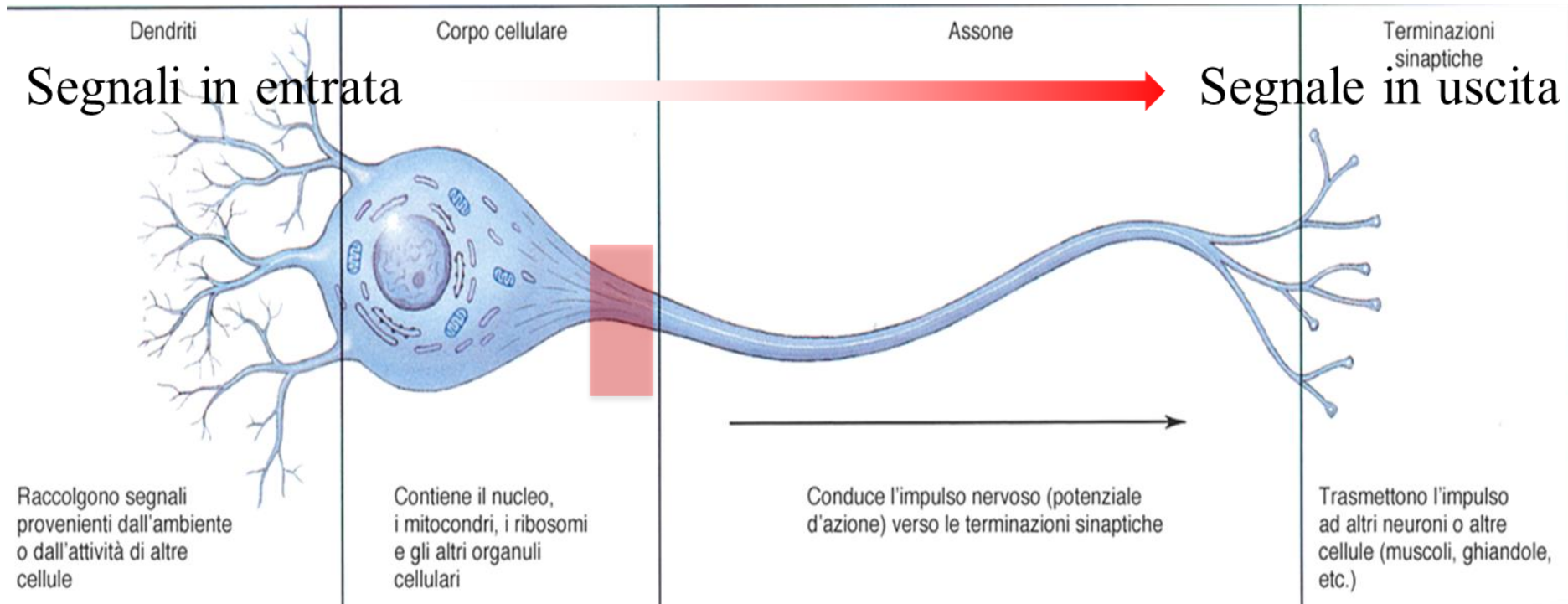


IL NEURONE: unità
strutturale e funzionale del
sistema nervoso



NEURONI: cellule polarizzate, differenziate terminalmente

- La maggior parte è costituita da diverse regioni specializzate con funzioni diverse: corpo cellulare, dendriti e assone.
- Sono elettricamente eccitabili; hanno un diametro compreso tra i 5 e i 150 μm .
- Sono rivestite da cellule di sostegno lungo tutto il loro decorso
- Comunicano tra di loro e/o con gli organi bersaglio grazie a messaggeri chimici da loro stessi elaborati



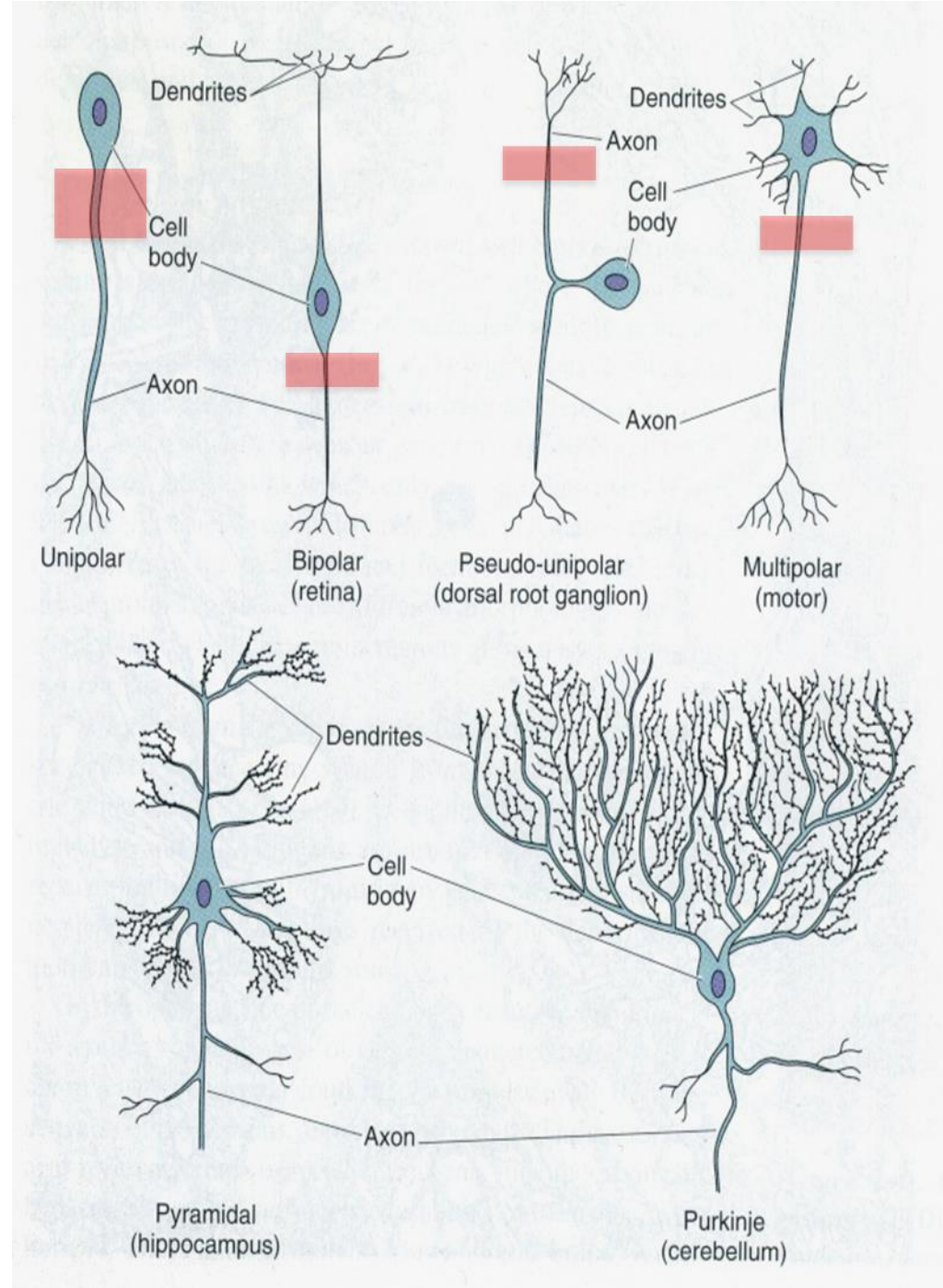
Classificazione neuroni in base alla struttura

UNIPOLARI, un prolungamento che finge da assone (mucosa olfattiva)

PSEUDOUNIPOLARI, con un unico prolungamento che si ramifica (neuroni dei gangli spinali, gangli encefalici)

BIPOLARI: due prolungamenti (neuroni della retina, etc)

MULTIPOLARI: i più comuni, provvisti di molti dendriti (motoneuroni, cellule del Purkinje). Corpo cellulare con forma diversa e diversa estensione dell'albero dendritico

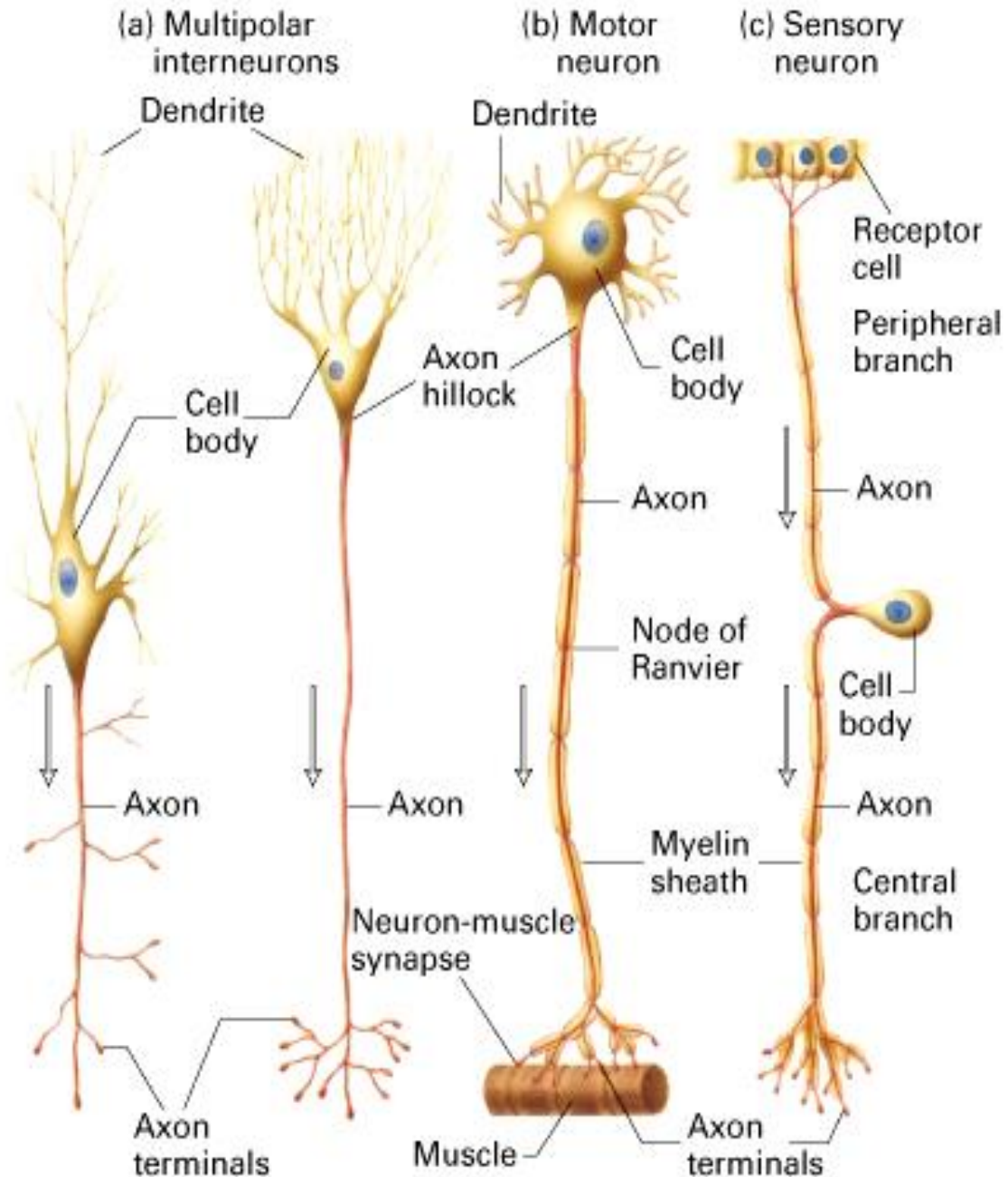


Classificazione neuroni in base alla funzione

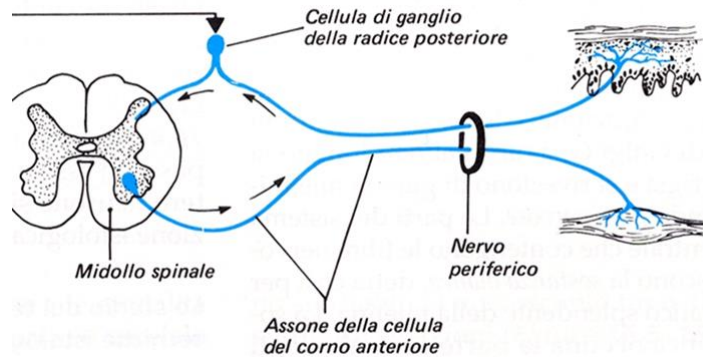
Neuroni motori (efferenti somatici o viscerali): innervano e controllano muscoli, ghiandole e altre strutture periferiche; sono neuroni *multipolari*

Neuroni sensitivi (afferenti somatici o autonomi): specializzati nella ricezione degli stimoli; neuroni *pseudounipolari*, *bipolari*

Interneuroni (integrativi, la maggior parte dei neuroni): collegano tra loro altri neuroni

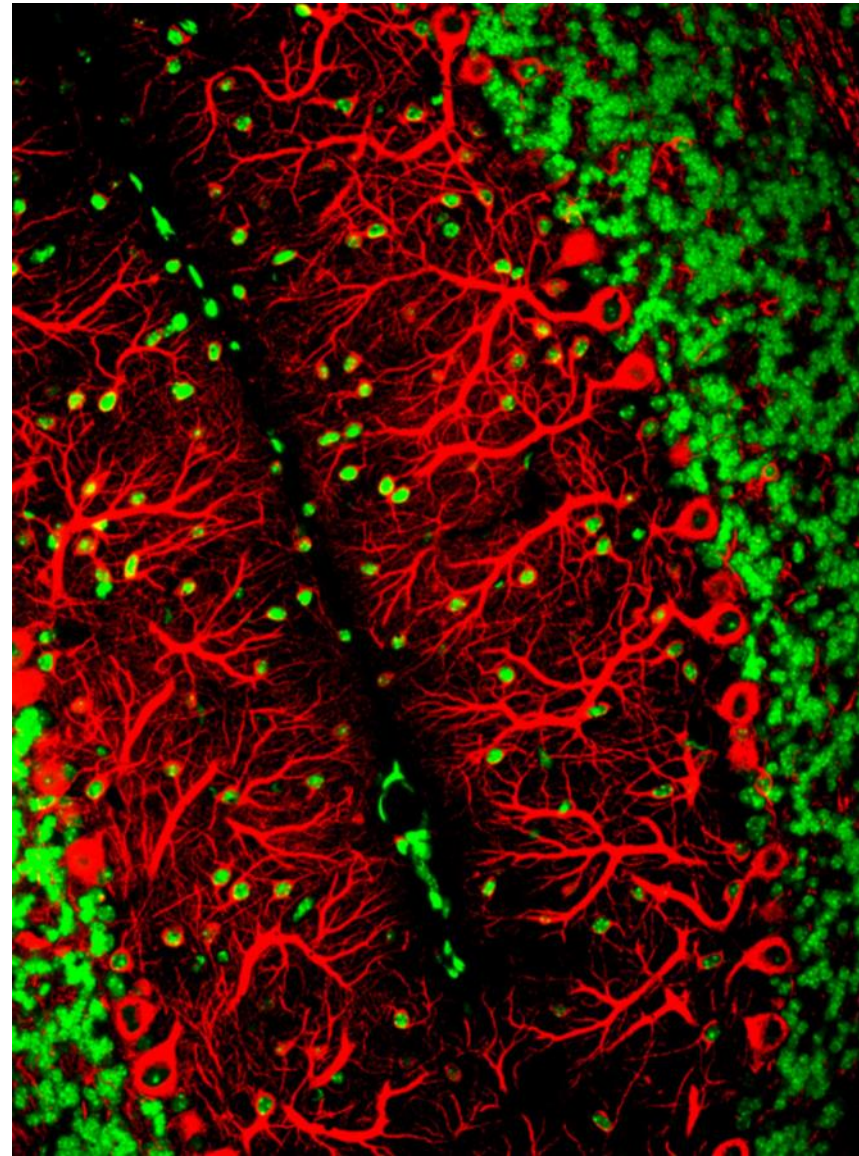


Altra classificazione, **in base alla lunghezza e al comportamento dell'assone multipolare ...**



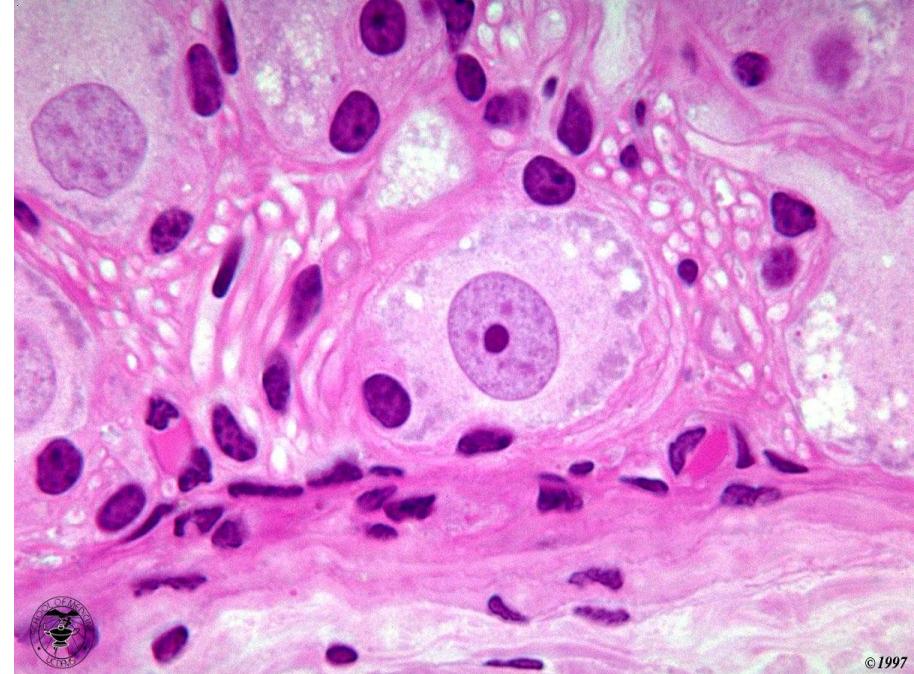
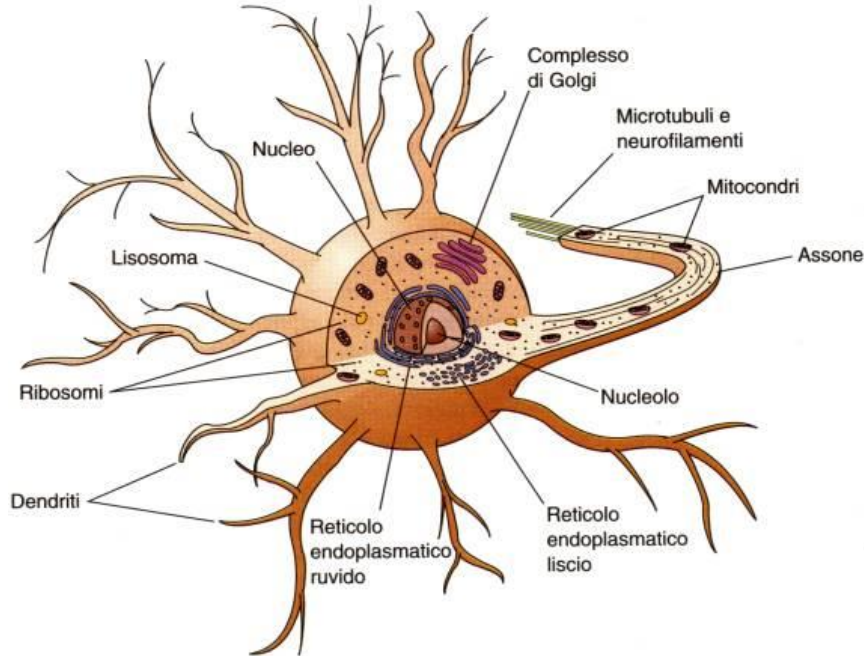
Neuroni del I tipo di Golgi: lungo assone che ha origine nella sostanza grigia, attraversa la sostanza bianca (*es: cellule del Purkinje*)

Neuroni del II tipo di Golgi: corto assone che termina nella sostanza grigia (non entra nella sostanza bianca e non entra in un nervo) e si ramifica ripetutamente (*es: alcuni neuroni di midollo spinale, corteccia etc.*):



NEURONE: *Corpo cellulare (o soma o pirenoforo)*

Le caratteristiche citologiche riflettono l'intensa attività metabolica: sono state descritte da Golgi e Cajal

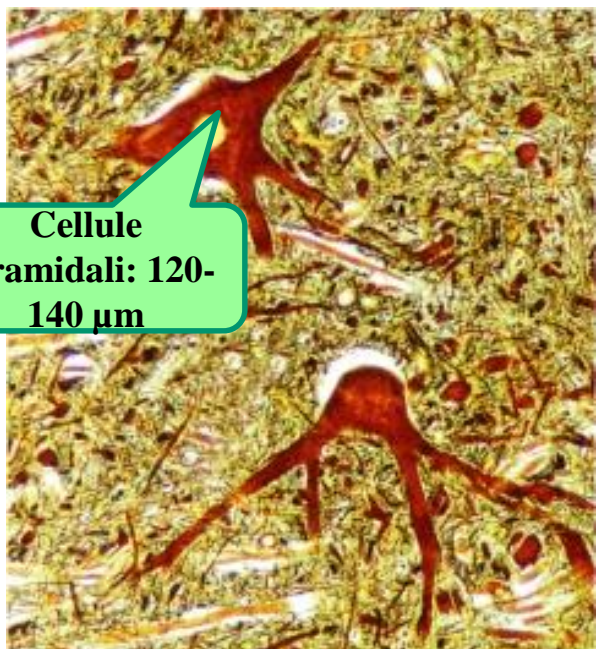


Nucleo: centrale, voluminoso, “vescicoloso”, con nucleolo ben visibile

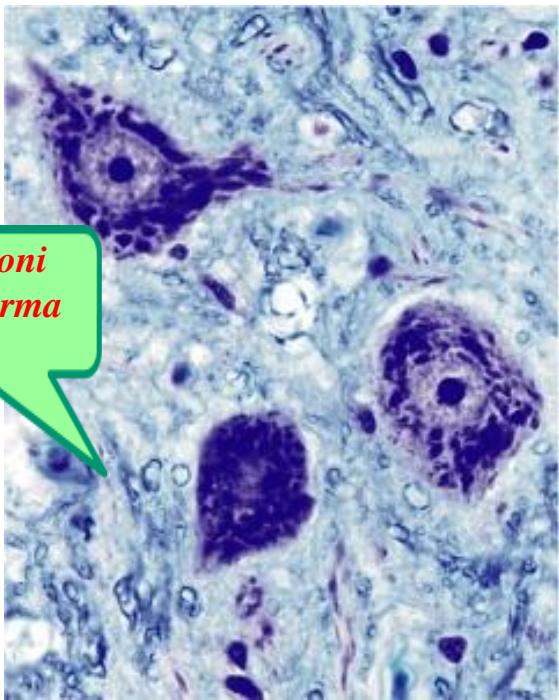
Citoplasma perinucleare o pericarion:

- **RER** molto sviluppato (sostanza di Nissl o sostanza tigroide basofila; manca a livello del monticolo assonico) per pp di membrana e di secrezione.
- **REL**, **apparato del Golgi** (abbondante), **lisosomi**, **granuli di lipofuscina** (*residui delle reazioni di ossidazione nei lisosomi che si accumulano in cellule post-mitotiche*)
- **Mitocondri** numerosi

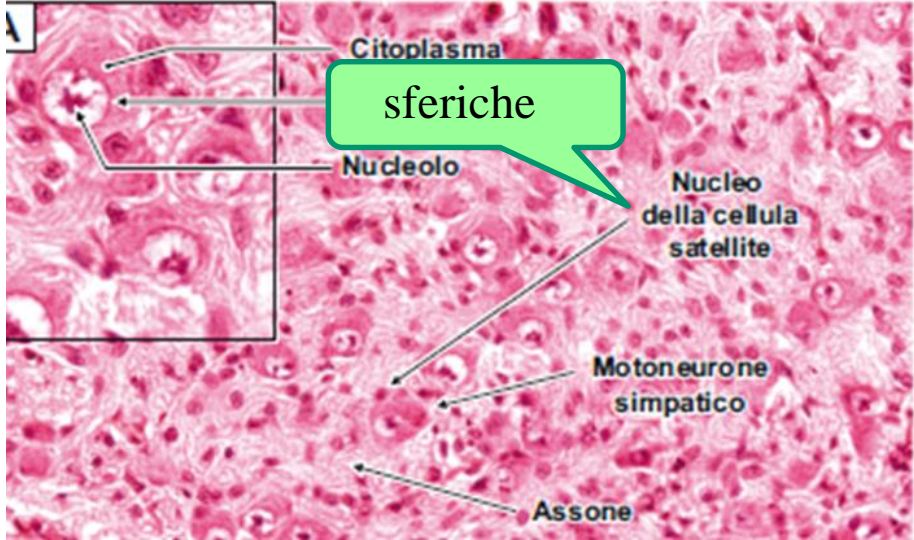
Il corpo cellulare del neurone può avere dimensioni e forme diverse stellata, piroforme, sferica, ovoidale, fusiforme, piramidale



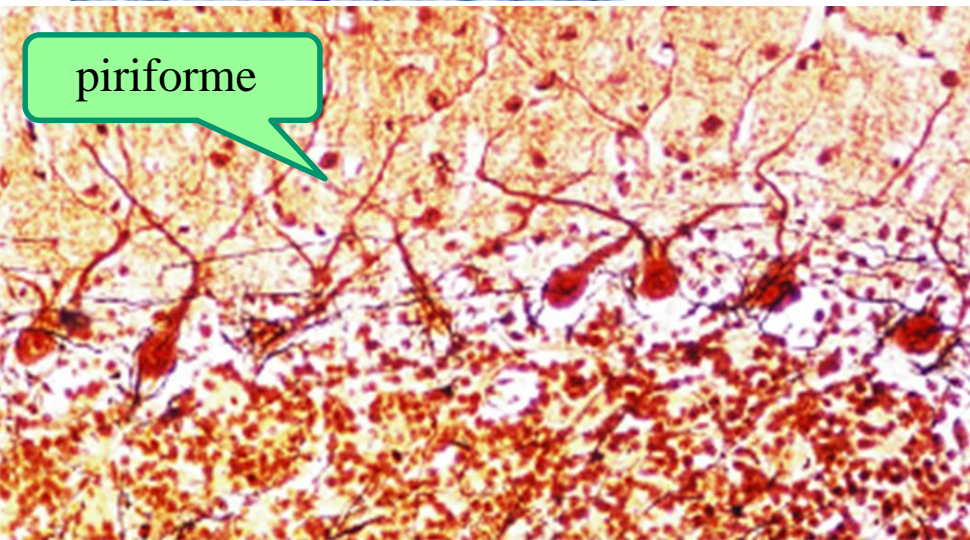
Cellule piramidali: 120-140 µm



Motoneuroni spinali: forma stellata



sferiche



piriforme

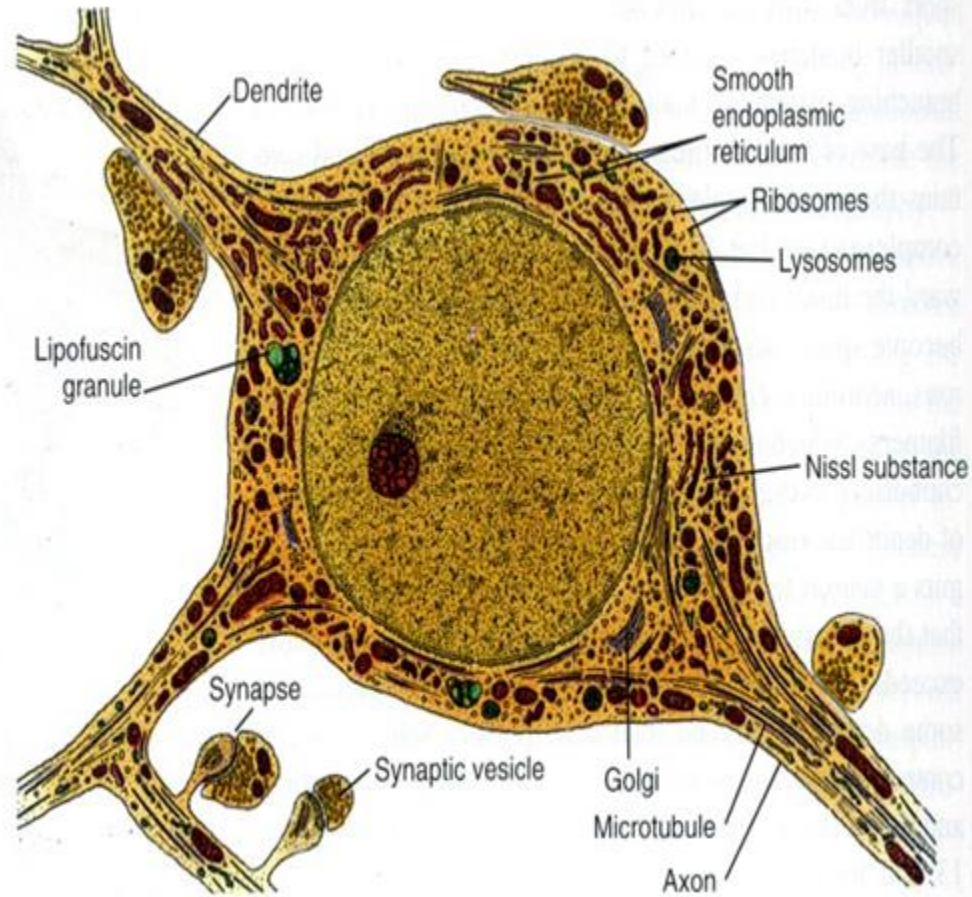
Neurone: Citoscheletro

Filamenti intermedi di 8-12 nm e lunghi alcuni μm , quali la **vimentina**, la **nestina** (cellule immature). Nei neuroni maturi sono detti **neurofilamenti**

Neurotubuli (o microtubuli) di circa 15 nm, conferiscono forma, polarità; nell'assone permettono il trasporto intracellulare.

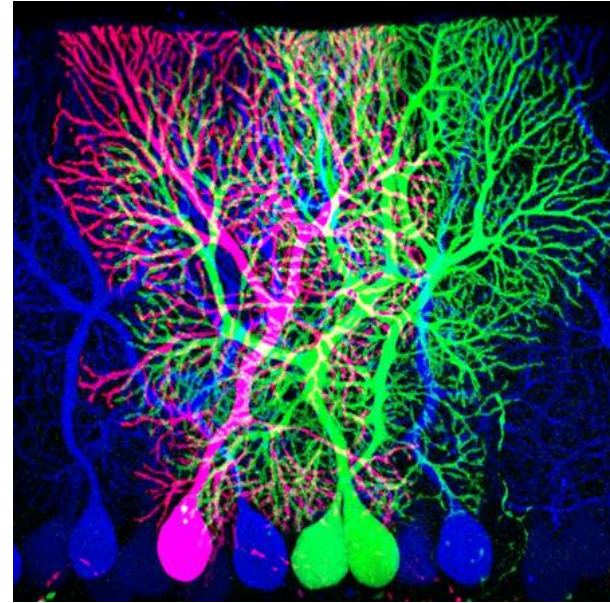
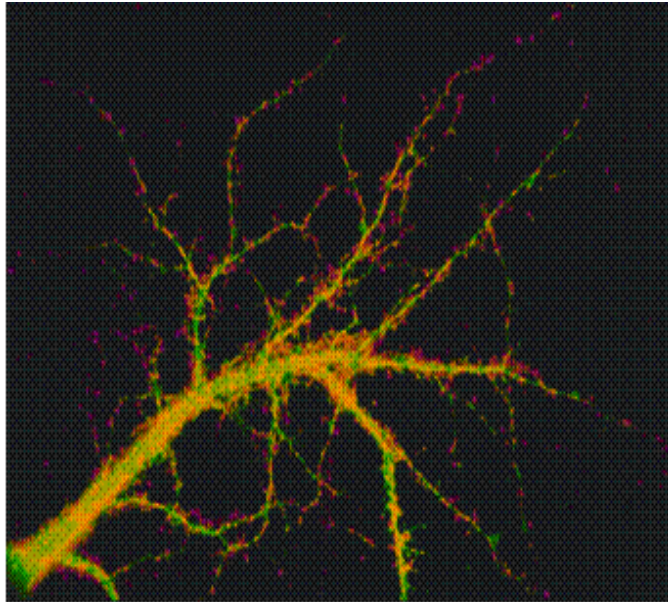
Sono associati alle proteine MAP (le Tau si trovano negli ammassi neurofibrillari dei pazienti affetti da Alzheimer)

Microfilamenti (di actina). Diametro: 4-6 nm; lunghezza: 400-800 nm. Presenti soprattutto nel terminale assonico e nelle spine dendritiche.

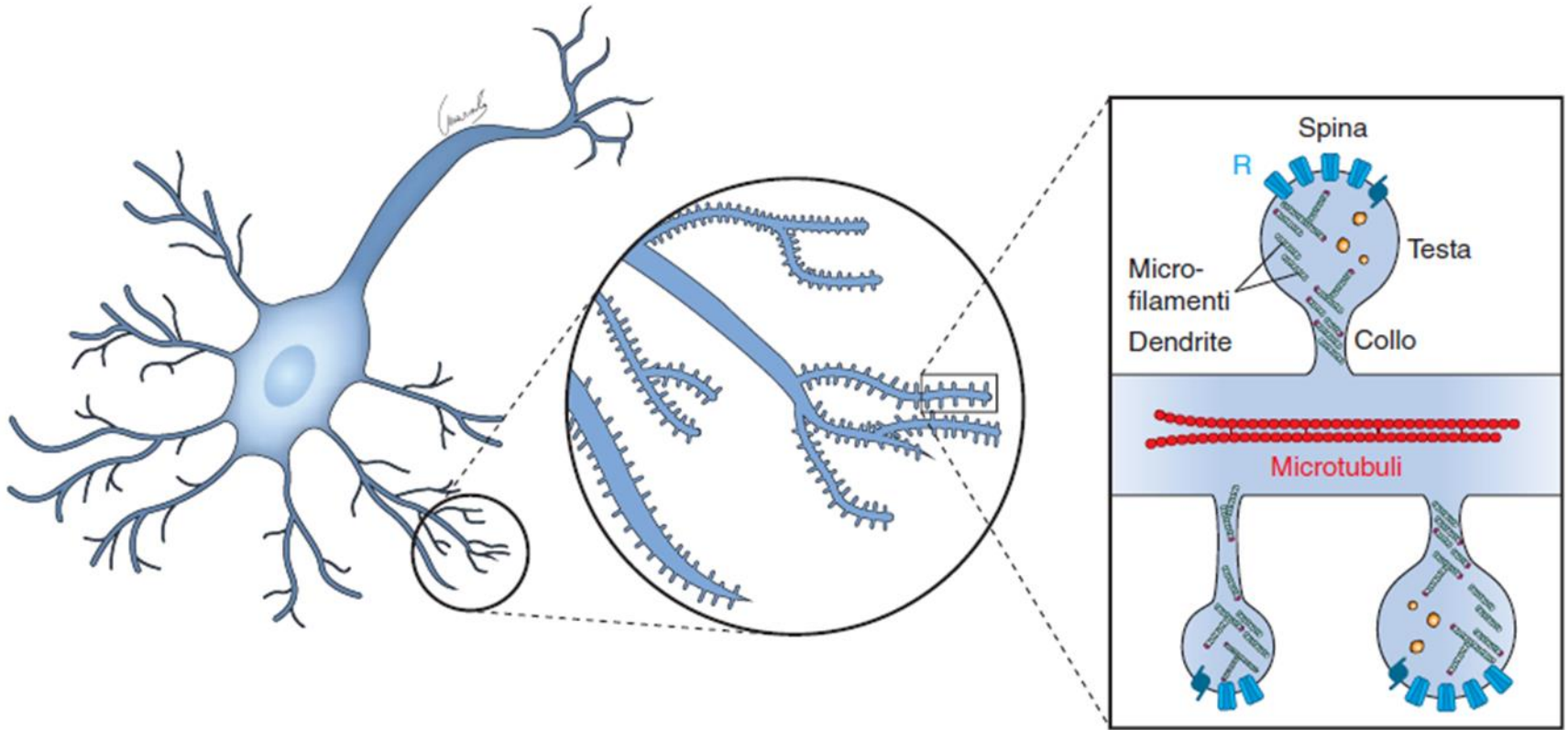


DENDRITI

(dal greco déndron, albero)



- *Prolungamenti citoplasmatici in grado di ricevere e condurre gli impulsi con lunghezza max di 700 μ m.*
- Le ramificazioni più distali vanno incontro a continuo rimodellamento
- Aumentano l'area della superficie del neurone e quindi amplificano la sua area recettoriale



Sulla superficie irregolare dei **DENDRITI** sono state identificate numerose **SPINE** (protrusioni di 1-2 μm , *di vario tipo e forma*) contenenti microfilamenti, sede di contatti di tipo sinaptico con altri neuroni. Sono capaci di rimodellarsi grazie alla riorganizzazione dei microfilamenti

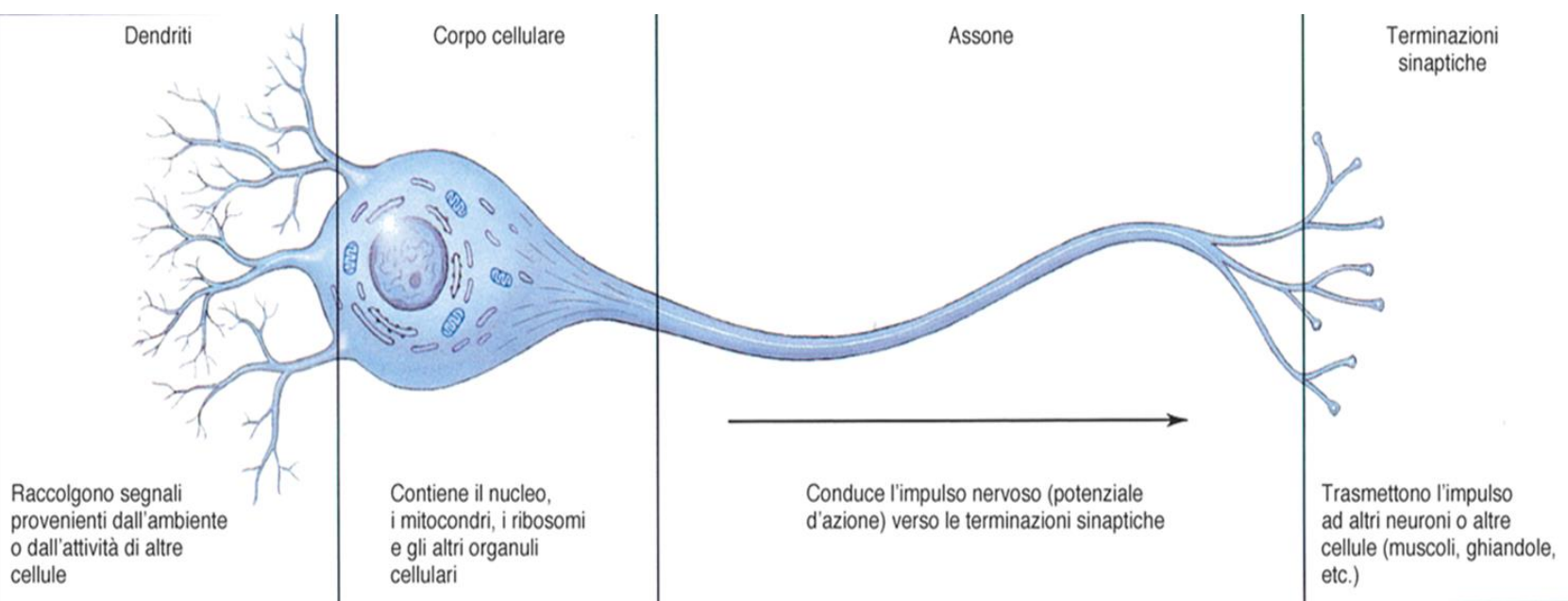
DENDRITI

Contengono gli stessi *organelli citoplasmatici* del pericarion

I **microtubuli** hanno entrambe le polarità verso la periferia, non sono regolari, per cui i dendriti si riducono di diametro distalmente.

I **neurofilamenti** e i **filamenti di actina** sono meno abbondanti rispetto a pericarion e assoplasma.





ASSONE

Diametro: Da $1\mu\text{m}$ a 1 mm; lunghezza fino ad 1 mt ed oltre.

Di solito uno per cellula, origina dal *cono di emergenza o monticolo assonico* e possiede *pochi rami colaterali lungo il decorso, ma molte ramificazioni terminali*.

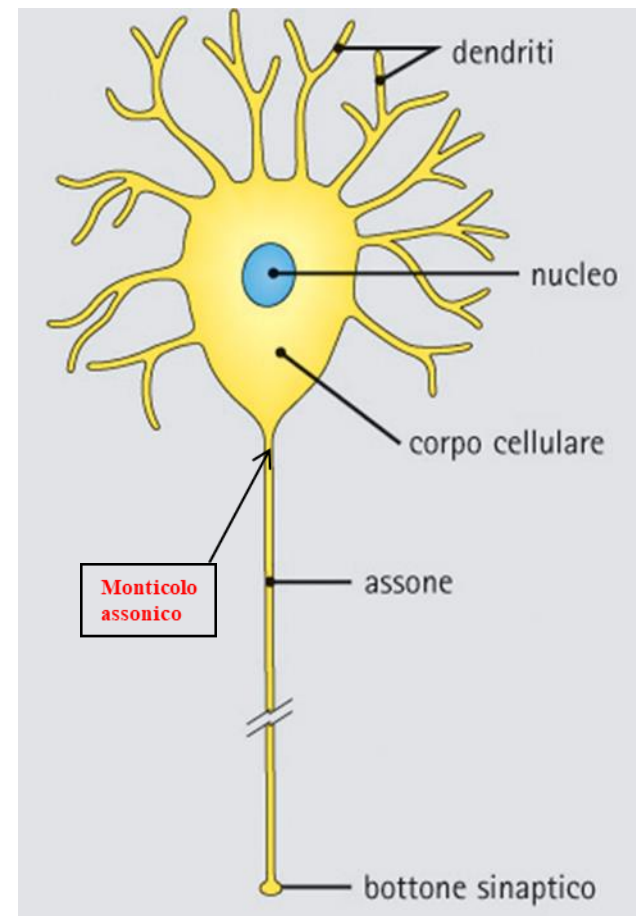
Funzioni:

- *Conduce l'impulso in direzione centrifuga ad altre cellule*, con cui è collegato da **sinapsi**
- Trasporta inoltre materiali diversi dal pirenoforo fino al suo terminale

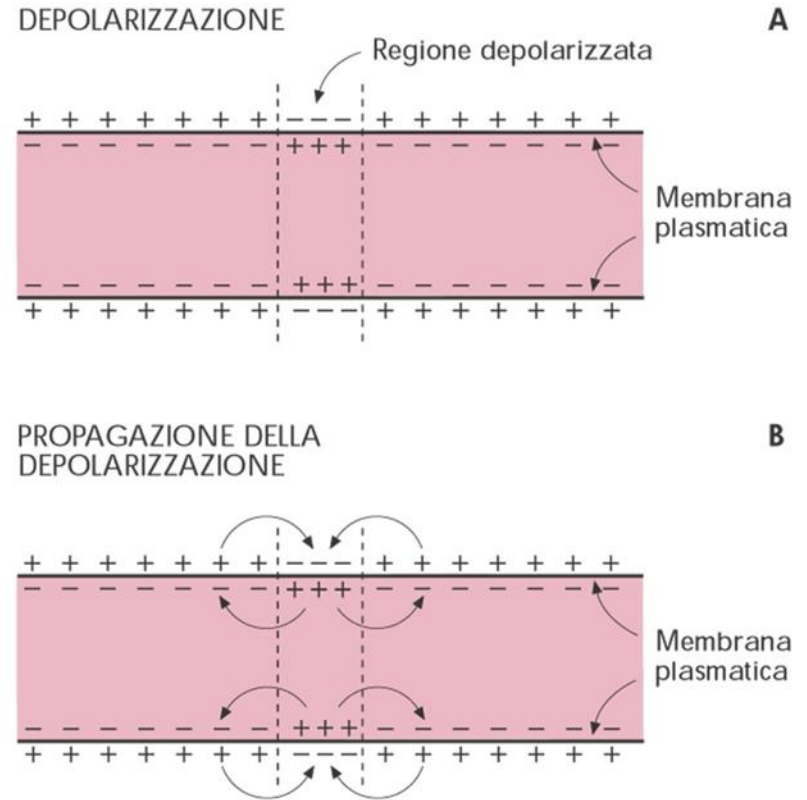
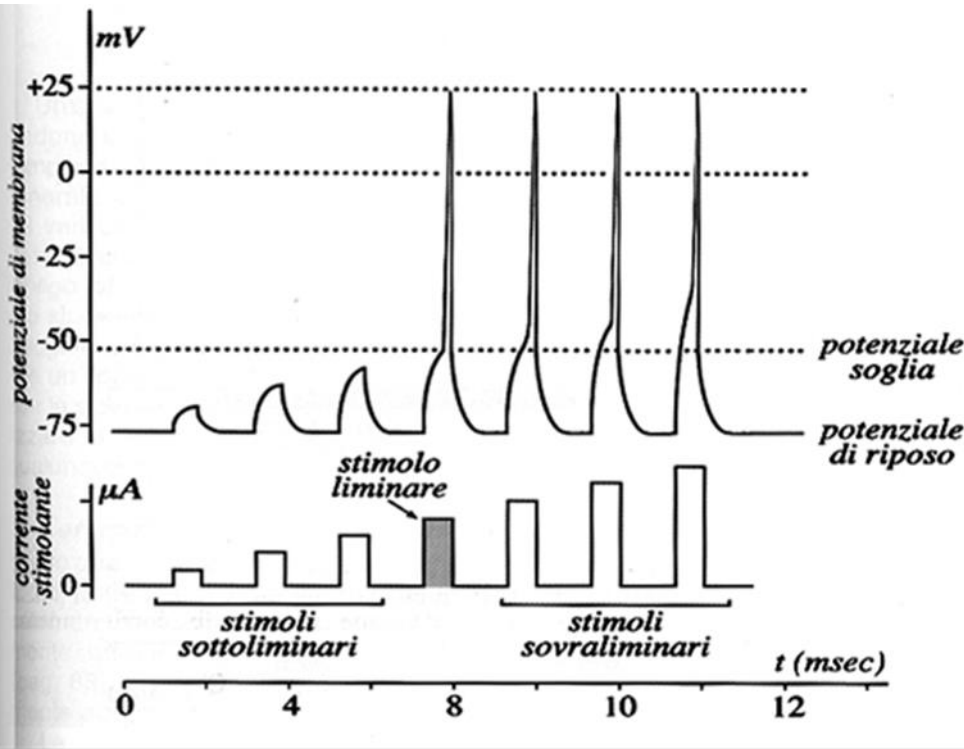
MONTICOLO ASSONICO

Il Potenziale d'azione si origina dal monticolo assonico.

La depolarizzazione di membrana ha origine nella regione del monticolo assonico (*segmento iniziale*) perché a questo livello la soglia d'ingresso è più bassa (10mV, nel dendrite 25mV) per l'alta densità di canali a controllo di voltaggio

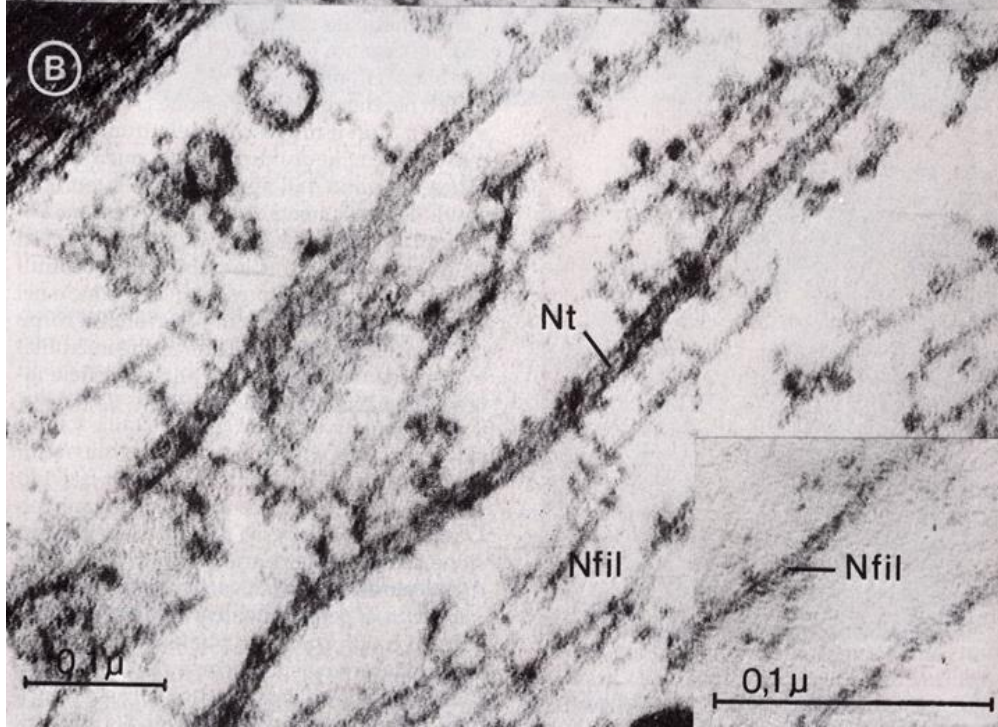
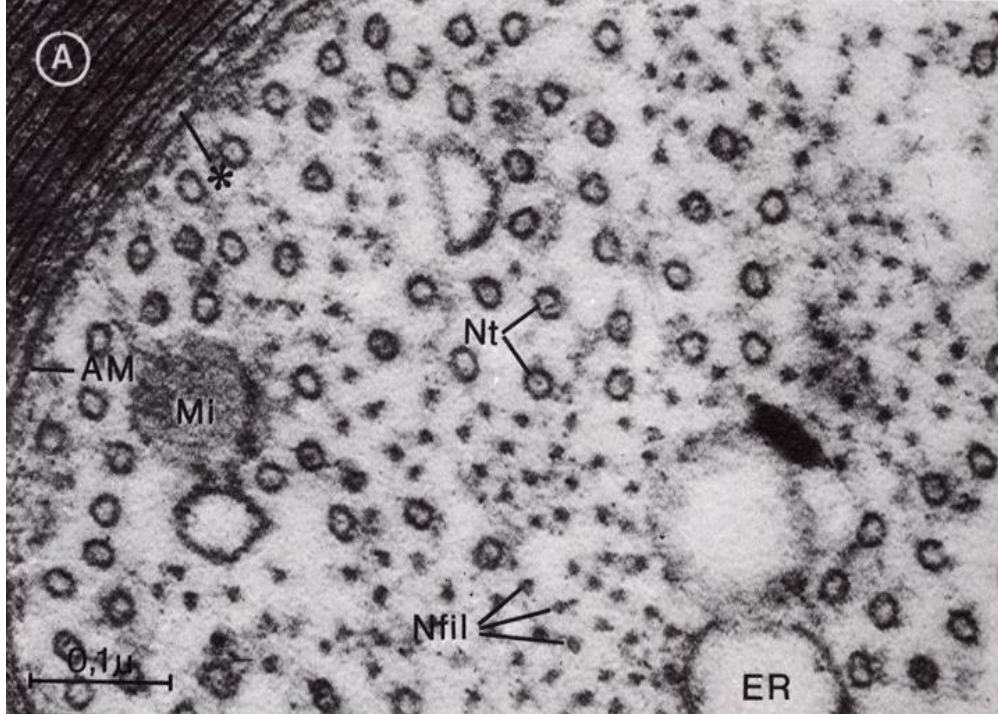


Legge del tutto o niente: gli impulsi di un neurone hanno tutti la stessa intensità e stessa durata a prescindere dall'intensità dello stimolo.



Il PdA tende per sua natura a PROPAGARSI, a spostarsi dalla regione di membrana dove viene generato alle aree limitrofe, alle quali **si trasmette in forma del tutto identica a se stesso, come un'onda di ampiezza costante.**

Il PdA si trasmette in un'unica direzione, dal centro verso la periferia



L' **ASSONE** contiene molti **mitocondri** ed elementi del citoscheletro:

- 1) *neurofilamenti*
- 2) *microfilamenti* di actina,
- 3) *neurotubuli* (microtubuli)
 - con funzione di trasporto
 - tutti orientati nella stessa direzione (estremità + sempre rivolta verso i terminali)
 - allineati regolarmente (ragione per cui il diametro è costante).



Trasporto assonico:

veloce (vescicole; fino a 40cm al giorno)

coinvolge i **microtubuli**,
che fungono da binari lungo i quali
avviene il trasporto, e **proteine
motrici**

chinesine (verso l'estremità +,
anterogrado)

dineine (verso l'estremità -,
retrogrado).

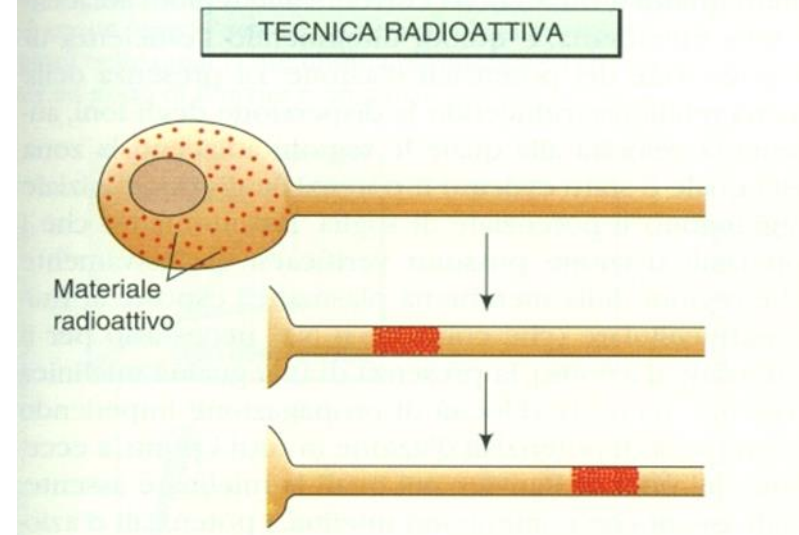
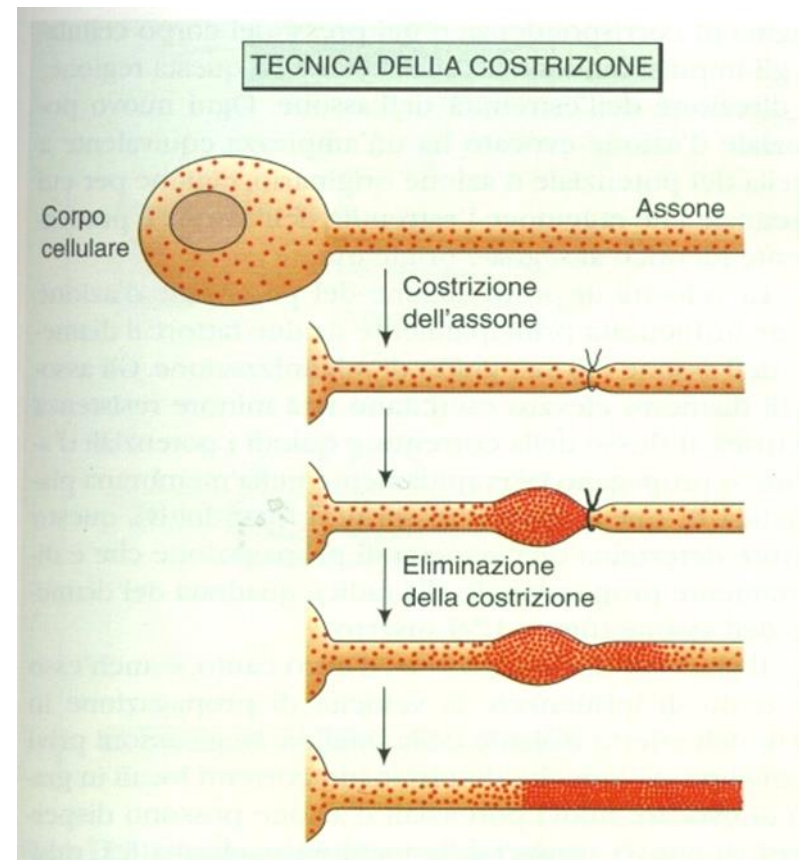
lento (elementi del citoscheletro
e enzimi metabolici; 0,5mm al
giorno)

Il trasporto lento (solo anterogrado)
dipende dai **microtubuli** ma non
dalle classiche proteine motrici

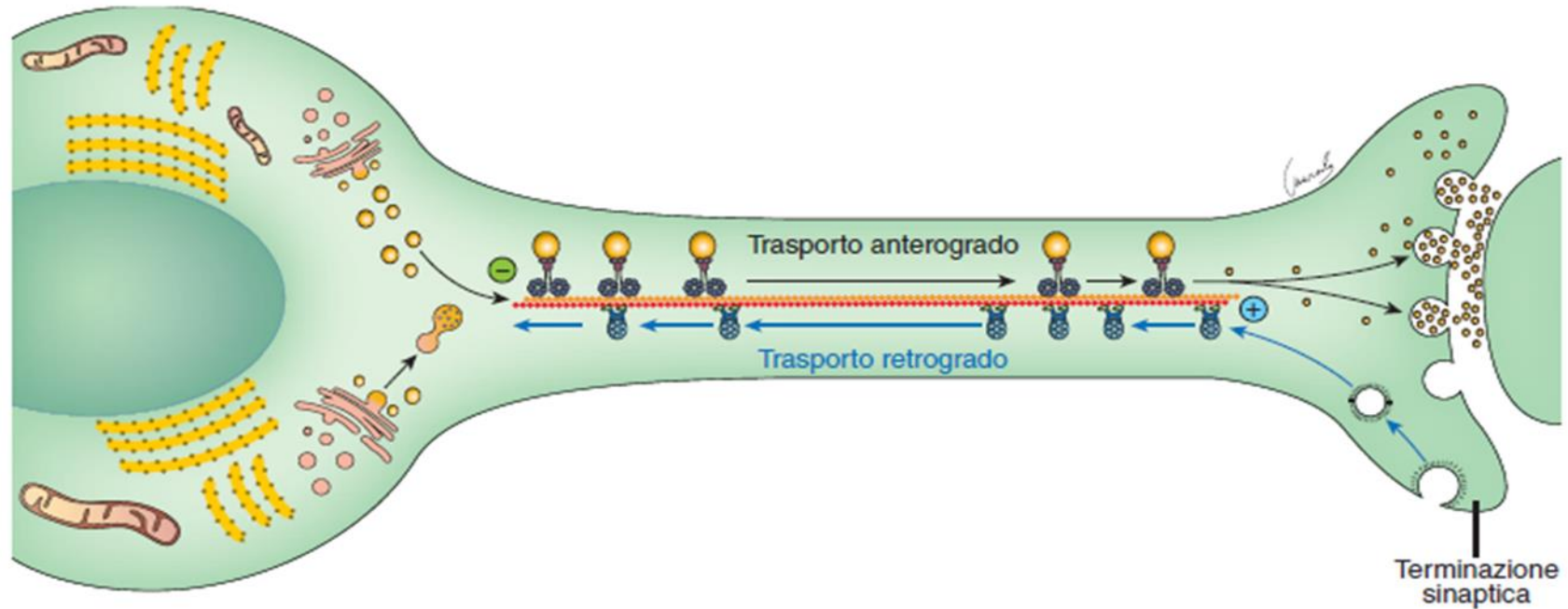
Trasporto veloce, 50-400 mm al giorno

Direzione:

- **Anterogrado**, dal corpo cellulare verso il terminale assonico: vescicole con neurotrasmettitori, enzimi
- **Retrogrado**, dal terminale assonico verso il corpo cellulare: segnali quali fattori di crescita assunti dall'esterno, proteine riciclate o materiale da eliminare, organelli danneggiati, recettori di membrana internalizzata
- **I mitocondri si muovono in modo bidirezionale**



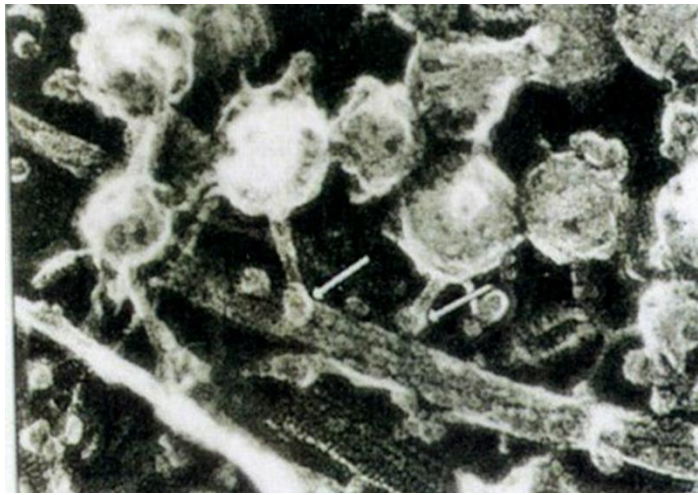
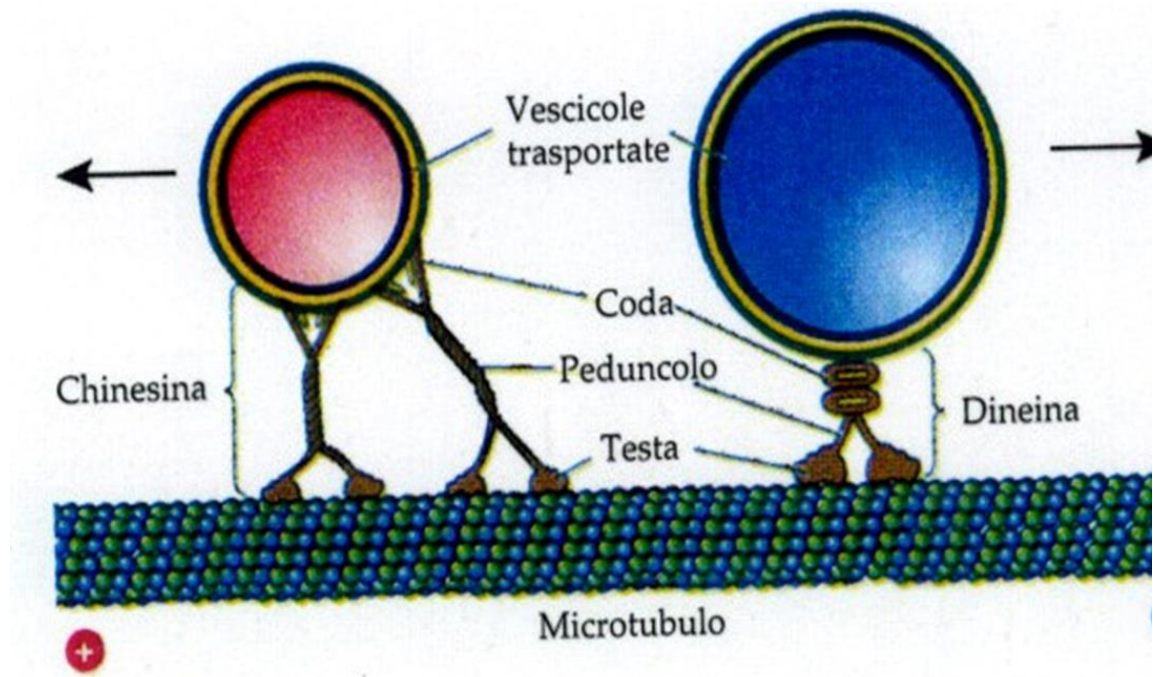
Flusso anterogrado di sostanze dal pirenoforo lungo l'assone
Flusso retrogrado di sostanze dal terminale assonico al pirenoforo



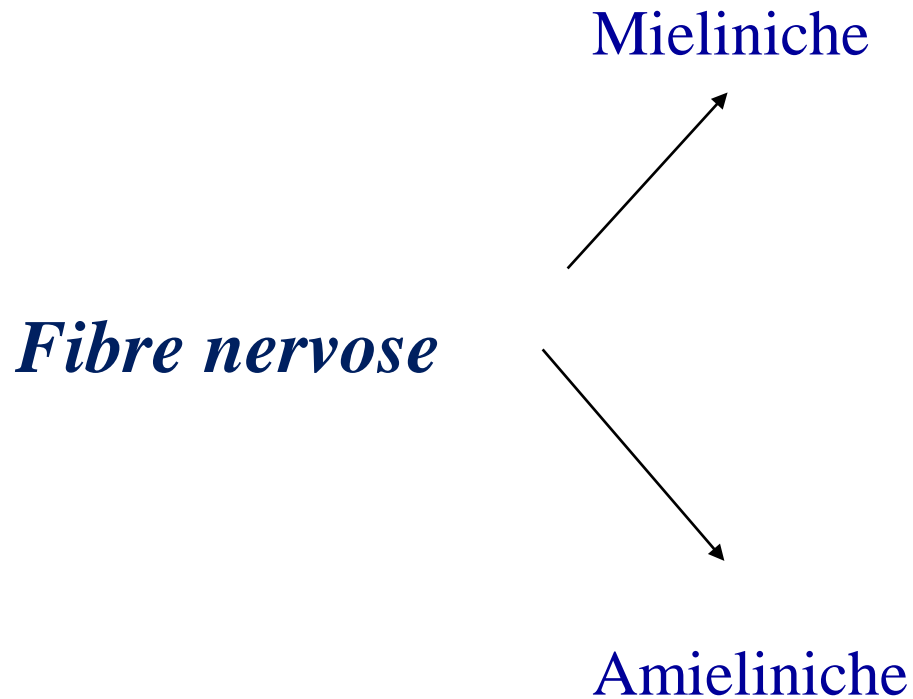
Meccanismo: *coinvolge i microtubuli*, che fungono da binari lungo i quali avviene il trasporto del materiale racchiuso in vescicole, e proteine motrici: **chinesina** (si muove verso l'estremità +) e **dineina** (si muove verso l'estremità-).

Il movimento avviene a scatti.

Le proteine motrici si spostano lungo i microtubuli con le loro “teste” globulari



La **FIBRA NERVOSA** è costituita dall'assone e dalle sue guaine di rivestimento



GUAINA MIELINICA

a fresco, di colore bianco



- E' costituita da *avvolgimenti concentrici della membrana di una cellula gliali della neuroglia* attorno all'assone:

di **Schwann** nel SNP,

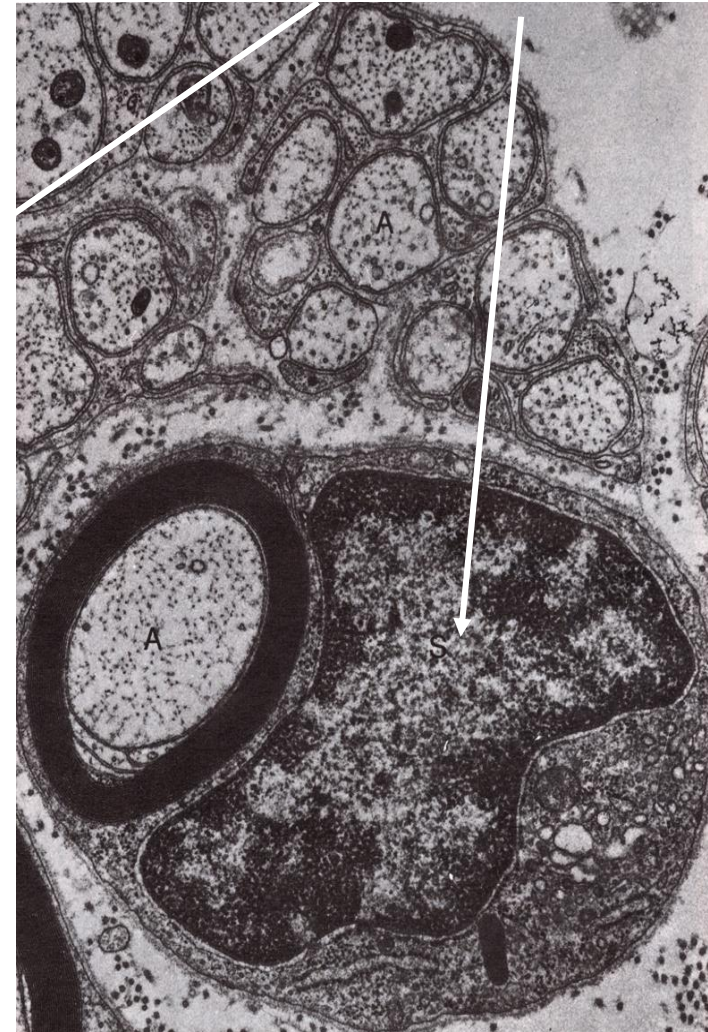
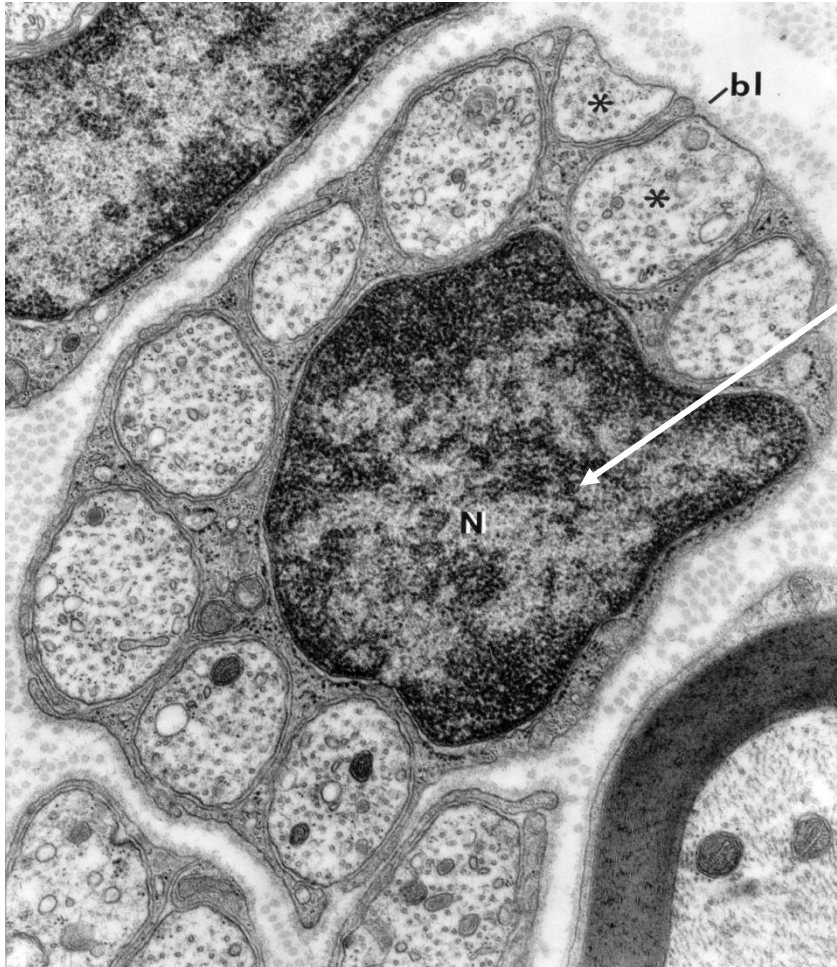
della **oligodendroglia** nel SNC

- Si interrompe a livello dei bottoni terminali degli assoni

Fibre nervose amieliniche e mieliniche nel SNP

Sono rivestite da cellule gliali in ambedue i casi, ma solo nelle fibre mieliniche queste formano la guaina. *Esempio di fibre amieliniche: fibre SNA, fibre olfattive*

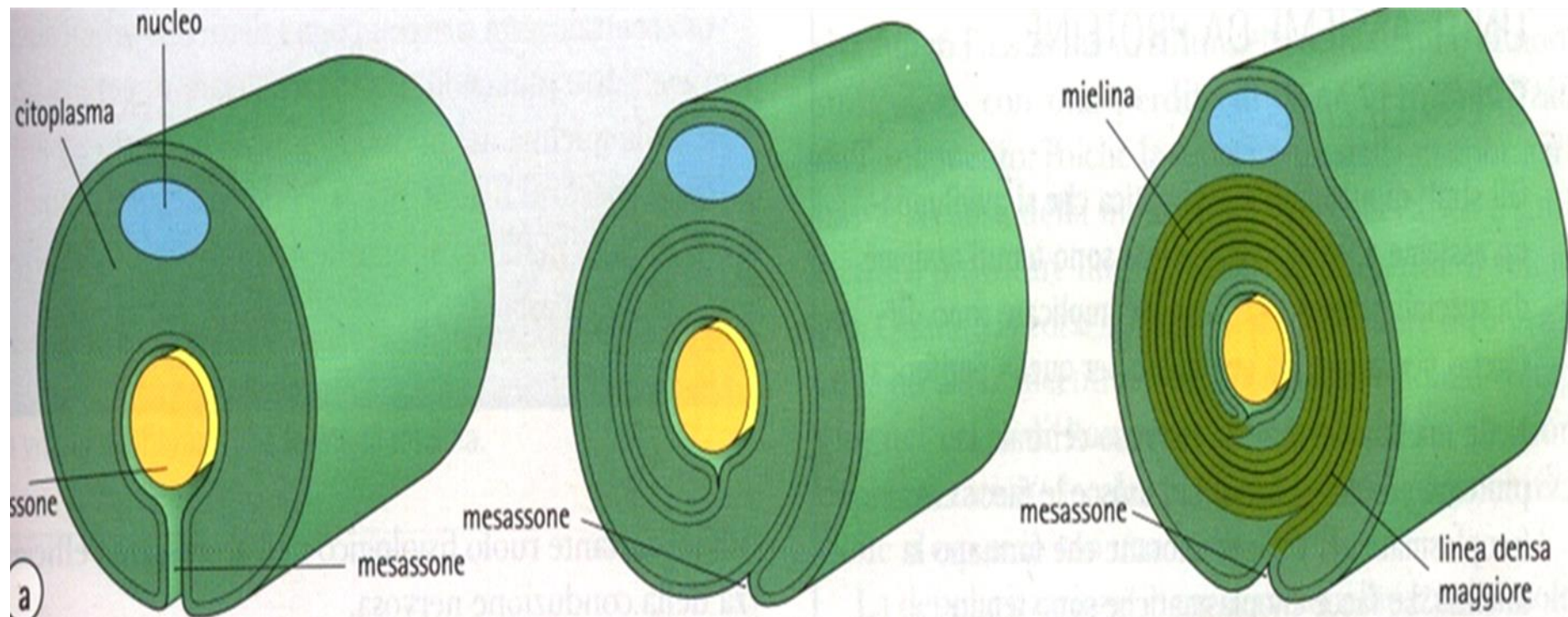
Nucleo della cellula di Schwann



Es. fibre amieliniche: fibre SNA, fibre olfattive

Fasi della mielinizzazione

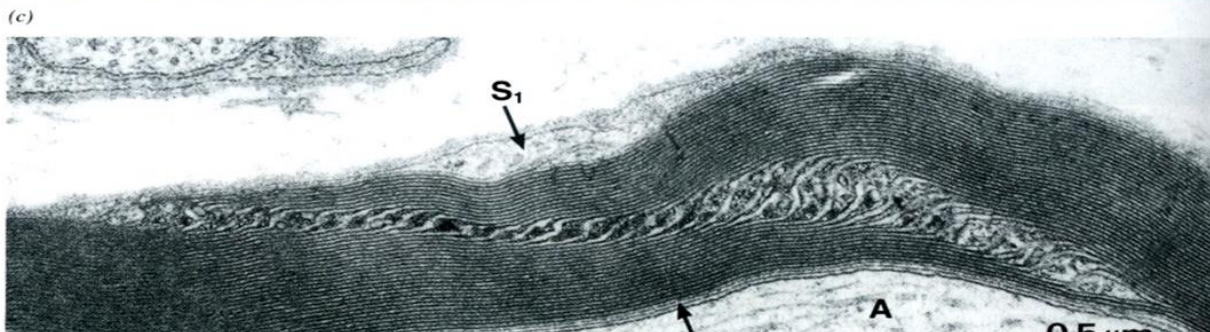
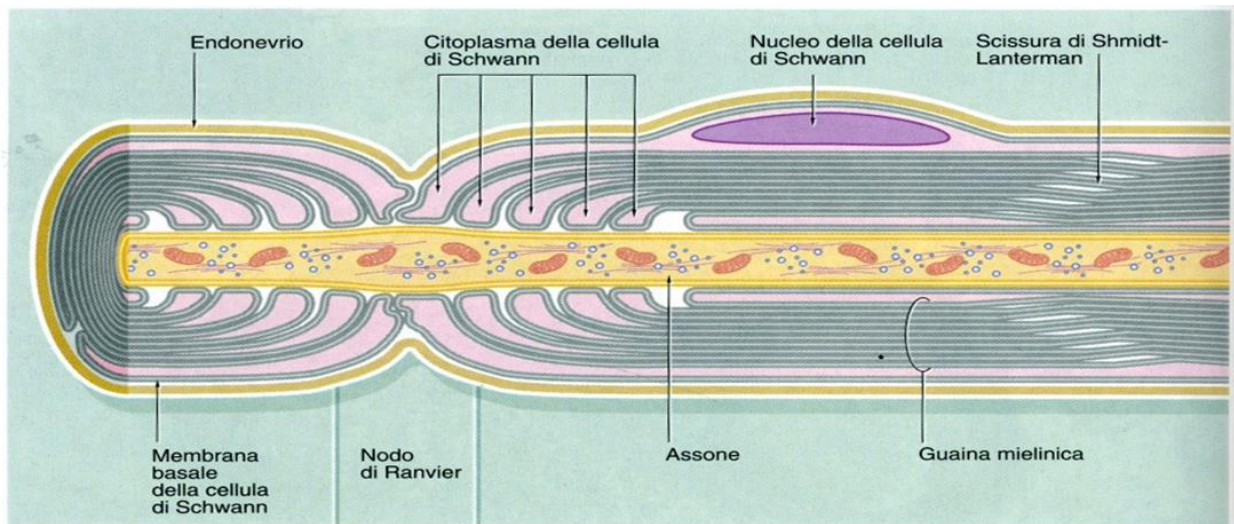
1. **Formazione del mesassone** (intervallo tra le due estremità della cellula che avvolge l'assone).
2. **Arrotolamento della membrana in strati** disposti a spirale per crescita, allungamento e avvolgimento delle membrane: parte del citoplasma viene **progressivamente** . Il mesassone rimane solo in corrispondenza del giro più interno (**mesassone interno**) e di quello più esterno (**mesassone esterno**)



3. **Compattazione** della guaina mielinica, per interazione dei domini citoplasmatici di proteine specifiche (P0, PMP22 nel SNP, altre proteine nel SNC; MBP sia in SNP che in SNC).

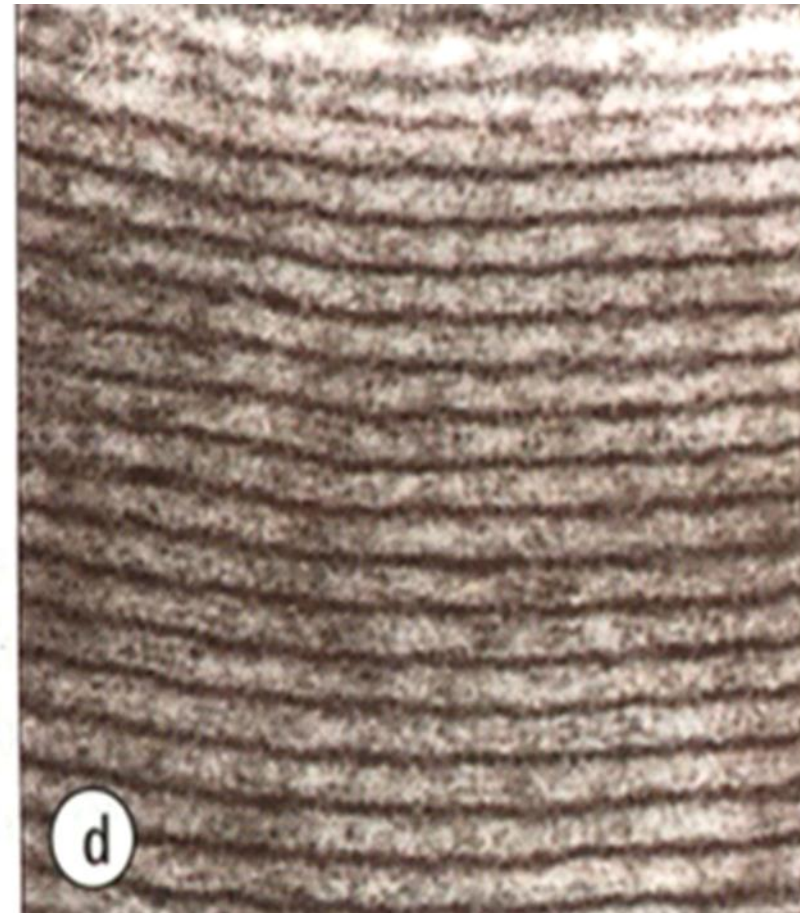
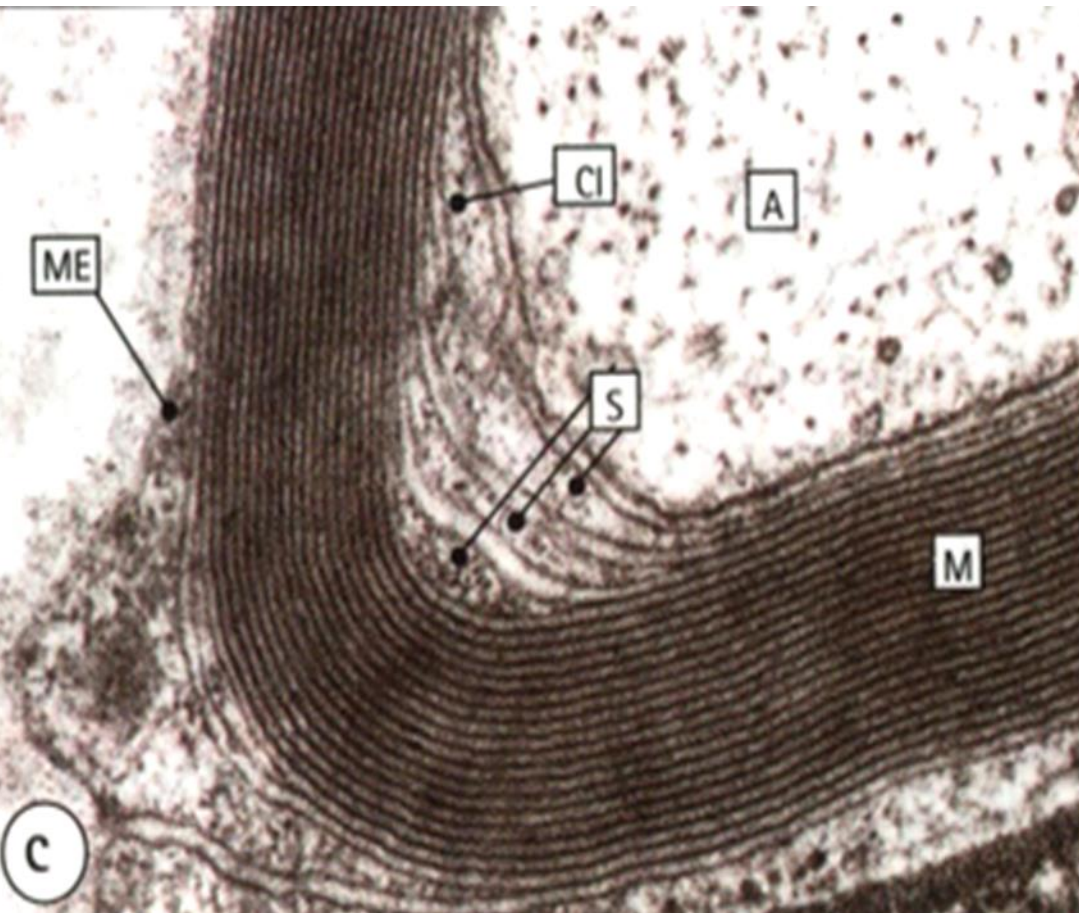
La compattazione determina la **rifrangenza «bianca» della mielina**. Il doppio strato lipidico della membrana plasmatica presenta **alte quantità di colesterolo, galattocerebroside e sfingomieline**.

Nel SNP lo spessore dello strato di mielina è regolato dal fattore di crescita neuregulina (Ngr1), una proteina transmembrana della cellula di Schwann

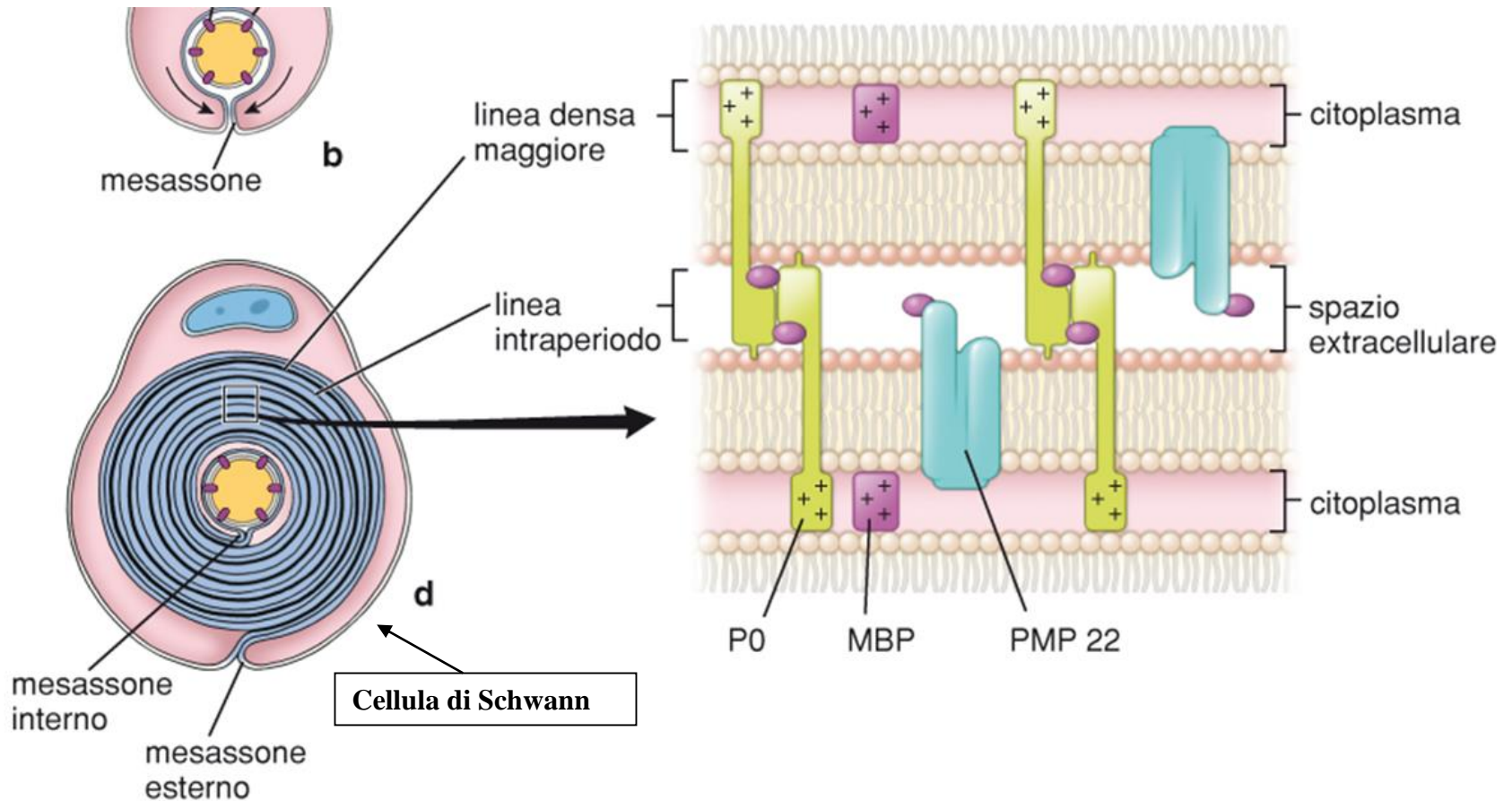


Compattazione: al ME sono visibili *linee dense maggiori* (3,5nm spessore, lato citoplasmatico delle membrane) e *linee intraperiodo* (5,5nm, regione idrofobica e proteine, lato esterni delle membrane).

Membrana adassonale, membrana abassonale, collare interno e collare esterno (membrane spaziate da citoplasma; nelle cellule di Schwann il collare interno contiene anche il nucleo della cellula)

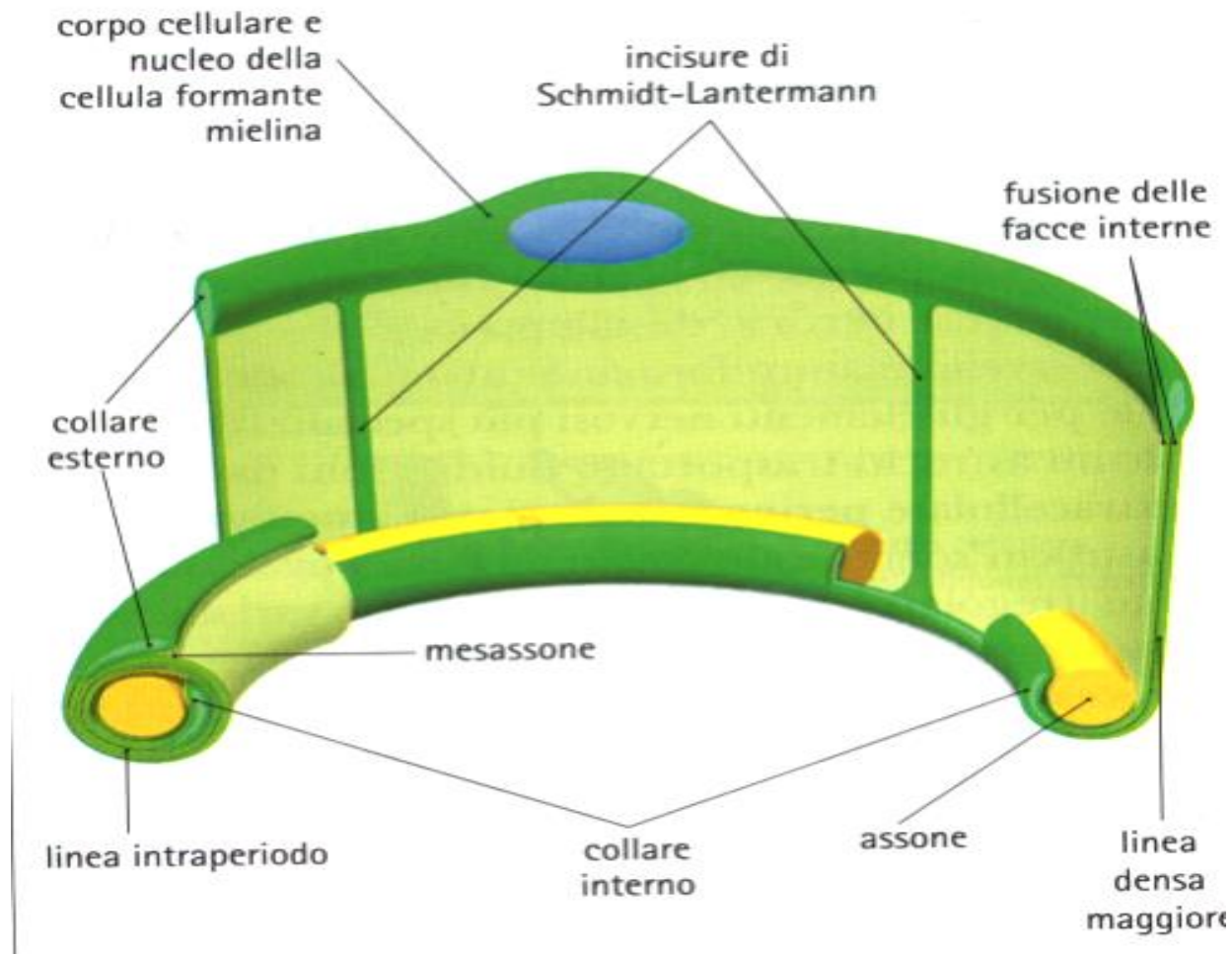


La **MIELINA** è costituita dall'insieme delle membrane che formano gli avvolgimenti attorno all'assone, e contiene alcuni componenti specifici.



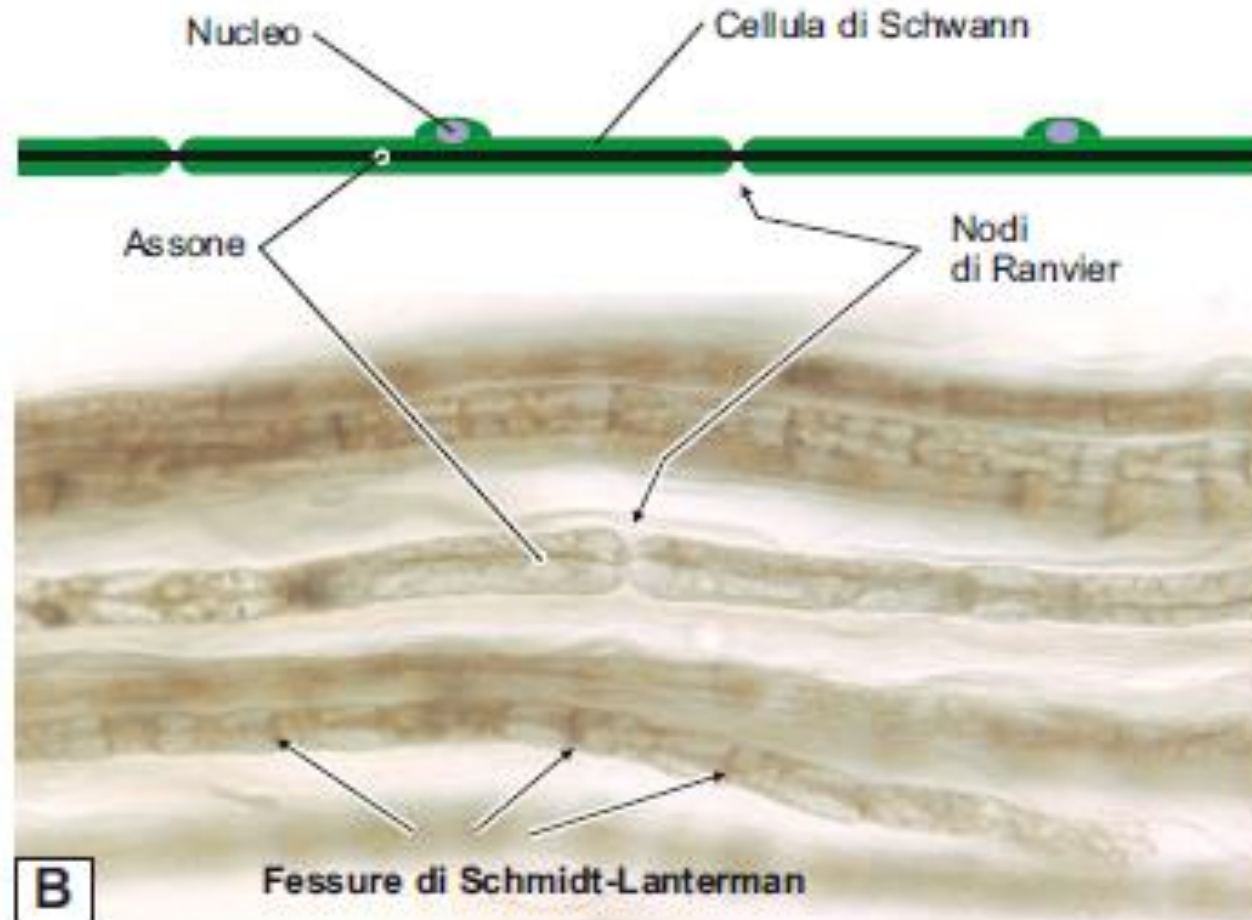
Le maggiori componenti proteiche sono le MBP e le proteine transmembrana che tengono assieme gli avvolgimenti del versante citoplasmatico.

CELLULA DI SCHWANN

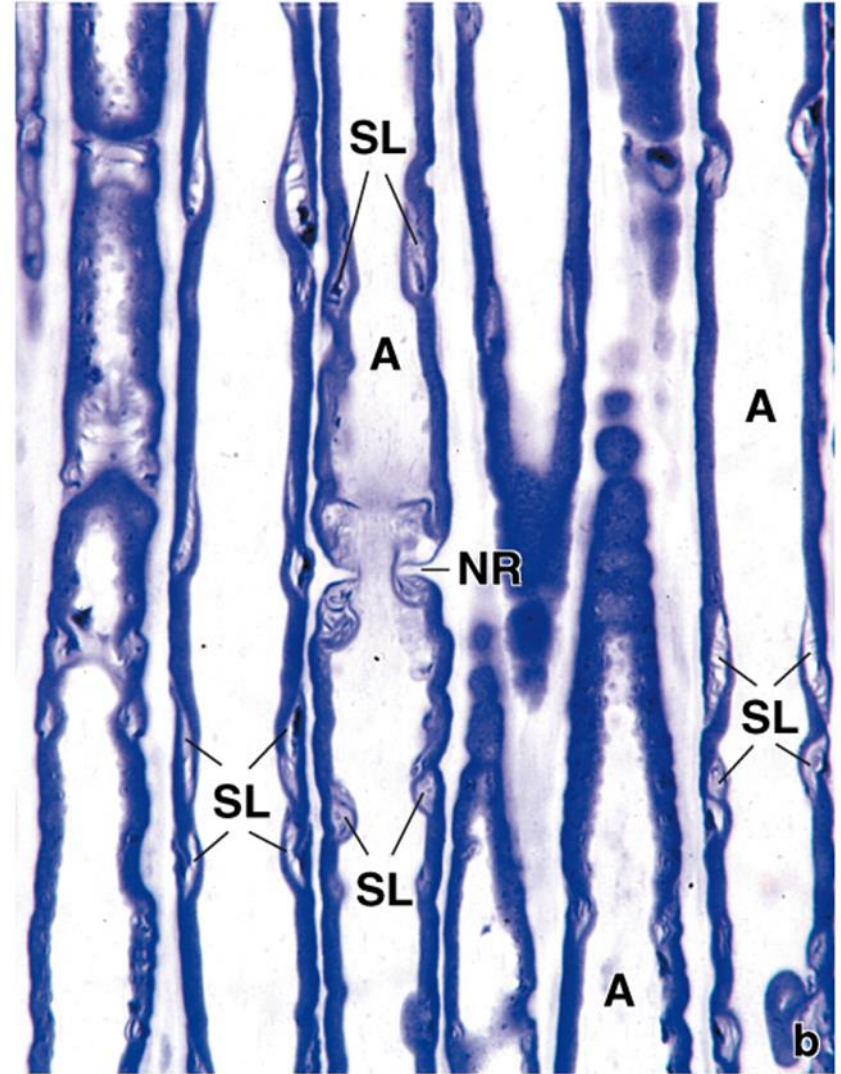
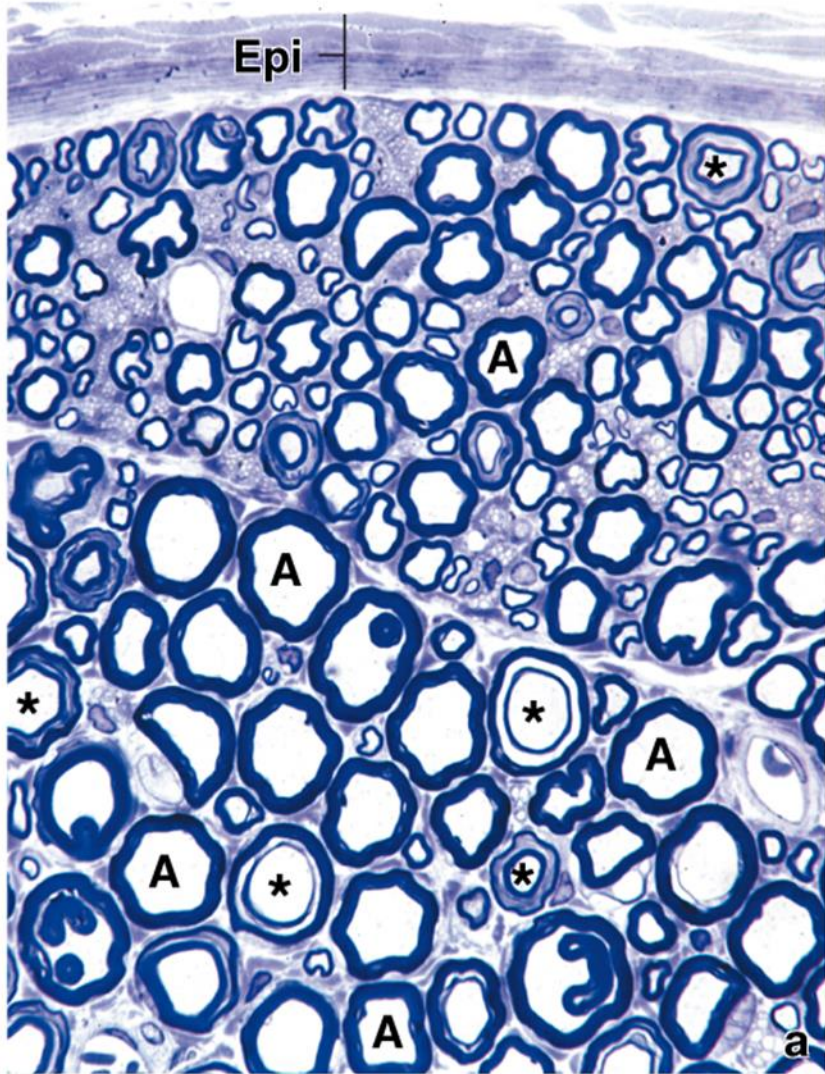


Le membrane plasmatiche delle cellule di Schwann e degli oligodendrociti contengono fino al 70% di lipidi (sfingomieline e cerebrosidi; molto colesterolo pochi glicolipidi acidi)

- **Nodi di Ranvier**: interruzioni della guaina mielinica (tra le cellule di Schwann o dell'oligodendroglia); in questa zona vi è una straordinaria **concentrazione di canali ionici** a controllo di potenziale (tenuti assieme da interazioni con proteine citoscheletriche come l'anchirina e la spectrina, che li ancorano ai filamenti di actina del cortex) che permettono la conduzione «saltatoria» dell'impulso
- **Internodi** segmenti di guaina mielinica tra un nodo e il successivo e corrisponde ad una cellula di Schwann (0,2-2 mm).



Esternamente alla **membrana plasmatica** nelle fibre del SNP vi è una **membrana basale** (a cui le cellule aderiscono mediante integrine specifiche) e **un sottile strato di MEC**

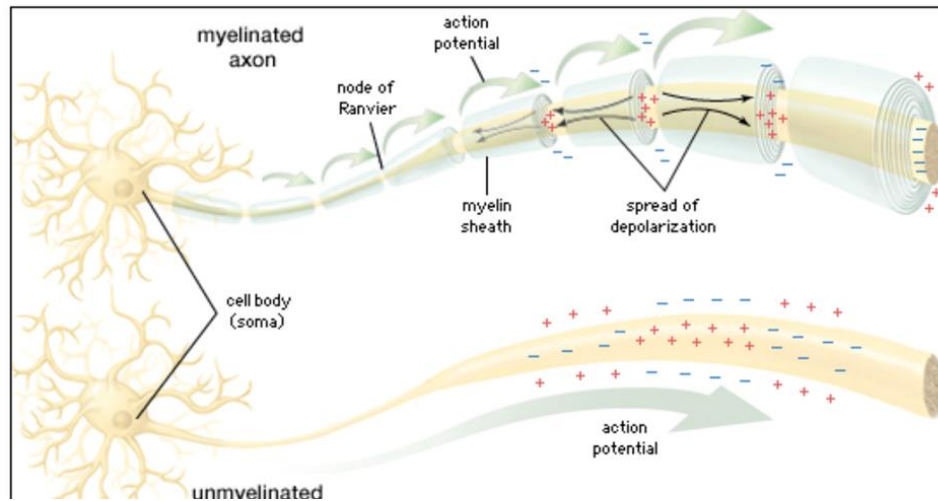


* Scissura di Schmidt-Lanterman (SL)

Conduzione saltatoria del potenziale d'azione

La velocità con cui viaggia un potenziale d'azione (PDA) dipende da 2 fattori:

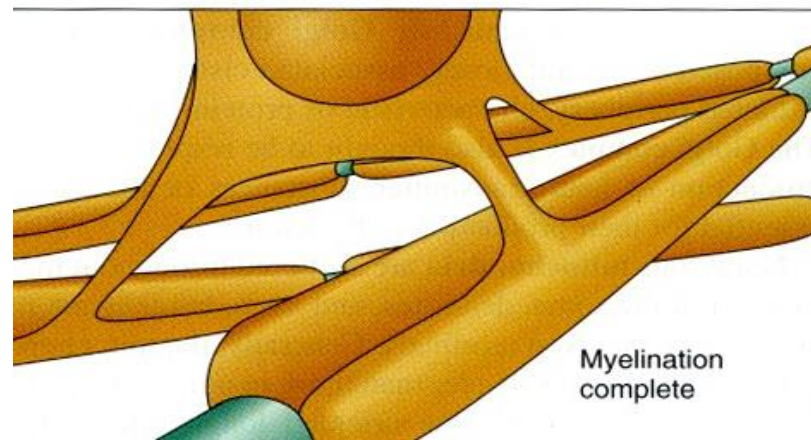
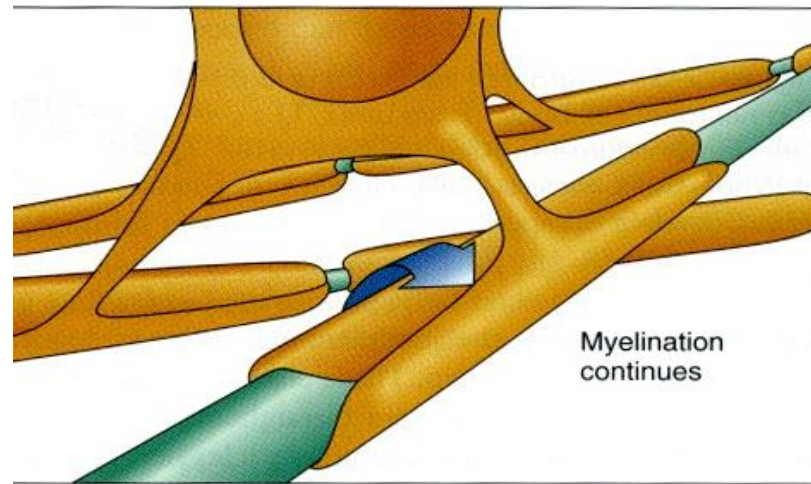
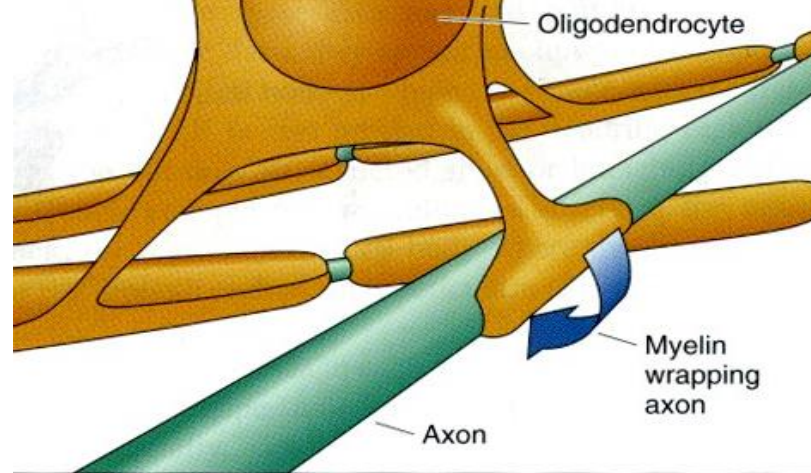
- **Diametro dell'assone** (più è grande, più è alta: la resistenza è inversamente proporzionale al diametro)
- **Grado di mielinizzazione** (più mielinizzato, più veloce: la conduzione saltatoria permette alla depolarizzazione di saltare da un nodo all'altro)



La conduzione saltatoria permette elevate velocità di conduzione del PDA mantenendo piccole dimensioni (diametro) dell'assone

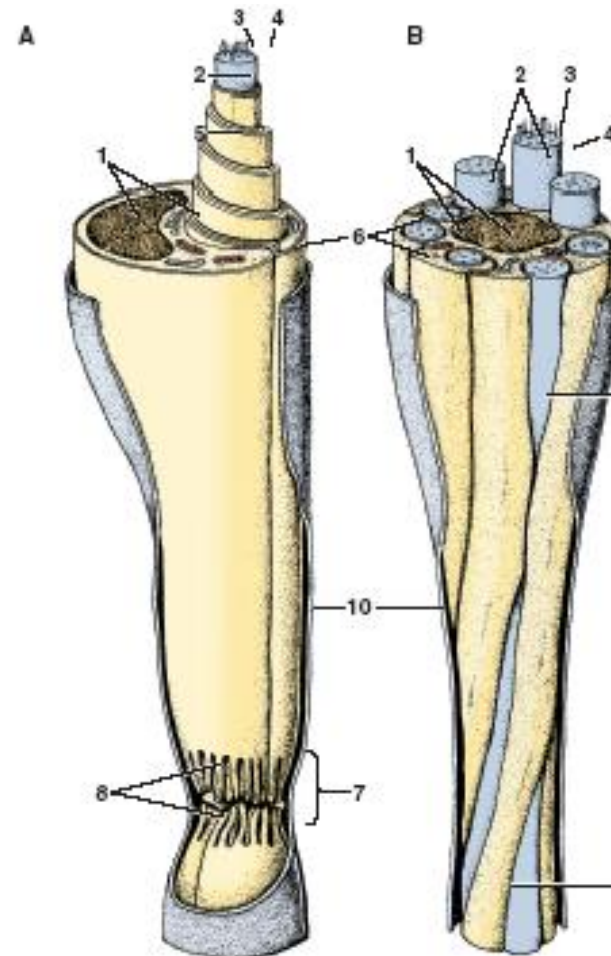
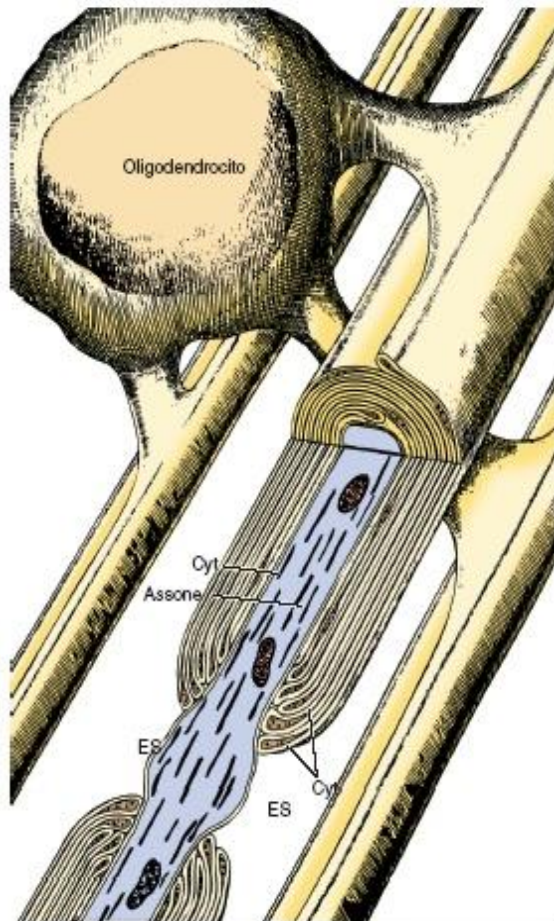
SNC

La mielinizzazione
avviene ad opera delle
cellule della
oligodendroglia



Differenze nella mielinizzazione del SNC e nel SNP

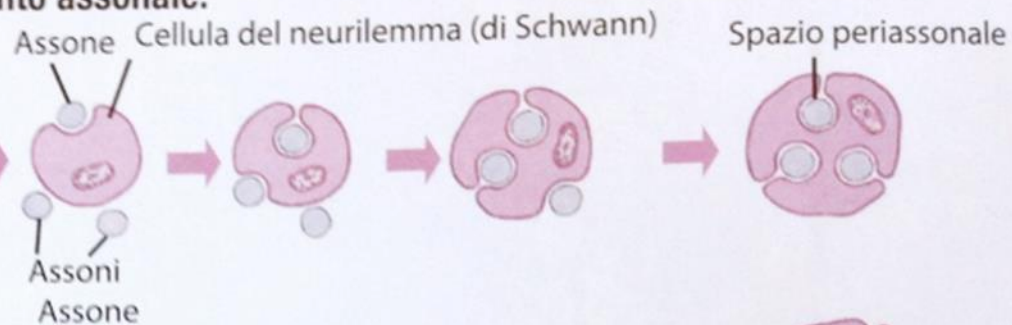
- Nel SNC l'oligodendrocita mielinizza più assoni; nel SNP la cellula di Schwann mielinizza un solo assone
- La cellula di Schwann è dotata di membrana basale, quella dell'oligodendrocita né è priva.
- In corrispondenza dei nodi di Ranvier, i prolungamenti delle cellule di Schwann si interdigitano; nel SNC il nodo è invece nudo



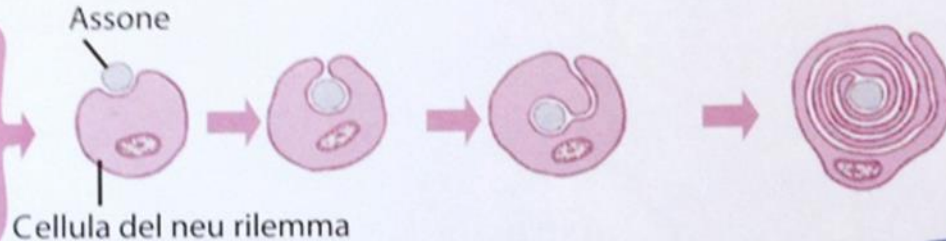
Cellule di Schwann

▼ Sviluppo della mielinizzazione e del rivestimento assonale.

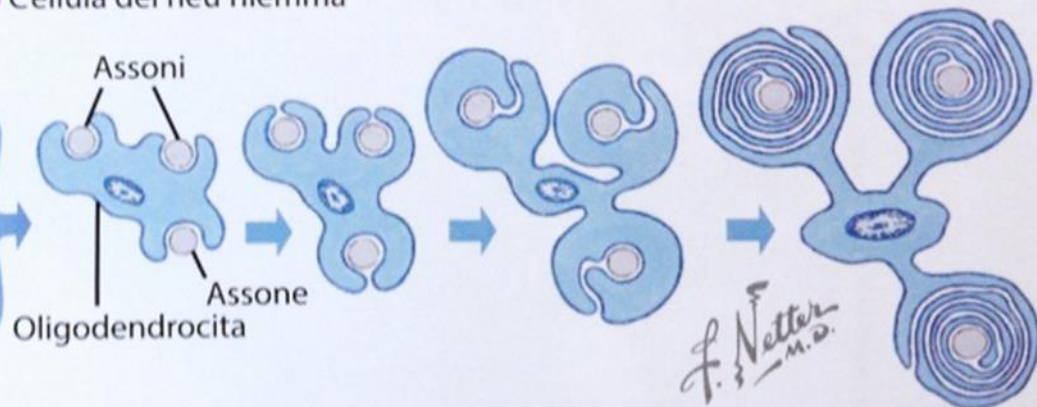
A. Assoni amielinici di neuroni periferici (sensitivi, motori somatici, o motori viscerali) che sono circondati dal citoplasma di una cellula del neurilemma (di Schwann).



B. Assone mielinico di un neurone periferico (sensitivo, motore somatico, o motore viscerale) che è circondato da un rivestimento di membrana cellulare di una cellula del neurilemma (di Schwann).



C. Assone mielinico di neuroni del SNC che sono circondati da un rivestimento di membrana cellulare di un oligodendrocita. Gli assoni amielinici di neuroni del SNC rimangono non protetti.



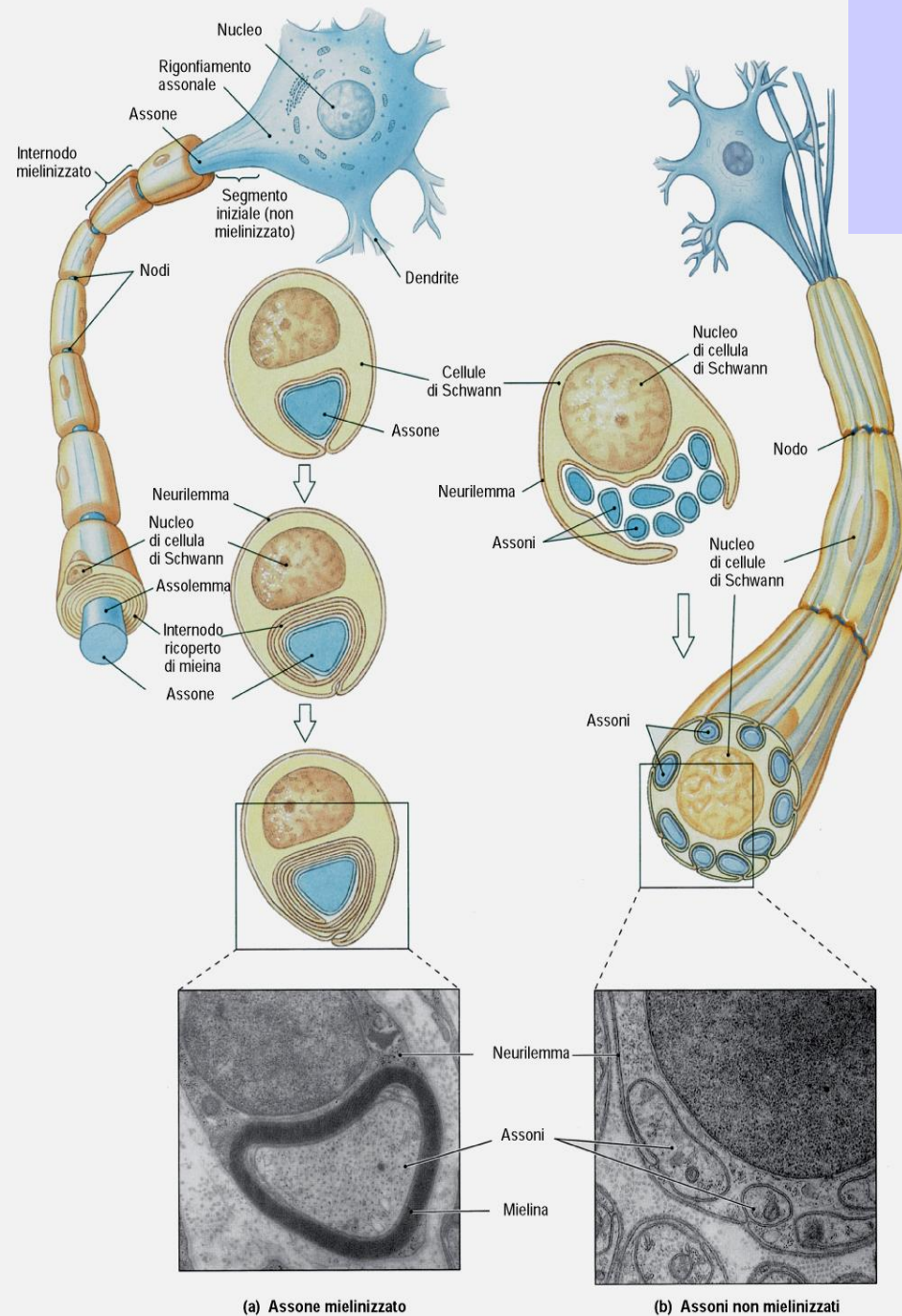
La mielinizzazione (mielinogenesi) avviene in modo graduale e prevede l'interazione tra l'assone e le cellule gliali: inizia al 4-5° mese di vita fetale (stabilita proporzione tra cellule di Schwann e assoni) per il SNP e un po' dopo nel SNC, e si completa dopo la nascita, fino all'età adulta.

Neuroregulina 1 (NRG1, transmembrana dei neuroni) agisce come segnale per le cellule gliali e regola lo spessore della mielina

Vi è correlazione tra mielinizzazione e alterazioni del funzionamento del sistema nervoso (riduzione in schizofrenia, autismo, dislessia; alterazioni in sclerosi multipla per attacco da parte del sistema immunitario, altre patologie)

Funzioni della guaina mielinica

- **Isolamento elettrico**
- **Elevata velocità di conduzione** degli impulsi nervosi con piccole dimensioni, perché la conduzione dell'impulso è di tipo saltatorio.
- **Regolazione degli scambi metabolici**
- **Rigenerazione dei nervi periferici**



Le vari parti del neurone sono avvolte da cellule della neuroglia

I corpi cellulari del sistema nervoso periferico sono avvolti da una capsula costituita da piccole *cellule satellite*, mentre i loro *assoni* sono avvolti dalle *cellule di Schwann*.

I corpo cellulari del sistema nervoso centrale sono circondati da *astrociti* e i loro *assoni* sono avvolti dalle cellule della *oligodendroglia*.

I **dendriti** sono circondati da prolungamenti delle cellule di sostegno.

*Gangli e Nervi costituiscono il **Sistema Nervoso Periferico***

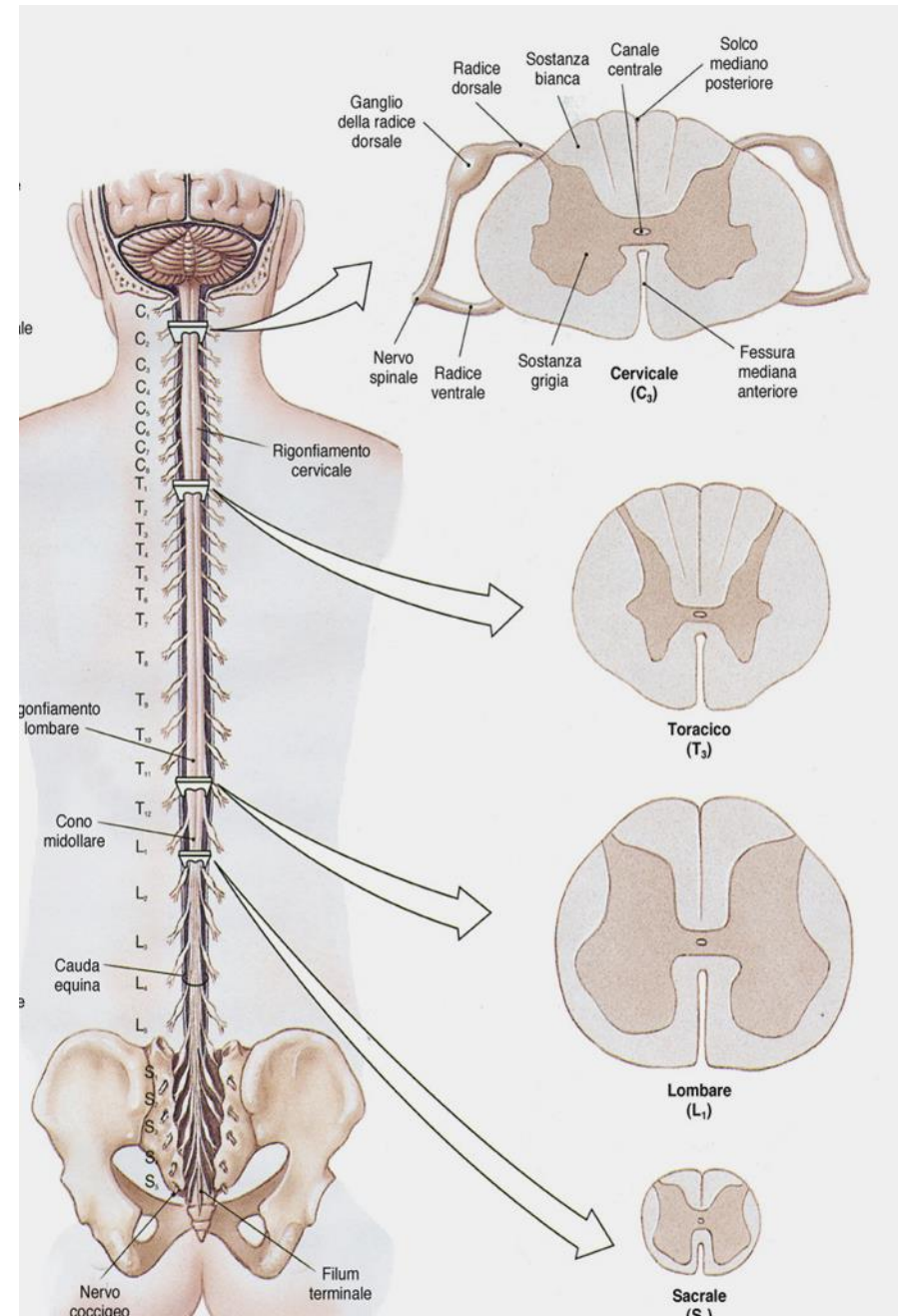
31 paia di nervi spinali
12 paia di nervi cranici

Un **NERVO** è un insieme di fibre nervose (sensitive, motorie, mieliniche o amieliniche)

CLASSIFICAZIONE NERVI

Se le fibre che lo compongono sono:

- sensitive → **Nervo sensitivo**
- motorie → **Nervo motorio**
- dei due tipi → **Nervo misto**



Altra classificazione....

- *Nervi bianchi*: contengono un numero elevato di fibre mieliniche
- *Nervi grigi*: contengono un numero elevato di fibre amieliniche.

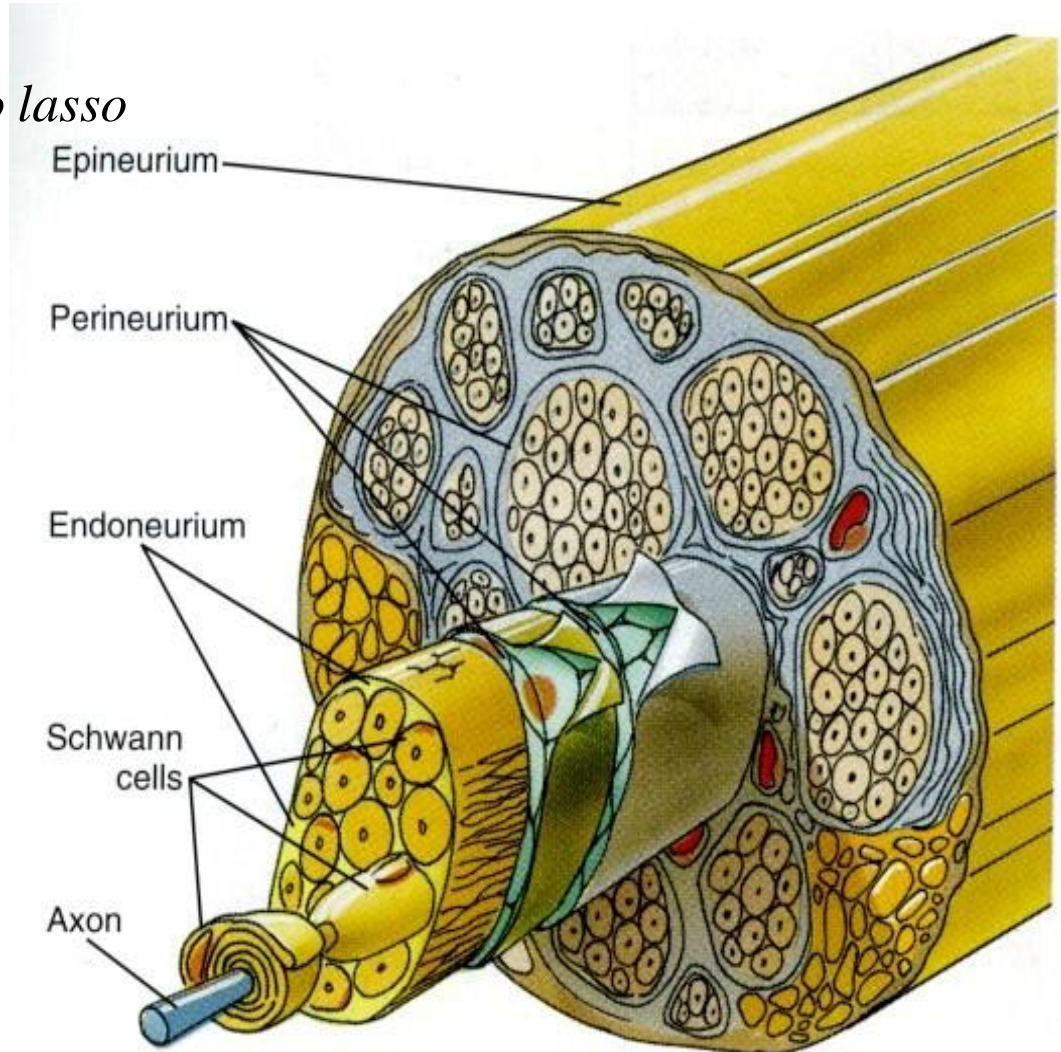
Esempi di fibre:

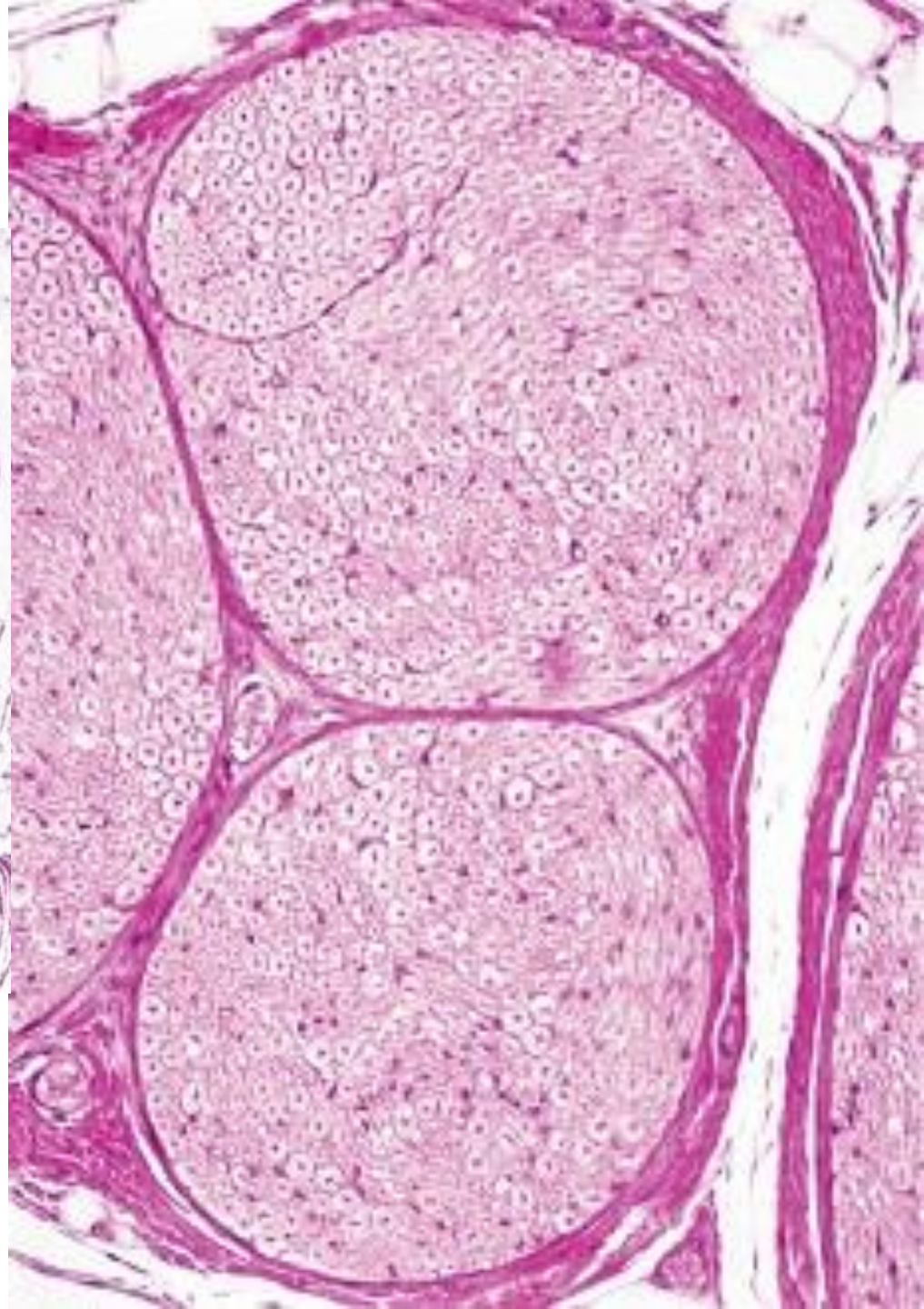
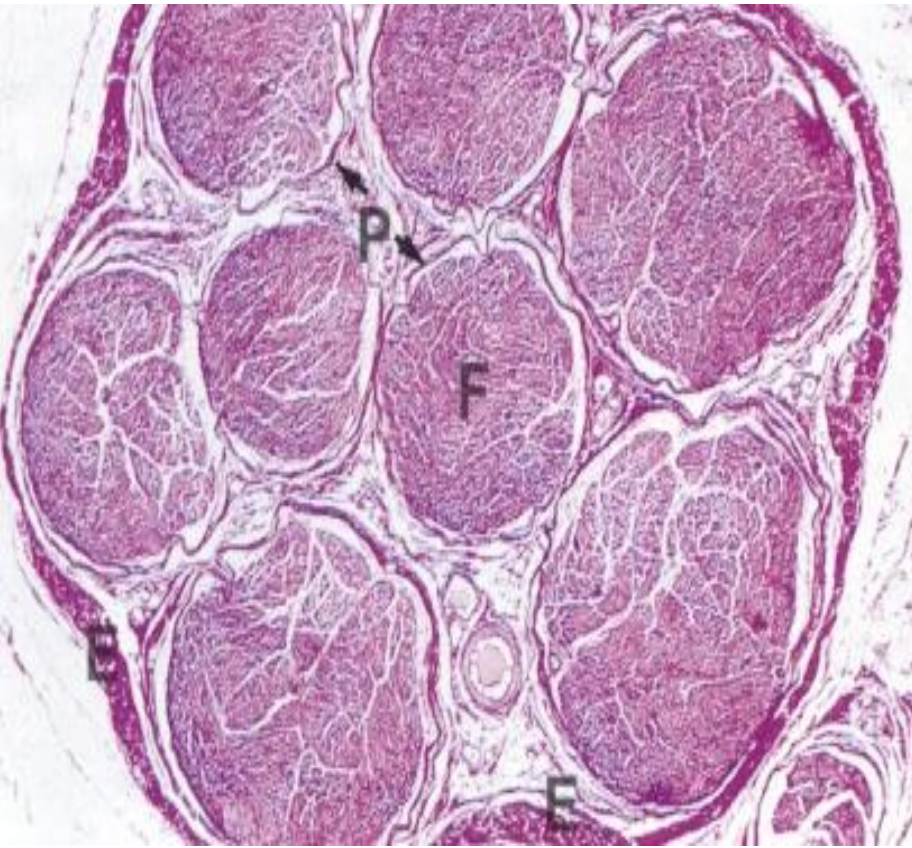
- fibre motrici hanno un grosso calibro e sono mielinizzate;
- fibre del sistema nervoso autonomo sono molto sottili, amieliniche o scarsamente mielinizzate;
- fibre dei nervi olfattivi sono sempre amieliniche

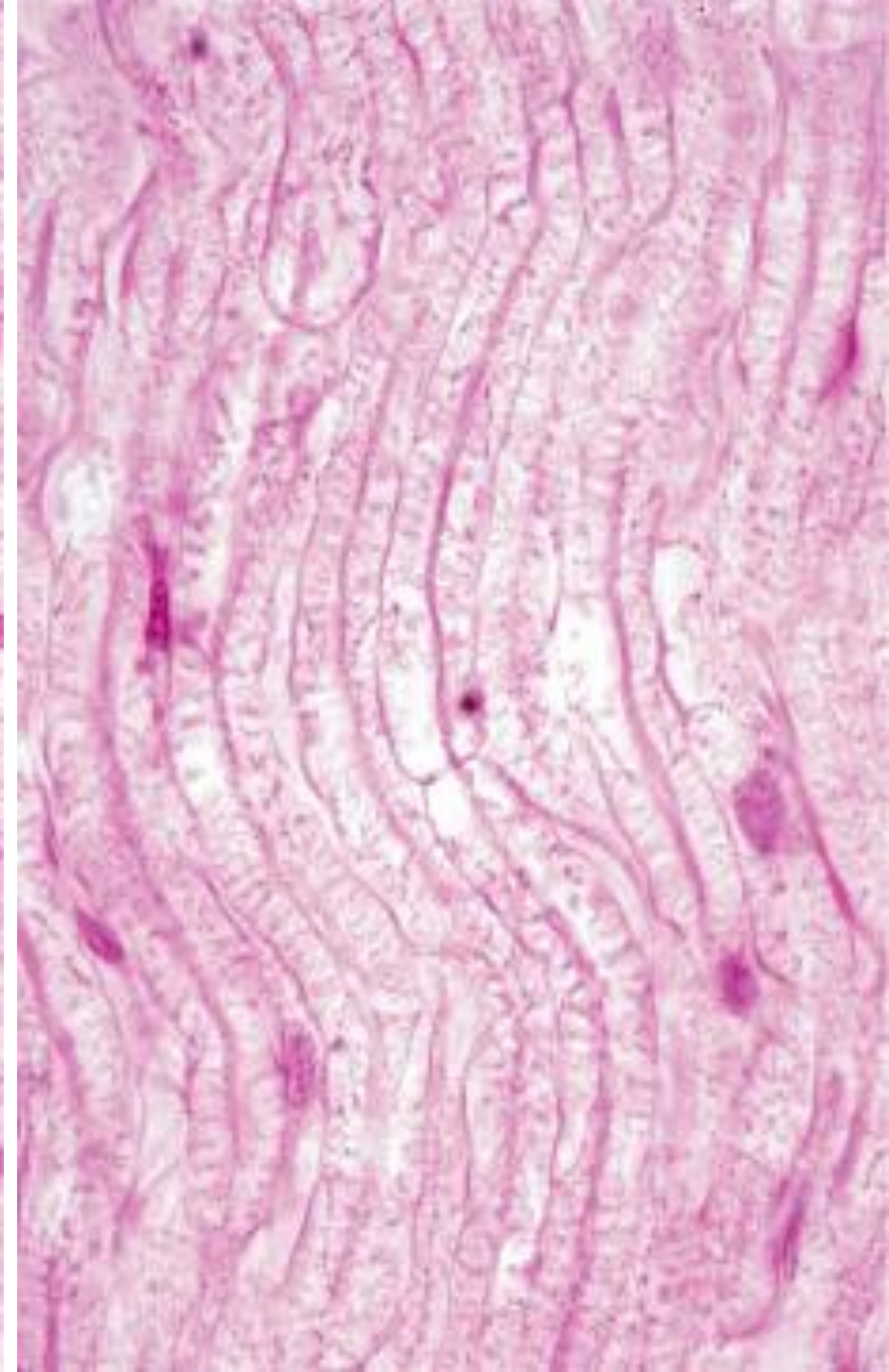
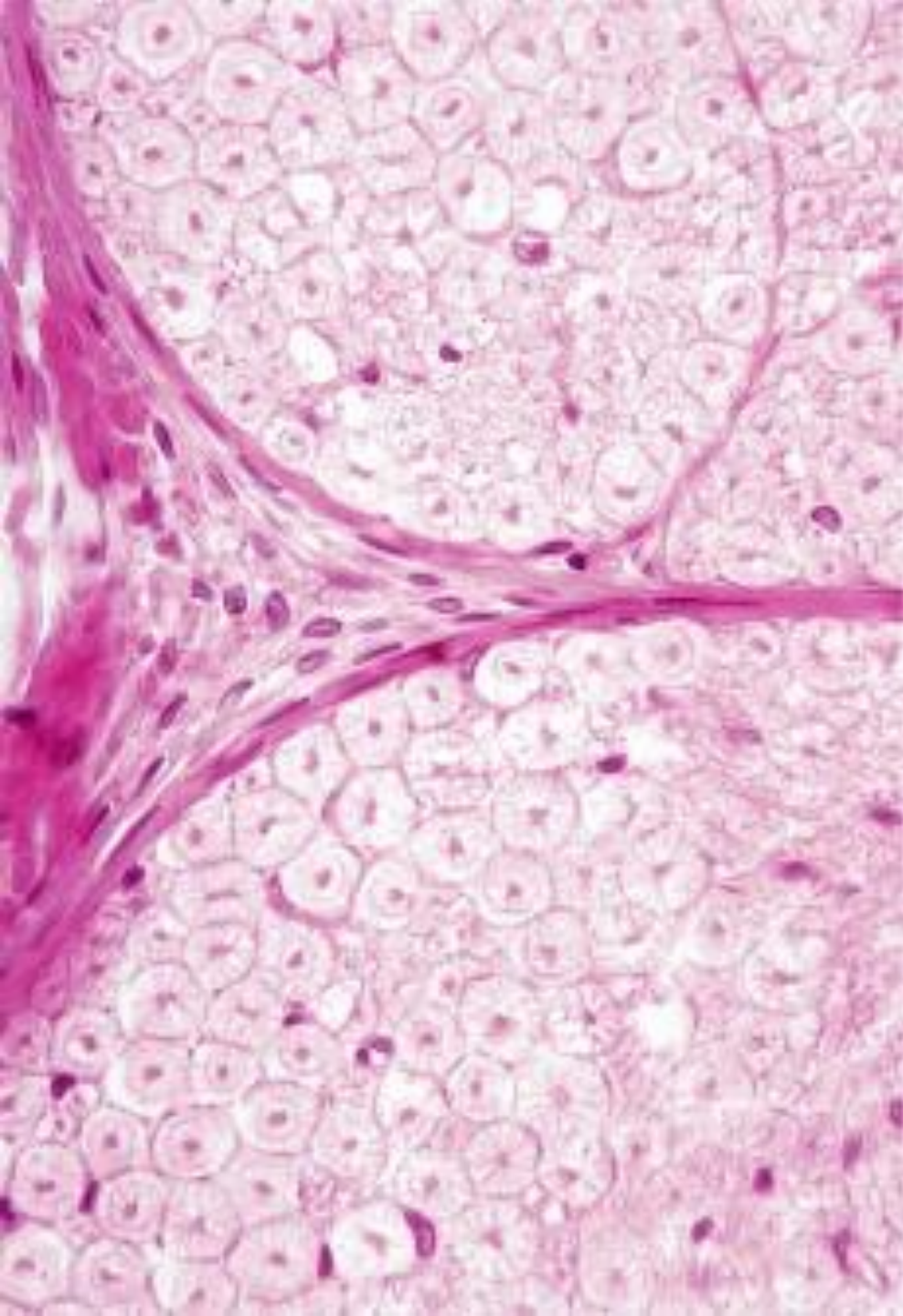
Epinevrio, *tessuto connettivo denso* che circonda il nervo

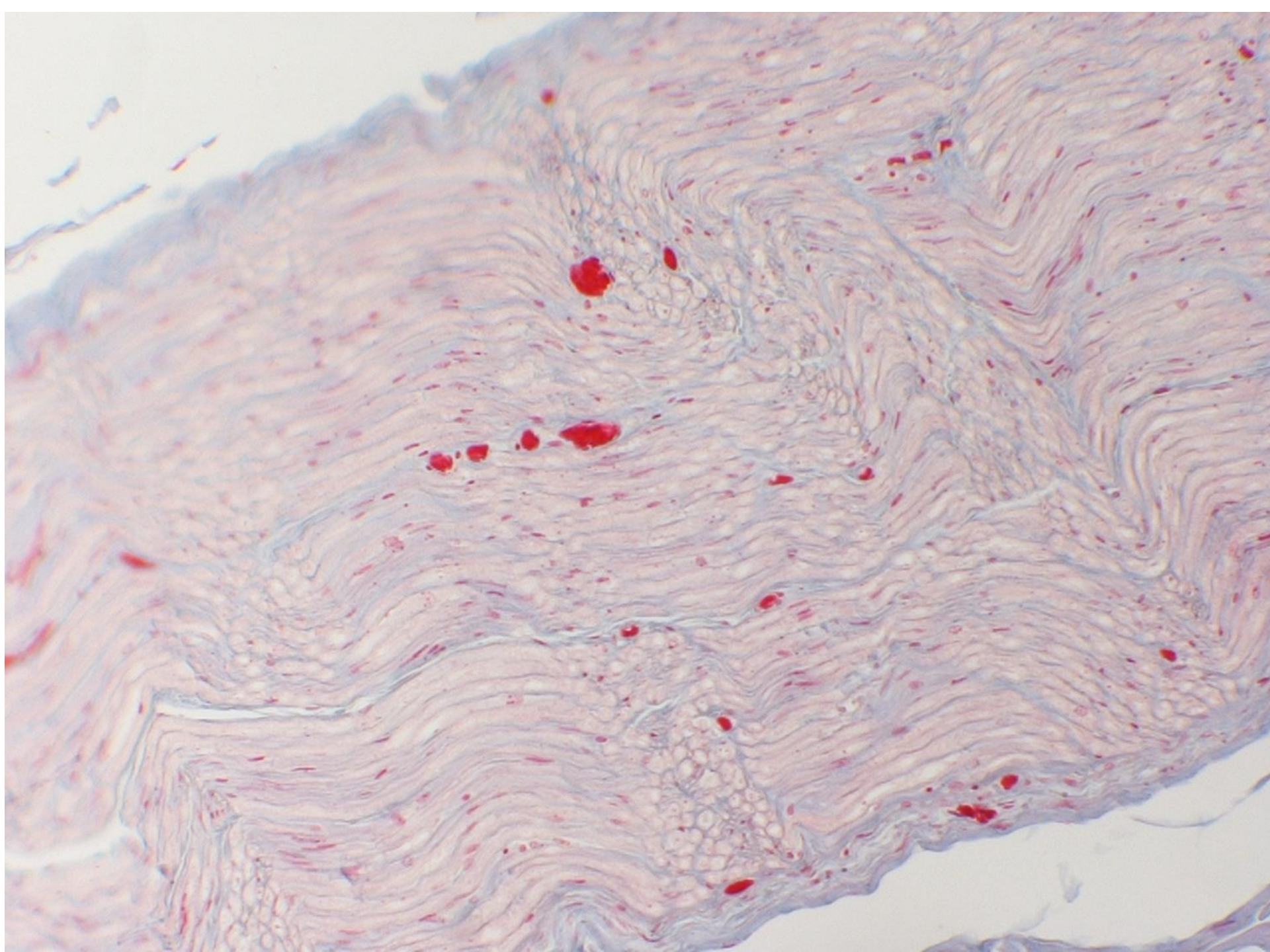
Perinevrio, *tessuto connettivo specializzato* (uno o più strati di cellule collegate tra loro da giunzioni occludenti) che svolge la funzione di barriera per la diffusione di metaboliti; contiene vasi

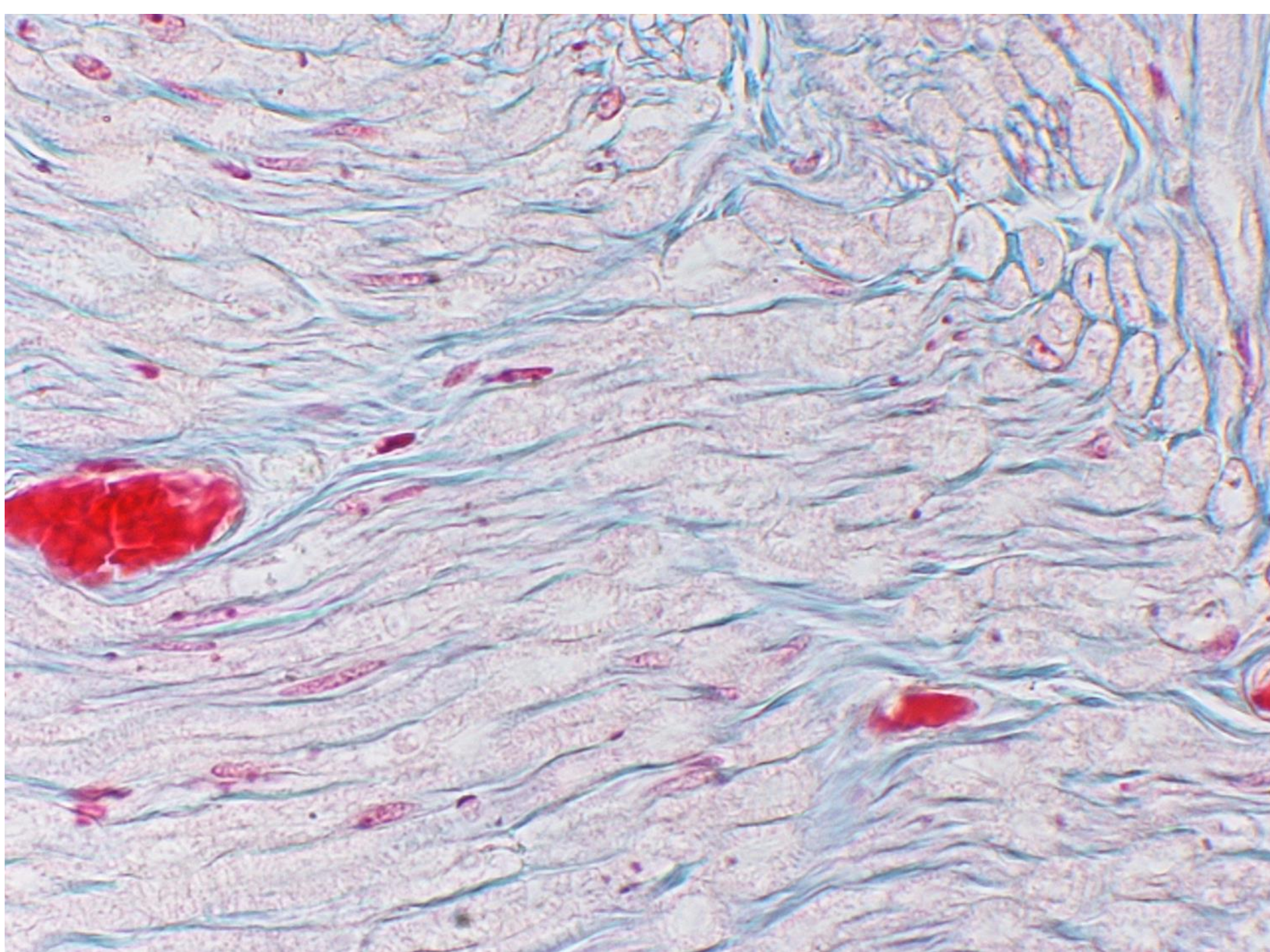
Endonevrio, *tessuto connettivo lasso*







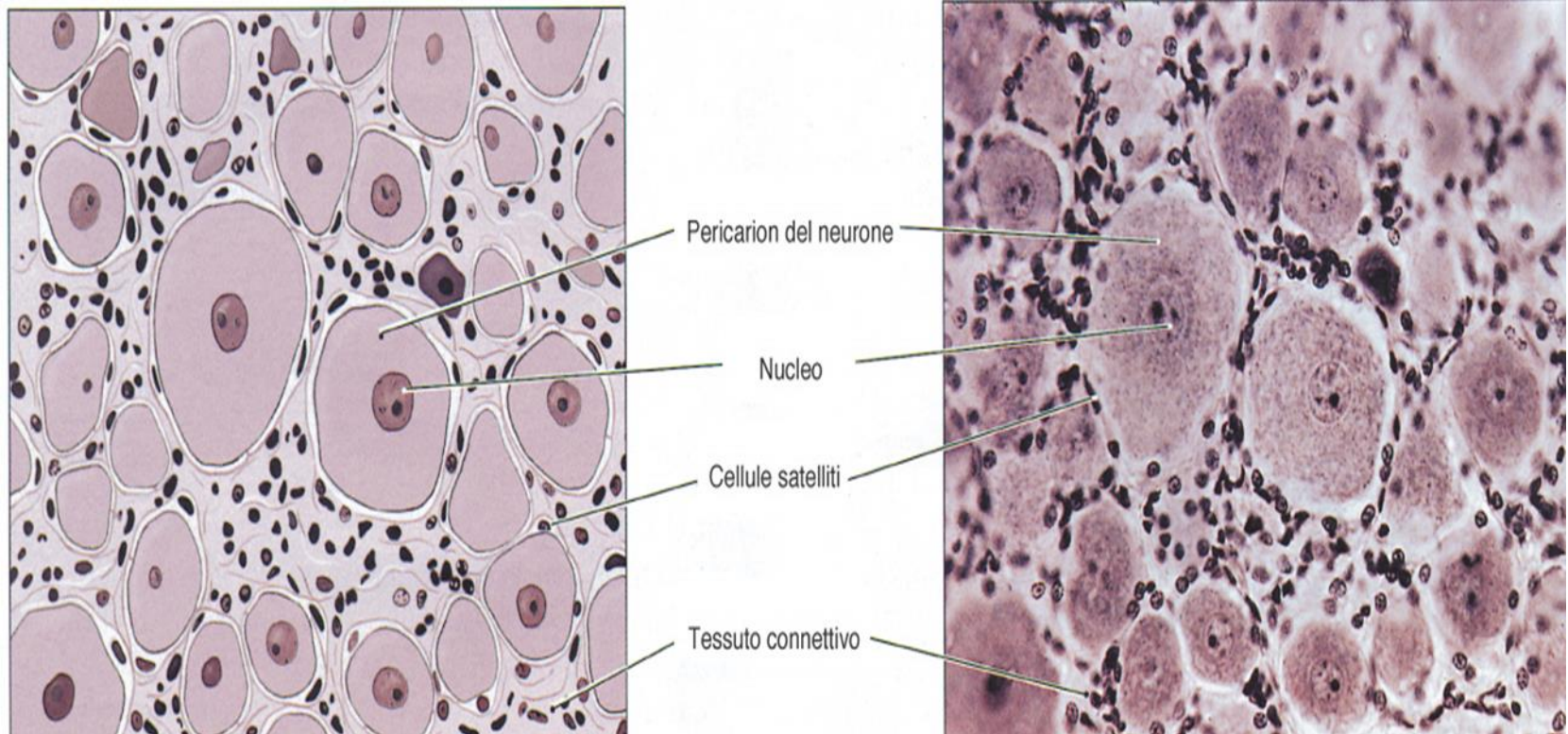




GANGLI: Centri di collegamento neuronale

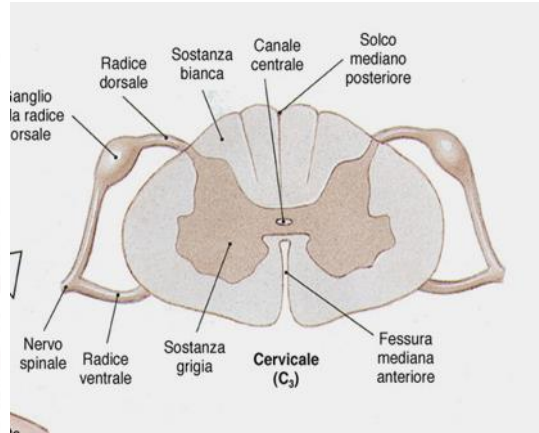
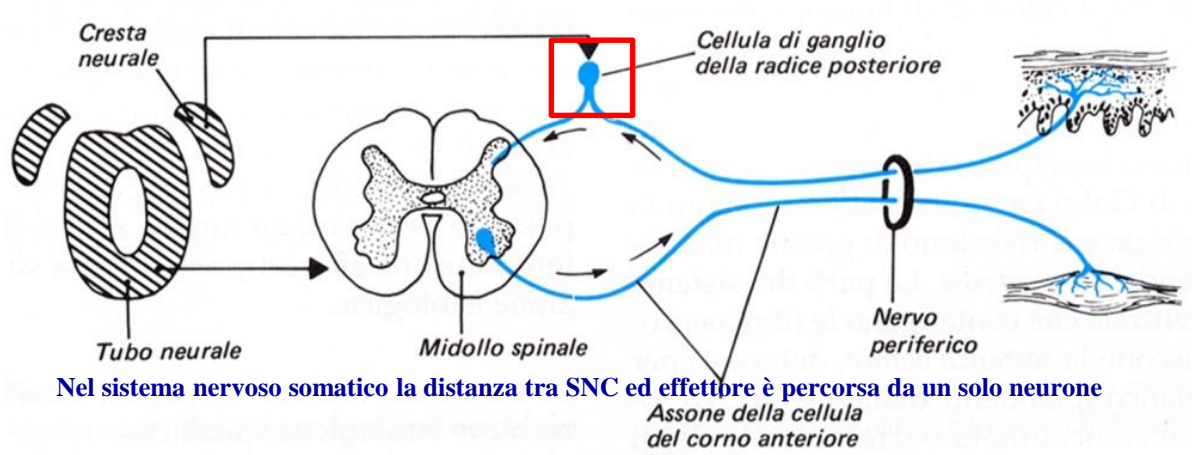
Sono costituiti da:

- Corpi cellulari di neuroni
- Cellule di sostegno (satelliti e di Schwann)
- Assoni
- Tessuto connettivo lasso fibroso

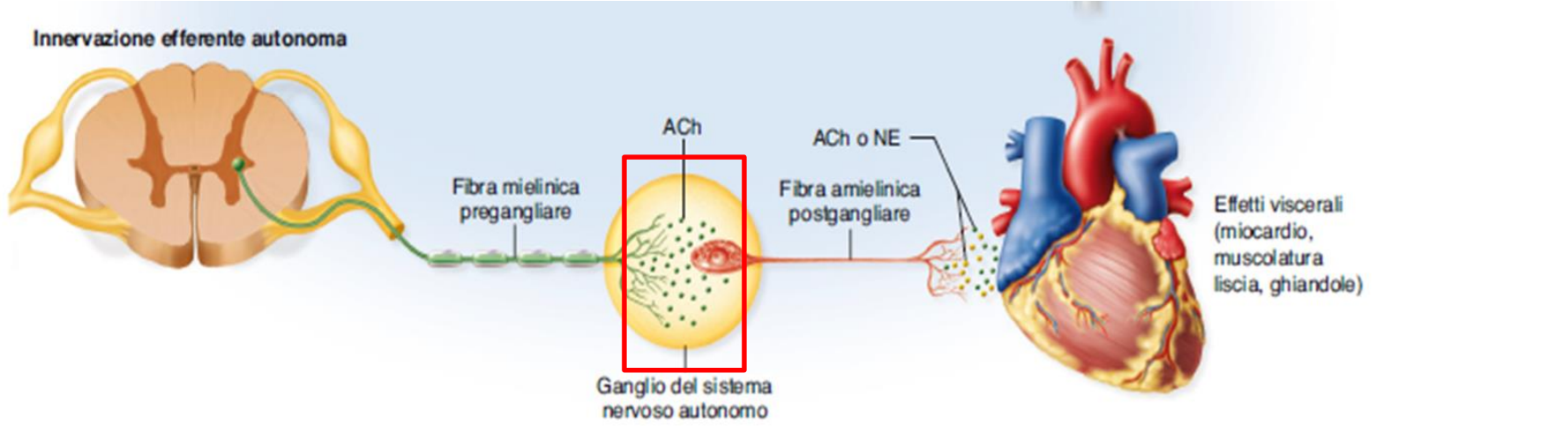


Tipi di gangli periferici:

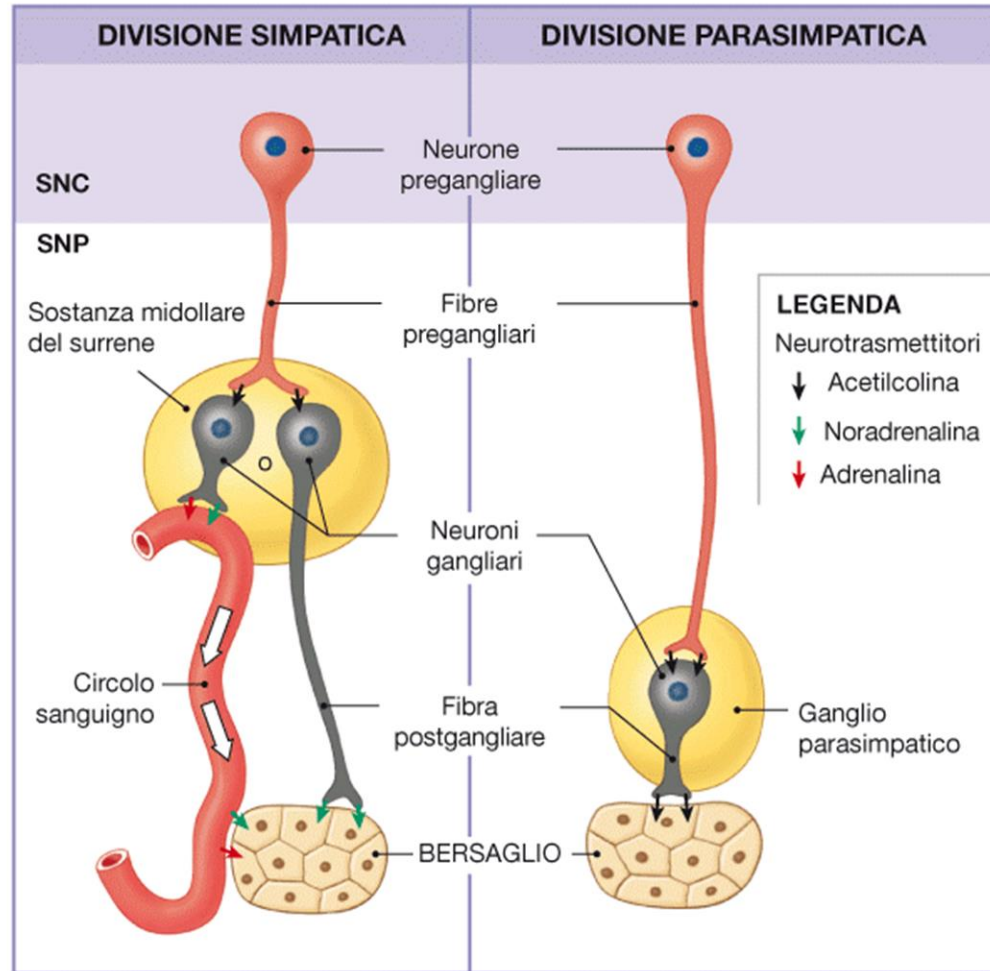
Gangli sensitivi, annessi a radici posteriori dei nervi cranici e spinali, contengono generalmente neuroni pseudounipolari



Gangli del SNA: *simpatici* (o ortosimpatici, vicini al midollo spinale) e *parasimpatici* (lontani dal midollo e vicini agli organi effettori), con neuroni multipolari

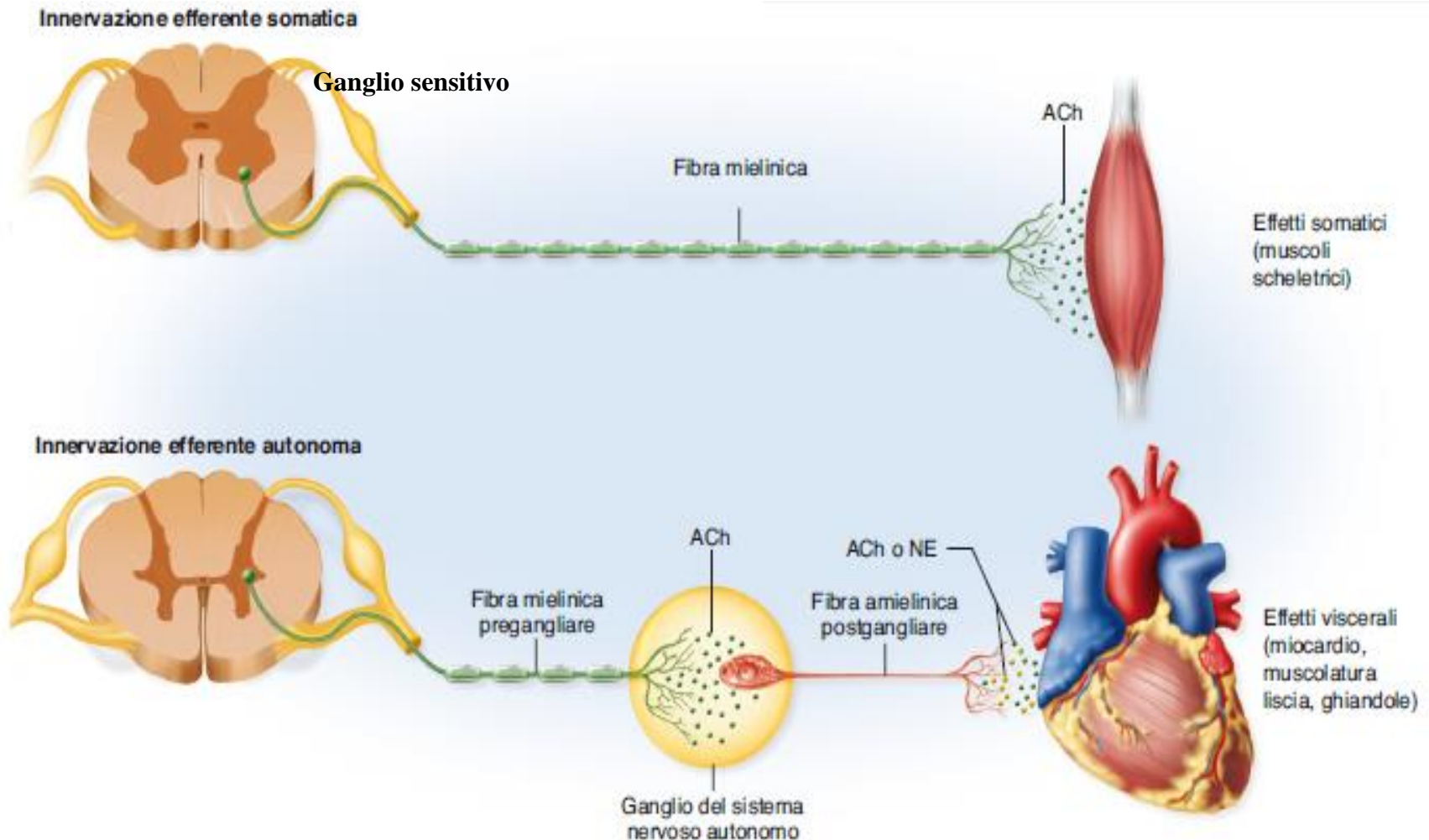


Gangli del SNA: *simpatici* (o ortosimpatici, vicini al midollo spinale, con fibra pregangliare breve) e *parasimpatici* (lontani dal midollo e vicini agli organi effettori con fibra pregangliare lunga)



Nel sistema nervoso somatico la distanza tra SNC ed effettore è percorsa da un solo neurone, nel SNA da due neuroni, uno pre-gangliare e l'altro post-gangliare

Nel sistema nervoso somatico la distanza tra SNC ed effettore è percorsa da un solo neurone, nel SNA da due neuroni, uno pre-gangliare e l'altro post-gangliare

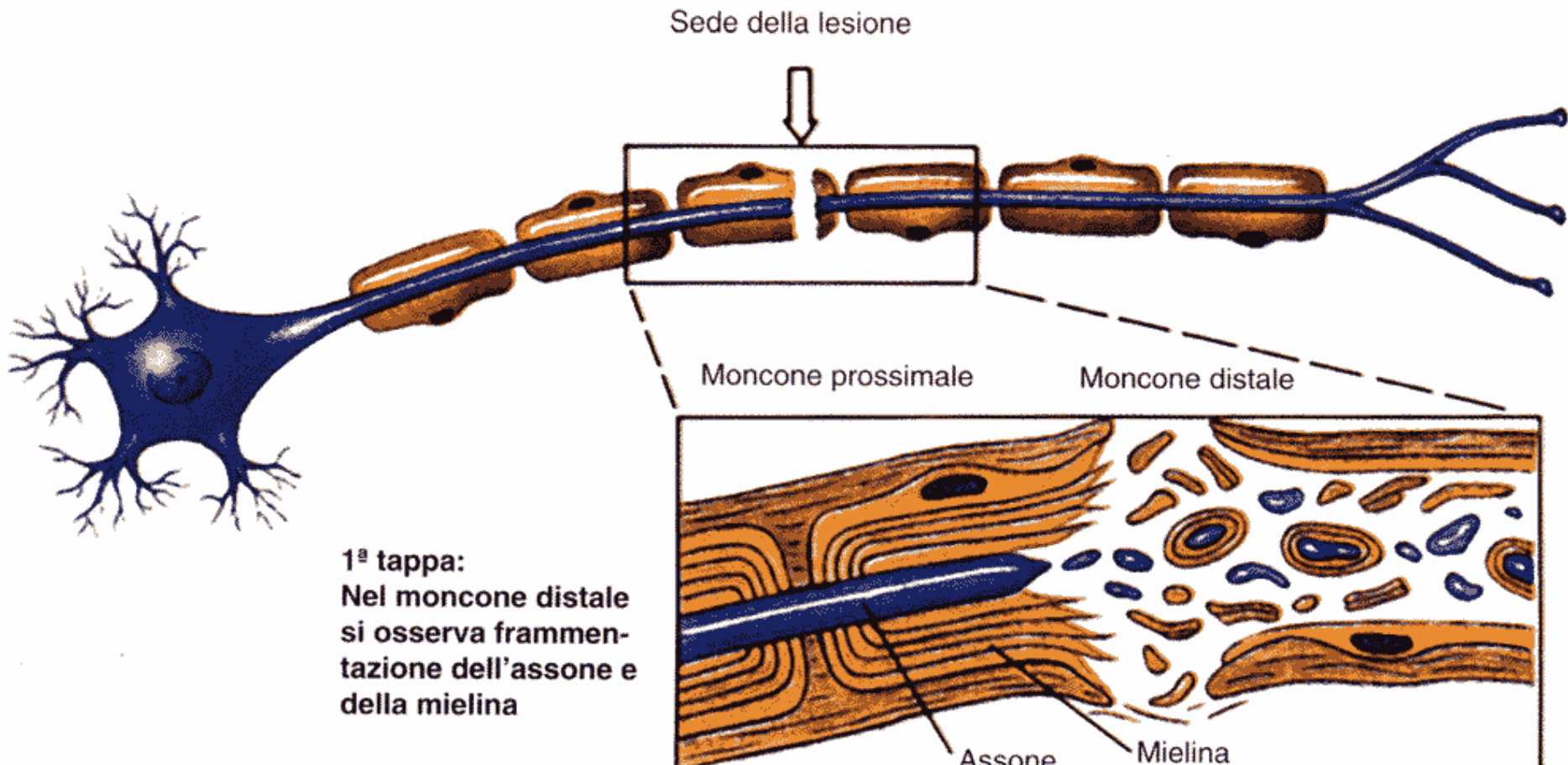


Degenerazione e rigenerazione

- All'inizio della vita postnatale, i neuroni perdono rapidamente e definitivamente la capacità di replicarsi
- *In seguito alla lesione di un assone, il soma è in grado di rigenerare il moncone periferico* (grazie al flusso assoplasmatico). Il processo riguarda solo gli assoni del SNP: nel SNC non si ha rigenerazione

Lesione (taglio o schiacciamento) dell'assone nel SNP

Degenerazione Walleriana: degenerazione del moncone distale dell'assone (per interruzione del trasporto assonico) e della guaina mielinica (si frammenta).



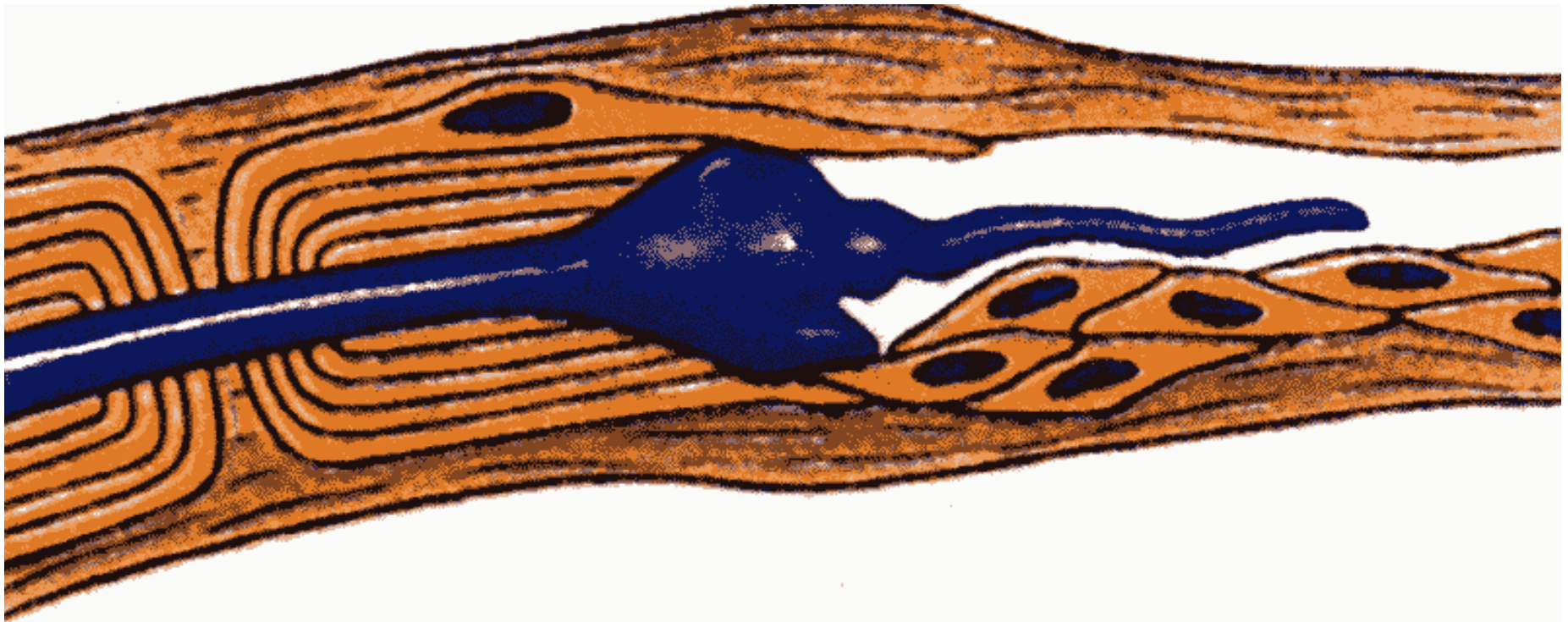
Rigenerazione nel SNP

- Le cellule di Schwann (3-4° giorno), si dividono stimulate da citochine, iniziano a formare un “tubo” cellulare per dirigere la rigenerazione
- I macrofagi fagocitano i detriti



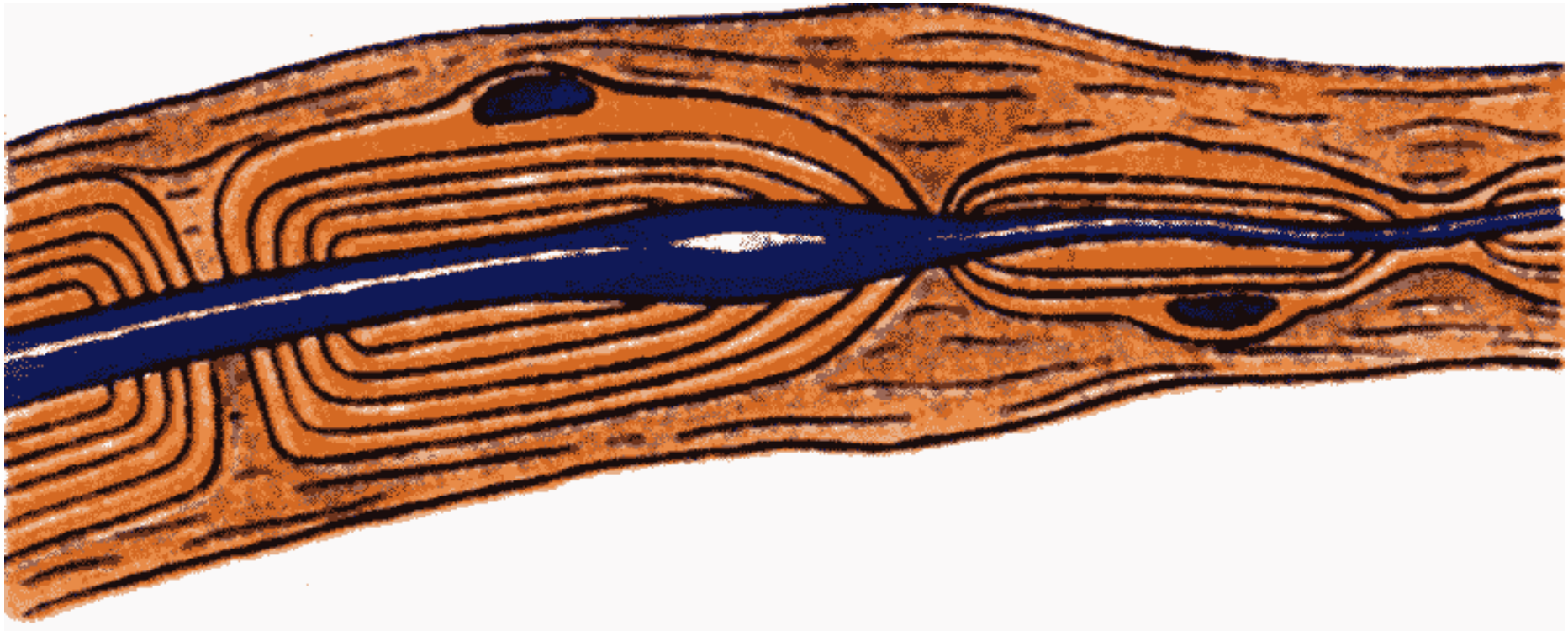
Rigenerazione 2

- L'assone emette numerose ramificazioni che si allungano distalmente (velocità di crescita: circa 3 mm al giorno)
- L'accrescimento dei prolungamenti è stimolato da fattori neurotrofici (NGF e altri) e guidato dal “tubo” o “cordone” formato dalle cellule di Schwann



Rigenerazione 3

- I prolungamenti si allungano verso il bersaglio periferico con cui formeranno sinapsi
- Il ristabilimento della funzione può avvenire anche dopo mesi se la parte distale è rimasta intatta e si possono verificare *errori* nelle riconessioni



Nel **sistema nervoso centrale la lesione dell'assone provoca la morte degli oligodendrociti per apoptosi**; le cellule della glia (astrociti) formano una **cicatrice gliale** che impedisce la ricrescita dell'assone.