

38. Giovanni LELLI - Ugo MAROTTA. — **Contributo alla conoscenza dell'ultrastruttura delle fibrille collagene al microscopio elettronico (*)**.

Riassunto. — Gli AA., dopo aver passato brevemente in rassegna le principali nozioni sull'ultrastruttura del collagene al microscopio elettronico, espongono i risultati delle loro osservazioni su fibrille sottoposte all'azione di soluzioni acide.

Fanno presente che, oltre alla striatura trasversale periodica già da tempo nota, le fibrille collagene così trattate mostrano con chiarezza una struttura longitudinale a tipo filamentoso. I filamenti, solo intravisti o supposti da altri ricercatori, hanno una disposizione ordinata, un'andamento ondulato ed una forma nodosa, che sono base della struttura periodica trasversale e forse delle principali caratteristiche fisiche e biologiche delle fibrille.

Amnesso che detti filamenti siano formati da catene molecolari, gli AA. presentano un'ipotetica struttura di essi capace di spiegare almeno in parte i complicati quadri elettronici del tessuto in esame.

Résumé. — Après avoir passé brièvement en revue les principales notions en ce qui concerne l'ultrastructure du collagène au microscope électronique, les A.A. exposent les résultats qu'ils ont obtenu en soumettant les fibrilles à l'action de solutions acides.

Ils font état du fait que les fibrilles du collagène ainsi traitées montrent clairement en plus des stries transversales déjà connues depuis longtemps, une structure longitudinale de nature filamenteuse. Ces filaments, ou bien entrevus ou bien supposés par d'autres chercheurs, montrent une disposition régulière, une allure ondulée et une forme noueuse qui sont à la base de la structure périodique transversale et probablement des principales caractéristiques physiques et biologiques des fibrilles.

En admettant que ces filaments soient formés de chaînes moléculaires, les AA. proposent une structure hypothétique susceptible d'expliquer au moins en partie les tableaux électroniques compliqués du tissu examiné.

Summary. — Having briefly reviewed the main points concerning the ultra structure of collagene as seen with the electron microscope, the authors report results obtained with fibrils subjected to the action of acids.

They have established that the collagen fibrils which have been thus

(*) Comunicazione al Congresso Internazionale di Microscopia Elettronica - Parigi 14-22 settembre 1950.

treated show clearly in addition to the transverse striation already known for a long time, a longitudinal structure of a filamentous type. These filaments only suspected or assumed by other investigators, show a regular arrangement a wavy aspect and a nodular appearance which form the base of the periodic transverse structure and probably also of the principle physical and biological characteristics of the fibrils.

Accepting the theory that these filaments are formed from molecular chains, the authors propose a hypothetical structure which can explain at least in part the complicated electron microscope picture of the tissue examined.

Zusammenfassung. — Die Autoren fassen zunächst kurz die hauptsächlichen Merkmale der unter dem Elektronenmikroskop beobachteten Ultrastruktur des Kollagens zusammen. Darauf beschreiben sie ihre Beobachtungen an der Wirkung saurer Lösungen unterworfenen Fasern.

Sie stellen fest, dass, abgesehen von der schon länger bekannten Querstreifung, die schon behandelten kollagenen Fasern deutlich eine fadenähnliche Längsstruktur aufweisen. Diese Filamente, von andern Autoren bisher nur angedeutet oder supponiert, weisen regelmässige Anordnung, wellenförmigen Verlauf und knotige Struktur auf; diese Eigenschaften bilden die Grundlage der periodischen Querstruktur und vielleicht auch der hauptsächlichsten physikalischen und biologischen Charakteristiken der Fibrillen.

In der Annahme, dass die genannten Filamente aus Molekülketten geformt seien, schlagen die Autoren eine hypothetische Struktur vor, die zum Teil das komplizierte Bild, das die Beobachtung des Gewebes unter dem Elektronenmikroskop ergibt, zu erklären vermag.

Lo studio morfologico dell'ultrastruttura del collagene al microscopio elettronico è argomento di particolare interesse come è dimostrato ormai da numerose osservazioni (HALL, JAKUS e SCHMITT, WOLPERS, GROSS e SCHMITT, LELLI e MAROTTA).

Con ingrandimenti, che oscillano in genere fra i 18.000 e i 70.000 diametri, è stato messo in evidenza che le fibrille collagene presentano la caratteristica di una speciale striatura trasversale dovuta all'alternarsi di segmenti chiari e scuri. Si è parlato di « struttura periodica », dove « periodo » è l'insieme di due di questi segmenti consecutivi.

Una struttura periodica caratteristica nel collagene era stata osservata anche operando con il metodo di diffrazione a raggi X e tale coincidenza sottolinea l'attendibilità di questi risultati.

HALL e Collaboratori (1942), SCHMITT e Collaboratori (1942-43) e SCHMITT hanno costantemente osservato al microscopio elettronico la struttura suddetta sia nel connettivo lasso che compatto, tanto senza colorazione che previa colorazione con acido fosfotungstenico del materiale in esame. WOLPERS (1943-47) l'ha osservata su materiale fissato con acido osmico e preparato mediante tagli a congelazione e frammentazione agli ultrasuoni. PORTER (1949) l'ha messa in evidenza su materiale di cultura di pelle di embrione di pollo. LELLI e MAROTTA (1950) l'hanno potuta riscontrare costantemente e con particolare evidenza nel collagene, che costituisce lo stroma di alcune forme tumorali della mammella. Era evidente tanto su materiale non fissato quanto trattato con formalina 10% per un tempo vario. Lavorando su fibrille collagene del derma della cute umana il materiale non fissato dette a questi AA. reperti generalmente migliori.

La differenza sostanziale fra i due segmenti del periodo pare poggi su una differenza quantitativa nel contenuto di proteine, alto nel disco oscuro e più basso nell'altro. Le conoscenze attuali non permettono di più sulla natura di questa differenza e sul suo significato.

Trattando le fibrille collagene con acido fosfotungstenico, loro colorante elettronico elettivo, SCHMITT (1945) e SCHMITT e Collaboratori (1945) hanno potuto rilevare nelle fibrille collagene del tendine della coda di ratto una « struttura intraperiodica » con presenza di cinque bande, che sono caratteristiche per densità e posizione; NUTTON e BORASKY (1948) ne hanno riscontrate sei in fibrille di pelle di vacca ed anche GROSS e SCHMITT (1948) sei nella pelle umana. Su fibrille collagene dell'epinervio nel ratto SCHMITT e GROSS (1948) descrissero ben sette bande diverse nel periodo.

Poichè le osservazioni al microscopio elettronico sono fatte nel vuoto e su materiale allo stato secco era logico indagare se e quanto queste particolari condizioni influissero sulla struttura periodica fin qui accennata.

GROSS e SCHMITT (1948) col metodo delle « repliche » furono in grado di precisare l'aspetto vero della superficie esterna delle fibrille allo stato fresco. Le fibrille collagene apparvero come cilindri a contorni lisci o forme allungate a sezione ellittica, ma solo pochi dettagli della struttura periodica si resero apprezzabili con questo metodo. L'essiccamento, come la colorazione con acido fosfotungstenico e l'ombreggiatura secondo WILLIAM e WYCKOFF, renderebbe più evidente la struttura periodica.

Ammissa la differenza quantitativa nel contenuto in proteine dei due segmenti, la spiegazione di ciò sta forse nella diversa perdita di acqua di questi durante l'essiccamento. Le zone chiare a minore concentrazione si fanno più sottili e quindi più penetrabili dai raggi elettronici in modo che la struttura periodica ne risulta più evidente.

Possiamo senz'altro concludere che le due bande, chiara e scura del

periodo, fanno parte del quadro elettronico caratteristico degli elementi del collagene.

Per le altre bande secondarie, in precedenza ricordate, che costituiscono la cosiddetta « struttura intraperiodica », un giudizio interpretativo è assai più difficile, potendo rappresentare strutture artificialmente prodotte. Diremo solo che secondo GROSS e SCHMITT la struttura intraperiodica è qualcosa di naturalmente esistente nelle fibrille normali. Secondo WOLPERS invece è un puro artefatto di preparazione o tutt'al più l'espressione di stati fisiologici particolari (primo periodo della vita) o patologici (necrosi secca, infezione mixomatosa del coniglio).

Gli studi fin qui elencati niente hanno messo in evidenza circa particolarità strutturali della fibrilla collagena nel senso della sua lunghezza.

Ma già nel 1942 SCHMITT e Collaboratori, portando l'attenzione all'esame delle estremità sfilacciate di alcune fibrille di tendine di coda di ratto, constatarono l'esistenza a questo livello di esili « filamenti », nei quali era evidente anche presenza di bande caratteristiche con la stessa periodicità assiale delle bande (chiara e scura) della fibrilla intatta. Ciò fece per la prima volta pensare che le fibrille collagene potessero essere formate di elementi filamentosi più sottili, con una struttura periodica identica e disposti in modo da avere una concordanza di fase fra più elementi vicini. Mentre lo spessore di questi filamenti varierebbe fra 50 e 100 Å la loro lunghezza non è invece ancora precisata.

Nelle fibrille intatte tale struttura filamentosa è difficilmente riconoscibile per la stretta coesione fra i filamenti stessi.

Solo con il metodo delle ombre GROSS e SCHMITT (1948) su fibrille di pelle umana poterono mettere abbastanza bene in evidenza una struttura filamentosa longitudinale. Tale reperto si rendeva evidente quando l'ombreggiatura era fatta con particolare direzione delle particelle metalliche all'asse fibrillare. I filamenti si evidenziano in numero differente e precisamente da tre a dieci in punti diversi della fibrilla. Tali filamenti, sempre secondo GROSS e SCHMITT hanno un decorso prevalentemente longitudinale e talora possono essere singolarmente seguiti attraverso un numero diverso di periodi. E' interessante il rilievo che nei punti in cui detti filamenti attraversano le bande scure si ha l'impressione che assumano un aspetto nodoso.

D'altra parte trattando le fibrille dei tendini con acido acetico diluito queste si rigonfiano e liberano dei « filamenti » con le stesse caratteristiche di quelli osservati la prima volta alle estremità sfilacciate delle fibrille da Schmitt e Collaboratori. Questo stesso metodo usato per le fibrille collagene della cute non ha dato risultati altrettanto evidenti.

Nel corso di alcune ricerche per ottenere nel miglior modo possibile sin-

gole fibrille collagene del derma da esaminare al microscopio elettronico, siamo venuti in possesso di microgrammi strettamente attinenti ai quadri ora descritti.

Tentando la separazione delle fibrille e l'allontanamento da queste dei residui di sostanza cementante interfibrillare a mezzo di agenti chimici, specie con l'uso di soluzioni acide ad alto titolo si è ottenuta la scomposizione delle stesse fibrille collagene con quadri morfologici degni di particolare menzione.

Il materiale delle nostre indagini è costituito da frammenti di cute umana prelevata dalla parete addominale e dalla regione pettorale di individui adulti (fra 26 e 40 anni) di sesso diverso, deceduti per cause varie, senza alterazioni particolari dimostrabili a carico della pelle. Il prelevamento dal cadavere è avvenuto fra 24 e 26 ore dalla morte prima dell'inizio evidente di ogni alterazione putrefattiva. Il derma, previo lavaggio in acqua bidistillata, senza alcun trattamento fissativo è stato passato in acido cloridrico diluito per molificare la sostanza interfibrillare e rendere più facile la separazione delle fibrille.

Ci siamo serviti di soluzioni di HCl a concentrazione diversa e precisamente all'1% e all'10/100. Con la soluzione all'1% si assiste quasi subito ad un rigonfiamento del tessuto, che diventa molle, gelatinoso e facilmente lacerabile. Dopo un'azione chimica di durata variabile da 5 a 10 minuti primi, abbiamo lavato il tessuto in acqua bidistillata e poi con aghi e lancette adatte siamo passati alla dilacerazione senza incontrare difficoltà. E' seguito un nuovo lavaggio con acqua bidistillata ricambiata tre volte sempre mediante centrifugazione del materiale a 2500 giri per tre minuti.

La sospensione più o meno omogenea così ottenuta è stata trasferita mediante ansa di platino sul portaoggetti del microscopio elettronico ed ombreggiata al cromo secondo la tecnica di WILLIAM e WYCKOFF.

I risultati dell'osservazione sono i seguenti.

Sul materiale trattato con soluzione di HCl all'1% tutte le fibrille sono apparse più o meno notevolmente alterate con modificazioni di grado diverso in rapporto alla durata ed all'azione più o meno diretta della sostanza chimica sugli elementi del tessuto.

Dall'osservazione di numerose fibrille abbiamo potuto in certo modo ricostruire e documentare con microgrammi elettronici le varie probabili tappe delle modificazioni conseguenti all'azione della soluzione acida. Dove l'azione è stata più blanda si rileva una specie di perdita di tono della fibrilla, che da cilindrica prende un aspetto quasi nastriforme (figg. 1, 2 e 3) con varie ondulazioni e angolature fino ad un aspetto quasi segmentario (figg. 2 e 3). Si aggiunge un rigonfiamento più o meno apprezzabile degli

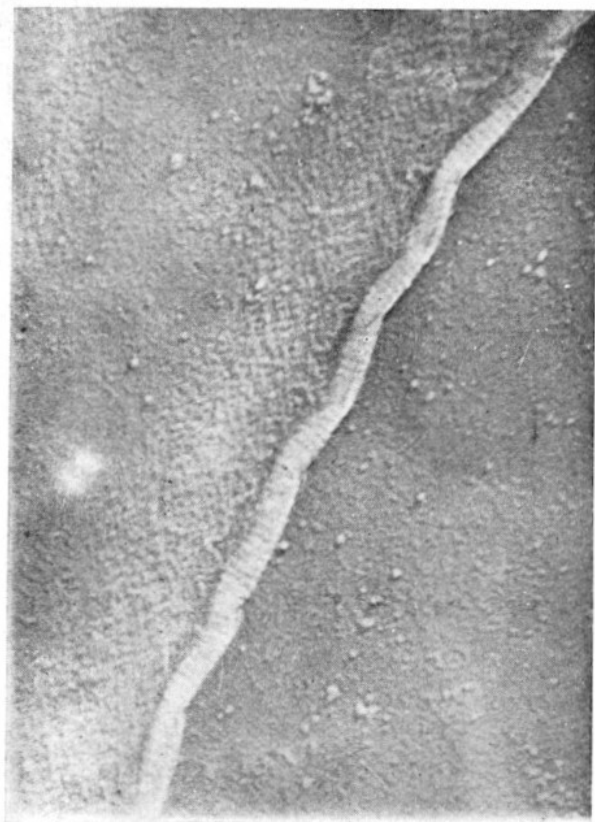


Fig. 1.
Fibrilla collagena — 1:18.000 — Aspetto
nastriforme.



Fig. 2.
Fibrilla collagena — 1:18.000 — Aspetto
nastriforme.

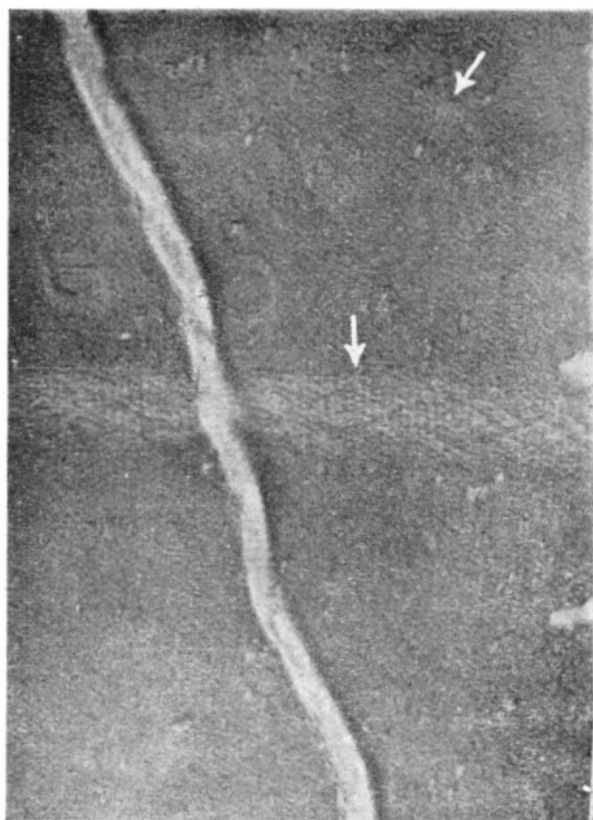


Fig. 3.
Fibrilla collagena — 1:18.000 — Fibrilla
nastriorme e fibrilla dissociata con aspetto
nodoso dei filamenti.

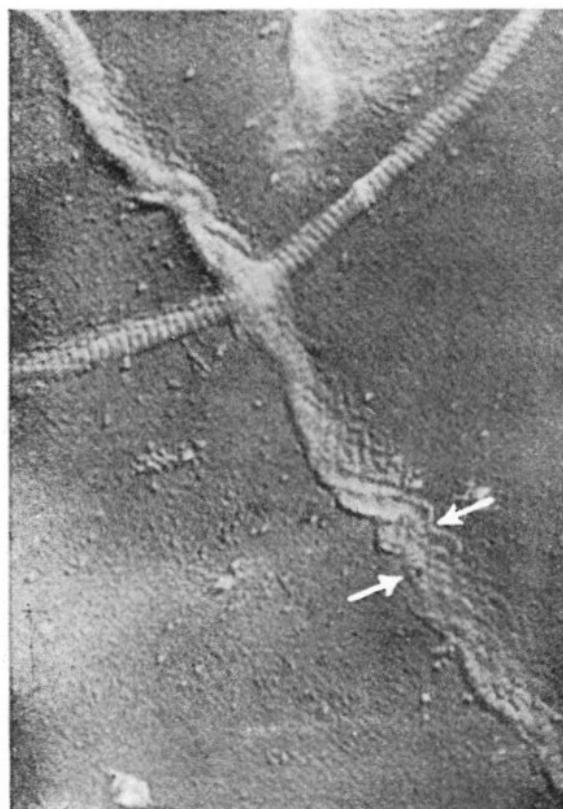


Fig. 4.
Fibrilla collagena — 1:18.000 — Le frec-
cie indicano la struttura filamentosa e la
presenza della struttura periodica nei fi-
lamen:i.

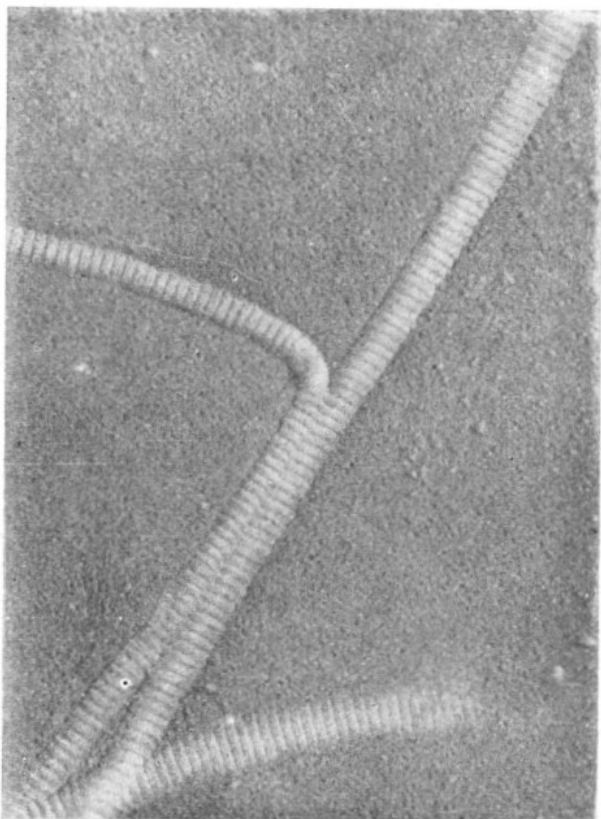


Fig. 5.
Fibrilla collagena — 1:18.000 — Netta evidenza della struttura periodica trasversale.

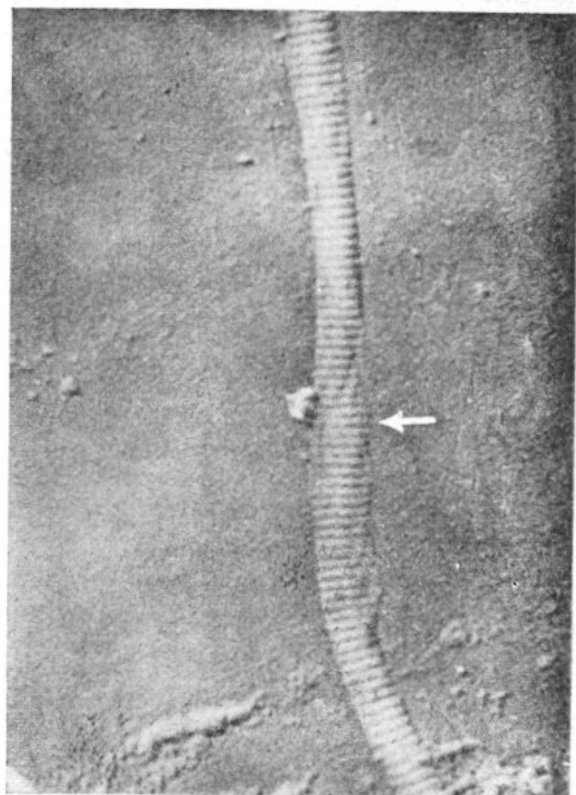


Fig. 6.
Fibrilla collagena — 1:18.000 — Aspetto nastriforme su un breve tratto.

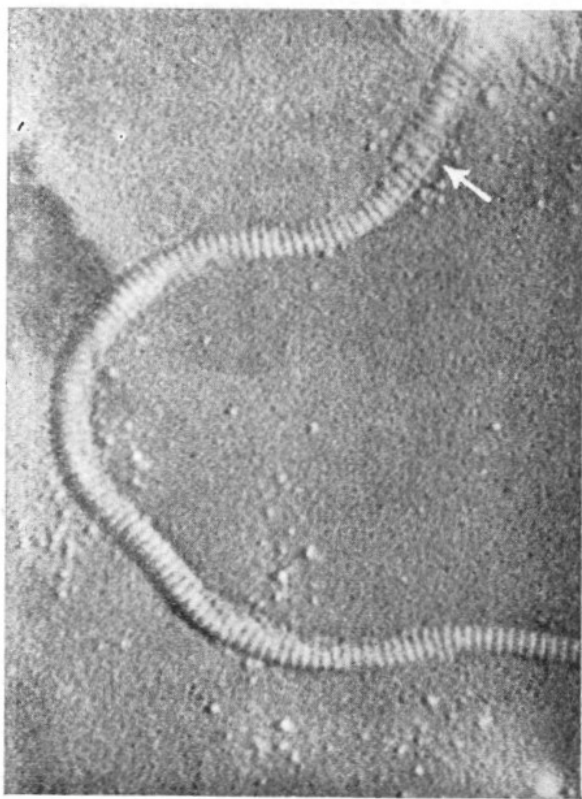


Fig. 7.
Fibrilla collagena — 1:18.000 — Aspetto nastriforme su un breve tratto.

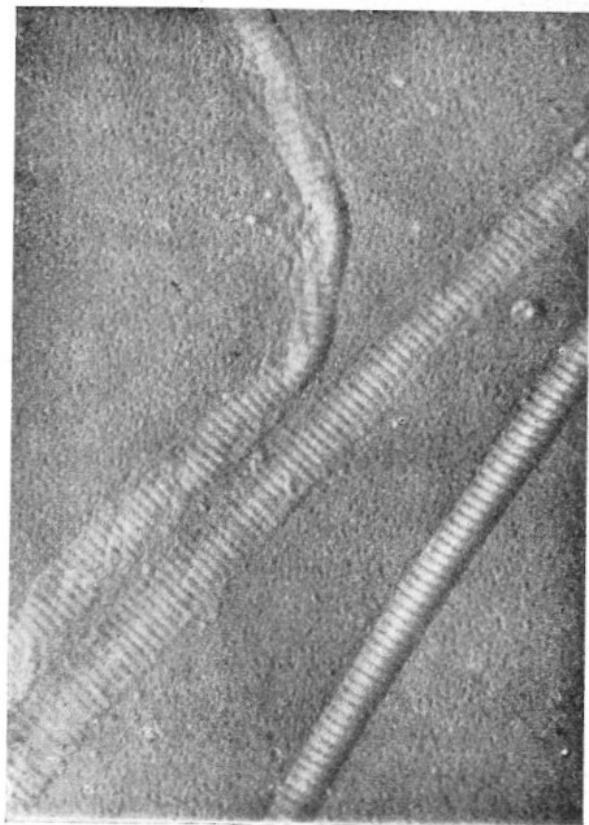


Fig. 8.
Fibrille collagene — 1:18.000 — Aspetto nastriforme diffuso.

elementi fibrillari; ma tuttavia la struttura pericolosa trasversale si mantiene in genere in tutta la sua evidenza.

Dove l'azione chimica si è fatta più risentire i margini delle fibrille cominciano a perdere la loro regolarità, si fanno meno netti, la fibrilla si allarga e si comincia a intravedere a questo livello una striatura longitudinale più o meno manifesta con filamenti a decorso leggermente ondulato (fig. 4).

Sotto un'azione acida ancor più intensa la fibrilla tende a risolversi in filamenti per maggiore estensione. I filamenti hanno decorso ondulato, sono disposti quasi parallelamente con una lunghezza variabile. Le fibrille così trasformate non rappresentano un'entità unica, ma la loro struttura periodica è ancora riconoscibile nei filamenti, specie là dove questi non sono ancora del tutto separati fra loro (fig. 4). I filamenti presentano appunto nella loro lunghezza una struttura caratteristica con aspetto quasi nodoso, dovuto ad ingrossamenti periodici strettamente corrispondenti alle bande più dense delle fibrille. Ciò è evidentissimo anche in uno dei nostri microgrammi elettronici (fig. 3) dove una fibrilla appare completamente scomposta in filamenti su tutta la sua estensione. I filamenti mostrano qui con chiarezza il loro aspetto nodoso, il decorso ondulato e la disposizione relativamente parallela almeno di alcuni. Dato che sul fondo di alcuni microgrammi è dato di riscontrare granuli di forma e grandezza regolare, talora disposti a costituire dei filamenti simili a quelli precedentemente descritti (fig. 3), c'è da pensare che per azione più prolungata della soluzione cloridrica sulle fibrille si possa avere addirittura la scomposizione di ognuna di queste in filamenti isolati fino allo spezzattamento granulare.

Adoperando la soluzione di HCl all'1‰ i risultati sono stati su per giù identici. Soltanto che il rigonfiamento del tessuto e l'aspetto gelatinoso insorgono più lentamente ed abbiamo prolungato l'azione chimica fino a 10-20 minuti primi onde ottenerli in maniera evidente. Il tessuto è stato allora dilacerato minutamente ed i frammenti più volte lavati in acqua bidistillata e centrifugati per separare le impurità.

La sospensione del materiale così ottenuto, distribuita sui portaoggetti del microscopio elettronico, essiccata ed ombreggiata al cromo ha permesso il rilievo di fibrille connettivali non alterate ma completamente libere da sostanza interfibrillare ed ottime per lo studio della struttura periodica apparsa appunto con eccezionale chiarezza (fig. 5).

Quando l'azione chimica è stata più intensa abbiamo potuto rilevare nei microgrammi elettronici fibrille di aspetto nastriforme, talvolta solo su brevi tratti (figg. 6, 7) talora invece su vasta estensione (fig. 8, 9). Costantemente è pure presente un rigonfiamento delle fibrille e oltre all'aspetto ondulato della loro superficie un accenno più o meno manifesto della struttura fila-

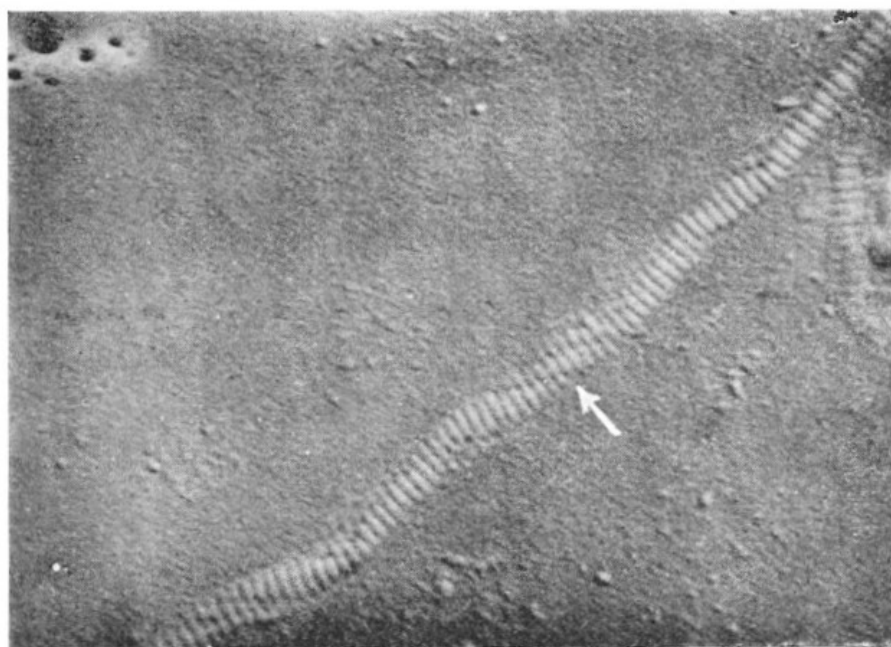


Fig. 9.
Fibrilla collagena — 1:18.000 — Aspetto nastroforme diffuso.

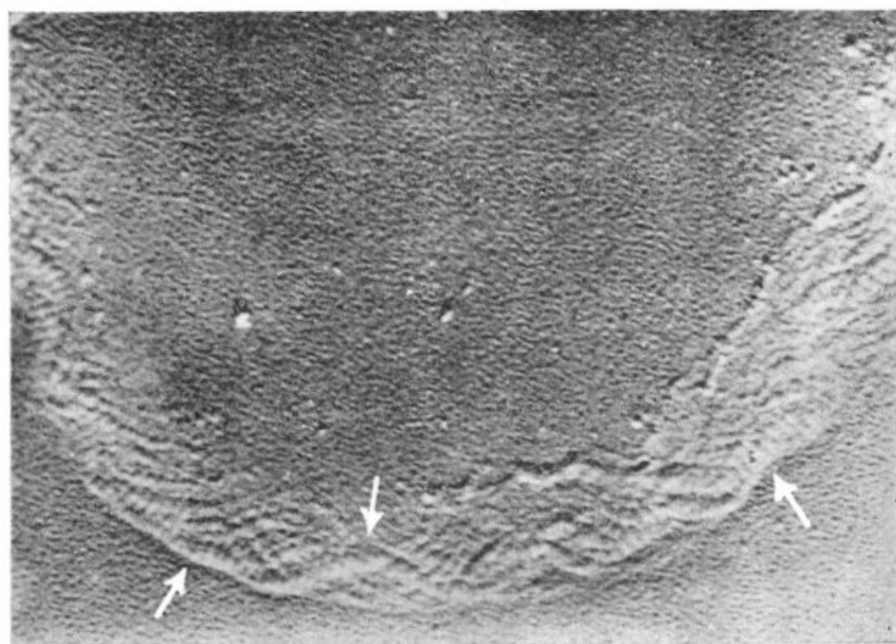


Fig. 10.
Fibrilla collagena — 1:18.000 — Dissoluzione con persistenza
della struttura periodica trasversale.

mentosa longitudinale. In tutte le fibrille esaminate è costante la persistenza della struttura periodica nonostante le modificazioni sopra accennate ed anche su fibrille in completa dissoluzione (fig. 10).

Queste nostre osservazioni si riallacciano a quelle precedentemente riferite su una probabile struttura in direzione laterale sulle fibrille del collagene e mettono in chiara luce una costituzione « filamentosa » almeno per ciò che concerne il derma della cute umana.

Dallo studio dei nostri numerosi microgrammi elettronici altri dati possono essere desunti per una conoscenza più profonda dell'ultrastruttura degli elementi in esame.

E' confermata l'esistenza di una fortissima adesione dei filamenti fra loro con una probabile sostanza interfilamentosa cementante. E' certamente su questa che si esercita l'azione della soluzione acida da noi usata, determinando prima il rigonfiamento e poi la dissoluzione con liberazione dei filamenti. Il decorso ondulato di questi, specie dove la scomposizione della fibrilla non è completa, rende verosimile un regolare attorcigliamento di essi nella fibrilla medesima.

Nelle fibrille a diverso grado di risoluzione si osserva che detti filamenti sono attorcigliati fra loro in numero vario (più frequentemente 2-3-4) per costituire degli aggruppamenti filamentosi (visibili bene nella fig. 4). Questi a loro volta si uniscono in numero vario e attorcigliandosi vengono ad aderire tenacemente fra loro per costituire la fibrilla collagena. Ne deriva una struttura che ricorda quella artificiale delle grosse funi di canapa e bene rispondente al fine fondamentale della capacità massima di resistenza alla trazione.

Elemento importante e costantemente dimostrabile nel nostro materiale è rappresentato anche qui dalla persistenza della struttura periodica trasversale nelle fibrille collagene pur del tutto scomposte in singoli filamenti (fig. 3).

Di particolare interesse il rilievo che nelle fibrille dissociate le bande più dense della struttura periodica si scompongono in catenelle di nodulini regolarmente disposti. Tali nodulini appartengono ai filamenti, sono situati a distanza uguale e, nonostante il decorso ondulato di questi, hanno disposizione rettilinea. Ne risulta che i filamenti con aspetto regolarmente nodoso e ondulazione periodica sono disposti in modo tale che le parti ispessite vengono a corrispondersi ed a formare le zone più dense della struttura periodica delle fibrille.

In conseguenza le zone meno dense risulteranno formate dall'insieme delle parti più sottili dei filamenti stessi. Ma al microscopio elettronico non

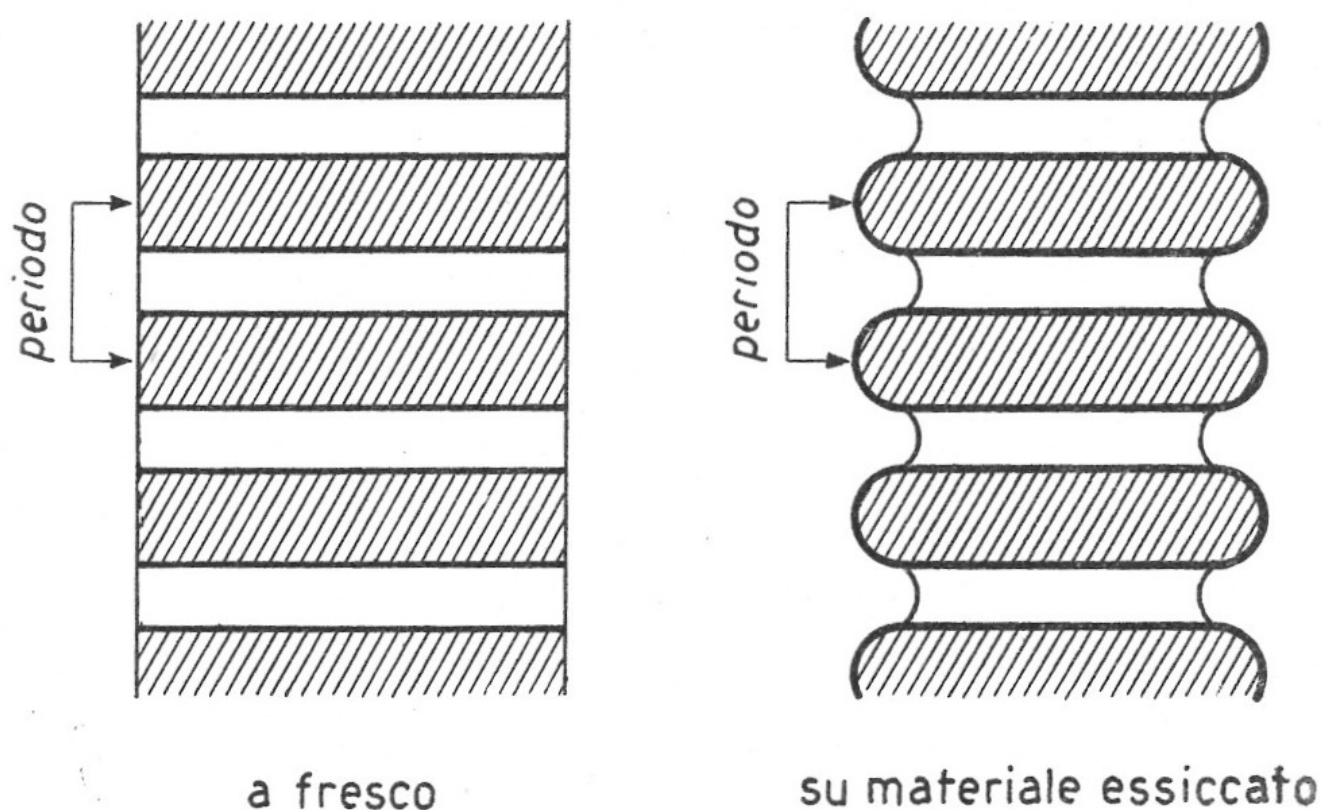


Fig. II

è stato possibile mettere in evidenza questi dettagli con altrettanta chiarezza.

Dai rilievi fatti si può senz'altro concludere che la fibrilla collagena allo stato secco si presenta costituita da brevi segmenti di diversa larghezza corrispondenti alle bande chiare e scure della struttura periodica — almeno per quanto riguarda il derma della cute umana —. Le osservazioni di GROSS e SCHMITT con il metodo delle repliche non discordano sostanzialmente, poichè nell'essiccamento le parti a minore concentrazione proteica o dischi chiari della struttura periodica debbono necessariamente riportare la massima retrazione per la maggior perdita di acqua.

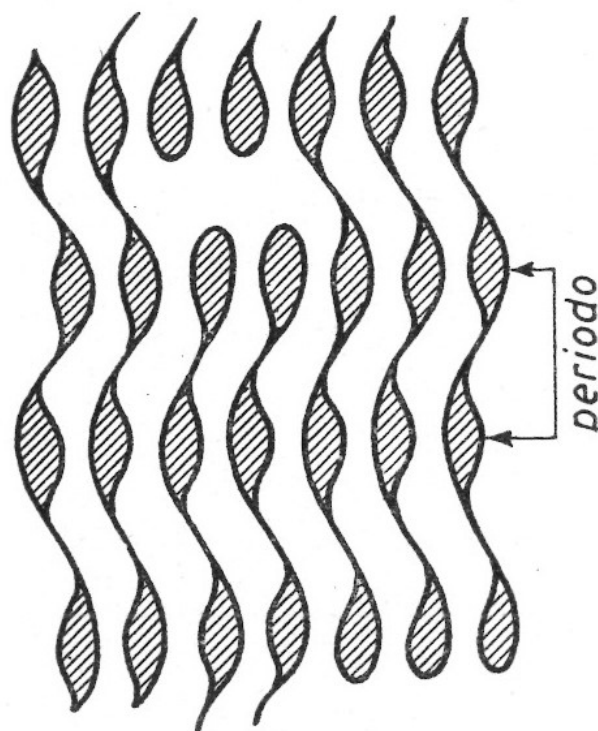
L'ultrastruttura della fibrilla collagena nel senso fin qui esposto risponde a due criteri fondamentali della miglior funzione per quanto riguarda la resistenza alla trazione, la pieghevolezza e la possibilità di un relativo allungamento. L'alternarsi di zone di varia densità facilita senz'altro la flessibilità degli elementi vuoi che la struttura delle fibrille sia quella rilevata da GROSS e SCHMITT con il metodo delle repliche vuoi che possa invece realmente essere quella osservata dagli altri AA. e da noi.

In questo secondo caso l'aspetto delle fibrille è paragonabile a quello dei tubi di « tombac » o « tubi flessibili », che dalla loro forma caratteristica attingono in parte il coefficiente di flessibilità e di comprimibilità mancante negli altri.

I seguenti disegni schematici, ricavati in parte dai nostri microgrammi elettronici, tendono a fissare con maggior chiarezza i probabili aspetti della ultrastruttura delle fibrille collagene del derma della cute umana.

Circa il significato dei filamenti messi in rilievo quali costituenti delle fibrille collagene il concetto espresso da GREGOIRE (1950) e da altri AA. è da noi condiviso. Essi rappresenterebbero delle catene di polipeptidi allineate in fasci di spessore variabile.

BRETSCHIEDER (1950), studiando al microscopio elettronico la capsula or-



fibrilla dissociata
in filamenti

Fig. 12

ticante del *Corynactis viridis*; trovò nella sottile membrana la presenza di fibrille con diametro di circa $90 \text{ \AA}$ e fornite di una regolare striatura trasversale periodica. Esprime il concetto che dette fibrille siano fatte di proteine e che la striatura trasversale sia in rapporto all'alternarsi di parti più spesse e meno spesse, dove le catene molecolari sarebbero pieghettate su se stesse (stato α o più spesso) oppure distese (stato β o meno spesso). ASTBURY (1933) nella cheratina con il metodo della diffrazione con i raggi X aveva già rilevato la forma pieghettata α e la forma distesa β , dimostrando che una forma può passare nell'altra.

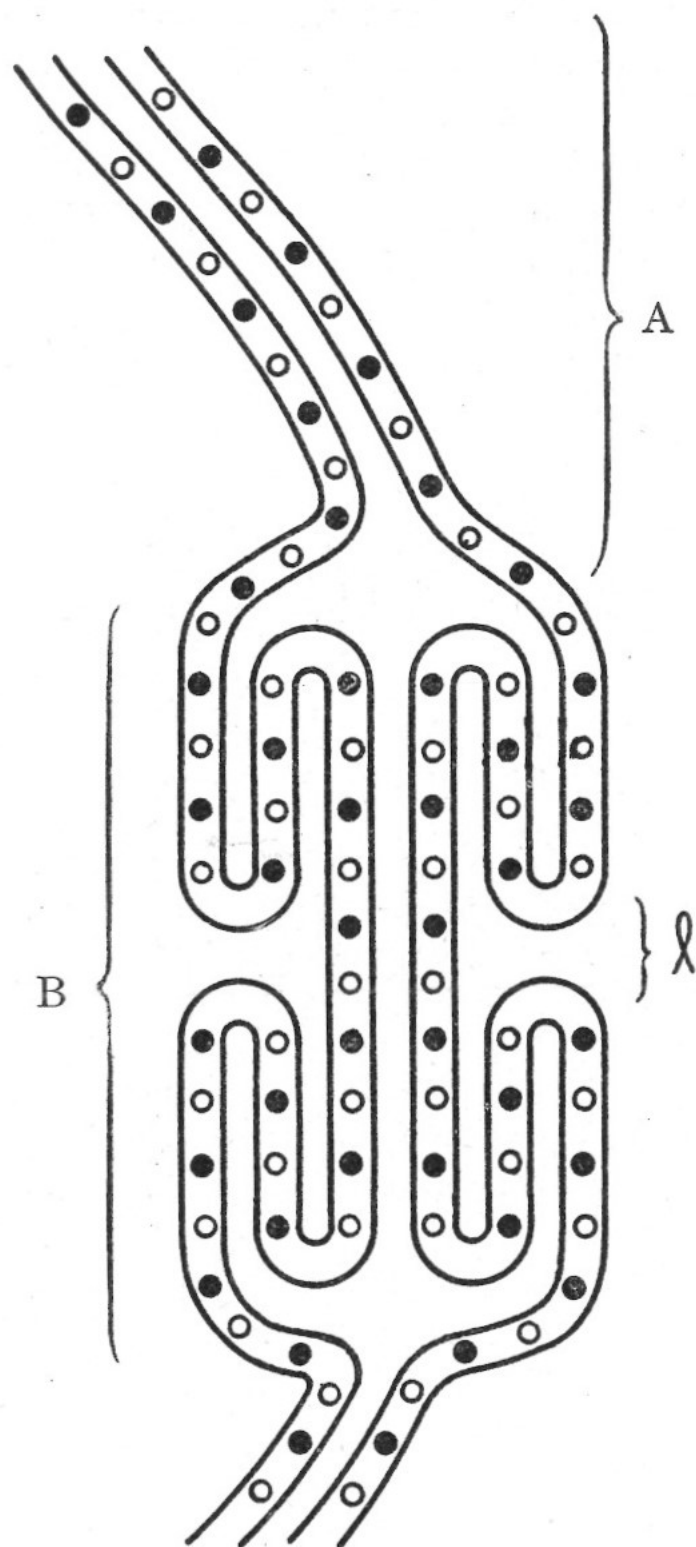


Fig. 13

BRETSCHIEDER riporta nel suo lavoro un geniale schema di Ambrose (1949), il quale, seguendo le idee di ROBINSON, tenta di riprodurre il modo e la formazione di questa pieghettatura di più o meno lunghe catene proteiche.

Secondo questa concezione ogni singola catena molecolare delle bande β

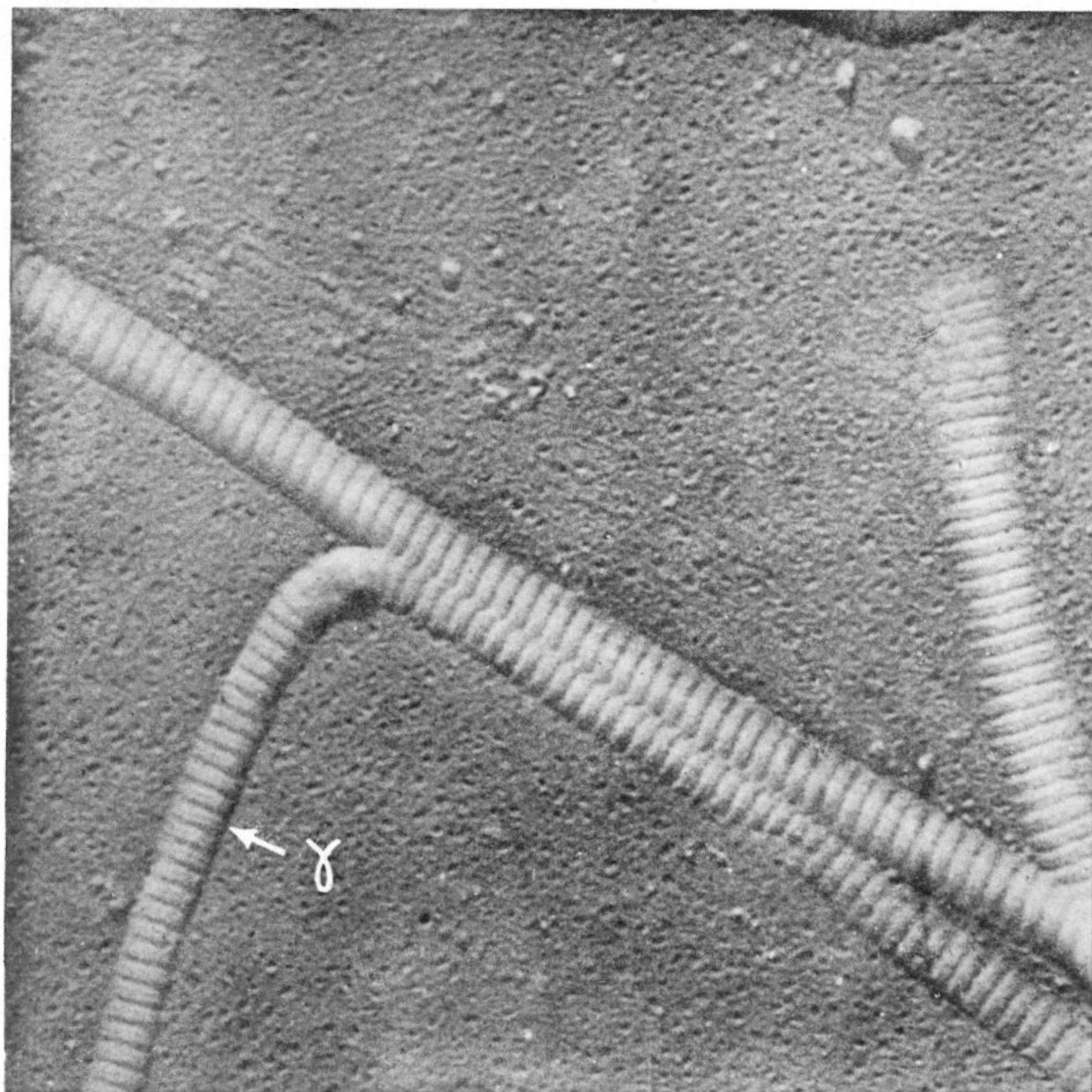


Fig. 14.

Fibrille collagene — 1:36.000 — La freccia indica la zona γ .

ripiegata su sè stessa tre volte a livello delle bande A, spiegherebbe nell'osservazione al microscopio elettronico la dispersione maggiore degli elettroni sulle bande A e da ciò l'aspetto più scuro di esse nei microgrammi.

L'ipotesi delle catene molecolari distese o pieghettate ha secondo BRETSCHNEIDER il vantaggio di spiegare facilmente l'elasticità, il mantenimento della tensione o contrattilità, l'allungamento e l'accorciamento di queste strutture, poichè la forma α può passare nella forma B e viceversa. I risultati delle ricerche di WOLPERS (1944) sulle fibrille collagene sottoposte a trazione possono spiegarsi in parte con queste concezioni.

Tale ipotesi può essere applicata anche all'ultrastruttura dei filamenti che compongono le fibrille collagene del derma umano.

E' infatti ammissibile che i filamenti siano costituiti da fasci di catene molecolari e che le parti più spesse di essi corrispondano a bande A. Seguendo questa concezione abbiamo ideato il disegno schematico qui sotto riprodotto. Nella parte centrale della zona A si può rilevare come le catene molecolari per un breve tratto non siano ripiegate su sè stesse. Si tratta di una breve zona, che chiameremo γ .

Dato che le zone dense della struttura periodica delle fibrille sono fatte dalla riunione delle parti spesse di più filamenti ossia di zone A, l'architettura molecolare da noi proposta spiega anche il significato della breve zona di minore densità presente spesso nel mezzo delle bande più dense del periodo (fig. 14). Si tratta infatti senz'altro della zona γ strutturalmente simile alla zona B, poichè anche in essa al microscopio elettronico la dispersione di elettroni è minore che in A.

Da quanto sopra si conclude che nelle fibrille collagene, oltre ad una struttura trasversale, esiste anche una struttura filamentosa longitudinale. Questa può essere messa in evidenza con più metodi.

I filamenti mostrano una disposizione regolare, un decorso ondulato ed una forma nodosa, che sono a base della struttura periodica trasversale e probabilmente anche delle principali caratteristiche fisiche e biologiche delle fibrille.

L'ipotesi che esistano delle catene molecolari con una disposizione caratteristica nei filamenti, tale che questi ultimi riunendosi, siano in grado di determinare la struttura periodica delle fibrille, è presentata come una supposizione, che avrà forse più interesse se verrà considerata e studiata dal punto di vista chimico anzichè morfologico.

Roma - Istituto Superiore di Sanità.

BIBLIOGRAFIA

- 1) AMBROSE, ELLIOTT e TEMPLE - Nature 163, 1949.
- 2) ASTBURY - Fundamentals of fibre structure - Oxford 1933.
- 3) BOORRIES v. - Die Uebermikroskopie - Verlag Werner Saenger - Berlin 1949.
- 4) BRETSCHNEIDER - Mikroskopie - 5, 15, 1950.
- 5) DE ROBERTIS, NOWINSKI e SAEZ - General Cytology - Saunders Company Philadelphia 1950.

- 6) FREY - WYSSLING - Submicroscopic Morfology of Protoplasm and its Derivatives - Elsevier Publishing Company - N. York 1948.
 - 7) GRÉGOIRE - Microscope Electronique et Recherche Biologique Masson, Paris 1950.
 - 8) GROSS e SCHMITT - J. Exper. Med. 88, 5, 555; 1948.
 - 9) HALL, YAKUS F. SCHMITT - J. Am. Chem. Soc. 64, 1234, 1942.
 - 10) LELLI e MAROTTA - Rendiconti Istituto Superiore di Sanità, Roma 13, 1950.
 - 11) NUTTON e BORASKY - Citato da Grégoire.
 - 12) PORTER - Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 1949.
 - 13) ROBINSON - Citato da Bretschneider.
 - 14) SCHMITT, HALL e JAKUS - J. Cell. Comp. Physiol. 20, 11, 1942.
 - 15) SCHMITT, HALL e JAKUS - Biol. Symp. 10; 261, 1943.
 - 16) SCHMITT, HALL, JAKUS - J. appl. Phys. 16, 263, 1945.
 - 17) WILLIAM e WYCKOFF - J. appl. Phys. 17, 23, 1946.
 - 18) WOLPERS - Virch. Arch. 312, 292, 1944.
-