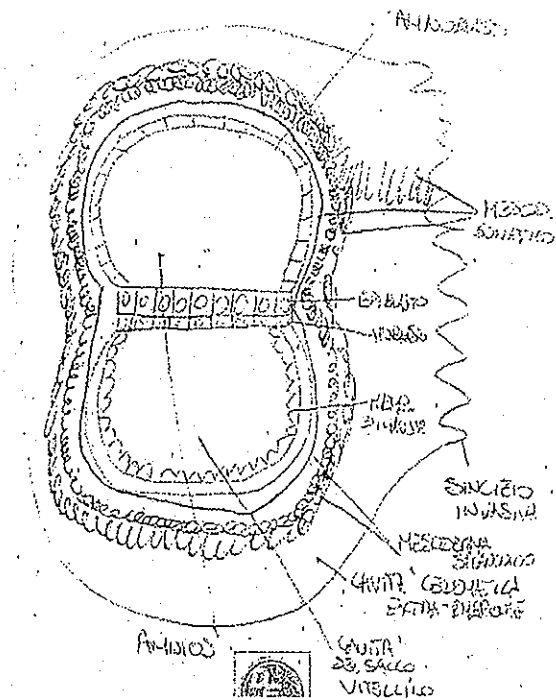
Al momento dell'attacco, i trofoblasti formano dei sincizi invasivi che si appoggiano all'endometrio (citotrofoblasti). Queste cellule degradano la matrice dello stroma uterino e lo penetrano. L'endometrio reagisce con una reazione detta **deciduale**. L'endometrio si trasforma infatti in **decidua**, un tessuto che serve a nutrire l'embrione e a delimitarne l'invasività. Le cellule dello stroma dell'endometrio divengono ipertrofiche e, poiché ricche di glicogeno, producono muco. L'inizio dell'impianto determina un aumento dell'attività vascolare e la penetrabilità basale della zona d'attacco. *Similmente ad un'infezione, c'è il rilascio di prostaglandine* (pag 49, 50).

Questo perché l'embrione necessita di ossigeno e sostanze nutritive per svolgere le numerose attività metaboliche necessarie al suo sviluppo.

L'impianto può avvenire erroneamente (**ectopicamente**) in varie zone: nel luogo stesso di fecondazione, nella tuba o nel condotto per l'utero. Tutti questi impianti sono molto pericolosi per via dell'invasività dell'embrione, possono portare emorragie e tumori e vanno perciò asportati chirurgicamente.

11gg (pag 55)

Al momento della formazione del sincizio trofoblastico la massa embrionale si differenzia in due foglietti: epiblasto ed ipoblasto. Il dischetto embrionale resta sospeso tra due cavità: quella di sopra è detta amnios mentre quella di sotto è il sacco vitellino. Le cellule dell'ipoblasto cominciano a formare uno strato che ricopre il citotrofoblasto, detto membrana di Huser. Viene a formarsi una matrice mucosa che permetterà la formazione del mesoderma extra-embriionale, che avvolgerà tutte e due le cavità in cui è sospeso l'embrione. La parte a ridosso dell'amnios di questo mesoderma è detta somatica, quella inferiore splancnica. Una volta riassorbita la matrice esterna rimane uno spazio esterno detto cavità celomatica extra-embriionale. Questa cavità avvolge tutto il complesso embrionale, che è attaccato ad essa con un peduncolo mesodermico. La serie di cavità protegge l'embrione da urti meccanici e ne evita l'adesione ai tessuti circostanti. (Pag 68) Finché è presente l'impianto ci sarà sempre del corpo luteo intorno. La sua presenza è stimolata dalla gonadotropina corionica, che è rilasciata dal sincizio trofoblastico. I recettori saranno gli stessi di quelli per LH etc. I trofoblasti producono anche progesterone, che stimola la decidua. La placenta invece stimola la ghiandola mammaria con il lattogeno.



L'associazione di citotrofoblasto, sincizio e mesoderma è detta corion e darà origine alla placenta. Verso la metà della seconda settimana il sincizio penetrerà la zona di impianto distruggendo le cellule incontrate, per ricavarne nutrimento. Arrivato ai vasi sanguigni della madre esso creerà delle lacune sanguigne che serviranno per lo sviluppo dei tessuti di appoggio all'embrione. Alla fine della 2ª settimana sarà già stabilita una circolazione lacunare. Questa anticiperà la placenta: in essa infatti entra il sangue arterioso della madre e viene riespulso con una pressione maggiore di quella del sangue venoso materno.

3ª settimana (pag 68b)

Il disco embrionale, visto dall'alto appare attraversato dalla linea primitiva, che si allarga in fondo nel nodo di Hensen. Questa è in realtà un solco migratorio che si forma perché le cellule dell'epiblasto stanno andando sotto, a sostituire l'ipoblasto. Questo tessuto si chiamerà endoderma. Avverrà poi una seconda migrazione in cui le cellule rimarranno più centrali, tra endoderma ed ectoderma e andranno a formare il mesoderma.

Le cellule dell'ectoblasto migrano dalla linea primitiva in senso latero-anteriore. Dal nodo di Hensen vanno direttamente verso il disco pre-cordale (la futura membrana oro-faringea) (pag 70 a).

In una sezione mediale dell'embrione (pag 72) vediamo che la linea primitiva è, in pratica, un processo cavitario. E' infatti un tubo che si stacca dall'ipoblasto per poi chiudersi e formare la notocorda. Al momento del distacco viene a crearsi un canale MOMENTANEO, che mette in comunicazione amnios e sacco vitellino (c. neuroenterico).

La notocorda rappresenta l'asse di simmetria verticale dell'embrione ma serve anche a far specializzare le cellule sopra di essa, per farle compattare e diventare la placca neurale.

L'accrescimento del disco precordale non è uniforme trasversalmente ma la parte "cefalica" si sviluppa più di quella dorsale. (pag 77)

Neurulazione: quando le pieghe laterali del mesoderma formano il tubo neurale, chiudendosi su loro stesse.

Spermatogenesi e fecondazione

La maturazione dell'aploide maschile si compone di tre tappe:

- **Acquisizione della motilità:** essa viene acquisita durante il transito nell'epididimo. Questa attività è strettamente dipendente dal testosterone. Le molecole che attivano il flagello dello spermatozoo non sono conosciute ma sicuramente sono legate all'AMP ciclico e quindi a qualche chinasi. Il lungo percorso (30-40 cm) che lo spermatozoo compie per arrivare all'ampolla non avviene però solo per motilità propria. Il movimento dello spermatozoo è praticamente casuale e molto lento, sarà quindi il movimento dei fluidi a condurlo alla cellula uovo. Questo movimento sarà coadiuvato dalla scintilla e dalle contrazioni del canale.
- **Capacitazione:** Avviene nelle vie germinali FEMMINILI. Senza questo processo, gli spermatozoi non sono in grado di fecondare l'ovulo. Si pensa che la capacitazione avvenga in seguito al rilascio di ioni controllati dal bicarbonato. Questo causerebbe il rilascio di colesterolo, che renderebbe più fluida la membrana esterna dello spermatozoo.
- **Aggiunta del fattore chemiotattico:** Per orientare lo spermatozoo verso l'ovulo sono necessarie delle molecole chemiotattiche. Inserendo un particolare gradiente nella coltura di spermatozoi si vede infatti che il movimento diventa più chiaro, ma non si ha la prova definitiva che ci sia qualche molecola a guidarli all'ovulo. Recentemente si è ipotizzata la presenza di recettori aromatici sugli spermatozoi, che li orienterebbero verso l'uovo. La ricerca su questi fattori è di grande interesse per lo sviluppo dei contraccettivi.

Fecondazione e impianto (Langman 39-40)

La prima zona che attraversa lo spermatozoo è rappresentata dal cumulo-osofo. E' una struttura radiale, disposta intorno all'uovo a formare dei canali. Le cellule che lo formano (della corona radiata) sono sempre più compatte in vicinanza dell'ovulo. Quando la matrice del cumulo viene alterata si vede che lo spermatozoo non è in grado di fecondare. Attraversato il cumulo, lo spermatozoo raggiunge la zona pellucida e poi l'ovolemma. Una volta raggiunta la zona pellucida, lo spermatozoo si attacca specificamente in un punto di questa zona. La specificità di questo attacco, che varia di specie in specie, ha grande utilità dal punto di vista evolutivo e avviene grazie alle ZP3. Senza questa proteina è possibile fecondare un uovo di una specie con lo spermatozoo di un'altra. Lo spermatozoo effettua una reazione acrosomiale e bacia la zona pellucida. Vengono infatti liberati enzimi protolitici (glicosidasi e acrosomina) e avviene una fusione tra la membrana dello spermatozoo e quella dell'ovulo. Tra questi enzimi c'è anche la ianulosidasi, la cui liberazione serve per sorpassare la corona radiata, che è avvolta molto vicina all'ovulo. Per passare tutti questi rivestimenti, lo spermatozoo usa gli enzimi per "tagliare" le zone compatte e la spinta del flagello per farsi spazio tra esse.

Superata la zona pellucida lo spermatozoo deve superare l'ovolemma. Questo avviene nuovamente tramite una fusione tra le membrane. La fusione fa sì che il nucleo e parte della coda dello spermatozoo entrino nell'ovulo. I componenti della coda vengono distrutti, ma i centrioli del flagello verranno utilizzati come fuso, per la prima divisione mitotica.

Ripresa della meiosi: Al momento della reazione acrosomiale l'ovulo completa la seconda divisione meiotica ed espelle il 2° globulo polare.

Il DNA dell'ovulo si decondensa e si forma il pronucleo femminile. Anche nello spermatozoo avviene la decondensazione del nucleo (vengono sostituiti gli istoni del superavvolgimento) e si forma il pronucleo maschile.

Quando inizia la fusione con lo spermatozoo, assistiamo alla reazione corticale dell'uovo. Avviene cioè l'esocitosi dei granuli corticali, le cui vescicole verranno aperte a causa del rilascio immediato di Ca^{++} . Queste secerneranno delle sostanze che renderanno indigeribile l'ovolemma ad altri spermatozoi. Anche se avviene la reazione corticale, gli enzimi dello spermatozoo non saranno in grado di spezzare i legami trasversali che si vengono a formare. In molte specie e forse anche

nell'uomo si è visto che inoltre avviene un cambiamento del potenziale elettrico dell'ovolemma, a seguito della fecondazione, questo impedisce la fusione con lo spermatozoo.

Casi di polispermia: a volte non si attivano questi meccanismi di difesa e per questo può esserci la doppia fecondazione dell'ovulo. La poliploidia si verifica per incontro di tre o più aploidi oppure di un aploide con un diploide. Può anche avvenire che il dna di uno degli aploidi rimanga escluso e quindi che si formi un corredo genetico incompleto.

Una variazione così pesante del patrimonio genetico porta a gravi malformazioni o alla morte dell'embrione. A volte, nelle triploidie, può avvenire che venga espulso il dna femminile insieme al secondo globulo polare. Questo porta all'aggiustamento del numero di cromosomi, ma l'embrione avrà solo un patrimonio maschile. Un assortimento di questo tipo permette la formazione dello zigote ma si va incontro a gravi problemi. Si forma una grossa quantità di placenta e tessuto non specializzato (molto ¹⁹fatiformi), che va rimosso tempestivamente per via chirurgica.

Il corretto sviluppo embrionale è infatti impedito perché, al momento della gametogenesi, erano già stati fissati quali geni provenienti dal maschio e quali provenienti dalla femmina dovevano essere espressi. I geni metilati (quindi disattivati) non vengono espressi in omozigosi maschile, quindi alcuni caratteri non possono esprimersi in caso di patrimonio comunque diploide, ma proveniente da un solo genitore.

Nel caso il cui rimanga il solo corredo femminile, avremo invece il corretto sviluppo dell'embrione e la mancanza di placenta a sostenerlo.

Sviluppo dello zigote (pag 44)

Il sesso del nuovo individuo dipende solo dal cromosoma contenuto negli spermatozoi. L'ovulo infatti porta solo il cromosoma X. Avviene poi la duplicazione del dna e quindi

la prima divisione mitotica. Le prossime cellule che si formeranno non andranno ad aumentare la grandezza dell'embrione, lo suddivideranno solo in più cellule. Le prime cellule si chiamano blastomeri, quando si arriva a 16 cellule avviene la compattazione di tutto l'aggregato. Si vengono a formare giunzioni di tipo gap tra le cellule e s'interpongono negli spazi vuoti delle zone occludenti intorno alla zona pellucida. Questo stadio è detto morula. Successivamente in questa si forma una cavità centrale detta blastocene. Si interpone del liquido, che divide in due strati differenziati la morula. Ci saranno delle cellule più esterne dette trofoblasti e delle cellule all'interno del liquido, dette embrioblasto (pag 46).

Cronologia di sviluppo: (pag 48 e 50) la prima divisione avviene in 36 ore. La seconda in 48 e la morula si sviluppa in 52 ore. Verso il 5 giorno si forma la blastocisti e nel frattempo l'embrione sta arrivando nell'utero. Deve avvenire ora uno sgusciamiento della blastocisti, che permette l'attacco alla parete uterina. La zona pellucida avvolgerà l'embrione fino all'attacco all'utero, facilitandone lo scorrimento.

Verso il 7 giorno la blastocisti riesce a raggiungere il luogo d'impianto.

L'epitelio d'attacco è l'endometrio, ricco di mucipare e molto vascolarizzato.

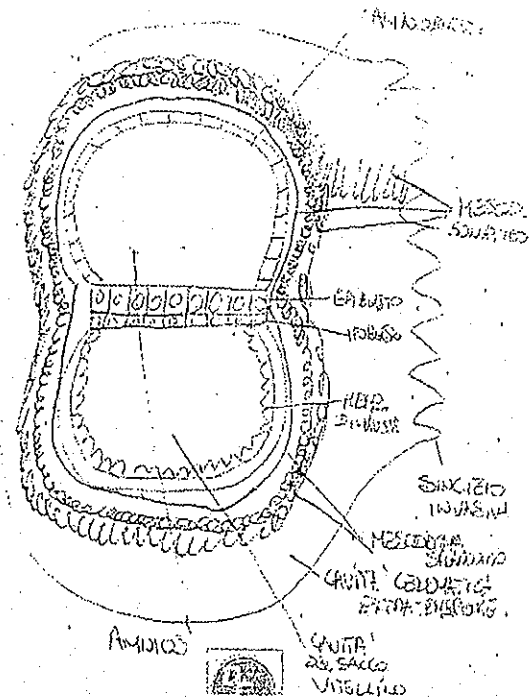
Al momento dell'attacco, i trofoblasti formano dei sincizi invasivi che si appoggiano all'endometrio (citotrofoblasti). Queste cellule degradano la matrice dello stroma uterino e lo penetrano. L'endometrio reagisce con una reazione detta deciduale. L'endometrio si trasforma infatti in decidua, un tessuto che serve a nutrire l'embrione e a delimitarne l'invasività. Le cellule dello stroma dell'endometrio divengono ipertrofiche e, poiché ricche di glicogeno, producono muco. L'inizio dell'impianto determina un aumento dell'attività vascolare e la penetrabilità basale della zona d'attacco. Similmente ad un'infezione, c'è il rilascio di prostaglandine (pag 49, 50).

Questo perché l'embrione necessita di ossigeno e sostanze nutritive per svolgere le numerose attività metaboliche necessarie al suo sviluppo.

L'impianto può avvenire erroneamente (ectopicamente) in varie zone: nel luogo stesso di fecondazione, nella tuba o nel condotto per l'utero. Tutti questi impianti sono molto pericolosi per via dell'invasività dell'embrione, possono portare emorragie e tumori e vanno perciò asportati chirurgicamente.

11gg (pag 55)

Al momento della formazione del sincizio trofoblastico la massa embrionale si differenzia in due foglietti: epiblasto ed ipoblasto. Il dischetto embrionale resta sospeso tra due cavità: quella di sopra è detta amnios mentre quella di sotto è il sacco vitellino. Le cellule dell'ipoblasto cominciano a formare uno strato che ricopre il citotrofoblasto, detto membrana di Huser. Viene a formarsi una matrice mucosa che permetterà la formazione del mesoderma extra-embriionale, che avvolgerà tutte e due le cavità in cui è sospeso l'embrione. La parte a ridosso dell'amnios di questo mesoderma è detta somatica, quella inferiore splanchnica. Una volta riassorbita la matrice esterna rimane uno spazio esterno detto cavità celomatica extra-embriionale. Questa cavità avvolge tutto il complesso embrionale, che è attaccato ad essa con un peduncolo mesodermico. La serie di cavità protegge l'embrione da urti meccanici e ne evita l'adesione ai tessuti circostanti. (Pag 68) Finché è presente l'impianto ci sarà sempre del corpo luteo intorno. La sua presenza è stimolata dalla gonadotropina corionica, che è rilasciata dal sincizio trofoblastico. I recettori saranno gli stessi di quelli per LH etc. I trofoblasti producono anche progesterone, che stimola la decidua. La placenta invece stimola la ghiandola mammaria con il lattogeno.



L'associazione di citotrofoblasto, sincizio e mesoderma è detta corion e darà origine alla placenta. Verso la metà della seconda settimana il sincizio penetrerà la zona di impianto distruggendo le cellule incontrate, per ricavarne nutrimento. Arrivato ai vasi sanguigni della madre, esso creerà delle lacune sanguigne che serviranno per lo sviluppo dei tessuti di appoggio all'embrione. Alla fine della 2° settimana sarà già stabilita una circolazione lacunare. Questa anticiperà la placenta: in essa infatti entra il sangue arterioso della madre e viene riespulso con una pressione maggiore di quella del sangue venoso materno.

3° settimana (pag 68b)

Il disco embrionale, visto dall'alto appare attraversato dalla linea primitiva, che si allarga in fondo nel nodo di Hensen. Questa è in realtà un solco migratorio che si forma perché le cellule dell'epiblasto stanno andando sotto, a sostituire l'ipoblasto. Questo tessuto si chiamerà endoderma. Avverrà poi una seconda migrazione in cui le cellule rimarranno più centrali, tra endoderma ed ectoderma e andranno a formare il mesoderma.

Le cellule dell'ectoblasto migrano dalla linea primitiva in senso latero-anteriore. Dal nodo di Hensen vanno direttamente verso il disco pre-cordale (la futura membrana oro-faringea) (pag 70 a).

In una sezione mediale dell'embrione (pag 72) vediamo che la linea primitiva è, in pratica, un processo cavitario. E' infatti un tubo che si stacca dall'ipoblasto per poi chiudersi e formare la notocorda. Al momento del distacco viene a crearsi un canale MOMENTANEO, che mette in comunicazione amnios e sacco vitellino (c. neuroenterico).

La notocorda rappresenta l'asse di simmetria verticale dell'embrione ma serve anche a far specializzare le cellule sopra di essa, per farle compattare e diventare la placca neurale.

L'accrescimento del disco precordale non è uniforme trasversalmente ma la parte "cefalica" si sviluppa più di quella dorsale. (pag 77)

Neurulazione: quando le pieghe laterali del mesoderma formano il tubo neurale, chiudendosi su loro stesse.

Istologia 23

Embriologia 4

Diap.1: Differenziamento del mesoderma

Nella terza settimana di sviluppo si ha la formazione dei tre foglietti embrionali: *ectoderma, mesoderma ed endoderma*.

Sempre nella terza settimana di sviluppo il mesoderma si viene ad organizzare e differenziare in aree organo-formative con caratteristiche che iniziano a essere diverse a seconda della loro distanza dalla notocorda e dal tubo neurale. Identificheremo, quindi, un differenziamento del mesoderma. Abbiamo visto la formazione della *placca neurale* che avviene come un ispessimento a livello dell'ectoderma sopra la notocorda. Il

differenziamento dell'ectoderma avviene sotto l'induzione della notocorda: produce dei fattori e le cellule che migrano nel *nodo di Hensen* e della linea primitiva, subiscono già un'influenza diversa da parte dell'ambiente. Secondo il punto di migrazione queste cellule andranno a formare aree organo-formative mesodermiche diverse. La notocorda, ad esempio, si estende dal nodo di Hensen verso il disco pre-cordale, che è il punto d'accollamento tra ectoderma ed endoderma, e dove quindi non ci sarà interposizione di mesoderma.

Le cellule del nodo di Hensen, esprimono geni diversi a seconda se ci troviamo nella zona più cefalica o in quelle laterali: queste cellule stanno differenziando in modo diverso e la loro migrazione, in aree differenti, sarà dettata anche dall'espressione di questi geni. Tutta l'embriologia si basa su cambiamenti metabolici cellulari: espressione di proteine di superficie che permettono il riconoscimento cellula-cellula (adesione tra cellule), la formazione di giunzioni tra cellule, la capacità di sintetizzare proteine che permettono di aderire ai substrati specifici, cambiamenti del citoscheletro (movimento-espressione di proteine).

Queste cellule, per altro, migrando vengono a trovarsi in vicinanza di altri tessuti che si stanno sviluppando, sia all'ectoderma, sia, più internamente, all'endoderma, o ai diversi tipi di mesoderma. E queste influenze — i prodotti di secrezione delle cellule vicine — dirigono il differenziamento delle altre cellule, che a loro volta, dopo essersi differenziate, influenzano delle altre. Quindi, è tutto un sistema di interazioni che porta ad una determinazione e, poi, a un differenziamento cellulare.

Quindi la notocorda induce il differenziamento della placca neurale. La stessa placca neurale sviluppa maggiormente nella porzione cefalica. La porzione cefalica darà origine a quella encefalica, quindi alle vescicole; quando si chiuderà il tubo neurale avrà una cavità maggiore.

Nella porzione più caudale il tubo si restringe per dare origine al midollo spinale.

Nello stesso momento in cui si forma la placca neurale, si vengono a formare lateralmente sul dorso dell'embrione dei piccoli rigonfiamenti. In una sezione trasversale si può vedere interposto, tra il neuroectoderma e l'endoderma, il mesoderma. ^{Contemporaneamente alla placca neurale} In prossimità della notocorda, il mesoderma comincia a addensarsi e a formare un cordone. Questo mesoderma prende il nome di parassiale - poiché in vicinanza dell'asse centrale dell'embrione -. Nella porzione più periferica del disco, il mesoderma comincia a formare delle vescicole, degli spazi che a poco a poco si fondono tra loro formando un'unica cavità; sollevando l'amnios, per tutto il mesoderma si formano queste vescicole che si fondono. Il mesoderma laterale si dilamina:

- Quello che rimane a contatto con l'ectoderma si chiama mesoderma laterale somatico (o somatopleura);
- La parte della lamina che rimane a contatto con l'endoderma prende il nome di mesoderma laterale splacnico (o splacnopleura).

Il mesoderma che rimane interposto a questa determinazione si chiama intermedio.

Diap. 2: La differenziazione della cavità celomatica

La cavità che passa perifericamente all'embrione si chiama cavità celomatica intraembrionale. La cavità celomatica extraembrionale contiene sospeso, attraverso il peduncolo, l'embrione con i due sacchi (amnios e celoma). Le due cavità celomatiche sono in comunicazione tra loro. Il mesoderma splacnico intraembrionale si continua con quello extraembrionale, che riveste il sacco vitellino. Nella seconda settimana, infatti, migrano dall'epiblasto le cellule della membrana di Heuser, mesodermiche, e vanno sia sotto il citotrofoblasto sia a ridosso dell'amnios e del sacco vitellino. Quelle che rivestono il sacco vitellino costituiscono il mesoderma extraembrionale splacnico, quelle che rivestono l'amnios, che costituiscono il peduncolo di connessione e che formano il mesoderma a livello del citotrofoblasto, prende il nome di mesoderma extraembrionale somatico.

sacco vitellino → mesoderma extraembrionale splacnico

amnios

→ mesoderma extraembrionale somatico

Quello somatico intraembrionale è a contatto con quello extraembrionale che riveste l'amnios. Nella parte centrale comincia a formarsi una cavità che prende il nome di *miocèle*. Il cordone comincia a frammentarsi: darà origine ai somiti che si caveranno. La loro porzione centrale è il miocèle.

102-1-

Diap.3: 21 giorni di sviluppo: inizio della formazione del tubo neurale

La chiusura del tubo neurale inizia nella porzione dorsale: la placca neurale si solleva in pieghe, i bordi della placca cominciano a sollevarsi e a fondersi dorsalmente, sia in senso anteriore sia posteriore. Nella porzione dorsale, dove i lembi si chiudono prima, il tubo neurale è ricoperto da uno strato continuo d'ectoderma.

Diap.4: Sviluppo del tubo neurale e delle creste neurali

Si forma una placca e la doccia che vengono a fondersi dorsalmente e si fondono con l'ectoderma. Nella porzione più apicale delle pieghe si vengono a differenziare delle altre cellule che, durante la fusione delle pieghe stesse, daranno origine a questa struttura cava che è il tubo neurale, s'intaccano e vanno a formare una cresta sopra il tubo neurale (tra l'ectoderma e il tubo neurale). Queste cellule si chiamano cellule della cresta neurale. Hanno una capacità differenziativa enorme, daranno origine a diversi tessuti: SNP, osso, tessuto connettivo e ghiandola. La cresta neurale, per così dire, costituisce il quarto foglietto germinativo. Si nota subito che tende a separarsi in masse, laterali al tubo neurale. Si formano tante creste quante sono le masse del mesoderma parassiale --somiti-. Andranno a formare i gangli dorsali. Ma molte cellule non si formeranno qui e daranno origine ai diversi tessuti.

Diap.5: Migrazione delle cellule della cresta neurale

E' una sezione d'embrione: le cellule migrano per andare lateralmente al tubo neurale.

Diap.6: 21 giorni comparsa delle cellule germinali

La terza e la quarta settimana sono le più importanti per l'embrione perché tutto accade lì. Infatti tutte le sostanze teratogene, che producono malformazioni, in questo periodo sono ancora più pericolose. E' il momento più delicato della gravidanza.

Nella parete del sacco vitellino, in prossimità di un'estroflessione, allantoide, si vengono a identificare cellule positive all'enzima fosfatasi alcalina. Sono le cellule germinali primordiali che daranno origine alle cellule germinali, ovògoni e spermatogoni. Arriveranno nella gonade per migrazione e per avvolgimento dell'embrione (quindi, non si differenziano nella gonade, ma si visualizzano, inizialmente, nella parete del sacco vitellino e si pensa abbiano origine dall'epiblasto).

Diap. 7: Differenziamento delle cellule sanguigne

Sempre nella terza settimana, cominciano a formare le isole sanguigne, in altre parole i vasi e le cellule ematiche primitive. La prima formazione dei vasi e delle cellule ematiche avviene nel sacco vitellino, nel mesoderma splacnico. Si cominciano a vedere degli ammassi cellulari che a mano a mano si cavitano. Le cellule più periferiche andranno a formare gli endoteli, quelle più centrali si staccano e andranno a formare gli eritroblasti. Mentre ciò accade, a livello del mesoderma splacnico, all'interno del sacco vitellino, lo stesso accade nell'embrione: nel mesoderma splacnico intraembrionale si vengono a formare vasi. Si formano delle isole, si fondono tra loro e danno origine a una serie di canali. Un canale si forma anche nella parte più cefalica e passa avanti al disco precordale: questa zona si chiama area cardiogena e darà origine al cuore. Il tubo a ferro di cavallo che si viene a formare, che passa davanti al disco precordale, darà origine al tubo endocardico.

Diap. 8: Embrione di circa tre settimane

La formazione di vasi iniziale, a livello del mesoderma splacnico. Le vescicole tendono a fondersi tra loro e a formare il tubo endocardico di sinistra e di destra. Quindi, il mesoderma splacnico intraembrionale darà origine ai vasi compreso il cuore.

La cavità celomatica intraembrionale, in questa fase, sta sopra al tubo del cuore. La cavità al disopra dei tubi endocardici andrà a costituire la cavità cardiaca, in cui è sospeso il cuore. Questa zona subirà una profonda modificazione d'orientamento: in questo momento il tubo endocardico passa davanti al disco precordale in una porzione estrema, cefalica. In seguito avverrà una rotazione per disporsi in posizione ventrale.

Diap. 9: Sistema circolatorio alla terza settimana di sviluppo

L'embrione è ancora piatto, ma si sono formati dei vasi, nell'embrione, nel sacco vitellino, nel peduncolo di connessione e nel disco corionico. Alla fine della terza settimana è in atto una circolazione intraembrionale e una extraembrionale: il sangue comincia a scorrere tra l'embrione e i vasi che si sono formati a livello del disco corionico, che fa parte della placenta. l'organo nutritivo e depurativo dell'embrione, unico suo contatto e scambio dall'interno.

Diap. 10: Seconda settimana

L'embrione ha bisogno di nutrirsi e fin ora l'ha fatto per diffusione dalle lacune sinciziali. Deve stabilire un sistema di scambio efficiente, la crescita sarà veloce soprattutto le fasi differenziative. Nella seconda settimana il corion, costituito da mesoderma extraembrionale, citotrofoblasto e sincizio trofoblasto, costituisce la barriera di scambio tra il sangue materno che circola nelle lacune e l'embrione. E' poco efficace... Già alla fine della seconda settimana si cominciano a formare dei coni emergenti dal citotrofoblasto che sollevano il sincizio trofoblasto. Questa costituisce la prima formazione dei villi coriali. Accade nella parte più vicina all'embrione.

Nel cono del villo primario comincia ad inserirsi anche una massa mesodermica e si ha quindi la formazione dei villi secondari. E' costituito:

- Esternamente da sincizio trofoblasto;
- Citotrofoblasto;
- Un nucleo centrale di mesoderma.

Diap. 11: Terza settimana

I vasi si vengono a formare anche a livello del mesoderma dei villi: si formano delle isole che si cavitano, danno origine agli endoteli che si fondono e, quindi, ai vasi. Questo avviene in tutti i villi, a livello del corion che avvolge la cavità celomatica intraembrionale e nel peduncolo di connessione. Questi vasi si anastomizzano con il peduncolo di connessione e con quelli dell'embrione. Si stabilisce così una circolazione tra l'embrione e i villi (quindi la placenta in formazione). Il sangue che andrà dall'embrione alla placenta sarà deossigenato perché l'embrione ha solo prodotti catabolici da dare, e sarà riossigenato dal sangue materno che scorre nelle cavità comprese tra i villi (prendono il nome di spazi intervillosi). La placenta si è abbastanza sviluppata. (III se Anomala)

Diap. 12: Quarta settimana di sviluppo: chiusura del tubo neurale.

Definizione della forma del corpo: da disco piatto a cilindro

Procede e si completa la chiusura del tubo neurale, iniziata nella terza settimana (nell'area occipitale). Va in senso antero-posteriore e accade sul dorso dell'embrione. Contemporaneamente avviene una trasformazione fondamentale: da disco piatto diventerà un cilindro cavo. Inizialmente è una cavità unica, il celoma intraembrionale, che a causa dei ripiegamenti laterali e cefalo-caudali va ad assumere una posizione ventrale. Le cavità interne si divideranno in pleurica, pericardica e peritoneale. Osservando la cavità peritoneale, si nota che i visceri sono ancorati alla parete dorsale e sporgono nella cavità ventrale. Infatti si formano dorsalmente all'embrione e sporgono ventralmente.

La definizione della forma del corpo avviene per un ripiegamento laterale dell'embrione in senso ventrale, da uno cefalico e uno caudale. La chiusura del tubo neurale avviene nel dorso: infatti, vi sono delle malformazioni nelle quali è ostacolata la chiusura; nascono dei bambini con la piastra neurale esposta, ma con una normale forma cilindrica.

- I lembi laterali vengono ad incontrarsi ventralmente. Questo è causato sia dalla crescita delle masse dei somiti, quindi del mesoderma parassiale, sia per la crescita della cavità amniotica sovrastante. Il liquido che contiene spinge sempre più i lembi dell'embrione verso il basso. I lembi opposti della cavità amniotica tendono a stringere il sacco vitellino che diminuirà di volume ma rimarrà ancorato all'embrione mediante il dotto vitellino (o dotto onfalomesenterico). Con l'ingrandimento della cavità amniotica, il peduncolo di connessione si avvicinerà al sacco vitellino e queste strutture tenderanno a fondersi. La fusione dei lembi farà scomparire la cavità celomatica extraembrionale e formerà un cordone solido di rivestimento amniotico: il futuro cordone ombelicale.

- L'endoderma formerà un canale interno al corpo, dalla membrana orofaringea alla membrana cloacale e costituirà l'intestino primitivo.
- Il mesoderma splacnico era rimasto adeso all'endoderma che lo porta con sé nel suo ripiegamento. Deriva dal mesoderma splacnico, muscolatura liscia e la porzione connettivale delle mucose.
- Il mesoderma somatico rimane insieme all'ectoderma. Nel

ripiegamento andrà a costituire il soma, la porzione dermica, di rivestimento del corpo. Sarà infiltrato da mioblasto di derivazione dei somiti.

- Il mesoderma intermedio comincia a addensarsi in cordoni che si estendono dalla porzione cefalica alla porzione caudale. Prende il nome di corda nefrogena. Tutta la porzione intermedia, ancorata alla cavità dorsale, ma che sporge nella cavità ventrale, andrà a costituire i reni, ovaie e testicoli con i dotti.

La quarta settimana è definita fase filotipica poiché avviene in molti animali: si seguono, durante questa fase, delle tappe evolutive e avverrà poi il differenziamento tra le diverse specie. La piega cervicale, che si pone ventralmente, porta con sé la membrana pubo-faringea. La fossetta actodermica che si viene a creare, compresa tra il tubo neurale che si sta chiudendo e i massicci laterali che si stanno formando, prende il nome di stomodoo (la cavità orale). La membrana faringea andrà regredendo e si avrà l'apertura della cavità orale già alla quarta settimana di sviluppo.

Il neuroforo anteriore è quello che si viene a vedere prima della chiusura della chiusura cefalica del tubo neurale. Si chiuderà prima del 25 giorno di sviluppo. Il neuroforo posteriore si chiuderà due giorni dopo. Quindi la porzione dorsale è tutta ricoperta d'ectoderma. Lateralmente si vengono a formare dei massicci mesodermici, che portano alla formazione di solchi ectodermici, compresi tra i rilievi. Poiché la massa sporge sia all'interno, sia all'esterno, si formano internamente delle tasche endodermiche, a livello della cavità orale e faringea. Questi rigonfiamenti sono detti archi (E.T. = R. faringei). Tra il primo arco e il processo frontale davanti la porzione terminale del tubo neurale, si formerà la faccia. La porzione distante diventerà liscia e formerà il collo.

Si viene a formare anche il primo abbozzo dell'arto superiore, che risulta come una cresta che sporge lateralmente.

Diap.13: Sviluppo dell'intestino

A livello dorsale la crescita del neuroectoderma cresce velocemente, va a formare una piega, detta cefalica. Quest'accrescimento fa ruotare la porzione anteriore, l'area cardiogena, di 180 gradi. Il perno di rotazione è la membrana orofaringea. L'endoderma è spinto ventralmente e va a costituire l'intestino primitivo anteriore. Caudalmente avviene la stessa cosa: il tubo dorsale cresce di più, fa fare una piega caudale e l'endoderma

dermamiotomo è costituita da cellule che migrano verso l'ectoderma (per formare il derma); la porzione ventrale si divide in una massa dorsale (per i muscoli flessori della colonna) e in una ventrale (per i muscoli del torace e dell'addome).

Diap. 16: Fusione dei tubi endocardici laterali

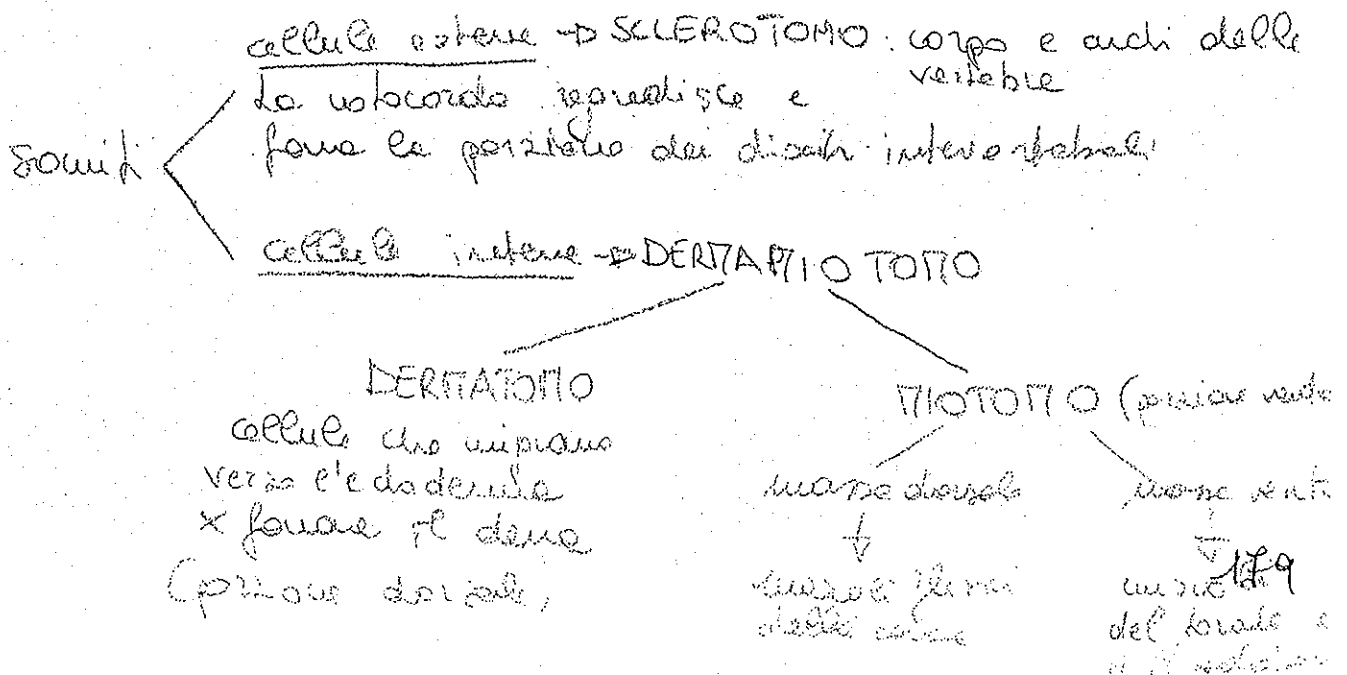
In questi ripiegamenti laterali i tubi endocardici laterali vengono a fondersi ventralmente. Il cuore si viene a formare dal mesoderma splancnico e quindi sotto le cavità celomatiche.

Nel ripiegamento laterale la porzione destra e quella sinistra si fondono nella cavità pericardica, dove il cuore è sospeso ventralmente.

Diap. 17: Secondo mese

I cambiamenti che avvengono al secondo mese tendono a portare un'umanizzazione della morfologia dell'embrione. Si differenziano i sistemi sensoriali (orecchio, occhio, il placò teotico, olfattivo, l'intestino). Si formano gli archi che tendono a scomparire e la formazione di un collo liscio. Rimarrà solo il primo solco che darà origine al meato acustico esterno. Si viene a definire un'immagine del tutto umana. Si differenziano prima gli arti superiori, poi quelli inferiori: inizialmente la mano non è visibile, a forma di paletta, omogenea, collegata al tronco da un asse. Si formano dei solchi di sedimentazione nella mano e si formano le dita. La stessa cosa accade nel piede.

L'embrione è alto 3 centimetri.



Fino all'ottava settimana di sviluppo si parla di sviluppo embrionale, in seguito a queste settimane si entra nella fase di sviluppo fetale in cui non si parla più di embrione, ma di feto.

Ciò è dovuto anche al fatto che mentre le prime 8 settimane di sviluppo si ha la formazione dei primi abbozzi dei vari apparati, nelle settimane successive ci sarà una ulteriore specificazione di questi abbozzi. Quindi si parla di feto in quanto esso possiede già i primi abbozzi tipici degli vari apparati. Nelle settimane successive all'ottava si assiste ad un accrescimento in lunghezza ed in peso dell'individuo. Al termine della gravidanza il feto avrà un peso normale di circa 3 chili e una lunghezza di circa 50 cm.

La crescita degli embrioni viene di solito misurata nelle prime fasi dal numero dei somiti, che appaiono sul dorso dell'embrione in numero di circa 3 al giorno. Tale criterio viene utilizzato all'inizio fino alla 4^a settimana.

Annessi embrionali

La placenta inizia a svilupparsi già a partire dalla seconda settimana, ed evolve mano mano nella 3^a settimana (pag. 192, Fig. 2 - Barbieri/Corinzi).

Nelle lacune sinuziali si riversa il sangue materno che scorre dalle arterie e fornisce ossigeno. Il sangue materno è separato dal sangue fetale. Lo scambio avviene principalmente per osmosi.

Per diventare efficiente la placenta deve diminuire lo spessore dei tessuti che separano il sangue materno da quello fetale. Il citotrofoblasto inizia a degenerare fino a farsi scomparire, rimane il sinciotrofoblasto. Il mesodermis, che costituisce la porzione interna del villi terziari, rimane. I vasi mano mano occupano lo spazio del sinciotrofoblasto.

I villi coroidali ^{inizialmente} si formano su tutta la superficie del disco corionico, per poi regredire nella parte ^{dell'orlo} più distale all'embrione mentre si sviluppa maggiormente nella parte embrionale.

da parte embrionale, identifica il perimetro di connessione. Accanto alle regressioni dei villi cordali nelle posizioni adembrionali si ha la formazione del corion liscio, mentre nelle posizioni embrionali si ha la formazione del corion frondoso in seguito alle for comparsa di villi. Le cellule del citotrofoblasto seguono il suicidio fino a contattare la decidua formando un foglietto cellulare, che si trova a contatto con la decidua basale.

Il citotrofoblasto, quindi, raggiunge la decidua e si unisce fino al disco corionico raggiungendo i tessuti materni. Il villo che permette il collegamento tra disco corionico e citotrofoblasto prende il nome di villo ancorante; esso va incontro a ramificazioni con lo scopo di aumentare la superficie di scambio tra sangue materno e sangue fetale. Il villo ancorante si forma nella 3^a settimana di sviluppo. Al termine la placenta risulta ben visibile e con la formazione del corio frondoso che prende contatto con la decidua si individua una struttura placentare con una forma ovale. È un globo ancora discoidale appiattito, che misura circa 15-20 cm ed è spesso circa 3 cm.

Se si osserva la placenta dalla parte rivolta verso la decidua si nota una superficie non omogenea ma parzialmente segmentata individuando zone, definite cotiledoni (Fig. 9 - pag. 199 - Barbieri / Carinci). I cotiledoni sono determinati da irraggiamenti della decidua all'interno degli spazi intervillari, costituendo delle camere parzialmente separate. Queste zone caverose si presentano sulla superficie materna. La faccia rivolta verso l'embrione, quindi la superficie fetale della placenta a termine si presenta liscia e in trasparenza visibili i vasi che raggiungono il cordone ombelicale e poi i villi.

ORGANIZZAZIONE INTERNA DELLA PLACENTA

Fig. 8, pag. 198 - Barbieri / Carinci)

Osservando una sezione di placenta, si notano il disco corionico, i villi ancoranti e le loro ramificazioni, ovvero i villi fruttuanti, i cotiledoni corrispondono alle aree,

se alcune formazioni non neppure.

Gli studi ^{della madre} riescono a raggiungere il feto. Ciò può provocare (2) ad esempio, dei problemi di tipo patologico del soggetto in età adulta. Infatti si è visto che un'assunzione di alcuni, come la pilleola, in stato di gravidanza porta alla formazione di tumori cagionali nel soggetto adulto che in quel determinato periodo era il feto.

Altro cosa placenta possono anche anticorpi e farmaci.

A volte molti farmaci usati in gravidanza possono essere teratogeni, avere possono provocare malformazioni.

Più di mettere in commercio un farmaco sperimentato su animali, una è, tuttavia, possibile controllare tutti i possibili effetti collaterali sull'uomo.

Mentre la placenta si sviluppa si assiste a dei cambiamenti relativi all'amnios, al sacco vitellino e a...

La cavità amniotica inizia ad ampliarsi a spese della cavità celomatica, nel senso che la cavità celomatica non si ingrandisce come quella amniotica, la quale finisce per fondersi col corion formando un unico cavit. In definitiva la cavità celomatica si oblitera in seguito al fatto spazio è occupato dalla cavità amniotica. Durante questo processo i lembi della cavità amniotica si restringono sulla porzione ventrale dell'embrione e avvicinando il peduncolo di connessione al sacco vitellino. Il sacco vitellino diventa man mano molto piccolo, per poi regredire totalmente.

Inizialmente, dunque, nel cordone ombelicale in formazione si trovano sia il peduncolo di connessione che il sacco vitellino e parte della cavità celomatica. Successivamente vediamo che il sacco vitellino è collegato all'intestino medio attraverso il cosiddetto dotto vitellino, il quale risiede all'interno del cordone ombelicale primitivo (Fig 7 pag 197 - Barbieri/Carinci).

Nel cordone ombelicale primitivo è anche presente l'allantoide che in parte regredisce ed in parte dà origine al ligamento sospensorio della vescica.

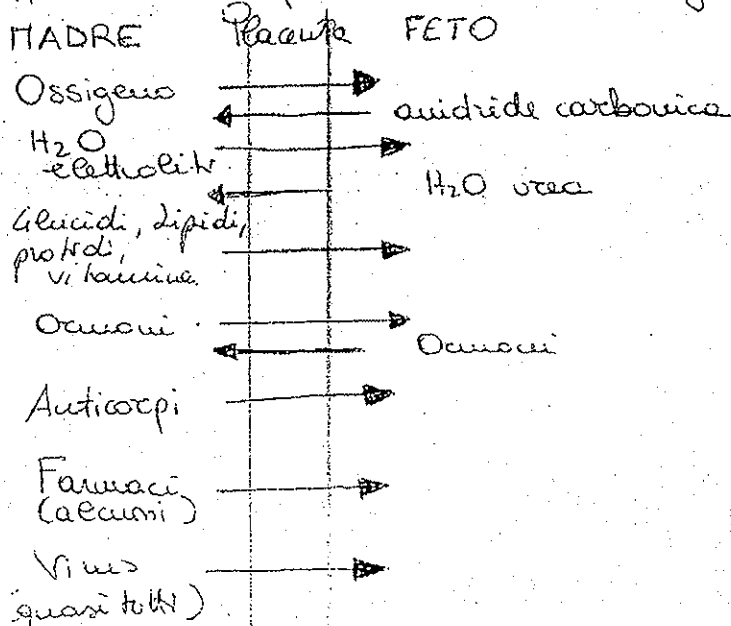
Alla fine nel cordone ombelicale definitivo ~~rimangono~~ soltanto presenti i vasi: 2 arterie e 1 vena.

individuali sulla superficie materna, le quali si formano
giacche a ^{deciduale} che invadono lo spazio intervilloso separando
solo parzialmente queste aree, in quanto non raggiungono
mai il disco corionico.

A livello degli spazi intervillari entra il sangue materno
dalle arterie dell'endometrio, con una certa pressione; in fatti
le arterie a livello deciduale si ispessiscono acquistando un
epitelio di tipo cubico, che determina un restringimento del
lume dei vasi, per cui quando il sangue scorre da
queste arterie possiede una certa pressione e va a sbattere
contro il disco corionico, ritornando passivamente verso la
decidua (grazie alla pressione). Ciò fa sì che vicino dei
percorsi seguiti dal sangue. Nella fase di ritorno del sangue,
poiché il flusso è più lento, avvengono gli scambi di
gas e metaboliti tra sangue materno e sangue fetale
per diffusione. Il sangue, dopo essere stato controllato nella
decidua, ~~va~~ ritorna attraverso le vene, che possiedono
una pressione interna inferiore rispetto allo spazio intervillare.
Il sangue che va dall'embrione alla placenta è un sangue
deossigenato, il quale ^{ritorna} all'embrione purificato e
ossigenato e pieno di sostanze nutritive.

FUNZIONE DELLA PLACENTA

Ausilito la placenta allarga ossigeno al feto e lega CO₂.



La placenta non solo
scambia metaboliti,
sostanze nutritive e gas
della respirazione, ma
anche ormoni. Quindi la
placenta può essere considerata
come una ghiandola
endocrina, in quanto pro-
gna dottoressa corticale, e
serve a mantenere il
corpo fetale nelle fasi
iniziali, progesterone e
etc.

Attorno ai vasi si forma un tessuto di tipo mucoso, che prende il nome di gelatina di Warthon, costituita essenzialmente di acido ialuronico, che tende a legare l'acqua ed impedisce la torsione dei vasi. (5)

Il corione ombelicale può misurare da 30 a 40 cm contemporaneamente a questi fenomeni a livello della decidua possiamo distinguere diverse strutture:

- decidua basale $\rightarrow$ contatto con il corione frondoso
- decidua capsulare $\rightarrow$ " " " "
- decidua perietale $\rightarrow$ è la restante decidua.

Con lo sviluppo dell'embrione la decidua capsulare si avvicina sempre più a quella parietale fino a fondersi e ad obliterare la cavità uterina. Con la fusione della decidua capsulare e della decidua parietale l'impianto si trova definitivamente all'interno della cavità uterina. L'obliterazione della cavità uterina è già completa tra il 3° e 4° mese e l'erosione dell'amnios si ha già tra il 3° e 2° mese.

Per quanto riguarda il liquido amniotico si sa che a termine della gravidanza è di circa 1 lt; quando il liquido può essere 0,8 l o 1,8 l si sa che conclude che vi sono sintomi di insufficienza.

Il liquido amniotico è costituito da acqua, zuccheri, proteine, e sostanze, che provengono dal sangue materno per diffusione dal disco corionico e per formazione a partire dagli amnioblasti. Il contributo dato alla composizione del liquido amniotico è costituito viene dall'embrione stesso, quando inizia l'attività renale.

L'embrione immerge il liquido amniotico, in quando la cavità orale è già aperta alla fine della 4ª settimana.

Il liquido amniotico finisce sia nell'intestino che nei polmoni, poi però non trova molto difficoltà in quanto i polmoni non hanno ancora alcuna attività respiratoria.

A livello intestinale il liquido amniotico viene riassorbito e mandalo nel sangue fetale, che lo porta alla placenta.

Quando si ha una scarsa quantità di liquido amniotico è

molto probabile che ci sia un problema di 4 porzioni.

Se il liquido amniotico, è in eccesso probabilmente vi sono due problemi: uno è che l'embrione non raggiunge liquido amniotico dovuto ad un'attesa intestinale, l'altro è la comparsa di una adenzia, restringimento, dell'intestino.

Un altro problema può essere il livello aneuploidico, per cui il liquido amniotico risale (Sindromi di Down).

L'embrione si trova sospeso nel liquido amniotico in quanto può muoversi liberamente. Inoltre il liquido amniotico impedisce all'embrione di aderire alle pareti del sacco amniotico, tale che l'embrione possa acquisire la sua forma.

Il liquido serve anche a proteggere l'embrione dagli urti, quindi svolge una funzione di tipo meccanico.

Se si ha un'ovulazione doppia, ovvero la fecondazione di due cellule uovo, porta allo sviluppo contemporaneo di due individui completamente diversi tra loro. Gli individui sono detti gemelli biclonali.

I gemelli monoclinali sono determinati dalla fecondazione di un solo ovocita da parte di uno spermatozoo. In tal caso, tuttavia, nelle prime fasi di sviluppo a livello dei blastocisti, o delle morula, e di massa embrionale può accadere una divisione di masse cellulari, che porta alla formazione di due embrioni.

Se la separazione si verifica in modo tardivo, quando inizia a differenziare il citotrofoblasto, possono insorgere problemi. Quando le due masse rimangono entrambe all'interno del blastocisti si svilupperanno all'interno della stessa cavità ed avranno in comune la placenta.

ORGANOGENESI

Il ripiegamento dell'ectoderma avviene in direzione laterale-ventrale e cefalo-caudale. Questo ripiegamento avvolge la superficie cilindrica dell'embrione e costituisce la superficie corporea, ovvero l'epidermide. Quindi l'ectoderma costituisce il rivestimento esterno del corpo con tutti i suoi annessi, ovvero unghie, ghiandole etc.

L'ectoderma dà origine anche ad alcuni organi sensibili, come la porzione sensoriale dell'occhio, del cristallino, dell'orecchio e dell'olfatto. Questi si sviluppano inizialmente come delle placche di addensamento sull'ectoderma, che man mano acquistano una posizione profonda, si invaginano e si posizionano all'interno.

Dalla formazione della placca neurale, che si delinea a livello ectodermico, e la separazione dopo la chiusura della piega si forma un tubo dorsale posto al di sotto dell'ectoderma. Questo è il tubo neurale e darà origine al Sistema Nervoso Centrale, quindi anche ai neuroni e alle glie.

La cresta neurale si trova compresa tra il tubo neurale e l'ectoderma e ha la capacità di differenziarsi in tanti tipi cellulari. Nella porzione cefalica le cellule della cresta neurale migrano verso una porzione ventrale popolandolo l'area dorsale alla faccia e al collo. Migrando dalla porzione cefalica verso quella ventrale tali cellule contribuiscono ad una serie di strutture. Ad esempio costituiscono la maggior parte del derma e dello scheletro a livello facciale e craniale.

Possono differenziarsi addirittura in odontoblasti, partecipando alla formazione dei denti, oppure costituiscono i gangli craniali, che innervano i muscoli della faccia e del collo.

Possono, infine, dare origine anche alle cellule dei gangli spinali e ai melanociti.

Dal mesoderma parassiale originano i somiti, dei quali quelli della porzione ventrale migrano verso la notocorda dando origine alle vertebre, alle coste e alle scapole, quelli della porzione dorsale danno origine alle cellule della muscolatura scheletrica. Il mesoderma laterale o planare costituisce la

muscolatura liscia e la parte connettivale delle mucose.
Sia il mesoderma splanchnico che quello somatico costituiscono le sierose.

(Fig 9 - 12 pag 181 - 183 - Barbieri / Cerinci)

DERMATOMO → Parte minore del derma

MIOTOMO → Muscoli oculari

" della lingua

" degli arti

" del tronco.

SCLEROTOMO → Vertebre, coste, scapole.

MESODERMIA INTERMEDIO → Pielonefro, Mesonefro, Medulla delle gonadi.
Dotti di Wolff
Dotti di Müller
Rene, utero.

MESODERMIA SPANCHNICO → Sangue, cuore, vasi sanguigni, Parte viscerale delle membrane pleuriche, pericardica, e peritoneale, Cortecce delle surrenali, Muscoli lisci.

MESODERMIA SOMATICO → Parte maggiore del derma, Muscoli lisci, Arteriovenoli, pareti della cavità pleurica, pericardica e peritoneale, Cortecce e ossa degli arti.

L'intestino è un tubo che va dalla cavità orale a quella anale ed è rivestito da eudoderma (Fig 15. pag 188 - Barbieri / Cerinci -). Si riconoscono 3 principali porzioni:

- Intestino anteriore;
- Intestino medio;
- Intestino posteriore.

L'"intestino" anteriore viene diviso in faringeo e in un intestino, che costituisce l'esofago e lo stomaco.

L'intestino anteriore va dall'esofago al primo terzo del duodeno.

L'intestino medio va dal duodeno al colone trasverso.

L'intestino posteriore va dal colone trasverso al canale anale.

Sviluppo della faccia

(Fig. 1 pag 227 - Barbieri / Corinci)

(9)

Alle 4^a settimana di sviluppo a livello cefalico dell'embrione si formano degli archi. Questi rigonfiamenti si formano più precisamente al di sotto della membrana faringea. La prima cavità orale in formazione si chiama stomodeo, ed è ancora costituito da ectoderma. In fondo allo stomodeo è posta la membrana orofaringea, dalla quale inizia l'intestino. Quando regredisce la membrana orofaringea la porzione ectodermica ed endodermica della cavità orale si fondono.

Gli abbozzi laterali derivano, dunque, da una prima protuberanza, delle prime arco. Dal primo arco si formano due rigonfiamenti, dando origine al processo mandibolare ed al processo massellare.

Il processo frontale corrisponde alla chiusura del tubo neurale.

Alle fine della 4^a settimana compaiono sul processo frontale due ispessimenti di origine ectodermica, corrispondenti ai placodi olfattivi. Il mesoderma che circonda i placodi olfattivi prolifera formando due protuberanze, i processi nasali. I processi nasali nella parte mediana si fondono nel cosiddetto messiccio medio, nella parte inferiore le loro porzioni dà origine al processo intermassellare. La fusione del processo intermassellare con il processo massellare si ha la formazione del labbro superiore. La fusione delle porzioni più interne del processo massellare e del processo mandibolare restringe l'ampiezza dello stomodeo, chiudendo la bocca.

Successivamente a livello del processo massellare si formano due pieghe interne che proliferando formano delle lamine le quali si fondono centralmente anche con il palato primitivo. Tale fusione porta alla formazione del palato definitivo. Il palato definitivo separa parzialmente la cavità nasale dalla cavità orale.

Le malformazioni che possono insorgere sono il labbro leporino o labio palatoschizi. (Fig 7 pag 234 - Barbieri / Corinci).

Si formano cinque archi (I, II, III, IV, V) e si presentano come rigonfiamenti, che presuppongono una curvatura. Se si fa un taglio dal processo facciale verso la porzione dorsale dietro si vedono la cavità orale e il tubo ucciale. Esternamente, in sezione, tali rigonfiamenti sono separati da solchi e internamente da invaglinamenti delle tasche, ricoperte da endoderme.

Il secondo arco si accresce per proliferazione cellulare verso il dorso, andando a ricoprire gli altri archi. Mentre la porzione anteriore forma la faccia, quella posteriore del secondo arco costituisce il collo. Quindi viene un arco che si ripiega il secondo arco si forma una cavità, dovuta all'obliterazione ^{all'apice} del secondo arco. Anche questa cavità si oblitera con il procedere dello sviluppo. Il suo cervical viene un arco a riempire. Se la suddetta cavità non si riempie ^{essa} può ~~esserci~~ portare alla formazione di una fistola, che mette in comunicazione la cavità esterna con quella interna, oppure una cisti compressa a livello del collo visibile come un piccolo rilievo.

Il primo solco è compreso tra il primo e secondo arco. Questo solco dà origine il meato acustico esterno e la porzione interna della membrana timpanica. In corrispondenza del primo solco troviamo la prima tasca, la cui porzione endodermica è separata dall'ectoderma da una sottile membrana, ovvero la porzione endodermica e quella ectodermica si accollano per formare la membrana timpanica.

L'endoderma della prima tasca non dà origine solo alla porzione interna della membrana timpanica, ma anche alla camera interna dell'orecchio e al condotto uditivo interno.

Dalla seconda tasca l'epitelio di rivestimento endodermico si estroflette formando delle cipse, da dove origina la tonsilla palatina. Infatti al di sotto delle cipse vengono dei linfociti, che formano follicoli linfatici.

sono i muscoli vicini, infine quelli del terzo arco
partecipano alla formazione dei muscoli faringei e
laringei.

(12)

ORGANOGENESI: PROSECUZIONE

Sviluppo della lingua (377)

Guardando all'interno della cavità dell'intestino anteriore, ma nella parte cervicale, assistiamo allo sviluppo della lingua. Il corpo della lingua si sviluppa dal primo arco, mentre la sua radice prende origine dagli archi più inferiori. Il rivestimento della lingua è endodermico, mentre la muscolatura è mesodermica. Come tutte le cellule muscolari, le costituenti della lingua migrano dai somiti e vanno nella zona predeterminata. Al livello della radice della lingua si forma una piccola fossetta, detta **forame cieco**. Da essa prenderà origine la tiroide (pag 379 e 380). Le cellule endodermiche cominciano ad invaginarsi nel mesoderma sottostante e si allungano per formare una struttura sottile, chiamata dotto tireoglossa. Essò sparirà durante lo sviluppo e la tiroide scenderà più in basso, restando davanti alla trachea e trasformandosi in ghiandola endocrina. Questa ghiandola è attiva già dal 3° mese di sviluppo ed ha un'azione determinante in esso.

In questa fase di sviluppo la ghiandola può andare incontro a malformazioni di vario tipo. Il dotto ad esempio può non essere completamente riassorbito e formare cisti.

Formazione delle cavità interne del corpo

Tra la 3° e la 4° settimana di sviluppo avviene la trasformazione da disco piatto a cilindro (pag 106). Intorno al cuore si forma la cavità celomatica intraembrionale, che scorre con dei canali dorsali e mediali. E' una cavità a ferro di cavallo, disposta lateralmente all'embrione. Quando i due setti della cavità vengono ad unirsi, entra in gioco il **setto trasverso**. Questo è una struttura di mesoderma disposta vicino alla zona cardiogena. Dopo la rotazione di 180°, esso si troverà dietro al cuore. Il setto ha un ruolo fondamentale nella separazione della cavità **pleurica** da quella **peritoneale** (pag 210). La prima chiusura che avviene è quella che separa polmoni e cuore. I polmoni si formano per *gemmazione bronchiale dell'intestino primitivo*. Con il mesoderma splancnico intorno, la gemma si ramificherà e verrà vascolarizzata (pag 272 e 275). In questo momento iniziano a formarsi le **pieghe pleuro-pericardiche**, che divideranno infatti la cavità pleurica da quella pericardica (pag 276). Successivamente ci sarà la divisione tra cavità pericardica e addominale tramite un'altra membrana. Le membrane separatorie ed il setto trasverso formano una struttura a trifoglio: il **diaframma** (pag 214). La fusione di mesoderma e mesentere dorsale porta alla separazione tra cavità toracica ed addominale. Alla formazione del diaframma partecipano però diverse componenti: il setto darà origine alla parte tendinea, il mesentere dell'esofago alla porzione centrale e i mioblasti della parete daranno origine alla parte muscolare. La non chiusura del diaframma si verifica più spesso a sinistra e si pensa che a dx sia il fegato a contribuire ad eventuali ripristini della zona. La mancata chiusura del diaframma lascia via libera all'intestino che, sviluppandosi superiormente, toglie spazio alla crescita dei polmoni. Questa malformazione di solito permette la vita dell'individuo perchè, se dopo la nascita si chiude chirurgicamente il diaframma, i polmoni proseguiranno a svilupparsi per i primi 8 anni di vita e quindi potranno raggiungere dimensioni fisiologiche. Il diaframma si forma all'altezza del primo somite toracico ma successivamente, a causa dell'accrescimento maggiore della parte toracica rispetto a quella dorsale, andrà a finire all'altezza di L1.

Il mesoderma splancnico forma poi il mesentere dorsale, una lamina che unisce l'intestino alla parete dorsale.

Posizionamento e sviluppo dell'intestino (287)

I tratti dell'intestino sono distinti in due tipi: **intraperitoneali**, che sporgono cioè dalla cavità del peritoneo e **retroperitoneali**, che sono ancorati al peritoneo, dietro la cavità.

Formazione dei polmoni (pag 275)

I polmoni hanno origine intestinale, lo stroma deriva dal mesoderma mentre il parenchima dall'endoderma.

Al di sotto della laringe si forma il **diverticolo bronchiale** (respiratorio). Questo è una gemmazione dell'endoderma data dal restringimento mediale del tubo endodermico. Questa piega divide in 2 il tubo e porta alla formazione del **setto esofago-tracheale**.

Successivamente il diverticolo va a formare due germe terminali (abbozzi polmonari). Questi formano altre gemme: 2 a sinistra e 3 a destra. Questi determineranno il numero di lobi dei polmoni e sono detti **bronchi secondari**. Questi ramificheranno ulteriormente (bronchi terziari).

Tutte queste strutture saranno già presenti dalla 6 settimana di sviluppo. I polmoni sono però molto lenti a svilupparsi (fino all'ottavo anno di vita) e danno spesso problemi nelle nascite premature. Infatti essi dovranno produrre il **sulfattante**, che permetterà la distensione degli alveoli anche dopo la fuoriuscita del liquido amniotico. Nei prematuri di 6 mesi infatti è lo sforzo necessario a riaprire gli alveoli senza sulfattante a causare gravi emorragie.

Il mesoderma darà poi origine allo stroma dei polmoni e ai vasi sanguigni.

Lo sviluppo dei polmoni è diviso in 4 periodi:

- Dal 2° al 4° mese: **sviluppo pseudo-ghiandolare**, l'epitelio dei bronchi è cubico e gli alveoli non sono funzionali.
- Dal 4° al 7° mese: **sviluppo canalicolare**, inizia a vascolarizzarsi la zona e l'epitelio è squamoso (pneumociti di tipo 1), misto a cellule secernenti (pneumociti di tipo 2). Questo differenziamento tra pneumociti è già rilevante dal 7° mese.
- Dal 7° al 9° mese: **periodo sacculare**, si assottigliano sempre di più i pneumociti di tipo 1 e proliferano quelli di tipo 2.
- Dalla nascita agli 8 anni: **periodo alveolare**, aumenta il numero di alveoli ed i vasi si avvicinano agli alveoli.

Esofago

Proseguendo verso il basso troviamo un allargamento dell'esofago detto **stomaco** (pag 278).

Subito dopo lo stomaco vediamo un'ansa a "C" detta **duodeno**. Questa segna la fine dell'intestino anteriore e l'inizio del medio. La divisione anatomica dell'intestino in tre tratti segue la vascolarizzazione arteriale: l'anteriore è vascolarizzato dall'arteria celiaca, il medio dalla mesenterica superiore e il posteriore dalla mesenterica inferiore.

Sulla porzione alta dell'esofago troviamo muscolatura scheletrica e questa deriva dai mioblasti degli archi sovrastanti. La muscolatura liscia deriva invece dal mesoderma splanchnico.

Formazione dello stomaco (pag 290)

Nella formazione di questo rigonfiamento, si vede che inizialmente c'è una maggiore proliferazione sulla parete dorsale rispetto alla ventrale. Per questo vengono a formarsi due **curvature**, una **maggiore** (dorsale) ed una **minore**, entrambe concave verso il dorso. Nel secondo mese di sviluppo il tratto subisce una rotazione oraria di 90°, questo fa sì che ciò che era dorsale diventi sinistro e ciò che era ventrale destro. Ci sarà inoltre un movimento sull'asse antero-dorsale, che porterà la grande curvatura a guardare verso il basso. Questa rotazione dell'intestino provoca altri fenomeni, come la rotazione del mesentere cui esso è ancorato, che diventa ora il **grande omento**, contenente la borsa omentale.

Ghiandole dell'apparato digerente

Dal mesentere dorsale prende ora origine la **milza** (deriva dal mesoderma spl.).

La rotazione piega il duodeno e su questo verranno a formarsi delle gemme. Da esse svilupperanno le maggiori ghiandole dell'apparato digerente: **fegato, cistifellea e pancreas**. La prima a formarsi è la **gemma epatica** (pag 299), che è un diverticolo dell'intestino anteriore. Successivamente c'è lo sviluppo della cistifellea e poi del pancreas. Inizialmente questi ultimi due hanno un dotto separato, ma poi si uniscono nel **dotto comune biliare**. Alla base della gemmazione della colecisti vediamo che si forma un'altra gemma che è la **pancreatica ventrale**; alla parte opposta si forma invece il **pancreas dorsale**. La rotazione del duodeno, causata anche dalla proliferazione asimmetrica degli epitelii che lo ricoprono, porta le ghiandole verso la gemma dorsale del pancreas. Avverrà ora la fusione delle varie parti del pancreas in una sola ghiandola (**barbieri pag 274**). Il dotto principale del pancreas è costituito dalla parte dorsale, mentre la zona ventrale può scomparire o formare un dotto secondario. Nello sviluppo del pancreas può verificarsi una malformazione, nel momento in cui le cellule dorsali proliferano intorno al duodeno. Questo difetto è detto *pancreas anulare* e può causare la stenosi dell'intestino (**langman fig 13.21**).

La ghiandola pancreatica definitiva viene a svilupparsi nel mesentere dorsale e, in seguito alla rotazione dello stomaco, diventa retroperitoneale.

Sviluppo del fegato

Il fegato si sviluppa da una gemmazione che si verifica subito al di sotto del setto trasverso. Questo inizia ad assottigliarsi nella parte caudale, per formare una lamina che ancora intestino e fegato alla parete ventrale e dorsale (**Barbieri pag 272**). La porzione epiteliale del fegato sarà costituita da endoderma mentre lo stroma, i vasi, le cellule del Kupffer e quelle ematiche della fase embrionale derivano dal mesoderma splanchnico del setto trasverso.

La lamina che racchiude il fegato è detta **mesentere ventrale**, ma non ha nulla a che vedere con l'avvolgimento laterale dell'embrione. Successivamente questo prenderà il nome di **legamento falciforme**. Dorsalmente il fegato è ancorato allo stomaco e al duodeno dal **legamento epatico-gastrico**. Tutti questi legamenti si sviluppano dal setto trasverso.

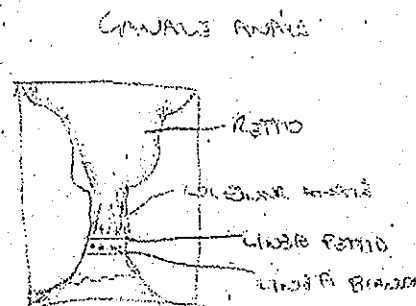
Intestino medio

Nella sua organogenesi forma un'ansa intorno all'*arteria mesenterica superiore*, che poi è quella che anatomicamente lo distingue dal resto del tubo digerente (**Barbieri pag 276**). Quest'arteria decorre perpendicolarmente all'ansa e rappresenta l'asse di sviluppo dell'intestino. Nel suo allungamento, l'intestino trova pochissimo spazio nella cavità peritoneale. Questo perché il fegato si è sviluppato maggiormente. *Perciò l'intestino ernia fisiologicamente nel cordone ombelicale*. Mentre avviene l'erniazione c'è anche una rotazione che porta l'ansa superiore a destra. Tutto questo movimento si conclude nell'ottava settimana. Con l'ampliamento della cavità peritoneale, verso la 10ª settimana, l'intestino può riassorbire l'ernia fisiologica nel cordone ombelicale. In questo rientro c'è un'ulteriore rotazione di 180° gradi. L'ansa inferiore ora è a sx. L'ansa inferiore cresce molto di più dell'inferiore e questo causa i ripiegamenti dell'ansa, che va a formare il **digiuno e l'ileo** (**intest. Tenue**). L'ansa inferiore costituirà invece l'**intestino crasso**. Tranne alcune anomalie, in questo momento c'è la regressione del dotto vitellino. Non si deve confondere questo difetto con l'appendice, che è invece un diverticolo che si sviluppa al livello dell'intestino crasso. Entrambi possono dare problemi in caso di ulcerazione.

La malformazione in cui non c'è il rientro dell'intestino dopo l'erniazione, è detta **onfalocele**. Possono anche formarsi delle cisti in cui c'è il pericolo di fuoriuscita dell'intestino (**langman fig 13.29**).

Intestino posteriore

E' evidenziato dalla vascolarizzazione dell'arteria mesenterica inferiore. Termina con la **membrana cloacale**. Nella porzione terminale dell'intestino primitivo c'è un allargamento del tratto detto cloaca. Questa continua ventralmente con l'**allantoide** (Langman pag 312). Questa porzione allargata verrà divisa dal **setto uro-rettale**, che separa il retto dal seno urogenitale. Oltre ad essere ristretta dal setto di mesoderma, la cloaca è ridotta anche da pieghe causate dalla fusione con il setto. Malformazioni di questo setto possono portare a comunicazioni dirette (fistole) dell'intestino con l'uretra o l'apparato genitale (Barbieri pag 284). Con la formazione del setto, la membrana cloacale è divisa in **anale** e del seno urogenitale. La membrana cloacale è intercalata in una **fossetta ectodermica**, il **proctodeo**. Nella cavità orale c'era invece lo stomodeo. C'è un brusco passaggio dal punto di vista epiteliale: si passa da epitelio non cheratinizzato a cheratinizzato. Questo passaggio è sancito dall'unione di due tessuti di origine diversa, che avviene al livello della **linea pettinata**.



Tranne le porzioni iniziali e terminali, il tubo digerente è completamente di origine **endodermica**. Alcuni tratti dell'intestino vengono fissati direttamente alla parete dorsale. Questi tratti sono detto "secondariamente retroperitoneali" (come il pancreas).

Lo sviluppo del tubo digerente segue delle fasi apparentemente contrastanti: il tubo primitivo viene occluso e c'è poi una successiva ricanalizzazione (Barbieri 280). Non sappiamo perché questo avvenga ma la mancata riuscita del processo completo porta a malformazioni come la stenosi o l'atresia. Questi difetti si manifestano immediatamente con la suzione del latte.

Altre malformazioni possono essere causate dalla non corretta rotazione del tubo digerente, o dalla mancata adesione alla parete dorsale. Quest'ultima può causare un arrotolamento del tubo e quindi necrosi.

APPARATO SCHELETRICO E SOMITI.

E' già stato detto che i somiti sono masse bilaterali che si estendono ai lati della notocorda. Le cellule della porzione centrale dei somiti migrano verso il tubo neurale, lasciando i somiti cavi (Barbieri pag 286). Queste sono dette cellule dello **sclerotomo**, mentre le cellule della porzione dorsale vanno invece a costituire il **derma-miotomo**. Nella migrazione, le cellule del derma-miotomo restano più aggregate, mentre quelle dello sclerotomo si distanziano maggiormente in due masse. *Le porzioni più addensate tenderanno ad unirsi con quelle meno dense del somite superiore e viceversa.* Queste strutture di addensamento tra porzione apicale e porzione inferiore del somite daranno origine al corpo delle vertebre (Barbieri pag 287). Le cellule che migrano in prossimità del tubo neurale daranno origine agli archi delle vertebre. La notocorda degenererà successivamente all'altezza dei corpi vertebrali, ma si preserverà al centro dei **dischi intervertebrali**, sotto forma di **nucleo polposo** (Barb. 288). La separazione delle masse vertebrali permette il passaggio dei nervi spinali, che andranno ad innervare il miotomo corrispondente.

MIOTOMO (Langman 181-2-3)

Le cellule del miotomo migrano invece verso dorso e ventre. I mioblasti vanno a formare due masse distinte: **epimero ed ipomero**. La prima massa si dispone dorsalmente e forma gli estensori della colonna, la seconda forma ventralmente diversi muscoli addominali. Si tratta sempre e comunque di muscolatura scheletrica.

Il numero dei miotomi è pari a quello dei somiti. Inizialmente questi sono 42 paia, mentre 7 sono i somitomeri, che migreranno verso la faccia. Dei 42 somiti iniziali, ne regrediscono 5 al livello della zona caudale. Gli altri si disporranno nel modo seguente: 4 occipitali, 8 cervicali, 12 toracici, 5 lombari, 5 sacrali e 3 coccigei.

La muscolatura degli arti deriva sempre dai miotomi corrispondenti. Esso si forma da una gemmazione sulla parete del corpo. Inizialmente è costituito da una parete di ectoderma, con un asse interno di mesoderma somatico. Da questo mesoderma prenderà origine la porzione connettivale e cartilaginea degli arti. Il differenziamento e la proliferazione di questi tessuti appare causato dalla **cresta ectodermica apicale**. Altri gradienti regolano la separazione ordinata delle dita o la disposizione di esse. Per separare le dita si verificano invece fenomeni apoptodici del tessuto palmato.

I muscoli lisci si formano dal mesoderma splancnico o somatico.

EMBRIOLOGIA 6• SVILUPPO APPARATO URO-GENITALE

L'apparato urinario e quello genitale si sviluppano contemporaneamente ed in stretta vicinanza influenzandosi l'un con l'altro.

Fig.1 pag. 305 B.C

L'apparato urinario è composto da:

2 reni disposti bilateralmente, collegati alla vescica tramite un lungo tubo chiamato uretere.

Il sangue viene filtrato nella parte periferica del rene (porzione filtrante) che trasforma le scorie in urina (parte centrale, porzione colletttrice), questa viene convogliata in una serie di tubuli ed allargamenti che la trasportano attraverso l'uretere fino alla vescica, dalla quale verrà espulsa tramite l'uretra.

Nel rene possiamo distinguere una porzione corticale ed una midollare.

Nella porzione corticale è situata la regione filtrante. Questa consiste di glomeruli renali costituiti in parte da diramazioni dell'aorta che formano un intreccio di capillari con decorso convoluto che vengono accolti in un tubulo appiattito detto capsula di Bowman.

La capsula di Bowman si allunga formando delle anse in cui l'urina viene concentrata per essere poi immessa nei tubuli collettori presenti parte centrale del rene (ilo del rene), detta anche pelvi renale (una porzione allargata).

La porzione escrettrice formata da un lungo tubulo appiattito che forma una struttura concava nella porzione terminale, diventando convoluto a formare un tratto discendente ed ascendente, prendendo contatto con il sistema collettore e segnando così la fine della porzione escrettrice.

• SVILUPPO DELL'APPARATO URINARIO

L'apparato urinario inteso come reni, uretere e tubuli collettori prende origine dal mesoderma intermedio, mentre la vescicola e l'uretra originano dal tubulo...

-FORMAZIONE DEL RENE E DELL'URETERE:

Il rene e l'uretere si formano dal mesoderma intermedio verso la quarta settimana di sviluppo e il mesoderma intermedio viene sempre più a separarsi dai somiti assumendo una posizione dorsale, che sporge nella cavità peritoneale (cordone nefrogeno).

Il cordone nefrogeno lo troviamo nella porzione cefalica a partire dai somiti cervicali fino alla porzione lombo sacrale. Si forma dal mesoderma intermedio. Questo cordone non è altro che un addensamento longitudinale che decorre a livello della parete dorsale, dal tratto cervicale al lombo sacrale.

Distinguiamo 3 fasi nella formazione del rene che portano alla formazione di due abbozzi renali primitivi ed infine alla comparsa di un rene definitivo.

Questi si susseguono come sviluppo temporale in direzione cranio-caudale, mentre il primo abbozzo è destinato a sparire, il secondo rene a formarsi contribuirà alla formazione delle vie genitali.

Questi 3 tipi di rene sono dette: pronefro, mesonefro, metanefro.

Il metanefro non si forma direttamente dal cordone nefrogeno ma il da un addensamento del mesoderma al di sotto, detto blastema metanefrico.

Pronefro a metanefro costituiscono abbozzi di rene che in molte specie, a seconda del grado di evoluzione della specie, daranno poi origine al rene attivo definitivo.

4^a - 5^a settimana
A livello del pronefro e del metanefro le cellule del cordone nefrogeno cominciano a formare delle vescicole, cave che si allungano lateralmente verso l'aorta dorsale (porzione mediana dell'embrione), queste tendono a fondersi dorsalmente a formare un canale longitudinale.

Mentre i primi tubuli cominciano a degenerare, si vengono a formare i secondi e i terzi ammassi di vescicole.

Questo sviluppo dura dalla quarta alla quinta settimana. Alla fine di questa prima degenerazione, che si conclude alla quarta settimana, vediamo che la porzione metanefrica comincia lo stesso processo.

Il dotto che si verrà a creare, detto dotto metanefrico, raggiungerà nella porzione caudale la cloaca.

• SVILUPPO DEI TUBULI MESONEFRICI.

Il mesonefro sporge nella cavità peritoneale, formando sul dorso un rilievo dovuto proprio alla proliferazione di questi tubuli che si fondono con la ramificazione dell'aorta in un intreccio di capillari, cui seguirà l'accoglimento di questo ammasso capillare (glomerulo), in una doccia che lo andrà a ricoprire (capsula di Bowman). La porzione prossimale assume un andamento contorto mentre in una porzione più distale è collegata al dotto mesonefrico.

La porzione tubulare del mesonefro costituisce le prime unità escretrici dette tubuli nefritici o nefrotomi.

Sono le unità escretrici elementari della porzione tubulare del mesonefro.

La formazione del mesonefro si ha tra la quarta e l'ottava settimana di sviluppo, quando il mesonefro è completamente regredito, tranne che nella porzione a livello delle gonadi (ove si formeranno le creste genitali) e persisterà o meno a seconda del sesso dell'individuo.

A livello renale potrebbe essere funzionale per una o due settimane.

Nella porzione terminale del dotto nefritico, alla quinta settimana gemma ureterica si viene a formare una, si viene a formare una gemma detta gemma ureterica.

La gemma ureterica si viene a formare in prossimità della cloaca, dato che il dotto nefritico va a fondersi con la parete della porzione alta anteriore del seno urogenitale, che verrà poi separata dorsalmente dal setto trasverso.

Mentre posteriormente si viene a formare l'intestino retto, nella porzione anteriore si sviluppa il seno urogenitale. La gemma ureterica rimane in collegamento con il dotto mesonefrico allargato nella porzione terminale e allungato nella porzione più prossimale al dotto dicotomizzandosi in due rami che convergono nella parte centrale più allargata che formerà la futura pelvi renale.

La parte apicale invece presenterà una ulteriore ramificazione di questa dicotomizzazione (4 ordini di ramificazione) che si fonderanno posteriormente a formare i calici maggiori del rene, successivamente si formeranno altre ramificazioni che andranno a formare i calici minori.

Dopo la formazione dei calici minori abbiamo una ulteriore formazione di ulteriori tubuli (circa 3 milioni) detti tubuli collettori che andranno a costituire le piramidi renali, strutture piramidali che si vengono a formare a livello dei calici minori, che andrà poi a collegarsi con le parti escrettrici del rene. Fino qui sono state trattate le porzioni collettrici del rene che convogliano l'urina.

Mentre si formano i tubuli collettori nella parte apicale c'è la formazione di vescicole dal blastema nefranetico che cominceranno ad allungarsi formando dei tubuli che una volta incontrate le ramificazioni dell'arteria mesenterica inferiore, si formerà la capula di Bowmann.

Il tubulo continuerà ad allungarsi formando il primo tratto discendente e poi un tratto ascendente (ansa di Niens), si ha la fusione tra i tubuli del blastema metanefrico con i tubuli collettori.

Nella porzione corticale si trovano i corpuscoli renali con il glomerulo e la capsula di Bowman.

L'ansa di Niens si estende nella porzione midollare arrivando con il suo tratto ascendente nella porzione dove viene raccolta dai tubuli collettori che sboccheranno nei calici e nella pelvi.

Il rene inizialmente occupa una posizione caudale (area lombo sacrale)

Successivamente risale a causa di una differenziale proliferazione e crescita della porzione centrale e dorsale dell'embrione.

Un movimento passivo verso l'alto che induce una diversa vascolarizzazione del rene, degenerano i vasi a livello sacrale e se ne formano dei nuovi in posizione più cefalica.

Ci sono alcune situazioni in cui possiamo trovare delle arterie sovranumerarie che non causano problemi solitamente ma provocano impedimento all'ascesa del rene provocando un rene ectopico (a ferro di cavallo), un rene sovranumerario, la formazione di un dotto comune e i un solo rene.

• FORMAZIONE DELLA VESCICA E SUA RELAZIONE CON GLI URETERI

Inizialmente la gemma ureterica è una gemma derivata dal dotto mesonefrico, che nell'ingrandirsi del seno urogenitale che darà origine alla vescica, si avrà una

proliferazione dorsale di questo epitelio, così da inglobare il dotto mesonefrico.

In questo inglobamento il dotto mesonefrico e la gemma vengono a dividersi, poiché il primo scivolerà in posizione caudale trovandosi al di sotto della vescica.

• FORMAZIONE DELL'APPARATO GENITALE

L'apparato genitale è composto dalle gonadi e dalle vie genitali. Nel maschio troviamo un tubo iniziale molto convoluto, l'epididimo che poi diventando più rettilineo diventerà dotto deferente, che sboccherà poi nell'uretra, c'è una continuità tra testicoli e vie genitali. Questa continuità è però assente nella donna.

Nella donna infatti, l'ovaio sporge nella cavità peritoneale ma non è direttamente in contatto con le vie genitali. Gli ovidotti avvolgono l'ovaio tramite le fimbrie sebbene non continuativamente.

Inizialmente si avrà un sesso indifferente, cioè ci sarà un'iniziale sviluppo dell'apparato genitale in entrambi i sessi.

La prima fase differenziativa si ha quando sulla porzione ventrolaterale del mesonefrio si viene ad ispessire l'epitelio celomatico ed in più si verifica un addensamento-rigonfiamento del mesoderma sottostante detto **cresta genitale**.

Nella femmina dietro la vescica possiamo vedere le vie genitali composte da utero e tube, che si aprono indipendentemente dalle vie urinarie.

Nel maschio invece il dotto mesonefrico darà origine alle vie genitali maschili: epididimo, dotto eiaculatore, dotto deferente.

Nella porzione più anteriore del seno uro-genitale è in collegamento con l'allantoide (un diverticolo dovuto al sacco vitellino che si trova nel peduncolo di connessione in comunicazione con la porzione anteriore del seno uro-genitale, quindi con la vescica.)

Questo dotto, inizialmente cavo, finirà per solidificarsi formando inizialmente un cordone e poi un legamento, l'uaco un legamento vescicale sospensorio che tiene la porzione apicale della vescica collegata alla porzione apicale del corpo.

• SESSO INDIFFERENTE

Dal dotto mesonefrico si forma il dotto paramesonefrico, questo dotto si allunga e si forma per invaginazione

all'ingresso delle cellule in meiosi (fino alla profase).

Le cellule di questi cordoni si vanno a disporre attorno agli ovociti formando i follicoli primordiali.

Nella porzione midollare dell'ovaio non abbiamo perciò formazione di tubuli, nella parte corticale troviamo invece masse di cellule che vanno organizzandosi in follicoli primordiali.

Non si forma una tunica albuginea e la porzione superficiale dell'ovaio non presenta una capsula superficiale e ciò permetterà nel momento in cui questo diventerà funzionante, l'apertura dei follicoli a livello della superficie, rivestita da mesotelio.

• IL DIFFERENZIAMENTO GONADICO

Il cromosoma Y è determinante per il differenziamento di tipo testicolare. All'inizio si pensò che una molecola di superficie detta antigene di istocompatibilità fosse responsabile del differenziamento in senso testicolare.

La dott.ssa McLaren scoprì che una regione situata sul braccio corto del cromosoma Y in un'area detta SRY (sex region Y) codificava per una proteina che è un fattore di trascrizione (TDF) detto fattore di determinazione testicolare.

Il testicolo si differenzia prima dell'ovaio (11^a settimana).

Distinguiamo 2 posizioni dei tubuli mesonefrici rispetto all'abbozzo gonadico, rispettivamente inferiormente e superiormente.

Quelli in prossimità dell'abbozzo gonadico persistono se il differenziamento è di tipo testicolare e si fondono con la rete testis dando origine ai dotti efferenti delle vie genitali.

I tubi mesonefrici sono dorsalmente fusi con il canale longitudinale del dotto mesonefrico che da questo momento si chiamerà dotto di Wolf il quale darà poi origine alle vie genitali maschili.

Nel maschio invece si ha una regressione dei dotti di Mueller.

Nella femmina i tubuli mesonefrici degenerano, mentre nella porzione apicale si formano i dotti paramesonefrici o di Mueller che daranno origine alle fimbrie, all'infundibulum e agli ovidotti mentre la porzione caudale darà origine all'utero.

Il corpo dell'utero viene a formare una cavità unica, mentre i 2/3 inferiori della vagina vengono ad originarsi dal seno uro-genitale ed il terzo superiore è di origine mesodermica.

Non appena i dotti di Mueller vengono in contatto con il seno uro-genitale, si vengono a formare delle evaginazioni solide dette bulbo-senovaginali, che cavitandosi formerà la vagina. Nella porzione terminale rimane l'epitelio del seno uro-genitale che chiude la vagina formando l'imene.

• FORMAZIONE DEI GENITALI ESTERNI

Si forma un abbozzo sulla superficie dell'embrione detto tubercolo genitale; mentre lateralmente alla membrana uro-genitale, si formano due rilievi, uno più esterno composto dalle pieghe uro-genitali e uno più interno costituito dai cercini o rigonfiamenti genitali. Questi rigonfiamenti si sviluppano in modo diverso:

Nel maschio sotto l'azione del testosterone avviene il differenziamento attraverso due meccanismi:

Le cellule del tubercolo proliferano e continuano ad accrescersi in questa porzione più terminale tirando le pieghe genitali sulla parte ventrale, queste pieghe inizialmente formeranno una doccia rivestita da ipoderma, successivamente si fonderanno del tutto, in una struttura cava detta uretra peniena.

Mentre si chiudono le pieghe uro-genitali, i cercini continuano a crescere e vanno a costituire lo scroto.

Il tratto terminale dell'uretra che si trova all'interno del glande è invece di origine ectodermica poiché si origina da un cordone invaginato dall'epitelio di superficie (ectoderma) che venendo a contatto con l'uretra peniena si fonde canalizzandosi.

L'uretra maschile è distinguibile in:

-Uretra prostatica

-Uretra membranosa che quando viene stirata dalle pieghe forma l'uretra

peniena il cui tratto terminale detto uretra balanica è di origine ectodermica

Se non c'è la produzione di progesterone, il programma all'interno dell'embrione tenderà verso il differenziamento in senso femminile.

Mentre il differenziamento maschile, processo attivo dovuto a fattori prodotti dal differenziamento testicolare.

Nella femmina il tubercolo genitale prolifera solo inizialmente per poi fermarsi, creando una sporgenza che darà origine al clitoride.

Le porzioni delle pieghe uro-genitali daranno origine alle piccole labbra e le porzioni dei cercini genitali daranno origine alle grandi labbra.

La vagina viene sempre a formarsi a livello del seno uro-genitale, al di sotto

dell'uretra primitiva. Il seno uro-genitale non verrà poi stirato dalle pieghe e non si chiuderà, ma formerà in alto il vestibolo vaginale, nel quale si apriranno distintamente l'uretere e la vagina.

Tutte queste involuzioni dei dotti mesonefrici nella femmina e dei dotti paramesonefrici nell'uomo possono lasciare alcuni frammenti:

• Nell'uomo-Residui del dotto di Mueller:

Nella porzione alta del testicolo si può trovare una piccola protuberanza detta appendice del testicolo e non è altro che la porzione del dotto paramesonefrico che si trovava in prossimità della gonade in differenziamento.

Sotto al testicolo (paradidimo) o nella porzione più alta dell'epididimo è presente una estoflessione detta appendice dell'epididimo.

A livello della prostata si trova un piccolo diverticolo derivato o dai seni bulbo vaginali o dal punto in cui i seni paramesonefrici avevano preso contatto con il seno uro-vaginale detto otricolo prostatico.

• Nella donna-residui del dotto mesonefrico:

invece della regressione del dotto e dei tubuli mesonefrici, possono rimanere dei piccoli tubuli in prossimità dell'ovaio detti epoforo.

Subito sotto questi possono rimanere anche altre vestigie dette paroforo.

Del dotto possono rimanere vestigie o presso la parete dell'utero o in prossimità vaginale, queste vengono dette residui del dotto di Gardner o cisti di Gardner.

Il testosterone prodotto dalle cellule di Leydig, impedisce la regressione del dotto mesonefrico.

E' secreta anche un'altra sostanza detta fattore anti-Muelleriano che determina la degenerazione dei dotti di Mueller anche detti dotti paramesonefrici

• DISCESA DELLE GONADI

Il testicolo come l'ovaio, originandosi a livello del mesonefro, occuperà inizialmente una posizione addominale e solo in seguito prenderà posto nello scroto, si dice perciò che il testicolo discende.

Questa discesa è determinata dalla formazione e dal successivo accorciamento di un legamento detto tubernaculum.

Il tubernaculum si viene a formare subito dopo la regressione del mesonefro ed ancora la porzione caudale dei testicoli ai cercini.

Accorciandosi, il legamento trascinerà con se' i testicoli che tra il settimo e il nono mesi avranno preso posto nello scroto.

Il tubernaculum ha il suo corrispondente nella donna, nel legamento rotondo dell'ovaio.

Questo sebbene interessi la parte caudale dell'ovaio, determina una minima discesa di questo.

Indice delle Figure Barbieri Carinci:

pag.306 n°2

pag.308 n°4

pag.310 n°5

pag.311 n°6

pag.316 n.10
pag.319 n.12/9
pag.318 n.11
pag.45 n.6
pag.42 n.10
pag.46 n.4
pag.40 n.7
pag.49 n.1
pag.52/53 n.10/11
pag.49 n.8
pag.54 n.12
pag.50 n.9
pag.52 n.10